

L'IRRADIATION PARTIELLE DU SEIN ET LE RÔLE DE LA CURIETHÉRAPIE : une nouvelle approche thérapeutique pour les carcinomes mammaires de bon pronostic

N. JANSEN (1), P. NICKERS (2), J-M. DENEUBOURG (3)

RÉSUMÉ : Après chirurgie conservatrice, les patientes atteintes d'une néoplasie mammaire de bon pronostic peuvent être traitées par irradiation partielle du sein. Ce nouveau traitement remplace alors la radiothérapie adjuvante classique intéressant l'ensemble du sein. Différentes techniques d'irradiation partielle sont décrites, mais la curiethérapie interstitielle est la plus fréquemment rapportée. Cette approche, par ailleurs bien tolérée, permet de raccourcir de manière drastique la durée du traitement. Des premiers résultats encourageants ont été rapportés. Comparables aux meilleurs résultats obtenus après radiothérapie classique, ils ne peuvent être observés qu'en sélectionnant rigoureusement les candidates et en offrant une technique très précise tant d'imagerie tridimensionnelle préparatoire que d'implantation des sources radioactives.

MOTS-CLÉS : *Irradiation partielle du sein - Radiothérapie - Curie-thérapie - Traitement adjuvant - Néoplasies mammaires*

PARTIAL BREAST IRRADIATION : THE ROLE OF BRACHYTHERAPY. A NEW TREATMENT OPTION FOR EARLY BREAST CANCER

SUMMARY : Early breast cancer can be treated by conservative surgery followed by partial breast irradiation. This recent treatment replaces classical external beam whole breast radiotherapy. Several techniques are available but most experience does exist with interstitial catheter based brachytherapy. This well tolerated treatment shortens the treatment time and offers a good local control and cosmetic outcome, comparable to the best classical treatments, as confirmed by the first published results. These good results can only be obtained by rigorous patient selection and very precise 3D imaging and source implantation techniques.

KEYWORDS : *Partial breast irradiation - Radiotherapy - Brachytherapy - Early breast cancer - Adjuvant treatment*

INTRODUCTION

La place de la radiothérapie externe comme traitement adjuvant des cancers mammaires de bon pronostic est à ce jour unanimement reconnue. Depuis plus que vingt ans, l'irradiation de toute la glande, éventuellement élargie aux aires ganglionnaires, permet de proposer un traitement conservateur le plus souvent bien toléré, pour les tumeurs de volume modéré (1, 2).

Une étape importante de la radiothérapie adjuvante du sein a été la recherche de la dose optimale à délivrer : ainsi un surdosage du lit chirurgical d'au moins 15 Gray (Gy) par radiothérapie externe ou par curiethérapie en lent débit de dose (LDD) réduit de moitié le risque de récurrence locale (8). Sur base d'une étude européenne randomisée sur plus de 5.000 patientes, l'intérêt d'un surdosage semble majeur pour celles de moins de 50 ans avec un bénéfice moindre pour la population plus âgée (3). L'intérêt d'un surdosage peut s'accroître en cas de marges de résection chirurgicales insuffisantes (≤ 2 mm) ou d'une composante tumorale intracanalair importante. Enfin, la même étude montre une tendance en faveur d'un meilleur contrôle local par curiethérapie (3), probablement en rapport avec la précision particulière de la méthode.

L'évolution des volumes cibles irradiés a été une seconde voie de progrès. Ainsi les aires ganglionnaires axillaires, sus-claviculaires et mammaires internes sont traitées en fonction de différents facteurs de risque (4), alors que, depuis plus que 20 ans, le sein a toujours été irradié dans son entièreté. L'approche est prudente, mais dans quelle mesure les tumeurs découvertes à des stades de plus en plus précoces nécessitent-elles encore des traitements de l'ensemble de la glande mammaire, avec toute la toxicité potentielle liée à l'irradiation d'un large volume cible ?

Cet article relate donc les possibilités de l'irradiation partielle du sein (IPS) puisque après chirurgie conservatrice exclusive, 76% à 85% des récurrences locales apparaissent dans le même quadrant que la tumeur primaire (1, 6). L'approche thérapeutique est certes nouvelle et l'on ne dispose pas encore d'un suivi à 10 ans, les récurrences pouvant se présenter au-delà. Il en va de même pour les effets secondaires tardifs, principalement esthétiques (5). Comme pour le surdosage du lit chirurgical, la curiethérapie et la radiothérapie externe peuvent être utilisées même si la faveur de nombreuses écoles va à la curiethérapie pour sa précision balistique.

L'impact potentiel de ce nouveau concept pourrait être considérable, car plus d'un quart de tous les traitements réalisés dans un service de radiothérapie est consacré à la pathologie mammaire. Ainsi, grâce aux programmes de dépistage et à la qualité de la chirurgie sénologique,

(1) Chef de clinique adjoint, (2) Chef de clinique, (3) Chef de service, Service de radiothérapie-oncologie, CHU Sart Tilman

une proportion significative des patientes sera candidate à l'IPS (7). Manquent encore les données à propos de l'impact psychologique, supposé positif, de ces adaptations thérapeutiques.

DU TRAITEMENT CLASSIQUE À L'IPS

Des comparaisons prospectives randomisées avec un recul suffisant entre les traitements classiques et l'IPS n'existent pas encore. Il convient tout d'abord de rapporter les résultats de la radiothérapie adjuvante classique à la chirurgie. Avec un recul de 20 ans, le contrôle local est de 92 % (1). Les études récentes avec surdosage du lit chirurgical indiquent des taux de contrôle à 5 ans plus élevés encore : ainsi Romestaing et al., rapporte un taux de 96,4% avec surdosage contre 95,5% sans surdosage ($n=1024$, $p=0.044$) (33). L'étude EORTC signale sur 5.569 patientes, un taux de 95,7% avec surdosage, contre 93,2% sans surdosage ($p=0.0001$) (3, 8).

Les avantages balistiques de l'IPS ne devraient cependant pas autoriser une réduction du contrôle local, surtout quand il existe un lien avec la survie (9). Ainsi, une méta-analyse récente portant sur plus de 8.000 patientes a démontré une réduction relative de mortalité de 8,6% après radiothérapie adjuvante (10). Un dilemme persiste pourtant dans toute l'histoire de la radiothérapie : faut-il traiter de plus grands volumes cibles au prix d'une toxicité plus élevée, ou réduire ceux-ci sur base d'une meilleure définition du volume de la zone à traiter pour y délivrer des doses plus élevées ?

LES TECHNIQUES D'IPS

Les pionniers de l'IPS ont utilisé la curiethérapie interstitielle, et nous disposons d'un suivi de 7 ans. Ce traitement consiste à traiter les tissus, en plaçant en leur sein de nombreux guides dans lesquels viendront s'insérer la ou les sources radioactives, pour une durée déterminée. Cette dernière est probablement la technique la plus conformationnelle puisqu'elle s'adapte au mieux au volume cible (11).

La deuxième technique d'IPS est l'application d'un ballon dans la cavité de résection (Mammosite®). La source radioactive est projetée au sein de ce ballon et la dose est prescrite à 1 cm de sa surface. Il s'agit d'un système très simple grevé cependant de points faibles : l'impossibilité d'adapter la forme de la région irradiée à celle du volume cible et le risque d'un placement trop superficiel, exposant la peau à une dose trop élevée.

La troisième technique pourrait consister en l'implantation permanente de grains radioactifs dans et en contact avec le volume cible. La méthode est bien connue pour le traitement des néoplasies prostatiques. Réalisée en hôpital de jour, elle offre l'avantage de la rapidité. La radioprotection est facilitée par l'utilisation d'isotopes émettant des rayonnements de très faible énergie. Des protocoles d'implantation stéréotaxiques de grains radioactifs, qui utilisent un pré-plan dosimétrique détaillé et basé sur l'imagerie tridimensionnelle (IRM ou CTscan), sont actuellement en développement dans notre service. Au Canada, une première série de patientes déjà traitées de la sorte a été rapportée (12).

La radiothérapie externe est également en cours d'étude.

En technique peropératoire, un cône vecteur de radiations est placé en contact avec le volume cible, immédiatement après la résection de la tumeur. Cet applicateur est connecté à un accélérateur linéaire mobile, délivrant une dose de photons ou d'électrons. Ce traitement peut être utilisé comme surdosage par anticipation à une radiothérapie externe. Il nécessite cependant une infrastructure adaptée et onéreuse (accélérateur mobile, radioprotection supplémentaire en salle d'opération) et, se base, sur un diagnostic pathologique incomplet, même si les premiers résultats sont pourtant prometteurs (13).

La radiothérapie externe, de manière plus classique, peut être différée par rapport à la chirurgie. Ainsi, l'irradiation conformationnelle (14) ou encore, l'irradiation en modulation d'intensité (IMRT), permettent de mieux cibler des volumes plus petits tout en diminuant encore l'irradiation, même partielle, du cœur et des poumons. Les premiers résultats sont rapportés sur un petit nombre de patientes, tandis que le problème majeur de ces techniques, consiste à tenir compte du mouvement du volume cible, en fonction du cycle respiratoire.

LES RÉSULTATS ACTUELS DE L'IPS

Les études de phase I-II ont étudié au total plus de 900 patientes, avec pour certaines un recul de 7 ans. Les résultats à 2 ans de suivi moyen d'IPS par radiothérapie externe ou peropératoire montrent un taux de récurrence de 0%. (36). L'IPS par curiethérapie interstitielle arrive à un taux de récurrence de 0 à 8%, allant jusqu'à 37% pour les études sans critères d'inclusion stricts (marges de résection positives ou de moins de 2 mm, composante intracanalair importante) (15, 37, 38, 39).

LES AVANTAGES THÉORIQUES DE L'IPS PAR CURIETHÉRAPIE INTERSTITIELLE

TRAITEMENT DE COURTE DURÉE

Un traitement classique, consiste en une simulation préparatoire à la radiothérapie, une étape de dosimétrie, un délai variable de prise en charge aux accélérateurs, et, environ 5 semaines de traitement, comprennent environ 25 fractions. Si un surdosage est décidé, une deuxième simulation s'impose, et la durée totale du traitement se rapproche alors de 7 semaines. Les données radiobiologiques (16) restent cependant en défaveur de traitements trop prolongés. Une étude récente portant sur plus de 6.000 patientes a même souligné l'impact négatif sur la survie en cas de délais longs de prise en charge (17). De plus, environ 35 visites à l'hôpital seront nécessaires (consultation, simulation, CT scan de repérage, séances d'irradiation...) et, il va de soi qu'un traitement classique aussi long puisse s'accompagner d'un impact négatif sur la qualité de vie de la patiente (état psychologique, retrait temporaire de la vie active avec toutes les conséquences sur l'emploi, répercussions sur la vie familiale...) (18).

A l'opposé, l'IPS par curiethérapie est un traitement beaucoup plus court et ne demandera à la patiente que quelques jours de collaboration. Elle pourra s'insérer de manière avantageuse entre la chirurgie et une éventuelle chimiothérapie.

Des différentes techniques de curiethérapie, l'implantation de grains radioactifs sera probablement le traitement le plus aisé, puisque réalisable dans le cadre de l'hospitalisation d'un jour.

RÉDUCTION DU VOLUME MAMMAIRE TRAITÉ ET DES ORGANES À RISQUE IRRADIÉS

En diminuant de manière drastique les volumes irradiés, les éventuels problèmes aigus de dermite douloureuse des plis sous mammaires inhérents à la radiothérapie de glandes plus volumineuses sont réduits par l'IPS. Il en est de même des volumes cardiaques et pulmonaires concernés. Bien que l'irradiation du cœur soit bien tolérée à court terme, l'incidence d'événements coronariens aux longs cours pourraient être responsables d'une diminution du gain en survie induit par le traitement adjuvant lui-même (19). Ce risque sera d'autant plus élevé qu'une chimiothérapie cardiotoxique préalable (adriamycine ou autres dérivés) aura été administrée (20).

L'IPS par radiothérapie externe n'annule pas complètement l'irradiation pulmonaire inhé-

rente à la radiothérapie externe, suite à la conformation de la paroi thoracique en forme de courbe dans deux axes perpendiculaires. La curiethérapie diminuera de la manière la plus simple le volume de parenchyme pulmonaire irradié (21). Les risques d'induction de tumeurs secondaires dans ce parenchyme ainsi que dans le sein controlatéral, restent faibles (22).

DOSE LOCALE ÉLEVÉE

En radiothérapie externe, la dose classiquement délivrée à l'ensemble du sein est de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy. La courbe dose-réponse ne plafonne certes pas à 50 Gy et pour chaque 15 Gy ajoutés, le risque de récurrence locale diminue par un facteur 2 (6). C'est le principe du surdosage du lit chirurgical. Cependant, dépasser 50 Gy à l'ensemble du sein et 65 Gy au niveau de la zone de surdosage expose à un risque significatif de fibrose (23).

Les volumes traités par IPS sont plus petits, et n'incluent en général pas de structures radiosensibles ou vitales, telles le cœur, le poumon ou la peau. Pour autant qu'on se limite à traiter des volumes réduits, mais délimités de manière précise, des doses plus élevées pourront être délivrées sans augmenter le risque de toxicité. En pratique, la dose rapportée sera la dose minimale délivrée au pourtour du volume cible, tandis qu'à l'intérieur de ce dernier, plusieurs zones pourront recevoir jusqu'à 150 ou 200% de la dose prescrite. Cette inhomogénéité locale à l'intérieur de la glande mammaire est propre à la curiethérapie et contribue à augmenter la probabilité de contrôle puisque des clones cellulaires malins pourront recevoir des doses supérieures à celle prescrite. L'impact thérapeutique de ce phénomène n'a pourtant pas encore été quantifié pour l'IPS, mais on comprendra donc mieux pourquoi l'analyse des histogrammes dose-volume (DVH) est fondamentale (24).

LA SÉLECTION DES PATIENTES

L'IPS devrait être réservée aux patientes présentant une tumeur de bon pronostic, à faible risque de reliquats tumoraux, en dehors du volume cible défini à partir des analyses anatomopathologiques publiées (7). Nous reprenons ici quelques critères de sélection :

L'ÂGE

L'âge constitue pour l'instant le facteur de risque de récurrence locale le plus important. Il est probablement corrélé à d'autres facteurs discutés plus loin (grade histologique, degré de nécrose tumorale, invasion lympho-vasculaire,

composante intra-canalair importante,...). Ainsi, les patientes de moins de 40 ans présentent deux fois plus de risque de récidiver (6). La tendance est donc de ne pas proposer l'IPS aux personnes jeunes, par exemple en dessous de 50 ans, voire 40 ans.

LE GRADE HISTOLOGIQUE

Le grade semble influencer le risque de récurrence locale, bien que les différences observées se limitent à des récurrences plus tardives pour les tumeurs de grade I et II. Il n'est cependant pas certain que le grade soit un facteur de risque indépendant (25), et ce paramètre ne semble donc pas devoir être retenu pour la sélection des patientes.

LA TAILLE DE LA TUMEUR

La taille tumorale n'est pas un facteur de risque indépendant et les taux de récurrence locale ne sont pas différents pour les T1 ou les T2. Il faudra par contre limiter le diamètre maximal de la tumeur initiale à 30 mm pour d'autres raisons : en ajoutant à ce diamètre les marges de résection chirurgicale et de sécurité en radiothérapie, le volume cible commence à se rapprocher du volume de l'ensemble du sein et l'IPS perd alors ses avantages.

LE TYPE DE TUMEUR

La plupart des tumeurs sont de type canalaire. Il existe également des tumeurs tubulaires, en général de meilleur pronostic et qui peuvent donc être admises pour l'IPS. Une controverse existe pour l'inclusion des tumeurs lobulaires jugées souvent plus agressives et multifocales. Leur pronostic à long terme ne semble pourtant pas fort différent (26), suite probablement à une radiosensibilité accrue et elles ne devraient donc probablement pas constituer un critère d'exclusion.

L'INVASION LYMPHO-VASCULAIRE PÉRITUMORALE ET GANGLIONNAIRE

L'invasion lympho-vasculaire est un facteur de risque de récurrence locale (27) et devrait en principe être un critère d'exclusion. Ainsi l'infiltration de ganglions axillaires signifie que le trajet entre la tumeur initiale et ces ganglions est probablement à risque de récurrence alors qu'il n'est pas nécessairement incluible dans le volume cible de l'IPS.

LA COMPOSANTE INTRACANALAIRE

Une composante intracanalair importante (EIC 'Extensive Intraductal Component') et supérieure à 25% du volume de la tumeur

expose à une probabilité importante de reliquats tumoraux à distance de la tumeur initiale et à un taux de récurrence locale supérieur à 10% (28). L'EIC est en conséquence une contre indication à l'IPS.

LES MARGES DE RÉSECTION

Des marges chirurgicales positives sont également une contre-indication. Le risque de récurrence locale après traitement conventionnel est au moins deux fois plus élevé pour des marges de moins de 2 mm (6).

En cas de marges réduites, mais supérieures à 2 mm, on pourra délivrer des doses plus élevées, par analogie à l'étude randomisée portant sur plus de 5.000 patientes ayant démontré l'intérêt d'un surdosage du lit tumoral lors d'un traitement conventionnel (29). Des facteurs de risques supplémentaires, tels la présence de carcinome lobulaire ou de composante intracanalair, amèneront aussi à tenter de délivrer des doses de radiations plus élevées.

L'IMPORTANCE DE LA QUALITÉ DE LA CHIRURGIE ET DE L'ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE

En référence aux paragraphes précédents, on comprendra l'importance d'une chirurgie oncologique de qualité dont nous soulignons quatre principes majeurs (30) :

- une dénomination correcte avant chirurgie de la localisation, de la forme et des dimensions de la lésion tumorale (dessin, imagerie...).

- une chirurgie standardisée qui trouvera le meilleur compromis entre des marges de résection négatives tout en respectant au mieux l'esthétique du sein.

- l'orientation de la pièce de résection dans les 3 axes, en utilisant des fils, des marqueurs et/ou de l'encre de différentes couleurs.

- le marquage de la cavité de résection par des clips détectables lors d'un CT scan et/ou IRM. Idéalement, les 6 pôles de la cavité de résection devraient être délimités. Des clips chirurgicaux, des marqueurs en or (ou autres métaux) de différentes formes (grain, fil spiralé...) sont disponibles dans ce but (31).

La prochaine étape est une analyse très détaillée par l'anatomopathologiste des marges de résection, en mesurant dans les 3 axes la distance de sécurité entre le bord de résection et l'extrémité de la dernière composante tumorale. D'autres paramètres ont déjà été mentionnés dans les paragraphes précédents.

LA DÉFINITION DU VOLUME CIBLE

Une approche simpliste serait de considérer la cavité de résection et d'y ajouter une marge de sécurité standardisée dans les 3 axes. Malheureusement, cette cavité n'est qu'un indicateur de la localisation initiale de la tumeur et les marges de sécurité chirurgicales diffèrent souvent d'un pôle à l'autre de la tumeur. Il faudra en pratique adapter les marges de sécurité de radiothérapie en fonction des marges déjà prises par le chirurgien dans les 3 axes, mais là, réside toute la difficulté.

COMMENT ADAPTER LES MARGES ?

L'irradiation adjuvante aux doses préconisées stérilise les reliquats tumoraux microscopiques dont la fréquence diminue avec la distance du bord externe de la tumeur. Les études de Holland et al. (32) ont ainsi montré que même à 2 cm de la tumeur le risque n'est pas nul. Il faudra donc limiter arbitrairement les niveaux de sécurité pris, en sachant qu'en radiothérapie classique, 50 Gy diminuent le risque de récurrence de 75% et que 16 Gy complémentaires diminuent encore ce risque de 13% (1, 3, 33). Pour les tumeurs de faible agressivité, on pourrait proposer une marge totale (marge chirurgicale plus marge d'IPS) de 20 mm (34).

Ces marges doivent être établies avec sagesse et une collaboration entre le chirurgien, l'anatomopathologiste et le radiothérapeute-oncologue est primordiale.

L'IDENTIFICATION DU VOLUME CIBLE PAR IMAGERIE 3D

La définition des marges de sécurité en radiothérapie se base sur les données chirurgicales, anatomopathologiques et, enfin, sur l'imagerie médicale du sein opéré (CT Scan et IRM). Les images sont importées dans le système de planification de dose de radiothérapie externe ou de curiethérapie, puis analysées dans les trois dimensions de l'espace. Les volumes cibles sont alors contourés. Ainsi, la peau du sein, l'ensemble du sein (si on désire calculer les histogrammes doses-volumes de glande irradiée), le poumon homolatéral et la cavité de résection sont dessinés pour ensuite définir le volume cible clinique (CTV : comprenant la cavité chirurgicale avec la marge de sécurité complémentaire).

La présence de marqueurs sur chaque bord de la cavité chirurgicale aidera au contourage. Malheureusement, la visibilité des clips n'est pas toujours optimale, principalement en IRM. L'évaluation de nouveaux marqueurs est en cours. Entre-temps, rappelons que l'absence de

placement de clips lors de la chirurgie, expose à de grosses difficultés ultérieures pour la mise en œuvre des techniques d'irradiation; elle rend impossible l'IPS.

LES TECHNIQUES MODERNES DE CURIETHÉRAPIE INTERSTITIELLE

LE PLANNING PHYSIQUE DE L' IPS

La curiethérapie moderne utilise les techniques en haut débit de dose (HDR), en débit pulsé (PDR) ou en très lent débit de dose (VLDR 'Very Low Dose Rate'). Toutes ces méthodes permettent de moduler fortement les doses ponctuelles d'irradiation, et contribuent donc à optimiser à un très haut degré le traitement délivré pour le conformer au mieux aux contours du CTV. Par ailleurs, différents débits de doses sont disponibles et les plus lents sont les moins toxiques pour les tissus sains (24). En pratique, le choix entre ces diverses possibilités se basera sur le type de débit de dose, la sélectivité balistique et la faisabilité clinique de la méthode proposée. Ainsi, la curiethérapie par implants permanents de grains d'Iode 125 ou de Palladium 103 offre l'avantage de la sélectivité balistique la plus élevée combinée au débit d'irradiation le plus lent (VLDR) comme pour le traitement des adénocarcinomes prostatiques.

LES NORMES DES HISTOGRAMMES DOSE VOLUME (DVH)

Les DVH permettent de quantifier le pourcentage du CTV ou d'un organe critique recevant une dose donnée. En radiothérapie, la toxicité est corrélée à des volumes de plus en plus grands recevant des doses de plus en plus élevées. Par ailleurs, il sera important de connaître les différentes parties du CTV recevant une dose égale ou supérieure à celle prescrite. Les DVH peuvent aussi être utilisés pour décrire l'inhomogénéité du traitement.

L'APPLICATION DES VECTEURS DE SOURCES OU DES SOURCES RADIOACTIVES

L'insertion de vecteurs de sources peut se faire de manière classique comme signalé plus haut. Une nouvelle technique développée au service de radiothérapie du CHU de Liège consiste en l'insertion stéréotaxique des vecteurs de sources, ce qui assure une précision accrue de la méthode. En pratique, un plan de traitement théorique est établi sur base d'une imagerie de type CT Scan ou IRM préalable. Les structures anatomiques sont visualisées en trois dimensions et l'emplacement des sources radioactives

peut être calculé avec une meilleure précision. Par ailleurs, un système de contention du sein a été développé (fig. 1). Ainsi, lors de la procédure de curiethérapie, le sein peut être replacé dans une position identique à celle du plan de traitement et les éléments radioactifs peuvent être placés à l'endroit voulu.

LA GESTION DES VECTEURS DE SOURCES

La curiethérapie par implants permanents d'¹²⁵I ou de ¹⁰³Pd se réalise en une fois à l'hôpital de jour. Un projet de développement clinique d'IPS devrait débiter au CHU d'ici un an même si la technique peut déjà être proposée à titre de surdosage simple après une radiothérapie externe pour protéger au mieux le muscle cardiaque chez les patientes plus jeunes.

Les autres traitements (HDR, PDR) nécessitent une hospitalisation de 4 à 5 jours et sont certes un peu moins confortables pour la patiente.

LE TRAITEMENT SYSTÉMATIQUE

Le traitement systématique (hormonothérapie et/ou chimiothérapie) peut contribuer à diminuer le risque de récurrence locale. Il faut cependant

éviter la concomitance des traitements, car le résultat esthétique de la radiothérapie peut être influencé par certains cytotoxiques (adriamycine) (35). En pratique, 3 à 4 jours d'intervalle devraient la plupart du temps suffire.

LE SUIVI MULTIDISCIPLINAIRE

L'analyse de ces données ne peut que renforcer le travail pluridisciplinaire pour offrir les meilleurs traitements aux patientes. En effet, un contrôle local optimal de la tumeur mammaire réduit le risque relatif de mortalité de 8,6% pour un gain en survie absolue d'au moins 1% comme il l'a été démontré récemment dans une méta-analyse (10).

BIBLIOGRAPHIE

1. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L.— Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 1227-1232.
2. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS.— Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*, 2000, **92**, 1143-50.
3. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC.— The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. *Radiother Oncol*, 2004, **72**, 25-33.
4. Farrus B, Vidal-Secart S, Velasco M.— Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **60**, 715-21.
5. Buchholz TA.— Partial breast irradiation - is it ready for prime time? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, **57**, 1214-6.
6. Van Limbergen E, Van den Bogaert W, Van der Schueren E.— Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer. Analysis of patient and treatment parameters and local control. *Radiother Oncol*, 1987, **8**, 1-9.
7. Smitt MC.— Selection criteria for accelerated partial-breast irradiation: impact on applicability. *Clin Breast Cancer*, 2004, **5**, 308-12.
8. Collette L, Fourquet A, Horiot JC.— Impact of a boost dose of 16 Gy on local control in patients with early breast cancer: the EORTC "Boost versus no boost" trial. *Radiother Oncol*, 2000, **56** (S1), 46.
9. Van de Steene J, Soete G, Storme G.— Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol*, 2000, **55**, 263-72.
10. Vin-Hung V, Verschraegen C.— Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality *JNCI*, 2004, **96**, 88-9

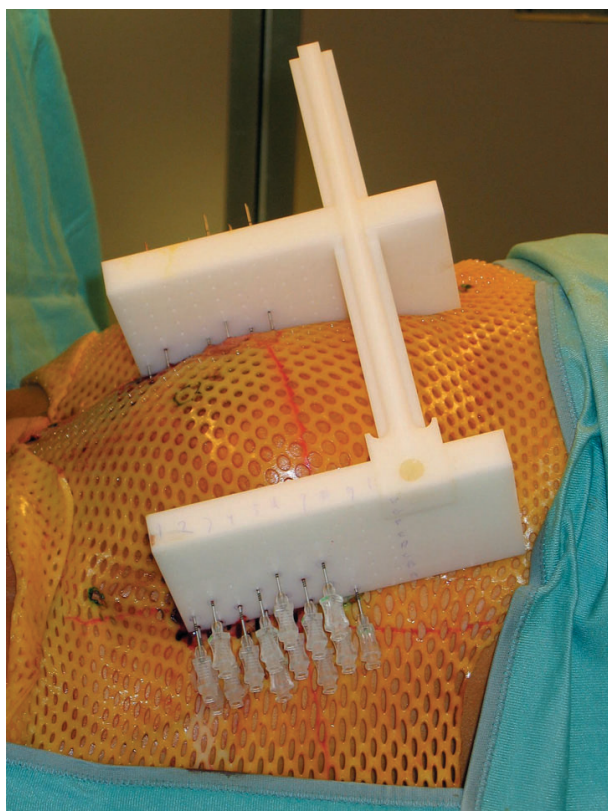


Fig. 1 : "Implantation permanente de grains radioactifs dans le sein immobilisé par un système de contention thermoplastique"

11. Bengt J, Persson E, Westman G.— Phantom study of radiation doses outside the target volume brachytherapy versus external radiotherapy of early breast cancer. *Radiother Oncol*, 2003, **69**, 107-112.
12. Pignol J, Keller B, Rakovitch E.— Pilot studies of partial breast irradiation using a breast permanent implant (BPI) of 103-Palladium stranded seeds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **60**(S1), 398.
13. Joseph DJ, Bydder S, Jackson LR.— Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer. *ANZ J Surg*, 2004, **74**, 1043-8.
14. Vicini FA, Remouchamps V, Wallace M.— Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiotherapy to deliver partial-breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, **57**, 1247-53.
15. Perera F, Yu E, Engel J.— Patterns of breast recurrence in a pilot study of brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer with six years' minimum follow-up *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, **57**, 1239-46.
16. Benk V, Joseph L, Fortin P.— Effect of delay in initiating radiotherapy for patients with early stage breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2004, **16**, 6-11.
17. Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C.— Trends in post-operative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer* 2004, **90**:1343-8
18. Whelan TJ, Levine M, Julian J.— The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer*, 2000, **88**, 2260-6.
19. Vallis KA, Pintilie M, Chong N.— Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 1036-42.
20. Gindrey B, Riviere A, Abbattucci JS.— Associations des anthracyclines a la radiothérapie. Intérêt et problèmes. *Pathol Biol (Paris)*, 1987, **35**, 54-60.
21. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB.— Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, **55**(2), 392-406.
22. Rubino C, De Vathaire F, Shamsaldin A.— Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *Br J Cancer*, 2003, **89**, 840-6.
23. Borger JH, Kemperman H, Smitt HS.— Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, **30**, 1073-81.
24. Vicini FA, Kestin LL, Edmundson GK.— Dose-volume analysis for quality assurance of interstitial brachytherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, **45**, 803-10.
25. Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R.— Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. *Cancer*, 1996, **78**, 1426-31.
26. Holland PA, Shah A, Howell A.— Lobular carcinoma of the breast can be managed by breast-conserving therapy. *Br J Surg*, 1995, **82**, 1364-6.
27. Trudeau ME, Pritchard KI, Chapman JA.— Prognostic factors affecting the natural history of node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, **89**, 35-45.
28. Fodor J, Major T, Polgar C.— The impact of radiotherapy on the incidence and time of occurrence of local recurrence in early-stage breast cancer after breast conserving therapy. *Neoplasma*, 2000, **47**, 181-6.
29. Vrieling C, Collette L, Fourquet A.— The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "boost versus no boost" trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, **45**, 677-85.
30. Rutgers EJ.— Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer*, 2001, **37**, 447-453.
31. Weed DW, Yan D, Martinez AA.— The validity of surgical clips as a radiographic surrogate for the lumpectomy cavity in image-guided accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **60**, 484-92.
32. Holland R, Veling SH, Mravunac M.— Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*, 1985, **56**, 979-90.
33. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C.— 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.
34. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS.— Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **60**, 722-30.
35. Arthur DW, Koo D, Zwicker D.— Partial breast brachytherapy after lumpectomy: low-dose-rate and high-dose-rate experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, **56**, 681-9.
36. Formenti SC, Truong MT, Goldberg JD.— Phase I-II study of prone accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **60**(S1), 397.
37. Benitez PR, Chen PY, Vicini FA.— Partial breast irradiation in breast conserving therapy by way of interstitial brachytherapy. *Am J Surg*, 2004, **188**, 355-64.
38. Strnad V, Ott O, Potter R.— Interstitial brachytherapy alone after breast conserving surgery: interim results of a German-Austrian multicenter phase II trial. *Brachytherapy*, 2004, **3**, 115-9.
39. Fentiman IS, Poole C, Tong D.— Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer*, 1996, **32A**, 608-11.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr N. Jansen, Service de Radiothérapie-oncologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1, Belgique
nicolas.jansen@chu.ulg.ac.be