

La radiothérapie ovarienne est-elle encore pratiquée ?

Is ovarian radiotherapy still performed?

Mots clés : Cancer du sein, Radiothérapie ovarienne, Traitement hormonal, Suppression ovarienne, Effets secondaires.

Keywords : Breast cancer, Pelvic radiotherapy, Hormonal treatment, Ovarian suppression, Side effects.

C. Lemanski ⁽¹⁾, B. Cutuli ⁽²⁾

La suppression ovarienne est, sans nul doute, le plus ancien traitement systémique des néoplasies mammaires.

Utilisée depuis plus d'un siècle, sous diverses techniques (chirurgicale, médicamenteuse ou radio-induite), elle a fait l'objet de très nombreux essais thérapeutiques depuis plus de 50 ans et son intérêt reste toujours d'actualité, à l'heure du renouveau de l'hormonothérapie.

Historique

L'hormonodépendance des cancers du sein a été scientifiquement prouvée avec la découverte des récepteurs hormonaux de ces tumeurs, dans le courant des années 1970. Mais, alors que la notion sécrétion hormonale restait encore inconnue, *Schinzinger* observa, dès 1889, que les femmes ménopausées bénéficiaient d'un meilleur pronostic que les femmes jeunes [1] et suggéra rapidement l'usage de la castration en situation adjuvante.

Puis *Beatson* [2] inaugura, dès 1896, en Écosse, la première "hormonothérapie" thérapeutique en réalisant l'ovariectomie chirurgicale d'une jeune patiente de 33 ans porteuse d'un volumineux cancer du sein, développé au décours de sa grossesse. L'intervention permit une

1. Département de radiothérapie. CRLC Val-d'Aurelle, parc Euromédecine, 34298 Montpellier Cedex 5.

2. Service de radiothérapie, Polyclinique de Courlancy, 38, rue Courlancy, 51100 Reims.

rémission clinique visible de la tumeur et la survie de la jeune femme durant quatre années, avant son décès, d'une évolution métastatique diffuse. Ce cas clinique fut publié dans le *Lancet* de 1896, suivi quelques années plus tard par d'autres descriptions similaires.

En France, de *Courmelles* [3] proposa, de manière empirique, en 1922, l'usage de la radiothérapie pelvienne dans une optique d'hormonosuppression, suivi par d'autres petites séries aux doses d'irradiation diverses. Cette technique, simple, allait très rapidement se développer, mais il faudra cependant attendre 1948 pour que le premier essai "randomisé" (avec une méthodologie aujourd'hui bien sûr critiquable) soit conduit à Manchester [4] afin d'évaluer ce traitement. Cet essai inclura, entre 1948 et 1955, près de 600 patientes traitées par mastectomie (pN0 ou pN1), réparties en deux bras (pas de traitement adjuvant versus radiothérapie ovarienne). Après 15 années de recul, on observait une réduction du nombre d'évolutions métastatiques après castration radicale (50 versus 58 % ; $p = 0,05$) et une tendance à l'augmentation de la survie globale (45 versus 40 % ; $p = 0,08$).

L'étude canadienne [5], conduite quelques années plus tard à Toronto, retrouvera des résultats similaires, avec une amélioration de la survie sans récurrence (68 versus 50 % à 15 ans : $p = 0,04$) et une amélioration, cette fois significative, de la survie globale (72 versus 44 % ; $p = 0,02$).

Curieusement, l'étude norvégienne de *Nissen-Meyer* [6], réalisée sur 1 129 patientes entre 1957 et 1963, retrouvait un bénéfice thérapeutique dans le sous-groupe des patientes ménopausées. Mais là encore, la méthodologie reste très critiquable.

Par ailleurs, l'étude retrouvait des résultats similaires après castration chirurgicale ou radicale. Cependant, il n'existe, à ce jour, aucun essai de grande ampleur comparant l'irradiation ovarienne à l'ovariectomie chirurgicale.

Rationnel

La place de la suppression ovarienne reste encore très discutée.

La plupart des publications reste ancienne et ces essais anciens souffrent souvent de faibles effectifs et d'insuffisances méthodologiques. Seule, la *méta-analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)* publiée en 1988, 1992 et 1996 [7] avec un recul de 15 ans, permet d'évaluer l'impact de l'hormonosuppression sur un large effectif de malades, colligeant les résultats de 12 essais randomisés ayant inclus 3 456 patientes dont 2 102 âgées de moins de 50 ans, et porteuses de tumeurs de petit stade.

Dans cette méta-analyse, la castration avait été réalisée le plus fréquemment par irradiation pelvienne.

Cette suppression ovarienne apportait, chez les 2 102 femmes de moins de 50 ans, une augmentation significative de la survie sans récurrence à 15 ans (45 % après suppression ovarienne, versus 39 % sans : $p < 0,001$), ainsi qu'une augmentation de la survie globale (52,6 % à 15 ans après castration versus 46,1 % sans : $p = 0,001$) (*tableau I*).

En l'absence de chimiothérapie adjuvante, la suppression ovarienne réduisait la mortalité de 24 % chez ces femmes non ménopausées à 15 ans (réduction absolue de 5,6 % pour les N0 et 12,5 % chez les N1).

Ce bénéfice est identique chez toutes les femmes non ménopausées, qu'elles aient plus ou moins de 40 ans.

Le statut des récepteurs hormonaux n'était pas connu pour une large majorité de patientes et l'on peut deviner que ce gain était donc plus marqué encore pour les tumeurs hormonosensibles.

De plus, 5 des 12 essais incluaient une chimiothérapie adjuvante et le pourcentage des aménorrhées chimio-induites reste inconnu (*tableau I*).

Cependant, depuis l'apparition et la large utilisation (1976) du tamoxifène et des antiestrogènes chez ces patientes, aucun essai randomisé n'avait réellement réévalué le bénéfice d'une suppression ovarienne supplémentaire, en complément de ce tamoxifène et la question se pose encore aujourd'hui de l'intérêt d'un "blocage hormonal complet", similaire à celui développé dans les néoplasies prostatiques, non dénué de morbidité, en particulier chez des jeunes femmes, traitées en situation adjuvante.

L'étude américaine [8] du *Breast Intergroup 0142* (abstract, ASCO 2003) comparant tamoxifène et tamoxifène plus suppression ovarienne chez les femmes non ménopausées RE (+) a, en effet, été close prématurément en 1997, faute d'inclusion (345 inclusions sur les 1 684 attendues). Il ne semblait alors pas exister de différence entre les deux bras, mais aucune conclusion n'était possible.

Très récemment, les premiers résultats [9] publiés en juin 2004 sous forme d'abstract à l'ASCO, de la grande série anglaise ABC (Adjuvant Breast Cancer), comparant à l'identique, tamoxifène 20 mg et tamoxifène 20 mg plus suppression ovarienne en situation adjuvante, ne semblent pas retrouver de bénéfice à cette suppression ovarienne. L'étude a inclus, au Royaume-Uni, entre 1993 et 2000, 2 144 patientes de moins de 50 ans (61 % âgées de 41 à 50 ans), traitées pour un cancer du sein de stade précoce (avec cependant 64 % N+); 68 % de ces patientes possédaient un dosage positif des RE (sans précision pour les autres), 80 % des ces femmes jeunes ont reçu une chimiothérapie adjuvante.

Seules 89 % des femmes randomisées dans le bras "suppression ovarienne" ont reçu le traitement prévu. Cette castration était réalisée, en grande majorité, par irradiation (69 %), chirurgie (23 %), analogues (8 %).

Le recul médian reste modeste (4,7 années) avec cependant un assez grand nombre d'événements (565 rechutes et 418 décès).

Il ne semble pas exister de bénéfice apporté par cette suppression ovarienne supplémentaire tant pour la survie sans récurrence (HR : 0,95 ; IC 95 % : 0,62-1,43 ; p = 0,80), que pour la survie globale (HR : 1,04 ;

Tableau I. Suppression ovarienne et cancers du sein de petits stades en situation adjuvante : méta-analyse des essais randomisés de l'EBCTCG [5].

	SSR à 15 ans (%)	p	SG à 15 ans (%)	p
N0				
Castration	75,4	0,01	76,6	0,01
Contrôle	66,5		70,9	
N+				
Castration	37,4	< 0,01	41,7	< 0,001
Contrôle	24		29,2	
Toutes tumeurs				
Castration	45	< 0,001	52,4	0,001
Contrôle	39		46,1	

IC 95% : 0,62-1,73 ; $p = 0,88$), quels que soient le stade, l'envahissement ganglionnaire ou l'âge.

Ces résultats sont, bien sûr, préliminaires et nécessitent une analyse avec un plus grand recul. Mais cette série est la seule, à ce jour, randomisée de grande ampleur et ces résultats semblent aller à l'encontre d'une hormono-suppression, en situation adjuvante.

Technique

L'irradiation des ovaires permet, comme l'ovariectomie chirurgicale, une privation estrogénique irréversible, responsable de l'effet thérapeutique.

L'irradiation ovarienne, décrite dans les précis de radiothérapie [10] et les essais thérapeutiques [11] est une technique simple, utilisant deux faisceaux de photons opposés, également pondérés, centrés sur le petit bassin.

Cependant, la position des ovaires varie beaucoup d'une patiente à l'autre, comme l'a montré récemment *Counsell* [12] par un contrôle scannographique systématique de 81 patientes bénéficiant d'une castration radique : pour 83 % d'entre elles, les ovaires restaient localisés dans les deux tiers supérieurs d'un anneau défini par la symphyse pubienne, le détroit osseux supérieur et les sacro-iliaques.

Cette topographie valide les larges limites classiquement recommandées durant de nombreuses années par la plupart des auteurs avec : en limite supérieure, le disque L5-S1 ; en limite inférieure, les branches ischiopubiennes (bord inférieur ou supérieur) et latéralement, de 1 [9] à 3 cm [8] en dehors du détroit supérieur (*figure 1*).

Cependant, chez près d'une patiente sur cinq, une partie du tissu ovarien était retrouvée en dehors de ce volume théorique d'irradiation, expliquant en partie les échecs de ces irradiations.

Aujourd'hui, les équipes britanniques [9] qui utilisent encore largement l'irradiation ovarienne, recommandent un repérage échographique systématique des ovaires pour la mise en place des volumes d'irradiation.

Le repérage et le traitement sont, le plus souvent, réalisés vessie pleine, avec, pour de nombreuses équipes, une protection médiane.

La dose recommandée (prescrite au point ICRU) varie selon les équipes. Elle s'échelonne entre une dose unique de 4,5 Gy et 20 Gy délivrée en 5 à 6 fractions. Le schéma le plus fréquemment utilisé, aujourd'hui encore au Royaume-Uni, reste celui de 14 Gy en 4 fractions (sur 4 jours).

Une étude récente [14] randomisée sur 60 malades montre, en effet, une supériorité d'efficacité pour cette dose de 14 Gy (4 fractions/4 jours) comparée à celle de 12 Gy (4 fractions/4 jours) avec un taux de castration de, respectivement, 100 et 86 % chez les femmes de plus de 40 ans.

Cependant, il semblait exister une résistance naturelle des ovaires des femmes jeunes à la radiothérapie, comme à la chimiothérapie [15], puisque cette dose classique de 14 Gy n'entraînait la castration que de 65 % des femmes de moins de 40 ans, sur cette petite série, rendant la technique peu fiable. Actuel-

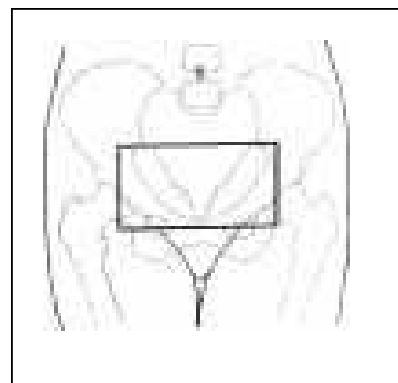


Figure 1. Volume classique d'irradiation ovarienne, d'après Hughes [13].

lement, l'essai anglais ABC (Adjuvant Breast Cancer) en cours recommande des doses supérieures chez les femmes jeunes.

Efficacité

La suppression de la sécrétion hormonale ovarienne est généralement lente et apparaît dans les mois suivant l'irradiation.

D'anciennes publications [4, 16] décrivaient entre 10 et 13 % de patientes toujours réglées après radiothérapie.

Une publication très récente de septembre 2004 [13] a détaillé les 22 patientes ayant reçu une irradiation pelvienne comme technique de suppression ovarienne, parmi les 174 incluses dans l'essai ECOG E3193 (comparant tamoxifène et tamoxifène plus suppression ovarienne en situation adjuvante).

La moyenne d'âge de ce modeste échantillon était de 45 ans et l'irradiation avait délivré 20 Gy sur un rythme classique, et des volumes standard, sans repérage échographique.

Un dosage systématique de la FSH à 6 mois n'a confirmé la ménopause que chez 15 des 20 patientes exploitables (2 échecs parmi les 5 étaient cependant observés pour des traitements ayant présenté des écarts majeurs – étalement – sur le protocole). Il n'y avait pas de détail quant à l'âge de ces 5 patientes. Et cet échantillon est extrêmement faible.

Lorsqu'elle est obtenue, la ménopause radio-induite est quasiment toujours irréversible. En cas de doses trop faibles, certaines femmes jeunes peuvent voir leurs cycles reprendre après plusieurs années, cycles souvent anovulatoires.

Tolérance immédiate et effets secondaires tardifs

Tolérance immédiate

L'irradiation ovarienne est une technique simple et efficace, possédant l'avantage d'être le plus souvent bien perçue des patientes, sous réserve que celles-ci aient été préalablement informées des bénéfices escomptés de cette hormono-suppression et des modalités pratiques de l'irradiation [17].

Il s'agit, en effet, d'un traitement bref et non invasif, habituellement bien toléré, du fait des faibles doses délivrées, avec parfois de rares troubles digestifs propres à l'irradiation pelvienne mal évalués sur les différentes études anciennes rétrospectives.

Lorsqu'elle est décidée d'emblée, cette irradiation est délivrée, le plus souvent, durant l'irradiation mammaire, évitant ainsi un allongement du traitement ou des déplacements supplémentaires.

Enfin, chez des patientes fragiles ou porteuses de maladies métastatiques évoluées, ces quatre fractions évitent une nouvelle intervention chirurgicale (laparotomie ou, de nos jours, cœlioscopie) et une nouvelle anesthésie.

Effets secondaires tardifs

Les effets secondaires de cette irradiation ont été étudiés tardivement, en raison probablement des faibles doses délivrées, qui pouvaient laisser présager d'une faible morbidité.

Tableau II. Facteurs de risques possibles de cancer endométrial chez les femmes traitées pour cancer du sein : radiothérapie pelvienne [16].

Patientes traitées pour cancer du sein	Cas cancer utérin	Témoins pas de cancer utérin	Odds ratio	IC 95%	p value
Radiothérapie pelvienne	33	59	3,2	1,3-7,4	0,012
Sans radiothérapie pelvienne	102	428	1		

Il faudra attendre 1996 pour voir paraître la première étude rétrospective, laissant suspecter une toxicité utérine tardive de cette irradiation [18] confirmée en 1998 par deux autres séries [19], dont celle publiée par *Mignotte* pour les Centres de lutte contre le cancer [20].

Celle-ci évaluait 135 cancers utérins survenus après traitement pour cancer du sein, en les comparant à 467 patientes appariées (pour l'âge, le lieu de traitement et l'année de diagnostic) également traitées pour cancer du sein, mais n'ayant pas développé de cancer utérin. Le délai moyen d'apparition du cancer endométrial était de 55 mois (7 à 221 mois). Il s'agissait le plus souvent d'adénocarcinomes (avec de rares cas de sarcomes et tumeurs mullériennes mixtes).

L'étude (**tableau II**) confirma tout d'abord le risque carcinogène utérin du tamoxifène, utilisé alors depuis 20 ans (RR : 7,8). Mais elle mit aussi en évidence un risque accru, indépendant de cancer utérin lié à l'irradiation pelvienne. En effet, parmi les deux groupes (cas et témoins), 104 femmes non ménopausées avaient fait l'objet d'une suppression ovarienne, obtenue dans 92 cas par radiothérapie pelvienne (et dans 12 par ovariectomie).

Cette irradiation pelvienne avait été plus souvent utilisée chez les patientes ayant développé un cancer utérin : 35/135 (26 %), versus 59 des 467 (12,6 %) n'ayant pas développé de cancer pelvien : $p = 0,012$. En analyse multivariée, cette différence demeurerait significative.

Il faut signaler toutefois que le tamoxifène était délivré à la dose quotidienne de 30 mg, augmentant ainsi probablement d'emblée le risque de néoplasie utérine. Cependant, l'irradiation pelvienne augmentait, indépendamment de cette prise de tamoxifène, le risque de cancer utérin, chez ces patientes (RR : 7,1), avec des résultats similaires à ceux des deux autres séries de plus faible effectif : *Sasco* [14] : RR : 7,7 ; *Hardell* [15] RR : 5,3.

Bien qu'il s'agisse d'une analyse rétrospective, cette enquête demeure la plus importante évaluant ce risque carcinogène et ses résultats ont contribué, pour beaucoup, à l'abandon progressif de l'irradiation ovarienne.

Par ailleurs, la "mémoire" des tissus sains pelviens peut gêner, pour certains, la prescription d'irradiation ultérieure pelvienne, qu'il s'agisse de métastases osseuses sacrées ou, de manière plus rare, de nouvelles néoplasies (cancers utérins ou rectaux).

Il s'agit cependant d'une contre-indication relative après ces irradiations ovariennes de faibles doses. Et il peut aussi être licite, pour beaucoup de radiothérapeutes, de maintenir, au cas par cas, l'indication d'irradiation pour ces secondes néoplasies.

Usage actuel

Évolution récente

Les indications d'irradiation ovarienne ont très nettement régressé à la fin des années 1980, au profit de nouveaux modes de castration hormonale : le développement de la coelioscopie a rendu l'ovariectomie chirurgicale plus accessible, bien qu'elle nécessite toujours une anesthésie générale et une courte hospitalisation.

Dans le même temps sont apparues les premières injections d'analogues de la LH-RH, permettant, au prix d'une simple injection, de rythme mensuel, un blocage hormonal sous 3 mois, d'efficacité similaire à l'ovariectomie [21]. Il n'existe aucune contre-indication médicale à ces injections dont l'usage s'est rapidement largement généralisé.

Ce blocage a de plus, dans le cas de patientes jeunes porteuses de néoplasies de bon pronostic, l'avantage d'être réversible et de permettre une fertilité future.

En France

En 1993, lors d'une enquête réalisée à l'occasion d'un précédent congrès de la SFSPM [22] auprès de l'ensemble des Centres de lutte contre le cancer, seuls cinq centres déclaraient avoir totalement abandonné l'irradiation ovarienne.

Dix années plus tard, l'usage de cette radiothérapie ovarienne à visée hormonale est devenu quasi exceptionnel. Le choix thérapeutique se pose dorénavant entre chirurgie et analogues de la LH-RH, en fonction de l'âge de la patiente, de son souhait et du stade tumoral.

Une rapide enquête auprès de radiothérapeutes et services d'oncologie des CHU et centres de lutte contre le cancer, à l'occasion de ce congrès de 2004 montre cependant encore, pour certains, des prescriptions sporadiques d'irradiation d'ovarienne (1 à 2 indications chaque année, en moyenne et par centre). Celles-ci sont généralement réalisées à la demande de patientes refusant anesthésie et injections répétées d'analogues, ou sur proposition médicale, dans le cas de patientes métastatiques, fragiles, RE (+), ayant démontré une hormono-sensibilité après l'administration prolongée d'analogues de la LH-RH, afin d'éviter les injections répétées à long terme.

Cette stratégie se décide cependant dans d'autres pays en fonction d'une troisième donnée majeure que demeure le coût de ces divers traitements. Celui-ci se situe, en France, entre 500 et 700 euros, pour des techniques de repérage contemporaines.

Dans les pays en voie de développement

On conçoit ainsi aisément que l'OMS (Organisation mondiale pour la santé) ait proposé l'irradiation pelvienne associée au tamoxifène pour la prise en charge des néoplasies mammaires évoluées, dans sa dernière conférence de consensus (2002) pour le traitement du cancer du sein des "pays aux ressources limitées" [23].

Au Royaume-Uni

La même année, cependant, une revue des techniques de suppression ovarienne utilisées

en Grande-Bretagne paraissait dans le journal *The Breast* [9] publiant les réponses à un questionnaire envoyé à l'ensemble des médecins et oncologues du Royaume-Uni participant aux essais thérapeutiques adjuvants de cancer du sein (ABC trials).

Outre-Manche, la radiothérapie reste ainsi la technique utilisée en priorité pour la suppression ovarienne (pour 60 % des médecins).

Une étude de coût complétait l'article : 732 euros pour l'irradiation, 1 635 euros pour l'ovariectomie cœlioscopique, et 2 250 euros pour chaque année de goseréline.

Indications possibles

Cette information cruciale est une donnée nouvelle dans nos choix thérapeutiques, à l'heure de coûteuses nouvelles hormonothérapies. Il est ainsi souhaitable d'éviter des traitements prolongés par analogues chez des patientes pour lesquelles la suppression ovarienne doit être définitive : formes localement évoluées ou métastatiques RE (+).

Parmi ces patientes, il existe alors peut-être encore, pour certaines, une place pour la radiothérapie ovarienne, principalement en cas d'état général précaire, de contre-indication anesthésique, ou de maladie métastatique diffuse. Ces quatre fractions de radiothérapie restent alors une alternative efficace et très simple.


Conclusion

La place de la suppression ovarienne chez les femmes jeunes non ménopausées reste, aujourd'hui, mal définie et le bénéfice d'un "blocage hormonal complet" associant tamoxifène et suppression hormonale n'est, à ce jour, justifiée par aucune donnée scientifique, en situation adjuvante.

Le développement actuel des inhibiteurs de l'aromatase, uniquement actifs chez les femmes ménopausées, peut cependant, aujourd'hui, nécessiter une hormonosuppression ovarienne chez des femmes jeunes en échec sous tamoxifène.

Cependant, lorsque cette indication de blocage ovarien est retenu (en adjuvant ou dans le cas de néoplasies avancées) celle-ci n'est généralement plus réalisée par radiothérapie.

L'irradiation ovarienne est, en effet, aujourd'hui quasiment abandonnée de l'arsenal thérapeutique en France (comme outre-Atlantique) au profit d'injections réversibles et répétées d'analogues ou d'une ovariectomie chirurgicale : techniques simples, sûres, efficaces, et quasiment dénuées de morbidité.

La place de la suppression radique peut, toutefois, se rediscuter au cas par cas, dans certaines formes évoluées, à la demande de certaines patientes, au sein d'unités de concertation multidisciplinaires. 

Références bibliographiques

- [1] Schinzinger A. *Über carcinoma mammae [abstract]. Beilage zum Zentralblatt für Chirurgie 1889;2004;16:55-6.*
[2] Beatson G T. *On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma-suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896;2:104-7.*

- [3] de Courmelles FV. La radiothérapie indirecte ou dirigée par les corrélations organiques. *Arch Elect Med* 1922;32:264.
- [4] Cole MP. The place of radiotherapy in the management of early breast cancer. a report of two clinical trials. *Br J Surg* 1964;51:216-20.
- [5] Meakin JW. Review of canadian trials of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *NCI Monograph*. 1986;1986:111-3.
- [6] Nissen-Meyer R. Primary breast cancer: the effect of primary ovarian irradiation. *AnnOncol* 1991;2:343-6.
- [7] Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1996;348:1189-96.
- [8] Robert NJ, Wang M, Cella D. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen with ovarian ablation in pre-menopausal women with node negative receptor positive-breast cancer. *Proceedings of ASCO* 2003.
- [9] Yarnold J.R, Bliss J.M, Earl H. Ovarian ablation in pre-menopausal women with early breast cancer, prescribed 5 years tamoxifen, or tamoxifen plus chemotherapy: Results from the OK NCRI Adjuvant Breast Cancer (ABC) international trial of 2 144 patients. *ASCO* 2004;Abstract 535-Poster Discussion.
- [10] Le Bourgeois Jean-Paul. Radiothérapie Oncologique. *Chap Cancer du Sein* 1992;2:246.
- [11] Featherstone CJ, Harnett AN, Brunt AM, Johnson L. Methods of ovarian suppression in the UK. *The Breast* 2002;2002:23-9.
- [12] Counsell R, Bain G, Williams MV, Dixon AK. Artificial radiation menopause: where are the ovaries? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8:250-3.
- [13] Hughes LL, Gray RJ, Solin LJ, Robert NJ, Martino S, Tripathy D et al. Efficacy of radiotherapy for ovarian ablation: results of a breast intergroup study. *Cancer* 2004;101:969-72.
- [14] Leung SF, Tsao SY, Teo PM, Choi PH, Shiu WC. Ovarian ablation failures by radiation: a comparison of two dose schedules. *Br J Radiol* 1991;64:537-8.
- [15] Richards MA, O'Reilly SM, Howell A, George WD, Fentiman IS, Chaudary MA et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with axillary node-positive breast cancer: an update of the Guy's/Manchester trial. *J Clin Oncol* 1990;8:2032-9.
- [16] Pritchard KI. Conventional adjuvant hormonal therapy. *Textbook of Breast Cancer: A clinical guide to therapy*. London. Martin Dunitz 1997;133-54.
- [17] Carton R. Les femmes cancéreuses ont besoin d'informations et d'explications. "Parcours de femmes". Étude de la SOFRES Médical. *Le Quotidien du Médecin* 1994;14.
- [18] Sasco AJ, Chaplain G, Amoros E, Saez S. Endometrial cancer following breast cancer: Effect of tamoxifen and castration by radiotherapy. *Epidemiology* 1996;7:9-13.
- [19] Hardell L. Pelvic irradiation and tamoxifen as risk factors for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988;2:1432.
- [20] Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, Lesur A, Luporsi E, Rodier JF et al. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. *Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Int J Cancer* 1998;76:325-30.
- [21] Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, Amoroso D, Balestrero M, De Matteis A et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multi-centric Italian study. *Ann.Oncol.* 1994;5:337-42.
- [22] Lesur A, Romieu G., Verhagues JL. Place de la castration dans le traitement adjuvant des cancers du sein, au sein de la FNCLCC. *15es Journées de la SFSPM* 1993;242.
- [23] Carlson RW, Anderson BO, Chopra R, Eniu AE, Jakesz R, Love RR et al. Treatment of breast cancer in countries with limited resources. *Breast J.* 2003;9 Suppl 2:S67-S74.