



Radiothérapie après chirurgie conservatrice du cancer du sein

Radiotherapy following breast-conserving surgery of breast cancer

Mots-clés : Cancer du sein, Radiothérapie, Traitement conservateur.

Keywords : Breast cancer, Radiotherapy, Breast-conserving treatment.

A. Fourquet⁽¹⁾, F. Campana⁽¹⁾, Y. Kirova⁽¹⁾, M. Bollet⁽¹⁾, R. Dendale⁽¹⁾

L'efficacité d'un traitement conservateur du cancer du sein par l'association d'une chirurgie d'exérèse large de la tumeur mammaire et de l'irradiation de l'ensemble du sein a été validée par plusieurs essais thérapeutiques dans les cancers infiltrants. Elle constitue, de ce fait, un standard de traitement [1] dans les formes précoces et unifocales de cancer du sein accessibles à une chirurgie d'exérèse en berges saines et sur le plan esthétique.

Ce traitement de référence est actuellement remis en question dans plusieurs de ses aspects : utilité de la radiothérapie dans des formes à faible risque, schémas d'irradiation (nombre de séances, durée totale de traitement), doses nécessaires dans les formes à haut risque, et volume cible irradié.

Certaines de ces remises en cause reposent sur un argumentaire scientifique fondé sur l'observation et des hypothèses biologiques, d'autres viennent des conséquences des contraintes (économiques, sociales, psychologiques) de ce traitement, privant les femmes de certains pays de la possibilité de bénéficier d'un traitement conservateur du sein.

Cette revue se limitera aux situations où seule la glande mammaire est irradiée.

Le traitement de référence : technique et résultats

Après une chirurgie conservatrice du sein faite en berges saines, la radiothérapie est dirigée sur l'ensemble de la glande mammaire, incluant ses prolongements axillaire et sous-claviculaire.

1. Département de radiothérapie oncologique, institut Curie, Paris.

Technique

Le traitement est effectué en décubitus dorsal sur un plan incliné spécialement conçu par deux faisceaux opposés tangentiels à la paroi thoracique. L'incurvation de la paroi et la forme du sein obligent d'inclure un certain volume pulmonaire dans les faisceaux d'irradiation et, parfois, un certain volume cardiaque lorsque le sein gauche est traité. Dans certaines situations où le volume cardiaque ou pulmonaire irradié est trop important avec la technique standard, des techniques utilisant des positions différentes peuvent être utilisées [2, 3].

Le traitement est précédé d'une étape obligatoire de préparation durant laquelle sera définie la balistique de l'irradiation et effectuée une dosimétrie prévisionnelle. Celle-ci est déterminée à partir des images acquises en position de traitement, le plus souvent scannographiques. La dose de référence sur l'axe des faisceaux à mi-épaisseur du sein est de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, étalée sur 33 à 35 jours, ou 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy sur 38 jours, cinq jours par semaine. Ce fractionnement est un compromis établi de façon empirique entre la dose efficace, la tolérance et le risque de séquelles. Le traitement suit des recommandations définissant la dose et la tolérance de la variation de dose dans le sein compatibles avec un risque faible de séquelles [4, 5].

Résultats

Ce traitement a été validé par plusieurs essais thérapeutiques comparant un traitement conservateur à une mastectomie. Ces essais, dont certains ont 20 ans de recul, ont démontré que les taux de survie à long terme étaient équivalents après les deux modalités.

Le taux de récurrence mammaire après traitement conservateur est en moyenne de 1 % par an, mais il varie au cours du temps, et en fonction des facteurs de risque initiaux. Environ 60 % des récurrences mammaires surviennent dans le site ou à proximité de la lésion mammaire primitive, mais ce taux diminue à mesure que le recul augmente.

L'augmentation du contrôle local de la maladie par la radiothérapie a une incidence sur l'amélioration de la survie [6], y compris pour les petites tumeurs traitées par chirurgie conservatrice du sein.

La plupart des récurrences locales sont traitées par mastectomie, une réirradiation du sein étant considérée comme impraticable en raison du risque de séquelles. Le taux de conservation mammaire à 10 ans est d'environ 90 %. Les résultats esthétiques sont considérés comme satisfaisants dans 85 % des cas [7] et sont dépendants de la dose d'irradiation et du fractionnement utilisé.

L'irradiation du sein peut induire des séquelles à type de fibrose du tissu conjonctif, de rétraction de la glande, de pigmentation et de télangiectasies. Ces séquelles peuvent être responsables de douleurs chroniques. Ces effets induisent une dégradation esthétique du sein traité (déformation, asymétrie). Ils sont dépendants de la dose d'irradiation, de l'hétérogénéité de la distribution de la dose et des variations de la dose par fraction qui en résulte dans une région donnée du sein, mais également de la qualité de la chirurgie initiale et des autres traitements du cancer du sein. L'irradiation mammaire a un effet carcinogène faible, à type de

sarcome du sein, dont le risque cumulé à 15 ans varie de 0,1 à 0,3 % [8]. Une toxicité cardiovasculaire à long terme a été mise en évidence dans des essais anciens, responsable d'une augmentation de la mortalité [6]. Cette toxicité est liée à la dose, la dose par fraction, le volume de cœur irradié et le côté du sein traité. Des études montrent que l'utilisation de techniques modernes de radiothérapie permet d'éviter ces risques de séquelles graves [9]. La toxicité pulmonaire se manifeste par des pneumopathies aiguë et chronique et une augmentation du risque de cancer broncho-pulmonaire : ce risque est lié à la dose, au volume de poumon irradié et chez les fumeurs. Enfin, les essais comparant une radiothérapie à l'abstention n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein controlatéral chez les patientes recevant une radiothérapie.

L'irradiation du sein est-elle obligatoire ?

Dans la mesure où la chirurgie peut faire l'exérèse de la tumeur avec des berges saines, l'utilité de la radiothérapie mammaire a été mise en question. Plusieurs essais thérapeutiques ont donc comparé chez des femmes ayant de petites tumeurs dont l'exérèse chirurgicale avait été considérée comme complète une irradiation de l'ensemble du sein à l'abstention. Le *tableau I* résume les résultats de ces essais dans les cancers infiltrants. Tous montrent que l'irradiation réduit de façon très significative le risque de récurrence mammaire, d'environ 66 %. Dans les cancers in situ (*tableau II*), trois essais ont montré que la radiothérapie diminuait le risque de récurrence de 50 %, tant sur le mode intracanalair que sur le mode invasif. Ces résultats permettent donc de conclure à l'efficacité très importante de la radiothérapie mammaire dans la prévention du risque de récurrence mammaire après chirurgie conservatrice.

Cependant, ces études suggèrent qu'en l'absence de radiothérapie, une majorité de patientes n'aura pas de récurrence. À l'inverse, des récurrences locales surviennent malgré la radiothérapie. Il est donc indispensable de pouvoir prédire quelles tumeurs ne vont pas nécessiter de traitement complémentaire à la chirurgie, et quelles tumeurs vont récidiver. Cela ne peut se faire qu'à partir de l'identification de facteurs de risque de récurrence, et de facteurs prédictifs de l'efficacité de la radiothérapie.

La radiothérapie est-elle nécessaire dans tous les cas ?

Un certain nombre de facteurs de risques de récurrence locale a été identifié dans de nombreuses études rétrospectives.

Dans les formes infiltrantes, l'atteinte des berges chirurgicales est un facteur de risque reconnu. La probabilité qu'il persiste de la maladie résiduelle dans le sein, y compris à distance du site de la tumeur primitive, est nettement plus élevée en présence de marges atteintes. La radiothérapie est-elle nécessaire lorsque les berges sont saines ? Tous les essais mentionnés dans le *tableau I* avaient comme critère d'inclusion principal l'absence d'atteinte des berges. L'une de ces études [10] a utilisé la quadrantectomie, définie comme une

TABLEAU I. *Récidives locales dans les essais thérapeutiques comparant une chirurgie conservatrice seule avec ou sans radiothérapie mammaire. Cancers invasifs.*

Auteur année	Traitement	Nombre de patientes	Suivi (ans)	Récidives Nombre	Réduction relative (%)
Fisher [36]	T	570	20	39	
2002	T + RT	567		14	64
Liljegren [37]	T	194	9	24	
1999	T + RT	187		8,5	65
Veronesi [10]	Q	273	9	23,5	
2001	Q + RT	294		6	74
Clark [38]	T	421	7	34	
1996	T + RT	416		11	68
Holli [39]	T	72	6,7	14	
2001	T + RT	80		6	57
Malmström [40]	T	587	5	14	
2003	T + RT	591		4	71

T : tumorectomie ; RT : radiothérapie ; Q : quadrantectomie.

TABLEAU II. *Essais comparant chirurgie seule à chirurgie suivie de radiothérapie mammaire. Cancer canalaire in situ.*

Essai Année	Nombre de patientes	Suivi (ans)	Réduction absolue du risque de récurrence par radiothérapie (%)		
			Toutes	Invasives	In situ
NSABP B-17 [41]	818	10	16	9	7
2001					
EORTC 10853 [42]	1 010	4	7	4	3
2000					
UKCCCR-DCIS [43]	1 701	5	8	3	4
2003					

chirurgie très “au large” avec des marges importantes de tissu sain : l’irradiation du sein a permis d’éviter 18 % de rechutes locales sur une période de 10 ans. Des berges saines après chirurgie conservatrice d’un cancer du sein ne sont donc pas un critère pour décider de l’abstention de la radiothérapie.

L’âge est le principal facteur de risque de récurrence locale [11, 12], indépendamment des autres facteurs que sont un grade histologique élevé, une prolifération élevée, l’absence de récepteurs hormonaux, la présence d’embolies vasculaires lymphatiques péri-tumoraux. Le risque de récurrence varie de façon inversement proportionnelle et pratiquement linéaire avec l’âge au diagnostic : plus l’âge est jeune, plus le risque augmente et inversement. Chez des patientes âgées qui ont de petites tumeurs dont l’exérèse a été large et complète, l’intérêt de la radiothérapie peut se discuter. À partir des résultats d’un essai où la chirurgie constituait en une quadrantectomie, Veronesi et al. [10] suggèrent que le bénéfice

de la radiothérapie soit nul après l'âge de 65 ans. Cependant, cette conclusion, tirée de l'analyse rétrospective d'un sous-groupe de 40 patientes sur les 579 (7 %) initialement incluses dans le cadre d'un essai randomisé non stratifié en fonction de l'âge est donc très sujette à caution. Deux essais thérapeutiques ont évalué la radiothérapie chez des femmes ménopausées qui recevaient un traitement par tamoxifène après chirurgie avec des berges saines. L'un [13] a inclus des femmes de plus de 50 ans. Les résultats à 5 ans montrent que la radiothérapie diminue de façon significative et importante le risque de récurrence mammaire et le risque de récurrence axillaire. Un autre essai [14] a inclus des femmes de 70 ans ou plus, avec des tumeurs de 2 cm ou moins, sans atteinte ganglionnaire, avec des récepteurs d'estrogènes et recevant du tamoxifène. À 5 ans, le taux de récurrence mammaire avait significativement diminué chez celles qui recevaient une radiothérapie. Enfin, un groupe allemand [15] a inclus 361 patientes ayant de petites tumeurs de grade I ou II exprimant des récepteurs hormonaux et sans atteinte ganglionnaire axillaire dans un essai comparant radiothérapie ou non, et tamoxifène ou non. L'abstention de la radiothérapie a conduit à un triplement du taux de récurrence locale à 6 ans de recul, que les patientes aient reçu ou non du tamoxifène.

Schnitt et al. [16] ont effectué une étude prospective simple bras avec règles d'arrêt. Étaient incluses des patientes avec des cancers unifocaux, cliniquement inférieurs à 2 cm, canaux invasifs, mucineux ou tubuleux, sans composante intracanalair extensive ni embolies lymphatiques, avec des marges supérieures à 1 cm et sans atteinte ganglionnaire axillaire. Ces patientes n'ont reçu ni radiothérapie, ni traitement médical adjuvant. L'essai a été interrompu avant son terme programmé car le taux de récurrence observé constituait une règle d'arrêt. L'âge médian des 87 patientes incluses était de 67 ans et la taille histologique médiane était de 9 mm. Le taux de récurrence locale (premier événement) observé sur un recul médian de 56 mois était de 16 %, soit 3,6 % par an.

Dans les cancers intracanaux, l'étude des facteurs de risque de récurrence n'a pas permis d'identifier des groupes de patientes auxquelles la radiothérapie n'apporterait pas de bénéfice significatif. Dans l'essai du NSABP [17], le risque de récurrence était significativement diminué par la radiothérapie dans les cancers opérés avec des berges saines et ne contenant pas ou peu de nécrose. Dans l'essai de l'EORTC [18], l'absence de radiothérapie était un facteur de risque de récurrence significatif, indépendamment des autres facteurs que constituaient un âge jeune, des berges atteintes, le caractère palpable de la tumeur initiale, un grade élevé ou une architecture particulière. Des études rétrospectives ont tenté de dégager des facteurs de risques. Silverstein et al. [19] suggèrent que la combinaison de berges saines avec des marges importantes (> 10 mm), un grade peu élevé, l'absence de nécrose et un âge supérieur à 50 ans expose à un risque de rechute très faible après chirurgie seule qui ne nécessiterait donc pas de radiothérapie complémentaire. Ces conclusions ont été établies à partir d'études rétrospectives sur des groupes thérapeutiques qui avaient des reculs différents et des effectifs faibles. L'absence de

différence observée dans les groupes à faible risque, outre qu'elle n'a pas été observée dans d'autres études, peut être due à l'absence de puissance statistique suffisante dans cette étude.

Si les facteurs pronostiques connus actuellement ne sont pas prédictifs de l'effet de la radiothérapie, il reste que le risque de rechute est faible dans certains groupes, y compris sans la radiothérapie. Bien que le bénéfice d'une radiothérapie dans ces groupes soit statistiquement démontré, la réduction du nombre absolu de rechutes est parfois faible.

Quelle doit être la dose d'irradiation optimale ?

L'augmentation de la dose de radiothérapie dans le lit tumoral, après l'irradiation du sein à la dose de 50 Gy, pourrait être un moyen de réduire le risque de récurrence en présence de facteurs de risque : une relation dose-effet non linéaire a été démontrée dans le cancer du sein avancé [20, 21] et pourrait donc s'appliquer aux formes opérées plus précoces. Deux essais ont ainsi évalué l'intérêt de cette dose additionnelle. Dans le cadre d'un essai multicentrique conduit en France [22] sur 1 024 patientes traitées par chirurgie conservatrice du sein et qui avaient reçu une dose de 50 Gy sur l'ensemble du sein, une dose additionnelle de 10 Gy dans le lit tumoral a permis de réduire significativement le risque de récurrence à 5 ans. Un essai de l'EORTC [23] a inclus 5 318 patientes opérées par tumorectomie avec des berges saines puis qui avaient reçu une irradiation mammaire à la dose de 50 Gy. Une dose de 16 Gy dans le lit tumoral a réduit le risque de récurrence à 5 ans de 41 % (de 7,3 % à 4,3 %). Si la réduction relative du risque de rechute était égale quel que soit l'âge, la réduction absolue était plus importante chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées, le risque de base étant plus élevé : ainsi la réduction absolue du risque de rechute à 5 ans chez les femmes de moins de 41 ans était de 9,3 %.

Ces résultats justifient donc de délivrer systématiquement une dose additionnelle dans le lit tumoral chez toutes les femmes jeunes.

D'autres fractionnements sont-ils possibles ?

La radiothérapie standard est délivrée par fractions quotidiennes, cinq jours par semaine, selon un étalement de 5 à 7 semaines en fonction de la dose totale délivrée. Cela entraîne des contraintes pour les patientes et pour le système de soin. Un déplacement quotidien, surtout si le centre de traitement est loin du domicile, est parfois impossible pour des femmes très âgées ou qui se déplacent difficilement en cas de maladies associées. La prise en charge des transports par une ambulance représente un coût important. Enfin, l'augmentation de l'incidence des cancers du sein, l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués précocement et donc susceptibles d'avoir un traitement conservateur du sein, et le nombre insuffisant d'équipements de radiothérapie vont limiter l'offre de soin et accroître les listes d'attente en radiothérapie. Des solutions doivent donc être

trouvées. Réduire la durée totale du traitement et diminuer le nombre de séances ne peuvent se faire que si les traitements proposés sont équivalents au traitement standard, tant en termes d'efficacité que de toxicité immédiate et surtout à long terme (séquelles). L'augmentation de la dose par fraction augmente avant tout ce risque de séquelles, qui ne peut être compensé que par une réduction de la dose totale. La mesure de l'équivalence de l'effet est estimée par l'utilisation d'une équation de type linéaire-quadratique, qui prend en compte la dose totale, le nombre de fractions et la dose par fraction, et la radiosensibilité supposée des tissus sains (peau, tissu conjonctif, neurologique, etc.). Autant ces valeurs (coefficient α/β) sont connues pour les tissus sains, autant elles ne le sont pas pour le cancer du sein.

Un essai canadien [24] a comparé une irradiation standard (50 Gy/25 fractions sur 35 jours) à un traitement raccourci de 42 Gy/16 fractions sur 22 jours, en se fondant sur cette équivalence. Les résultats sur 1 234 patientes incluses ne montrent pas de différence à 5 ans en termes de résultats esthétiques et de séquelles. Ils ne montrent pas de différence en taux de récurrence locale : il s'agissait cependant d'un groupe de malades qui avaient un faible risque de récurrence locale (75 % avaient plus de 50 ans), et l'essai, qui n'avait pas été construit pour répondre à cette question, a pu ne pas détecter une différence significative en taux de récurrence. Un essai anglais [25] incluant 1 410 patientes a également comparé trois modalités d'irradiation sur la même durée (5 semaines) mais avec un nombre de séances différent : 50 Gy/25 fractions, 42,9 Gy/13 fractions et 39 Gy/13 fractions. À 5 ans, aucune différence n'a été constatée en termes de complications, de séquelles ou d'aspect du sein.

En France, plusieurs études rétrospectives [26, 27] suggèrent qu'un protocole d'irradiation délivrant une dose de 32,5 Gy en cinq fractions de 6,5 Gy, sur 5 semaines à raison d'une seule fraction par semaine serait réalisable dans des conditions de tolérance acceptables chez des patientes ayant des difficultés pour se déplacer.

En l'état actuel, ces protocoles d'hypofractionnement ne peuvent donc qu'être réservés à des situations particulières chez des patientes qui ont des tumeurs à faible risque de récurrence locale. L'équivalence de leur effet sur le risque de récurrence doit être validée dans le cadre d'études prospectives comparatives.

Faut-il traiter toute la glande ?

Le traitement conservateur utilisant l'irradiation de l'ensemble de la glande mammaire est validé comme alternative à la mastectomie par presque 40 ans d'expérience, étayée par les résultats de nombreuses études rétrospectives et d'essais thérapeutiques.

La nécessité d'irradier l'ensemble du sein est remise en question avec l'irradiation partielle du sein (IPS) dirigée uniquement sur la zone d'exérèse chirurgicale. Cette technique s'est développée au début des années 1990 en utilisant la curiethérapie à bas débit [28, 29], technique validée comme traitement complémentaire d'une irradiation externe du sein. Le premier but était de tester un concept de radiothérapie "raccourcie" continue

(sur environ 4 à 5 jours) en remplacement de la radiothérapie externe quotidienne sur 35 jours. Cette solution a été proposée dans certains pays (sud des États-Unis en particulier) où le coût d'un traitement classique était tel qu'il n'était pas pris en charge par les systèmes d'assurance, conduisant ainsi nombre de femmes à subir une mastectomie plutôt qu'un traitement conservateur. Un argumentaire scientifique a ensuite été construit a posteriori, se fondant sur deux types d'arguments :

– d'une part, le fait que les récurrences précoces surviennent en grande majorité dans le site tumoral initial, sont de plus mauvais pronostic que les récurrences dans un autre site et représenteraient donc des "vrais" récurrences ;

– d'autre part, certains travaux [30] suggèrent que l'extension de la maladie résiduelle dans le sein après une tumorectomie large se limite dans la plupart de cas à 20 mm ou moins autour de la zone d'exérèse. Dans la plupart des études, l'IPS ne concernent donc que le lit tumoral avec une marge de tissu sain "calculée" à 2 cm.

À ce concept d'irradiation partielle s'est ajouté par la suite celui de l'irradiation accélérée (irradiation partielle accélérée du sein ou IPAS), introduisant un hypofractionnement à doses élevées et selon deux modalités : soit par irradiation externe [31] ou par curiethérapie à haut débit de dose [32], les protocoles actuellement utilisés délivrant 34 Gy en 10 séances de 3,4 Gy, à raison de deux séances quotidiennes séparées d'au moins 6 heures, sur 5 jours ; soit par irradiation intraopératoire par photons de faible énergie [33] ou électrons [34] délivrant une dose unique (21 Gy).

Les premiers résultats des études sur l'IPS portent sur de petites séries de patientes sélectionnées sur des critères de faible risque de récurrence, avec des reculs encore très faibles, et qui ne permettent pas de conclure à l'équivalence des résultats de ce traitement avec le traitement conservateur classique. De plus, l'effet du haut débit ou des hypofractionnements de ce type sur les séquelles à long terme n'est pas connu dans le sein. Des essais thérapeutiques, dont les résultats ne seront pas disponibles avant plusieurs années, débute en Europe et aux États-Unis.

Un seul essai thérapeutique conduit en Grande-Bretagne [35] compare une irradiation partielle externe du lit tumoral en fractionnement classique à une irradiation de l'ensemble du sein. Cet essai a montré une augmentation significative du taux de récurrence mammaire chez les patientes traitées par IPS seule.

Le concept d'IPS et d'IPS accélérée doit donc être validé par des essais thérapeutiques. Ce traitement ne doit pas être proposé actuellement en dehors du cadre d'études contrôlées. Le traitement de référence pour toutes les patientes reste donc l'irradiation de l'ensemble de la glande mammaire.

Conclusion

L'irradiation de l'ensemble de la glande mammaire dans le cadre du traitement conservateur du sein reste le traitement de référence validé par des résultats à long terme

et en constante amélioration grâce aux innovations techniques qui en réduisent la toxicité. Il est maintenant démontré que le contrôle local de la maladie a une incidence directe sur le taux de survie des patientes traitées avec cette thérapeutique. Les modifications éventuelles de ce schéma thérapeutique éprouvé, fondées sur des concepts dont il reste à démontrer la pertinence ou provoquées par des contraintes économiques, doivent donc être impérativement validées dans le cadre d'études rigoureuses.

Comme pour tout traitement adjuvant, la radiothérapie est quelquefois inefficace, souvent utile, mais encore plus souvent inutile ! Notre incapacité actuelle à définir a priori les situations où elle n'apporte pas de bénéfice ne pourra être levée qu'avec l'apport des techniques de biologie moderne. Le choix individuel de l'abstention de la radiothérapie ne peut se faire que dans le cadre d'une décision partagée avec la patiente, correctement informée des contraintes réelles, du risque de toxicité à long terme et du risque de récurrence et de ses conséquences.

Références bibliographiques

- [1] Mauriac L, Luporsi E, Cutuli B, Fourquet A, Garbay JR, Giard S et al. Summary version of the Standards, Options and Recommendations for nonmetastatic breast cancer (updated January 2001). *Br J Cancer* 2003;89 Suppl. 1:S17-31.
- [2] Grann A, McCormick B, Chabner ES, Gollamudi SV, Schupak KD, Mychalczak BR et al. Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: a preliminary analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):319-25.
- [3] Campana F, Kirova YM, Rosenwald JC, Dendale R, Vilcoq JR, Dreyfus H et al. Breast radiotherapy in the lateral decubitus position: a technique to prevent lung and heart irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1348-54.
- [4] ICRU. Report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Washington DC: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
- [5] ICRU. Report 62: (supplement to ICRU Report 50) Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
- [6] Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [see comments]. *Lancet* 2000;355(9217):1757-70.
- [7] Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JH, Jager JJ et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. *EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol* 2000;55(3):219-32.
- [8] Kirova YM, Vilcoq JR, Bernard Asselain, Sastre-Garau X, Fourquet A. Radiation-induced sarcomas (RIS) following radiotherapy for breast cancer: a large-scale single institution review. *Cancer* 2005; In press.
- [9] Pierce LJ, Griffith KA, Hayman JA, Douglas KR, Lichter AS. Conservative surgery and radiotherapy for stage I/II breast cancer using lung density correction: 10-year and 15-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1317-27.
- [10] Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12(7):997-1003.

- [11] Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ et al. Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003;39(7):932-44.
- [12] Vicini FA, Recht A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2736-44.
- [13] Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):963-70.
- [14] Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):971-7.
- [15] Winzer KJ, Sauer R, Sauerbrei W, Schneller E, Jaeger W, Braun M et al. Radiation therapy after breast-conserving surgery; first results of a randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2004;40(7):998-1005.
- [16] Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, Eberlein TJ, Love SM, Mayzel K et al. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 1996;77(6):1094-100.
- [17] Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intra-ductal carcinoma. *Cancer* 1999;86(3):429-38.
- [18] Bijker N, Peterse JL, Duchateau L. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19:2263-2271.
- [19] Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;13;340(19):1455-61.
- [20] Arriagada R, Mouriesse H, Sarrazin D, Clark RM, Deboer G. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: the experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(10):1751-7.
- [21] Bataini JP, Picco C, Martin M, Calle R. Relation between time-dose and local control of operable breast cancer treated by tumorectomy and radiotherapy or by radical radiotherapy alone. *Cancer* 1978;42(4):2059-65.
- [22] Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, JM A. 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(3):963-8. 1997;15(3):963-968.
- [23] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, van den Bogaert W, Barillot I et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional irradiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378-1387.
- [24] Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(15):1143-50.
- [25] Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005;75(1):9-17.
- [26] Maher M, Campana F, Mosseri V, Dreyfus H, Vilcoq JR, Gautier C et al. Breast cancer in elderly women: a retrospective analysis of combined treatment with tamoxifen and once-weekly irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(4):783-9.

- [27] Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM, Largillier R, Courdi A. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):154-62.
- [28] King TA, Bolton JS, Kuske RR, Fuhrman GM, Scroggins TG, Jiang XZ. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T(1,1,2) breast cancer. *Am J Surg* 2000;180(4):299-304.
- [29] Benitez PR, Chen PY, Vicini FA, Wallace M, Kestin L, Edmundson G et al. Partial breast irradiation in breast conserving therapy by way of interstitial brachytherapy. *Am J Surg* 2004;188(4):355-64.
- [30] Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;56(5):979-90.
- [31] Vicini FA, Remouchamps V, Wallace M, Sharpe M, Fayad J, Tyburski L et al. 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(5):1247-53.
- [32] Keisch M, Vicini F, Kuske RR, Hebert M, White J, Quiet C et al. Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):289-93.
- [33] Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, Keshtgar M, Joseph D, Wenz F et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004;5(3):165-73.
- [34] Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, Garibaldi C, Leonardi MC, Luini A et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. *Breast* 2003;12(6):483-90.
- [35] Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5(5):278-83.
- [36] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-41.
- [37] Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren H et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2326-33.
- [38] Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(22):1659-64.
- [39] Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer* 2001;84(2):164-9.
- [40] Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jonsson PE, Tennvall-Nittby L et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003;39(12):1690-7.
- [41] Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001;28:400-18.
- [42] Julien JP, Bijker N, Fentiman IS. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 2000;355:528-533.
- [43] Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95-102.