



# Séquelles des traitements locorégionaux : quelles leçons du passé ? Association de la radiothérapie mammaire adjuvante aux nouvelles molécules dans le cancer du sein : quels risques ?

*Combined adjuvant radiation therapy and new drugs administration  
in the management of breast cancer: what is the real risk?*

**Mots-clés :** Radiothérapie - Cancer du sein - Nouvelles molécules.

**Keywords:** Radiation therapy - Breast cancer - New drugs.

D. Azria\*, J. Gligorov\*\*, Y. Belkacémi\*\*\*

**L'**évaluation du bénéfice et du risque potentiel des associations thérapeutiques doit être la règle avant toute prise en charge thérapeutique pour cancer. Cette évaluation doit être encore plus rigoureuse et systématique devant la méconnaissance des effets à long terme des nouvelles approches thérapeutiques, des thérapies ciblées et autres nouvelles drogues, associées entre elles ou à la radiothérapie. Dans le cancer du sein, l'apport des nouvelles molécules de chimiothérapie (CT), d'hormonothérapie et de thérapies ciblées est incontestable. D'autre part, en situation adjuvante, l'impact de la radiothérapie (RT) n'est plus à démontrer. Ainsi se pose la question de la séquence optimale de traitement associant deux ou plusieurs de ces différentes armes thérapeutiques. Les risques potentiels de ces associations seront discutés dans cet article.

---

\* Département d'oncologie-radiothérapie, INSERM, EMI 0227, laboratoire d'immunociblage des tumeurs et ingénierie des anticorps, CRLC Val-d'Aurelle - Paul-Lamarque, Montpellier.

\*\* Département d'oncologie médicale, AP-HP hôpital Tenon, Cancer-Est, Paris.

\*\*\* Département d'oncologie-radiothérapie, CRLC Oscar-Lambret et Université de Lille II, Lille.

## Association radiothérapie et chimiothérapie

### Généralités

Les protocoles thérapeutiques utilisant la combinaison de la RT-CT se multiplient dans la plupart des localisations cancéreuses grâce aux résultats cliniques prometteurs récents des ARCC (association radiochimiothérapique). Les principaux essais randomisés ont, pour la plupart, montré une supériorité des traitements associés par rapport à l'utilisation isolée des différentes armes thérapeutiques dans divers cancers [1-3].

Les bases théoriques de l'utilisation des associations thérapeutiques ont été rapportées depuis longtemps [4]. Elles reposent sur des données expérimentales à partir d'une méthode de mesure semi-quantitative (courbes iso-effet ou isobogrammes). Cette méthode mesure la cytotoxicité résultant de la combinaison de deux agents en fonction de leurs concentrations.

Deux avantages de toute combinaison thérapeutique incluant une CT et une RT méritent d'être développés : l'effet antitumoral et la coopération spatiale.

• **L'effet antitumoral** locorégional sur la tumeur et ses éventuelles extensions ganglionnaires peut être soit additif, soit supra-additif [5].

*L'effet additif* utilise deux agents actifs par eux-mêmes, avec une réponse thérapeutique globale supérieure à celle obtenue si un des agents est utilisé seul. Ainsi, chaque agent est utilisé à une dose optimale, cytotoxique, ce qui implique obligatoirement une indépendance des effets indésirables et une absence d'interaction des deux agents.

*L'effet supra-additif* (ou potentialisation) est confirmé si l'effet cytotoxique de l'association est supérieur à la somme de l'effet de la radiothérapie seule et de l'effet de la chimiothérapie seule. La drogue est utilisée à une dose faible, non cytotoxique (l'agent non actif étant le sensibilisateur), ce qui implique obligatoirement une interaction entre les deux agents selon des mécanismes très variés.

• **La coopération spatiale** : la RT n'a qu'un effet locorégional alors que la chimiothérapie agirait sur une éventuelle diffusion micrométastatique. De plus, elle agit par action locale sur la tumeur en situation d'additivité ou de supra-additivité avec la RT.

L'effet antitumoral ainsi que la toxicité sur les tissus sains seront différents en fonction du (ou des) mécanisme(s) mis en jeu. De plus, chaque mécanisme d'interaction ou plusieurs d'entre eux peuvent interagir avec la toxicité propre de la RT.

Sur le plan antitumoral, l'intensification de la dose et la réduction des délais entre les fractions ont pour but de lutter contre la repopulation tumorale et de réduire la capacité de prolifération active dans la tumeur. Or, les modifications de la dose totale, du débit et de la dose par fraction peuvent influencer la survenue d'effets indésirables. Il est reconnu que les hautes doses par fraction peuvent être délétères sur les tissus sains en termes de réactions tardives. De plus, l'effet biologique de la dose utilisée pour pouvoir comparer les différents schémas d'irradiation entre eux, quand il existe une variation des paramètres, n'est pas connu en cas d'adjonction d'une chimiothérapie à visée sensibilisatrice antitumorale.

## **Effet des associations radiochimiothérapiques dans le cancer du sein**

Le délai entre les différentes armes thérapeutiques utilisées dans le cancer du sein est discuté depuis un quart de siècle. Dans les tumeurs xénogreffées chez la souris, Fisher et al. [6] ont montré qu'un retard de plus de 7 jours à l'administration du cyclophosphamide après la chirurgie était délétère. L'argument majeur avancé pour une administration précoce de la chimiothérapie est la possibilité de limiter la prolifération cellulaire dès l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive, au niveau des sites initiaux et à distance (maladie micrométastatique). Après mastectomie, Nissen-Meyer et al. [7] ont rapporté une amélioration de la survie de 10 % chez les patientes ayant reçu le cyclophosphamide seul (dose de 30 mg/kg) durant les 6 jours postopératoires. D'autres travaux n'ont pas abouti à la confirmation formelle de l'impact de la chimiothérapie péri-opératoire dans tous les sous-groupes de patientes [8].

D'une façon générale, le choix d'une séquence de RT-CT a été fondé sur :

- l'histoire naturelle du cancer pris en compte : risque local et/ou général,
- la toxicité potentielle des combinaisons médicamenteuses utilisées,
- mais surtout la probabilité réduite de compromettre le résultat carcinologique par la réalisation de la RT à la fin de la CT adjuvante [9].

Ainsi, la séquence optimale entre la chimiothérapie et la RT reste encore incertaine pour les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce [10, 11]. Dans les cancers du sein à haut risque, un traitement concomitant aurait l'avantage d'écourter la durée totale du traitement tout en évitant l'instauration des deux traitements [12]. Cependant, l'administration concomitante des deux traitements est réalisable à condition d'utiliser des molécules n'ayant pas de toxicité cumulative avec la RT. Les données publiées sur les associations de chimiothérapie et de radiothérapie dans le cancer du sein concernent souvent de faibles effectifs et sont pour la plupart rétrospectives. Récemment, trois essais randomisés de phase III [13-15], ont comparé une chimioradiothérapie séquentielle et une chimioradiothérapie concomitante. Les deux études ayant inclus un nombre important de patients sont concordantes [13, 15], montrant chez les patientes atteintes d'un envahissement ganglionnaire axillaire des taux de contrôles locorégionaux significativement meilleurs dans le bras chimioradiothérapie concomitante. Cependant, après chirurgie conservatrice du sein, la chimiothérapie concomitante à la RT engendre une augmentation significative des effets tardifs de grade  $\geq 2$  [15].

Les différentes études ont utilisé la mitoxantrone [13, 15] ou le méthotrexate [14], peu pratiqués actuellement. Les nouvelles molécules, comme les taxanes, sont en cours d'évaluation avec la RT concomitante. Cette association ne semble pas dénuée d'effets indésirables [16].

## **Association radiothérapie et hormonothérapie**

### **Association de la radiothérapie et du tamoxifène**

Dans le cancer du sein, l'efficacité reconnue de la chimiothérapie chez certaines patientes impose son administration en situation néoadjuvante et/ou adjuvante, ce qui

entraîne un décalage de la réalisation de la RT et de l'administration de l'hormonothérapie. La question qui est alors posée est : à quel moment doit-on instituer cette hormonothérapie pour avoir le meilleur index thérapeutique de l'association concomitante et quel risque encourent les patientes chez qui l'hormonothérapie n'est débutée qu'après la fin de la chimiothérapie et de la RT ?

Plusieurs essais randomisés ont rapporté l'intérêt de l'association de la RT et du tamoxifène en situation adjuvante du cancer du sein. L'essai B-14 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) a randomisé 2 644 patientes opérées pour un cancer du sein RH+ sans envahissement ganglionnaire, entre tamoxifène (deux comprimés de 10 mg/j) et placebo pendant cinq ans. Après dix ans de suivi, les taux de récurrences locales étaient respectivement de 10,3 % dans le bras placebo contre 3,4 % dans le bras tamoxifène [17]. Un autre essai du NSABP (B-21) a randomisé, après tumorectomie pour des tumeurs  $\leq 1$  cm, 1 000 patientes en trois bras : tamoxifène seul (bras A) contre RT + placebo (bras B) contre RT + tamoxifène (bras C). Dans la majorité des cas, la RT et le tamoxifène étaient administrés en concomitance. L'incidence cumulée de récurrences locales après 8 ans de suivi était respectivement de 16,5 %, 9,3 % et 2,8 % dans les bras A, B, C. Ces deux études randomisées ont permis de conclure à la supériorité de l'association RT-hormonothérapie sur le contrôle local par rapport à la RT seule dans le traitement adjuvant des cancers du sein localisés après chirurgie conservatrice initiale. Récemment, trois publications [18-20] ont rapporté les résultats de l'évaluation d'une administration concomitante comparée à une administration séquentielle. Aucune différence entre les deux schémas n'a été retrouvée. Cependant, aucune de ces études n'était randomisée et les objectifs n'étaient pas désignés initialement pour évaluer l'efficacité des deux schémas.

Sur le plan de la toxicité pulmonaire, le travail de référence est celui rapporté par Bentzen et al. [21]. Ils ont montré une majoration de la fibrose pulmonaire dans le segment de poumon irradié après mastectomie totale lorsque le tamoxifène était administré en concomitance. Cependant, l'analyse a concerné seulement 38 patientes évaluées par des clichés radiologiques conventionnels. Plus récemment, Koc et al. [22] ont confirmé par tomodensitométrie le risque majoré de fibrose pulmonaire après tamoxifène + RT concomitant chez 74 patientes irradiées au Cobalt 60 après une mastectomie totale. Cependant, dans ce travail, les scanners n'ont pas été faits à un rythme régulier pour toutes les patientes.

Sur le plan biologique, l'effet fibrosant de l'association tamoxifène + RT est attribué à la stimulation de la sécrétion du *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) par les fibroblastes. Il existe également des arguments en faveur de la participation du TGF- $\beta$  dans les modifications fibrotiques postradiques du tissu sain [23]. Cependant, les modifications fibrotiques du sein mettant des années pour se stabiliser [24], les populations à risque élevé de lésions postradiques tardives présenteront une aggravation des lésions même dans le cas où le tamoxifène serait prescrit après la RT.

Sur le plan de la fibrose cutanée induite par l'association tamoxifène + RT concomitante postopératoire, trois études rétrospectives [25-27] n'ont pas retrouvé de majoration

significative de la fibrose sous-cutanée avec un traitement concomitant. Au contraire, Christensen et al. [28] ont rapporté une augmentation de l'œdème du sein chez 166 patientes sur 268 traitées par tumorectomie élargie et association RT + tamoxifène concomitante ( $p = 0,05$ ). Dans notre expérience, sur 147 patientes traitées par chirurgie conservatrice et RT adjuvante (dont 90 ont débuté le tamoxifène [20 mg/j] avant la RT), La survie sans fibrose à deux ans était significativement plus élevée dans le groupe avec tamoxifène concomitant et plus particulièrement chez les patientes intrinsèquement radiosensibles (80 % contre 51 %) [29, 30].

### **Association de la radiothérapie aux inhibiteurs de l'aromatase**

Dans une revue récente de la littérature, Jonat [31] a discuté tous les résultats obtenus avec les différents schémas d'hormonothérapie en situation adjuvante du cancer du sein de la femme ménopausée. En situation adjuvante, les premiers résultats de l'étude ATAC comparant un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdienne (l'anastrozole, Arimidex®) au tamoxifène ont confirmé un avantage significatif sur le taux de récurrences locales homo- et controlatérales en faveur de l'anastrozole. Ces résultats ont été confirmés pour le bénéfice en survie sans maladie avec un recul à 68 mois. Cependant, il n'y a toujours pas de bénéfice en survie globale. Les résultats de l'étude en double aveugle ayant comparé le létrozole (Fémara®) – une autre anti-aromatase non stéroïdienne – au tamoxifène sont également en faveur du létrozole en termes de survie sans récurrence, de temps jusqu'à progression et de survie sans métastases. À 33 mois, il n'y a toujours pas de bénéfice en termes de survie globale.

Enfin, dans la stratégie "switch" le tamoxifène est donné pendant 2 à 3 ans, puis relayé par un IA stéroïdien (Aromasin®, étude IES) ou par l'anastrozole (études ABCSG 08, ARNO et ITA). Les résultats de l'étude randomisée IES comparant l'exémestane au tamoxifène sont en faveur de l'exémestane après 2 à 3 ans de tamoxifène. Récemment, une "méta-analyse" des trois essais avec anastrozole a montré un bénéfice en survie sans maladie et en survie globale. Cependant, les résultats de cette méta-analyse doivent être analysés avec beaucoup de réserve du fait de la méthodologie utilisée et du fait d'avoir "poolé" des données d'essais très différents.

Au total, les IA ont progressivement pris une place prépondérante dans le traitement adjuvant des patientes ménopausées ayant des lésions exprimant les RH. Cependant, aucune des études publiées n'a analysé le risque d'une association concomitante de la RT aux IA. En pratique courante, les patientes sont généralement prises en charge selon les habitudes des centres, et la prescription ou non de l'IA par les différents intervenants avant la mise en route de la RT conditionne la séquence thérapeutique.

Par ailleurs, l'impact de la RT externe adjuvante sur le taux de récurrences locales et sur la survie globale a été confirmé par de larges études prospectives randomisées chez les patientes à haut risque de récurrence après chirurgie. Son avantage à long terme sur le contrôle local est clairement mis en évidence par les méta-analyses d'Oxford [32, 33]. Dans un tel contexte, l'efficacité des deux armes thérapeutiques fait poser logiquement

la question de leur association en situation adjuvante. Cette interrogation a été formulée dans le passé pour le tamoxifène ; elle le sera à nouveau dans le futur pour les IA, car aucune des études réalisées avec les IA n'a analysé spécifiquement le moment de l'introduction de l'hormonothérapie par rapport à la RT.

Ainsi, nous ne disposons actuellement d'aucune donnée sur la toxicité et l'efficacité dans les sous-groupes recevant IA + RT concomitante. Pour le létrozole, alors qu'il n'existe actuellement aucune donnée clinique, nous avons rapporté les premières données sur l'effet synergique de l'association radiations ionisantes + létrozole sur la lignée MCF-7 du cancer du sein (MCF-7 *wild type*) transfectée par le gène humain de l'aromatase (MCF-7 CA) ou par un gène vecteur contrôle. Nous avons observé un effet sensibilisateur de l'association létrozole-RT in vitro. La croissance cellulaire a été réduite de 76 % avec l'association par rapport à l'irradiation seule dès le douzième jour après l'exposition. Au bout de 18 jours, 85 % d'inhibition était observée ( $p = 0,009$ ) [34].

Avec l'anastrozole, il n'y a aucune donnée publiée sur l'effet radiosensibilisant de cette molécule.

## **Association radiothérapie et thérapies ciblées**

De toutes les thérapies ciblées, seul le trastuzumab (Herceptin®) est actuellement indiqué chez les patientes ayant des lésions surexprimant l'oncoprotéine HER2/neu et devant recevoir une chimiothérapie adjuvante.

La question du risque de l'association du trastuzumab à la radiothérapie est posée en situation adjuvante depuis la publication des trois essais adjuvants [35-37]. Les essais HERA (Piccart) et FinHer (Joensuu) ne peuvent pas répondre à cette question car aucune patiente n'a reçu l'association de façon concomitante. Dans l'essai nord-américain [36], la RT a concerné le sein en cas de chirurgie conservatrice dans les essais B-31 et N9831. Pour l'irradiation locorégionale, seules 41 patientes ont eu une irradiation de la CMI avec cependant une protection cardiaque [38]. Pour le reste des territoires ganglionnaires, l'irradiation a été optionnelle dans le B-31 et systématique en cas d'atteinte de plus de quatre ganglions dans le N9831. Parmi les 800 patientes du bras trastuzumab du N9831, 40 % des patientes avec plus de quatre N+ auraient donc reçu une irradiation ganglionnaire susclaviculaire concomitante avec le trastuzumab. À ce niveau, le risque serait plutôt pulmonaire et non pas cardiaque. Bellon et al. ont rapporté au dernier congrès de l'ASTRO une série de 26 patientes traitées par RT et trastuzumab concomitant : 21 patientes selon un schéma hebdomadaire et 5 patientes selon un schéma toutes les 3 semaines. Deux patientes (8 %) ont développé une pneumopathie interstitielle, et 54 % une toxicité cutanée de grade  $\geq 2$  [39]. Dans notre expérience, les toxicités aiguës, cutanées et œsophagiennes de grade  $\geq 2$ , étaient significativement plus élevées chez les patientes traitées par le schéma trastuzumab hebdomadaire et radiothérapie concomitante (comprenant une irradiation de la CMI) [40]. À l'inverse, dans l'analyse du sous-groupe de patientes ayant reçu le même schéma dans l'essai nord-américain

(N9831), il n'a pas été retrouvé de différence en termes de toxicités cardiaques, cutanées et œsophagiennes. Cependant, il est difficile de conclure sur l'absence de toxicité au niveau de tissus n'ayant reçu qu'une dose d'irradiation minimale, voire nulle [38].

Actuellement, nous ne disposons pas encore d'arguments tangibles pour affirmer avec certitude la toxicité potentielle de l'association du trastuzumab avec la RT. De ce fait, en pratique, la recommandation d'arrêter le trastuzumab pendant l'irradiation ou de ne pas le commencer avant la fin de la RT représente une mesure de prudence. L'arrêt peut être considéré comme inutile du fait de la demi-vie du trastuzumab (estimée entre 4 et 6 semaines). Dans cette situation, la question qui reste également en suspens concerne l'interaction potentielle entre le trastuzumab fixé sur les structures tissulaires cardiaques et l'effet des radiations ionisantes.

Pour réduire le risque de toxicité cardiaque, on doit se poser non seulement la question de l'indication de l'irradiation de la CMI, mais aussi celle de l'utilisation des techniques modernes de RT avec asservissement respiratoire. Ces dernières pourraient constituer dans un futur proche un axe de recherche prioritaire dans cette population.

## Conclusion

---

Dans le cancer du sein, l'apport des nouvelles molécules de CT et d'hormonothérapie est indiscutable. Le bénéfice avec la RT n'est pas remis en cause par un délai de plusieurs mois de chimiothérapie en situation adjuvante. L'association concomitante de la RT et de la CT n'est pas un standard et ce d'autant plus qu'elle n'est pas sans risque. Pour l'hormonothérapie, le risque de fibrose avec le tamoxifène impose de différer son instauration après la RT. Ce retard n'aurait pas d'effet délétère à long terme. L'efficacité indiscutable du trastuzumab en situation adjuvante doit imposer une veille rigoureuse sur la toxicité potentielle de son administration concomitante avec l'irradiation et la recherche de la meilleure séquence thérapeutique (séquentielle ou concomitante à la chimiothérapie) en situation adjuvante.

## Références bibliographiques

---

- [1] Pignon JP, Hill C. *Meta-analyses of randomised clinical trials in oncology*. *Lancet Oncol* 2001;2:475-82.
- [2] Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al. *Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099*. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-7.
- [3] Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. *Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer*. *N Engl J Med* 1999;340:1137-43.
- [4] Steel GG, Peckham MJ. *Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:85-91.
- [5] Hennequin C, Giocanti N, Favaudon V. *Interaction of ionizing radiation with paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere) in HeLa and SQ20B cells*. *Cancer Res* 1996;56:1842-50.



- [6] Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983;43:1488-92.
- [7] Nissen-Meyer R, Kjellgreen K, Malmio K et al. Surgical adjuvant chemotherapy: results with one short course with cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer. *Cancer* 1978;41:2088-98.
- [8] Shannon C, Askley S, Smith IE et al. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol* 2003;21:3792-7.
- [9] Sartor CI, Peterson BL, Woolf S et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: Cancer and Leukemia Group B 9344. *J Clin Oncol* 2005;23:30-40.
- [10] Bellon JR, Come SE, Gelman RS et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934-40.
- [11] Recht A, Come SE, Henderson IC et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-61.
- [12] Huang J, Barbera L, Brouwers M et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21:555-63.
- [13] Rouëssé J, De la Lande B, Bertheault-Cvitkovic F et al. A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: Final results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1072-80.
- [14] Arcangeli G, Pinnaro P, Rambone R et al. A phase III randomized study on the sequence of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:161-7.
- [15] Toledano A, Azria D, Garaud P et al. Concurrent or sequential adjuvant chemoradiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: Final clinical results of the ARCOSEIN phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2006; sous presse.
- [16] Burstein HJ, Bellon JR, Galper S et al. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for stage II or III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:496-504.
- [17] Fisher B, Dignam J, Mamounas EP et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14:1982-92.
- [18] Pierce LJ, Hutchins LF, Green RS et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:24-9.
- [19] Ahn P, Vu HT, Lanin D et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005;23:17-23.
- [20] Harris ER, Christensen VJ, Hwang WT et al. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:11-6.
- [21] Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M et al. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:918-22.
- [22] Koc M, Polat P, Suma S. Effects of tamoxifen on pulmonary fibrosis after cobalt-60 radiotherapy in breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2002;64:171-5.
- [23] Canney PA, Dean S. Transforming growth factor beta: a promotor of late connective tissue injury following radiotherapy? *Br J Radiol* 1990;63:620-3.
- [24] Olivetto IA, Rose MA, Osteen RT et al. Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analysis of causes of cosmetic failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:747-53.



- [25] Wazer DE, Di Petrillo T, Schmidt-Ullrich R et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conserving surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1992;10:356-63.
- [26] Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:753-64.
- [27] Fowble B, Fein DA, Hanlon AL et al. The impact of tamoxifen on breast recurrence, cosmesis, complications, and survival in estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:669-77.
- [28] Christensen VJ, Harris E, Hwang WT et al. The impact of concurrent versus sequential tamoxifen and radiation therapy in breast cancer patients undergoing breast conservation therapy [abstract]. *Proc ASCO* 2003;22:11.
- [29] Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:7426-33.
- [30] Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ et al. Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer* 2004;91:1251-60.
- [31] Jonat W, Hilper F. Optimizing the use of aromatase inhibitors in adjuvant therapy for postmenopausal patients with hormone-responsive early breast cancer: current and future prospects. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:343-55.
- [32] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
- [33] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- [34] Azria D, Larbouret C, Cunat S et al. Letrozole sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation. *Breast Cancer Res* 2005;7:156-63.
- [35] Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- [36] Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
- [37] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. Trastuzumab in combination with docetaxel or vinorelbine as adjuvant treatment of breast cancer: the FinHer trial. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
- [38] Halyard MY, Pisansky TM, Solin LJ et al. Adjuvant radiotherapy (RT) and trastuzumab in stage I-IIA breast cancer: Toxicity data from North Central Cancer Treatment Group Phase III trial N9831. *Proc J Clin Oncol* 2006[Abstract];24:523.
- [39] Bellon JR, Gover MT, Burstein HJ et al. Concurrent trastuzumab and radiation therapy (RT) in the adjuvant treatment of breast cancer. *Proc Int J Radiat Oncol Biol Phys* [abstract] 2005;63:91.
- [40] Belkacémi Y, Gligorov J, Laharie-Mineur H et al. Concurrent administration of weekly trastuzumab and adjuvant breast radiotherapy increases skin, esophageal, and cardiac acute toxicities. *Proc J Clin Oncol* [abstract] 2006;24:630.