

RADIOTHÉRAPIE ET CANCER DU SEIN : «standards» de traitement, prédiction de rechute locale et questions ouvertes

PH. COUCKE (1), F. LAKOSI (2), A. RORIVE (4), Z.L. JANVARY (3), J. COLLIGNON (4), N. JANSEN (3),
CH. ANDRE (4), G. JERUSALEM (5)

RESUME : La radiothérapie adjuvante postopératoire est un «standard bien établi» dans la prise en charge du cancer du sein. Les indications semblent solidement ancrées certainement dans une application de routine. Il n'en reste pas moins que certaines zones d'ombres persistent. Nous allons rappeler l'intérêt de la radiothérapie de façon générale, et évoquer quelques questions ouvertes en reprenant des études récemment présentées en 2010 à l'ASTRO (American Society for Radiation Oncology). Par ailleurs, de plus en plus d'efforts sont consentis pour prédire le risque personnel de rechute. Le but de cette démarche est, bien entendu, de s'abstenir d'une radiothérapie sans pour autant prendre de risques inconsidérés. Nous allons évoquer la méthode des nomogrammes et le profil génique et discuter de leur valeur respective sur la base des données publiées.

MOTS-CLÉS : Cancer du sein - Radiothérapie - Rechute locale - Nomogramme - Profil génique

**RADIOTHERAPY IN BREAST CANCER :
CURRENT STANDARDS OF TREATMENT, PREDICTION OF LOCAL
RECURRENCE AND OPEN QUESTIONS.**

SUMMARY : Adjuvant radiotherapy after surgery is a «well-established standard» in routine clinical practice for breast cancer. Nevertheless, a variety of questions still remain unanswered. We intend to illustrate the overall importance of radiotherapy in breast cancer and highlight some unresolved questions by quoting presentations recently made at ASTRO-2010. More and more emphasis is put on the idea of an individual approach. Predicting the individual local recurrence risk is the search for the "Holy Grail". Methods such as nomograms and genomic profiling are currently tested but need to be validated before their widespread clinical application.

KEYWORDS : Breast cancer - Radiotherapy - Local recurrence - Nomogram - Genomic profile

INTRODUCTION

Le cancer du sein représente une pathologie oncologique pour laquelle les indications de radiothérapies sont assez bien codifiées. Nous allons faire le point sur les «standards» de traitement en évoquant de façon non exhaustive les zones d'ombre, les discussions et les projets de recherche en cours en illustrant ces questions ouvertes par les études et résultats récemment présentés à l'occasion du dernier congrès de l'ASTRO en 2010 (American Society for Radiation Oncology). Par ailleurs, nous faisons le point sur les possibilités de prédire le risque «individuel» de rechute locale afin d'évoquer la possibilité d'envisager de sélectionner certaines patientes pour qui on pourrait s'abstenir de proposer un traitement de radiothérapie adjuvante.

LA PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE DANS LE CANCER DU SEIN

Après la résection de la lésion primaire et la recherche du ganglion sentinelle, complétée éventuellement par un curage axillaire et une prise en charge par traitement systémique, que ce soit de la chimiothérapie seule ou une hor-

monothérapie ou une association de traitements généraux, la patiente va, *in fine*, se présenter dans le département de radiothérapie.

Pour une discussion plus aisée des indications «standards», nous allons différencier la «chirurgie conservatrice de la glande mammaire» (CCGM) de «la mastectomie radicale modifiée» (MRM). Nous allons également distinguer les tumeurs non invasives, dites *in situ*, des tumeurs invasives. Afin de clore d'emblée le sujet CLIS (Carcinome Lobulaire *In Situ*), il n'y a pas lieu de proposer un traitement complémentaire de radiothérapie pour ce type histologique précis.

En cas de CCIS (Carcinome Canalaire *In Situ*), on s'abstiendra de l'utilisation de radiations ionisantes uniquement s'il s'agit d'une chirurgie de type MRM et pour autant que celle-ci soit radicale (de type R0 : tranches de section non envahies). Dans tous les autres cas de figure de CCIS, la radiothérapie sera d'application. Le risque relatif (RR) par rapport à une prise en charge chirurgicale seule varie de 0,25 à 0,87. Ceci représente donc une diminution du taux de rechute par radiothérapie adjuvante variant, selon les séries, de 13 à 75%. La définition de rechute pour un CCIS comprend autant la forme intra-canalair que la forme infiltrante. Les différentes tentatives prospectives destinées à sélectionner un sous-groupe de patientes pour qui on pourrait s'abstenir de radiothérapie, que ce soit sur la base de caractéristiques propres à la patiente ou propres à la tumeur, ont toutes

(1) Professeur, Chef de Service, (2) Chef de Clinique adjoint, (3) Chef de Clinique, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(4) Chef de Clinique, (5) Professeur, Chef de Service, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège.

échoué. Il est intéressant de souligner que, paradoxalement, le risque de rechute locale à long terme après radiothérapie semble plus élevé en cas de CCIS par rapport à celui observé pour un CCI (carcinome canalaire infiltrant). L'âge est également un facteur pronostique qui pèse lourd dans la balance des risques. Certains se posent d'ailleurs la question de savoir si, pour une sélection de patientes porteuses de CCIS, il ne serait pas préférable de proposer d'emblée une MRM en lieu et place d'une CCGM suivie de radiothérapie. Une publication récente fait le point sur les différents essais publiés en la matière (1).

Les canadiens de Toronto et Calgary viennent de confirmer une fois de plus l'importance du facteur âge pour le risque de rechute en cas de CCIS. Le collectif de l'étude comporte 1.659 patientes traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie. Les patientes âgées de moins de 45 ans ont un risque relatif de 1,72 (1,15 - 2,58), avec un risque absolu de rechute à 5 et 10 ans de respectivement 16% et 21% (2).

La radiothérapie fait partie de l'approche standard pour les cancers invasifs après CCGM. Les études randomisées à ce sujet montrent toutes une amélioration du contrôle local. La méta-analyse conduite par le EBCTCG (Early Breast Cancer Trial Collaborative Group) met en évidence un impact significatif sur la survie avec, à 15 ans, un bénéfice absolu de 5,1% (mortalité par cancer à 15 ans : 31,2% *versus* 26,1% ; $p = 0,006$) si la patiente est pN0, et de 7,1% si la patiente est pN+ (mortalité par cancer : 55% *vs* 47,9% ; $p = 0,01$) (3). L'approche dite «standard» de radiothérapie adjuvante consiste à irradier l'intégralité de la glande mammaire et compléter ce geste par l'application d'une dose supplémentaire sur l'ancien lit tumoral (cette technique est communément appelée «boost»). Après CCGM, les doses pour la première partie sont de l'ordre de 50Gy en 5 semaines, suivi de 10-16Gy à raison de 2Gy par fraction à titre de «boost». Ce genre de fractionnement et étalement du traitement dans le temps a été remplacé ces dernières années par des schémas hypo-fractionnés. Ces schémas raccourcis apportent un niveau de contrôle équivalent sans pour autant augmenter les risques de complications, tout en réduisant la durée totale du traitement, à l'avantage de la qualité de vie des patientes. Les essais qui ont permis de réduire la durée totale de traitement et le rationnel pour l'hypo-fractionnement ont été discutés dans une revue récente de la littérature (4).

Hormis le fractionnement, le volume mammaire à irradier a aussi été remis en question.

Des concepts comme l'APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation) sont apparus dans différents centres. Il est toutefois important de réaliser que ces techniques sont très «jeunes». Par conséquent, le recul de ces études sur l'APBI est aujourd'hui insuffisant pour juger réellement de l'efficacité de ce type de traitement et de la toxicité à moyen et à long terme et ceci par rapport à une irradiation plus classique de l'intégralité de la glande mammaire. La prudence reste donc de mise et autant l'ASTRO que l'ESTRO (European Society for Radiation Oncology) insistent sur le caractère préliminaire des résultats des premiers essais et poussent les cliniciens à inclure les patientes soigneusement sélectionnées dans des études randomisées prospectives. Ils suggèrent, d'ailleurs, de clairement renseigner les patientes sur le manque de données solides concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'APBI. Il serait utile de pouvoir disposer d'outils qui permettent de déterminer quelles patientes pourraient bénéficier sans risques de cette irradiation partielle.

Dans le contexte des Concertations Oncologiques Multi-disciplinaires (COM), le débat peut être animé particulièrement à l'évocation des marges de résection autour de la tumeur. Dans d'anciennes études d'anatomopathologie, on a démontré que la probabilité de maladie résiduelle augmente en fonction de la proximité de la marge de résection. Cette question évoque les passions des deux côtés de l'atlantique, car il semble y avoir une différence majeure dans ce que l'on considère comme une «marge proche». La question est loin d'être anodine puisque la décision d'une éventuelle reprise chirurgicale en dépend. Ce qui semble admis, c'est que cette marge doit au minimum être de 2 mm, *a fortiori* s'il s'agit d'une patiente jeune (<40 ans) et si la tumeur présente une composante importante de DCIS (Ductal Carcinoma *In Situ*).

Ce débat sur les marges n'est pas clos. Une équipe de Vancouver s'est penchée sur les facteurs de risque de la récurrence locale. Ils ont démontré que même après l'application d'un boost de 10Gy en 4 fractions après l'irradiation de l'intégralité de la glande mammaire à la dose de 42.5Gy en 16 fractions, les femmes chez qui les marges de sections sont proches de la tumeur (< de 2 mm) ou carrément positives présentent plus de rechutes locales par rapport à celles pour qui les marges sont négatives (5). Ce risque est encore majoré par la présence d'autres facteurs pronostiques tels que le degré de différenciation tumorale (grade III selon Scarff-Bloom-Richardson), la présence d'embolies lympho-vasculaires et l'atteinte ganglionnaire (N2/

N3). Ces patientes ont significativement plus de rechutes locales comme premier événement comparées à celles pour qui les tranches de section sont négatives (5).

Qu'en est-il de la radiothérapie adjuvante après chirurgie radicale ? La radiothérapie après mastectomie réduit le risque de rechute locale de façon significative, essentiellement s'il y a une atteinte ganglionnaire (3). Sur cette base, l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et l'ASTRO recommandent la radiothérapie après MRM pour des lésions de plus de 5 centimètres de diamètre et/ou qui présentent plus de 4 ganglions atteints. Si la patiente est pN0, l'incidence cumulative de rechute locale isolée sera réduite de 5%. Par contre, s'il s'agit d'une patiente avec une atteinte ganglionnaire (pN+), le bénéfice en contrôle local à 5 ans est de 15%. En mortalité par cancer à 15 ans, il y a une réduction significative de l'incidence cumulative respectivement de 3,6% et de 4,1%. On objecte assez souvent que si la patiente est pN+, le rôle de la radiothérapie post-mastectomie est moins important compte tenu du risque de dissémination à distance. Il est utile de relever que s'il s'agit de patientes qui sont porteuses de 1 à 3 ganglions envahis, le gain à 5 ans en contrôle local est de 11,6% tandis que s'il s'agit de patientes qui ont plus de trois ganglions envahis, ce gain augmente encore et s'élève à 14,8%. Il est aussi utile de signaler que quand on signale ce gain en contrôle local et en survie, il s'agit là de différences absolues, et non de différences relatives, comme c'est malheureusement souvent le cas dans les publications qui relatent l'efficacité des traitements systémiques. Là où «historiquement» on considère qu'il faut une taille tumorale d'au moins 5 centimètres pour retenir l'indication de radiothérapie après mastectomie si la patiente est pN0, on voit aujourd'hui de plus en plus d'équipes de radiothérapie s'intéresser à des tumeurs de 3 cm. L'indication sera très certainement retenue si, en plus, apparaissent d'autres facteurs histo-pronostiques de mauvaise augure comme la présence d'embolies lympho-vasculaires, le degré de différenciation et l'expression des récepteurs hormonaux.

La question de l'irradiation des aires ganglionnaires n'est pas résolue. Des essais randomisés ont été conduits, en particulier par le groupe EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). A ce jour, les résultats n'ont toujours pas été rendus publics. Une équipe de l'Ontario au Canada s'est penchée sur la problématique de la balistique des champs tangentiels et la couverture ou non par ces tangentes de la chaîne mammaire interne. L'équipe

canadienne montre que 45% des patientes traitées par deux tangentes pour irradier la glande mammaire, ont la chaîne mammaire interne incluse dans ces champs d'irradiation qu'on le veuille ou non. Ils concluent donc qu'une étude randomisée ayant pour but de démontrer l'impact de l'irradiation de la chaîne mammaire ne pourra être concluante sur le sujet (6).

L'université de Miami évoque, également à l'ASTRO 2010, le manque d'un standard bien établi à ce sujet et ceci particulièrement dans le contexte d'une chimiothérapie néo-adjuvante suivie de mastectomie pour des tumeurs mammaires localement avancées (diamètre tumoral moyen de 7,3 cm). Dans cette série de 481 patientes, dont 79% ont bénéficié d'une irradiation de la paroi et de la région sus-claviculaire, le risque de rechute locale ne semble pas dépendre de l'irradiation de la région sus-claviculaire. Pour les deux groupes de patientes, qu'elles soient pN0 ou pN+, le risque n'est pas influencé par la couverture de la région sus-claviculaire même si cela semble *ab initio* nécessaire sur base de la taille tumorale au diagnostic (7).

Illustrons une fois de plus la persistance de zones d'ombre en radiothérapie mammaire et ce, même pour des éléments «basiques» comme l'influence du mouvement respiratoire sur la localisation de la cible. Un groupe de Johns Hopkins vient de rapporter à l'ASTRO une étude originale et randomisée qui compare le contrôle respiratoire (mDIBH : moderate deep inspiration breath hold) pendant l'application de cette radiothérapie à une irradiation en respiration libre après CCGM pour une lésion localisée à gauche. Le but initial de cette étude était de démontrer par examen SPECT («Single Photon Emission Computed Tomography») que la perfusion cardiaque serait diminuée en respiration libre et cette diminution de la perfusion peut être à l'origine d'angine de poitrine. A l'issue de l'étude, cette équipe constate que les altérations de la perfusion cardiaque, essentiellement au niveau de l'apex, sont nettement plus prononcées dans le groupe ayant subi un traitement en mDIBH quand on compare ce groupe de patientes à celui qui a bénéficié de radiothérapie sous respiration libre (8).

LA PRÉDICTION DU RISQUE DE RECHUTE LOCALE

LA MODE DES «NOMOGRAMMES»

On voit de plus en plus des publications visant à valider l'utilisation de nomogrammes qui permettent de calculer les risques. Les nomogram-

mes sont l'illustration graphique des modèles de prédiction et leurs avantages résident dans l'utilisation d'une combinaison de variables. Certains de ces nomogrammes sont d'ailleurs disponibles directement sur internet. Contrairement à «Adjuvant! Online» qui ne contient pas d'information sur le risque de rechutes locales, les nomogrammes IBTR! version 2.0 pour CCI et celui destiné pour le CCIS vont particulièrement s'intéresser à ce type d'événement. Cette approche est d'autant plus importante que l'on sait que cette rechute locale prédispose à des métastases à distance et mortalité par cancer (3, 9).

Le nomogramme IBTR! version 2.0 (IBTR = ipsilateral breast tumour recurrence) vient d'être réactualisé : il prédit un risque de rechute ipsilatérale à 10 ans de 4,0% (intervalle de confiance percentile 95 = 95%; IC : 3,8 à 4,2%) (10). Il a été testé sur 7.811 patientes traitées par chirurgie conservatrice en Colombie Britannique. Pour ce collectif, il y a un suivi médian de 9,4 ans. Le risque de rechute réellement observé est de 2,8% (95% IC = 1,6 à 4,7). Le nomogramme semble donc efficace, mais surestime encore le risque de rechute locale dans un collectif restreint de patientes à haut risque. Les auteurs attirent notre attention sur la nécessité de valider cette approche de façon prospective sur une cohorte encore plus importante. Ils évoquent aussi la possibilité de l'utiliser afin d'estimer le risque de rechute locale si on décide de s'abstenir d'une radiothérapie adjuvante après CCGM. Pour ce faire, ils partent du constat d'un RR de 0,7 en faveur de la radiothérapie adjuvante dans les multiples essais randomisés. Ils proposent donc de diviser l'estimation obtenue par «IBTR!» par un facteur 0,3.

Pour le DCIS, 10 facteurs clinico-pathologiques ont été introduits dans un modèle et ce dernier a été testé sur un collectif de 1.868 patientes traitées par CCGM pour CCIS (11). Il permet d'estimer le risque individuel de rechute locale. Il en ressort que les facteurs qui pèsent le plus lourd dans la survenue de la rechute sont, pour le CCIS, l'absence d'une radiothérapie adjuvante, le traitement hormonal, l'âge, les tranches de section et le nombre de résections (>3).

D'autres nomogrammes ont été publiés et pourraient avoir un impact en radiothérapie. Citons, par exemple, celui établi par l'Institut Sénologique de Milan, visant à prédire quel sous-groupe de patientes va répondre complètement à un traitement systémique néo-adjuvant. La réponse pathologique complète (tumorale et ganglionnaire) pourrait permettre aux chirurgiens de concevoir une CCGM en lieu et place d'une MRM. Cette intervention chirurgicale

conservatrice serait suivie par une radiothérapie adjuvante post-opératoire (12).

Un autre groupe s'est intéressé à un nomogramme qui permet de prédire le risque d'apparition de métastases cérébrales subséquent à la survenue de métastases ailleurs (13). L'intérêt est majeur car on pourrait développer des essais visant à tester des stratégies thérapeutiques qui réduisent le risque de formation de métastases au niveau du système nerveux central. Là aussi les radio-oncologues sont intéressés. Par analogie, nous pourrions proposer un traitement pancréatique prophylactique, comme on le fait pour les cancers pulmonaires à petites cellules et, aujourd'hui également, pour certaines formes de cancers pulmonaires non à petites cellules. Ces traitements prophylactiques dans le contexte des cancers pulmonaires ont une influence sur le risque de métastases cérébrales et améliorent la survie sans rechute, voire même la survie tout court.

Il est indispensable de connaître les limites techniques de ces nomogrammes. Ils sont basés sur des données largement issues d'études rétrospectives. Certains de ces facteurs ne représentent probablement rien de plus qu'un indicateur indirect d'une biologie différente (14). Comme pour Adjuvant! Online, le nomogramme IBTR! va nécessiter une mise à jour régulière afin de suivre l'évolution des connaissances dans le domaine.

LA SIGNATURE GÉNIQUE POUR PRÉDIRE LE RISQUE DE RECHUTE LOCALE

Des efforts majeurs ont et sont encore consentis afin de déterminer quel type de patiente est plus à risque de développer une rechute locale. Ceci est d'autant plus louable que les facteurs classiques clinico-pathologiques ne sont pas optimaux pour prédire ce risque de rechute. Cette poursuite du «Graal» (la prédiction individuelle) a deux buts : d'une part, répondre à la question de savoir si, pour des cas sélectionnés, on peut s'abstenir de traiter par radiothérapie; d'autre part, déterminer pour quelles patientes il serait souhaitable d'intensifier le traitement adjuvant. Le groupe NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) a évalué, de façon rétrospective dans les essais NSABP B-14 et NSABP B-20, la capacité du score basé sur une signature par 21 gènes à déterminer le risque de rechute locorégionale chez des femmes qui présentent des cancers du sein, sans atteinte ganglionnaire et dont les tumeurs expriment les récepteurs aux estrogènes (15). Le score, connu sous le nom commercial de Oncotype DX, sem-

ble efficace essentiellement pour les patientes de moins de 50 ans.

Au NKI (Netherlands Kanker Instituut) à Amsterdam, on essaie aussi de définir le risque de rechute locale après CCGM par cette même technique de «micro-arrays». Cette équipe est parvenue à définir un profil d'expression génique qui serait prédictif de la rechute locale (16). Il s'agirait essentiellement de gènes liés à la prolifération cellulaire et pour lesquels le degré de différenciation histo-pronostique n'est pas une bonne alternative. Cette équipe s'est aussi intéressée à comparer leur profil génique à d'autres profils géniques utilisés dans la littérature. Ils ont analysé et comparé leur profil avec ceux basés sur la signature d'une instabilité chromosomique, l'expression génique associée à la radiosensibilité et ceux associés aux métastases à distance. Seul celui lié à l'instabilité chromosomique semble pouvoir différencier les tumeurs avec ou sans rechute. La même équipe hollandaise avait déjà évoqué un autre profil génique capable de discriminer les patientes à haut risque de rechute locale. Ils avaient annoncé à l'époque une sensibilité de 87,5% (faux négatif 12,5%) et une spécificité de 75% (faux positif 25%) (17). Trois approches avaient été testées, une discrimination du profil sur base de 70 gènes, une discrimination sur base de gènes reliés aux phénomènes cicatriciels et une discrimination sur base de gènes reliés à l'hypoxie. Seuls les gènes en rapport avec les phénomènes de cicatrisation semblaient prédire le risque de rechute. Notons que les conclusions entre deux études du même groupe semblent différentes.

Ce constat montre bien qu'il s'agit d'approches prometteuses, mais ces études souffrent d'un nombre limité de patientes et d'événements. Par ailleurs, il y a, bien entendu, des facteurs confondants non contrôlés dans de si petites séries comme, par exemple, l'âge, l'état des marges de résection et la dose du «boost», trois facteurs qui influencent lourdement le risque de rechute. D'un point de vue méthodologique, la multitude de tests utilisés, peut amener, par hasard, à la conclusion qu'un profil génique plutôt qu'un autre prédit le risque de rechute locale. Il s'agit là, bien entendu, d'un simple artefact statistique sans aucune signification clinique. Il est donc indispensable de valider les résultats sur un collectif indépendant et nettement plus conséquent que tout ce qui a été fait à ce jour. Des études prospectives à plus large échelle sont indispensables. On reste aussi interloqué par la différence des profils proposés, mais est-ce bien étonnant puisque la technique permet de tester potentiellement 25.344 gènes!

On est à l'orée de l'âge d'or de la génomique individuelle. La recherche bat son plein dans des domaines tels que le profilage moléculaire de la tumeur, la pharmacogénomique et la cartographie complète du génome individuel. Deux essais randomisés sont en cours afin de valider ce type d'approche en clinique. Il s'agit des essais MINDACT et TAILORx (18). Signalons que la validité de ces tests méritera d'être également étudiée afin d'établir le potentiel prédictif spécifiquement pour la rechute locale et pas «simplement» pour les métastases à distance.

Dans l'attente d'une validation prospective et randomisée de cette approche génomique sur un grand nombre de patientes, l'EGAPP (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention) considère que l'évidence actuelle est totalement insuffisante et qu'elle ne permet pas de créer l'équilibre entre l'avantage potentiel (réduire les effets secondaires des traitements adjuvants en évitant un traitement si possible) et les possibles inconvénients (augmentation des rechutes qui auraient pu être évitées) (19). Des tests, comme le MammaPrint®, Oncotype DX® et le «H/I ratio test», ne peuvent être utilisés en clinique, sans craindre un effet délétère sur les décisions de traitement et donc le devenir de la patiente. L'impact économique reste également à démontrer.

LISTE D'ATTENTE EN RADIOTHÉRAPIE

Très souvent, on évoque la problématique de la liste d'attente pour la prise en charge en radiothérapie. Il faut tout d'abord réaliser qu'aucun effort n'a été consenti par les autorités compétentes pour anticiper l'impact du vieillissement de la population et adapter le parc existant des accélérateurs linéaires. Rajoutons à ce constat que l'on vient de rapporter aux Etats-Unis une augmentation globale des demandes en radiothérapie de 15% sur la seule année 2010 par rapport à l'année 2009. Personne ne peut ignorer que ni les structures, ni les ressources humaines ne sont adaptées pour faire face à une telle augmentation de la demande. Soulignons qu'il n'existe aucune volonté politique en Belgique pour une action concertée, globale et réfléchie de l'optimisation de l'offre.

L'équipe de Chapel Hill apporte un éclaircissement important par rapport aux délais d'attente. Ils se sont intéressés à l'âge probable des cancers et ils sont arrivés à la conclusion que, compte tenu de la cinétique de rechute des cancers du sein traités par chirurgie seule (le temps médian avant rechute locorégionale est de 2,7 ans et 80% des rechutes ont lieu dans les 5,5 ans),

l'âge moyen des tumeurs solides au moment du diagnostic clinique doit être de l'ordre de 2,5 à 5,5 ans (20). Cette information est importante afin de relativiser, un tant soit peu, l'impact psychologique d'une éventuelle liste d'attente. Il est important de souligner que toutes les équipes de radiothérapie de par le monde font tout ce qui est en leur pouvoir pour réduire au maximum ces délais de prise en charge, dans l'intérêt même des patientes qui leurs sont confiés.

CONCLUSION

Les patientes souffrant d'un cancer du sein et prises en charge dans un service de radiothérapie correspondent approximativement à 30% du nombre total de nouveaux cas. Ceci représente donc une part conséquente de l'activité clinique. Il n'empêche que, pour ces traitements «standards», des questions importantes persistent. Les études en cours et/ou présentées récemment au congrès de l'ASTRO illustrent l'importance de ces questions et la recherche y relative.

Des efforts considérables sont consentis aujourd'hui afin de déterminer quel sous-groupe de patientes pourrait bénéficier de l'absence d'une radiothérapie complémentaire. A ce jour, cette information n'est pas disponible, du moins pas de façon fiable. Par conséquent, le «standard» actuel reste, pour la grande majorité des patientes, un traitement par radiothérapie adjuvante post-opératoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Waltman MA, Russell DC, Coyle CT, et al.— The effects of a forgiveness intervention on patients with coronary artery disease. *Psychol Health*, 2009, **24**, 11-27.
2. Kong I, Paszat L, Saskin R, et al.— *Proc Am Soc Rad Oncol*, 2010, abstract 212, S99.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG).— Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, **366**, 2087-2106.
4. Coucke PA, Barthelemy N, Jansen N, et al.— Carninome intracanalair (in situ) du sein : pouvons-nous raisonnablement éviter la radiothérapie pour certaines patientes opérées ? *Rev Med Liege*, 2008, **63**, 75-81.
5. Truong P, Lupe K, Alexander C, et al.— *Proc Am Soc Rad Oncol*, 2010, abstract 111, S52.
6. Hallock A, Vujovic O.— *Proc Am Soc Rad Oncol*, 2010, abstract 2092, S246.
7. Wright JL, Reis I, Zhao W, et al.— *Proc Am Soc Rad Oncol*, 2010, abstract 208, S97.
8. Zellars R, Valenzuela PB, Tryggstad E, et al.— *Proc Am Soc Rad Oncol*, 2010, Abstract 106, S50.
9. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al.— Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five national surgical adjuvant breast and bowel project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 2466-2473.
10. Higher Qualifications for Canadian Practitioners.— *Can Med Assoc J*, 1927, **17**, 948-949.
11. Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI, et al.— Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 3762-3769.
12. Colleoni M, Bagnardi V, Rotmensz N, et al.— A nomogram based on the expression of Ki-67, steroid hormone receptors status and number of chemotherapy courses to predict pathological complete remission after preoperative chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 2216-2224.
13. Graesslin O, Abdulkarim BS, Coutant C, et al.— Nomogram to predict subsequent brain metastasis in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 2032-2037.
14. Solin LJ.— Breast conservation treatment with radiation: an ongoing success story. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 709-711.
15. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al.— Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer : results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 1677-1683.
16. Kreike B, Halfwerk H, Armstrong N, et al.— Local recurrence after breast-conserving therapy in relation to gene expression patterns in a large series of patients. *Clin Cancer Res*, 2009, **15**, 4181-4190.
17. Nuyten DS, Kreike B, Hart AA, et al.— Predicting a local recurrence after breast-conserving therapy by gene expression profiling. *Breast Cancer Res*, 2006, **8**, R62
18. Ziogas D, Roukos DH.— Genetics and personal genomics for personalized breast cancer surgery : progress and challenges in research and clinical practice. *Ann Surg Oncol*, 2009, **16**, 1771-1782.
19. Recommendations from the EGAPP Working Group.— Can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med*, 2009, **11**, 66-73.
20. Patrone MV, Hubbs JL, Bailey JE, et al.— *Proc Am Soc Rad Oncol*, 2010, abstract 2834, S576.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr Ph.A. Coucke, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : pcoucke@chu.ulg.ac.be