

RADIOTHÉRAPIE MAMMAIRE : prêt-à-porter ou sur mesure ?

P. GOUCKE (1), F. LAKOSI (2)

RÉSUMÉ : La radiothérapie mammaire après chirurgie conservatrice, pour carcinome canalaire *in situ* ou pour les formes invasives (carcinome canalaire infiltrant et carcinome lobulaire infiltrant), semble très bien codifiée et peut être taxée de «prêt-à-porter». Et pourtant, on est en droit de se poser la question s'il est possible de concevoir des indications de traitement «sur mesure». A ce jour, les données de la littérature nous incitent à la prudence. Dans aucun cas de figure, on n'a été capable de démontrer que la radiothérapie pouvait être éliminée de l'approche thérapeutique sans pour autant risquer une augmentation significative du taux de rechute locale. Même si on considère que la radiothérapie adjuvante est une approche standard après une chirurgie conservatrice, il n'en reste pas moins qu'il persiste un certain nombre de questions ouvertes. Ces traitements actiniques pourraient être modulables en fonction des caractéristiques des patientes et des tumeurs. Idéalement, nous aimerions disposer de marqueurs pronostiques et prédictifs robustes afin de déterminer qui il faut soumettre à ce traitement adjuvant. Peut-être que des signatures géniques vont permettre de sélectionner les patientes. Ces signatures géniques ne font pas l'unanimité quant à leur réelle portée clinique.

MOTS-CLÉS : Radiothérapie mammaire - Traitement individualisé - Marqueurs pronostiques et prédictifs

INTRODUCTION

En médecine, on établit des directives et standards qui, normalement, se basent sur les résultats d'essais randomisés publiés. Notons toutefois qu'en règle générale, il y a en moyenne un délai de 17 ans entre le développement d'une technique et sa réelle mise en routine clinique (1). Dans la définition de «niveau I d'évidence», on retient que cette évidence est basée sur des données issues de méta-analyses et/ou de multiples essais randomisés correctement dessinés et conduits selon les règles de l'art. Un «niveau de recommandation A» se base sur une évidence de niveau I ou des données consistantes de multiples études de niveau II, III ou IV. L'approche «Evidence Based» (EBM = Evidence Based Medicine) est considérée comme plus qu'éthiquement défendable. Toutefois, les limites de l'EBM sont évidentes car il est souvent difficile, voire quasiment impossible, d'obtenir un niveau d'évidence I pour toutes

BREAST IRRADIATION: READY TO WEAR OR CUSTOMIZED ?

SUMMARY : Irradiation after conservative breast surgery (CBS) for DCIS (ductal carcinoma *in situ*) and infiltrating ductal and lobular carcinoma is considered "standard". However, radiation oncologists are raising the question whether for a well defined cohort of patients this adjuvant treatment can be individualized. The published evidence indicates that individualization should be carefully evaluated, as in no single scenario radiotherapy was not able to significantly reduce the cumulative incidence of local recurrence. Even if adjuvant radiation after CBS should be applied to virtually all patients, radiation oncologists are raising questions about the modalities of breast irradiation which could potentially be adapted to patient- and tumor-characteristics. In an ideal world, we should be able to perform robust prognostic and predictive tests to define a sub cohort of patients which really benefits from this adjuvant treatment. It might be possible that in a near future, we will rely on gene signatures to make these choices. However, the research in the field raises a lot of discussion in the scientific community and there is no real consensus nowadays on their added clinical value.

KEYWORDS : Breast irradiation - Individualized treatment - Predictive and prognostic markers

les pratiques médicales (2). Certains peuvent d'ailleurs argumenter que l'application à la lettre des préceptes issus d'essais randomisés peut même désavantager certains patients. On arrive donc très rapidement à la problématique de la personnalisation de la prise en charge thérapeutique. Les directives «consensuelles» de traitement, développées par différents groupes aux intérêts parfois mal définis ou peu clairs, permettent de refléter la pratique actuelle, mais ne sont, bien entendu, pas dénués de multiples biais. Ces directives semblent toutefois indispensables afin de limiter les variations inexplicables, voire même parfois inappropriées, en pratique médicale. Dans le contexte de crise économique et de ressources limitées, il semble clair que, d'un point de vue sociétal, il n'est plus possible de lâcher la bride et d'accepter n'importe quel type de pratique médicale (3).

Nous voulons faire le tour de la question sur la pratique de la radiothérapie après chirurgie conservatrice de la glande mammaire. Nous allons limiter le sujet à la radiothérapie pour le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) et pour la forme invasive, qu'elle soit de type canalaire (CCI) ou lobulaire (CLI). Nous n'aborderons pas le sujet de la radiothérapie adjuvante post-mastectomie.

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service,
(2) Chef de Clinique Adjoint, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

CCIS. RADIOTHÉRAPIE MAMMAIRE APRÈS CHIRURGIE CONSERVATRICE : PRÊT-À-PORTER OU SUR MESURE ?

Pour le CCIS, nous posons la question s'il faut envisager ce traitement adjuvant dans tous les cas de figures (4). Les essais randomisés qui ont été conduits dans ce domaine montrent tous une réduction significative du risque de rechute locale. Le risque relatif après radiothérapie varie de 0,25 à 0,87. La réactualisation des données à 15 ans de l'EORTC 10853 («European Organization for Research and Treatment of Cancer»), présentée à l'occasion de la «European Breast Cancer Conference» en 2012, montre que la radiothérapie réduit de moitié le risque de rechute, que ce soit une rechute sous forme de CCIS ou sous une forme invasive (risque relatif de 0,52) (5). Une analyse du risque de rechute locale avait déjà été conduite en définissant des sous-groupes sur la base de facteurs comme l'âge (valeur seuil 40 ans), la méthode de détection (symptômes cliniques ou examens radiologiques), l'architecture (micro-papillaire, cribriforme, ou solide de type comédo). L'effet de la radiothérapie était significatif dans chacun des sous-groupes ainsi définis (4-7).

D'autres équipes ont essayé de définir un groupe de patientes particulièrement peu à risque de développer une rechute tumorale, afin de leur épargner cette radiothérapie adjuvante. Les critères habituellement utilisés pour définir ce groupe à «bas risque» sont le grade histopronostique, la taille tumorale et les marges de résection. On observe, autant dans l'étude de Silverstein que dans celle de MacDonald, que le taux de rechute à long terme (plus de 10 ans) dépasse largement les 10%, là où, après radiothérapie, il est inférieur à 3% (8, 9). Plus récemment, Wong, dans une étude prospective incluant des patientes avec des CCIS de moins de 1 cm de diamètre et de grade I et II, a montré que l'abstention thérapeutique après chirurgie conservatrice débouche sur un taux inacceptable de 12% de rechutes. Cette étude prospective a donc été interrompue (10).

Le Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York a développé un nomogramme qui permet de définir le risque de rechute après chirurgie conservatrice pour CCIS. Dans ce nomogramme, les facteurs qui influencent le plus, et ce négativement, le risque de rechute sont l'absence d'une radiothérapie adjuvante, le jeune âge au diagnostic, les marges proches de la tumeur et l'absence d'un traitement hormonal adjuvant.

Les données les plus récentes sur le sujet datent de 2012. Les résultats de l'essai RTOG 9804 («Radiation Therapy Oncology Group») ont été présentés à l'ASCO («American Society Clinical Oncology»). Cette étude randomisée a inclus des patientes pour autant qu'elles soient asymptomatiques au diagnostic, porteuses uniquement de lésions de bas grade ou de grade intermédiaire, dont la taille tumorale ne dépasse pas 2,5 cm et avec des marges de résection au minimum de 3 mm. Le taux d'échec à court terme est de 5% dans le bras «observation» et est de 0,7% dans le bras «radiothérapie adjuvante» (RR = 0,14; p = 0,0022). Même si on identifie un groupe à faible risque de rechute, la radiothérapie diminue encore et ce, de façon significative, ce risque !

Toutes les questions ne sont pas résolues. On évalue aujourd'hui l'importance de la dose totale sur le sein et la nécessité de rajouter - après avoir irradié l'intégralité de la glande mammaire - une dose supplémentaire sur l'ancien lit tumoral (appelé «boost» par les radio-oncologues). Ces deux questions sont les sujets principaux de l'étude internationale et intergroupes en cours, qui a démarré en 2007 mais dont les résultats sont attendus pour 2023 ! D'ici là, nous n'avons pas vraiment d'autre choix que de faire du «prêt-à-porter» pour toutes les patientes atteintes de CCIS. Il arrivera bien un jour où la signature moléculaire va nous permettre de distinguer un collectif de patientes chez qui on pourra réellement moduler le traitement et faire du «sur mesure» (11).

CCI ET CLI. RADIOTHÉRAPIE MAMMAIRE APRÈS CHIRURGIE CONSERVATRICE : PRÊT-À-PORTER OU SUR MESURE ?

On se limitera volontairement à la discussion de l'après-chirurgie conservatrice et nous n'évoquerons pas la situation post-mastectomie qui représente encore un autre débat. L'EBCTCG («Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group») a réactualisé, en 2011, la méta-analyse regroupant 17 essais et 10.801 patientes traitées par chirurgie conservatrice pour CCI ou CLI (12). Globalement, l'adjonction d'une radiothérapie adjuvante après chirurgie conservatrice réduit, de façon significative, les rechutes et la mortalité par cancer, sans pour autant augmenter la mortalité par autre cause que le cancer (sous-entendu : la radiothérapie n'a pas d'effet délétère sur la survie à long terme). On obtient une réduction absolue du risque de rechute à 10 ans de 35% à 19,3% (delta de 15,7%; p < 0,00001), ce qui se traduit en une réduction

absolue de la mortalité de 25,2% à 21,4 % (delta de 3,8%; $p = 0,00005$).

Pour 8.337 patientes, les données étaient disponibles par rapport à l'atteinte ganglionnaire. Dans le groupe pN0 (7.287 patientes = 67% du collectif), on observe une réduction absolue du risque de rechute de 15,4% (intervalle de confiance à 95% ou IC 95%, 13,2-17,6%; $p < 0,00001$) et une réduction absolue de la mortalité par cancer de 3,3% (0,8-5,8%; $p = 0,005$). Pour les patientes pN+ ($n = 1.050$), l'effet est encore plus marqué. En effet, la réduction absolue du risque de rechute est de 21,2% (14,5-27,9%; $p < 0,00001$) et, pour la mortalité, de 8,5% (1,8-15,2%; $p = 0,01$). Nous insistons sur le principe qu'il s'agit bien d'une réduction absolue du risque et pas d'une réduction relative. On exprimerait les différences en valeur relative, les chiffres seraient encore plus impressionnants !

A nouveau, on a essayé de déterminer si toutes les patientes bénéficient de cette radiothérapie adjuvante. L'analyse des sous-groupes permet de déterminer un risque relatif systématiquement en dessous de 1, illustrant l'impact de la radiothérapie adjuvante, quel que soit le sous-groupe (globalement le risque relatif est de 0,46, avec un IC 95% variant de 0,41 à 0,51; $p < 0,00001$). On observe que l'ampleur de cet effet thérapeutique n'est pas le même dans chacun des sous-groupes (12).

Une étude finlandaise a posé la question pour déterminer s'il n'était pas possible de s'abstenir pour un collectif de patientes présentant des tumeurs de très bon pronostic (13). Les critères de sélection pour cette étude étaient les suivants : tumeurs de taille inférieure ou égale à 20 mm, pN0, récepteurs à la progesterone positifs, grade histologique de 1 ou de 2, atteinte uni-focale, sans atteinte extensive de type CCIS et avec un indice de prolifération (Ki67) inférieur à 10%. Le risque relatif de rechute locale est de 0,36 (IC 95% : 0,20 à 0,65; $p = 0,00071$). Le risque relatif de mortalité est 0,63 (IC 95% : 0,35 à 1,12, non significatif). Concernant la survie sans rechute, la différence est d'autant plus marquée qu'il s'agit de patientes jeunes (< 50 ans). En effet, les valeurs respectives sont un risque relatif de 0,28 (intervalle de confiance 0,10 à 0,77, $p = 0,009$) et 0,40 (intervalle de confiance 0,19 à 0,84, $p = 0,012$) pour les patientes de moins de 50 ans. Ces résultats corroborent d'autres études qui montrent que, sans radiothérapie, le risque de rechute à très long terme (au-delà de

10 ans) peut atteindre 40%, là où ce taux ne semble pas dépasser 16% après radiothérapie.

Comme pour le CCIS, il n'existe aujourd'hui pas de moyens fiables pour définir un sous-groupe de patientes chez qui nous pourrions nous abstenir. Les chiffres de la méta-analyse sur l'intégralité du collectif (pN0 et pN+) nous poussent à la prudence !

Comme pour le CCIS, toutes les questions ne sont pas résolues pour la radiothérapie adjuvante dans le contexte du CCI et CLI. On admet, généralement, que le standard «historique» est un traitement de radiothérapie sur l'intégralité de la glande mammaire à la dose cumulée de 50Gy et ce, en 25 fractions. Ceci est suivi par une surimpression (boost) sur l'ancien lit tumoral. Si cette surimpression est faite en radiothérapie externe, on suggère, sur la base d'études randomisées, un complément de dose de 10 à 16 Gy en fractions de 2 Gy (14, 15). Une alternative est l'application d'une curiethérapie interstitielle de 6,6 Gy, appliquée en une seule fraction sur l'isodose de base, application qui se fait en hôpital de jour sous anesthésie. L'étude EORTC, qui s'est intéressée à l'intérêt de ce «boost», montre qu'il doit être appliqué (14, 16). Par contre, une analyse de sous-groupes, non planifiée *a priori*, montre que l'effet de ce «boost» semblerait plus marqué pour les patientes jeunes (moins de 40 ans). Toutefois, l'incidence cumulative de rechutes locales après l'application de ce «boost» est systématiquement, et significativement, inférieure à celle observée dans le bras contrôle (radiothérapie mammaire sans «boost» focalisé) et ce, quel que soit l'âge.

Ces schémas de fractionnement standard sont aujourd'hui de plus en plus remplacés par des schémas hypo-fractionnés. Nous avons déjà eu l'occasion d'expliquer les arguments en faveur de ces schémas plus courts et, pour les lecteurs intéressés, nous nous référons à une publication à ce sujet dans cette même Revue (17). Relevons que pour ces schémas hypo-fractionnés, on ne connaît pas réellement la place de la surimpression.

La tendance, maintenant, est d'étudier des schémas ultra-rapides (5 fractions de 5,7 à 6 Gy), soit à raison d'une fraction par semaine, soit à raison de 5 fractions sur une semaine (18) ! Ces essais sont en cours en Grande-Bretagne, pays où la santé publique est confrontée avec des réels problèmes d'utilisation optimale de ressources techniques et humaines. Ne nous faisons toutefois aucune illusion, ces mêmes

problèmes vont se poser à plus ou moins court terme dans notre pays.

Individualiser les traitements devient techniquement possible. Même pour un «détail» aussi basique que le positionnement en cours de traitement, il y a moyen de faire du «sur mesure». On peut, en fonction des caractéristiques morphologiques de la patiente, opter pour un positionnement sur le dos ou, plus récemment, sur le ventre. Ce traitement en «prone» permet d'éliminer l'impact du mouvement respiratoire sur le positionnement de la cible et permet également de balistiquement éviter l'irradiation du poumon adjacent. Un système de contention (Sagitilt®) dédié a été développé à cet effet au CHU et est actuellement en cours de commercialisation.

On évoque aussi, de plus en plus, les possibilités de radiothérapie partielle du sein (19). Pour cela, on peut faire appel à différentes modalités techniques, comme la radiothérapie intra-opératoire, la curiethérapie au sens large du terme (de la curiethérapie interstitielle aux techniques de type Mammosite®, plus répandues aux USA), ainsi que l'irradiation partielle du sein par accélérateur linéaire classique («accelerated partial breast irradiation»). Cette radiothérapie partielle du sein fait le sujet d'un certain nombre d'essais cliniques. Dans l'attente d'une confirmation ferme et définitive de son intérêt potentiel, des directives ont été édictées par l'association américaine (ASTRO) et européenne de radiothérapie (ESTRO) (20, 21). Pour ces deux organisations, les critères de sélection doivent être extrêmement bien définis. Il n'est tout simplement pas question de proposer ce type d'approche dans n'importe quelle situation de cancer mammaire traité par chirurgie conservatrice ! La société américaine va même plus loin et estime que les patientes doivent être mises au courant que le traitement de la glande mammaire dans son intégralité est, et doit rester, le «standard» jusqu'à preuve du contraire (21). Pour l'association européenne, on peut envisager cette irradiation partielle du sein pour les patientes de plus de 50 ans qui présentent une lésion uni-focale classée pT1-pT2, mais de moins de 30mm, et sans atteinte ganglionnaire (pN0). On ne le propose qu'en cas de CCI (CLI est exclu !), sans une composante extensive de CCIS associé. Il ne faut pas non plus qu'il y ait des embolies lympho-vasculaires. Les tranches de section doivent être saines et passer au minimum à 2 mm au-delà de la lésion (19). Pour les américains, on considère que l'on peut envisager une radiothérapie

partielle du sein pour des patientes de plus de 60 ans, qui présentent une tumeur uni-focale classée pT1 (donc inférieure ou égale en taille à 20 mm) et pN0. Il faut, à nouveau, exclure les CLI et ne retenir que les CCI. On exclura les tumeurs accompagnées d'embolies lympho-vasculaires. La tranche de section doit être distante de 2 mm par rapport à la lésion et les récepteurs aux estrogènes doivent être positifs. On aura compris que le champ d'application est donc limité ! Les patientes doivent être mises au courant que les indications sont restreintes et qu'à ce jour, il n'y a aucune preuve dans la littérature concernant l'efficacité à long terme ou l'innocuité de ce genre d'approche (21).

PRÊT-À-PORTER OU SUR MESURE : SOMMES-NOUS PRÊTS À INDIVIDUALISER LES TRAITEMENTS ?

La tendance actuelle, et pas seulement en radiothérapie, est d'individualiser les traitements. Pour ce faire, on se base sur les caractéristiques des patients et des tumeurs. Un pas majeur a été franchi dans ce sens avec l'implémentation des bio-marqueurs. Pour le cancer du sein, ceux-ci permettent de définir 4 groupes (les caractéristiques des différents sous-types ont été listées dans le tableau I) (22). Pour les oncologues médicaux, ces facteurs constituent déjà une possibilité d'adapter les traitements systémiques (23). A ce jour, cette sous-classification n'a pas d'utilité en radiothérapie. Si nous prenons le sous-type «luminal A», nous pourrions avancer l'hypothèse qu'il s'agit d'un groupe de patientes à très bon pronostic. Un lecteur attentif, aura remarqué qu'il s'agit exactement des patientes dont il est question dans l'étude finlandaise. Dès lors, baser une abstention thérapeutique sur base de ces biomarqueurs comporte un risque significatif de rechute

TABLEAU I. CLASSIFICATION DES TUMEURS MAMMAIRES

| Sous-type moléculaire | Profil des bio-marqueurs |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Luminal A | ER+ et/ou PR+ HER-2 négatif; Ki67 (<14%) |
| Luminal B | ER+ et/ou PR+; HER-2 positif ER+ et/ou PR+; HER-2 négatif; Ki67 (>14%) |
| HER-2 | ER-, PR-; HER-2 positif |
| Basal-like | ER-, PR-; HER-2 négatif; CK5/6 et/ou EGFR+ |

locale. Il va donc falloir affiner les techniques moléculaires si on espère individualiser la prise en charge en radiothérapie. Des tentatives sont en cours mais, à nouveau, plus orientées sur l'individualisation des traitements systémiques. On pense ici aux essais TAILORx (avec le test Oncotype DX de Genomic Health) et MINDACT (avec le test Mammaprint de Agendia). Le premier, Oncotype Dx, peut se faire sur du matériel fixé (formaline) et comporte une signature constituée de 21 gènes. Il représente potentiellement un score de rechute, mais il peut aussi potentiellement être utile comme facteur prédictif de réponse, en particulier à l'hormonothérapie et/ou à la chimiothérapie. On peut l'utiliser sur du matériel fixé et archivé, ce qui permet des études rétrospectives. Par contre, le Mammaprint doit se faire sur du matériel frais congelé et, dès lors, ne peut que se concevoir sur une collecte prospective de tissu tumoral. Il est basé sur une signature constituée de 70 gènes. Il a uniquement une valeur pronostique et n'a pas de valeur prédictive. La littérature, même avant la finalisation et publication de ces essais, semble de plus en plus critique par rapport à la portée réelle de ces signatures géniques. En effet, la valeur ajoutée serait limitée car ces signatures géniques sont associées aux statuts des récepteurs aux estrogènes et progestérone, à l'expression du HER-2 ainsi qu'au grade histologique de la tumeur (24). On a l'impression que la classification dichotomique (bon *versus* mauvais pronostic) est fortement liée aux gènes qui caractérisent la prolifération et l'expression ER (24). Par ailleurs, la classification en sous-groupes semble dépendre de la méthodologie utilisée et la signature génique n'est - et de loin - pas unique dans sa composition. Ces signatures géniques de première génération apportent une information pronostique qui semble complémentaire aux paramètres clinico-pathologiques mais qui, à ce jour, ne les remplacent pas ! La validation de ces signatures géniques passera obligatoirement par les essais de phase III en cours. Pour certains auteurs, cette première génération de profils génomiques ne répond pas à la demande des cliniciens (25, 26). Il semblerait bien que nous allions devoir attendre la génération suivante de séquençage et de protéomique pour résoudre ce problème (27). Il va aussi falloir confirmer la valeur pronostique et prédictive, en particulier dans le contexte de la radiothérapie adjuvante visant une amélioration du contrôle local !

CONCLUSION

Il est important de rappeler le rôle des standards de traitement et des consensus d'experts. Idéalement, on se base sur l'EBM, mais il ne faut pas se faire d'illusion, nous n'avons pas réponse à toutes les questions que nous nous posons aujourd'hui et certainement pas par rapport aux possibilités de l'individualisation des traitements. En dehors de l'EBM, la prudence est certainement de mise ! On ne peut que conseiller le respect des standards établis et directives issues de larges groupes d'experts. Les variations inexplicables et inappropriées des pratiques médicales peuvent amener des résultats extrêmement variables. Ceci implique des conséquences dramatiques pour les patientes, mais cela comporte aussi un coût et donc un impact sociétal. A l'ère d'une crise économique majeure, ce point de vue plus sociétal mérite amplement qu'on s'y intéresse (3) ! Il ne faut pas nier l'évidence : conduire des essais qui répondent à toutes les questions que nous avons rapidement évoquées est virtuellement impossible. Ceci est d'autant plus vrai que, contrairement aux essais cliniques concernant la chimiothérapie ou l'utilisation de drogues ciblées, il n'y a souvent aucun soutien financier pour les essais qui posent des questions qui n'intéressent «que» les radiothérapeutes. En plus, comme dans ces essais cliniques, on se doit d'évaluer le contrôle local et l'absence de toxicité à long terme, *les coûts de ces genres d'essais qui sont importants* et, l'effort de longue haleine que cela impose. Si, pour un essai comme MINDACT, l'union européenne verse 7 millions d'euros et l'industrie pharmaceutique 33 millions d'euros (source : communication orale par M. Piccart à l'occasion de la réunion dans le cadre de l'évaluation du plan national cancer en décembre 2012), on ne peut raisonnablement espérer qu'il en serait de même pour un essai qui pose une question de radiothérapie ! Nous observons, au contraire, un désintéressement des pouvoirs publics et un manque cruel de sponsoring industriel dans le domaine de la radiothérapie. Ceci portera certainement préjudice à la spécialité et aux patientes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lenfant C.— Shattuck lecture--clinical research to clinical practice--lost in translation? *N Engl J Med*, 2003, **349**, 868-874.
2. Kerridge I, Lowe M, Henry D.— Ethics and evidence based medicine. *BMJ*, 1998, **316**, 1151-1153.

3. Stine NW, Chokshi DA.— Opportunity in austerity—a common agenda for medicine and public health. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 395-397.
4. Coucke PA, Barthelemy N, Jansen N, et al.— Carcinome intracanalair (in situ) du sein : radiothérapie pour certaines patientes opérées. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 75-81.
5. Donker M, Litière S, Werustky G, et al.— Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ. Fifteen-year results of EORTC randomized phase III trial 10853. *Comm Orale EBCC*, Vienne 2012.
6. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al.— Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet*, 2000, **355**, 528-533.
7. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al.— Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 3381-3387.
8. MacDonald HR, Silverstein MJ, Lee LA, et al.— Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*, 2006, **192**, 420-422.
9. Silverstein MJ, Buchanan C.— Ductal carcinoma in situ: USC/Van Nuys Prognostic Index and the impact of margin status. *Breast*, 2003, **12**, 457-471.
10. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al.— Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 1031-1036.
11. Clark SE, Warwick J, Carpenter R, et al.— Molecular subtyping of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease. *Br J Cancer*, 2011, **104**, 120-127.
12. Darby S, McGale P, Correa C, et al.— Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death : meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 2011, **378**, 1707-1716.
13. Holli K, Hietanen P, Saaristo R, et al.— Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features : 12-year follow-up results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 927-932.
14. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al.— Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 3259-3265.
15. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al.— Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer : results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*, 1997, **15**, 963-968.
16. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al.— Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1378-1387.
17. Coucke PA, Jansen N, Collignon J, et al.— Pourquoi les traitements en radiothérapie adjuvante pour cancer du sein ne comptent-ils plus autant de séances ? *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 10-14.
18. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, et al.— Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer : myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, **79**, 1-9.
19. Coucke PA, Jansen N, Janvary L, et al.— Accelerated partial breast irradiation: state of the art. *Belg J Med Oncol*, 2011, **5**, 3-7.
20. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, et al.— Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*, 2010, **94**, 264-273.
21. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al.— Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, **74**, 987-1001.
22. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al.— Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, **406**, 747-752.
23. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al.— Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*, 2011, **22**, 1736-1747.
24. Schnitt SJ.— Classification and prognosis of invasive breast cancer : from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol*, 2010, **23** Suppl 2, S60-64.
25. Weigelt B, Pusztai L, Ashworth A, et al.— Challenges translating breast cancer gene signatures into the clinic. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, **9**, 58-64.
26. Recommendations from the EGAPP Working Group.— can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med*, 2009, **11**, 66-73.
27. Prat A, Ellis MJ, Perou CM.— Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, **9**, 48-57.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P. Coucke, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.
Email : pcoucke@chu.ulg.ac.be