

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
Médicale**

—

**Volume 2009  
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2009*

# La place de la radiothérapie partielle accélérée du sein après chirurgie conservatrice

E. TOUBOUL, F. HUGUET, M. RAHMOUN, S. LE NAGAT \*  
(Paris)

## Résumé

*But : présenter le rationnel, les résultats d'études de phase II avec différentes techniques d'irradiation partielle accélérée du sein (I.P.A.S.) et les critères d'inclusion des études de phase III en cours pour en déduire la place potentielle actuelle de l'I.P.A.S.*

*Matériels et méthodes : revue des résultats d'études de phase II publiées et analyse des critères d'inclusion et des objectifs des 7 études randomisées prospectives de phase III en cours.*

*Résultats : la place de l'irradiation externe de la totalité de la glande mammaire après une chirurgie conservatrice est bien établie avec un résultat esthétique acceptable et un taux de rechute tumorale locale bas. Les résultats du traitement conservateur suggèrent que la majorité des rechutes locales est localisée dans le site de la tumeur initiale. L'I.P.A.S. localisée au lit de tumorectomie avec une marge de sécurité variable selon les techniques d'irradiation s'est développée pour réduire la durée du traitement, la morbidité radio-induite, le coût thérapeutique et améliorer l'observance du traitement. De nombreuses études de phase II ont été initiées au cours des années 1990 avec des techniques différentes comme la curiethérapie interstitielle, le dispositif avec*

\*Hôpital Tenon - APHP - Service d'oncologie-radiothérapie & Cancerest - Faculté de médecine Pierre et Marie Curie - Université Paris VI - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

*ballonnet (ou Mammosite®), la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle par Rx et la protonthérapie. Le taux de rechute locale, quelle que soit la technique, est de l'ordre de 0 à 4 % après un recul de 20 à 75 mois avec un bon résultat esthétique dans 67 à 100 % des cas. Au cours des années 2000, 7 études prospectives randomisées de phase III ont été initiées. Elles comparent l'I.P.A.S. à la radiothérapie standard postopératoire. Le but est de démontrer l'équivalence de résultats en termes de contrôle local et de morbidité, ce qui nécessite un recrutement d'un grand nombre de patientes (1 500 à 4 000 patientes) et une analyse des résultats qui ne seront disponibles que dans une dizaine d'années. Bien que l'inclusion des patientes dans une étude randomisée de phase III soit recommandée, devant l'engouement pour l'I.P.A.S. observé aux USA, « l'American Society for Radiation Oncology » (ASTRO) a proposé, en 2009, des critères anatomo-cliniques consensuels autorisant la réalisation d'une I.P.A.S. en dehors de toute étude prospective. La patiente doit satisfaire à l'ensemble des caractéristiques suivantes : âge  $\geq$  60 ans, aucune histoire familiale faisant suspecter une mutation BRCA 1-2, taille tumorale  $\leq$  2 cm, tumeur unifocale de type canalaire infiltrant, mucineux, tubuleux ou colloïde, de tout grade histologique, sans composante canalaire in situ, sans embole tumoral intravasculaire, RE+, recoupes saines avec marge de tissu sain  $\geq$  2 mm, pNO (i-, i+) et aucun traitement néoadjuvant systémique.*

*Conclusion : tant que les résultats des études de phase III ne sont pas connus, l'irradiation conventionnelle de la totalité du sein après une chirurgie conservatrice reste un standard thérapeutique. Cependant, l'I.P.A.S. pourrait être parfois proposée pour des cas très sélectionnés selon par exemple les critères de l'ASTRO, après avoir loyalement informé la patiente.*

*Mots clés : irradiation partielle accélérée, cancer du sein, traitement conservateur*

*Titre courant : irradiation partielle accélérée*

## INTRODUCTION

Après une chirurgie conservatrice pour un cancer du sein de petit volume, l'irradiation externe de la totalité de la glande mammaire et des aires ganglionnaires régionales, en cas d'extension tumorale ganglionnaire axillaire histologiquement prouvée, jusqu'à la dose totale de 45 Gy en 4,5 à 5 semaines à 50 Gy en 5 à 6 semaines, à raison de 4 à 5 séances par semaine, suivie d'un complément de 10 à 16 Gy en

1 à 1,5 semaine localisé au lit d'exérèse tumorale, est considérée comme un standard thérapeutique [1, 2]. Le taux d'échec local serait compris entre 0,5 et 1 % par an, avec un résultat esthétique acceptable. L'irradiation externe postopératoire réduirait le risque relatif et absolu de rechute tumorale locale à 5 ans, respectivement de 75 % et de 19 % [1]. Elle éviterait la survenue à 15 ans d'un décès par cancer toutes les 4 rechutes locales prévenues, ce qui correspondrait à une réduction de 1 à 5 décès pour 100 patientes N- et de 5 à 10 décès pour 100 patientes N+ [1]. Les progrès de la radiothérapie avec le développement de l'informatique et de l'imagerie, permettant un repérage précis des volumes cibles et une épargne efficace des tissus sains de voisinage, ont contribué à l'élaboration et au concept de l'irradiation partielle accélérée du sein (I.P.A.S.). La faisabilité de l'I.P.A.S. a été évaluée par de nombreuses études de phase II, au cours des années 1990 [3]. L'I.P.A.S. peut être définie comme une irradiation hypofractionnée (1 à 10 séances avec une augmentation importante de la dose par séance) effectuée avec un étalement court (inférieur ou égal à 5 jours), dans un volume cible limité au lit de tumorectomie avec une marge de sécurité variable selon les équipes et les techniques d'irradiation [3]. L'I.P.A.S. peut être réalisée en peropératoire ou au décours de l'acte chirurgical après une période courte de quelques jours. De nombreuses modalités techniques avec des fractionnements différents sont proposées, utilisant la curiethérapie interstitielle à haut ou bas débit de dose, un dispositif de curiethérapie à haut débit de dose avec ballonnet (ou Mammosite®), la radiothérapie externe conformationnelle tridimensionnelle avec ou sans modulation d'intensité du faisceau de Rx ou la protonthérapie [3]. Le but de ce travail est de présenter le rationnel de l'I.P.A.S., les techniques proposées avec leurs avantages et leurs inconvénients et la place de l'I.P.A.S. qui reste encore actuellement discutée. En effet, en attendant les résultats des 7 études randomisées de phase III initiées entre 2000 et 2007, malgré l'engouement observé aux USA et dans quelques équipes européennes, l'I.P.A.S. est réalisée de manière marginale en Europe et notamment en France et suscite une réserve relative.

## 1. RATIONNEL POUR L'IRRADIATION PARTIELLE ACCÉLÉRÉE DU SEIN

Le rationnel de l'I.P.A.S. repose sur deux arguments. Le premier est carcinologique et le second est socio-économique. L'observation à

long terme des résultats de l'association radiochirurgicale conservatrice a montré que 59 à 88 % des rechutes tumorales locales, selon les séries, apparaissent dans le site de la tumeur primitive initiale (Tableaux 1 et 2). Ces rechutes correspondraient le plus souvent à une rechute tumorale vraie. En revanche, les rechutes tumorales locales à distance du lit d'exérèse chirurgicale surviendraient de manière plus tardive et correspondraient le plus souvent à un deuxième cancer primitif du sein pour lequel la radiothérapie postopératoire prophylactique aurait peu d'impact [9, 14]. De plus, après une chirurgie de rattrapage, le pronostic des rechutes tumorales locales tardives serait relativement favorable [4, 14-18]. Il semble, par conséquent, logique de proposer une irradiation localisée et intensifiée là où le risque de rechute locale est le plus élevé dans des formes sélectionnées à risque faible de rechute locale. Avec les techniques utilisées, l'irradiation localisée réduit la dose et le risque de toxicité radio-induite au niveau des tissus sains de voisinage comme le myocarde et le parenchyme pulmonaire [19] et diminue le risque de cancer radio-induit [20].

L'argumentaire socio-économique repose sur le fait que les plateaux techniques de radiothérapie sont actuellement surchargés alors que la radiothérapie mammaire représente 25 à 30 % de l'activité de ces plateaux techniques. De plus, le coût du transport lié au déplacement de la patiente pour effectuer les séances de radiothérapie peut faire multiplier le coût du traitement par 2 ou par 3 selon la distance à parcourir et les modalités du transport.

*Tableau 1 - Topographie des rechutes tumorales locales et cancer du sein controlatéral après chirurgie conservatrice et radiothérapie postopératoire de la totalité de la glande mammaire avec un schéma conventionnel. Études rétrospectives*

Étude	Recul médian (ans)	n pts	RL n	R.L. (%)			Cancer dans le sein controlatéral (%)
				Dans le site tumoral	Hors site tumoral	Proportion dans le site tumoral initial	
Kurtz [4] 1989	11	1593	178	9	2	79	6
Veronesi [5] 1995	8,5	2233	151	5,4	1,4	79	5
Krauss [6] 2004	15	1448	79	7	3	74,7	12
Freedman [7] 2005	15	1990	120	7	6	59	13
<sup>a</sup> pts = patientes <sup>b</sup> RL = rechute locale							

Tableau 2 - Topographie des rechutes tumorales locales et cancer du sein controlatéral. Études prospectives randomisées de phase III testant la chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie postopératoire de la totalité de la glande mammaire avec un schéma conventionnel

Étude	Recul médian (ans)	R.L. (%)			Cancer dans le sein controlatéral (%)
		Dans le site tumoral	Hors site tumoral	Proportion dans le site tumoral initial	
Uppsala-Orebro trial [8] 1999	10	6,4	2,1	88	10,5
Milan III [9] 2001	9	4,1	1,3	80,5	3,4
NSABP B-06 [10] 2002	≤ 20	2	0,7	79	10,5
SWEBG91-RT [11] 2003	5,1	3,3	1,1	67,5	3,4
GBCSG trial [12] 2004	5,9	3,2	1	76	2,1
ABCSSG study [13] 2007	4,5	0,4	0,1	83	0,5

<sup>a</sup> RL = rechute locale

Le but de l'I.P.A.S. est de réduire considérablement la durée du traitement de 1 à 5 jours au lieu de 6 à 7 semaines avec, par conséquent, une diminution significative de l'impact socio-économique tout en obtenant un résultat esthétique et carcinologique comparable à ceux obtenus après une radiothérapie délivrée avec un schéma conventionnel dans la totalité de la glande mammaire.

## 2. TECHNIQUES D'IRRADIATION PARTIELLE ACCÉLÉRÉE DU SEIN

De nombreuses techniques d'I.P.A.S. ont fait l'objet d'études de phase II de faisabilité [3, 21]. L'I.P.A.S. a suscité un engouement aux USA et dans quelques centres européens, à partir des années 1990. Quelle que soit la technique réalisée, les premiers résultats montrent un taux de rechute tumorale locale et de toxicité radio-induite acceptable, lorsque l'I.P.A.S. est effectuée pour des tumeurs rigoureusement sélectionnées.

## 2.1. Radiothérapie peropératoire

Une irradiation externe peropératoire effectuée en même temps que la chirurgie d'exérèse à l'aide d'un faisceau d'électrons d'un accélérateur linéaire dédié (ELIOT) a été développée par l'équipe de l'Institut européen de cancérologie de Milan (Tableau 3). L'irradiation externe est réalisée dans la salle d'opération après une chirurgie d'exérèse conservatrice de type quadrantectomie, en ayant séparé le reste du parenchyme mammaire du fascia pectoral pour placer sous la glande mammaire un disque en aluminium pour protéger la paroi thoracique, le cœur et le parenchyme pulmonaire. La cible correspondant au lit opératoire avec une marge de 1,5 cm à 3 cm est irradiée à la dose unique de 21 Gy sur l'isodose 90 % avec des électrons de 3 à 12 MeV.

L'irradiation externe ciblée peropératoire avec les Rx d'un appareil dédié de basse énergie, de 50 kV, a été développée à Londres (50 kV, Intrabeam®). Après une tumorectomie, la dose délivrée est de 5 Gy en 1 séance à 1 cm des bords de la cavité opératoire, soit 20 Gy à la surface de l'applicateur (Tableau 3).

Tableau 3 - Radiothérapie partielle accélérée peropératoire

Institution	n pts	Recul médian technique	Critères d'inclusion	Rechute locale (%)	Résultats esthétiques, complications
Institut européen du Cancer [22, 23] Milan 2005	590	2,5 ans électrons 21 Gy	T ≤ 2,5 cm unifocal marge de tissu ≥ 1 cm après quadrantectomie cible traitée : ≥ 4 cm autour du lit tumoral	0,5	Fibrose moyenne ou sévère : 3 %
University College London [24] Londres 2001	25	2 ans Rx, 50 kV 20 Gy	T1-2, N0-1 tumorectomie large	0	Acceptable
<sup>a</sup> pts = patientes					

## 2.2. Radiothérapie postopératoire

### 2.2.1. Curiothérapie interstitielle

La curiothérapie interstitielle avec la mise en place de tubes plastiques ou d'aiguilles vectrices et le chargement différé par une source radioactive après une planification dosimétrique tridimensionnelle informatisée a été la première méthode d'I.P.A.S. réalisée et

développée principalement aux USA. L'implantation des cathéters est le plus souvent effectuée en peropératoire. La mise en place de clips pour définir le volume cible et délimiter la zone de tumorectomie est recommandée pour la planification dosimétrique [25, 26]. Dans les séries américaines, les tubes vecteurs sont implantés autour de la cavité de tumorectomie avec un écart type de 1 à 1,5 cm, alors que le chirurgien n'a pas réalisé de plastie mammaire de reconstruction. En revanche en Europe, notamment en France, en Italie et en Espagne, les chirurgiens effectuent le plus souvent une reconstruction de la glande mammaire après la tumorectomie. La curiethérapie est alors réalisée dans le volume de tumorectomie et le tissu mammaire sain de voisinage, selon le système de Paris avec des écarts types également de 1 à 1,5 cm. Le volume cible est défini avec le chirurgien et le curiethérapeute en cas d'implantation peropératoire avec une marge de sécurité de l'ordre de 2 cm. Quel que soit le type d'implantation, une distance de 5 à 7 mm doit séparer le dispositif de la surface cutanée pour réduire la dose reçue à la peau et le risque de toxicité cutanée. Le chargement avec les sources radioactives (iridium 192-IRF1) est en général réalisé au 5<sup>e</sup> jour en postopératoire (jamais plus de 6 semaines), afin d'obtenir d'une part la cicatrisation complète et d'autre part le compte rendu anatomopathologique de la pièce opératoire avec, notamment, l'état des recoupes et la mesure des marges de tissu sain. Deux méthodes de curiethérapie diffèrent par le débit de dose délivrée par les sources radioactives. Les premières études ont été effectuées à l'aide d'une curiethérapie interstitielle à bas débit de dose continue ou à bas débit de dose pulsée, de l'ordre de 0,60 Gy par heure, permettant de délivrer 46 à 50 Gy en 3 à 5 jours, sur l'isodose de référence. Plus récemment, la curiethérapie interstitielle est réalisée avec la technique des sources à haut débit de dose pulsée. Dans ce cas, la plupart des auteurs proposent des protocoles d'irradiation bifractionnée à raison de 2 fractions par jour séparées d'un intervalle d'au moins 6 heures, avec des doses par fraction comprises entre 3,4 Gy et 5,2 Gy pour délivrer une dose totale de 32 à 37,20 Gy en 4 à 5 jours. Quelle que soit la technique de curiethérapie interstitielle, les études de phase II ont montré un taux de contrôle tumoral local à 2 ans et des résultats esthétiques comparables à ceux rapportés après une radiothérapie postopératoire de la totalité de la glande mammaire dans des formes tumorales sélectionnées (Tableau 4).

### ***2.2.2. Curiothérapie endocavitaire Mammosite®***

Le Mammosite® est un dispositif de curiethérapie endocavitaire à haut débit de dose qui a reçu l'autorisation d'utilisation de la FDA



Tableau 4 - Radiothérapie partielle accélérée par curiethérapie interstitielle

Institution	Recul médian n pts	Technique	Critères d'inclusion	Cible	R.L. (%)	Résultats esthétiques bons ou excellents (%)
University of Kansas [27] 2001	3,9 ans 24	BDD : 20-25 Gy 2-3 J	≥ 60 ans T ≤ 2 cm grade 1-2	Tumorectomie + 1 cm	0	100
Tufts New England Medical Center Boston [28] 2003	1,9 an 48	BDD : 50-60 Gy 5 à 6 J	T1 N0	Tumorectomie + 3 cm	-	91,8
London Regional Cancer Center Ontario [29] 2003	7,6 ans 39	HDD : 37,2 Gy 10 F et 5 J	T1-2 N0	Tumorectomie sans marge	16,2	89
RTOG 95-17 [30] 2006	2,9 ans 66 et 2,6 ans 33	HDD : 34 Gy 10 F et 5 J et BDD : 45 Gy 4-5 J	T ≤ 3 cm N0-1 (< 4N+)	Tumorectomie + 2 cm	-	Toxicité de grade 3 : 4 et 18 %
The William Beaumont Hospital Royal Oak Michigan [31] 2006	6,8 ans 120 et 8,5 ans 79	HDD : 32-34 Gy 8-10 F et 4-5 J et BDD : 50 Gy 5 J	≥ 40 ans T ≤ 3 cm pN0-1	Tumorectomie + 2 cm	5	90
Tufts New England Medical Center Boston [32] 2007	7 ans 32	HDD : 34 Gy 10 F et 5 J	T1-2 N0	Tumorectomie + 2 cm	6,1	89
Erlangen Allemagne [33] 2007	2,7 ans 99 et 175	HDD : 32 Gy 8 F et 4 J DDP : 49,80 Gy 5 J	T ≤ 3 cm N0 (- et i+) ≥ 35 ans RE+	Tumorectomie + 2 cm	0,7	94
Örebro University Hospital Suède [34] 2009	7,1 ans 50	DDP : 50 Gy 5 J	T1-2 N0-1 (< 4N+)	Tumorectomie + 3 cm	4	56
<sup>a</sup> pts = patientes ; <sup>b</sup> R.L. = rechute locale ; <sup>c</sup> BDD = bas débit de dose ; <sup>d</sup> HDD = haut débit de dose ; <sup>e</sup> DDP = débit de dose pulsée ; <sup>f</sup> F = fraction ; <sup>g</sup> J = jour						

(Food and Drug Administration, USA) en mai 2002. Il est formé d'un seul cathéter central muni d'un ballonnet introduit dans la cavité opératoire, soit en peropératoire, soit en postopératoire de manière échoguidée dans les 10 semaines qui suivent la chirurgie conservatrice. Le ballonnet est gonflé avec du sérum physiologique pour obtenir un diamètre variable adapté à la cavité opératoire. Le sérum physiologique est associé à du produit de contraste pour repérer le volume cible après imagerie tomodensitométrie et réaliser une planification dosimétrique tridimensionnelle. L'irradiation est effectuée à l'aide d'un projecteur de source d'iridium 192 à haut débit de dose. La source radioactive est projetée à travers le cathéter et est positionnée au centre du ballonnet. La dose prescrite est de 34 Gy en 10 fractions et 5 jours (bifractionnée), à 1 cm de la surface du ballonnet. L'épaisseur cutanée recouvrant le ballonnet doit être supérieure ou égale à 7 mm pour

réduire le risque de toxicité cutanée. Cette technique de curiethérapie ne peut être proposée qu'après des techniques chirurgicales le plus souvent réalisées aux USA et au Canada laissant en place la cavité de tumorectomie, sans plastie mammaire de reconstruction. Les études publiées ont montré la faisabilité de la technique. Cependant, les résultats sont encore difficiles à interpréter car les reculs médians ne dépassent pas 2,5 ans (Tableau 5).

Tableau 5 - Radiothérapie partielle accélérée par Mammosite®

Institution	Recul médian n pts	Protocole	Critères d'inclusion	R.L. (%)	Résultats esthétiques excellents et bons (%)
Texas Cancer Clinic San Antonio [35] 2006	1,1 an 67	34 Gy, 10 F et 5-7 J	≥ 45 ans T < 3 cm NO Marges négatives Cavité de tumorectomie de 3 à 6 cm	-	96
Kaiser Permanente Los Angeles Medical Center [36] 2006	1,3 an 51	34 Gy, 10 F et 5-7 J	≥ 45 ans T ≤ 2 cm NO Marges négatives Canalaire infiltrant	0	95
Tufts New England Medical Center Boston [29] 2006	1,4 an 38	34 Gy, 10 F et 5-7 J	T < 3 cm NO Marges > 1 mm	-	95 collection sérieuse : 68,4 %
European Mammosite trial [38] 2006	1,2 an 28	34 Gy, 10 F et 5-7 J	≥ 60 ans T ≤ 2 cm Marges ≥ 5 mm, RE+, sans composante <i>in situ</i> , cavité de tumorectomie > 3 cm, distance peau, ballonnet ≥ 7 mm	0	collection sérieuse : 39 %
Rush University Medical Center Chicago [39] 2007	2,2 ans 78	34 Gy, 10 F et 5-7 J	≥ 45 ans T < 3 cm NO Marges négatives	7,1	93
American Society of Breast Surgeons Mammosite Breast Brachytherapy Registry trial [40] 2008	2,5 ans 1255	34 Gy, 10 F et 5 J	> 45 ans T ≤ 2 cm, NO Pas de composante <i>in situ</i> , cavité de tumorectomie ≥ 3 cm	1,04	93 collection sérieuse : 23,9 %
Centre Anti-Cancéreux Oscar Lambret Lille [41] 2009	1,1 an 25	34 Gy, 10 F et 5-8 J	≥ 60 ans T1 NO Marges ≥ 5 mm	0	84 collection sérieuse : 52 %

<sup>a</sup> pts = patientes ; <sup>b</sup> R.L. = rechute locale ; <sup>c</sup> F = fraction ; <sup>d</sup> J = jour

### 2.2.3. Radiothérapie externe conformationnelle tridimensionnelle

Il s'agit de la seule méthode non invasive d'I.P.A.S., initialement développée au William Beaumont Hospital (Royal Oak, USA) [42]. Elle peut être réalisée soit en décubitus dorsal, soit en décubitus ventral

[42, 43]. Le repérage du volume cible est effectué par simulation virtuelle (tomodensitométrie), patiente en position de traitement. La mise en place de clips de repérage en peropératoire est particulièrement importante pour la précision de la délimitation du volume cible. L'irradiation est délivrée à l'aide de multiples faisceaux conformationnels, associant Rx et électrons, avec ou sans modulation d'intensité du faisceau de Rx [19, 42-45] et dans quelques rares institutions, le traitement utilise un faisceau de protons [44, 46]. Le volume cible comprend le plus souvent le lit de tumorectomie avec une marge de 1,5 cm, en épargnant une épaisseur de 5 mm sous la peau et de 5 mm jusqu'à l'interface : paroi thoracique-parenchyme pulmonaire. La dose délivrée est généralement de 38,5 Gy en 10 fractions et 5 jours (bifractionnée : 2 séances par jour, séparées de 6 heures) sur l'isodose de référence. Les résultats publiés montrent la faisabilité de ces techniques d'irradiation, avec une toxicité précoce acceptable. En ce qui concerne le contrôle tumoral local, les reculs sont encore insuffisants (Tableau 6).

### **2.3. Intérêts et inconvénients des différentes techniques d'irradiation partielle accélérée du sein**

En termes de résultat carcinologique ou de toxicité radio-induite, aucune étude n'a jusqu'à présent pu montrer une différence significative. Cependant, les résultats dosimétriques des techniques d'irradiation comme la curiethérapie interstitielle, le Mammosite® et la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D) ont été évalués et comparés [44, 51-53]. La couverture du volume cible est meilleure avec la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D) qu'avec les autres techniques (Tableau 7). En revanche, la curiethérapie, quelles que soient la technique et la radiothérapie peropératoire, protège mieux les tissus sains de voisinage comme le parenchyme mammaire restant, le cœur et le parenchyme pulmonaire. L'irradiation peropératoire par des Rx de 50 kV ne couvre correctement qu'une épaisseur faible de tissu mammaire autour de la cavité opératoire, alors que les études concernant la topographie d'une maladie microscopique résiduelle autour de la cavité opératoire sur une pièce de mastectomie complémentaire suggèrent que cette maladie résiduelle est située, dans la plupart des cas, dans un périmètre de 1 à 2,5 cm autour de la cavité d'exérèse [54, 55]. L'une des critiques principales de l'I.P.A.S. peropératoire est que l'irradiation est effectuée alors que les résultats anatomopathologiques définitifs de la pièce

Tableau 6 - Radiothérapie accélérée conformationnelle tridimensionnelle

Institution	Recul médian n pts	Protocole	Critères d'inclusion	R.L. (%)	Résultats esthétiques excellents et bons (%)
New York University [43] 2004	1,5 an 47	30 Gy en 5 F et 10 J Décubitus ventral Cible : tumorect. + 15-20 mm	T1, N0 ménopausée segmentectomie + marges $\geq$ 5 mm RE+, RP+	0	Toxicité grade 2 et 3 : 30 %
RTOG 03-19 [47] 2005	- 42	38,5 Gy en 10 F et 5-7 J Décubitus dorsal Cible : tumorect. + 10 mm	T1-2, N0-1 marges négatives pas de carcinome <i>in situ</i> étendu	-	Toxicité grade 3 : 2 %
Massachusetts General Hospital Boston [48] 2006	1 an 20	Protons 32 Gy Co équiv. 4 F et 4 J (bifractionné) Décubitus dorsal Cible : tumorect. + 15-20 mm	T1, N0 marges $\geq$ 2 mm sans carcinome <i>in situ</i> étendu ni embole tumoral intravasculaire ni carcinome lobulaire	0	100
Rocky Moutain Cancer Center Littleton [49] 2007	0,8 an 55	34 Gy en 10 F et 5 J Décubitus dorsal Cible : tumorect. + 10 mm Modulation d'intensité du faisceau de Rx	$\geq$ 45 ans T1, N0 Marges $\geq$ 2 mm	0	98
William Beaumont Hospital [50] 2007	2 ans 91	34-38 Gy en 10 F et 5 à 7 J Décubitus dorsal Cible : tumorect. + 10 mm	$\geq$ 50 ans T $\leq$ 2 cm Canalaire infiltrant pas de carcinome <i>in situ</i> étendu Marges $\geq$ 2 mm	0	90
<sup>a</sup> pts = patientes ; <sup>b</sup> R.L. = rechute locale ; <sup>c</sup> F = fraction ; <sup>d</sup> J = jour					

opératoire ne sont pas connus (marges de tissu sain, composante canalaire *in situ* étendue, multifocalité, emboles tumoraux intravasculaires, etc). Les techniques d'irradiation par curiethérapie interstitielle et peropératoire nécessitent un apprentissage important et une haute technicité. En revanche, la technique de curiethérapie endocavitaire par Mammosite® et la RTC-3D sont plus faciles à utiliser avec une courbe d'apprentissage courte, ce qui explique le récent engouement aux USA pour ces deux dernières techniques. De plus, les techniques d'irradiation par curiethérapie interstitielle, par curiethérapie endocavitaire par Mammosite® et peropératoires ne sont pas toujours applicables selon la taille et les contours de la cavité opératoire et la topographie tumorale (les racines du sein). Avec le Mammosite®, l'utilisation d'une seule source radioactive au centre d'un ballonnet entraîne une importante hétérogénéité de dose et un risque important

Tableau 7 - Avantages et inconvénients des techniques différentes d'irradiation partielle accélérée du sein

Critères	RT peropérateires		Curiethérapie interstitielle	Mammosite®	RTC-3D
	Rx 50 kV	Électrons			
Couverture du volume cible et épaisseur de tissu traité autour de la tumorectomie	Bonne Dose prescrite à la surface de la cavité soit 5-7 Gy à 10 mm de l'applicateur	Bonne Dose prescrite sur l'isodose 90 %, 80 % de la dose à 13 mm (3 MeV) et à 24 mm (9 MeV)	Variable 1 à 2 cm	Bonne 1 cm	Très bonne 2 à 2,5 cm
Homogénéité de la dose	Passable	Passable	Passable	Passable	Très bonne
Protection des tissus sains de voisinage	Très bonne	Variable selon la topographie	Bonne	Bonne	Moins bonne
Dose à la peau	Faible	Faible	Faible	Variable	Faible
Faisabilité selon la taille, les contours et la topographie de l'exérèse	Inadéquate si cavité importante, irrégulière ou à la périphérie du sein	Inadéquate si tumeur proche du creux axillaire ou du plan cutané	Inadéquate si prolongement axillaire ou épaisseur de tissu sous la peau insuffisant	Inadéquate si cavité irrégulière trop importante ou à la périphérie du sein	Adaptée à tous les cas
Expertise nécessaire apprentissage	Élevée	Très élevée	Elevée	Moyenne	Moyenne
Potentiel de développement	Passable	Limité	Passable	Très bon	Très bon
Principal inconvénient	Épaisseur irradiée très limitée, taille et forme de la cavité d'exérèse. Pas toujours faisable. Histologie non évaluée	Pas toujours faisable. Histologie non évaluée	Couverture du volume cible variable et pas toujours faisable	Taille et forme de la cavité d'exérèse. Dose-peau élevée	Dose aux tissus sains relativement plus élevée ; tenir compte des mouvements respiratoires
<small><sup>a</sup> pts = patientes ; <sup>b</sup> RTC-3D = radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle</small>					

de surdosage cutané lorsque l'espace de 7 mm entre le ballonnet et le plan cutané n'est pas respecté avec un risque de toxicité cutanée sévère. Cet inconvénient explique l'apparition de nouveaux produits avec un ballonnet muni de plusieurs cathéters périphériques [56]. Le développement de la RTC-3D associée à la modulation d'intensité du faisceau de Rx est une avancée technologique majeure qui permet d'irradier de manière très homogène les volumes cibles, quelles que soient sa topographie et la taille ou la forme de la cavité d'exérèse chirurgicale, avec une relative protection des tissus sains de voisinage. Néanmoins, la réduction des volumes irradiés peut favoriser les incertitudes de positionnement des faisceaux d'irradiation externe liées aux mouvements respiratoires. Cette dernière contrainte peut être résolue par les techniques de RTC-3D asservies à la respiration. L'irradiation conformationnelle par protons paraît améliorer l'homogénéité de la distribution de la dose dans le volume cible et

la radioprotection des tissus sains de voisinage [46], mais son accès est difficile. Elle n'est, par conséquent, pas applicable en pratique quotidienne clinique.

### 3. PLACE DE L'IRRADIATION PARTIELLE ACCÉLÉRÉE ET NÉCESSITÉ D'ÉTUDES PROSPECTIVES RANDOMISÉES DE PHASE III

L'argumentation concernant le rationnel de l'I.P.A.S. soulève deux grandes interrogations. La première correspond à la réduction du volume d'irradiation à la zone de tumorectomie avec une marge de 1 à 2 cm et le risque de survenue d'un deuxième cancer dans le parenchyme mammaire non irradié. La seconde concerne l'équivalence de dose biologique en cas d'irradiation hypofractionnée, notamment lorsqu'elle est délivrée en une seule fraction. La notion d'absence d'impact de la radiothérapie dans la totalité de la glande mammaire sur le risque de rechute tumorale tardive, à distance du lit tumoral initial, considérée comme un deuxième cancer, peut être remise en question après analyse de séries publiées (Tableaux 1 et 2). Après une chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie de la totalité de la glande mammaire avec un schéma conventionnel, le taux de rechute tumorale à distance du lit tumoral initial est le plus souvent nettement inférieur au taux d'apparition d'un cancer dans le sein controlatéral non irradié : 1,4 à 6,4 % contre 6 à 13 % respectivement, selon les séries rétrospectives (Tableau 1) et 0,1 à 2,1 % contre 0,5 à 10,5 % selon les séries prospectives de phase III (Tableau 2). Ce constat serait un argument indirect pour considérer que l'irradiation totale du sein réduirait l'apparition d'un deuxième cancer dans le même sein. Cependant, l'interprétation des résultats est délicate car les critères de définition de la rechute tumorale locale vraie varient selon les auteurs. En effet, elle peut reposer sur un seul critère strictement topographique [4-7], ou à la fois topographique et histologique [16] ou encore, à la fois, topographique, histologique et cytofluorométrique [15]. La deuxième incertitude concerne l'équivalence biologique de dose entre une irradiation externe avec un schéma conventionnel et une irradiation hypofractionnée accélérée avec une forte dose par séance. Selon le modèle mathématique linéaire et quadratique utilisé pour établir des équivalences biologiques de dose en fonction de la dose par séance, et du temps de doublement ou de renouvellement du tissu irradié, une

irradiation par curiethérapie interstitielle à haut débit de dose de 34 Gy en 10 fractions et 5 jours aurait le même effet biologique sur le tissu tumoral qu'une irradiation de 45 Gy en 4,5 jours par curiethérapie interstitielle à bas débit de dose [57]. Une irradiation externe de 38,50 Gy en 10 fractions et 5 jours serait équivalente à une irradiation externe de 53 Gy avec un schéma conventionnel en 5,5 semaines [58]. Cependant, aucun modèle mathématique connu ne permet de donner une dose biologique équivalente entre une dose unique et une dose avec un schéma de fractionnement conventionnel. Bien que les résultats de deux études randomisées aient été publiés [59, 60], ces incertitudes expliquent l'initiation de 7 études prospectives randomisées de phase III comparant après une chirurgie conservatrice une irradiation externe conventionnelle de l'ensemble de la glande mammaire et une I.P.A.S. (Tableau 8).

La première étude randomisée publiée de phase III a été conduite par le Christie Hospital à Manchester (UK) avec une technique d'irradiation relativement ancienne [59]. Elle a inclus 708 patientes atteintes d'un adénocarcinome canalaire infiltrant ou lobulaire infiltrant,  $\leq 4$  cm de diamètre, cliniquement N0 et d'âge  $\leq 70$  ans, traitées par tumorectomie large. Le groupe contrôle recevait une irradiation externe de la totalité de la glande mammaire à la dose de 40 Gy en 15 séances et 21 jours, avec des Rx de 4 MV et le groupe expérimental a eu une I.P.A.S. à la dose de 40 à 42,50 Gy en 8 séances et 10 jours avec des électrons de 8 à 14 MeV avec une taille moyenne du faisceau d'irradiation de 8 x 6 cm et une dose prescrite sur l'isodose 100 %. Après un recul médian de 65 mois, le taux de rechute tumorale locale à 8 ans comme premier événement était de 11 % dans le groupe contrôle contre 20 % dans le groupe I.P.A.S. ( $p = 0,0008$ ). Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence. Cette différence était liée aux formes lobulaires infiltrantes incluses dans l'étude pour lesquelles le taux de rechute locale était de 34 % après I.P.A.S. contre 8 % dans le groupe contrôle. De plus, l'état des marges chirurgicales était mal évalué, aucune patiente n'a eu un curage ganglionnaire axillaire, ni évaluation mammographique postopératoire, et aucune patiente n'avait reçu de chimiothérapie adjuvante lorsqu'elle était indiquée. Dans le groupe expérimental, l'utilisation exclusive d'un faisceau d'électrons génère une forte dose à la peau et au tissu sous-cutané responsable d'une fibrose cutanée sévère dans 13 % des cas et surtout de zones de télangiectasies marquées dans 33 % des cas.

La deuxième étude randomisée publiée de phase III est hongroise. Elle a randomisé 258 patientes atteintes d'un adénocarcinome infiltrant du sein T1N0-1mi, grade 1 et 2, traitées par tumorectomie avec marges

Tableau 8 - Irradiation partielle accélérée du sein. Études prospectives randomisées de phase III

Études Date d'initiation	Type d'étude	CT autorisée	Critères d'inclusion	Protocole		Volume cible
				Bras contrôle RT totalité du sein	Bras expérimental I.P.A.S.	
<b>ELIOT</b> (Electron Intraoperative Therapy) Milan 2000	Équivalence	Non	1 600 pts âge > 48 ans T ≤ 2,5 cm, pN0 quadrantect. marges > 10 mm	50 Gy en 25 F ± complément localisé de 10 Gy	1 séance peropératoire de 21 Gy par électrons de 4 à 12 MeV	Lit d'exérèse + 10 à 30 mm
<b>TARGIT</b> (Targeted intra operative radiotherapy) Londres 2000	Équivalence	Non	1 700 pts âge > 40 ans T < 3 cm, NO pas de lobulaire infiltrant, ni carcinome canalaire <i>in situ</i> étendu, marges négatives	Schéma conventionnel selon les institutions	1 séance peropératoire de 20 Gy, Rx 50 kV	Lit d'exérèse + 2 mm
<b>GEC-ESTRO</b> Europe 2004	Non infériorité	Oui	1 170 pts âge ≥ 40 ans T ≤ 3 cm pN0, N1mi Marges ≥ 2 mm	50-50,4 Gy ; 1,8 à 2 Gy/F ± complément localisé de 10 Gy	Curiothérapie interstitielle HDD 32 Gy en 8 F ou 30,3 Gy en 7 F et 5 J, ou 50 Gy en 4 à 5 J BDDP	Lit d'exérèse + 20 à 30 mm
<b>NSABP-B39</b> (RTOG) USA 2005	Équivalence	Oui	4 300 pts âge ≥ 18 ans T ≤ 3 cm, pN0-1 (≤ 3N+) marges négatives	50-50,4 Gy ; 1,8 à 2 Gy/F ± complément localisé de 10-16 Gy	Curiothérapie interstitielle HDD ou Mammosite® : 34 Gy, 10 F / 5 J ou RTC-3D : 38,5 Gy, 10 F / 3 J	Lit d'exérèse + 15 mm
<b>RAPID/Ontario</b> Clinical Oncology Group (Randomised Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation) Canada 2006	Équivalence	Oui	2 128 pts âge ≥ 40 ans T < 3 cm, NO Pas de lobulaire infiltrant, ni mutation BRCA1-2, marges négatives	42,5 Gy, 16 F / 22 J ou 50 Gy en 25 F / 35 J ± complément de 10 Gy en 4-5 F	RTC-3D 38,5 Gy en 10 F et 5-8 J	Lit d'exérèse + 20 mm
<b>IMPORT-Low Trial</b> (Intensity Modulated and Partial Organ Radiotherapy) Royaume-Uni 2006	Non infériorité	Oui	1 935 pts âge ≥ 50 ans pT ≤ 2 cm, pN0 (- et +), pas de lobulaire infiltrant, grade 1-2, marges ≥ 2 mm	40 Gy en 15 F et 19 J	RTC-3D avec modulation d'intensité : 36 Gy 15 F dans la zone à risque faible et 40 Gy en 15 F dans la zone de tumorect.	Lit d'exérèse + 25 mm
<b>IRMA</b> (Innovazioni nella Radiotherapia della Mammella) Italie 2007	Équivalence	Oui	3 302 pts âge > 49 ans T < 3 cm pN0-N1 < 3 N+ marges > 2 mm	50 Gy/25 F ± complément	RTC-3D 38,5 Gy en 10 F et 5 J	Lit d'exérèse + 20 mm

<sup>a</sup> CT = chimiothérapie ; <sup>b</sup> RT = radiothérapie ; <sup>c</sup> I.P.A.S. = irradiation partielle accélérée du sein ; <sup>d</sup> pts = patientes ; <sup>e</sup> F = fraction ;  
<sup>f</sup> J = jour ; <sup>g</sup> HDD = haut débit de dose ; <sup>h</sup> BDDP = bas débit de dose pulsé

saines, en excluant les formes lobulaires infiltrantes ou associées à une composante canalaire *in situ* étendue [60]. Après la chirurgie conservatrice, un bras contrôle de 130 patientes recevait une irradiation externe de 50 Gy en 25 séances et 5 semaines dans l'ensemble de la glande mammaire par Rx de Co<sup>60</sup> ou de l'accélérateur linéaire de 6 à



9 MV et le bras expérimental de 128 patientes recevait soit une curiethérapie interstitielle à haut débit de dose de 36,4 Gy en 7 séances et 4 jours (2 séances par jour espacées de plus de 6 heures), sur l'isodose de référence couvrant le volume cible clipé et une marge de 1 à 2 cm (88 patientes), soit une irradiation externe par un faisceau unique d'électrons localisé au volume cible jusqu'à la dose de 50 Gy en 25 séances et 5 semaines sur l'isodose 80 % (40 patientes). Le taux de rechute tumorale locale était comparable : 3,4 % dans le groupe contrôle contre 4,7 % après I.P.A.S. Le taux de résultat esthétique excellent ou bon était 81,2 % après I.P.A.S. par curiethérapie interstitielle, 70 % après I.P.A.S. par un faisceau d'irradiation externe à l'aide d'électrons et de 62,9 % dans le groupe contrôle. Cependant, les résultats esthétiques rapportés après I.P.A.S. avec une irradiation transcutanée exclusivement par électrons paraissent optimistes et doivent être interprétés avec précaution.

Les critères d'inclusion des patientes dans les essais prospectifs randomisés de phase III sont relativement consensuels en ce qui concerne la taille tumorale (2 à 3 cm de diamètre), le grade histologique (quel que soit le grade histologique) et la notion de berges non atteintes (négatives) pour la composante invasive (Tableau 8). En revanche, l'âge de la patiente (seuil de 18 à 50 ans), la précision de la marge de tissu sain autour de la tumeur, l'inclusion de formes lobulaires infiltrantes ou associées à un carcinome canalaire *in situ* étendu et la présence ou non d'une extension ganglionnaire axillaire modérée ( $\leq 3$  N+) sont très variables d'une étude à l'autre. L'I.P.A.S. n'empêche pas de réaliser, ni de retarder une chimiothérapie adjuvante puisqu'il s'agit d'une irradiation localisée qui n'excède pas 5 jours et qui est réalisée, soit en peropératoire, soit 5 à 15 jours après la chirurgie selon la technique proposée. En revanche, cette modalité d'irradiation ne peut être appliquée pour l'irradiation des aires ganglionnaires sus-claviculaires et/ou de la chaîne mammaire interne lorsqu'elle est indiquée. Le but des études de phase III est de démontrer une équivalence ou une non infériorité de résultat en termes de contrôle tumoral local et de morbidité, ce qui nécessite un grand nombre de patientes (1 500 à 4 000 patientes) et une analyse des résultats avec un recul important d'au moins une dizaine d'années. Cependant, l'I.P.A.S. suscite un engouement important aux USA. Bien que l'inclusion des patientes dans des études prospectives randomisées de phase III soit recommandée et malgré quelques réticences argumentées ci-dessus, certaines institutions, notamment nord américaines et canadiennes proposent l'I.P.A.S. en dehors de toutes études randomisées pour des arguments essentiellement économiques. Dans ces cas, il paraît

raisonnable, pour le moment, d'exclure de ces techniques d'I.P.A.S. les formes tumorales avec un facteur de risque élevé de rechute tumorale locale après traitement conservateur comme : l'âge < 40 ans [18, 61, 62], les berges de tumorectomie envahies et les marges de tissu sain < 1 mm [61, 63], la présence de carcinome canalaire *in situ* étendu [5, 18, 61, 64], la multifocalité et la multicentricité [5, 18, 65], la présence d'embolies tumorales intravasculaires [5, 64, 66], la taille tumorale > 2 cm de diamètre [5, 66], les formes lobulaires infiltrantes dont les contours sont encore, actuellement, difficiles à déterminer en préopératoire expliquant la plus grande fréquence de traitement non conservateur [67] et les formes avec mutation BRCA 1-2 [68]. En revanche, il est actuellement prématuré de se baser sur des facteurs de risque moléculaires ou génétiques prédictifs de rechute tumorale locale [69, 70]. Dans ce cadre, « l'American Society for Radiation Oncology » (ASTRO) a proposé en 2009, des critères anatomocliniques consensuels autorisant la réalisation d'une I.P.A.S. en dehors de toute étude prospective [21]. Dans ce cas, la patiente doit satisfaire à l'ensemble des critères suivants : âge  $\geq 60$  ans, aucune histoire familiale faisant suspecter une mutation BRCA 1-2, taille tumorale  $\leq 2$  cm de diamètre, recoupes saines avec une marge de tissu sain  $\geq 2$  mm, tumeur unifocale, de type canalaire infiltrant, mucineux, tubuleux ou colloïde, de tout grade histologique, sans embole tumoral intravasculaire, ni composante canalaire *in situ*, RE positive, pN0 (i<sup>-</sup> ou i<sup>+</sup>) et sans aucun traitement systémique néoadjuvant.

## CONCLUSION

Tant que les résultats des études de phase III ne sont pas connus, l'irradiation externe avec un schéma conventionnel après une chirurgie conservatrice reste un standard thérapeutique. Cependant, l'I.P.A.S. pourrait être parfois proposée pour des cas très sélectionnés selon, par exemple, les critères de l'ASTRO, après avoir loyalement informé la patiente. Un essai français multicentrique de phase III devrait être prochainement initié.

## Bibliographie

- [1] 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;366:2087-106.
- [2] Bartelink H, Horiot JC, Pootmans 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;25:3259-65.
- [3] Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009;90:1-13.
- [4] Kurtz JM, Amalric R, Brandone H et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course and prognosis. *Cancer* 1989;63:1912-7.
- [5] Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:19-27.
- [6] Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C, Martínez AA, Viccini FA. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:731-40.
- [7] Freedman GM, Anderson PR, Hanlon AL, Eisenberg DF, Nicolaou N. Pattern of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1328-36.
- [8] Lilegren G, Holmberg L, Bergh J 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;17:2326-33.
- [9] Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:997-1003.
- [10] Fisher B, Anderson S, Bryant J 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;347:1233-41.
- [11] Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H 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;39:1690-7.
- [12] Winzer KJ, Sauer R, Sauerbrei W 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;40:998-1005.
- [13] Potter R, Gnant M, Kwasny W et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favourable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:334-40.
- [14] Gage I, Recht A, Gelman R et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:245-51.
- [15] Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. True recurrence versus new primary ipsilateral breast relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognosis, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1281-9.
- [16] Huang E, Buchholz TA, Meric F et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favourable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002;95:2059-67.
- [17] Komoike Y, Akiyama F, Lino Y et al. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors. *Breast Cancer* 2005;12:104-11.
- [18] Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:25-38.

- [19] Taghian AG, Kozak KR, Doppke KP et al. Initial dosimetric experience using simple three-dimensional conformal external-beam accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1092-9.
- [20] Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy ? A critical review. *Radiother Oncol* 2009;91:4-15.
- [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] Luini A, Orecchia R, Gatti G et al. The pilot trial on intra operative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. *Breast Cancer Res Treat* 2005;93:55-9.
- [23] Veronesi U, Orecchia R, Luini A et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg* 2005;242:101-6.
- [24] Vaidya JS, Baum M, Tobias JS et al. Targeted intra operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1075-80.
- [25] Weed DW, Yan D, Martinez AA et al. The validity of surgical clips as a radiographic surrogate for the lumpectomy cavity in image-guided accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:484-92.
- [26] Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lefranc JP et al. Association radiochirurgicale conservatrice du cancer du sein de petit volume : intérêt des clips chirurgicaux dans le lit de tumorectomie. *Cancer/Radiother* 2001;5:255-61.
- [27] Krishnan L, Jewell WR, Tawfiko W, Krishnan EC. Breast conservation therapy with tumor bed irradiation alone in a selected group of patients with stage I breast cancer. *Breast J* 2001;7:91-6.
- [28] Lawenda BD, Taghian AG, Kachnic LA et al. Dose-volume analysis of radiotherapy for T1N0 invasive breast cancer treated by local excision and partial breast irradiation by low-dose-rate interstitial implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:671-80.
- [29] Perera F, Yu E, Engel J et al. Patterns of breast recurrence in a pilot study of brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer with six year's minimum follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1239-46.
- [30] Kuske RR, Wynter K, Arthur DW et al. Phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: toxicity analysis of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:45-51.
- [31] Chen PY, Vicini FA, Benitez P et al. Long-term cosmetic results and toxicity after accelerated partial-breast irradiation: a method of radiation delivery by interstitial brachytherapy for the treatment of early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2006;106:991-9.
- [32] Kaufman SA, Di Petrillo TA, Price LL, Midle JB, Wazer DE. Long-term outcome and toxicity in a phase I/II trial using high-dose-rate multicatheter interstitial brachytherapy for T1/T2 breast cancer. *Brachytherapy* 2007;6:286-92.
- [33] Ott OJ, Hildebrandt G, Pötter R et al. Accelerated partial breast irradiation with multicatheter brachytherapy: local control, side effects and cosmetic outcome for 274 patients. Results of the German-Austrian multi-centre trial. *Radiother Oncol* 2007;82:281-6.
- [34] Johansson B, Karlsson L, Lilegren G, Hardell L, Persliden J. Pulsed dose rate brachytherapy as the sole adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery of T1-T2 breast cancer: first long time results from a clinical study. *Radiother Oncol* 2009;90:30-5.
- [35] Sadeghi A, Prestidge B, Lee J, Rosenthal A. Evaluation of the surface radiation dose and dose gradient in early stage breast cancer using high-dose-rate brachytherapy Mammosite applicator. *Brachytherapy* 2006;5:230-4.
- [36] Tsai PI, Ryan M, Meek K et al. Accelerated partial breast irradiation using the mammosite device: early technical experience and short-term clinical follow-up. *Am Surg* 2006;72:929-34.
- [37] Evans SB, Kaufman SA, Price LL et al. Persistent seroma after intraoperative placement of Mammosite for accelerated partial breast irradiation: incidence, pathology anatomy, and contributing factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:333-9.
- [38] Niehoff P, Ballardini B, Polgar C et al. Early European experience with the Mammosite radiation therapy system for partial breast brachytherapy following breast conservation operation in low-risk breast cancer. *Breast* 2006;15:319-25.

- [39] Chen S, Dikler A, Kirk M et al. Patterns of failure after Mammosite brachytherapy partial breast irradiation: a detailed analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:25-31.
- [40] Vicini F, Beitsch PD, Quiet CA et al. Three-year analysis of treatment efficacy, cosmesis, and toxicity by the American Society of Breast Surgeons Mammosite Breast Brachytherapy Registry trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI). *Cancer* 2008;112:758-66.
- [41] Belkacémi Y, Chauvet MP, Giard S et al. Partial breast irradiation as sole therapy for low risk breast carcinoma: early toxicity, cosmesis and quality of life results of a Mammosite brachytherapy phase II study. *Radiother Oncol* 2009;90:23-9.
- [42] Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:302-11.
- [43] Formenti SC, Truong MT, Goldberg JD et al. Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: preliminary clinical results and dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:493-504.
- [44] Moon SH, Shin KH, Kim TH et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton therapy. *Radiother Oncol* 2009;90:66-73.
- [45] Leonard C, Carter D, Kercher J et al. Prospective trial of accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1291-8.
- [46] Taghian AG, Kozak KR, Katz A et al. Accelerated partial breast irradiation using proton beams: initial dosimetric experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1404-10.
- [47] Vicini F, Winter K, Straube W et al. A phase I/II trial to evaluate three-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma: initial report of feasibility and reproducibility of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) study 0319. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1531-7.
- [48] KOzak KR, Smith BL, Adams J et al. Accelerated partial-breast irradiation using proton beams: initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:691-8.
- [49] Leonard C, Carter D, Kercher J et al. Prospective trial of accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1291-8.
- [50] Vicini FA, Chen P, Wallace M et al. Interim cosmetic results and toxicity using 3D conformal external beam radiotherapy to deliver accelerated partial breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1124-30.
- [51] Weed DW, Edmunson GK, Vicini FA, Chen PY, Martinez AA. Accelerated partial breast irradiation: a dosimetric comparison of three different techniques. *Brachytherapy* 2005; 4:121-9.
- [52] Edmunson GK, Vicini FA, Chen PY, Mitchell C, Martinez AA. Dosimetric characteristics of the mammosite RTS, a new breast brachytherapy applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1132-9.
- [53] Taghian AG, Kozak KR, Doppke KP et al. Initial dosimetric experience using simple three-dimensional conformal external-beam accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1092-9.
- [54] Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF et al. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J Cancer* 1996;74:820-4.
- [55] Faverly DR, Hendricks JH, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001;91:647-59.
- [56] Scanderberg DJ, Yashar C, Rice R, Pawlicki T. Clinical implementation of new HDR brachytherapy device for partial breast irradiation. *Radiother Oncol* 2009;90:36-42.
- [57] Arthur DW, Koo D, Zwicker RD et al. Partial breast brachytherapy after lumpectomy: low-dose-rate and high-dose-rate experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:681-9.
- [58] Rosenstein BS, Lymberis SC, Formenti SC. Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1393-404.
- [59] Ribeiro GG, Dunn G, 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;5:278-83.

[60] Polgár C, Fodor J, Major T et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma-5 year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:694-702.

[61] Leborgne F, Leborgne JF, Ortega B et al. Breast conservation treatment of early stage breast cancer: patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:765-75.

[62] Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Mazeau V et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (< 40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol* 2007;82:272-80.

[63] Schnitt SJ, Abner A, Gelman R et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74:1746-51.

[64] Zafrani B, Viehl P, Fourquet A et al. Conservative treatment of early breast cancer: prognostic value of the ductal in situ component and other pathological variables on local control and survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;11:1645-50.

[65] Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ et al. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:11-6.

[66] Locker AP, Ellis IO, Morgan DA et al. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg* 1989;7:890-4.

[67] Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 international breast cancer study group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:3006-14.

[68] Robson M, Svahn T, Mc Cormick B et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germeline mutations in BRCA 1 or BRCA 2. A clinic-based series. *Cancer* 2005;103:44-51.

[69] Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008;26:2568-81.

[70] Freedman GM, Anderson PR, Li T, Nicolaou N. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation. *Cancer* 2009;115:946-51.