

Le Traitement Conservateur du Cancer du Sein

Sameh Tebra*, Sassi Bouguizene **, Mohamed Bibi**, Hammouda Boussen***, Hedi Khairi**, Noureddine Bouaouina*

* : Service cancérologie radiothérapie Sousse - ** : Service gynécologie obstétrique Sousse

*** : Service carcinologie médicale Institut Salah Azaiez Tunis

S. Tebra, S. Bouguizene, M. Bibi, H. Boussen, H. Khairi, N. Bouaouina

S. Tebra, S. Bouguizene, M. Bibi, H. Boussen, H. Khairi, N. Bouaouina

Le Traitement Conservateur du Cancer du Sein

Conserving Surgery For Breast Cancer

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°07) : 453 - 458

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°07) : 453 - 458

R É S U M É

Le cancer du sein est le premier chez la femme en Tunisie et dans le monde avec une place primordiale de la chirurgie en situation curative et palliative. Les indications de conservation mammaire restent conditionnées en premier lieu par la taille tumorale clinique - Radiologique, mais également histologiques (carcinome in situ, multifocalité.....). Le taux de chirurgie conservatrice voit ses indications s'élargir du fait de la réduction globale de la taille tumorale, générée par le diagnostic précoce et le dépistage. Le taux de contrôle local et la survie globale sont identiques aux résultats de la chirurgie radicale.

S U M M A R Y

Breast cancer is the first women's cancer. Conserving surgery associated with radiotherapy, is in progress. Her indications are frequent.

The result for local control and global survival are the same as radical surgery.

Mots-clés

Cancer de sein, chirurgie conservatrice, indications, radiothérapie

Key - words

Breast cancer, conserving surgery, radiotherapy.

الجراحة المحافظة لسرطان الثدي

الباحثون : س. تبيرة، س. بوقيزان، م. بيبى، ح. بوسن، د. خيرى، ن. بوعوينة

يعد سرطان الثدي أول سرطان من نوعه عند الأنثى. فقد عرفت الجراحة المحافظة بالاشتراك مع العلاج بالأشعة تغيرات عميقة خلال هذه السنوات الأخيرة فأصبحت الاستطباعات الأكثر تداولاً في العديد من الحالات.

وقد تساوى معدل المراقبة الموضعية والمعدل الجملي للبقاء على قيد الحياة مع نتائج الجراحة الجذرية .

الكلمات الأساسية : سرطان الثدي، الجراحة المحافظة، العلاج بالأشعة .

Le traitement conservateur du cancer du sein a été proposé en Europe dans les années 1960-1970, au début des années 80, avec l'étude pionnière du premier essai randomisé de Veronesi et qui comparait la mastectomie versus quadrantectomie, curage axillaire et radiothérapie. Ce travail a prouvé depuis la possibilité d'un traitement conservateur pour les tumeurs de petit volume sans porter préjudice aux chances de guérison (1). A la suite de cet essai, le traitement conservateur du sein a pris un essor considérable et ses indications ne cessent de s'élargir.

INDICATIONS

L'obtention d'un résultat cosmétique optimal est un des objectifs majeurs du traitement chirurgical conservateur du cancer du sein. Ce résultat esthétique est d'une importance capitale pour la psychologie des patientes dans un contexte clinique. La conservation mammaire expose cependant en théorie à un risque de récurrence locale dont la minimisation passe par des indications rigoureuses. Le respect d'un protocole strict chirurgical, un contrôle histopathologique des berges et de la glande mammaire restante afin d'éliminer toute répercussion négative sur la survie (2). La conservation a une place bien établie dans le traitement du cancer du sein précoce localisé (3). On assiste actuellement à une extension de ses indications, du fait de la diminution de la taille tumorale rendue possible par la détection précoce et du dépistage dans les pays occidentaux (4). L'utilisation plus fréquente de la chimiothérapie première peut également rendre opérables certains cancers en cas de bonne réponse et de réduction tumorale significative (5). Plusieurs essais randomisés ont montré que, malgré des taux de récurrence locale plus élevés après traitement conservateur avec ou sans radiothérapie adjuvante, aucune différence de la survie n'est observée en comparant la mastectomie versus la chirurgie conservatrice. La sélection des candidats au traitement conservateur doit être rigoureuse avec des critères de choix multiples liés au terrain, aux caractéristiques morphologiques de la tumeur, à la présence de lésions associées et à l'examen histologique de la pièce opératoire en extemporané ou à l'examen définitif.

Terrain

Les femmes jeunes semblent avoir un plus mauvais pronostic et ont longtemps été considérées à risque élevé de récurrence locale et de métastases. Avant l'âge de 35 ans, ce risque est estimé de 29 % à dix ans ; versus 3 % au-delà de 55 ans (2). On ne peut pas cependant justifier la mastectomie d'emblée sur ce seul paramètre.

La patiente devrait de plus en plus participer à la décision thérapeutique et être informée des bénéfices mais également des risques de l'attitude conservatrice ou radicale.

Caractéristiques morphologiques de la tumeur

Le traitement chirurgical conservateur est habituellement indiqué dans les tumeurs de moins de 3 cm. Cependant en Tunisie, la taille clinique moyenne est d'environ 40mm et le diamètre moyen inférieur de 10 mm (6). Du fait des impératifs techniques et cosmétiques, la tendance actuelle est de corrélérer la taille de la tumeur avec le volume mammaire avec un

principe essentiel, celui de marges saines (7). On peut être ainsi rarement amené en cas de volume mammaire insuffisant, à proposer une mastectomie pour des tumeurs inférieures à 30 mm. Pour celles plus volumineuses de 3 à 5cm, on peut proposer actuellement une chimiothérapie néo-adjuvante susceptible en cas de réduction tumorale d'augmenter le taux de conservation secondaire (5).

Multicentricité et multifocalité :

La multifocalité définie par la présence de plusieurs tumeurs dans un même quadrant et la multicentricité qui est la présence de tumeurs situées dans des quadrants différents, sont des contre-indications classiques à la conservation (2). Cependant une tumeur bifocale avec des nodules situés dans le même quadrant, peut bénéficier d'une conservation mammaire sans couvert d'un quadrantectomie de marges saines.

Siège de la tumeur :

L'indication de conservation s'est élargie également aux tumeurs centrales et rétro-aréolaires, jusqu'alors traitées par mastectomie pour les quelles on propose une exérèse large avec l'ablation de la plaque aréolo- mamelonnaire.

Indications de mastectomie secondaire

Exérèse non in sano :

L'exérèse complète avec des marges saines conditionne le risque de récurrence. En cas de berges d'exérèse envahies, le minimum à proposer est une reprise du lit tumoral, ou dans le cas contraire une mastectomie. Le premier temps d'évaluation de la qualité des berges sera réalisé lors de l'examen extemporané. Cette évaluation sous-estime l'extension de tumeurs mal délimitées, tel le carcinome lobulaire infiltrant et les composantes in situ. L'analyse microscopique permet de préciser une marge saine pas toujours précisée et l'Anaes recommande une épaisseur de 10 à 15 mm pour la couronne tissulaire péri tumorale; Cette recommandation considérée comme la valeur appréciant la qualité d'exérèse mais doit prendre en compte :

- Le type de la tumeur, tel que les carcinomes infiltrants avec composante intracanalair extensive pour lesquels le risque de rechute est trois fois de celui des formes canalaïres conventionnelles (8).
- Le caractère, limité ou extensif, de la lésion avec un taux de rechute double de 27 % en cas d'envahissement extensif vs 14% pour un envahissement focal (9).
- Le nombre de secteurs où la tumeur est proche d'une marge ainsi que le nombre de marges atteintes, le risque de rechute locale à 10 ans passant de 26 à 37 % lorsque plus d'une marge est envahie (10).

La nature du tissu séparant la tumeur de la marge : 2 mm de tissu musculaire ou cutané constituant une barrière plus résistante que les tissus adipeux ou glandulaire.

Récurrence locale après traitement conservateur :

Elle est classiquement traitée par mastectomie, le sein ayant été préalablement irradié. En cas de récurrence de petite taille et de refus de la mammectomie, proposer un traitement conservateur en expliquant les risques de cette attitude à la patiente.

Carcinome intra-canalair (CIC)

Le traitement actuel du CIC repose sur l'IVN ou l'index de Van Nuys (11), depuis la conférence de consensus de Philadelphie

de 1997. Il prend en compte 3 paramètres cotés de 1 à 3 :

- le score histologique selon Silberstein ;
- le score de taille de la tumeur ;
- le score des marges saines.

l'IVN permet de définir 3 groupes de patientes avec des potentiels de récurrence différents :

- Score à 3 : une simple tumorectomie est proposée
- Score de 4 à 7 : l'indication est celle de une reprise du lit tumoral avec irradiation du sein conservé ;
- Score > 7 : mastectomie

RADIOTHERAPIE

Les volumes d'irradiation

Le volume cible est la glande mammaire, avec ses prolongements axillaires et sous-claviculaires (12)

Les aires ganglionnaires (chaîne mammaire interne CMI, sus-claviculaire et sommet du creux axillaire) sont traitées selon l'existence d'envahissement ganglionnaire histologique et le siège interne ou central.

Le repérage des volumes est basé sur les données de l'examen clinique, la mammographie et la mise en place peropératoire de clips dans le lit tumoral. Cette technique permet mieux que l'échographie, de préciser la localisation exacte du lit d'exérèse mais le sous-estime dans les trois dimensions. Il est plus utile de mettre en place des clips radio-opaques au sein des berges d'exérèse à leur niveau supérieur, inférieur, externe, interne et postérieur (13)

Un scanner en position de traitement est parfois réalisé.

La définition des volumes est bien détaillée par les dernières recommandations de l'ICRU ou (International Commission on Radiation Units) (14)

Technique d'irradiation

La technique de référence place la patiente en décubitus dorsal (15), le plus souvent sur plan incliné. La glande est traitée par deux faisceaux opposés tangentiels à la paroi thoracique, avec des limites postérieures coplanaires. Chaque faisceau étant traité à chaque séance. Compte-tenu de la courbure de la paroi thoracique et de l'étalement du sein sur la paroi thoracique, un certain volume pulmonaire est toujours inclus dans le volume traité. La conduite de ce traitement impose l'utilisation d'outils et de règles permettant un contrôle de qualité (16)

Une technique alternative place la patiente en décubitus latéral en cas de seins volumineux ou se détachant facilement de la paroi thoracique. Elle permet alors d'épargner totalement le poumon et le cœur de l'irradiation.

Décrite la première fois par Baclesse et al, puis par Fourquet et al., elle traite la patiente allongée sur le côté par deux champs externe et interne, en règle générale avec du cobalt 60. La dose est prescrite à mi-épaisseur du sein (17).

La patiente peut être placée en décubitus ventral sur un support approprié. Le sein traité pend à travers une ouverture aménagée. Le sein est irradié par deux faisceaux opposés horizontaux qui passent sous le support. L'autre sein est récliné en dehors des faisceaux (18).

Dose et fractionnement

L'irradiation est délivrée selon un rythme résultant d'un compromis entre atteindre un taux élevé de contrôle local et arriver à un risque faible de toxicité aiguë et de séquelles à long terme. Le fractionnement est de 1,8 à 2 Gy par séance à raison de cinq séances par semaine.

Le contrôle local est corrélé à la dose et la barre minimale est fixée à 50 Gy en 25 fractions intéressant l'ensemble de la glande mammaire (19).

Un complément d'irradiation localisé (ou boost) dans le lit tumoral après chirurgie et radiothérapie externe peut être indiqué à la dose de 15 à 25 Gy.

Types de radiothérapie

La radiothérapie externe :

Elle est le plus souvent utilisée en post opératoire :

En pré opératoire l'institut Curie, l'utilise chez des patientes de plus de 65 ans atteintes d'une tumeur uni focale de 3 à 7 cm sans microcalcifications étendues avec des récepteurs hormonaux positifs (RH+). Une dose moyenne de 52 Gy est délivrée sur le sein et de 45 Gy dans la chaîne mammaire interne et les aires sous et sus-claviculaires pendant un temps de traitement de six semaines. Une évaluation clinique et radiologique est effectuée 15 jours après la fin de l'irradiation afin de déterminer la suite du traitement local. Une réponse objective a pu être obtenue régression tumorale chez 85 % des patientes. Dans 77 % des cas, un traitement chirurgical conservateur a pu être proposé, six semaines après l'irradiation (20).

La curiethérapie

L'indication actuellement la plus répandue est le complément d'irradiation (boost) dans le lit tumoral. Ce complément peut se faire après irradiation externe du sein en utilisant une technique de bas débit de dose de débit pulsée ou de haut débit de dose (21- 23).

Plus rarement, ce boost peut se faire avant la radiothérapie externe. Dans ce cas, le matériel vecteur (tubes plastiques ou aiguilles vectrices) est mis en place lors de la tumorectomie par le chirurgien et le curie thérapeute. L'avantage essentiel de cette approche intraopératoire est la précision balistique du boost (24).

Positionnement de la radiothérapie dans le traitement multidisciplinaire

La question de la meilleure séquence de traitement se pose essentiellement dans le cas de petits cancers du sein traités par tumorectomie et évidemment axillaire, lorsqu'est posée l'indication d'une chimiothérapie adjuvante. Plusieurs séquences sont possibles : soit, radiothérapie puis chimiothérapie ; soit chimiothérapie puis radiothérapie ; soit, les deux traitements administrés de façon concomitante (25).

Plusieurs études rétrospectives ont analysé le risque de récurrence locale en fonction du délai pris à l'initiation de la radiothérapie après la chirurgie : les résultats en sont contradictoires. Certains auteurs montrent un effet du délai sur le risque de récurrence (26,27), d'autres ne montrent pas d'effet (28,29).

Certaines études ont montré que dans certains cas, la radiothérapie peut être délivrée en concomitance avec la chimiothérapie, mais au prix d'une toxicité majorée (30).

RESULTATS THERAPEUTIQUES

Les cancers du sein découverts à un stade précoce, relèvent si cela est possible, d'un traitement conservateur du sein par mastectomie partielle ou tumorectomie suivie de radiothérapie. Les taux de guérison obtenus sont similaires à ceux d'une mastectomie, comme l'ont démontré de grands essais thérapeutiques randomisés (31).

Un premier essai thérapeutique contrôlé comparait une mastectomie de type Halsted versus quadrantectomie avec curage ganglionnaire axillaire suivie d'irradiation pour des lésions de moins de 2 cm, sans adénopathie axillaire palpable (TINO). Les premiers résultats publiés comprenaient trois récurrences locales dans le groupe mastectomie versus cinq dans le deuxième groupe sans différence en termes de survie globale (1). D'autres essais sont venus confirmer les premiers résultats Italiens : Celui de l'institut Gustave-Roussy (32), de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (33) et du National Cancer Institute (34).

D'autres essais ont comparés une chirurgie conservatrice avec ou sans radiothérapie tel que L'essai NSABP sans différence de survie globale, avec une différence en terme de taux de récurrence locale qui était à 9 ans de 43 % versus 12 % avec une différence significative dans le bras radiothérapie. La différence étant plus marquée en cas d'envahissement histologique des ganglions axillaires 4 versus 46 % (35).

Clark et al ont publié les résultats d'un essai Canadien qui avait inclus 837 patientes ayant une tumeur de moins de 4 cm complètement résectionnée sans envahissement axillaire. A 5 ans, 25,7 % des patientes non irradiées versus 5,5 % des patientes irradiées ont fait une récurrence locale, avec cependant une survie globale comparable entre les deux groupes ($p < 0,0001$) (36).

Ces essais ont montré la nécessité d'une radiothérapie mammaire après une chirurgie conservatrice avec cependant un doute concernant le (boost). Deux essais randomisés prospectifs ont montré que le complément d'irradiation dans le lit tumoral diminuait le risque de rechute locale. L'Essai 22881 de l'EORTC avait inclus 5569 patientes, atteintes d'un cancer du sein de stade I et II traitées par chirurgie macroscopiquement complète et curage axillaire qui ont été randomisées entre irradiation du sein de 50 Gy et traitement identique complété par unboost de 16 Gy au niveau du lit tumoral. Le taux de rechute locale à cinq ans chez les malades ayant reçu le complément d'irradiation était de 4,3 %, contre 7 % ($p < 0,001$). 47 % des récurrences locales ont été observées dans le lit tumoral initial, 9 % au niveau de la cicatrice et 29 % en dehors du quadrant initial de la tumeur. Le sous-groupe ayant le plus bénéficié de cette augmentation de dose était celui des patientes âgées de moins de 40 ans.

La deuxième question était la technique du boost : radiothérapie externe (photons ou électrons) ou curiethérapie (bas débit, bas débit pulsé ou haut débit de dose) ?

Il semble que la curiethérapie soit essentiellement utilisée chez des patientes atteintes de tumeur présentant d'emblée un risque important de récurrence locale du fait de l'âge, du statut des marges de résection ou de la présence d'une composante intracanalalaire extensive.

Un nouveau concept d'irradiation partielle du sein est en cours d'évaluation. Son objectif est de prévenir le risque de récurrence locale dans le lit tumoral tout en diminuant la durée du traitement, qui est de 5 à 8 j, et donc contribuer à une amélioration de la qualité de vie et de l'observance thérapeutique (37).

TECHNIQUES CHIRURGICALES

L'acte chirurgical doit être correct, précis et d'un niveau de technicité irréprochable. L'incision cutanée de type radié qui préserve mieux les canaux galactophores et par conséquent la fonction sécrétoire de la glande, est préférée à l'incision horizontale plus traumatisante pour ces structures nobles du sein (38).

Benoit a proposé une incision cutanée combinée, des quadrants inférieurs et des jonctions des quadrants supérieurs et inférieurs du sein aréolaire et radiaire, en forme d'amphore pour les tumeurs malignes permettant une mammoplastie facile à réaliser et en toute sécurité carcinologique (39).

Les techniques de chirurgie oncoplastique

En cas de chirurgie première, elles permettent de réaliser de larges tumorectomies, afin d'obtenir une exérèse tumorale complète. Un remodelage unilatéral est associé à un recentrage de l'aréole.

Plusieurs études ont utilisé cette approche technique. Le but était d'évaluer la qualité oncologique et esthétique de l'exérèse chez des patientes présentant de grosses tumeurs (de l'ordre de 30 mm). Les résultats cosmétiques ont été jugés insuffisants dans seulement 0 à 15 % des cas (40-42) alors elle est de 25% dans la série de E ACHARD traitant 60 patientes ayant des cancers des quadrants inférieurs du sein (43).

Giacalone a comparé 42 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie oncoplastique versus 57 traitées par zonectomie. Il a démontré que L'exérèse des tumeurs mammaires par techniques d'oncoplastie apporte une plus value oncologique par rapport aux techniques classiques de zonectomie. Elle permet une exérèse plus large des lésions mammaires. Le recours à une mastectomie secondaire est significativement diminué par rapport à la zonectomie classique, argument supplémentaire en faveur de la chirurgie oncoplastique (44).

Ainsi, Les limites de la conservation mammaire sont représentées par le volume possible d'exérèse par rapport au volume mammaire en chirurgie conventionnelle. Les volumes d'exérèse peuvent être optimisés par la chirurgie oncoplastique, rendant la conservation mammaire technique-dépendante.

Le lipomodelage ou transfert de graisse :

Cette technique vise à transférer la graisse d'un site où elle est en excès (surtout abdominal et sus iliaque) vers le sein conservé présentant une déformation ou un manque de volume. E. Delay a pratiqué cette méthode à 42 patientes ayant des déformations modérées après traitement conservateur de cancer de sein et a trouvé de bons résultats cosmétiques dans 93% des cas (45).

Le traitement conservateur du cancer de sein, peut s'accompagner cependant de résultat esthétique non satisfaisant. Certains facteurs sont reconnus comme péjoratif

par le résultat esthétique : la surcharge pondérale, un volume mammaire très important ou des seins de très petite taille, une tumeur des quadrants inférieurs, un rapport volume de la tumorectomie/volume du sein élevé. La radiothérapie et la chimiothérapie potentialisent les effets délétères de la chirurgie par le biais de la rétraction, de la fibrose, de l'induration.

La prise en charge des séquelles du traitement conservateur est pluridisciplinaire, puisqu'il ne suffit pas de prendre en compte les séquelles esthétiques, mais aussi les versants psychologiques et sensitifs inévitablement intriqués.

CONCLUSION

Le traitement conservateur du cancer du sein, associant tumorectomie, curage axillaire et radiothérapie du sein, a subi de profondes modifications depuis une dizaine d'années. L'obtention de limites d'exérèse saines dans la prévention des récurrences locales. L'appréciation de ces limites et la taille des lésions tumorales permettent de prédire la présence d'une maladie résiduelle et son importance, à condition d'une prise en charge standardisée des pièces d'exérèse.

Références

- Veronesi U, Saccoczi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11
- C. Chauleur L, Vulliez B, Trombert D, Raoux A, Khaddage P, Seffert. Facteurs de risque de récurrence des cancers du sein traités par chirurgie conservatrice: à propos de 254 cas. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2008) 37, 170-178
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347 :1227-32
- Soler-Michel P, Courtial I, Bremond A. Reattendance of women for breast cancer screening programs. A review *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2005; 53:549-67.
- Integration of neoadjuvant chemotherapy and surgery in the treatment of patients with breast carcinoma. Kuerer HM, Singletary SE. *Breast Dis*. 2001;12:69-81.
- Mesedi W, Benna F, Gamoudi A, Bouaouina N, Sellami D, Rahal K, Ben Youssef R, Ben Romdhane K, Ben Abdallah M, Maalej M. Conservative treatment of cancer of the breast in Tunisia] *Tunis Med*. 1993 ; 71:129-34.
- Cécile Zinzindohoué, Jean-Yves Bobin. Questions non résolues dans les indications du traitement conservateur du cancer invasif du sein. *Bull Cancer*. 1998;85:763-72.,
- Hurd TC, Sneige N, Allen PK, Strom EA, McNeese MD, Babiera GV. Impact of extensive intraductal component on recurrence and survival in patients with stage I or II breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 119-24.
- Darvishian F, Hajdu SI, DeRisi DC. Significance of linear extent of breast carcinoma at surgical margin. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 48-51.
- DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, Xie Y, Mansfield CM. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 2212-20.
- Bethwaite P, Smith N, Delahunt B, Kenwright D. Reproducibility of new classification schemes for the pathology of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 1998; 51: 450-4.
- J.M. Dilhuydy, E. Bussièrès, P. Romestaing. La radiothérapie du sein et de la paroi thoracique : les volumes à traiter. *Cancer/Radiothérapie* 2001 ; 5 : 550-9
- Rabinovitch R, Finlayson C, Pan Z, Lewin J, Humphries S, Biffl W et al. Radiographic evaluation of surgical clips is better than ultrasound for defining the lumpectomy cavity in breast boost treatment planning: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 313-7.
- ICRU report n° 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Bethesda, Maryland, 1999.
- Fletcher GH. Textbook of Radiotherapy. 3rd ed. Philadelphia : Lea and Febiger Eds; 1980.
- Bartelink H, Garavaglia G, Johansson KA, Mijnheer BJ, Van den Bogaert W, van Tienhoven G, et al. Quality assurance in conservative treatment of early breast cancer. Report on a consensus meeting of the EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups and the EUSOMA (European Society of Mastology). *Radiother Oncol* 1991; 22:323-6.
- Fourquet A, Campana F, Rosenwald JC, Vilcoq JR. Breast irradiation in the lateral decubitus position : technique of the Institut Curie. *Radiother Oncol* 1991;22:261-5.
- Grann A, McCormick B, Chabner ES, Golla Mundi SV, Schupak KD, Mychalczak BR, et al. Prone breast radiotherapy in early stage breast cancer: a preliminary analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 319-25.
- Arriagada R, Mouriès H, Sarrazin D, Clark RM, Deboer G. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: the experience of the Gustave- Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1751-7.
- Schwartzberg BS, Goates JJ, Keeler SA, Moore JA. Use of advanced breast biopsy instrumentation while performing stereotactic breast biopsies: review of 150 consecutive biopsies. *J Am Coll Surg* 2000; 191:9-15.
- Frazier RC, Kestin LL, Kini V, Martinez AA, Chen PY, Baglan KL, et al. Impact of boost technique on outcome in early-stage breast cancer patients treated with breast conserving therapy. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:26-32.
- Mangold CA, Rijnders A, Georg D, Van Limbergen E, Potter R, Huyskens D. Quality control in interstitial brachytherapy of the breast using pulsed dose rate: treatment planning and dose delivery with an Ir-192 afterloading system. *Radiother Oncol* 2001; 58:43-51.
- Resch A, Potter R, Van Limbergen E, Biber E, Klein T, Fellner C, et al. Long-term results (10 years) of intensive breast conserving

- therapy including a high-dose and large-volume interstitial brachytherapy boost (LDR/HDR) for T1/T2 breast cancer. *Radiother Oncol* 2002; 63:47-58.
24. Krishnan EC, Krishnan L, Cytaki EP, Woolf CD, Henry MM, Lin F, et al. Advantages of an immediate interstitial boost dose in conservative treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:419-24.
 25. A. Fourquet, B. Cutuli, E. Luporsi, L. Mauriac, J.R. Garbay, S. Giard et al. Standards, Options et Recommandations 2001 pour la radiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique, mise à jour. *Cancer/Radiother* 2002 ; 6 : 238-58
 26. Buchholz TA, Austin Seymour MM, Moe RE, Ellis GK, Livingston RB, Pelton JG, et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:23-35.
 27. Slotman BJ, Meyer OW, Njo KH, Karim AB. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 1994; 30:206-12.
 28. McCormick B, Begg CB, Norton L, Yao TJ, Kinne D. Timing of radiotherapy in the treatment of early-stage breast cancer . *J Clin Oncol* 1993; 11:191-3.
 29. Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Ames F, Singletary E, Strom E, et al. The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer. *Cancer* 1993; 71:3680-4
 30. Toledano A, Garaud P, Serin D, Fourquet A, Bosset JF, Miny-Buffet J, Favre A, Azria D, Body G, Le Floch O, Calais G. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conservative surgery enhances late toxicities. *Cancer Radiother.* 2006; 10:158-67.
 31. Early breast cancer trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomised trials. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444-55.
 32. Arriagada R, G. E. M. Rochard F. Contesso G for the Institute Gustave-Roussy. Breast Cancer Group. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 1996;14: 1558-64
 33. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28:801-5.
 34. Jacobson JA, Danforth DN, Kenneth HC, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L. Ten-year of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907-11
 35. Fisher ER; Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project protocol B-06. *Cancer* 1993; 71: 2507-14
 36. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary issection for node negative breast cancer. *J Natl cancer Inst* 1992; 4:683-9
 37. Hannoun-Levi J. M. ; Marsiglia H. ; Garbey J. R. ; Gerard J. P. Irradiation partielle du sein : pourquoi, comment. *Cancer Radiother* 2003;7: 200-209.
 38. E. Touboul, F. Pene, B. Blaska-Jaulerry, L. Vitu-Loas, L. Schwart, M. Schilenger, A. Laugier. Revue des résultats et étude critique de la chirurgie partielle conservatrice associée à une radiothérapie post-opératoire dans les cancers du sein opérables d'emblée stades I et II. *Bull. Cancer* 1992; 79: 315-345.
 39. L. Benoit, C. Franceschini, A. Margat, L. Arnould, J. Fraisse, J. Cuisenier. Traitement conservateur du cancer du sein : proposition d'une incision cutanée combinée pour un meilleur résultat esthétique. *Annales de chirurgie* 2004; 129 :310-312
 40. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003; 237: 26-34.
 41. Kaur N, Petit JY, Rietjens M et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 539-45.
 42. Clough KB, Nos C, Salmon RJ, Soussaline M, Durand JC. Conservative treatment of breast cancers by mammoplasty and irradiation: a new approach to lower quadrant tumors. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 363-70.
 43. Achard E, Salmon RJ. Traitement des cancers des quadrants inférieurs du sein par plastie mammaire de réduction. *E mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 2006; 5 : 41-44
 44. Giacalone P-L, P. Roger , O. Dubon , N. El Gareh , J.-P. Daurés , F. Laffargue. Traitement conservateur des cancers du sein : zonectomie vs oncoplastie. Étude prospective à propos de 99 patientes. *Ann chir* 2006; 131 256-261.
 45. E. Delay, J. Gosset, G. Toussoun, T. Delaporte, M. Delbaere. Efficacité du lipomodélage pour la correction des séquelles du traitement conservateur du cancer du sein. *Ann Chir Plast Esth* 2008; 53: 153-168.