

Guide sur l'utilisation d'un fractionnement accéléré de
radiothérapie pour le traitement du cancer du sein

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CÉPO)

Février 2006

Direction de la lutte contre

le cancer



Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Guide sur l'utilisation d'un fractionnement accéléré de radiothérapie pour le traitement du cancer du sein

RÉSUMÉ

Pour l'année 2005, la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment qu'environ 5800 nouveaux cas de cancer du sein seront diagnostiqués chez les femmes québécoises. Plusieurs options thérapeutiques s'offrent aux patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce. Parmi celles-ci, le traitement conservateur (chirurgie conservatrice suivie d'une irradiation mammaire) constitue une modalité thérapeutique fréquemment utilisée.

Depuis quelques années, des études ont évalué le fractionnement de la radiothérapie pour le traitement du cancer du sein après une chirurgie conservatrice. Elles ont notamment suggéré que, dans certaines situations cliniques précises, un fractionnement non conventionnel de la radiothérapie (i.e. tout fractionnement autre que 1,8 à 2,0 Gy par jour) pourrait être utilisé afin de diminuer la durée de ce traitement adjuvant. L'utilisation d'un schéma d'irradiation d'une durée moindre pourrait minimiser le temps que les femmes doivent passer loin de leur famille ou de leur travail. Par le fait même, l'utilisation d'un tel fractionnement pourrait diminuer les coûts associés au transport, à l'hébergement et à l'absentéisme prolongé au travail. Les bénéfices potentiels générés par l'utilisation d'un tel fractionnement ne doivent toutefois pas compromettre les résultats de contrôle local et de survie ni l'aspect esthétique à long terme.

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *breast neoplasms* (MeSH), *radiotherapy* (MeSH), *mastectomy segmental* (MeSH), *fractionation* et *boost* dans l'outil de recherche PubMed. La période couverte s'est étendue de janvier 1980 jusqu'à janvier 2006, inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études cas-témoins appariés, aux études prospectives et aux études randomisées. Les abrégés de communication produits par les principaux congrès internationaux de même que les sites Internet des organismes effectuant des recommandations pour la pratique clinique ont également été consultés.

Sept études ont été recensées. Parmi celles-ci, la publication des travaux de Whelan *et al.* a particulièrement ravivé l'intérêt pour un fractionnement accéléré. Ces travaux ont comparé un fractionnement accéléré de 42,5 Gy en 16 fractions sur une période de 22 jours au fractionnement conventionnel de 50 Gy en 25 fractions sur une période de 35 jours. Après un suivi médian de 5,75 ans, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne le contrôle local, la survie et le résultat esthétique.

Considérant que les données probantes disponibles à ce jour démontrent que le fractionnement accéléré (42,5 Gy en 16 fractions) est équivalent au fractionnement conventionnel (50 Gy en 25 fractions ou 45 Gy en 25 fractions plus une surimpression de 16 Gy en huit fractions) pour l'irradiation du sein en entier chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO) recommande :

- 1) que le fractionnement accéléré de 42,5 Gy en 16 fractions soit l'option privilégiée pour l'irradiation mammaire chez les patientes présentant une néoplasie du sein de stade précoce (recommandation de grade A) ;
- 2) qu'un fractionnement accéléré de 42,5 Gy en 16 fractions puisse être utilisé pour le traitement du carcinome *in situ*, puisque aucune raison d'ordre biologique ne permet de croire que cette condition se distingue du carcinome infiltrant quant à sa réponse à la radiothérapie (recommandation de grade D) ;

3) que l'utilisation du fractionnement conventionnel soit maintenue pour les situations cliniques suivantes :

- présence d'une séparation thoracique supérieure ou égale à 25 cm (recommandation de grade A) ;
- indication d'irradiation locorégionale (recommandation de grade C) ;
- patientes recevant une chimiothérapie concomitante (recommandation de grade D).

Étant donné l'absence de données probantes disponibles à ce jour, il est impossible de se prononcer sur la nécessité d'une surimpression du lit tumoral avec un fractionnement accéléré et sur le fractionnement même de cette surimpression.

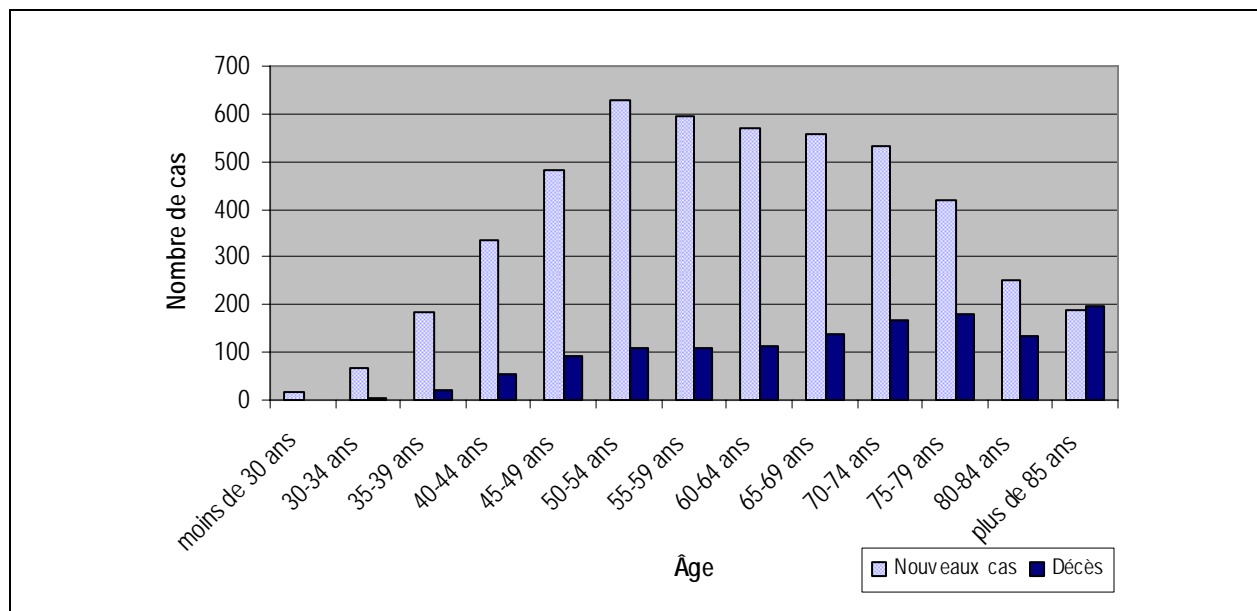
1. QUESTION

Déterminer la valeur thérapeutique d'un fractionnement accéléré de radiothérapie externe pour le traitement du cancer du sein de stade précoce à la suite d'une chirurgie conservatrice.

2. INTRODUCTION

Au Québec, en 1998, 4827 nouveaux cas de cancer du sein ont été déclarés (4805 femmes et 22 hommes) et 1326 personnes en sont décédées (1316 femmes et 10 hommes) (1). Il touche particulièrement les femmes âgées de plus de 50 ans (Figure 1). Pour l'année 2005, la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment qu'environ 5800 nouveaux cas de cancer du sein seront diagnostiqués chez les femmes québécoises, ce qui classe le cancer du sein en première position pour le nombre de nouveaux cas de cancer de tout type avec près du tiers (31 %) d'entre eux. Au cours de cette même année, il est estimé que 1400 femmes décéderont des suites d'un cancer du sein (2). À ce chapitre, chez les femmes québécoises, le cancer du sein représente la deuxième cause de décès par cancer, après le cancer du poumon. Le Québec arrive dernier au classement des provinces canadiennes avec le plus haut taux d'incidence de cancer du sein chez la femme (113 cas par 100 000 femmes), le taux d'incidence canadien étant de 106 cas par 100 000 femmes (2).

Figure 1. Nombre de nouveaux cas et décès dus au cancer du sein au Québec en 1998 (1)



Plusieurs options thérapeutiques s'offrent aux patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce. Parmi celles-ci, le traitement conservateur (chirurgie conservatrice suivie d'une irradiation mammaire) constitue une modalité thérapeutique fréquemment utilisée. Les patientes atteintes d'un cancer du sein représentent une proportion significative de la population traitée par radiothérapie au Québec. En effet, il a été estimé qu'environ 90 % des patientes atteintes d'un cancer du sein subiront un traitement de radiothérapie à un moment ou l'autre au cours de l'évolution de leur maladie (données internes, Ministère de la Santé et des Services sociaux). Ces patientes représentent environ le tiers de tous les patients traités en radiothérapie, tous sièges tumoraux confondus.

Depuis quelques années, des études ont évalué le fractionnement de la radiothérapie pour le traitement du cancer du sein. Elles ont notamment suggéré que, dans certaines situations cliniques précises, un fractionnement non conventionnel de la radiothérapie (i.e. tout fractionnement autre que 1,8 à 2,0 Gy par jour) pourrait être utilisé afin de diminuer la durée de ce traitement adjuvant. L'utilisation d'un schéma d'irradiation d'une durée moindre pourrait minimiser le temps que les femmes doivent passer loin de leur famille ou de leur travail. Par le fait même, l'utilisation d'un tel fractionnement pourrait diminuer les coûts associés au transport, à l'hébergement et à l'absentéisme prolongé au travail. Étant donné l'incidence élevée du cancer du sein, un fractionnement accéléré de radiothérapie devrait également favoriser une plus grande disponibilité des ressources nécessaires au traitement et offrir plus rapidement un service essentiel aux patientes en attente de traitement. Les bénéfices potentiels générés par l'utilisation d'un tel fractionnement ne doivent toutefois pas compromettre les résultats de contrôle local et de survie ni l'aspect esthétique à long terme. Par conséquent, le présent guide s'appuie sur les données probantes afin d'évaluer l'efficacité d'un fractionnement accéléré de radiothérapie pour le traitement du cancer du sein infiltrant de stade précoce.

3. MÉTHODE

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *breast neoplasms* (MeSH), *radiotherapy* (MeSH), *mastectomy segmental* (MeSH), *fractionation* et *boost* dans l'outil de recherche *PubMed*. La période couverte s'est étendue de janvier 1980 jusqu'à janvier 2006, inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives ainsi qu'aux études randomisées minimalement de phase II dont les résultats ont été rapportés en français ou en anglais. Toutefois, pour le volet de la revue de la littérature portant sur le fractionnement accéléré de la radiothérapie, les études cas-témoins appariés ont également été conservées. Les études rétrospectives de même que celles à caractère économique n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication publiés dans les suppléments de congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de l'*American Society of Therapeutic Radiation Oncology* (ASTRO) et de l'*European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO) ont été revus pour les années 2002 à 2005 inclusivement.

Les recommandations pour la pratique clinique émises par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriées. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, l'ASTRO, l'ESTRO, l'Association médicale canadienne, le *National Comprehensive Cancer Network*, la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Clinical Excellence*, la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, la *British Columbia Cancer Agency*, *Cancer Care Ontario* et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France). La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la littérature scientifique.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'*European Society for Medical Oncology* ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe I). En ce qui concerne les abrégés de communication, étant donné que certaines informations primordiales ne sont pas disponibles afin de juger de la qualité de l'étude, le niveau des données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations découlant d'abrégés de communication.

4. RÉSULTATS

4.1. Résultats de la recherche documentaire

La revue de la littérature s'est effectuée en quatre volets : 1) mastectomie *versus* chirurgie conservatrice du sein (avec ou sans radiothérapie), 2) chirurgie conservatrice du sein *versus* chirurgie conservatrice du sein et radiothérapie, 3) surimpression du lit tumoral et 4) fractionnement conventionnel *versus* fractionnement accéléré de la radiothérapie à la suite d'une chirurgie conservatrice du sein. Toutefois, comme les trois premiers volets ne servent qu'à établir le standard de traitement actuellement reconnu et que le présent guide ne porte pas principalement sur ces sujets, seuls les principaux résultats de ces volets sont rapportés. Les résultats concernant le fractionnement accéléré de la radiothérapie sont quant à eux décrits en détail.

Cette revue de littérature a permis d'identifier une méta-analyse (3) de même que cinq études randomisées de phase III (4-14) portant sur l'évaluation de la mastectomie comparativement à la chirurgie conservatrice du sein. Pour ce qui est du deuxième volet de l'étude, deux méta-analyses (15, 16) et sept études (4-7, 17-24) portant sur la chirurgie conservatrice avec ou sans radiothérapie ont été recensées (Annexe II). Trois études ont été répertoriées pour le troisième volet portant sur la surimpression du lit tumoral (25-28). Finalement, sept études portant sur le fractionnement accéléré de la radiothérapie ont été incluses, soit trois études randomisées de phase III (29-31), une analyse cas-témoins appariés (32) et trois études prospectives non comparatives (33-36) (Annexe III).

De plus, un guide de pratique clinique publié en 1997 par *Cancer Care Ontario* (37) et mis à jour en 2002 (38) a été recensé. Ce guide a été adapté en 1998 par le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein (39, 40). Ce comité directeur fait partie de l'Initiative canadienne sur le cancer du sein de Santé Canada. Des mises à jour de cette adaptation ont également été incluses dans cette revue de littérature (41-44). Finalement, un guide de pratique clinique de l'*American Cancer Society*, publié en 1998 (45) et mis à jour en 2002 (46), a été pris en compte.

4.2. Résultats de la revue de données probantes

4.2.1. Mastectomie versus chirurgie conservatrice du sein avec ou sans radiothérapie

4.2.1.1. Méta-analyse

Une méta-analyse de six études randomisées comparant la mastectomie à la chirurgie conservatrice dans le traitement du cancer du sein de stade précoce a été effectuée par Morris *et al.* (données probantes de niveau I) (3). Parmi les six études répertoriées pour cette méta-analyse, cinq sont décrites à la section suivante (Section 4.2.1.2) (4-14). La sixième étude a été exclue de la présente revue de littérature car un traitement de radiothérapie était d'emblée administré à toutes les patientes subissant une mastectomie (47). Aucune différence quant à la survie globale à cinq ans et à dix ans n'a été observée entre les trois groupes. Aucune information sur la dose de radiothérapie ni sur les résultats de contrôle local n'a été rapportée dans cette méta-analyse.

4.2.1.2. Études originales répertoriées

Cinq études randomisées de phase III ont comparé la mastectomie totale à la chirurgie conservatrice (tumorectomie ou quadrantectomie) avec ou sans traitement de radiothérapie (données probantes de niveau I) (4-14). Parmi ces études se retrouvent notamment les études B-06 du *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) (4-7) et 10801 de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (8, 9).

Toutes ces études ont recruté des patientes atteintes de carcinome infiltrant de stade I ou II. Trois études ont exigé des marges chirurgicales saines à la suite de la chirurgie conservatrice (4-9, 11, 12), alors que l'obtention de marges saines n'était pas un critère essentiel pour une autre étude (13, 14). L'étude de Veronesi *et al.* n'a fait aucune mention de l'état des marges chirurgicales (10). Pour les patientes ayant subi une chirurgie conservatrice et chez lesquelles une irradiation mammaire a été effectuée, celle-ci a principalement été administrée à raison de 50 Gy en 25 fractions sur une période de cinq semaines (4-10, 13, 14). Un dosage de 45 Gy en 18 fractions (quatre fractions par semaine) sur une période de quatre semaines a également été utilisé dans une autre étude (11, 12). Seule l'étude NSABP B-06 n'a pas utilisé de surimpression du lit tumoral à la suite du traitement de radiothérapie (4-7). Les autres études ont utilisé une surimpression de 10 à 25 Gy (électrons ou iridium¹⁹²). Parmi ces études, une seule a fait état du fractionnement utilisé pour la surimpression, à savoir 15 Gy administrés en six fractions sur une période de dix jours (11, 12). Dans quatre de ces études, une chimiothérapie adjuvante a été administrée à toutes les patientes qui présentaient une atteinte ganglionnaire (à la palpation ou en pathologie) (4-10, 13, 14). Aucun traitement adjuvant n'a été permis dans le cadre de la cinquième étude (11, 12). Seule l'étude NSABP B-06 a clairement indiqué le pourcentage total de patientes ayant reçu un traitement adjuvant de chimiothérapie (38 %) (4-7).

L'étude NSABP B-06 n'a pas comparé le contrôle local entre la mastectomie totale et la chirurgie conservatrice, avec ou sans radiothérapie (4-7). Les travaux d'Arriagada *et al.* et de Jacobson *et al.* n'ont démontré aucune différence en ce qui concerne l'incidence de récurrences locales, locorégionales, controlatérales, à distance ou de nouveaux cancers primaires (11-14). Toutefois, l'étude EORTC 10801 et l'étude de Veronesi *et al.* ont rapporté une augmentation des récurrences locorégionales ($p = 0,01$) et de la probabilité de récurrences (8,5 % *versus* 2,3 %, $p < 0,001$) pour les patientes traitées par chirurgie conservatrice comparativement aux patientes traitées par mastectomie totale (8-10). Aucune étude n'a démontré de différence quant à la survie sans maladie, la survie sans métastase à distance ou la survie globale.

4.2.2. Chirurgie conservatrice versus chirurgie conservatrice et radiothérapie (Annexe II)

4.2.2.1. Méta-analyses

Le *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* a publié en 2005 la dernière mise à jour d'une méta-analyse portant sur l'effet de la radiothérapie sur la survie à long terme et la récurrence locale dans le traitement du cancer du sein de stade précoce (données probantes de niveau I) (15). Soixante-dix-huit études randomisées ont été répertoriées. Ces études comparaient soit la mastectomie à la mastectomie et radiothérapie soit la chirurgie conservatrice à la chirurgie conservatrice et radiothérapie (dix études). Seule la section portant sur l'évaluation de la chirurgie conservatrice avec ou sans radiothérapie a été considérée. Le type particulier de chirurgie conservatrice (tumorectomie, segmentectomie, quadrantectomie ou autre), le schéma d'irradiation de même que les références des études retenues n'ont pas été spécifiés dans la méta-analyse.

Cette méta-analyse a mis en évidence une diminution de 72 % du taux de récurrences locales isolées chez les patientes ayant reçu un traitement de radiothérapie comparativement à celles n'ayant subi que la chirurgie conservatrice (7,3 % *versus* 25,9 %, $p < 0,00001$). Une diminution de 15 % du taux de décès dus au cancer du sein a également été notée dans le groupe ayant reçu de la radiothérapie comparativement au groupe sans radiothérapie (30,5 % *versus* 35,9 %, $p = 0,004$).

Une seconde méta-analyse a été publiée en 2004 par le *Breast Conserving Surgery Project* (données probantes de niveau I) (16). Dix-huit études randomisées ont rencontré les critères de sélection, mais seules 15 d'entre elles ont été retenues. L'objectif principal de cette méta-analyse était d'évaluer les risques relatifs de décès de toutes causes ainsi que de récurrences ipsilatérales. Le suivi médian des études variait entre 2,3 et 20,7 ans.

Parmi les 15 études, 13 ont permis d'évaluer les risques relatifs de décès de toutes causes. Les analyses ont porté sur 8243 patientes. Cette méta-analyse a rapporté un risque relatif de décès de toutes causes de 1,086 (95 % IC : 1,003-1,175), ce qui se traduit par une augmentation relative du risque de décès de 8,6 % pour les patientes n'ayant pas eu recours à un traitement de radiothérapie. Pour ce qui est de la récurrence ipsilatérale, la méta-analyse s'est appuyée sur toutes les études répertoriées afin d'évaluer ce paramètre. Au total, les résultats de 9528 patientes ont été analysés. Il a été démontré que l'absence de traitement de radiothérapie suivant la chirurgie conservatrice est associée à une augmentation du taux de récurrence, que les patientes aient reçu ou non une chimiothérapie. Le risque relatif de développer une récurrence ipsilatérale a été de 3,00 (95 % IC : 2,65-3,40) en l'absence de radiothérapie.

4.2.2.2. Études originales répertoriées

Sept études randomisées de phase III, dont cinq multicentriques, ont évalué la chirurgie conservatrice (tumorectomie, segmentectomie ou quadrantectomie) associée à l'irradiation mammaire dans le traitement du carcinome infiltrant de stade précoce (I ou II) (données probantes de niveau I) (4-7, 17-24).

À l'exception d'une étude où la présence de marges chirurgicales saines n'était pas obligatoire (19), toutes les autres études exigeaient des marges de résection sécuritaires (entre 0,5 et 2,0 cm). Le schéma d'irradiation mammaire le plus souvent utilisé était 50 Gy en 25 fractions sur une période de cinq semaines. Clark *et al.* a toutefois utilisé un dosage de 40 Gy en 16 fractions sur une période de trois semaines avec surimpression du lit tumoral (20-22). Pour ce qui est de la surimpression du lit tumoral, trois études au total ont effectué une surimpression à la suite du traitement de radiothérapie externe à tout le sein (19-22, 24). Cette surimpression s'est effectuée à raison de 10 à 15 Gy généralement administrés en cinq fractions ou par curiethérapie (20 à 30 Gy d'iridium¹⁹²). Trois études n'ont permis aucune thérapie adjuvante systémique (18, 20-23), une le permettait mais ne contrôlait pas ce volet (17), une comportait l'administration de chimiothérapie d'emblée à toutes les patientes (19) et deux permettaient un traitement systémique seulement aux patientes avec atteinte ganglionnaire métastatique (4-7, 24).

À l'exception d'une étude qui n'a démontré aucune différence quant au taux de récurrences locales (23), toutes les autres études ont mis en évidence une diminution absolue du taux de récurrences locales variant de 8,5 à 24,9 % à la suite d'un traitement de radiothérapie (4-7, 17-22, 24). Pour ce qui est de l'incidence de métastases, trois études n'ont démontré aucune différence entre les deux groupes (17, 19, 23), alors qu'une diminution du taux de métastases de 7,1 % ($p = 0,015$) a été observée par Clark *et al.* (20-22). Parmi les cinq études ayant rapporté des résultats de survie globale, aucune n'a démontré de différence entre les deux groupes de patientes (4-7, 17-19, 24). Par ailleurs, le *Swedish Breast Cancer Group* et le *Scottish Cancer Trials Breast Group* ont attribué une meilleure probabilité de survie sans maladie au groupe

traité par radiothérapie (17, 19), alors qu'aucune différence concernant ce paramètre n'a pu être observée par Fisher *et al.*, Liljegren *et al.* et Holli *et al.* (4-7, 18, 23).

4.2.3. Surimpression du lit tumoral

Trois études randomisées de phase III ont évalué l'effet additif d'une surimpression du lit tumoral à la suite d'une chirurgie conservatrice et d'un traitement conventionnel de radiothérapie (données probantes de niveau I) (25-28). Parmi ces trois études se retrouvent le *Randomized Budapest Boost Trial* (25), l'étude 22881/10882 de l'EORTC (26, 27) et l'étude de Romestaing *et al.*(28). Toutes les patientes ont majoritairement subi une tumorectomie (certaines une quadrantectomie) et une dissection axillaire, suivi d'une radiothérapie administrée à raison soit de 50 Gy en 25 fractions (cinq fractions par semaine, 2,0 Gy par fraction) (25-27) ou de 50 Gy en 20 fractions (quatre fractions par semaine, 2,5 Gy par fraction) (28). Une chimiothérapie adjuvante a été permise pour les patientes ayant une atteinte ganglionnaire (à la palpation ou en pathologie). La *Budapest Boost Trial* n'a fait aucune mention quant à l'obtention d'une marge minimale (25), alors que l'étude 22881/10882 de l'EORTC en faisait mention (26, 27) et que l'étude de Romestaing *et al.* demandait une marge encrée négative (28). Toutes les études ont recruté des patientes présentant une tumeur de stade 1 ou 2. Les patientes admises dans le bras expérimental ont reçu une surimpression du lit tumoral administrée par curiethérapie à bas débit (15 Gy d'iridium¹⁹² ou césium¹³⁷, 10 Gy par jour) (26, 27), par curiethérapie à haut débit (12 à 14,25 Gy d'iridium¹⁹²) (25) ou par irradiation externe (8 à 16 Gy en quatre à huit fractions) (25-28).

Ces patientes ont été suivies sur une période variant entre 3,3 et 5,3 ans (64 mois). Les trois études ont mis en évidence un taux de récives locales plus bas chez les patientes ayant eu une surimpression comparativement aux patientes traitées sans surimpression (15,5 % *versus* 6,7 %, 6,8 % *versus* 4,1 % et 4,0 % *versus* 1,9 %). Les trois études ont également démontré une augmentation significative de la survie sans maladie avec l'ajout d'une surimpression. Aucune différence quant à la survie globale n'a toutefois été notée (26-28).

Les trois études ont évalué les résultats esthétiques, mais l'étude 22881/10882 de l'EORTC s'est particulièrement attardée aux conséquences esthétiques d'une surimpression du lit tumoral après la chirurgie et après un suivi de trois ans (26, 27). Ces résultats esthétiques ont été analysés à partir de photographies de deux façons différentes : par un panel de spécialistes et par mesures digitalisées. Après un suivi de trois ans, le panel de spécialistes a rapporté une augmentation significative du score, traduisant ainsi une détérioration de l'aspect esthétique, pour tous les paramètres évalués chez les patientes traitées avec surimpression comparativement aux patientes n'ayant pas reçu de surimpression ($p < 0,001$). Au cours de ces trois années de suivi, plus de patientes traitées sans surimpression ont amélioré leur score pour la cicatrice chirurgicale (45 % *versus* 34 %, $p < 0,0001$). Par ailleurs, la seconde analyse des résultats esthétiques de l'étude 22881/10882 de l'EORTC, analyse effectuée par mesures digitalisées, démontre un taux plus élevé de l'indice de rétraction mammaire (*breast retraction assessment*) à trois ans chez les patientes traitées avec surimpression (7,6 % *versus* 8,3 %, $p = 0,04$). Pour ce qui est des deux autres études, elles ont rapporté les résultats esthétiques sous forme de score seulement, que ce score soit noté par le médecin ou la patiente elle-même, et aucune différence n'a été observée (25, 28).

4.2.4. Fractionnement accéléré versus conventionnel de la radiothérapie (Annexe III)

Sept études ont évalué le fractionnement accéléré de la radiothérapie pour le traitement du cancer du sein de stade précoce. Trois de ces études sont de phase III (29-31), une est une analyse cas-témoins appariés (32) et trois autres sont non comparatives (33-36).

Whelan *et al.* ont évalué l'effet d'un fractionnement conventionnel de la radiothérapie comparativement à un fractionnement accéléré à la suite d'une tumorectomie dans une étude prospective de phase III (données probantes de niveau I) (29). Les 1234 femmes incluses dans cette étude randomisée et multicentrique ont subi une tumorectomie et une dissection axillaire de niveaux I et II. L'obtention de marges négatives, l'absence d'atteinte ganglionnaire, un diamètre tumoral d'au plus 5,0 cm et une séparation thoracique maximale de 25 cm ont été les principaux critères de sélection des patientes. Un traitement conventionnel de radiothérapie a été administré à 612 femmes à raison de 50 Gy en 25 fractions durant une période de 35 jours (fractions de 2,0 Gy). Quant au traitement de radiothérapie avec fractionnement accéléré, il a été administré à 622 femmes à raison de 42,5 Gy en 16 fractions sur une période de 22 jours (fractions de 2,656 Gy prescrites au centre du sein aux deux tiers de la distance entre la peau et la limite des champs tangentiels). Aucune surimpression du lit tumoral n'a été effectuée. Un traitement systémique additionnel de chimiothérapie a été possible, mais était laissé à la discrétion de chaque établissement participant. À cet égard, 11 % des patientes de chacun des deux groupes ont reçu un traitement de chimiothérapie et 41 %, une thérapie adjuvante à base de tamoxifène. Quarante-huit pour cent des patientes n'ont reçu aucune thérapie adjuvante systémique. À leur entrée dans l'étude, 25 % des femmes étaient âgées de moins de 50 ans, 30 % avaient une tumeur de 1,0 cm ou moins, 34 %, un cancer de stade I, 39 %, un cancer de stade II, 19 %, un cancer de stade III et 71 % exprimaient le récepteur de l'œstrogène. La distribution des femmes entre les groupes avec fractionnements accéléré et conventionnel a été similaire pour ces caractéristiques.

Le suivi médian des femmes a été de 5,75 ans. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le taux de récurrence locale. L'utilisation du fractionnement accéléré de la radiothérapie a montré un taux de récurrence locale de 2,8 % comparativement à 3,2 % pour le fractionnement conventionnel ($p =$ non significatif). Lorsque les résultats ont été stratifiés selon l'âge des femmes ou le diamètre de la tumeur, le taux de récurrence locale actuarielle à cinq ans est demeuré similaire entre les fractionnements accéléré et conventionnel (3,6 % *versus* 7,2 % pour les femmes de moins de 50 ans ; 7,0 % *versus* 6,5 % pour les femmes de 50 ans et plus ; 1,7 % *versus* 1,6 % pour les femmes ayant une tumeur de 1,0 cm ou moins ; 8,5 % *versus* 8,9 % pour les femmes ayant une tumeur de plus de 1,0 cm). De plus, parmi les patientes n'ayant pas reçu de traitement systémique adjuvant, un taux de récurrence locale de 3,0 % a été observé pour le fractionnement accéléré comparativement à 3,9 % pour le fractionnement conventionnel ($p =$ non significatif). Un résultat identique de 2,6 % pour le taux de récurrence locale a été observé dans les deux groupes parmi les femmes ayant de la chimiothérapie. La survie globale et la survie sans maladie se sont avérées identiques dans les deux groupes.

Les résultats esthétiques ont été évalués selon le *EORTC Cosmetic Rating System*. À leur entrée dans l'étude, 83,8 % des femmes du groupe avec fractionnement accéléré ont obtenu un score bon ou excellent. Un pourcentage similaire a été obtenu chez les femmes du groupe avec fractionnement conventionnel (82,6 %). Après un suivi de cinq ans, ces pourcentages sont respectivement passés à 76,8 % et 77,4 %. Aucun effet indésirable de grade 4 relié à l'utilisation de la radiothérapie n'a été rapporté. Aucun effet indésirable de la peau n'était apparent chez 87 % des femmes ayant reçu un fractionnement accéléré et 82 % des femmes ayant reçu un fractionnement conventionnel. De même, chez 66 % et 60 % des femmes des groupes de traitements avec fractionnements accéléré et conventionnel, on n'a observé aucun effet indésirable des tissus sous-cutanés.

Une seconde étude randomisée de phase III, publiée par Baillet *et al.*, a également comparé l'effet d'un fractionnement conventionnel de radiothérapie à celui d'un fractionnement accéléré de radiothérapie (données probantes de niveau II) (30). Au total, 230 femmes ont été recrutées, soit 105 ayant reçu un

fractionnement conventionnel et 125, un fractionnement accéléré. Le but de l'étude étant strictement de comparer deux calendriers différents de radiothérapie, les patientes ont pu subir différents traitements précédant leur entrée dans l'étude. À cet égard, pour le groupe traité par fractionnement conventionnel, 81 % des femmes ont eu une chirurgie (28 % ont subi une mastectomie et 53 %, une tumorectomie). Les autres patientes (19 %) n'ont pas subi de chirurgie, mais ont reçu un traitement néo-adjuvant de chimiothérapie. Quant aux patientes du groupe avec fractionnement accéléré, 78 % ont eu une chirurgie (mastectomie chez 42 % et tumorectomie chez 36 % des femmes) et 22 % des patientes de ce groupe n'ont eu qu'un traitement néo-adjuvant de chimiothérapie sans chirurgie. À leur entrée dans l'étude, les femmes des groupes avec fractionnements conventionnel et accéléré avaient respectivement les caractéristiques suivantes : un âge moyen de 52 et 53 ans, 27 % et 17 % de tumeurs T1, 64 % et 58 % de tumeurs T2, 9 % et 25 % de tumeurs T3 ou T4, 42 % et 57 % de ganglions positifs en pathologie. Le diamètre tumoral médian était de 2,0 cm et 2,5 cm pour les groupes avec fractionnements conventionnel et accéléré, respectivement. La présence de marges saines tout comme la séparation thoracique n'ont pas été des critères de sélection pour cette étude.

Le traitement conventionnel de radiothérapie a été administré à raison de 45 Gy en 25 fractions sur une période de 33 jours (fractions de 1,8 Gy). Quant au traitement de fractionnement accéléré de la radiothérapie, il a été administré à raison de 23 Gy en quatre fractions sur une période de 17 jours (5 Gy aux jours 1 et 3, 6,5 Gy aux jours 15 et 17). Une surimpression du lit tumoral par curiethérapie interstitielle a de plus été administrée aux patientes ayant eu une tumorectomie (20 Gy) ou une chimiothérapie néo-adjuvante (20 à 30 Gy).

Les patientes ont été suivies pendant un minimum de quatre ans (4,0 à 6,5 ans). Aucune différence quant à la récurrence locorégionale n'a été démontrée entre les deux groupes (conventionnel : 5 % et accéléré : 7 %). Lorsque les patientes sont stratifiées selon le traitement reçu, les taux de récurrence locorégionale deviennent respectivement de 0 % et 8 % chez les patientes ayant subi une mastectomie, de 7 % et 4 % chez les patientes ayant subi une tumorectomie, et de 5 % et 11 % chez celles ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante. La survie actuarielle à cinq ans a été similaire pour les deux groupes de patientes et comparable lorsque le premier traitement reçu a été pris en compte (mastectomie : 85 %, tumorectomie : 88 %, chimiothérapie néo-adjuvante : 92 %).

Aucun œdème brachial n'a été observé parmi les patientes ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante sans traitement chirurgical et ce, pour les deux groupes. Lorsque l'on considère seulement les patientes ayant subi une mastectomie, aucune femme du groupe avec fractionnement conventionnel n'a développé de fibrose, alors que 2 % des femmes du groupe avec fractionnement accéléré en ont développé. De même, dans ces mêmes sous-groupes de patientes (mastectomie), aucune télangiectasie n'a été observée. Finalement, lorsque les patientes ayant subi une tumorectomie ou une chimiothérapie néo-adjuvante sont combinées, la présence de fibrose a été notée chez 9 % des patientes du groupe avec fractionnement conventionnel et chez 18 % des patientes du groupe avec fractionnement accéléré. De même, pour ces mêmes patientes (tumorectomie et chimiothérapie néo-adjuvante), une télangiectasie a été observée chez 9 % des patientes du groupe avec fractionnement conventionnel et chez 14 % des patientes du groupe avec fractionnement accéléré. Le grade de ces effets indésirables n'a pas été mentionné.

Yarnold *et al.* ont publié en 2005 les résultats esthétiques d'un sous-groupe de femmes recrutées pour l'étude anglaise START (*STAndardisation of RadioTherapy*), une étude de phase III menée par deux centres (données probantes de niveau I) (31). Les 1410 femmes incluses dans cette étude devaient avoir subi une chirurgie conservatrice du sein et la plupart devaient également avoir eu une dissection axillaire de

niveau II ou III. Les patientes qui avaient une atteinte ganglionnaire étaient admissibles à l'étude, mais celles qui présentaient une maladie métastatique ont été exclues. L'obtention de marges négatives n'était pas un critère essentiel de l'étude. Les patientes ont été randomisées en trois groupes : un groupe avec fractionnement conventionnel et deux groupes avec fractionnement accéléré. Un traitement conventionnel de radiothérapie a été administré à 470 femmes à raison de 50 Gy en 25 fractions durant une période de cinq semaines (fractions de 2,0 Gy). Quant aux traitements de radiothérapie avec fractionnement accéléré, le premier a été administré à 474 femmes à raison de 39 Gy en 13 fractions sur une période de cinq semaines (fractions de 3 Gy) et le second à 466 femmes à raison de 42,9 Gy en 13 fractions sur une période de cinq semaines (fractions de 3,3 Gy).

Au début de la période de recrutement, les patientes pouvaient également être randomisées, lorsque l'évaluation clinique le permettait, afin de recevoir ou non une surimpression du lit tumoral. Par la suite, l'administration d'une surimpression était laissée à la discrétion du médecin traitant. Lorsqu'administrée, la surimpression se faisait à raison de 14 Gy en sept fractions. Les trois-quarts (74,4 %) des patientes ont reçu une surimpression. Un traitement systémique adjuvant a été possible, mais était laissé à la discrétion de chaque établissement participant. À cet égard, 20,5 % des patientes n'ont eu aucun traitement adjuvant, alors que 76,2 % des patientes ont reçu une thérapie adjuvante à base de tamoxifène et 13,9 % une chimiothérapie.

L'âge moyen des patientes était de $54,5 \pm 9,7$ ans (variant de 25 à 78 ans). La majorité des femmes (93,9 %) avaient une tumeur de grade 1 ou 2 et 67,3 % n'avaient aucune atteinte ganglionnaire (selon l'évaluation pathologique). Les patientes ont été suivies sur une période de 8,1 ans, jusqu'à un maximum de 15 ans. Les données de contrôle local n'ont pas été rapportées dans la publication.

Des différences significatives, toutes en faveur du fractionnement accéléré, ont été observées entre les trois groupes pour les paramètres suivants : tous changements d'apparence du sein ($p < 0,001$), changements marqués seulement ($p < 0,001$), esthétisme ($p < 0,001$), rétraction mammaire ($p = 0,026$), distorsion mammaire ($p = 0,05$), œdème du sein ($p = 0,004$), induration ($p < 0,001$) et raideur de l'épaule ($p < 0,001$). Aucune différence n'a cependant été observée quant à la présence de télangiectasie ($p = 0,065$) et d'œdème brachial ($p = 0,494$). Il a été démontré que, sur une période de dix ans, le risque de développer un changement d'apparence du sein est plus élevé pour les patientes recevant des fractions de 3,3 Gy comparativement à celles recevant des fractions de 2 Gy (groupe témoin; $p = 0,05$). Ce risque est toutefois plus faible chez les patientes ayant reçu des fractions de 3 Gy ($p = 0,01$). À l'inverse, un fractionnement de 42,9 Gy diminue le risque de développer un changement marqué d'apparence comparativement au groupe témoin ($p = 0,01$). Les ratios α/β estimés ont été de 3,6 Gy (95 % IC : 1,8-5,4) pour le paramètre « tous changements d'apparence du sein » et de 2,9 Gy (95 % IC : 1,0-4,8) pour celui « changements marqués d'apparence seulement ». La surimpression du lit tumoral a favorisé, tous groupes confondus, l'apparition d'induration ($p = 0,001$) et de télangiectasie ($p = 0,026$).

Une étude utilisant un devis expérimental cas-témoins appariés a été publiée en 1999 par Yamada *et al.* (données probantes de niveau III) (32). Cette étude a évalué l'effet de deux schémas différents d'irradiation chez une population de patientes ayant subi une tumorectomie. Aucun critère d'inclusion ou d'exclusion n'a été mentionné, mis à part la présence d'un carcinome infiltrant. Toutes les femmes recrutées ont subi une tumorectomie ainsi qu'une dissection des ganglions axillaires. L'obtention de marges chirurgicales saines de 1,0 cm a été exigée. Une première cohorte de patientes a reçu un fractionnement conventionnel de radiothérapie administré à raison de 50 Gy en 25 fractions sur une période de cinq semaines (fractions de 2,0 Gy). La deuxième cohorte a reçu un fractionnement accéléré de la radiothérapie, lequel a été administré

à raison de 40 Gy en 16 fractions sur une période de trois semaines (fractions de 2,5 Gy). Aucune surimpression du lit tumoral n'a été administrée. Les patientes de la deuxième cohorte ont été recrutées rétrospectivement. Au total, 118 paires de patientes ont pu être composées. L'appariement des patientes de la cohorte traitées avec un fractionnement conventionnel à celle traitée par fractionnement accéléré s'est effectué selon les critères suivants : l'âge des patientes, le diamètre, le grade et l'histologie de la tumeur, le statut des récepteurs à œstrogène, des marges chirurgicales et des ganglions axillaires, ainsi que la présence ou non d'invasion lymphovasculaire ou de thérapie systémique. Les caractéristiques suivantes ont donc été rapportées pour toutes les femmes incluses dans l'étude : 85,6 % étaient âgées d'au moins 50 ans, 55,1 % avaient une tumeur de moins de 2,0 cm et 39,8 % une tumeur faiblement différenciée, 61,9 % exprimaient le récepteur de l'œstrogène, 90,1 % avaient un carcinome canalaire infiltrant, 7,6 % une composante intracanalairie extensive, 30 % avaient des ganglions axillaires positifs, 1,7 % des marges chirurgicales positives, 57,6 % avaient une invasion lymphovasculaire et 40 % avaient reçu un traitement systémique adjuvant (7 % ont reçu une chimiothérapie).

Les patientes de la cohorte traitée avec un fractionnement conventionnel ont été suivies sur une période médiane de 8,5 ans, alors que les patientes de la cohorte traitée avec un fractionnement accéléré l'ont été sur une période de 5,4 ans. L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer le taux de récurrence locale. L'apparition d'une récurrence au niveau des ganglions axillaires n'a pas été considérée comme étant une récurrence locale. Aucune différence quant à la probabilité de développer une récurrence locale après cinq ans n'a été observée entre les deux cohortes. Le contrôle local a été de 92,6 % pour les patientes traitées par fractionnement conventionnel et de 87,6 % pour les patientes traitées par fractionnement accéléré ($p = 0,09$). Quant à la survie globale, elle a été évaluée à 84 % à cinq ans pour les deux cohortes de patientes.

Les travaux d'un groupe de chercheurs affiliés à la *British Columbia Cancer Agency* ont également été retenus (34). Ces travaux découlent d'une première étude prospective, randomisée et effectuée à double insu portant sur l'évaluation thérapeutique de l'acide acétylsalicylique (AAS) pour la prévention des effets indésirables à long terme liés à la radiothérapie dans le traitement du cancer du sein de stade précoce (33). Cette étude a comparé l'effet de 325 mg d'AAS ($n = 93$) à un placebo ($n = 93$) administré quotidiennement pendant une année. Toutes les patientes ont subi une tumorectomie de même qu'une dissection axillaire. Pour être admises dans l'étude, les patientes devaient avoir un carcinome infiltrant d'un diamètre maximal de 5,0 cm opéré en marges saines et sans atteinte ganglionnaire en pathologie. Les 186 patientes recrutées pour cette étude ont reçu un traitement de radiothérapie administré à raison de 44 Gy en 16 fractions sur une période de 22 jours (fractions de 2,75 Gy). Treize patientes ont reçu une surimpression du lit tumoral (5 Gy en deux fractions) à cause de marges chirurgicales rapprochées (en deçà de 2,0 mm). Aucune chimiothérapie adjuvante n'a été administrée. Cette étude n'a démontré aucune différence entre les deux groupes quant à la récurrence locale, la survie et les résultats esthétiques. Par conséquent, toutes les patientes ont été regroupées en une seule cohorte afin d'évaluer, dans une étude indépendante, les résultats esthétiques engendrés par un fractionnement accéléré de radiothérapie (données probantes de niveau IV) (34).

Des 186 patientes, 184 ont pu être évaluées. L'âge médian des patientes était de 54,5 ans, 75 % des patientes avaient une tumeur d'au plus 2,0 cm et 9,8 % avaient une séparation thoracique supérieure à 22 cm. Le suivi médian a été de 6,7 ans. À cinq ans, la récurrence locale a été évaluée à 6 %, alors que la survie globale actuarielle a été de 92 %.

Les résultats esthétiques accordés selon l'appréciation du médecin traitant en début d'étude ont été bons ou excellents chez 40,8 % et 46,2 %, respectivement, alors qu'à cinq ans ils sont passés à 39,8 % et 48,9 %, respectivement. Après un suivi de cinq ans, des effets indésirables légers ont été notés : 17,7 % des patientes présentaient un inconfort, 16,8 % de l'induration, 12,9 % des télangiectasies, 6,4 % de l'érythème et 2,6 % de l'œdème. Moins de 5 % des patientes ont présenté des effets indésirables modérés ou graves à cinq ans : inconfort (2,4 %), induration (1,6 %) et télangiectasie (0,8 %). La majorité des patientes n'a pas eu d'effets indésirables notables : 97,4 % des patientes n'ont eu aucun œdème, 93,6 % aucun érythème, 86,3 % aucune télangiectasie, 81,6 % aucune induration et 79,8 % aucun inconfort. Finalement, il a été démontré que les patientes présentant de l'induration avant la radiothérapie ont un risque plus élevé d'en développer davantage après le traitement comparativement aux patientes n'en présentant pas initialement (38 % *versus* 21 %, $p = 0,022$).

Une seconde étude prospective, mais non randomisée, a été retenue (35). Cette étude pilote effectuée par Schomberg *et al.* a observé l'effet d'un traitement de radiothérapie de type hyperfractionnement accéléré à la suite d'une tumorectomie et d'une dissection axillaire chez 41 patientes atteintes d'un carcinome infiltrant de stade I ou II (données probantes de niveau IV). Les principaux critères d'inclusion ont été l'obtention de marges chirurgicales saines, l'absence de maladie axillaire résiduelle à la suite d'une lymphadénectomie et un diamètre tumoral ne dépassant pas 5,0 cm. Également, les femmes avec un gros sein (bonnet supérieur à D) et celles ayant précédemment reçu une irradiation du sein ont été exclues de l'étude.

Le traitement de radiothérapie a été établi à 48 Gy en 30 fractions, administré deux fois par jour (fractions de 1,6 Gy). Une surimpression du lit tumoral a également été administrée deux fois par jour à raison de 9,6 Gy en six fractions (fractions de 1,6 Gy). Une irradiation sus-claviculaire supplémentaire a été effectuée chez les patientes présentant plus de trois ganglions axillaires positifs en pathologie, ce qui fut le cas pour quatre patientes. Des 41 patientes admises dans l'étude, 37 ont pu être évaluées.

Les patientes ont été suivies sur une période variant de deux à 20 mois (médiane de dix mois). Aucune récurrence n'a été détectée et aucun décès n'a été rapporté au cours de cette période. Au premier suivi (un mois), les résultats esthétiques ont été évalués par les médecins et jugés excellents pour 37 % des patientes, bons pour 53 % et mauvais pour 10 %. Au dernier suivi, ces pourcentages ont été respectivement de 35 %, 52 % et 13 %. Quant aux effets indésirables, les principaux effets aigus de grades 1 et 2 ont été les réactions cutanées (40 %), la fibrose (32 %), l'œdème (25 %), l'asthénie (10 %) et les réactions pulmonaires (10 %). Aucun effets indésirables aigu de grade 4 n'a été observé, alors que deux patientes ont présenté une réaction de grade 3 : l'une une réaction cutanée aigüe et l'autre un œdème brachial. Cette dernière n'avait pas reçu d'irradiation régionale.

Finalement, une dernière étude prospective, publiée par Ash *et al.*, a été incluse. Cette étude a évalué l'effet d'une tumorectomie couplée à un traitement de radiothérapie et une surimpression du lit tumoral sur le contrôle local, la survie et la toxicité du traitement (données probantes de niveau IV) (36). Afin d'être admissibles à l'étude, les 334 patientes recrutées devaient avoir un carcinome de stade I ou II opéré en marges saines. À l'inverse, l'âge de plus de 70 ans et la présence d'une tumeur multifocale ont été des critères d'exclusion. Le traitement de radiothérapie a été administré à raison de 40 Gy en 15 fractions sur une période de 21 jours, suivi d'une surimpression du lit tumoral (15 Gy en cinq fractions sur une période de sept jours). Un traitement de radiothérapie supplémentaire (axillaire et sus-claviculaire) a été accepté dans les cas où plus d'un ganglion étaient positifs en pathologie. Le nombre de patientes ayant reçu une irradiation régionale n'a pas été rapporté. Trois cent trois patientes ont subi une dissection axillaire et 309

ont eu une thérapie systémique postopératoire à base de cyclophosphamide. À leur entrée dans l'étude, l'âge moyen des patientes était de 52 ans, le diamètre moyen de la tumeur de 2,0 cm et 55 % des patientes ne présentaient pas d'évidence de maladie ganglionnaire. Quarante et un pour cent et 46 % avaient un cancer de stade II et III, respectivement.

Le suivi médian des patientes a été de 8,1 ans. Le taux global de récurrences a été établi à 13,8 % (récurrences locales et métastatiques). Par ailleurs, 6,6 % de récurrences isolées ont été observées, dont 5,4 % au niveau du sein et 1,2 % dans les ganglions. De plus, 2,1 % des nouveaux cas de cancer primaire ont été observés dans le sein controlatéral. La survie globale à sept ans a été de 77,4 %, alors que la survie sans récurrence a été de 71,9 %. Le quart des patientes sont décédées. De ces 85 décès, 65 sont survenus à la suite d'une maladie métastatique.

Un œdème du sein a été observé par le chirurgien chez 27 % des patientes. Pour 10 % d'entre elles, il s'agissait d'un œdème grave et a été catégorisé comme résultat esthétique mauvais ou très mauvais. Un œdème brachial a été observé chez 28 % des patientes (88 cas), dont deux chez qui l'œdème a été évalué comme étant grave. Il a été démontré que l'incidence d'œdème, tant du sein que du bras, augmente chez les patientes qui ont reçu un traitement supplémentaire de radiothérapie au niveau axillaire. De plus, un inconfort léger ou modéré a été noté chez 35 % et 9 % des patientes, respectivement. Aucune neuropathie du plexus brachial ni fracture osseuse n'a été constatée. Finalement, les principaux effets indésirables aigus observés ont été l'œdème du sein (27 %), la pneumonite (7 %) et les réactions cutanées graves (5 %).

4.3. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.3.1. Fractionnement accéléré versus fractionnement conventionnel de la radiothérapie

4.3.1.1. Cancer Care Ontario

En 2002, le *Breast Cancer Disease Site Group* de *Cancer Care Ontario* a publié une mise à jour du guide initialement publié en 1997 (37, 38). Les données probantes disponibles à ce moment n'ont pas permis de déterminer le schéma optimal d'irradiation du sein. Toutefois, deux calendriers d'irradiation sont préconisés, soit :

- 50 Gy en 25 fractions appliquées sur le sein en entier ;
- 40 Gy en 16 fractions appliquées sur le sein en entier, suivi d'une surimpression du lit tumoral de 12,5 Gy en cinq fractions.

4.3.1.2. Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein

Il est stipulé dans le guide du Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein que, bien que le schéma le plus couramment utilisé au Canada soit celui de 50 Gy en 25 fractions appliquées sur le sein en entier sans surimpression lorsque les marges sont saines, l'administration de 42,5 Gy en 16 fractions appliquées sur le sein en entier sans surimpression équivaut à ce schéma conventionnel (40, 43, 44).

4.3.1.3. *American Cancer Society*

Dans la mise à jour publiée en 2002, l'*American Cancer Society* statue sur le fait qu'un traitement de radiothérapie devrait être administré sur le sein en entier à la suite d'une chirurgie conservatrice à raison de 45 à 50 Gy (fractions de 1,8 à 2,0 Gy) (45, 46).

5. DISCUSSION

➤ *Les traitements conventionnels du cancer du sein de stade précoce*

Depuis quelques années, il est établi que la chirurgie conservatrice est un traitement efficace et sécuritaire pour le cancer du sein de stade précoce. Plusieurs études randomisées s'échelonnant sur une période aussi longue que 20 ans et comparant la chirurgie conservatrice à la mastectomie ont démontré une survie similaire pour les deux traitements (4-14). Une méta-analyse a également démontré une survie globale à cinq et dix ans similaire pour la chirurgie conservatrice et la mastectomie (3).

Pour les patientes ayant recours à la chirurgie conservatrice, l'ajout d'irradiation mammaire est un facteur supplémentaire voire essentiel de réussite contre le cancer. Les études de phase III comparant la chirurgie conservatrice à la chirurgie conservatrice avec radiothérapie ont démontré un net avantage de la combinaison thérapeutique sur le contrôle local (4-7, 17-19, 24), alors que la survie globale des patientes est similaire entre les deux groupes (4-7, 17-24). Ces études ont utilisé divers schémas d'irradiation sans différence sur la proportion de diminution des récurrences locales. Les résultats de méta-analyses portant sur ces études vont également en ce sens (15, 16). Par ailleurs, il est à noter que certaines études récentes ont démontré que l'utilisation de la chirurgie conservatrice sans radiothérapie pourrait, dans certains cas, être un traitement adéquat pour des sous-groupes de patientes très bien sélectionnées (48-50).

La surimpression du lit tumoral a été fréquemment utilisée dans les études randomisées portant sur le traitement conservateur du cancer du sein. Trois études randomisées ont évalué l'effet d'une surimpression du lit tumoral à la suite d'un traitement conservateur du cancer du sein de stade précoce et ont démontré une amélioration modeste du taux de récurrence locale (25-28). Toutefois, les patientes traitées par surimpression locale subissent une détérioration esthétique comparativement aux femmes traitées sans surimpression (25-28, 31).

➤ *Le fractionnement accéléré de la radiothérapie*

La radiothérapie est fréquemment utilisée dans la prise en charge du cancer du sein. Près de 5000 cas de cancers du sein sont opérés chaque année au Québec. On estime qu'environ 80 % des cas sont admissibles au traitement conservateur. La radiothérapie conventionnelle s'échelonne généralement sur une période de cinq à six semaines (45 à 50 Gy en 20 à 25 fractions de 1,8 à 2,25 Gy par jour), ce qui peut s'avérer difficile pour les patientes âgées, celles habitant à grande distance d'un centre de radiothérapie ou encore chez les patientes actives professionnellement. En plus d'avoir un impact sur la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein, une diminution de la durée totale du traitement de radiothérapie contribuerait certainement à améliorer les délais d'attente qui entraînent des problèmes majeurs d'accessibilité aux services de radiothérapie. Ceci ne doit toutefois pas compromettre les résultats de contrôle local, de survie ou d'aspect esthétique à long terme.

Au Québec, plusieurs centres utilisent un fractionnement de 45 Gy en 20 fractions sur une période de 26 jours. Bien qu'aucune étude n'ait évalué l'efficacité d'un tel fractionnement de radiothérapie, son utilisation s'est appuyée historiquement sur des calculs de doses biologiques équivalentes (*biological equivalent doses*, BED) dans un but de favoriser l'utilisation maximale des ressources. Ce fractionnement proviendrait du Royaume-Uni, mais aucune étude britannique comparant son efficacité à celle du fractionnement conventionnel n'a été identifiée. Une seule étude a étudié ce fractionnement, mais dans un contexte post-mastectomie uniquement (51). Il est à noter qu'il n'y a pas qu'au Québec où divers fractionnements sont employés : une équipe ontarienne a évalué rétrospectivement les différents schémas d'irradiation utilisés dans leur province pour le traitement du cancer du sein (52). Toutefois, même si un peu

plus de 70 % des patientes ont reçu un dosage de 40 Gy administrés en 15 ou 16 fractions suivi d'une surimpression de 10 ou 12,5 Gy, 48 schémas différents d'irradiation ont été utilisés.

Par ailleurs, certaines études comparant soit la mastectomie au traitement conservateur soit la chirurgie conservatrice à la chirurgie conservatrice et irradiation mammaire ont utilisé un fractionnement accéléré de la radiothérapie (11, 12, 20-22). Ces études ont rapporté un taux de contrôle local et une survie similaires aux études utilisant un fractionnement conventionnel. De même, les quelques études non randomisées portant sur l'utilisation d'un fractionnement accéléré ont elles aussi démontré des taux de récurrence et de survie similaires à ceux des études randomisées (34-36). Toutes ces études rapportent toutefois peu d'information sur la toxicité ou les résultats esthétiques à long terme.

L'intérêt pour un fractionnement accéléré a été particulièrement ravivé à la suite de la publication des travaux de Whelan *et al.* (29). Ces travaux ont comparé un fractionnement accéléré de 42,5 Gy en 16 fractions sur une période de 22 jours au fractionnement conventionnel de 50 Gy en 25 fractions sur une période de 35 jours. Après un suivi médian de 5,75 ans, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne le contrôle local, la survie et le résultat esthétique. Les principaux critères d'inclusion pour l'étude étaient les suivants : un carcinome infiltrant d'au plus 5 cm, l'absence de métastase ganglionnaire, des marges chirurgicales négatives et une séparation thoracique inférieure à 25 cm. Ce dernier critère revêt une importance particulière compte tenu des données de Moody *et al.* qui ont démontré que l'aspect esthétique se détériore considérablement à long terme chez les patientes avec des seins volumineux par opposition aux patientes avec des seins de petit volume (53).

Il est possible que le risque de fibrose ou de téléangiectasie s'accroisse à long terme. On rapporte dans un abrégé de communication que l'aspect esthétique se détériore de façon significative après un suivi de cinq ou 12 ans avec l'utilisation d'un fractionnement accéléré ($p = 0,03$) (54). Toutefois, la majorité (97 %) des patientes de cette étude décrivaient l'apparence de leur sein traité comme étant bonne ou excellente.

Paszat *et al.* ont observé un risque accru d'infarctus du myocarde lors d'irradiation mammaire gauche plus marqué lorsque des doses de plus de 2 Gy par fraction étaient utilisées (55). Par contre, une autre étude dans laquelle des fractions quotidiennes de 2,5 Gy ont été utilisées n'a observé aucune augmentation de la morbidité ou de la mortalité cardiaques après un suivi de dix ans (56).

Il est à noter que, dans l'étude de Whelan *et al.*, seulement 11 % des patientes ont reçu de la chimiothérapie (29). En fait, seule une minorité de patientes ont reçu un tel traitement dans les études utilisant un fractionnement accéléré (29-36). Il n'existe donc peu ou pas de données pour évaluer les risques à long terme d'un tel fractionnement administré après une chimiothérapie à base d'anthracyclines ou de taxanes et ce, tant du point de vue esthétique que du risque de toxicité cardiaque.

Whelan *et al.* ont exclu de leur étude les patientes présentant une atteinte ganglionnaire. Chez ce sous-groupe de patientes, le rôle de la radiothérapie des aires ganglionnaires reste à déterminer. En effet, il a été démontré que l'incidence de plexopathies brachiales secondaires à l'irradiation des aires ganglionnaires s'est accrue de 1 à 6 % à la suite de l'administration de fractions quotidiennes dépassant 3 Gy comparativement à des fractions de 1,8 Gy (57). Par contre, une étude randomisée portant sur l'irradiation locorégionale a démontré qu'après un suivi de 15 années, les toxicités à long terme, incluant les décès d'origine cardiaque, étaient minimales dans les deux bras (irradiation : 1,8 %, sans irradiation : 0,6 %) (58).

Il semble que l'utilisation du fractionnement accéléré soit tout à fait appropriée et sécuritaire chez une population de patientes correspondant aux critères de sélection de l'étude de Whelan *et al.* (29). L'impact réel de ce type de fractionnement sur l'utilisation des ressources reste toutefois à être évalué puisque seulement 20 % des patientes ayant un cancer du sein correspondent aux critères de sélection de cette étude (59).

6. CONCLUSION

Le traitement conservateur du cancer du sein, à savoir la chirurgie conservatrice suivie de l'irradiation mammaire, constitue une option thérapeutique efficace et sécuritaire lorsque le cancer est de stade précoce. Ce traitement devrait être privilégié lorsque indiqué.

Le fractionnement de la radiothérapie ne semble pas faire l'unanimité. Plusieurs schémas d'irradiation ont été utilisés dans les études randomisées sans différence évidente en ce qui a trait au contrôle local, à la survie ou au résultat esthétique. Alors qu'un fractionnement accéléré peut s'avérer approprié et sécuritaire chez certaines patientes, il semble que le fractionnement conventionnel demeure le premier choix chez certaines autres patientes. Il revient par conséquent au radio-oncologue traitant de faire preuve de discernement lorsqu'il prescrit un fractionnement accéléré dans le cadre du traitement conservateur du cancer du sein de stade précoce.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant que les données probantes disponibles à ce jour démontrent que le fractionnement accéléré (42,5 Gy en 16 fractions) est équivalent au fractionnement conventionnel (50 Gy en 25 fractions ou 45 Gy en 25 fractions plus une surimpression de 16 Gy en huit fractions) pour l'irradiation du sein en entier chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO) recommande :

- 1) que le fractionnement accéléré de 42,5 Gy en 16 fractions soit l'option privilégiée pour l'irradiation mammaire chez les patientes présentant une néoplasie du sein de stade précoce (recommandation de grade A) ;
- 2) qu'un fractionnement accéléré de 42,5 Gy en 16 fractions puisse être utilisé pour le traitement du carcinome *in situ*, puisque aucune raison d'ordre biologique ne permet de croire que cette condition se distingue du carcinome infiltrant quant à sa réponse à la radiothérapie (recommandation de grade D) ;
- 3) que l'utilisation du fractionnement conventionnel soit maintenue pour les situations cliniques suivantes :
 - présence d'une séparation thoracique supérieure ou égale à 25 cm (recommandation de grade A) ;
 - indication d'irradiation locorégionale (recommandation de grade C) ;
 - patientes recevant une chimiothérapie concomitante (recommandation de grade D).

Étant donné l'absence de données probantes disponibles à ce jour, il est impossible de se prononcer sur la nécessité d'une surimpression du lit tumoral avec un fractionnement accéléré et sur le fractionnement même de cette surimpression.

8. RÉFÉRENCES

1. Beupré, M. Surveillance du cancer au Québec: nouveaux cas déclarés au fichier des tumeurs et mortalité par cancer de 1992 à 1998. Collection analyses et surveillance. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction générale de la santé publique, Direction de la santé et du bien-être. 2002, 205 p.
2. Société canadienne du cancer / Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2005. 2005, 118 p.
3. Morris, AD, Morris, RD, Wilson, JF, White, J, Steinberg, S, Okunieff, P, *et al.* Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am*, 1997. 3(1):6-12.
4. Fisher, B, Bauer, M, Margolese, R, Poisson, R, Pilch, Y, Redmond, C, *et al.* Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1985. 312(11):665-673.
5. Fisher, B, Redmond, C, Poisson, R, Margolese, R, Wolmark, N, Wickerham, L, *et al.* Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1989. 320(13):822-828.
6. Fisher, B, Anderson, S, Redmond, CK, Wolmark, N, Wickerham, DL, and Cronin, WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1995. 333(22):1456-1461.
7. Fisher, B, Anderson, S, Bryant, J, Margolese, RG, Deutsch, M, Fisher, ER, *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(16):1233-1241.
8. van Dongen, JA, Bartelink, H, Fentiman, IS, Lerut, T, Mignolet, F, Olthuis, G, *et al.* 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. 28A(4-5):801-805.
9. van Dongen, JA, Voogd, AC, Fentiman, IS, Legrand, C, Sylvester, RJ, Tong, D, *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(14):1143-1150.
10. Veronesi, U, Cascinelli, N, Mariani, L, Greco, M, Saccozzi, R, Luini, A, *et al.* 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(16):1227-1232.
11. Sarrazin, D, Le, MG, Arriagada, R, Contesso, G, Fontaine, F, Spielmann, M, *et al.* Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol*, 1989. 14(3):177-184.
12. Arriagada, R, Le, MG, Rochard, F, Contesso, G, and Institut 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(5):1558-1564.
13. Lichter, AS, Lippman, ME, Danforth, DNJ, d'Angelo, T, Steinberg, SM, deMoss, E, *et al.* Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol*, 1992. 10(6):976-983.

14. Jacobson, JA, Danforth, DN, Cowan, KH, d'Angelo, T, Steinberg, SM, Pierce, L, *et al.* Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*, 1995. 332(14):907-911.
15. Clarke, M, Collins, R, Darby, S, Davies, C, Elphinstone, P, Evans, E, *et al.* 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(9503):2087-2106.
16. Vinh-Hung, V and Verschraegen, C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96(2):115-121.
17. Malmström, P, Holmberg, L, Anderson, H, Mattsson, J, Jönsson, PE, Tennvall-Nittby, L, *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(12):1690-1697.
18. Liljegren, G, Holmberg, L, Bergh, J, Lindgren, A, Tabar, L, Nordgren, H, *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(8):2326-2333.
19. Forrest, AP, Stewart, HJ, Everington, D, Prescott, RJ, McArdle, CS, Harnett, AN, *et al.* Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet*, 1996. 348(9029):708-713.
20. Clark, RM, McCulloch, PB, Levine, MN, Lipa, M, Wilkinson, RH, Mahoney, LJ, *et al.* Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1992. 84(9):683-989.
21. Whelan, T, Clark, R, Roberts, R, Levine, M, Foster, G, and Ontario Clinical Oncology Group. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 30(1):11-16.
22. Clark, RM, Whelan, T, Levine, M, Roberts, R, Willan, A, McCulloch, P, *et al.* Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88(22):1659-1664.
23. Holli, K, Saaristo, R, Isola, J, Joensuu, H, and Hakama, M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer*, 2001. 84(2):164-169.
24. Veronesi, U, Luini, A, Del Vecchio, M, Greco, M, Galimberti, V, Merson, M, *et al.* Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med*, 1993. 328(22):1587-1591.
25. Polgar, C, Fodor, J, Orosz, Z, Major, T, Takacs-Nagy, Z, Mangel, LC, *et al.* Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol*, 2002. 178(11):615-623.
26. Bartelink, H, Horiot, JC, Poortmans, P, Struikmans, H, Van den Bogaert, W, Barillot, I, *et al.* Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*, 2001. 345(19):1378-1387.
27. Vrieling, C, Collette, L, Fourquet, A, Hoogenraad, WJ, Horiot, JC, Jager, JJ, *et al.* The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "boost versus no boost" trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 45(3):677-685.
28. Romestaing, P, Lehingue, Y, Carrie, C, Coquard, R, Montbarbon, X, Ardiet, JM, *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(3):963-968.

29. Whelan, T, MacKenzie, R, Julian, J, Levine, M, Shelley, W, Grimard, L, *et al.* Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(15):1143-1150.
30. Baillet, F, Housset, M, Maylin, C, Boiserie, G, Bettahar, R, Delanian, S, *et al.* The use of a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: a randomized study of 230 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990. 19(5):1131-1133.
31. Yarnold, J, Ashton, A, Bliss, J, Homewood, J, Harper, C, Hanson, J, *et al.* Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol*, 2005. 75(1):9-17.
32. Yamada, Y, Ackerman, I, Franssen, E, MacKenzie, RG, and Thomas, G. Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 44(1):99-104.
33. Olivotto, IA, Kim-Sing, C, Bajdik, CD, Trevisan, CH, Ludgate, CM, Weir, LM, *et al.* Effect of acetylsalicylic acid on radiation and cosmetic results after conservative surgery for early breast cancer: a randomized trial. *Radiother Oncol*, 1996. 41(1):1-6.
34. Olivotto, IA, Weir, LM, Kim-Sing, C, Bajdik, CD, Trevisan, CH, Doll, CM, *et al.* Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. *Radiother Oncol*, 1996. 41(1):7-13.
35. Schomberg, PJ, Shanahan, TG, Ingle, JN, Donohue, JH, Kuske, RR, Sternfeld, WC, *et al.* Accelerated hyperfractionation radiation therapy after lumpectomy and axillary lymph node dissection in patients with stage I or II breast cancer: pilot study. *Radiology*, 1997. 202(2):565-569.
36. Ash, DV, Benson, EA, Sainsbury, JR, Round, C, and Head, C. Seven-year follow-up on 334 patients treated by breast conserving surgery and short course radical postoperative radiotherapy: a report of the Yorkshire Breast Cancer Group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1995. 7(2):93-96.
37. Whelan, TJ, Lada, BM, Laukkanen, E, Perera, FE, Shelley, WE, Levine, MN, *et al.* Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conservation surgery. *Cancer Prev Control*, 1997. 1(3):228-240.
38. The Breast Cancer Disease Site Group, *Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conserving surgery. Practice guideline report #1-2.* 2002, http://www.cancercare.on.ca/pdf/full1_2.pdf, consulté en ligne le 17 juin 2005.
39. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer. *CMAJ*, 1998. 158(Suppl 3):S15-S21.
40. Le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein. 6. Radiothérapie du sein après chirurgie mammaire conservatrice. *J Assoc Med Can*, 1998. 158(Suppl 3):SF40-SF48.
41. Scarth, H, Cantin, J, Levine, M, and Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer (summary of the 2002 update). *CMAJ*, 2002. 167(2):154-155.
42. Scarth, H, Cantin, J, Levine, M, and pour le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein. Guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein: 3. Mastectomie ou tumorectomie? Quelle intervention choisir dans les cancers du sein (stades cliniques I et II) (mise à jour de 2002). *CMAJ*, 2002. 158(Suppl 3):S15-S21.
43. Whelan, T, Olivotto, I, Levine, M, and Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of

- breast cancer: breast radiotherapy after breast-conserving surgery (summary of the 2003 update). *CMAJ*, 2003. 168(4):437-439.
44. Whelan, T, Olivotto, I, Levine, M, and pour le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein. Guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein: 6. Radiothérapie du sein après une chirurgie mammaire conservatrice (mise à jour de 2003). *CMAJ*, 2003. 158(Suppl 3):S35-S42.
 45. Winchester, DP, Cox, JD, American College of Radiology, American College of Surgeons, College of American Pathologists, and Society of Surgical Oncology. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin*, 1998. 48(2):83-107.
 46. Morrow, M, Strom, EA, Bassett, LW, Dershaw, DD, Fowble, B, Giuliano, A, *et al*. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin*, 2002. 52(5):277-300.
 47. Blichert-Toft, M, Rose, C, Andersen, JA, Overgaard, M, Axelsson, CK, Andersen, KW, *et al*. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992(11):19-25.
 48. Fyles, AW, McCready, DR, Manchul, LA, Trudeau, ME, Merante, P, Pintilie, M, *et al*. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351(10):963-970.
 49. Hughes, KS, Schnaper, LA, Berry, D, Cirincione, C, McCormick, B, Shank, B, *et al*. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351(10):971-977.
 50. Fisher, B, Dignam, J, Tan-Chiu, E, Anderson, S, Fisher, ER, Wittliff, JL, *et al*. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93(2):112-120.
 51. Goel, A, Kaushal, V, Hooda, HS, and Das, BP. Comparison of two radiation dose schedules in post mastectomy carcinoma of the breast. *Indian J Med Sci*, 2000. 54(7):278-283.
 52. Whelan, T, Marcellus, D, Clark, R, and Levine, M. Adjuvant radiotherapy for early breast cancer: patterns of practice in Ontario. *CMAJ*, 1993. 149(9):1273-1277.
 53. Moody, AM, Mayles, WP, Bliss, JM, A'Hern, RP, Owen, JR, Regan, J, *et al*. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol*, 1994. 33(2):106-112.
 54. Campbell, H, Chual, B, Bajdik, C, Tyldesley, S, Speers, C, and Olivotto, I. Twelve year cosmetic results of short fractionation radiotherapy for breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 50(5):1380.
 55. Paszat, LF, Mackillop, WJ, Groome, PA, Schulze, K, and Holowaty, E. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 43(4):755-762.
 56. Vallis, KA, Pintilie, M, Chong, N, Holowaty, E, Douglas, PS, Kirkbride, P, *et al*. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2002. 20(4):1036-1042.
 57. Powell, S, Cooke, J, and Parsons, C. Radiation-induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules. *Radiother Oncol*, 1990. 18(3):213-220.
 58. Ragaz, J, Olivotto, IA, Spinelli, JJ, Phillips, N, Jackson, SM, Wilson, KS, *et al*. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(2):116-126.
 59. Pearcey, RG and Lees, AW. Re: Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(10):759.

60. Cook, DJ, Guyatt, GH, Laupacis, A, and Sackett, DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of anti-thrombotic agents. *Chest*, 1992. 102(4 Suppl):305S-311S.

9. ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO¹

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

¹ Adapté de Cook *et al.*, 1992 (60)

10. ANNEXE II : Utilisation de la radiothérapie conventionnelle à la suite d'une chirurgie conservatrice dans le traitement du cancer du sein de stade précoce

Auteurs	Étude	Fractionnement	Surimpression	Suivi	Contrôle local
Malmström <i>et al.</i> , 2003 (17) ⇒ <i>Swedish Breast Cancer Group</i>	Phase III randomisée multicentrique	48-54 Gy / 20-25 fractions, 5 semaines	Aucune	Suivi médian pour récidives : 61 mois (10-98)	Récidives ipsilatérales comme 1 ^{er} évènement : A = 13,3 %, B = 4,4 %, p<0,001). Incidence cumulative à 5 ans de récidives ipsilatérales comme 1 ^{er} évènement : A = 14 % (11-19 %), B = 4 % (3-7 %)
Fisher <i>et al.</i> , 2002 (7) ⇒ <i>NSABP B-06</i>	Phase III randomisée multicentrique	50 Gy / 25 fractions, 5 semaines	Aucune	Suivi : 20 ans	↓ de l'incidence cumulative de récidives ipsilatérales à 20 ans (au total : 14,3 % vs 39,2 %, p<0,001).
Liljegren <i>et al.</i> , 1999 (18) ⇒ <i>Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group</i>	Phase III randomisée multicentrique	54 Gy / 27 fractions, 37 jours – 2,0 / fraction	Aucune	Suivi médian : A = 103 mois et B = 109 mois	Taux de récidives locales à 10 ans : A = 24,0 %, B = 8,5 % (p=0,0001).
Forrest <i>et al.</i> , 1996 (19) ⇒ <i>Scottish Cancer Trials Breast Group</i>	Phase III randomisée multicentrique	50 Gy / 20-25 fractions	Iridium ¹⁹² 20-30 Gy ou électrons 10-15 Gy	Suivi médian : 5,7 ans (1,7-9,0)	Récidives locorégionales : A = 28,6 % (84/294), B = 6,2 % (18/291), HR 0,20 [95 % IC: 0,12-0,33].
Clark <i>et al.</i> , 1996 (22) ⇒ <i>Ontario Clinical Oncology Group</i>	Phase III Randomisée multicentrique	40 Gy / 16 fractions, 3 semaines – 2,5 Gy / fraction	12,5 Gy / 5 fractions	Suivi médian : 7,6 ans	Récidives locales : A = 18,8 % (79/421), B = 6,3 % (26/416). Toutes récidives : A = 49,2 % (207/421), B = 29,6 % (123/416).
Holli <i>et al.</i> , 2001 (23) ⇒ <i>Finlande</i>	Phase III randomisée	50 Gy / 25 fractions, 5 semaines – 2 Gy / fraction	Aucune	Suivi moyen : 6,7 ans (3,8-9,2)	Récidives ipsilatérales (A = 18,1 % (13/72), B = 7,5 % (6/80), p = NS) et M (A = 2,8 %, B = 8,8 %, p=0,41).
Veronesi <i>et al.</i> , 1993 (24) ⇒ <i>National Cancer Institute Milan</i>	Phase III randomisée	50 Gy / 25 fractions, 5 semaines – 2 Gy / fraction	10 Gy / 5 fractions	Suivi médian : 39 mois (28-54)	Récidives locales : A = 8,8 % (24/273), B = 0,3 % (1/294), p=0,001. Deuxième cancer primaire : A = 1,5 %, B = 0,0 %.

A : sans radiothérapie; B : avec radiothérapie; Gy : gray; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; M : métastase; NS : non significatif.

11. ANNEXE III : Utilisation du fractionnement accéléré de la radiothérapie à la suite d'une chirurgie conservatrice dans le traitement du cancer du sein de stade précoce

Auteurs	Étude	Traitement	n	Critères d'inclusion / exclusion	Résultats
Whelan <i>et al.</i> , 2002 (29) ⇒ <i>Cancer Care Ontario</i>	Phase III randomisée multicentrique	<p>A) Conventionnel : tumorectomie (marge négative) + radiothérapie (50 Gy / 25 fractions, 35 jours)</p> <p>B) Accéléré : tumorectomie (marge négative) + radiothérapie (42,5 Gy / 16 fractions, 22 jours)</p> <p>Dissection axillaire des niveaux I et II</p> <p>Chimiothérapie possible selon les guides de pratique de chaque centre</p>	1234 A) 612 B) 622	<p><u>Inclusion</u> : carcinome infiltrant unilatéral, N₁, T ≤ 5 cm</p> <p><u>Exclusion</u> : T₄, historique de cancer, T multicentrique, séparation thoracique > 25 cm, femme enceinte ou allaitant, maladie grave non cancéreuse, incapacité de suivi pour raison géographique, incapacité de se conformer à un suivi strict, aucune chimiothérapie et incapacité de radiothérapie < 16 sem. depuis la chirurgie, chimiothérapie et incapacité de radiothérapie < 8 sem. depuis la dernière dose</p>	<p><u>Suivi médian</u> : 5,75 ans.</p> <p><u>Contrôle local</u> : Récidives locales : A = 3,2 % et B = 2,8 %. À 5 ans, récidives locales actuarielles pour < 50 ans : A = 7,2 % et B = 3,6 %; pour ≥ 50 ans : A = 6,5 % et B = 7,0 %; pour patientes sans chimiothérapie : A = 3,9 % et B = 3,0 %; pour patientes avec chimiothérapie : A et B = 2,6 %.</p> <p><u>Survie</u> : Aucune différence entre A et B quant à la survie globale (p=0,78) et la survie sans maladie (p=0,37). Décès : A = 8,3 % et B = 7,7 %.</p> <p><u>Esthétique</u> : Score bon ou excellent en début d'étude chez 82,6 % pour A et 83,8 % pour B; à 3 ans chez 77,0 % pour A et 76,8 % pour B; à 5 ans chez 77,4 % pour A et 76,8 % pour B.</p> <p><u>Effets indésirables</u> : Aucun de grade 4. À 5 ans, aucun effet indésirable de la peau chez 82 % pour A et 87 % pour B. À 5 ans, aucun effet indésirable des tissus sous cutanés chez 60 % pour A et 66 % pour B.</p>
Baillet <i>et al.</i> , 1990 (30)	Phase III randomisée	<p>A) Conventionnel : radiothérapie (45 Gy / 25 fractions, 33 jours – 1,8 Gy / fraction)</p> <p>B) Accéléré : radiothérapie (23 Gy / 4 fractions, 17 jours – 5 Gy aux jours 1 et 3, 6,5 Gy aux jours 15 et 17)</p> <p>Pour A : 28 % de mastectomie, 53 % de tumorectomie et 19 % de chimiothérapie néo-adjuvante sans chirurgie</p> <p>Pour B : 42 % de mastectomie, 36 % de tumorectomie et 22 % de chimiothérapie néo-adjuvante sans chirurgie</p> <p>Surimpression si tumorectomie (20 Gy) ou chimiothérapie (20-30 Gy)</p>	230 A) 105 B) 125	<p><u>Inclusion</u> : adénocarcinome, T₁₋₄N_{0,1}</p>	<p><u>Suivi</u> : 4-6,5 ans.</p> <p><u>Contrôle local</u> : Aucune différence quant à la récurrence locorégionale (total : A = 5 % et B = 7 %; mastectomie : A = 0 %, B = 8 %; tumorectomie : A = 7 %, B = 4 %; chimiothérapie : A = 5 %, B = 11 %).</p> <p><u>Survie</u> : Aucune différence entre A et B quant à la survie actuarielle à 5 ans (mastectomie : 85 %; tumorectomie : 88 %; chimiothérapie : 92 %).</p> <p><u>Effets indésirables</u> : Œdème brachial (mastectomie + tumorectomie : A = 6 %, B = 6 %; chimiothérapie : 0 %). Fibrose (mastectomie : A = 0 %, B = 2 %; tumorectomie + chimiothérapie : A = 9 %, B = 18 %). Téléangiectasie (mastectomie : 0 %; tumorectomie + chimiothérapie : A = 9 %, B = 14 %).</p>

Auteurs	Étude	Traitement	n	Critères d'inclusion / exclusion	Résultats
Yarnold <i>et al.</i> , 2004 (31) ⇒ <i>Sous-groupe de l'étude START</i>	Phase III randomisée bi-centrique	<p>A) Conventionnel : chirurgie conservatrice + radiothérapie (50 Gy / 25 fractions, 5 sem. – 2,0 Gy / fraction)</p> <p>B) Accéléré : chirurgie conservatrice + radiothérapie (39 Gy / 13 fractions, 5 sem. – 3,0 Gy / fraction)</p> <p>C) Accéléré : chirurgie conservatrice + radiothérapie (42,9 Gy / 13 fractions, 5 sem. – 3,3 Gy / fraction)</p> <p>Dissection axillaire des niveaux II et III¹</p> <p>Chimiothérapie adjuvante, irradiation sus-claviculaire si N⁺ et surimpression (14 Gy / 7 fractions) possibles</p>	1410 A) 470 B) 474 C) 466	<p><u>Inclusion</u> : T₁₋₃N_{0,1}M₀, résection macroscopique complète du carcinome infiltrant</p> <p><u>Exclusion</u> : ≥ 75 ans</p>	<p><u>Suivi médian</u> : 8,1 ans (maximum de 15 ans).</p> <p><u>Esthétique</u> : Différences entre les groupes quant aux paramètres suivants : tous changements d'apparence du sein (p<0,001), changements marqués seulement (p<0,001), esthétisme (p<0,001), rétraction mammaire (p=0,026), distorsion mammaire (p=0,05), œdème du sein (p=0,004), induration (p<0,001) et raideur de l'épaule (p<0,001). Aucune différence quant à la téléangiectasie (p=0,065) et l'œdème brachial (p=0,494).</p> <p>Le risque de développer un changement d'apparence du sein ↓ pour B vs A (p=0,01) et ↑ pour C (p=0,05) vs A sur une période de 10 ans. Le risque de développer un changement marqué d'apparence ↓ pour C vs A (p=0,01) sur une période de 10 ans.</p> <p>Ratios α/β estimés : 3,6 Gy (95 % IC : 1,8-5,4) pour tous changements d'apparence du sein et 2,9 Gy (95 % IC : 1,0-4,8) pour changements marqués seulement.</p> <p>Surimpression vs aucune surimpression : différence, tous groupes confondus, quant à l'induration (p=0,001) et la téléangiectasie (p=0,026).</p>
Yamada <i>et al.</i> , 1999 (32)	Cas-témoins appariés La cohorte B a été recrutée rétrospectivement Les patientes ont été couplées selon un ratio 1:1 ²	<p>A) Conventionnel : radiothérapie (50 Gy / 25 fractions, 5 sem. – 2,0 Gy / fraction)</p> <p>B) Accéléré : radiothérapie (40 Gy / 16 fractions, 3 sem. – 2,5 Gy / fraction)</p> <p>Tumorectomie (marge 1 cm) et dissection axillaire</p> <p>Irradiation axillaire et sus-claviculaire (selon régimes A ou B) si > 3 N⁺</p> <p>Chimiothérapie³ possible</p>	236 (118 paires)	<p><u>Inclusion</u> : carcinome infiltrant</p>	<p><u>Suivi médian</u> : A = 8,5 ans (102 mois), B = 5,4 ans (65 mois).</p> <p><u>Contrôle local</u> : Aucune différence quant à la probabilité de récurrence locale à 5 ans. Contrôle local : A = 92,6 % et B = 87,6 %.</p> <p><u>Survie</u> : Survie globale à 5 ans : A et B = 84 %.</p>

Auteurs	Étude	Traitement	n	Critères d'inclusion / exclusion	Résultats
Olivotto <i>et al.</i> , 1996 (34) ⇒ <i>British Columbia Cancer Agency</i>	Prospective Découpe d'une première étude randomisée de phase II (325 mg AAS vs placebo) où aucune différence entre les groupes n'a été démontrée	A) tumorectomie (marge négative) + dissection axillaire + radiothérapie (44 Gy / 16 fractions, 22 jours) Surimpression (5 Gy / 2 fractions) si marge positive à l'intérieur de 2 mm (n=13)	186 (184 ^a)	<u>Inclusion</u> : carcinome infiltrant, T _{1,2} , N ₁ , T ≤ 5 cm <u>Exclusion</u> : contre-indication pour radiothérapie, allergie à l'AAS, lupus érythémateux, sclérodémie, diabète, arthrite rhumatoïde, chimiothérapie adjuvante	<u>Suivi médian</u> : 6,7 ans. <u>Contrôle local</u> : À 5 ans, récides dans le sein de 6 %. <u>Survie</u> : À 5 ans, survie globale actuarielle de 92 %. <u>Esthétique</u> : Selon le médecin traitant, score bon ou excellent en début d'étude chez 87 %; à 3 ans chez 89,6 %; à 5 ans chez 88,7 %. <u>Effets indésirables à 5 ans</u> : Inconfort : léger (17,7 %) et modéré ou grave (2,4 %). Érythème : léger (6,4 %) et modéré ou grave (0 %). Œdème : léger (2,6 %) et modéré ou grave (0 %). Induration : légère (16,8 %) et modérée ou grave (1,6 %). Téliangiectasie : légère (12,9 %) et modérée ou grave (0,8 %). ↑ du risque de développer induration si déjà présente vs non présente en début d'étude (38 % vs 21 %, p=0,022).
Schomberg <i>et al.</i> , 1997 (35)	Prospective (étude pilote)	A) Tumorectomie (marge négative) + dissection axillaire + radiothérapie (48 Gy / 30 fractions, 2 x par jour – 1,6 Gy / fraction) + surimpression (9,6 Gy / 6 fractions, 2 x par jour – 1,6 Gy / fraction) Radiothérapie sus-claviculaire ou apicale si > 3 N ⁺ Traitement hormonal possible Chimiothérapie sans doxorubicine possible seulement après la radiothérapie	41 (37 ^a)	<u>Inclusion</u> : carcinome infiltrant primaire, N ₁ , stade I/II, T ≤ 5 cm, M ₀ <u>Exclusion</u> : microcalcifications non focales, T multifocale, infection incompatible avec le protocole, maladie vasculaire collagénique préexistante, poitrine > D, irradiation précédente au même emplacement, femme enceinte ou allaitant	<u>Suivi médian</u> : 10 mois (2-20). <u>Contrôle local</u> : Aucune récidence détectée. <u>Survie</u> : Aucun décès répertorié. <u>Esthétique</u> : À 1 mois, score du médecin noté excellent chez 37 %, bon chez 53 % et mauvais chez 10 %. Au dernier suivi, score excellent chez 35 %, bon chez 52 % et mauvais chez 13 %. <u>Effets indésirables</u> : Aucun de grade 4. Effets indésirables de grade 3 chez 5 % (réaction cutanée, œdème brachial). Effets indésirables de grade 1 et 2 : réaction cutanée (40 %), fibrose (32 %), œdème (25 %), asthénie (10 %) et réactions pulmonaires (10 %).
Ash <i>et al.</i> , 1995 (36)	Prospective	A) Tumorectomie + radiothérapie (40 Gy / 15 fractions, 21 jours – 2,67 Gy / fraction) + surimpression (15 Gy / 5 fractions, 7 jours – 3 Gy / fraction) Dissection axillaire (n=303) Radiothérapie axillaire et sus-claviculaire si > 1 N ⁺ Chimiothérapie possible ^b	334	<u>Inclusion</u> : carcinome opérable, T _{1,2} N _{0,1a,1b} M ₀ , excision permettant un résultat esthétique acceptable, marge saine ou non <u>Exclusion</u> : ≥ 71 ans, fixation profonde, T multifocale, envahissement cutané	<u>Suivi médian</u> : 8 ans et 1 mois (1 an et 11 mois – 11 ans et 2 mois). <u>Contrôle local</u> : 13,8 % de récides totales (locales + M). 6,6 % de récides isolées (5,4 % dans le sein, 1,2 % dans les ganglions). Nouveau cancer primaire controlatéral chez 2,1 % (7/334). <u>Survie</u> : À 7 ans, survie globale de 77,4 % et survie sans récidence de 71,9 %. Décès : 25 % (85/334) dont n=65 dus à une maladie métastatique. <u>Esthétique</u> : Œdème du sein grave ou très grave pour 10 % (30/334). Œdème brachial léger ou modéré pour 28 % (88/334). Incidence d'œdème ↑ chez les patientes avec radiothérapie des ganglions. Inconfort léger pour 35 % (96/334) et modéré pour 9 % (25/334). Aucune neuropathie du plexus brachial ou fracture. <u>Effets indésirables</u> : Nausées ou vomissements (54 %), œdème du sein (27 %), alopecie (22 %), œsophagite ou dysphagie (8,5 %), pneumonite (7 %), réaction cutanée grave (5 %).

Auteurs	Étude	Traitement	n	Critères d'inclusion / exclusion	Résultats
¹ À l'exception des patientes > 50 ans avec ganglions axillaires non palpables. ² Couplage des patientes selon l'âge, le diamètre, le grade et l'histologie de T, le statut des récepteurs et des marges chirurgicales, N ⁻ ou N ⁺ , ainsi que la présence ou non de DCIS, d'invasion capillaire et de thérapie systémique.					
³ Cyclophosphamide, méthotrexate et 5-FU pour six cycles si N ⁺ et préménopause ou tamoxifène pour 2-5 ans si N ⁺ et postménopause. ⁴ Patientes évaluables.					
⁵ Six jours de cyclophosphamide (5 mg/kg) débutant le jour de la chirurgie; tamoxifène (20 mg/jour) pour toutes les femmes postménopausées.					
AAS : acide acétylsalicylique; cm : centimètre; DCIS : carcinome canalaire <i>in situ</i> ; Gy : gray; n : nombre de patientes; N ₀ : aucun ganglion axillaire palpable; N ₁ : ganglion axillaire palpable; N ⁻ : ganglion axillaire négatif à l'évaluation pathologique; N ⁺ : ganglion axillaire positif à l'évaluation pathologique; sem. : semaine; T : tumeur.					

12. ANNEXE IV

12.1. Rédaction

D^{re} Isabelle Germain, radio-oncologue
D^{re} Marjory Jolicoeur, radio-oncologue
M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D.
D^{re} Lorraine Portelance, radio-oncologue
D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue
D^r François Vincent, radio-oncologue
D^{re} Linda-Suzanne Vincent, radio-oncologue

12.2. Révision externe

D^r Marc-André Brassard, radio-oncologue
D^{re} Rachel Bujold, radio-oncologue
D^{re} Carolyn Freeman, radio-oncologue
D^r Ivo Olivotto, radio-oncologue
D^r Pierre Rousseau, radio-oncologue

12.3. Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

D^r Normand Blais, hématologue et oncologue médical
M. Alain Bureau, pharmacien
M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., coordonnateur, responsable méthodologique
D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président
D^r Normand Gervais, chirurgien
M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., responsable méthodologique
D^r Roger Ladouceur, omnipraticien, Conseil du médicament
M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical
M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments
M. Jean Morin, pharmacien (membre jusqu'au 28 octobre 2005)
D^r Jean-François Ouellet, chirurgien
M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne
D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical
D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, vice-présidente
D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical
D^r Lucas Sidéris, chirurgien
M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne
D^r François Vincent, radio-oncologue

13. ANNEXE V

13.1. Dégagement de responsabilité

Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

13.2. Ce guide s'adresse à :

Tous les radio-oncologues, hématologues et oncologues médicaux, chirurgiens et autres professionnels de la santé intéressés par l'utilisation optimale de la radiothérapie dans le traitement du cancer du sein.

13.3. Conflits d'intérêts

Dr Ivo Olivotto est premier auteur d'un article retenu pour l'élaboration de ce guide.

13.4. Financement

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.