

Actualités en matière de prise en charge du cancer du sein

Par l'équipe de sénologie de l'hôpital Delta du CHIREC. • *En termes de dépistage* : **Dr Veronica Mendez Mayorga**, radiologue, sénologue - **Dr Nathalie Mouthuy**, radiologue, sénologue et oncogénéticienne. • *En termes de traitement systémique* : **Dr Corinne Grégoire**, gynécologue, sénologue, **Dr Céline Closset**, oncologue. • *En termes de chirurgie mammaire* : **Dr Jean-Frédéric Limbosch**, gynécologue, sénologue - **Dr Danièle Noterman** - gynécologue, sénologue - **Dr Graziella En**, gynécologue, sénologue. • *En termes de radiothérapie* : **Dr Nicolas Christian**, radiothérapeute.

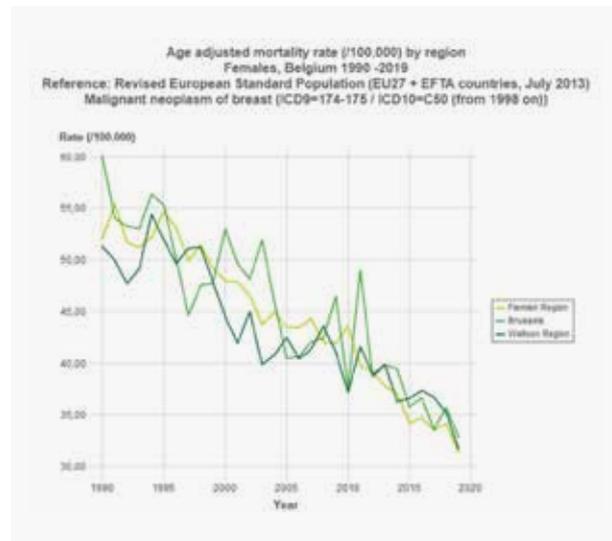
Dr Patrick De Moor.

Cliniques du sein: humanité et qualité.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme : il représente en effet plus d'un tiers des cancers. Malheureusement, il est aussi responsable de la majorité des décès des femmes entre 40 et 60 ans. Heureusement, son dépistage est de plus en plus précoce, ce qui bien entendu augmente fortement les chances de guérison. De plus, au cours de ces 10 dernières années, de nombreux progrès ont également été réalisés, tant au niveau de la radiothérapie que de la prise en charge médicale (chimiothérapies – thérapies ciblées – immunothérapies – hormonothérapies ...). « *La pluridisciplinarité et la communication entre les acteurs de la prise en charge d'un cancer du sein est la clé des meilleures attitudes thérapeutiques que nous puissions proposer* » nous explique le Dr. J-F Limbosch.

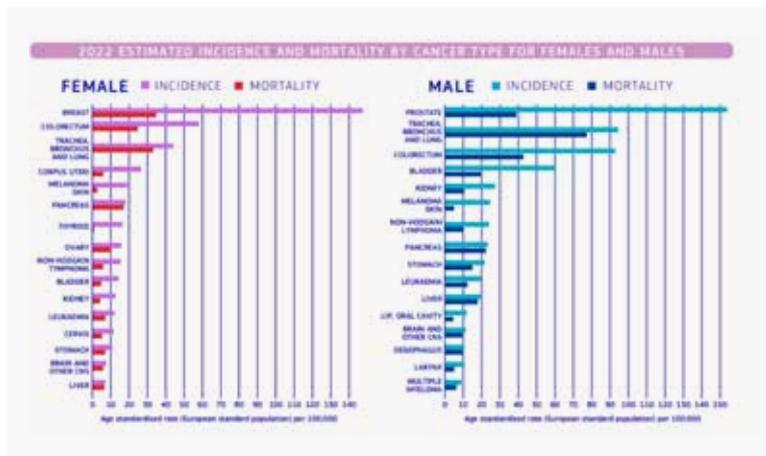
En quelques chiffres...

Dans l'Union Européenne, le cancer du sein est le cancer le plus répandu et représente 30% des cancers. Le nombre de nouveaux diagnostics de cancer du sein est en augmentation. Cette tendance est attribuée à différents éléments, notamment des facteurs reproductifs, la montée en puissance de l'obésité, le manque d'activité physique, le vieillissement de la population, la croissance démographique, mais aussi le recours accru au dépistage.¹



En 2020, en Belgique, l'incidence du cancer du sein standardisée pour l'âge reste relativement stable par année d'incidence et en fonction des régions 2, mais également en fonction de l'âge. Notons une légère augmentation de l'incidence après 70 ans, ce qui n'est pas vérifié dans la tranche d'âge avant 50 ans.

La Belgique affiche une incidence standardisée pour l'âge la plus élevée dans le monde (194/100.000 ; la moyenne étant de 142,8/100.000) : on ne sait pas vraiment expliquer pourquoi ce chiffre est si élevé.³



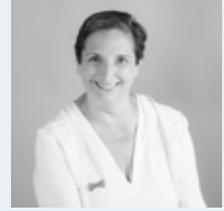
En 30 ans, on a pu observer une baisse de 30% de la mortalité liée au cancer du sein invasif (1^{ère} cause de mortalité en terme de cancer). Cette baisse de mortalité est la conséquence d'un dépistage plus efficace d'une part et à l'amélioration des traitements et du suivi d'autre part. Le taux est de 36,1/100.000, légèrement supérieur à la moyenne de l'Union Européenne (4,1/100 000).²

DÉPISTAGE

Actualités en termes de **dépistage**

A ce jour, Le test du dépistage du cancer du sein est la mammographie. L'adjonction de la résonance magnétique pour les femmes à très haut risque en complément de la mammographie est également validée.¹¹

Dr Veronica Mendez Mayorga, radiologue, sénologue.



Dr V. Mendez Mayorga

En Belgique, deux formes de dépistage co-existent :

- **Le mammothest** (dépistage de masse organisé) est basé sur la réalisation de **deux clichés mammographiques par sein** réalisés par un technologue et s'adresse aux patientes âgées de 50 et 69 ans. Il inclut un contrôle de qualité, une première et une seconde lecture. Les femmes sont rappelées dans un second temps si le test est positif (ce qui ne signifie pas qu'il y ait un cancer mais qu'une mise au point est nécessaire).
- **Le dépistage individuel** (consultation médicalisée) inclut **une anamnèse, un examen clinique, une mammographie et une échographie si nécessaire**. Ce dernier étant largement prépondérant à Bruxelles et en Région wallonne. En effet, si 60% de femmes participent au dépistage, 10% seulement bénéficient du mammothest et 50% du bilan sénologique (dépistage individuel).

La mammographie

Le taux de détection est de 4 à 6 cancers détectés pour 1000 femmes dépistées. **La sensibilité de la mammographie est étroitement liée à la densité des seins. Lorsque la densité augmente, la sensibilité diminue** (la sensibilité avoisine les 90% dans les seins dit gras à 50 % dans les seins denses) et le taux de cancer de l'intervalle augmente (30%) et avec un impact négatif observé au niveau de la survie (95 à 78%).

L'impact sur la sensibilité est lié à l'effet masquant d'une part, mais est également lié à l'augmentation du risque en tant que facteur indépendant ; la densité mammaire élevée représente un risque relatif multiplié par 2 à 4 (selon que la référence soit le sein de densité A ou B, la densité B étant la catégorie la plus représentée dans la population générale).⁶ **La sensibilité de la mammographie varie également en fonction du phénotype tumoral. En effet la mammographie est plus performante dans la détection de cancers peu agressifs (de type Luminal).**

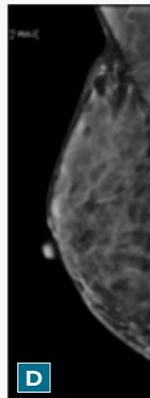
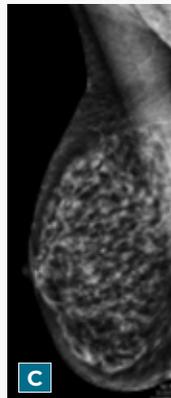
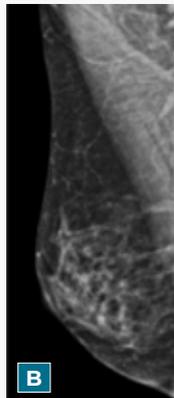
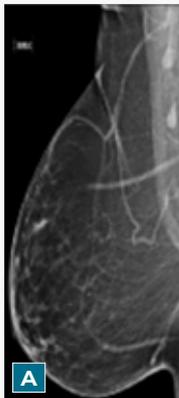
La mammographie est donc un outil moins performant pour la détection de tumeurs dans les seins denses et pour la détection de tumeurs plus agressives (Triple négatif et les tumeurs Her2 positif).

Or, le paradigme du dépistage a changé : il ne s'agit plus de détecter toutes les tumeurs, mais de détecter les tumeurs les plus agressives.

Pour améliorer la sensibilité de la mammographie, nous disposons de différentes techniques d'imagerie.

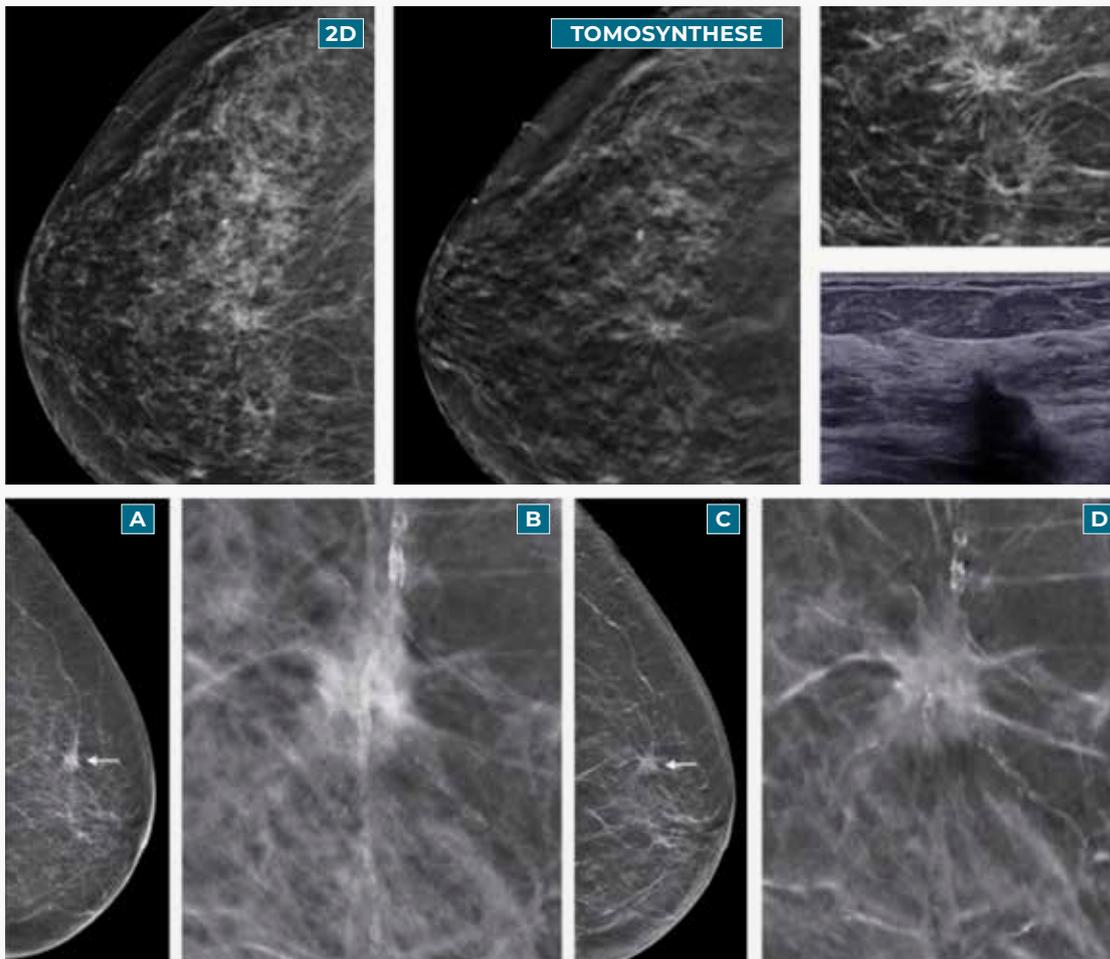
La tomosynthèse : l'implémentation de la tomosynthèse en mammographie est une technique d'acquisition de clichés mammographiques en 3 dimensions . Les études démontrent une amélioration à la fois la sensibilité et la spécificité : la tomosynthèse en effet augmente le taux de détection des

IL Y A 4 CATÉGORIES DE DENSITÉ MAMMAIRE, SELON LA CLASSIFICATION BIRADS DE L'ACR⁵



Densité A :
sein presque entièrement gras
Densité B :
présence d'opacités fibroglandulaires éparées
Densité C :
tissu mammaire dense et hétérogène, ce qui peut compliquer la détection de petites masses
Densité D :
tissu mammaire très dense, ce qui peut diminuer la sensibilité de la mammographie

TOMOSYNTHESE



A et B imagerie 2D ; C et D imagerie synthétique 3D . Masse spiculée ; cancer invasif NST de grade 3 à la biopsie.

cancers et diminue le taux de rappel quel que soit l'âge, et quelle que soit la densité des seins avec un résultat encore plus probant dans les seins denses (type C et D). Le taux de détection des cancers invasifs est de 4,5/1000 avec tomosynthèse versus 3,42/1000 en mammographie digitale seule.⁷ La tomosynthèse peut être réalisée pour toute patiente éligible à un bilan mammographique. Cette technique est cependant plus irradiante que la mammographie digitale : elle n'est donc pas recommandée avant l'âge de 40 ans et contre indiquée chez les patientes à risque fortement accru, surtout si elles sont porteuses d'une mutation génétique.

Pour pallier à ce problème, il existe actuellement une imagerie par reconstruction synthétique qui permet, à dose équivalente à l'imagerie classique, d'obtenir une image reconstruite, en conservant la qualité diagnostique.⁸

L'échographie mammaire utilisée en complément dans les seins denses (C et D), permet également d'augmenter de manière

significative le taux de détection de cancers chez ces patientes : 4 cancers supplémentaires pour 1000 femmes dépistées. Ces cancers sont de petite taille et dépistés à un stade précoce.

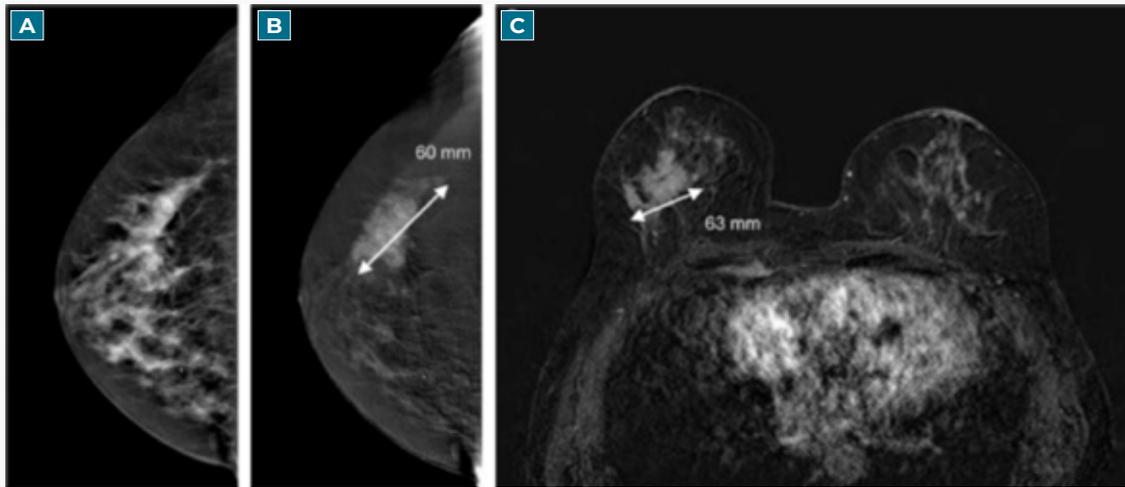
La sensibilité du couple mammographie échographie est de 97,3% versus 74,4% pour la mammographie seule.

Ceci au prix d'un taux de rappel élevé et une valeur prédictive positive à la biopsie faible : en effet, pour 1000 femmes dépistées, 30 femmes auront une biopsie et 3 auront un cancer.^{9,10}

Les techniques d'imagerie avec injection de produit de contraste, la résonance magnétique (injection de gadolinium) et l'angiomammographie (injection d'iode), ont presque les mêmes indications.

Ces techniques améliorent nettement la détection de tumeurs plus agressives (phénotype Triple négatif et Her2 positif) et,

CANCER SEIN DROIT – CONCORDANCE ENTRE LES IMAGERIES PAR PRODUIT DE CONTRASTE



A-image standard 2D ; B- image de soustraction en angiommographie ; C- image IRM

même si leur sensibilité est très similaire, l'angiommographie est plus spécifique.

L'angiommographie présente de nombreux avantages : elle est beaucoup plus accessible, moins coûteuse, plus confortable pour les patientes. Sa meilleure spécificité facilite grandement le travail du radiologue par une meilleure gestion des examens de seconde intention. Cependant, il s'agit d'une technique irradiante et ne peut donc être utilisée chez les patientes présentant une mutation génétique.

Chez les patientes à très haut risque¹¹, dont les patientes mutées et celles à risque intermédiaire¹², la résonance magnétique a démontré sa nette supériorité en termes de détection.

En effet, le taux de détection est de 15 pour 1000 femmes à risque accru et de 18,3 pour 1000 femmes à risque fortement accru. Selon les études, la sensibilité de l'IRM avoisine les 80,7% en moyenne, par rapport à 39,5% en mammographie et 43,2% en échographie. L'implémentation de l'IRM en dépistage des femmes à risque fortement accru a également un impact sur la survie (95,3 vs 87,7%), et la détection des tumeurs de meilleurs pronostic et ganglions négatifs¹³. L'accès à l'IRM est limité et la durée d'examen longue (20 minutes). Les protocoles récents, abrégés et ultra rapides, permettent un gain de temps considérable pour une même sensibilité.¹⁴

L'intelligence artificielle, en cours d'évaluation, offre de très belles perspectives. En effet, utilisée par le radiologue dans sa pratique quotidienne, elle représente une aide au

diagnostic, permet un meilleur triage des lésions, et pourrait être un outil de prédiction du risque.

Rappelons que l'intelligence artificielle utilisée seule est moins efficace que le radiologue, à la fois au niveau de la sensibilité que de la spécificité.

Selon une étude prospective randomisée récente (étude Masai) parue dans le Lancet Oncology, l'intelligence artificielle augmente significativement le taux de détection des cancers (20%) avec une diminution du taux de rappel (21,9%).

Elle réduit la charge de travail de 44%¹⁵.

Le dépistage à ce jour nécessite une approche multimodale, personnalisée et adaptée aux facteurs de risque.



DÉPISTAGE

Une évolution vers un dépistage personnalisé ?

La tendance actuelle est d'évoluer vers un dépistage individuel, en fonction du risque. Le risque est défini par des facteurs personnels et des facteurs familiaux.

Dr Nathalie Mouthuy, radiologue, sénologue et oncogénéticienne.



Dr N. Mouthuy

Avant de parler de dépistage, rappelons que certaines patientes nécessitent une surveillance spécifique particulière :

- Patiente avec un antécédent de cancer du sein ou de l'ovaire
- Patiente avec la mise en évidence d'atypies lors d'une biopsie mammaire
- Patiente avec un antécédent d'irradiation thoracique à un âge jeune (radiothérapie thoracique pour lymphome avant l'âge de 30 ans).

Ensuite, pour mettre en place une stratégie de dépistage adaptée au risque individuel, des facteurs familiaux (et la présence éventuelle d'une mutation génétique augmentant le risque de cancer du sein) et des facteurs individuels entrent en compte.

Concernant les antécédents familiaux :

Une anamnèse familiale est indispensable pour évaluer le risque d'une patiente. Il est important de préciser que cette anamnèse concerne tant la branche familiale maternelle que la branche familiale paternelle. Sur base de cette anamnèse, trois groupes de risque peuvent être définis selon les critères du KCE (Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé)¹⁶ (Tab.1).

L'objectif principal de cette anamnèse est de démasquer les patientes susceptibles d'avoir une prédisposition génétique

héréditaire au cancer du sein et de les orienter alors en consultation d'oncogénétique.

Les critères de test retenus par le Collège Belge de Génétique pour proposer un test génétique à la recherche d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein et/ou de l'ovaire sont repris dans le tableau ci-contre.¹⁷

Dans la problématique du cancer du sein en particulier, l'objectif des consultations d'oncogénétique est de rechercher une prédisposition héréditaire au cancer du sein afin de mettre en place une prise en charge adaptée pour la patiente et, éventuellement, de proposer un test génétique présymptomatique aux apparentés.

En effet, si une mutation génétique prédisposant au cancer du sein est mise en évidence chez une patiente (les deux gènes les plus souvent mutés étant les gènes BRCA1 et BRCA2), une stratégie de dépistage et d'éventuelles mesures de prévention (variables en fonction du gène muté) seront expliquées à la patiente.

Un conseil génétique sera également proposé aux apparentés de la patiente (chaque apparenté du premier degré, homme ou femme, a 50% de risque d'être porteur de la mutation familiale).

Tab. 1 : RAPPORT 172B DU KCE : COMMENT DÉFINIR LE RISQUE INDIVIDUEL

Le risque moyen	Le risque accru	Le risque fortement accru
Représente un risque à 10 ans inférieur à 3%, soit un risque à vie de cancer du sein inférieur à 17	Représente un risque à 10 ans compris entre 3 et 8% pour les femmes de 40 à 49 ans, ou un risque à vie de cancer du sein compris entre 17 et 29%.	Représente un risque à 10 ans supérieur à 8% pour les femmes âgées de 40 à 49 ans, ou un risque à vie de cancer du sein de 30% ou plus.
Le risque moyen	Le risque accru	Le risque fortement accru
L'absence ou 1 seul membre de la famille du 1 ^{er} ou du 2 ^{ème} degré ayant eu un cancer du sein et chez qui le diagnostic a été posé à plus de 40 ans.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 seul membre de la famille du 1^{er} degré avec un cancer du sein diagnostiqué à un âge inférieur à 40 ans, ou ; • 2 membres de la famille 1^{er} ou du 2^{ème} degré avec un diagnostic de cancer du sein à un âge moyen supérieur à 50 ans, ou ; • 3 membres de la famille 1^{er} ou du 2^{ème} degré ayant été diagnostiqué à un âge moyen supérieur à 60 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 membres de la famille du 1^{er} ou du 2^{ème} degré avec un diagnostic de cancer du sein à un âge moyen inférieur à 50 ans et dont au moins un des deux membres de la famille est apparenté au premier degré, ou ; • 3 membres de la famille 1^{er} ou du 2^{ème} degré avec un diagnostic de cancer du sein à un âge moyen inférieur à 60 ans et dont au moins un des trois membres de la famille est apparenté au premier degré, ou ; • 4 membres de la famille avec un cancer du sein, indépendamment de l'âge du diagnostic et dont au moins un des quatre membres de la famille est apparenté au premier degré, ou • Antécédents sévères du côté paternel (quatre membres de la famille ayant un cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 60 ans) ; • Membre de la population Ashkénaze ; <p>Présence de l'un des cas suivants parmi les antécédents familiaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un cancer du sein bilatéral, - un cancer du sein chez un sujet masculin, - un cancer de l'ovaire, - un sarcome diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ans, - un gliome ou un carcinome des surrénales durant l'enfance, - un schéma de carcinomes multiples à un jeune âge.

Cette consultation permet également de faire une évaluation du risque de développer un cancer du sein et de mettre en place la stratégie de dépistage la plus adaptée au risque individuel de chaque patiente.

Cette évaluation du risque reprend alors, en plus de l'histoire familiale, des facteurs de risque individuel.

Nous retrouvons parmi ces facteurs de risque individuels :

La densité mammaire : Il existe une corrélation certaine entre la densité mammaire et le sur-risque de cancer du sein.

D'une part, une densité mammaire élevée (densité C) ou très élevée (densité D) diminue la sensibilité de la mammographie et peut rendre difficile la détection de petite masse raison pour laquelle une échographie mammaire complémentaire est toujours proposée afin d'améliorer les performances du dépistage.

D'autre part, la densité mammaire est un facteur de risque de cancer du sein mais reste au cœur de multiples controverses quant à sa qualité de facteur de risque indépendant. En effet, la densité mammaire est elle-même variable en fonction de multiples facteurs qui interviennent également dans le calcul du risque de cancer du sein.

Les autres facteurs de risque prépondérants sont : la sédentarité, le surpoids, l'alcool, les facteurs de risque hormonaux endogènes (nulliparité, première grossesse tardive) et exogènes (prise d'un traitement hormonal de la ménopause).

En fonction du calcul de risque (le logiciel le plus couramment utilisé étant le logiciel Canrisk), les patientes sont réparties en 3 catégories :

- **Les femmes à risque fortement accru** seront vues, au minimum, tous les ans. Dans de nombreux cas une IRM de dépistage sera associée au bilan sénologique classique.
- **Les femmes à risque accru** seront vues tous les ans entre 40 et 50 ans puis tous les ans ou tous les deux ans.
- **Les femmes à risque modéré** seront vues tous les deux ans après 50 ans.

Il n'y a pas de recommandations actuellement sur l'attitude à adopter entre 40 et 50 ans. Il serait logique de proposer à chaque patiente un premier bilan à 40 ans puisque la densité mammaire est un facteur important dans l'évaluation du risque et que celle-ci ne sera connue qu'après une première mammographie.

Des études sont en cours actuellement dont l'étude MyPeBS (my

Belgian guideline for diagnostic testing criteria for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) gene panel analysis *



I. Woman with breast cancer - one of the following:

- diagnosed \leq 40yrs
- diagnosed $<$ 50yrs and one relative with bilateral breast cancer, or breast cancer $<$ 50yrs, or prostate cancer diagnosed $<$ 60yrs
- a first or second degree relative with male breast cancer, ovarian cancer, pancreatic adenocarcinoma, or metastatic prostate cancer
- bilateral breast cancer if the first cancer was diagnosed $<$ 50yrs
- triple negative breast cancer $<$ 60yrs
- HER2 negative (hormone receptor-negative or hormone receptor-positive) breast cancer eligible for PARP-inhibitors: in high-risk (neo)adjuvant setting or metastatic setting
- ovarian cancer or pancreatic adenocarcinoma at any age
- 2-3 individuals with breast cancer and/or prostate cancer, one is a first degree relative of the other two (excluding male transmitters if father is not affected) and one diagnosed at an early age ($<$ 60yrs)
- Individual of ethnicity associated with a higher frequency of specific mutations (e.g., Ashkenazi Jewish): eligible for founder mutation testing
- other family situations with a priori chance of mutation $>$ 10% according to BRCAPro or Evans criteria or Manchester score
- test more than one affected relative if criteria remain positive after excluding the negative case as a phenocopy

II. Women with high grade epithelial ovarian cancer at any age (excluding mucinous ovarian cancer)

III. Male with breast cancer

IV. Family History only

- first degree unaffected relative of any of the above on a case-by-case basis
- testing of unaffected family members should only be considered when no affected family member is available and then the unaffected family member with the highest probability of mutation should be tested

* The minimal set of genes which are required for breast and ovarian cancer risk testing includes: BRCA1, BRCA2, PALB2, BARD1, BRIP1, RAD51C, RAD51D, ATM, CHEK2, TP53, MLH1, MSH2 and MSH6 genes. Which genes for hereditary breast cancer? *N Engl J Med* 2021; 384:471-473

personal breast cancer¹⁸) ayant pour but de comparer une stratégie de dépistage personnalisée en fonction du risque (basée sur le risque individuel de chaque femme de développer un cancer du sein dans les 4 années à venir) au dépistage standard. Les résultats de ces études nous aideront très certainement à affiner la stratégie de dépistage en particulier pour les femmes à risque modéré entre 40 et 50 ans. Les premiers résultats sont attendus pour 2027.

En conclusion, le dépistage du cancer du sein est devenu complexe et multimodal. Il évolue vers une prise en charge personnalisée et adaptée au profil de risque de chaque femme.

Références

- 1) <https://kce.fgov.be/en/publications/all-reports/survival-and-quality-of-care-offered-in-belgian-hospitals-with-and-without-recognition-for-breast>
- 2) https://kankerregister.org/media/docs/CancerFactSheets/2021/Cancer_Fact_Sheet_FemaleBreastCancer_2021.pdf
- 3) https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/breast_cancer_factsheet-oct-2020.pdf
- 4) <https://kce.fgov.be/en/publications/all-reports/survival-and-quality-of-care-offered-in-belgian-hospitals-with-and-without-recognition-for-breast>
- 5) ACR BI-RADS atlas: breast imaging reporting and data system; mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging, follow-up and outcome... AC Radiology, CJ D'Orsi - ACR, American College of Radiology, 2013
- 6) Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. McCormack VA, dos Santos Silva I. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jun;15(6):1159-69. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0034.PMID: 16775176
- 7) Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis in Breast Cancer Screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial DOI: 10.1148/radiol.2019.182394 - Per Skaane I, Andriy I Bandos I, Loren T Niklason I, Sofie Sebugdegård I, Bjørn H Østerås I, Randi Gullien I, David Gur I, Solveig Hofvind I
- 8) Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography, and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis - Mostafa Alabousi I, Akshay Wadera I, Mohammed Kashif Al-Ghita I, Rayeh Kashif Al-Ghetaa I, Jean-Paul Salameh I, Alex Pozdnyakov I, Nanxi Zha I, Lucy Samoilo I, Anahita Dehmoobad Sharifabadi I, Behnam Sadeghirad I, Vivianne Freitas I, Matthew Df McInnes I, Abdullah Alabousi I, J Natl Cancer Inst, 2021 Jun 1;113(6):680-690. doi: 10.1093/jnci/djaa205.
- 9) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225(1):165-175
- 10) Combined screening ultrasound and mammography versus mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/299/18/2151> JAMA. 2008;299(18):2151-2163 (doi:10.1001/jama.299.18.2151) Wendie A. Berg; Jeffrey D. Blume; Jean B. Cormack; et al.
- 11) Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer Christiane K Kuhl I, Simone Schradang, Claudia C Leutner, Nuschin Morakkabati-Spitz, Eva Wardelmann, Rolf Fimmers, Walther Kuhn, Hans H Schild - *J Clin Oncol* - 2005 Nov 20;23(33):8469-76 - doi: 10.1200/JCO.2004.00.4960.
- 12) Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. - Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schradang S. *Radiology*. 2017 May;283(2):361-370. doi: 10.1148/radiol.2016.161444. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28221097
- 13) MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis - D Gareth Evans, Nisha Kesavan, Yit Lim, Soujanya Gadde, Emma Hurley, Nathalie J Massat, Anthony J Maxwell, Sarah Ingham, Rosalind Eeles, Martin O Leach; MARIBS Group; Anthony Howell, Stephen W Duffy - *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jun;145(3):663-72. - doi: 10.1007/s10549-014-2931-9. Epub 2014 Apr
- 14) Abbreviated Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Breast Cancer Screening: Rationale, Concept, and Transfer to Clinical Practice. Kuhl CK. *Annu Rev Med*. 2019 Jan 27;70:501-519. doi: 10.1146/annurev-med-121417-100403. PMID: 30691370 Review.
- 15) Artificial intelligence for breast screening: breath takinr results and a world of caution; K.Lang. *Lancet oncology*, aout 2023; August, 2023DOI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00336-4.
- 16) Verleye Leen, Desomer Anja, Gailly Jeannine, Robays Jo. Dépistage du cancer du sein : comment identifier les femmes exposées à un risque accru - Quelles techniques d'imagerie utiliser ? Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2012. KCE Reports 172B. DOI: 10.57598/R172B.
- 17) <https://www.college-genetics.be/assets/recommendations/fr/guidelines/HBOC%20-%20Belgian%20guideline%20for%20diagnostic%20testing%20criteria%20for%20analysis.pdf>
- 18) www.mypebs.eu

SYSTÉMIQUE

Actualités en termes de traitement systémique

Les traitements systémiques des cancers du sein non métastatiques ont fortement évolué au cours des dernières années. Ceux-ci se veulent de plus en plus personnalisés en prenant en compte les facteurs pronostiques de la tumeur, le stade, les co-morbidités et le profil des patientes.

Dr. Corinne Grégoire, Dr. Céline Closset, oncologues.

Avec les avancées de la recherche, on privilégie davantage la **chimiothérapie néoadjuvante** (qui se donne avant la chirurgie) dans certaines situations. Cette approche a plusieurs avantages : tester la sensibilité de la tumeur aux molécules, essayer d'obtenir un traitement chirurgical conservateur et permettre un accès aux traitements adjuvants (qui se donnent après la chirurgie) dans le cas de tumeurs qui ne répondent pas complètement.

Le principe d'un traitement adjuvant est de diminuer le risque de récurrence en l'absence de tumeur visible (vu qu'elle a été opérée). Ce traitement sera presque toujours multimodal en fonction des caractéristiques de la tumeur, du type de chirurgie et du profil de la patiente (co-morbidités, statut ménopausique).

Les cancers du sein sont divisés en 3 grandes catégories selon leurs caractéristiques cliniques (et/ou biomoléculaires)

- **Le triple négatif** : les récepteurs aux hormones sont absents et le récepteur Her2 n'est pas surexprimé.
- **Le triple négatif** : il existe une surexpression du récepteur Her2 à la surface des cellules tumorales. Ce récepteur est la cible d'anticorps monoclonaux spécifiques. Les récepteurs aux hormones peuvent être présents ou absents.
- **Le triple négatif** : il est hormonosensible et n'a pas de surexpression d'Her2.

Voici un rapide coup d'oeil des évolutions récentes :

- **Le cancer du sein Triple négatif:**

Comme la cellule n'exprime aucun récepteur, les armes disponibles sont la chimiothérapie et l'immunothérapie.

Depuis 2022, le standard de traitement est une **chimiothérapie associée à une immunothérapie en néoadjuvant** (pour les tumeurs supérieures à 2 cm ou avec des ganglions envahis)¹. Ce traitement a permis d'augmenter le taux de réponse complète à la chirurgie, ce qui confère un meilleur pronostic. L'immunothérapie est un inhibiteur des « check points » immunitaires (anticorps anti-PDL1). Par analogie, l'anticorps réactive les lymphocytes, les réveille. Et ce sont ces lymphocytes réactivés qui attaquent la cellule cancéreuse.



C'est donc une voie de traitement totalement différente de la chimiothérapie. Ces molécules sont utilisées depuis plus de 10 ans et leurs toxicités sont connues et bien maîtrisées.

Concernant le traitement adjuvant, il y a plusieurs possibilités en fonction de la situation. Tout d'abord, s'il n'y a pas eu de chimiothérapie néoadjuvante, il y aura une chimiothérapie adjuvante d'office, sans immunothérapie.

Quand il y a eu de la chimiothérapie néoadjuvante, on regarde la façon dont la tumeur a répondu. En cas de réponse complète (toute la tumeur a disparu après le traitement de chimio-immuno), on continue l'immunothérapie (au total 1 an).

Si la tumeur n'a pas totalement disparu, on propose du Xeloda pour une durée de 6 mois. Le Xeloda⁵ est une chimiothérapie orale, avec peu d'effets secondaires, qui a permis de diminuer le risque de récurrence chez ses patientes.

Chez les patientes avec une prédisposition génétique aux cancers du sein (mutation BRCA1 ou BRCA2), on peut

ajouter de l'Olaparib.² C'est un inhibiteur de la PARP. Les protéines PARP permettent de réparer l'ADN, le gène BRCA également. L'association d'une mutation d'un gène BRCA et d'un inhibiteur de PARP permettent la mort cellulaire grâce à la NON réparation de l'ADN, cela s'appelle la létalité synthétique. L'inhibiteur de PARP se donne par voie orale en continu pendant 1 an. Il permet la diminution du risque de récurrence, chez les patientes mutées, de 42%.

Le grand questionnement actuel est la séquence et la manière d'associer ces molécules car toutes ces études ont été développées en parallèle et n'ont pas regardé les interactions éventuelles, ni été comparées entre elles.

• Les tumeurs Her2 amplifiées :

Le traitement des tumeurs Her2 amplifiées associe à la **chimiothérapie un traitement spécifique sous forme d'anticorps monoclonaux anti-Her2**. Depuis la découverte de ces anticorps (Trastuzumab et Pertuzumab), le pronostic des patientes présentant une tumeur Her2 amplifiée s'est considérablement amélioré. A l'instar du carcinome triple négatif, l'utilisation d'un traitement néo-adjuvant dans les carcinomes Her2 amplifiés est de plus en plus fréquente afin, entre autre, de pouvoir avoir recours à un traitement de « rattrapage », le TDM-1, si l'entière de la tumeur n'aurait pas répondu au traitement néo-adjuvant.³

Le T-DM1 est un anticorps anti-HER2 combiné à une chimiothérapie. C'est une sorte de cheval de Troie qui permet d'incorporer la chimiothérapie cytotoxique directement dans la cellule tumorale via le récepteur Her2. La chimiothérapie est donc beaucoup plus ciblée. Pour les tumeurs qui n'ont pas répondu totalement au traitement néo-adjuvant, l'ajout de T-DM1³ en adjuvant a permis de diminuer le risque de récurrence de 50 %, avec un profil de toxicité acceptable. D'autres molécules sont actuellement à l'étude, comme le T-Dxd (trastuzumab deruxtecan), un autre ADC, avec l'espoir qu'il soit encore plus efficace. Pour les tumeurs Her2 amplifiées qui présentent des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie sera également instaurée après la chimiothérapie.

• Les tumeurs lumineales (présence de récepteurs hormonaux à la surface)

Ce sont des tumeurs qui sont le plus souvent opérées en première intention si la taille (< 5 cm) et l'invasion ganglionnaire (< 4 ganglions envahis) le permet. Étant donné que les récepteurs hormonaux peuvent être bloqués de façon efficace par les hormonothérapies (inhibiteurs de l'aromatase ou le tamoxifène), les indications de chimiothérapie sont moins fréquentes. Depuis quelques années, des tests génomiques

sur la tumeur opérée ont été développés pour sélectionner au mieux les patientes qui bénéficieraient de la chimiothérapie adjuvante. Ces tests (Oncotype Dx et MammaPrint) étudient certains gènes de la tumeur et donnent une idée du bénéfice que pourrait apporter la chimiothérapie. Les tumeurs dont le résultat revient « haut risque » bénéficieront de la chimiothérapie adjuvante, et permettra une diminution du risque de récurrence. Actuellement, il existe une convention avec l'inami pour le remboursement de ces tests dans les cliniques du sein agréées. Globalement, ces tests permettent « d'éviter » la chimiothérapie dans près de 40 % des cas.

En adjuvant, l'hormonothérapie (inhibiteurs de l'aromatase ou Tamoxifène) reste un pilier du traitement. Il peut être associé à une inhibition des gonadotrophines (Decapeptyl ou Zoladex). La durée de traitement varie de 5 à 10 ans selon le profil de la patiente et le risque de récurrence.

En outre, pour les patientes à haut risque, deux traitements sont également disponibles dans les tumeurs RH+.

- **Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou 2**, on peut ajouter l'olaparib2 en association avec l'hormonothérapie (cf tumeurs triples négatives).

- **Chez les patientes non mutées BRCA**, un traitement par anti-CDK4-6 (Verzenio ou Kisqali 4) peut être proposé en association à l'hormonothérapie. Ceux-ci se prennent sous forme orale, pour une durée de 2 ans. Ceux-ci diminuent le risque de récurrence de 25% approximativement.

Actuellement pour le choix des traitements adjuvants, nous avons tendance à choisir la thérapie la plus ciblée quand les différentes molécules ne peuvent être associées. Par exemple, en ce qui concerne le cancer du sein, chez une patiente mutée, le traitement le plus ciblé sera un inhibiteur de PARP.

Ces avancées sont pleines d'espoir, avec un traitement de plus en plus personnalisé selon le profil tumoral et les caractéristiques des patientes. Cependant toutes ces nouvelles molécules ont un coup élevé qui est encore supporté par le système des soins de santé belge. Mais il est de notre devoir de s'interroger de la capacité financière future à rembourser ces médicaments toujours plus nombreux et toujours plus coûteux. A titre d'exemple, un traitement adjuvant de 2 ans par anti-CDK4-6 coûte 96.000 euros...

De nombreuses études sont encore en cours. Les lignes et les séquences de traitement vont encore certainement changer dans les prochaines années, amenant à des traitements encore plus personnalisés et spécifiques à chaque situation.

Références

- (1) Pembrolizumab for early triple negative breast cancer, Schmidt et al, N Engl J Med 2020; 382:810-821
- (2) Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer, Tutt et al, N Engl J Med. 2021 June 24; 384(25): 2394–2405
- (3) Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer, von Minckwitz et al, N Engl J Med 2019; 380:617-628
- (4) Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE)
- (5) Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy, Masada et al, N Engl J Med 2017; 376:2147-2159

CHIRURGIE MAMMAIRE

La chirurgie mammaire: où en est-on ? Quelles sont les innovations marquantes ? Quelles sont les techniques utilisées aujourd'hui ?

La prise en charge chirurgicale mammaire repose soit sur la réalisation d'une résection localisée (tumorectomie), soit sur l'ablation complète du sein (mastectomie). De multiples études ont montré l'équivalence en termes de pronostic de la tumorectomie associée à la radiothérapie comparée à la mastectomie.



Dr D. Noterman



Dr G. Ena



Dr JF. Limbosh

Dr Danièle Noterman, Dr Graziella Ena, Dr Jean-Frédéric Limbosh, gynécologues, sénologues.

L'oncoplastie occupe une place de plus en plus importante dans la prise en charge de la patiente. Elle a pour but d'éviter des déformations majeures que peuvent donner les traitements conservateurs classiques et de conserver une forme harmonieuse du sein. Les techniques d'oncoplastie permettent également de réséquer de volumineuses tumeurs avec des marges de sécurité suffisantes et d'éviter ainsi la réalisation d'une mastectomie. L'oncoplastie utilise des techniques de chirurgie plastique associées à la chirurgie oncologique. Elle est soit réalisée par le gynécologue soit en collaboration avec le chirurgien plastique. Les techniques sont adaptées en fonction de la position de la tumeur dans le sein et il est souvent nécessaire de déplacer l'aréole afin d'harmoniser l'aspect du sein opéré. Ces modifications peuvent entraîner une réflexion sur le sein controlatéral pouvant bénéficier d'une « symétrisation » qui se fait le plus souvent à distance, sur un second temps opératoire.

En cas de mastectomie, une reconstruction mammaire immédiate peut être proposée, le plus souvent par la pose d'un expandeur. Ce premier temps de la reconstruction mammaire permet d'administrer la radiothérapie post opératoire si elle est nécessaire. En fonction de la localisation de la tumeur, une mastectomie avec conservation de la plaque areolo-mamelonnaire peut être envisagée.

Nous voyons donc évoluer au cours de ces dernières années une réflexion sur la chirurgie mammaire oncologique. La priorité du traitement chirurgical reste bien sûr la résection complète de la tumeur mais le résultat esthétique est tout aussi important et fait partie intégrante de la prise en charge afin de limiter les conséquences physiques et psychologiques.

Les marqueurs magnétiques

La chirurgie cancérologique mammaire se caractérise actuellement par un taux croissant de conservation mammaire. Les programmes de dépistage ont en effet entraîné une nette

augmentation de la détection de tumeurs infracliniques. Le but pour le chirurgien, est de réséquer le tissu cible avec des marges chirurgicales adéquates tout en garantissant un résultat esthétique correct. Les techniques de localisation chirurgicale impliquent une coordination rigoureuse entre le radiologue et le chirurgien.

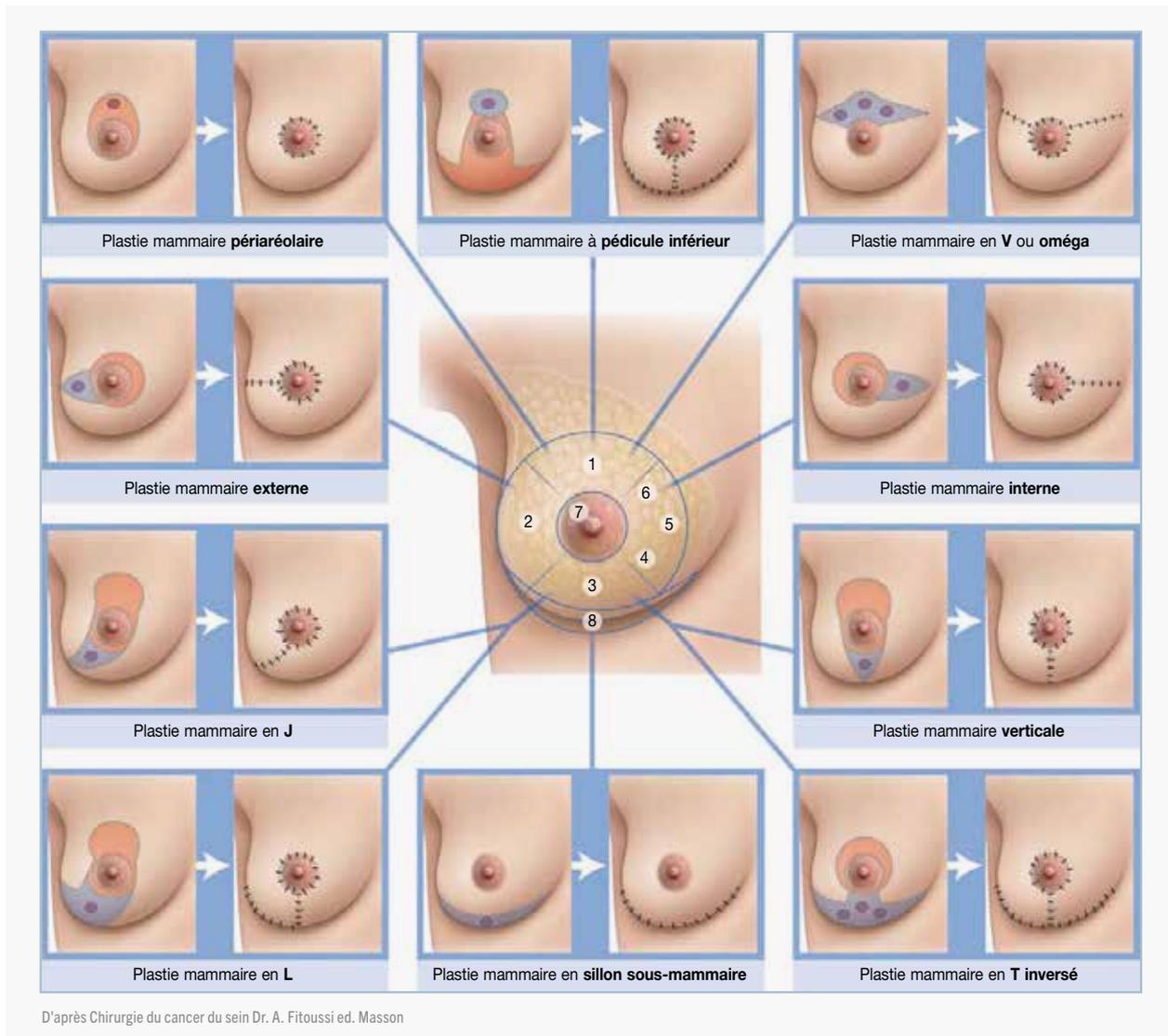
Jusqu'à présent, la localisation guidée par « harpon » ou le marquage au noir de carbone constituaient les deux techniques utilisées dans notre pratique quotidienne. La première imposait un placement le jour de l'intervention chirurgicale et était relativement invasive et impressionnante pour la patiente. La seconde pouvait, quant à elle, laisser une trace de type tatouage cutané et n'était aisée qu'en cas de marquage à l'aplomb des tumeurs.

La localisation par clip magnétique est une innovation marquante dans le domaine. Elle permet une solution de haute précision et facile d'emploi. Le clip peut être placé par les radiologues jusqu'à 180 jours avant la chirurgie pour marquer le site cible (et ce, également en cas de chimiothérapie néoadjuvante). Une sonde utilisée par le chirurgien en salle d'opération assure une détection aisée, d'une précision millimétrique jusqu'à 50 mm, permettant une épargne optimale des tissus sains.

La chirurgie axillaire

La technique du ganglion sentinelle (SLN) est actuellement devenue le « gold standard » de la chirurgie axillaire dans le





cancer du sein au stade précoce (T1N0). **Ses indications ont même considérablement évolué durant cette dernière décennie** puisque tout cancer du sein au stade T2N0 (< 5 cm), même multifocal mais pas multicentrique ni inflammatoire, peut en bénéficier.

L'étude ACOSOG Z0011 a même démontré qu'il n'y avait pas d'avantage, en termes de survie globale et sans récurrence, à réaliser un curage axillaire chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire limitée (< ou = 2 SLN +), moyennant un traitement radiothérapeutique et systémique adéquat. On assiste même à une désescalade du traitement du creux

axillaire dans les cas de chimiothérapie néoadjuvante. En effet, les recommandations de l'ASCO à ce niveau sont, en cas de tumeur N- (clinique et/ou après biopsie), de ne réaliser que le prélèvement du SLN. Si la tumeur est N+ et reste N+ après chimio néoadjuvante, un curage axillaire sera réalisé.

Par contre, si la tumeur est prouvée N+ (par biopsie) et devient N- après chimio, un nouveau staging est envisageable par prélèvement du SLN et du ganglion positif au départ, lequel aura été marqué par clip au moment de sa biopsie. Un prélèvement d'au moins 3 SLN est préférable afin de mieux déterminer les traitements adjuvants qui seront nécessaires.

Références

<https://www.chirecpro.be/fr/news/la-chirurgie-mammaire-ou-en-est-on>.

Mary K. Hayes. Update on preoperative breast localization. Radiol. Clin. N. Am. 55(2017) 591-603. Product Fact Sheet Sirius Pintuition Localization System.

Brackstone M, Baldassare FG, Perera FE, Cil T, Chavez Mac Gregor M, Dayes IS et al. Management of the axilla in Early-Stage Breast cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. J. Clin Oncol. 2021;39:3056-82.

Giuliano AE, Ballman K v., Mc Call L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Clinical Trial. JAMA. 2017;318:918-26.

Évolution de la radiothérapie dans le cancer du sein

Dr Nicolas Christian, radiothérapeute.



Dr N. Christian

L'efficacité de la radiothérapie adjuvante chez les patientes présentant une tumeur mammaire n'est plus à démontrer.

Chez les patientes avec tumeur de bon pronostic (Stade 1, Luminal A), et en association avec la chirurgie conservatrice et l'hormonothérapie, elle contribue à obtenir des taux de récurrences locales extrêmement faibles, de l'ordre de 2-3% à 10 ans. Tout changement thérapeutique se doit donc de maintenir ces résultats. Par ailleurs, l'histoire naturelle de cette pathologie est longue. Les études cliniques nécessitent donc des durées de suivi importantes avant de pouvoir être validées et induire des changements de pratique, tant en termes d'efficacité oncologique (les récurrences locales pouvant être tardives) que de toxicité tardive (la fibrose de sein, par exemple).

Les premiers changements majeurs datent de 2008-2010 avec la publication de 2 études, l'une anglaise et l'autre canadienne. Ces études comparaient l'irradiation post-opératoire de l'intégralité de la glande mammaire en 15 à 16 séances contre 25 à 33 séances pour le traitement normofractionné historique.^{1,2} **Vu la réduction du nombre de séances, la dose thérapeutique totale est maintenue en augmentant la dose par séance (de 2 à 2.67 Gy). Cette radiothérapie est appelée hypofractionnée** (c.-à-d. « RT en un nombre réduit de fractions ») et est recommandée dans les directives internationales depuis 2008. Ce schéma a non seulement prouvé son efficacité oncologique mais également montré une réduction des effets secondaires aigus et tardifs (fatigue, dermite, fibrose mammaire).

Malgré cela, ce schéma a pris du temps s'implanter largement. **La Belgique a fait clairement office de précurseur, comme démontré dans un article de 2021** : de nombreux pays, dont la France et l'Allemagne, continuent d'utiliser le schéma historique, bien que plus long et plus toxique (mais probablement mieux remboursé, certains pays remboursant à la fraction).³ Le train de la radiothérapie hypofractionnée était lancé ! Et l'Angleterre, comme historiquement pour les chemins de fer, a continué d'être à la manœuvre.

Partant des résultats favorables obtenus, **des schémas encore plus hypofractionnés, donc encore plus courts, ont été testés, initialement chez des patientes plus âgées et présentant des tumeurs de très bon pronostic.** L'étude FAST a évalué l'effet d'une radiothérapie en 5 séances hebdomadaires (5 x 5.7 Gy). Les résultats à 10 ans ont été publiés en 2020 et sont favorables, en terme cosmétique et en terme oncologique.⁴ Également publiée en 2020, l'étude FAST-Forward concerne les résultats à 5 ans d'un traitement en 5 fractions quotidiennes, sur une semaine (5x5.2 Gy).⁵ Les résultats sont également favorables,

bien que le follow-up (5 ans) soit encore trop court que pour pouvoir tirer des conclusions définitives, mais l'enthousiasme est là.

Outre l'évolution des fractionnements, d'autres approches ont également été validées. Elle concernent les volumes et les techniques utilisées. L'étude dite de Florence, publiée en 2020, a testé une radiothérapie hypofractionnée sur des volumes plus réduits.⁶ Plutôt que d'irradier l'entièreté de la glande mammaire, seul le site de tumorectomie a fait l'objet d'un traitement, en utilisant un schéma court (5 séances de 6 Gy, un jour sur deux). Le suivi à 10 ans est également favorable, avec des taux de récurrence locale stable et un gain en termes de toxicité. Cette approche porte le nom d'APBI pour « Accelerated Partial Breast Irradiation ».

A l'inverse, une réduction trop importante des volumes et/ou de la dose n'est pas toujours bénéfique. Par exemple, la radiothérapie en dose unique peropératoire (Mobetron, par ex.) n'a pour l'instant plus le vent en poupe, des taux de récurrences locales plus élevés qu'avec la radiothérapie externe ont été démontrés.⁷

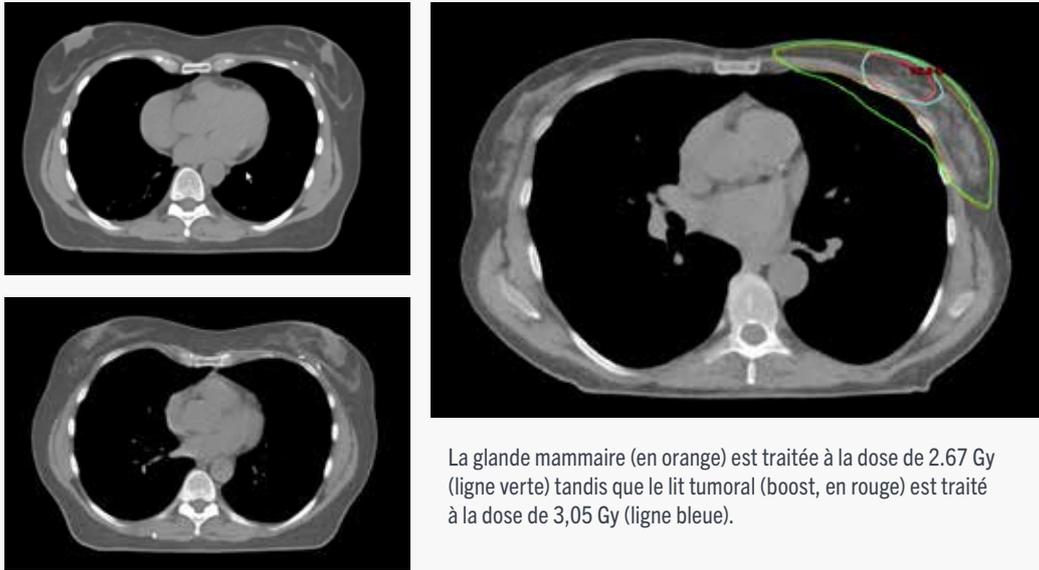
Parallèlement au changement de fractionnement, la technicité des traitements a également été accrue. La radiothérapie mammaire a bénéficié d'avancées technologiques initialement développées en milieu universitaire puis implémentée plus largement en solutions commerciales.

La radiothérapie en inspiration bloquée pour le traitement des tumeurs du sein gauche est maintenant bien implantée.

Cette technique a démontré une nette réduction de la dose administrée au niveau du cœur.⁸ Elle consiste à détecter le mouvement respiratoire de la patiente, qui est synchronisé avec l'accélérateur linéaire. En inspiration, la poitrine gonfle et le sein gauche s'éloigne du cœur, permettant la délivrance de la dose de manière sécurisée. Le faisceau se coupe dès que la patiente stoppe son apnée. Elle est guidée par un système visuel (écran, lunettes) qui lui indique le degré d'inspiration nécessaire au déclenchement du faisceau.

En termes de délivrance de la dose, une technique couramment est appelée le Boost Simultané Intégré (SIB) (Illu. 1). Par le passé, toute radiothérapie impliquant deux niveaux de dose ne pouvait être administrée qu'en prolongeant le traitement et en modifiant les volumes-cibles. Le schéma classique de radiothérapie mammaire était donc : 50 Gy en 25 séances sur l'intégralité de la glande mammaire, suivi de 8 séances sur le lit de tumorectomie. Ces dernières 8 séances sont ce que l'on appelle le Boost. Il a prouvé son utilité pour réduire davantage le risque de récurrences locales en cas de facteur de mauvais

III.1.1 : RADIOTHÉRAPIE AVEC BOOST SIMULTANÉ INTÉGRÉ (SIB)



La glande mammaire (en orange) est traitée à la dose de 2,67 Gy (ligne verte) tandis que le lit tumoral (boost, en rouge) est traité à la dose de 3,05 Gy (ligne bleue).

pronostic ou chez les jeunes patientes. Dans les premiers schémas hypofractionnés, le boost était délivré de la même manière : 15 séances + 4.

Les accélérateurs linéaires actuels nous permettent de délivrer ce boost durant une même séance. Un volume est irradié à faible dose (la glande mammaire), tandis qu'une partie de celui-ci (le lit tumoral) l'est à une dose plus élevée, ce qui évite de devoir prolonger le traitement. Cette approche validée dans l'étude IMPORT HIGH pour les schémas en 15 séances et est en cours de validation pour les schémas en 5 séances.⁹

La radiothérapie s'est également affranchie des marques cutanées traditionnellement utilisées pour indiquer la zone de traitement et aider au repositionnement des patientes. Une technique appelée Surface Guided Radiotherapy (SGRT) utilise des caméras 3D pour repérer et enregistrer la surface corporelle des patientes. Cette enveloppe corporelle est utilisée lors du repositionnement quotidien. Les RTT (technologues et infirmières en radiothérapie) sont guidés par le système via écran et projections lumineuses sur la patiente afin de la repositionner

parfaitement, puis détecter d'éventuels mouvements en cours de traitement, et stopper le faisceau en cas de déviation.

Le positionnement a également été modifié. Une radiothérapie en position prône (couché sur le ventre) peut être proposée à certaines patientes, cette position pouvant offrir des avantages dosimétriques dans des situations particulières.¹⁰

Citons pour terminer **l'arrivée progressive des tests génomiques en radiothérapie**, après leur adoption en oncologie. Dans l'avenir, ils devraient permettre d'identifier une sous-population de patientes à très faible risque de récurrence qui pourraient bénéficier d'une désescalade thérapeutique supplémentaire.¹¹

Toutes ces évolutions tendent vers un but : maintenir un excellent résultat oncologique tout en réduisant la lourdeur globale des traitements, tant pour les patientes (effets secondaires et durée du traitement) que pour la société (accessibilité aux traitements par réduction des durées, des listes d'attente et de coûts, réduction des durées d'indisponibilité). La diversité des techniques et la multiplicité des schémas nous permet de sortir d'une vision « one-size-fits-all » et offrir une prise en charge plus personnalisée pour chaque patiente.

Références

- 1) Yarnold et al., The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2008 Apr;9(4):331-41.
- 2) Whelan et al., Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer, *NEJM*, 2010 Feb 11;362(6):513-20.
- 3) Ratoska et al. Hypofractionated radiation therapy for breast cancer: Preferences amongst radiation oncologists in Europe - Results from an international survey. *Radiother Oncol*, 2021 Feb;155:17-26.
- 4) Brunt et al., Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *JCO*, 2020 Oct 1;38(28):3261-3272.
- 5) Brunt et al., Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2020 May 23;395(10237):1613-1626.
- 6) Meattini et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *JCO*, 2020 Dec 10;38(35):4175-4183.
- 7) De Rose, Whole Breast Irradiation Versus Intraoperative Electron Radiation Therapy for Breast Conserving Therapy: A Large Mature Single Institution Matched-Pair Evaluation of True Local Relapse, Progression Free Survival, and Overall Survival, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023 Jul 15;116(4):757-769.
- 8) Zhao et al., Abdominal DIBH reduces the cardiac dose even further: a prospective analysis. *Radiat Oncol*, 2018 Jun 22;13(1):116.
- 9) Coles et al., Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2023 Jun 24;401(10394):2124-2137.
- 10) Lakosi et al., Respiratory Motion, Anterior Heart Displacement and Heart Dosimetry: Comparison Between Prone (Pr) and Supine (Su) Whole Breast Irradiation. *Pathol Oncol Res*, 2015 Sep;21(4):1051-8.
- 11) Beyer S, et al. The Prognostic and Predictive Value of Genomic Assays in Guiding Adjuvant Breast Radiation Therapy. *Biomedicines*. 2023 Jan; 11(1): 98.