

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Cancer du sein infiltrant non métastatique

Questions d'actualité

RAPPORT INTÉGRAL

COLLECTION

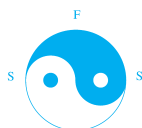
Avis & Recommandations

RECOMMANDATIONS DE PRISE
EN CHARGE SPÉCIALISÉE

BILAN D'EXTENSION

RADIOTHÉRAPIE

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

DESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Agence sanitaire et scientifique de référence dédiée au cancer, **l'Institut National du Cancer** stimule, soutient et met en œuvre une politique coordonnée de lutte contre la maladie. Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'INCa regroupe environ 150 collaborateurs en quatre entités opérationnelles : Recherche et innovation, Santé publique et soins, Recommandations et qualité de l'expertise, Communication et information.

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013

MESURE 19 :

Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades atteints de cancer

La coordination scientifique a été assurée par l'INCa et la Société française de sénologie et de pathologie mammaire.

La Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), la Société française de médecine nucléaire (SFMN), la Société française de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de pathologie (SFP), la Société française de mastologie et d'imagerie du sein (SOFMIS), la Fédération française des oncologues médicaux (FFOM) et Europa Donna ont pris part à ce travail dans la constitution du groupe de travail et l'identification des relecteurs.

Les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

Le rapport intégral et le document de synthèse (abrégé) sont téléchargeables sur www.e-cancer.fr



L'Institut National du Cancer reçoit le soutien financier d'Unicancer pour la conduite de son programme de recommandations



Ce document doit être cité comme suit : © Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Rapport intégral Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.

La recommandation sur le cancer du sein infiltrant non métastatique a été élaborée, en 2012, par la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) et l'Institut national du cancer (INCa) qui en co-détiennent les droits. Sa réutilisation est possible dès lors qu'elle entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 et qu'elle en respecte les conditions (absence d'altération, de dénaturation de son sens et mention de la source et de la date de sa dernière mise à jour).

TABLE DES MATIÈRES

1.	CONTEXTE ET OBJECTIF.....	5
2.	MÉTHODE	7
3.	ARGUMENTAIRE	11
	Intitulé de la question 1 Lors du bilan initial, l'échographie axillaire avec prélèvement en cas de ganglion suspect doit-elle être systématique ? Auquel cas, quels critères de malignité doivent amener à réaliser le prélèvement ganglionnaire sous échographie ?	11
	Intitulé de la question 2 Lors du bilan initial, en l'absence de signe clinique, existe-t-il des patientes pour lesquelles il est justifié de réaliser un bilan d'extension à distance par l'imagerie ? Si oui, quels examens seraient alors recommandés ?	15
	Intitulé de la question 3 Doit-on recommander la réalisation à titre systématique d'une IRM cérébrale en cas de tumeur avec surexpression de HER2 ?	20
	Intitulé de la question 4 Quelles sont les indications de la surimpression du lit tumoral (ou <i>boost</i>) ?	23
	Intitulé de la question 5 Quelles sont les indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné ?.....	28
	Intitulé de la question 6 Quelles sont les indications de l'irradiation partielle mammaire ?	35
	Intitulé de la question 7 Quelles sont les indications de l'irradiation de la chaîne mammaire interne ?	40
	Intitulé de la question 8 Quelles sont les indications de l'irradiation postopératoire en cas de chimiothérapie néoadjuvante ?...	47
	Intitulé de la question 9 En cas de tumeur infracentimétrique, la surexpression de HER2 est-elle une indication à une chimiothérapie avec trastuzumab ?.....	53
	Intitulé de la question 10 Doit-on recommander l'utilisation des outils d'aide à la décision médicale « Adjuvant ! Online » et « Nottingham Prognostic Index » ?	58
	Intitulé de la question 11 Quels sont les délais recommandés entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante ?	65
4.	RÉSULTATS DE LA RELECTURE.....	68
5.	GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION	70
6.	RELECTEURS	72
7.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	75

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Cancer du sein invasif- survie relative selon le stade	5
Tableau 2. Niveaux de preuve.....	8
Tableau 3. Critères échographiques de malignité des ganglions	12
Tableau 4. Performance des prélèvements percutanés dans la détection de métastases axillaires	13
Tableau 5. Incidence de métastases (tous examens confondus).....	16
Tableau 6. Facteurs prédictifs de métastases asymptomatiques	17
Tableau 7. Facteurs prédictifs de métastases osseuses	17
Tableau 8. Performances diagnostiques des examens d'imagerie	17
Tableau 9. Bénéfice du <i>boost</i> selon l'âge de la patiente [BARTELINK2007]:	23
Tableau 10. Essais randomisés contrôlés évaluant l'efficacité de la surimpression (ou « <i>boost</i> »).....	26
Tableau 11. Incidence de fibrose sévère observée	27
Tableau 12. Description des essais randomisés évaluant les schémas d'irradiation hypofractionnés	32
Tableau 13. Résultats des essais randomisés évaluant les schémas d'irradiation hypofractionnés.....	33
Tableau 14. Résultats d'études rétrospectives évaluant des schémas d'irradiation hypofractionnés chez les patientes âgées.....	34
Tableau 15. Caractéristiques des études évaluant l'Irradiation Partielle Mammaire (IPM)	38
Tableau 16. Résultats des essais évaluant l'Irradiation Partielle Mammaire (IPM)	39
Tableau 17. Facteurs de risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne	41
Tableau 18. Irradiation et toxicité cardiopulmonaire	44
Tableau 19. Mortalité et morbidité selon la période de traitement et le délai depuis l'irradiation.....	45
Tableau 20. Caractéristiques des patientes incluses dans les études.....	49
Tableau 21. Impact de la radiothérapie après chimiothérapie néoadjuvante.....	52
Tableau 22. Caractéristiques des études et détermination du statut HER2.....	56
Tableau 23. Principaux résultats sur la valeur pronostique de HER2, chez des patientes pT1a-bN0 (comparaison des patientes surexprimant HER2 aux patientes HER2-).....	57
Tableau 24. Caractéristiques des études de validation externe.....	63
Tableau 25. Comparaisons des estimations d'Adjuvant ! Online avec les données observées	64
Tableau 26. Impact du délai d'initiation de la chimiothérapie.....	67

1. Contexte et objectif

Le cancer du sein est le plus fréquent en termes d'incidence chez la femme. En France, les projections 2011 estiment à 53 041 nouvelles patientes atteintes de cancer du sein invasif¹. Après une augmentation depuis 1995 (81,6 pour 100 000 personnes années en 1995 et 90,5 pour 100 000 personnes années en 2000), selon les projections pour 2011, son incidence s'est stabilisée ces 7 dernières années (99,7 pour 100 000 personnes années en 2005 et en 2011²).

De même, son taux de mortalité (standardisé monde) stable entre 1984-88 et 1994-98 a baissé régulièrement ces dernières années passant de 19,8 à 17,2 pour 100 000 personnes années entre les périodes 1994-98 et 2004-2008, soit une baisse de 13 %. Le cancer du sein figure parmi les cancers dont le pronostic est le plus favorable avec une survie relative à 5 ans estimée à plus de 80 % (cf. Tableau 1). Ceci peut s'expliquer par un diagnostic plus précoce lié à la généralisation du dépistage et par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Tableau 1. Cancer du sein invasif- survie relative selon le stade³

Formes	Répartition au diagnostic	Survie relative à 5 ans SEER 2002-2008
Formes localisées	60 %	98,4 %
Formes localement avancées	33 %	83,9 %
Formes disséminées	5 %	23,8 %
Formes non déterminées	2 %	50,7 %
Toutes formes	100 %	89,0 %

En décembre 2009, l'INCa a publié les recommandations nationales sur le cancer du sein in situ⁴. L'INCa a souhaité compléter ces travaux par des recommandations sur les formes infiltrantes non métastatiques.

Afin de mieux répondre aux besoins des professionnels impliqués dans la prise en charge de cette pathologie, il est apparu plus pertinent de cibler ce travail sur des questions cliniques abordant les débats actuels plutôt que de traiter l'ensemble de la prise en charge.

Compte tenu du nombre très important de sujets actuellement débattus sur cette thématique, ce premier travail ne pouvait être exhaustif. Une sélection de 11 questions d'actualité a donc été réalisée en novembre 2010 avec l'appui d'un groupe de travail pluridisciplinaire. Ce travail a pour but d'apporter un état des lieux actualisé des connaissances et de formuler soit des recommandations lorsque les données le permettaient, soit de rappeler les incertitudes dans le domaine concerné.

1 Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011, Francim, HCL, INCa, InVS. Rapport technique, juin 2011, disponible à l'adresse suivante : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>

2 <http://lesdonnees.e-cancer.fr>

3 Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.

4 Disponibles sur <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>

Par ailleurs, la Haute Autorité de santé a entrepris une évaluation sur la place de la technique du ganglion sentinelle dans la stratégie diagnostique de l’envahissement ganglionnaire d’un cancer du sein à un stade précoce⁵. Les questions d’actualité relatives au ganglion sentinelle ne sont donc pas abordées dans ce document afin de ne pas dupliquer les évaluations.

Ces travaux s’adressent aux médecins impliqués dans la prise en charge des femmes atteintes de cancer du sein infiltrant non métastatique dans une perspective d’amélioration et d’homogénéisation de la qualité des soins en France. Ce document ne comporte pas d’évaluation médicoéconomique des stratégies recommandées.

La participation à des essais cliniques doit être encouragée. Elle est rappelée, en particulier en l’absence d’attitude clinique de référence.

5 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1166229/place-de-la-technique-du-ganglion-sentinelle-dans-la-strategie-diagnostique-de-l-envahissement-ganglionnaire-d-un-cancer-du-sein-a-un-stade-precoce-note-de-cadrage?xtmc=&xtcr=1

2. Méthode

2.1. Constitution du groupe de travail et dispositif de prévention des conflits d'intérêts

Ces recommandations nationales ont été produites en collaboration avec un groupe de travail pluridisciplinaire (cf. chapitre 5. Groupe de travail et coordination). Les experts de ce groupe ont été nommés par l'INCa sur proposition des sociétés savantes sollicitées et après analyse de leur déclaration publique d'intérêts selon la grille de dépistage prévue par l'INCa⁶.

Pour garantir l'indépendance de l'expertise produite, l'INCa a prévu la mise en œuvre des dispositions suivantes :

- mise à disposition de tous les membres du groupe de travail d'une synthèse des déclarations des uns et des autres afin de favoriser la transparence ;
- distribution de la charte de déontologie et rappel des règles déontologiques ;
- mise en vigilance des deux coordonnateurs scientifiques et de l'équipe projet INCa dans l'animation des débats ;
- concertation publique *via* une relecture nationale.

Les situations à risque ont fait l'objet d'une analyse contextuelle assimilable à une analyse bénéfice/risque, confrontant les liens d'intérêts au sujet et à la portée de l'expertise. En cas de risque de conflit considéré comme important sur l'une des questions cliniques traitées, l'expert a été mis en retrait sur certaines étapes du projet, précisées plus loin dans ce rapport.

La recherche bibliographique, l'analyse méthodologique des données scientifiques et la rédaction des argumentaires ont été intégralement réalisées par l'Institut national du cancer.

2.2. Élaboration des recommandations

La méthode d'élaboration de ces recommandations est celle des recommandations de pratiques cliniques (méthode RPC) et repose sur :

- l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature (cf. Tableau 2) ;
- et sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

L'analyse critique de la littérature a porté sur 82 articles (cf. chapitre 7. Références bibliographiques, cf. annexes 1-2).

⁶ Le dispositif de prévention des conflits d'intérêts est disponible sur le site de l'INCa, ainsi que l'ensemble des déclarations d'intérêts des membres du groupe de travail (<http://www.e-cancer.fr>)

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante :

Tableau 2. Niveaux de preuve

Niveau A	Il existe un (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.
Niveau B	Il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2)) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

Deux niveaux de gradation pour la formulation des recommandations existent :

- par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts ;
- si une attitude clinique a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis des experts, mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée, envisagée ou proposée.

La préparation des argumentaires s'est appuyée sur trois sous-groupes de questions. À chaque sous-groupe de questions était attribué un sous-groupe d'experts (précisés pages 70-71).

Bilan initial :

- L'échographie axillaire avec prélèvement en cas de ganglion suspect doit-elle être systématique ? Auquel cas, quels critères de malignité doivent amener à réaliser le prélèvement ganglionnaire sous échographie ?
- En l'absence de signe clinique, existe-t-il des patientes pour lesquelles il est justifié de réaliser un bilan d'extension à distance par l'imagerie ? Si oui, quels examens seraient alors recommandés ?
- Doit-on recommander la réalisation à titre systématique d'une IRM cérébrale en cas de tumeur avec surexpression de HER2 ?

Radiothérapie :

- Quelles sont les indications de la surimpression du lit tumoral (ou *boost*) ?
- Quelles sont les indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné ?
- Quelles sont les indications de l'irradiation partielle mammaire ?
- Quelles sont les indications de l'irradiation de la chaîne mammaire interne ?
- Quelles sont les indications de l'irradiation postopératoire en cas de chimiothérapie néoadjuvante ?

Traitement systémique :

- En cas de tumeur infracentimétrique, la surexpression de HER2 est-elle une indication à une chimiothérapie avec trastuzumab ?
- Doit-on recommander l'utilisation des outils d'aide à la décision médicale « Adjuvant ! Online » et « Nottingham Prognostic Index » ?
- Quels sont les délais recommandés entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante ?

Les trois sous-groupes d'experts ont été constitués au regard de leurs compétences respectives et de leurs liens d'intérêts initialement déclarés (cf. chapitre 5. Groupe de travail et composition des sous-groupes, pages 70-71). Chaque sous-groupe avait pour missions sur ses questions d'en définir la sélection bibliographique, de formuler son avis critique sur les études retenues et de valider les argumentaires scientifiques. Les réunions de sous-groupes se sont déroulées entre septembre et novembre 2011.

Les argumentaires correspondants ont été secondairement présentés, dans le cadre de réunions plénières, à l'ensemble des membres du groupe de travail. Ces réunions se sont déroulées entre le 16 décembre 2011 et le 19 janvier 2012 et ont permis d'aboutir à une version préliminaire de l'argumentaire et des recommandations.

2.3. Relecture nationale

La sollicitation des sociétés savantes et de l'ensemble des réseaux régionaux de cancérologie a permis de constituer un panel de 169 professionnels indépendants du groupe de travail, représentatifs des spécialités médicales impliquées dans la prise en charge du cancer du sein et des modes d'exercice sur l'ensemble du territoire national. Le document préliminaire des recommandations a été adressé à ce panel de professionnels pour relecture du 24 février au 23 mars 2012. Une grille de relecture a été proposée permettant une appréciation générale du document et de chacune des questions traitées *via* une évaluation quantitative (cotation) et qualitative (commentaires).

Les personnes ayant participé à la relecture nationale sont citées à la fin du document (cf. chapitre 6. Relecteurs).

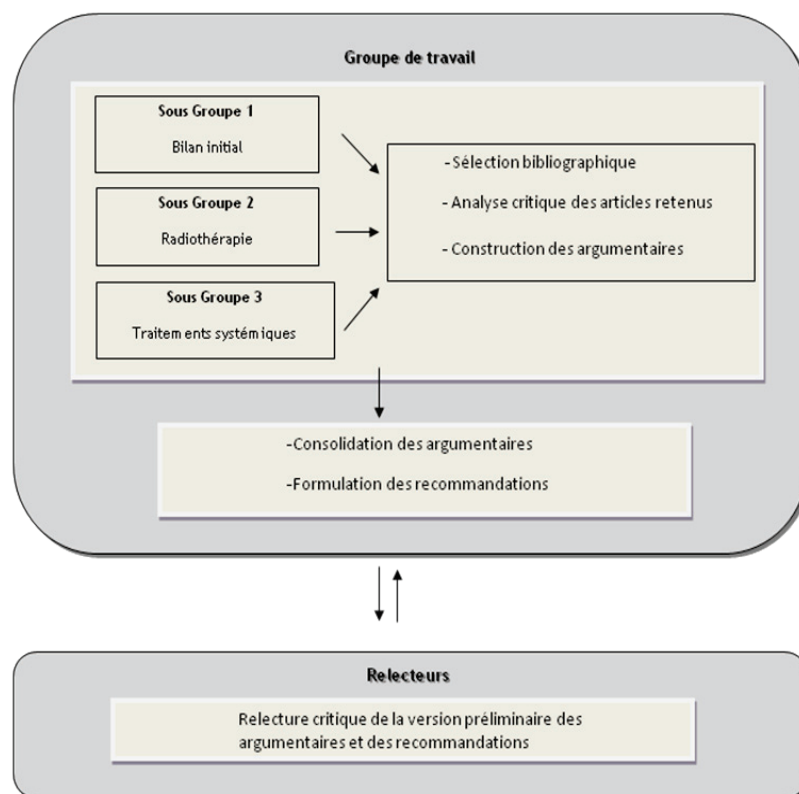
2.4. Finalisation des recommandations

L'ensemble des commentaires issus de la relecture nationale a été colligé et revu avec les membres du groupe de travail dans le cadre d'une réunion plénière le 4 avril 2012. Une représentante de patientes, proposée par l'association Europa Donna, a également participé aux débats.

Les discussions ont permis d'aboutir à une version définitive de l'argumentaire et des recommandations.

Les déclarations d'intérêts des experts du groupe de travail ont été actualisées entre décembre 2011 et janvier 2012. La finalisation du rapport a tenu compte des éventuels intérêts déclarés par les experts du groupe de travail. En cas de conflit considéré comme important sur une question, l'expert pouvait participer aux débats relatifs à cette question afin que son expertise soit entendue ; il a été mis en retrait pour la formulation finale de la recommandation (cf. chapitre 5. Groupe de travail et composition des sous-groupes, pages 70-71).

Schéma récapitulant les rôles respectifs du groupe de travail (sous groupes) et du groupe de lecture



3. Argumentaire

BILAN INITIAL

Intitulé de la question 1

Lors du bilan initial, l'échographie axillaire avec prélèvement en cas de ganglion suspect doit-elle être systématique ? Auquel cas, quels critères de malignité doivent amener à réaliser le prélèvement ganglionnaire sous échographie ?

L'échographie axillaire suivie d'un prélèvement percutané (cytoponction ganglionnaire ou microbiopsie) est un examen actuellement utilisé pour le diagnostic préopératoire d'une atteinte ganglionnaire. Cette association permettrait, en cas d'atteinte ganglionnaire histologiquement ou cytologiquement confirmée, d'éviter une procédure de ganglion sentinelle pour proposer un curage axillaire d'emblée. Les propriétés diagnostiques de cette approche moins invasive ont fait l'objet d'une analyse de la littérature.

► **Résultats de la sélection bibliographique**

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 7 références (cf. annexes 1-2) :

- critères échographiques de malignité du ganglion : [DUCHESNE2005] [MATHIJSEN2006] [NORI2007] [CIATTO2007] [ABE2009] [JUNG2010] ;
- prélèvement percutané après une échographie axillaire : [JUNG2010] [HOUSSAMI2011].

► **Synthèse des données**

❖ **Critères échographiques de malignité du ganglion**

Les critères de malignité du ganglion, retenus dans les 6 études évaluant les performances de l'échographie axillaire, sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Critères échographiques de malignité des ganglions

Référence	Type d'étude Effectif	Critères échographiques
[JUNG2010]	série de cas monocentrique n = 189	Modification morphologique : forme arrondie ou ovoïde Épaississement cortical ou lobulation corticale excentrée avec comblement du hile échogène Ganglion plus fortement hypoéchogène que la graisse au contact
[ABE2009]	rétrospective monocentrique n = 144	Épaisseur du cortex (incluant la perte du hile) Hypervascularisation non hilare
[NORI2007]	série de cas monocentrique n = 132	Forme globulaire et/ou hauteur/largeur < 50 % Disparition de l'hyperéchogénéité du hile Épaississement focal excentré
[MATHIJSSEN2006]	série de cas monocentrique n = 131	Épaisseur du cortex ≥ 3 mm Forme arrondie Ganglion hypoéchogène et hétérogène
[CIATTO2007]	série de cas rétrospective n = 491	Augmentation de la taille Absence d'hyperéchogénéité du hile Épaississement excentré et/ou cortex asymétrique Forme arrondie
[DUCHESNE2005]	série de cas rétrospective monocentrique n = 84	Épaisseur du cortex > 2 mm

❖ Performances des prélèvements ganglionnaires percutanés

La méta-analyse de Houssami a inclus 31 études, reposant sur 6 166 patientes et 2 874 prélèvements. Elle a évalué les performances de deux types de prélèvements percutanés échoguidés (cytoponction (FNAB) ou microbiopsie à l'aiguille fine (CNB)⁷), afin de déterminer si cette technique permettait d'orienter efficacement les patientes vers un curage axillaire et ainsi éviter une procédure du ganglion sentinelle.

❖ Performances des prélèvements cutanés

Cette méta-analyse a mis en évidence de bonnes performances des prélèvements percutanés : sensibilité de 75 % [67,6-81,1], spécificité de 98,5 % [97,3-99,1], valeur prédictive positive de 97,1 % [95,2-98,3] pour une prévalence médiane de métastases ganglionnaires de 47,2 %.

Les performances ont également été étudiées selon la présence de ganglions palpables ou non. La sensibilité semblait plus élevée si les études incluaient des patientes avec ganglions palpables (79,8 % [71-86,4]) que si les études n'incluaient que des patientes avec des ganglions cliniquement N0 (74,9 % [65,3-82,6]), mais la différence n'était pas significative.

Les performances ont également été étudiées selon le mode de prélèvement (cytoponction ou microbiopsie) et n'étaient pas significativement différentes. La cytoponction avait une sensibilité de 78,6 % [72,2-83,7] et une spécificité de 98 % [96,7-98,8] (sur la base de 24 études) et la microbiopsie une sensibilité de 83,4 % [71,6-90,9] et une spécificité de 100 % [0-100] (sur la base de 4 études).

Dans l'étude de Jung *et al.*, la cytoponction a été réalisée chez 84 patientes avec un ganglion suspect à l'échographie axillaire selon les critères définis ci-dessus ou en cas de ganglion ≥ 1 cm. Le curage axillaire a été utilisé comme examen de référence. Les performances de la cytoponction étaient similaires à celles retrouvées dans la méta-analyse (cf. tableau 4) [JUNG2010].

7 FNAB : fine needle aspiration biopsy ; CNB : core needle biopsy

Tableau 4. Performance des prélèvements percutanés dans la détection de métastases axillaires

Référence	Type d'étude Effectif	Examen étudié	Examen anatomopathologique de référence	Se (%) IC 95 %	Sp (%) IC 95 %	VPP (%) IC 95 %	VPN (%) IC 95 %
[HOUSSAMI2011]*	Méta-analyse N=6166	FNAB + CNB	CA ou BGS	75 [67,6-81,1]	98,5 [97,3-99,1]	97,1 [95,2-98,3]	
[JUNG2010]	série de cas mono- centrique N=84	FNAC	CA systématique	80	98	97	84

*Résultats poolés ; CNB : Microbiopsie guidée par échographie ; FNAB : Biopsie par aspiration à l'aiguille fine guidée par échographie ; FNAC : Cytoponction à l'aiguille fine guidée par échographie, Se : Sensibilité ; Sp : Spécificité ; VPP : Valeur Prédictive Positive ; VPN : Valeur Prédictive Négative ; CA : Curage Axillaire ; BGS : Biopsie du Ganglion Sentinelle ; IC 95% : Intervalles de Confiance à 95%.

❖ Orientation vers le curage axillaire

Concernant l'utilité de la biopsie, d'après les résultats du prélèvement, celle-ci aurait permis d'orienter directement les patientes vers un curage axillaire dans 19,8 % des cas, sur la base de 21 études (17,7 % des cas sur la base des 16 études avec patientes cN0) [HOUSSAMI2011].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES

Les niveaux de preuve présentés dans ces conclusions tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées :

- l'étude de Jung *et al.* est rétrospective et repose sur un petit nombre de patientes pour l'évaluation des performances du prélèvement (n=84) ;
- la méta-analyse, reposant uniquement sur des données publiées, ne présente pas les caractéristiques méthodologiques individuelles des études (nature rétrospective, effectif, examen standard utilisé pour calculer les performances des prélèvements...). Les études incluses peuvent présenter des biais de sélection des patientes (recrutement non consécutif), expliquant la prévalence médiane de métastases ganglionnaires observée de 47,2 %. De plus, alors qu'une hétérogénéité a été identifiée pour la sensibilité, une analyse visant à produire un effet poolé homogène n'a pas été conduite (usage du modèle aléatoire).

► Conclusions de la littérature et discussion

Au regard des critères retenus dans les études, les critères échographiques suivants doivent être considérés comme des critères de malignité d'un ganglion : épaissement cortical généralisé ou localisé, forme arrondie, disparition partielle ou complète du hile.

Les prélèvements ganglionnaires axillaires percutanés, échoguidés, ont une sensibilité de 75 % [IC 95% 67,6-81,1] et une spécificité de 98,5 % [IC 95% 97,3-99,1] (niveau de preuve C), ce qui permettrait de réaliser un curage axillaire d'emblée dans 17,7 % des cas sur une population N0 clinique (niveau de preuve C). Si le résultat du prélèvement échoguidé n'indique pas d'envahissement ganglionnaire, la procédure du ganglion sentinelle reste indiquée.

Les données ne permettent pas de préciser la supériorité de l'un des deux types de prélèvement (cytoponction ou microbiopsie), la recommandation ne peut donc en privilégier une. En pratique, le choix dépend de la présentation ganglionnaire et de l'expérience des opérateurs. Plusieurs auteurs ont mentionné l'importance de l'expérience du clinicien sur les performances de l'échographie axillaire et du prélèvement percutané ([MATHIJSSEN2006] [CIATTO2007] [DUCHESNE2005]).

L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire par l'échographie axillaire suivie d'un prélèvement percutané nécessite une phase d'apprentissage de la part des opérateurs.

La biopsie tumorale mammaire peut entraîner des remaniements inflammatoires secondaires des ganglions, susceptibles de modifier l'interprétation échographique du ganglion si cet examen est réalisé après la biopsie. Il est donc proposé de le faire dans le même temps que l'échographie mammaire diagnostique ou lors de la biopsie tumorale.

Il est rappelé que la connaissance préchirurgicale de l'atteinte ganglionnaire doit faire discuter de la prise en charge en réunion de concertation pluridisciplinaire, car elle n'est pas une indication systématique à une chimiothérapie.

Recommandations

Il est proposé qu'une exploration échographique axillaire soit réalisée systématiquement et dans le même temps que l'échographie mammaire diagnostique ou lors de la biopsie tumorale mammaire. La présence d'un seul des critères échographiques suivants est suffisante pour justifier un prélèvement ganglionnaire percutané : épaissement cortical global ou localisé, forme arrondie, disparition partielle ou complète du hile.

Il est proposé que le prélèvement percutané axillaire soit fait, en cas de ganglion(s) suspect(s) dans le même temps que la biopsie tumorale.

Intitulé de la question 2

Lors du bilan initial, en l'absence de signe clinique, existe-t-il des patientes pour lesquelles il est justifié de réaliser un bilan d'extension à distance par l'imagerie ? Si oui, quels examens seraient alors recommandés ?

En l'absence de symptôme évocateur d'une métastase, se pose la question des patientes pour lesquelles un bilan d'extension à distance est indiqué lors du bilan initial. L'indication devrait en particulier tenir compte de la probabilité de découvrir une maladie métastatique (facteurs de risque associés), de l'impact qu'aurait la découverte d'une métastase asymptomatique sur la stratégie thérapeutique et de ce changement de stratégie sur le pronostic de la maladie.

Historiquement, la recherche de métastases dans le bilan d'extension du cancer du sein infiltrant repose sur différents examens d'imagerie (radiographie du thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse). Par rapport à ces examens, la TDM thoracoabdominale et la TEP-TDM au ¹⁸FDG semblent présenter des performances intéressantes. Plusieurs modalités de première intention sont aujourd'hui discutées :

- radiographie du thorax et échographie abdominale et scintigraphie osseuse ;
- *versus* TDM thoracoabdominale et scintigraphie osseuse ;
- *versus* TEP-TDM au ¹⁸FDG.

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'identifier les patientes asymptomatiques pour lesquelles un bilan d'extension à distance est justifié d'emblée et le cas échéant les examens d'imagerie recommandés.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 4 références pour les examens conventionnels du bilan d'extension (radiographie du thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse, TDM) et 4 références pour la TEP au ¹⁸FDG ou TEP-TDM au ¹⁸FDG (cf. annexes 1-2):

- examens d'imagerie (radiographie du thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse, TDM) : [KOIZUMI2001] [SCHNEIDER2003] [GERBER2003] [BRENNAN2011] ;
- TEP au ¹⁸FDG (ou TEP-TDM au ¹⁸FDG) : [NAKAI2005] [FUSTER2008] [SEGAERT2010] [BRENNAN2011].

► Synthèse des données

❖ Prévalence des métastases

Une revue systématique de la littérature a retenu 22 études évaluant la prévalence des métastases à distance asymptomatiques chez des patientes atteintes de cancer du sein par les examens radiologiques conventionnels, la TEP-TDM au ¹⁸FDG ou les deux [BRENNAN2011].

Dans cette revue systématique, la prévalence variait de 1,2 % (pour les patientes atteintes de tumeur de stade I à II) à 34,7 % (pour des patientes atteintes de tumeur de stade II à IV examinées par une TEP-TDM au ¹⁸FDG suite à des examens anormaux (radiographie de thorax ou scintigraphie osseuse ou TDM). Les prévalences médianes variaient selon le type d'examen réalisé, une prévalence plus faible étant observée avec les examens conventionnels en comparaison à la TEP au ¹⁸FDG seule ou TEP-TDM au ¹⁸FDG: prévalences médianes de 2,1 % pour les examens conventionnels, 10,3 % pour la

TEP au ¹⁸F¹⁸FDG ou TEP-TDM au ¹⁸F¹⁸FDG et de 31,8 % pour les examens conventionnels et la TEP au ¹⁸F¹⁸FDG ou TEP-TDM au ¹⁸F¹⁸FDG.

Les métastases osseuses étaient les plus fréquentes (prévalence médiane de 5,8 %, variant de 0 % à 31,8 %), suivies des métastases pulmonaires (prévalence médiane de 2,6 %, variant de 0 % à 12,2 %) et hépatiques (prévalence médiane de 1,5 % variant de 0 % à 8,9⁸ %) (cf. tableau 5).

Deux autres études rétrospectives ont également rapporté la prévalence observée des métastases à distance chez des patientes considérées comme opérables (ou opérées). Bien que les critères d'opérabilité n'aient pas été précisés dans ces 2 études, il est vraisemblable que ces femmes n'étaient pas représentatives de l'ensemble des patientes asymptomatiques avec une sous-estimation de ces prévalences [GERBER2003] [SCHNEIDER2003].

Tableau 5. Incidence de métastases (tous examens confondus)

Référence	Population de l'étude Nb de ptes	Métastases (médiane, %) [min –max]	Métastases osseuses (médiane, %) [min –max]	Métastases pulmonaires (médiane, %) [min –max]	Métastases hépatiques (médiane, %) [min –max]	
[BRENNAN2011] (revue systématique)	Patientes asymptomatiques N= 14724	- [1,2 -34,7 ⁹]	5,8 [0 -31,8]	2,6 [0 – 12,2]	1,5 [0 - 8,9]	
		Stade I	0,2 [0-5,1]		[0-0,2]	[0-1,6]
		Stade II	1,2 [5,6-6,3]		0	[0-2,1]
		Stade III	8 ¹⁰ [14 ¹¹]		6 ¹²	[2,2-5,7]
[GERBER2003]	Patientes opérables, asymptomatiques N=1076	3,4	Non disponible	Non disponible	Non disponible	
[SCHNEIDER2003]	Patientes opérées N=488	3,9	2,7	0,4	1	
		Stade I		1,3	0	0
		Stade II		0,8	0	0,4
		Stade III		9,7	2,2	4,3

St. = stade ; min= minimum ; max=maximum ; Nb= nombre

❖ Facteurs prédictifs de métastases à distance

L'étude de Gerber *et al.*, dans une analyse multivariée, a montré que la prévalence de métastases, toutes localisations confondues, augmentait en fonction de la taille de la tumeur et du nombre de ganglions atteints, indépendamment des autres facteurs pronostiques étudiés (l'âge, l'IMC, le grade ou le statut des récepteurs hormonaux) (cf. tableau 6) [GERBER2003]. L'étude de Koizumi *et al.* a également montré, quel que soit le caractère symptomatique ou non de la tumeur, que la taille de la tumeur et le nombre de ganglions atteints étaient des facteurs prédictifs de métastases osseuses, indépendamment de l'âge, du statut ménopausique de la patiente et de l'histologie de la tumeur (cf. tableau 7) [KOIZUMI2001].

8 Exclusion des cancers inflammatoires

9 Exclusion des cancers inflammatoires

10 Prévalence obtenue avec un ou plusieurs des examens suivants, dans 6 études : scintigraphie osseuse, radiographie du thorax, échographie abdominale et TDM. La prévalence atteint 34,3 % dans une étude où les examens conventionnels et une TEP-TDM au ¹⁸F¹⁸FDG ont été utilisés- Exclusion des cancers inflammatoires

11 Prévalence observée dans une seule étude

12 Prévalence observée dans une seule étude

Tableau 6. Facteurs prédictifs de métastases asymptomatiques

Référence	Facteurs prédictifs	Résultats
[GERBER2003]	Taille de la tumeur	pT ≤ 2 cm : 1,6 % métastases pT 2,1-5 cm : 3 % métastases pT > 5 cm : 15,1 % métastases
	Nombre de ganglions atteints	pN0 : 1,9 % métastases pN1-3+ : 1,8 % métastases pN4-9+ : 4,0 % métastases pN ≥ 10+ : 18,7 % métastases

Tableau 7. Facteurs prédictifs de métastases osseuses

Référence	Facteurs prédictifs	Résultats
[KOIZUMI2001]	Taille de la tumeur	Tumeur 0.1-2 cm : référence Tumeur 2,1-3 cm : OR = 1,9 [0,6-6,4] Tumeur 3,1-5 cm : OR = 7,1 [2,4-20,8] Tumeur ≥ 5,1 cm : OR = 9,6 [3-30,8]
	Nombre de ganglions atteints	cN = 0 : référence cN = 1 : OR = 2,5 [1,4-4,6] cN = 2 : OR = 6,7 [3,2-14,1] cN = 3 : OR = 16,4 [7,2-37,7] cM = 1 : OR = 17,3 [7,7-38,9]

❖ Place de la TEP-TDM au ¹⁸FDG dans le bilan d'extension

Performances diagnostiques des examens d'imagerie

Dans la revue systématique de Brennan *et al.*, l'évaluation des performances des examens conventionnels et de la TEP-TDM au ¹⁸FDG a mis en évidence de meilleures performances de la TEP-TDM au ¹⁸FDG (cf. tableau 8) [BRENNAN2011].

Tableau 8. Performances diagnostiques des examens d'imagerie

	Sensibilité (médiane, %) [Min – Max]	Spécificité (médiane, %) [Min – Max]
Scintigraphie osseuse	98 % [33,3 % - 100 %]	93,5 % [85,4 % - 100 %]
Radiographie thoracique	100 % [40 % - 100 %]	97,9 % [96,4 % - 99 %]
Echographie hépatique	100 % [50 % - 100 %]	96,7 % [91,4 % - 100 %]
TDM thoracoabdominale	100 % [87 % - 100 %]	93,1 % [85,7 % - 97,6 %]
TEP au ¹⁸ FDG	100 % [78 % - 100 %]	96 % [82 % - 100 %]
TEP-TDM au ¹⁸ FDG	100 % [95,7 % - 100 %]	98,1 % [91,2 % - 100 %]

Dans 5 études retenues dans la revue systématique, les performances des examens suivants : radiographie thoracique, échographie hépatique, scintigraphie osseuse, TDM et TEP au ¹⁸FDG (ou TEP-TDM au ¹⁸FDG) ont été comparées chez les mêmes patientes. La TEP au ¹⁸FDG (ou TEP-TDM au ¹⁸FDG) avait une meilleure sensibilité (sensibilité médiane de 98,7 % [variant de 78-100]) que celle des autres examens (sensibilité médiane de 70 % [variant de 37,5 à 85,9 %]) et une meilleure spécificité (spécificité médiane 96,7 % [variant de 91,2-98,1 %] *versus* 86,5 % [variant de 67,3-100 %] pour les autres examens) [BRENNAN2011].

Nakai *et al.* ont par ailleurs comparé la scintigraphie osseuse à la TEP au ¹⁸FDG seule dans une série de 55 patientes. La sensibilité et la spécificité de la TEP au ¹⁸FDG étaient respectivement de 80 % et 88,2 % alors que la sensibilité et la spécificité de la scintigraphie osseuse étaient de 78,2 % et 82,4 % (différence non significative) [NAKAI2005].

Impact de la TEP sur la détermination du stade

Segaert *et al.* ont étudié, rétrospectivement, l'impact de la TEP au ¹⁸FDG sur la détermination du stade chez 70 patientes atteintes de cancer infiltrant localement avancé (stade IIb, III). Dans cette étude, le stade de 10 % des patientes (7 patientes sur 70) a été revu de M0 à M1 par la TEP-TDM au ¹⁸FDG, considérant alors le traitement local comme inadéquat [SEGAERT2010]. De même Fuster *et al.* ont mené une étude prospective sur l'usage de la TEP-TDM au ¹⁸FDG chez 60 patientes atteintes de tumeurs de plus de 3 cm. Dans cette étude, le stade a été revu dans 42 % des cas (25 patientes sur 60, aire axillaire incluse) induisant un changement de prise en charge [FUSTER2008].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES

Les niveaux de preuve présentés dans ces conclusions tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées :

- la revue systématique de Brennan *et al.* repose sur des données publiées. Les résultats de prévalence d'une part et de performances d'autre part sont issus d'études très hétérogènes (examens de référence et recrutement des patientes très variables) et présentant elles-mêmes des biais méthodologiques (recrutement des patientes non systématiquement consécutif induisant un biais de sélection, petit nombre de patientes et nature rétrospective des études notamment) ; en outre, la spécificité n'a pas toujours été correctement évaluée (hérétérogénéité des examens de référence voire pas d'examen de référence en cas de tests négatifs) ;
- les études retenues pour l'évaluation de la TEP (-TDM) au ¹⁸FDG reposent sur de petits effectifs (à l'exception de l'étude de Niikura *et al.*) et certaines d'entre elles sont rétrospectives. L'examen de référence n'était pas toujours clairement défini (examens d'imagerie dont TEP au ¹⁸FDG seule, suivi clinique ou biopsie) et les patientes évaluées par la TEP-TDM au ¹⁸FDG étaient plus à risque de développer des métastases (tumeur > 3 cm, imagerie conventionnelle anormale, stades IIb et III par exemple).

► Conclusions de la littérature et discussion

Les études retenues ont montré que la prévalence des métastases asymptomatiques au diagnostic variait de 1,2 % à 34,7 %. Dans la littérature, cette prévalence variait selon le type d'examen utilisé et augmentait avec le stade de la tumeur. La taille de la tumeur et le nombre de ganglions envahis ont été identifiés comme des facteurs prédictifs indépendants de métastases à distance (niveau de preuve C).

Les données analysées ne permettent pas de comparer les performances de l'association « Radiographie de thorax - échographie abdominale - scintigraphie osseuse » à celle d'une association « TDM thoracoabdominale - scintigraphie osseuse » dans la détection des métastases à distance. Aucune de ces options ne peut donc à ce jour être privilégiée.

Les études retenues tendent à montrer des meilleures performances de la TEP-TDM au ¹⁸FDG pour la détection de métastases à distance en comparaison à la scintigraphie osseuse, la radiographie thoracique, l'échographie hépatique et la TDM (niveau de preuve C) mais des limitations méthodologiques réduisent la portée de ces conclusions.

D'autre part, des images douteuses peuvent nécessiter une confirmation par des examens complémentaires entraînant alors un risque de retarder inutilement la mise en route du traitement.

Ces éléments doivent être considérés dans la décision de réaliser ou non ces examens d'imagerie ainsi que l'impact psychologique sur la patiente qu'auraient des imageries inutiles.

Aucune étude ne permet d'évaluer l'impact qu'aurait la découverte précoce de métastases asymptomatiques sur l'évolution de la maladie.

Recommandations

Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de point d'appel clinique chez ces patientes.

En pratique, un bilan d'imagerie d'extension est recommandé :

- pour les tumeurs cT3-T4 ou cN+ (que les patientes reçoivent ou non un traitement systémique néoadjuvant)
- après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique confirmé

Le bilan de première intention peut reposer sur l'une des trois options suivantes :

- radiographie de thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse
- TDM thoracoabdominale et scintigraphie osseuse
- TEP-TDM au ¹⁸F DG

Intitulé de la question 3

Doit-on recommander la réalisation à titre systématique d'une IRM cérébrale en cas de tumeur avec surexpression de HER2 ?

Les tumeurs surexprimant HER2 semblent plus à risque de développer des métastases cérébrales au cours de leur évolution. Chez ces patientes, se pose donc la question d'un recours à une imagerie cérébrale systématique à la recherche de métastases occultes dans l'optique d'une prise en charge précoce.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 4 références (cf. annexes 1-2) [GABOS2006] [SOUGLAKOS2006] [THAM2006] [HEITZ2009].

► Synthèse des données

Aucune donnée de la littérature ne permettant d'estimer l'incidence des métastases cérébrales occultes au diagnostic en cas de tumeur surexprimant HER2 n'a été retrouvée. De même, aucune étude permettant de mesurer l'impact qu'aurait un diagnostic précoce sur l'évolution de la maladie n'a été identifiée.

Les études retenues ont permis d'établir un état des lieux des connaissances sur l'incidence des métastases cérébrales au cours de la maladie selon le statut HER2 et d'identifier des facteurs de risque indépendants de développer des métastases cérébrales.

❖ Incidence des métastases cérébrales au cours de la maladie selon le statut HER2

Trois études ont comparé l'incidence des métastases cérébrales chez des patientes surexprimant ou non HER2. Elles montrent un surrisque chez les patientes surexprimant HER2.

L'étude rétrospective de Heitz *et al.* a comparé 245 patientes avec une tumeur surexprimant HER2 à 284 patientes atteintes de tumeurs triples négatives et 1 912 patientes avec tumeur exprimant au moins un type de récepteur hormonal (Récepteur Œstrogène (RO) ou Récepteur à la Progestérone (RP))/HER2-. Après un suivi médian de 3,9 ans, les patientes surexprimant HER2 et les patientes triples négatives avaient une incidence de métastases cérébrales plus élevée que les autres patientes : 7,8 %, 6,7 % et 2,2 % respectivement (comparaison entre les tumeurs surexprimant HER2 *versus* les tumeurs triples négatives non significative ; comparaison des patientes surexprimant HER2 et triples négatives *versus* RO ou RP+/HER2- significative). Le temps médian d'apparition des métastases cérébrales était différent pour les trois groupes : 22 mois pour les patientes triples négatives, 30 mois pour les patientes surexprimant HER2 et 63,5 mois pour les patientes RO ou RP+/HER2-. Un traitement par trastuzumab a été administré à 26,9 % des patientes surexprimant HER2 en situation adjuvante et à 76 % lors d'une maladie récidivante. Les patientes recevant du trastuzumab en adjuvant ne semblaient pas plus à risque de développer des métastases cérébrales ; en revanche 63,2 % (12/19) des patientes traitées par trastuzumab en situation métastatique ont développé des métastases cérébrales [HEITZ2009].

L'étude rétrospective de Gabos *et al.* a comparé 363 patientes atteintes de tumeur HER2- à 301 patientes atteintes de tumeur surexprimant HER2. Après un suivi médian de 3,9 ans, cette étude a également mis en évidence une incidence de métastases cérébrales plus élevée chez les patientes surexprimant HER2 (9 % *versus* 1,9 % ; HR: 3,5 [1,4-8,7], p=0,006). Dans cette étude, 7,9 % (30/301) des patientes surexprimant HER2 ont reçu un traitement par trastuzumab en adjuvant dont une ayant développé secondairement des métastases cérébrales [GABOS2006].

L'étude rétrospective de Souglakos *et al.* a porté sur des patientes traitées ou non par taxane en adjuvant ou néoadjuvant. Après 3,5 ans de suivi, la fréquence de métastases cérébrales en cas de tumeurs mammaires surexprimant HER2 était de 36,5 % (27 sur 74) *versus* 6,3 % (16 sur 254) chez les patientes HER2-. Il est à noter que parmi les patientes surexprimant HER2, 58 % (43/74) avaient reçu du trastuzumab et 37,2 % (16/43) d'entre elles ont présenté des métastases cérébrales [SOUGLAKOS2006].

❖ Facteurs de risque de métastases cérébrales

Plusieurs études ont montré le rôle d'HER2 comme facteur de risque de développer des métastases cérébrales au cours de la maladie. D'autres facteurs ont été retrouvés, indépendamment du statut HER2.

Dans l'analyse multivariée de Heitz *et al.*, la surexpression de HER2 (HR=3,4 [3,1-10,9]), le statut triple négatif (HR=4,2 [2,3-7,6]), l'âge inférieur à 50 ans (HR=2 [1,2-3,5]), la taille de la tumeur (HR=1,9 [1,2-3,6]), et l'envahissement ganglionnaire (HR=2,4 [1,1-5,1]) ont été identifiés comme des facteurs de risque indépendants de développer des métastases cérébrales. Dans les analyses de sous-groupes de patientes surexprimant HER2 (n=245), ces 3 facteurs n'étaient plus considérés comme des facteurs de risque indépendants alors que dans les sous-groupes des patientes triples négatives ou surexprimant au moins un récepteur hormonal RH+/HER2-, l'âge et la taille de la tumeur étaient des facteurs de risque indépendants de métastases cérébrales [HEITZ2009].

Dans une analyse multivariée, Gabos *et al.* ont confirmé le rôle de la surexpression de HER2 (HR=3,5 [1,4-8,7]) et de la taille de la tumeur (T > 2 cm (HR=2,8 [1,2-6,2]) mais pas celui de l'envahissement ganglionnaire et ont mis en évidence le rôle protecteur du statut RO+ (HR=0,3 [0,1-0,6]) indépendamment du grade 2 ou 3 de la tumeur et de l'expression du récepteur à la progestérone [GABOS2006].

L'analyse multivariée, menée chez toutes les patientes confondues (regroupant les différents stades et types de la tumeur, n=1045) dans l'étude de Souglakos *et al.*, a confirmé le rôle de la surexpression de HER2 comme facteur de risque de métastases cérébrales (OR=29,4 [7,5-101,2]). Le stade de la tumeur (OR=0,23 [0,007-0,34]), les cellules circulantes Cytokératine 19 mRNA + (OR=8,3 [4-12,8]) ont également été identifiés indépendamment des autres facteurs étudiés (traitement par taxane, réponse au traitement systémique par exemple). Ce résultat était également obtenu dans le sous-groupe de patientes atteintes de cancer du sein présentant des métastases cérébrales comme seule manifestation de progression de la maladie (n=40) [SOUGLAKOS2006].

L'étude de Tham *et al.* a comparé les caractéristiques cliniques et biologiques de 383 patientes ayant eu des métastases cérébrales à 2 302 patientes avec métastases autres que cérébrales. Le rôle de la surexpression de HER2 n'a pas été retrouvé dans cette étude. Il est à noter qu'aucune patiente n'avait reçu de trastuzumab, mais l'âge au diagnostic (OR=0,98 [0,97-0,99]), la taille tumorale (taille comprise entre 2,1 et 5 cm; OR=1,5 [1,1-2], taille supérieure à 5,1 cm OR=1 [0,7-1,5]), le statut RO- (OR=2,8 [2,1-3,7]) et l'histologie canalaire en comparaison au lobulaire (OR=2,5 [1,1-5,5]) ont été identifiés comme facteurs de risque indépendants de développer des métastases cérébrales. D'autre part, dans le sous-groupe des patientes présentant des métastases cérébrales, 150 patientes pour lesquelles les métastases cérébrales étaient le premier site de récurrence ont été comparées à 233 patientes ayant des premières métastases ailleurs. Il a été montré que les tumeurs surexprimant HER2 n'avaient pas de surrisque de développer des métastases cérébrales comme premier site de rechute [THAM2006].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES

Les niveaux de preuve présentés dans ces conclusions tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées :

- le caractère rétrospectif, monocentrique et parfois exploratoire [HEITZ2009] des études retenues limitent la portée de leur conclusion ;
- les populations analysées et les prises en charge thérapeutiques ne sont pas toujours bien décrites ;
- le statut HER2 des patientes incluses dans les études n'a pas été déterminé systématiquement, pouvant entraîner un biais de sélection ;
- les deux analyses multivariées de l'étude de Souglakos *et al.* regroupent d'une part toutes les patientes, quel que soit le stade et le type de tumeur, et d'autre part portent sur un petit échantillon de patientes (n=40) ;
- dans l'étude de Tham *et al.*, les analyses portant sur les patientes avec métastases cérébrales comme première manifestation sont à considérer avec précaution, car ces patientes avaient également d'autres sites de métastases concomitantes.

► Conclusions de la littérature et discussion

Trois études sur quatre ont mis en évidence la valeur prédictive du statut HER2 sur le risque de développer des métastases cérébrales au cours de l'évolution de la maladie (niveau de preuve C). Les études retenues ont décrit, après 4 ans de suivi, une fréquence de métastases cérébrales plus élevée chez les patientes surexprimant HER2 que les patientes HER2-, variant de 7,8 % à 36,5 %. Mais le trastuzumab ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, certains auteurs soulèvent l'hypothèse qu'il permettrait un meilleur contrôle de la maladie systémique sur les autres sites métastatiques, laissant ainsi la possibilité aux métastases cérébrales d'apparaître. L'estimation de l'incidence des métastases cérébrales chez les patientes traitées par trastuzumab pourrait donc être biaisée et ici surestimée.

En outre, ces estimations, faites à distance du diagnostic, ne présument pas de ce risque au moment du bilan initial. Aucune donnée de la littérature ne permet d'estimer l'incidence des métastases cérébrales asymptomatiques au diagnostic chez les patientes atteintes de tumeur surexprimant HER2 ni de mesurer l'impact qu'aurait un diagnostic précoce sur l'évolution de la maladie, ne justifiant pas la réalisation d'une IRM systématique.

Par ailleurs, l'âge jeune, la taille de la tumeur et l'absence de récepteurs aux œstrogènes augmentent également le risque de développer des métastases cérébrales. Ces facteurs sont indépendants du statut HER2 et ne permettent donc pas d'isoler de sous population encore plus à risque (niveau de preuve C).

Recommandations

La réalisation d'une IRM cérébrale systématique, dans le cadre du bilan initial, chez des patientes asymptomatiques atteintes de tumeurs surexprimant HER2 n'est pas justifiée.

RADIOTHÉRAPIE

Intitulé de la question 4

Quelles sont les indications de la surimpression du lit tumoral (ou *boost*) ?

Après une chirurgie conservatrice du sein, la radiothérapie adjuvante de la glande mammaire est systématique. La revue de la littérature a pour objectif de préciser les bénéfices et risques associés à une surimpression du lit tumoral (*boost*) et d'en préciser ses indications.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 10 références (cf. annexes 1-2) :

- **efficacité de la surimpression** : [ROMESTAING1997] [BARTELINK2001] [POLGAR2002] [BARTELINK2007] [POORTMANS2009] [JONES2009] [WERKHOVEN2011] ;
- **toxicité** : [VRIELING2000] [COLLETTE2008] [MURPHY2011].

► Synthèse des données

❖ Résultats sur le taux de récurrence locale

L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a conduit un essai (« *boost versus no boost trial* ») chez 5 318 patientes atteintes de tumeur T1-2, N0-1, M0 traitées par chirurgie conservatrice (berges saines), curage axillaire et irradiation totale du sein de 50 Gy. Ces patientes ont été randomisées pour recevoir ou non une surimpression de 16 Gy. Seuls 2 % (107/5318) des patientes étaient âgées de plus de 70 ans [BARTELINK2001] [BARTELINK2007]. Cet essai a mis en évidence l'efficacité du *boost* sur le risque de récurrence locale après 10,8 ans de suivi médian (incidence cumulée à 10 ans de 6,2 % [4,9 % - 7,5 %] *versus* 10,2 % [8,7 % - 11,8 %], $p < 0,0001$ – $HR_{univarié} = 0,6$ [0,5-0,8]) (cf. tableau 9). Il a par ailleurs été montré que ce bénéfice était maintenu, quel que soit l'âge de la patiente. Le risque de récurrence étant plus élevé chez les femmes jeunes, le bénéfice absolu est donc plus important chez celles-ci (cf. tableau 9) [BARTELINK2007].

Tableau 9. Bénéfice du *boost* selon l'âge de la patiente [BARTELINK2007]

Incidence cumulative de récurrence ipsilatérale à 10 ans	Sans <i>Boost</i>	Avec <i>Boost</i>	Réduction absolue
Patientes âgées de ≤ 40 ans (n= 449)	23,9 %	13,5 %	10,4 %
Patientes âgées de [41-50] ans (n= 1334)	12,5 %	8,7 %	3,8 %
Patientes âgées de [51-60] ans (n= 1803)	7,8 %	4,9 %	2,9 %
Patientes âgées de > 60 ans (n= 1732)	7,3 %	3,8 %	3,5 %

Deux autres essais ont également montré le bénéfice de la surimpression sur le contrôle local après 5,3 ans et 3,3 ans de suivi médian (respectivement $RR=0,4$ [0,2-1,02], $p=0,05$ [POLGAR2002] et $RR=0,3$ [0,1-0,9] [ROMESTAING1997]). L'essai de Polgar *et al.* a évalué l'effet d'une surimpression du lit tumoral de 16 Gy en comparaison à une irradiation de 50 Gy seule chez respectivement 104 et 103 patientes atteintes d'une tumeur T1-2, N0-1 et traitées par chirurgie conservatrice (cf. tableau 10). Dans cet essai, il y avait 6,7 % de marges positives dans le bras *boost* et 9,7 % dans le bras sans *boost*

[POLGAR2002]. L'essai randomisé contrôlé de Romestaing *et al.* a évalué l'efficacité d'une surimpression (10 Gy) en comparaison au schéma standard seul (50 Gy en 25 fractions) chez 1 024 patientes atteintes d'une tumeur de 3 cm ou moins, après chirurgie conservatrice (berges saines), curage axillaire et irradiation du sein entier de 50 Gy (cf. tableau 10) [ROMESTAING1997].

Par ailleurs, l'effet du *boost* a été analysé dans des sous-groupes de facteurs de risque de récurrence dans le cadre d'études rétrospectives. Ces études ont suggéré que le bénéfice relatif du *boost* reste indépendant des autres facteurs pronostiques (grade, présence d'un contingent canalaire *in situ*, état des berges, traitements systémiques associés, âge de la patiente et taille tumorale) [WERKHOVEN2011] [JONES2009].

Dans un autre essai de l'EORTC (« *boost versus no boost trial* »), 251 patientes atteintes de tumeurs T1-2, N0-1, M0 traitées par chirurgie conservatrice, curage axillaire et irradiation de la glande mammaire de 50 Gy, mais avec des berges atteintes, ont été randomisées pour recevoir un *boost* de 10 Gy (n=126 patientes) ou un *boost* de 26 Gy (n=125 patientes). Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les deux doses en termes d'efficacité sur le contrôle local à 10 ans (contrôle local à 10 ans : HR=0,83 [0,43-1,57], p>0,1) (cf. tableau 10) [POORTMANS2009].

❖ Effets indésirables et résultats esthétiques

Facteurs de risque de fibrose mammaire

Les études ont également évalué la toxicité de la surimpression et les deux essais de l'EORTC montrent qu'augmenter dose d'irradiation entraîne plus de fibrose modérée à sévère.

Le risque de fibrose mammaire augmente significativement avec la dose totale d'irradiation utilisée (incidence cumulée de fibrose sévère à 10 ans : 1,6 % [1,0-2,3] sans *boost versus* 4,4 % [3,5-5,7] avec *boost* de 16 Gy, p<0,0001, incidence cumulée de fibrose modérée à sévère à 10 ans : 13,2 % [11,5-15] sans *boost versus* 28,1 % [27,6-28,6] avec *boost* de 16 Gy, p<0,0001) (cf. tableau 11) [BARTELINK2007].

Une augmentation non statistiquement significative de l'incidence des effets secondaires (fibrose, nécrose et réactions cutanées) a été mise en évidence pour les patientes ayant reçu un *boost* dans l'étude de Polgar *et al.* [POLGAR2002].

L'étude de Poortmans *et al.* a montré une augmentation significative de l'incidence cumulée de fibrose modérée et sévère dans le groupe de patientes ayant reçu un *boost* de 26 Gy en comparaison au *boost* 10 Gy (cf. tableau 11) [POORTMANS2009].

A partir de l'essai de l'EORTC des patientes avec berges saines, Collette *et al.* ont identifié d'autres facteurs de risque de fibrose à 10 ans en plus de la dose totale d'irradiation (HR=1,1 [1,1-1,2], p=0,0004) : l'énergie de l'irradiation (Rayons X > 6 MV *versus* 6 MV): HR=2,2 [1,6-3], p<0,0001, la présence d'un hématome postopératoire (HR=1,8 [1,3-2,5], p=0,002) et la chimiothérapie (HR=1,8 [1,1-2,8], p=0,04) [COLLETTE2008].

Une étude rétrospective portant sur 3 186 patientes traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie a évalué les facteurs de risque de fibrose et les facteurs prédictifs du résultat esthétique après une irradiation de 46 à 50 Gy complétée d'une surimpression du lit tumoral de 10 à 18 Gy, avec ou sans irradiation axillaire. Les patientes étaient atteintes de cancer du sein infiltrant (81 %), principalement de stade T1-2 (87 %) et N0 (79 %). Les résultats ont montré que l'usage de l'irradiation à intensité modulée (HR=2,1 [1,3-3,3], p=0,001), le tamoxifène (HR=1,4 [1,0-2,1], p=0,05), la taille du bonnet (HR=1,3 [1-1,5], p=0,01), ainsi que l'énergie des électrons (> 12MeV *versus* ≤ 10MeV: HR=1,1 [1,0-1,1], p=0,002) constituaient des facteurs de risque indépendants de fibrose à 10 ans. L'impact de la chimiothérapie (concomitante ou non) n'a pas été trouvé dans cette étude [MURPHY2011].

Résultats esthétiques

Deux études ont montré que la surimpression est un des facteurs indépendants parmi d'autres (volume d'excision par exemple) du résultat esthétique [VRIELING2000] [MURPHY2011].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES

Les niveaux de preuve présentés dans ces conclusions tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées :

- les essais de l'EORTC sont considérés comme de bonne qualité méthodologique. Toutefois l'essai de l'EORTC réalisé chez des patientes avec berges atteintes, repose sur un petit nombre de sujets (un tiers de l'objectif initial), pouvant entraîner un manque de puissance ;
- l'essai de Polgar *et al.* est limité par la taille de l'effectif et le caractère intermédiaire de l'analyse publiée ;
- les résultats de l'essai randomisé de Romestaing *et al.* ont été obtenus après seulement 3,3 ans de suivi médian ;
- les résultats des études rétrospectives de Jones *et al.* et de Werkhoven *et al.*, sont issus du sous-groupe des patientes de l'essai de l'EORTC considérées en berges saines pour lesquelles une revue anatomopathologique centralisée des berges (soit 30 %, 1 616/5 318 des patientes) a été réalisée. Dans l'étude de Collette *et al.*, le degré de fibrose a été évalué en connaissance du traitement reçu. Ce manque d'objectivité peut avoir biaisé l'évaluation dans un sens ou dans l'autre ;
- les conclusions de l'étude de Murphy *et al.* sont limitées par la nature rétrospective de l'étude et l'hétérogénéité des modalités d'évaluation du résultat esthétique (par la patiente ou par le médecin).

► Conclusions de la littérature et discussion

L'efficacité d'une surimpression a été mise en évidence sur le contrôle local de la maladie en cas de tumeurs réséquées en berges saines (niveau de preuve B1). L'efficacité d'une surimpression de 16 Gy est à ce jour mieux évaluée que celle de 10 Gy.

La réduction absolue de risque de récurrence locale est d'autant plus élevée que l'âge est jeune (niveau de preuve B1), l'indication devrait donc être considérée au regard de l'âge.

Aucune donnée spécifique aux patientes de plus 70 ans n'est disponible.

Le bénéfice de la surimpression est cependant pondéré par le risque de fibrose, augmentant avec la dose d'irradiation (niveau de preuve B2). Ce bénéfice n'a été étudié qu'au travers d'études ayant utilisé d'anciennes techniques d'irradiation et uniquement des techniques de radiothérapie non conformationnelle pour les essais de l'EORTC. Les nouvelles techniques d'irradiation devraient permettre de réduire le risque de fibrose et d'améliorer les résultats esthétiques.

Recommandations

Une surimpression du lit tumoral de 16 Gy est recommandée après une chirurgie conservatrice et irradiation mammaire de 50 Gy.

L'absence de cette surimpression peut se discuter après 70 ans, les données de la littérature ne permettant pas d'évaluer le bénéfice du *boost* au-delà de cet âge.

Tableau 10. Essais randomisés contrôlés évaluant l'efficacité de la surimpression (ou « boost »)

Référence	Effectif	Suivi médian	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schéma d'irradiation	Contrôle local
[BARTELINK2007] Essai EORTC 22881-10882	2657 2661 5318 TOT	10,8 ans	âge médian : 55 ans 30,9 % > 60 ans (bc) ; 34,2 % > 60 ans (be) chir conservatrice (résection microscopique complète) + CA, T1-2, N0-1 M0 10,7 % CT seule ; 16,5 % HT seule	Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr (bc) Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr + Boost 16 Gy/8 fr ou implant d'iridium 192 à 0,5 Gy/h (be)	Risque de récurrence locale à 10 ans (incidence cumulée) [IC 95%]: 10,2 % [8,7 % - 11,8 %] vs 6,2 % [4,9 % - 7,5 %], p<0,0001 HR* = 0,6 [IC 99% :0,5-0,8], p<0,0001
[POLGAR2002] Analyse intermédiaire Essai Breast Boost	103 104 207 TOT	5,3 ans	âge moyen 54 ans chir conservatrice + CA T1-2, N0-1 17,9 % CT seule ; 17,9 % HT seule	Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr (bc) Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr + Boost 16 Gy par électron ou 12-14,25 Gy par curiethérapie (be)	Contrôle local à 5 ans*: 84,9 % vs 92,7 %, p = 0,049 vs RR = 0,4 [IC 95% : 0,2-1,0]
[ROMESTAING1997]	503 521 1024 TOT	3,3 ans	âge médian : 52,9 ans (bc) et 53,5 ans (be) 100 % tumeurs ≤ 3cm 29,8 % tumeurs ≤ 1 cm chir conservatrice + CA ± curage CMI berges saines : 97,8 % (bc) et 97,5 % (be) 21,8 % CT ; 30,4 % HT ;	Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr (bc) + irradiation supraclaviculaire 27,8 % + irradiation CMI 45,1 % + irradiation axillaire 0,8 % Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr + Boost 10 Gy par électrons 9 ou 12MeV+ irradiation supraclaviculaire 31,9 % + irradiation CMI 48,8 % + irradiation axillaire 0,8 % (be)	Risque de Rechute locale à 5 ans* [IC 95%]: 4,5 % [2,7-7,4] vs 3,6 % [1,8-7,1], p = 0,04
[POORMANS2009] Essai EORTC 22881-10882	126 125 251 TOT	10,8 ans	âge médian : 54 ans 29,4 % > 60 ans ; 30,4 % > 60 ans chir conservatrice (résection microscopique incomplète) + CA, T1-2, N0-1 M0 14 % CT seule ; 17 % HT seule	Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr + Boost 10 Gy/5 fr ou implant d'iridium 192 à 0,5 Gy/h Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr + Boost 26 Gy/13 fr ou implant d'iridium 192 à 0,5 Gy/h	Risque de récurrence locale à 10 ans (incidence cumulée) [IC 95%]: 17,5 % [10,4-24,6] vs 10,8 % [5,2-16,4] HR* = 0,8 [IC95 %: 0,4-1,6]

bc : bras expérimental ; bc : bras contrôle ; CA: Curage Axillaire ; chir : chirurgie ; CMI : chaîne mammaire interne ; CT : chimiothérapie ; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; fr : fractions ; IC 95% : intervalles de confiance à 95% ; Gy : Grays ; HT : hormonothérapie ; ns : non significatif ; vs : versus ; ° = modèle de Cox non ajusté ; * = Test du log Rank

Tableau 11. Incidence de fibrose sévère observée

Référence	Incidence de fibrose sévère
[BARTELINK2007]	à 10 ans : (échelle 4 points) 1,6 % [IC 99% :1,0 % -2,3 %] vs 4,4 % [IC 99% : 3,5 % -5,7 %], p<0,0001
[POORTMANS2009]	à 10 ans: (échelle 4 points) 3,3 % [IC95% :1,1 % - 6,5 %] vs 14,4 % [IC95% 8,0 % -20,7 %], p = 0,002
[POLGAR2002]	à 5 ans *: (échelle RTOG/EORTC) fréquences observées de fibrose de grades 2 à 3 : 4,9 % vs 9,7 %, p = ns

⌘ = Test de Gray ; ns : non significatif ; *= Test exact de Fisher ; vs : versus

Intitulé de la question 5

Quelles sont les indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné ?

Le traitement conservateur du sein repose sur une chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie adjuvante. Celle-ci implique 25 séances de radiothérapie sur 5 semaines selon le schéma actuel de référence (50 Gy en 25 fractions) où une surimpression du lit opératoire (*boost*) peut également être indiquée. Le développement de l'irradiation hypofractionnée (ou réduction du nombre de fractions et de la dose totale délivrée) permettrait de proposer aux patientes des traitements moins contraignants. Mais l'irradiation du sein, selon ce mode, ne peut être envisagée qu'à la condition que l'effet du traitement sur le contrôle locorégional et sur la survie soit identique au schéma standard, sans augmentation des effets secondaires, ni préjudice esthétique. En effet, la réduction du nombre de séances de radiothérapie implique d'augmenter la dose délivrée par chaque fraction. Une revue de la littérature a été réalisée afin d'estimer les bénéfices et risques de l'hypofractionnement et de dégager ses éventuelles indications.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 11 références (cf. annexes 1-2) :

- efficacité du schéma hypofractionné : [WHELAN2002] [ORTHOLAN2005] [OWEN2006] [BENTZEN2008] [BENTZEN2008A] [JAMES2008] [KIROVA2009] [CUTULI2009] [WHELAN2010] ;
- effets secondaires du schéma hypofractionné : [YARNOLD2005] [OWEN2006] [JAMES2008] [HOPWOOD2010] [WHELAN2010].

► Synthèse des données

Quatre essais randomisés publiés entre 2002 et 2010 ont évalué l'efficacité de schémas hypofractionnés par rapport au schéma d'irradiation standard de 50 Gy en 25 fractions. Il s'agit d'essais de non-infériorité ayant inclus au total plus de 7 000 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique, opérables (un essai canadien, un essai pilote anglais RMH/GOC et les essais START A et START B). Les caractéristiques des patientes incluses dans ces essais sont présentées dans le tableau 12.

Par ailleurs, 3 études rétrospectives ont décrit l'effet du schéma hypofractionné spécifiquement chez les patientes âgées de plus de 70 ans (cf. tableau 14).

❖ Résultats sur le taux de récurrence

Récurrence locale

Les résultats à 5 et 10 ans des essais randomisés ne montrent pas de différence significative sur la récurrence locale entre les bras contrôles et expérimentaux (cf. tableau 13).

Les analyses en sous-groupes réalisées dans l'essai canadien montrent que l'efficacité du traitement hypofractionné (42,5 Gy en 16 fractions) n'est pas statistiquement différente de celle du bras contrôle, quel que soit l'âge des patientes, la taille de la tumeur, le statut des récepteurs hormonaux et l'administration ou non d'un traitement systémique adjuvant. En revanche, le protocole hypofractionné semble moins efficace dans le sous-groupe des patientes présentant une tumeur de grade 3 (incidence cumulée des récurrences locales à 10 ans de 15,6 % dans le bras expérimental *versus* 4,7 % dans le bras contrôle ; $p=0,01$) (cf. tableau 13) [WHELAN2010]¹³.

13 Haviland et al. ont mené une méta-analyse des essais START A, START B et de l'essai anglais pilote RMH/GOC et n'ont pas retrouvé ce résultat. Le grade de la tumeur ne semble pas avoir d'incidence sur l'efficacité de l'hypofractionnement sur la rechute locorégionale : HR poolé grades 1 et 2 = 1,3 [0,9-1,9] et HR poolé grade 3 = 0,8 [0,6-1,2]. Lettre à l'éditeur, Yarnold JR N Eng J Med 2010 ; 362 :1843.

Récidive locorégionale

Les résultats à 5 ans sur le risque de rechute locorégionale ne montrent aucune différence significative entre le schéma d'irradiation standard (50 Gy en 25 fractions) et les schémas hypofractionnés évalués, où les taux de récidive locorégionale à 5 ans varient de 2,2 % à 5,2 % pour les essais START A et B (cf. tableau 13) [BENTZEN2008] [BENTZEN2008A].

Récidive à distance et survie

Les taux de récidive à distance à 5 ans rapportés dans les essais START A et START B ne sont pas significativement différents entre le schéma standard et les schémas hypofractionnés, à l'exception du schéma 40 Gy en 15 fractions pour lequel le taux de récidive à distance est inférieur à celui du groupe contrôle (7,6 % *versus* 10,2 % ; $p=0,01$) (cf. tableau 13) [BENTZEN2008] [BENTZEN2008A].

Les résultats de l'essai pilote anglais et de l'essai canadien ont été intégrés dans la méta-analyse de la Cochrane Collaboration montrant également que les schémas hypofractionnés n'affectent pas la survie globale à 5 ans (RR poolé = 1 [0,8-1,2]) [JAMES2008].

❖ Patientes âgées de plus de 70 ans

Plusieurs études rétrospectives concernant les patientes âgées (70 ans) ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les schémas hypofractionnés et conventionnels (cf. tableau 14).

L'étude sur les patientes âgées de Kirova *et al.* n'a pas mis en évidence de différence entre les survies sans récidive locorégionale à 5 et 7 ans (respectivement 95 % et 93 % pour le schéma conventionnel *versus* 94 % et 91 % pour le schéma hypofractionné) [KIROVA2009].

De même, le taux de récidive locorégionale à 5 ans des patientes traitées par hypofractionnement (3,7 %) était similaire au taux de récidive des patientes traitées par le schéma conventionnel (2,7 %) dans l'étude de Cutuli *et al.* [CUTULI2009]. Le taux de rechute locale de l'étude d'Ortholan *et al.* était de 2,3 % (ces événements survenant chez des patientes n'ayant pas reçu de *boost*) et le taux de survie sans maladie était de 80 % à 5 ans et 71,5 % à 10 ans parmi les patientes âgées traitées par hypofractionnement (pas de groupe contrôle dans cette étude) [ORTHOLAN2005].

❖ Effets indésirables et résultats esthétiques

L'échelle utilisée dans l'essai canadien pour mesurer les effets indésirables était celle du RTOG/EORTC, l'essai anglais pilote et les essais START A et B ont respectivement utilisé une échelle à 4 points et à 3 points spécifiquement conçue pour l'essai. Malgré cette hétérogénéité de mesure, les résultats de toxicité aiguë et à long terme des essais canadien et anglais pilotes ont été combinés dans une méta-analyse publiée en 2008 par la Cochrane Collaboration. La toxicité à long terme sur les tissus sous-cutanés n'a pas statistiquement été différente entre les schémas hypofractionnés et le schéma standard à 50 Gy en 25 fractions (RR poolé=1,00 [IC 95% : 0,8-1,3]) [JAMES2008].

Les effets cutanés ont été évalués dans l'essai canadien et aucune toxicité sévère (grade 4) n'a été observée, ni dans le bras contrôle, ni dans le bras expérimental. La modification de l'aspect cutané évaluée n'a pas non plus été différente entre le bras contrôle (50 Gy/25 fr) et le bras expérimental (42,5 Gy/16 fr) [WHELAN2010].

Dans l'essai anglais RMH/COG, les effets de l'irradiation du schéma 42,9 Gy /13 fr sur l'aspect du sein ont été significativement moins bons à 10 ans que le schéma standard ou de 39 Gy/13 fr [YARNOLD2005].

Parmi les 4 451 patientes incluses dans les essais START A et START B, 2 208 (81 %, 1 129 patients et 1 079 patientes respectivement) ont été incluses dans une étude sur les effets indésirables à long terme et la qualité de vie. Les taux de modifications de l'aspect cutané (effets marqués et modérés)

ont été moindres dans les groupes de patientes recevant une dose totale de 39 Gy et de 40 Gy par rapport au groupe normofractionné (HR=0,6 [0,5-0,8], HR=0,8 [0,6-1], respectivement). En revanche, aucune différence significative n'a été observée pour le groupe de patientes qui a reçu une dose totale de 41,6 Gy [HOPWOOD2010].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES

Les niveaux de preuve présentés dans ces conclusions tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées :

- les différentes études retenues sont difficilement comparables entre elles. En effet, les critères d'inclusion des patientes (atteinte ganglionnaire, taille et grade de la tumeur), les prises en charge par chirurgie et les traitements systémiques sont différents ;
- dans les essais, les données ne permettent pas de conclure sur certains sous-groupes de patientes :
 - ✓ en cas d'indication d'un *boost* : trois essais sur quatre ont utilisé un *boost* en plus de l'irradiation normo ou hypofractionnée, dans des proportions variables, sans que les indications aient toujours été précisées ;
 - ✓ en cas d'indication de radiothérapie ganglionnaire : dans tous ces essais, une minorité de patientes a reçu une radiothérapie ganglionnaire (respectivement 0 % pour l'essai canadien, 21 % pour l'essai pilote anglais RMH/GOC, entre 13 et 16 % pour l'essai START A et 7 % pour l'essai START B) ;
 - ✓ en cas d'indication d'une chimiothérapie : dans tous ces essais, une minorité de patientes a reçu une chimiothérapie (respectivement 11 % pour l'essai canadien, 13,9 % pour l'essai pilote anglais, 35,5 % pour l'essai START A et 22,2 % pour l'essai START B) ;
 - ✓ en cas d'indication d'une mastectomie : dans tous ces essais, une minorité de patientes a été traitée par mastectomie (respectivement aucune pour l'essai canadien et l'essai pilote anglais RMH/GOC, 15 % pour l'essai START A et 8 % pour l'essai START B).
- les essais randomisés START A et START B ainsi que l'analyse d'Hopwood *et al.*, la méta-analyse de Jones *et al.*, et l'essai canadien publié par Whelan *et al.*, sont de bonne qualité méthodologique. L'analyse de sous-groupe des patientes atteintes de tumeur de grades 3 de l'essai canadien est exploratoire ce qui limite la portée de sa conclusion ;
- les essais ont un recul court (entre 5,1 ans et 9,7 ans), à l'exception de l'essai canadien (recul de 12 ans) ;
- l'essai pilote anglais RMH/GOC a été arrêté prématurément et le nombre de sujets nécessaires initialement calculé n'a pas été atteint, entraînant une perte de puissance. De plus, la qualité de la randomisation n'est pas précisée, les caractéristiques des patientes par groupe de traitement n'étant pas renseignées ;
- les études portant sur les patientes âgées présentent des limites méthodologiques. Outre leur caractère rétrospectif, elles portent sur un petit nombre de patientes et l'attribution d'un schéma d'irradiation n'était pas randomisé mais décidé par le clinicien. L'étude d'Ortholan *et al.* n'a pas de bras comparateur ;
- l'analyse de la toxicité est rendue difficile par l'utilisation de différentes échelles esthétiques (RTOG/EORTC, échelle 3 ou 4 points), la disparité des critères d'évaluation et de l'évaluateur (infirmière, patient, ou médecin). La lecture en aveugle ne semble pas avoir été systématique, entraînant un biais potentiel.

► Conclusions de la littérature et discussion

Après chirurgie conservatrice, l'hypofractionnement n'apparaît pas moins efficace sur le contrôle local, ni plus toxique que le schéma normofractionné dans les populations étudiées (majoritairement âgées de 50 ans et plus).

Parmi les schémas évalués, tous ne sont pas équivalents : les schémas 42,5 Gy/16 fr sur 22 jours, 41,6 Gy/13 fr sur 5 semaines et 40 Gy/15 fr sur 3 semaines sont non inférieurs au schéma normofractionné (niveau de preuve B1). Le schéma 39 Gy/13 fr semble moins efficace que le schéma normofractionné (niveau de preuve B1) et le schéma 42,9 Gy en 13 fr semble être plus toxique à 10 ans (niveau de preuve B1).

Dans le cas particulier des patientes âgées de plus de 70 ans, les études rétrospectives suggèrent une équivalence entre le schéma hypofractionné de 32,5 Gy/5 fr mono-hebdomadaire et le schéma normofractionné (niveau de preuve C).

D'après les données disponibles, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité d'un schéma hypofractionné dans les sous-groupes de patientes ayant eu une irradiation ganglionnaire, une chimiothérapie adjuvante, une mastectomie. Quand il existe une indication pour le *boost*, les données ne permettent pas de préciser le bénéfice de l'hypofractionnement, ou encore les modalités de réalisation du *boost* (dose et fractionnement).

Recommandations

À ce jour, l'hypofractionnement n'est pas recommandé en cas de chimiothérapie adjuvante, ou après mastectomie ou irradiation ganglionnaire associée.

Il est en revanche à considérer chez les femmes de plus de 50 ans, en cas de tumeurs T1, T2, pN0, RH+, qui ne sont pas de haut grade histopronostique, en l'absence d'embolies vasculaires péritumoraux et après résection en berges saines.

Quand l'hypofractionnement est proposé, les données ne permettent pas de conclure quant au bénéfice du *boost* et ses modalités de réalisation (dose et fractionnement).

Les schémas hypofractionnés suivants peuvent être utilisés : 42,5 Gy/16 fr sur 22 jours, 41,6 Gy/13 fr sur 5 semaines et 40 Gy/15 fr sur 3 semaines.

En raison d'une augmentation de la dose par fraction, une vigilance particulière doit être apportée pour limiter la dose cardiaque, pulmonaire et assurer l'homogénéité des doses au sein du volume cible.

Tableau 12. Description des essais randomisés évaluant les schémas d'irradiation hypofractionnés

Référence	Suivi médian	Effectif	Caractéristiques des patientes	Traitement chirurgical	Traitement systémique	Schéma d'irradiation	Durée de l'irradiation	Volumes d'irradiation % d'irradiation ganglionnaire
[WHELAN2002] [WHELAN2010] Essai canadien multicentrique 1993/1996	12 ans	612 622 1234 TOT	âge moyen : 57,2 ans 75,3% ≥ 50 ans 100 % pT1-2 pN0 M0 34,5 % Grade 1 39 % Grade 2 19 % Grade 3	100 % CC	48 % aucun 41 % Tam 11 % CT	50 Gy / 25fr 42,5 Gy / 16fr	5 semaines 22 jours	Irradiation du sein entier 0 % de <i>boost</i> 0 % RT Gg
[OWEN2006] Multicentrique Essai pilote anglais 1986/1998	9,7 ans	470 466 474 1410 TOT	âge moyen : 54,5 ans 70% ≥ 50 ans 93,5 % T1-2 67,3 % pN0 -	100 % CC	20,5 % aucun 65,1 % Tam 2,8 % CT 11,1 % Tam + CT 0,5 % autres	50 Gy / 25fr 42,9 Gy / 13fr 39 Gy / 13fr	5 semaines 5 semaines 5 semaines	Irradiation du sein entier + 74 % <i>boost</i> + 75 % <i>boost</i> + 74 % <i>boost</i> 21 % RT Gg (détail par schéma d'irradiation non précisé)
[BENTZEN2008] START A trial multicentrique 1999/2002	5,1 ans	749 750 737 2236 TOT	âge moyen : 57,2 ans 77,3% ≥ 50 ans 74,6 % T1-2 69,2 % pN0 20,4 % Grade 1	85 % CC 15 % M	7,7 % aucun 54,1 % Tam 11 % CT 24,5 % Tam + CT 2,1 % autres	50 Gy / 25fr 41,6 Gy / 13fr 39 Gy / 13fr	5 semaines 5 semaines 5 semaines	Irradiation du sein entier + 60,4 % <i>boost</i> + 16,3 % RT Gg + 61 % <i>boost</i> + 13,2 % RT Gg + 60,5 % <i>boost</i> + 13,2% RT Gg
[BENTZEN2008A] START B trial multicentrique 1999/2001	6 ans	1105 1110 2215 TOT	âge moyen : 57,4 ans 79,5% ≥ 50 ans 75,4 % T1-2 73,8 % pN0 28 % Grade 1	92 % CC 8 % M	3,8 % aucun 71,9 % Tam 7 % CT 15,2 % Tam + CT 1,2 % autres	50 Gy / 25fr 40 Gy / 15fr	5 semaines 3 semaines	Irradiation du sein entier + 41,4 % <i>boost</i> + 7,1 % RT Gg + 43,8 % <i>boost</i> + 7,4 % RT Gg

CC : chirurgie conservatrice ; CT : chimiothérapie; fr : fractions; Gy: Grays ; Gg = axillaire +/- supra claviculaire +/- CMI ; M : mastectomie ; Tam : tamoxifène

Tableau 13. Résultats des essais randomisés évaluant les schémas d'irradiation hypofractionnés

Critères de jugement/Référence	[JAMES2008]	[WHELAN2010]	[OWEN2006]	[BENTZEN2008] START A trial	[BENTZEN2008A] START B trial
Survie sans récurrence locale 5 ans		50 Gy/25 fr : 96,8 % 42,5 Gy/16 fr : 97,2 % (ns)			
Survie globale à 5 ans [IC 95%]	RR = 0,97 [0,8-1,2]				
Survie globale à 10 ans		50 Gy/25 fr : 84,4 % 42,5 Gy/16 fr : 84,6 % (ns)			
Récurrence locale à 5 ans [IC 95%]			50 Gy/25 fr: 7,9 % [5,4-10,4] † 42,9 Gy/13 fr: 7,1 % [4,6-9,5] (ns) 39 Gy/13 fr: 9,1 % [6,4-11,7] (ns)	50 Gy/25 fr: 3,2 % [1,9-4,6] 41,6 Gy/13 fr: 3,2 % [1,9-4,5] (ns)* 39 Gy/13 fr: 4,6 % [3,0-6,2] (ns)*	50 Gy/25 fr: 3,3 % [2,2-4,4] † 40 Gy/15 fr: 2,0 % [1,1-2,8] (ns)
Récurrence locorégionale à 5 ans [IC 95%]				50 Gy/25 fr: 3,6 % [2,2-5,1] 41,6 Gy/13 fr: 3,5 % [2,1-4,3] (ns)* 39 Gy/13 fr: 5,2 % [3,5-6,9] (ns)*	50 Gy/25 fr: 3,3 % [2,2-4,5] † 40 Gy/15 fr: 2,2 % [1,3-3,1] (ns)
Récurrence à distance à 5 ans [IC 95%]				50 Gy/25 fr: 9,8 % [7,5-12,0] 41,6 Gy/13 fr: 9,5 % [7,3-11,7] (ns)* 39 Gy/13 fr: 11,9 % [9,5-14,4] (ns)*	50 Gy/25 fr: 10,2 % [8,4-12,1] 40 Gy/15 fr: 7,6 % [6,0-9,2] p = 0,01
Récurrence locale à 10 ans [IC 95%]		50 Gy/25 fr : 6,7 % 42,5 Gy/16 fr : 6,2 % (ns) Analyses de sous-groupe : Gr1 : HR = 0,7 [0,3-1,6] Gr2 : HR = 0,6 [0,3-1,1] Gr3 : HR = 3,1 [1,2-7,8]	50 Gy/25 fr: 12,1 % [8,8-15,5] 42,9 Gy/13 fr: 9,6 % [6,7-12,6] (ns) 39 Gy/13 fr: 14,8 % [11,2-18,3] (ns) 9,6 % vs 14,8 % (test du X ² , p = 0,027)		

*:Test de Wald; †: Test du log Rank; IC 95% : intervalles de confiance à 95% ; Gr: Grade; HR : hazard ratio ; ns : non significatif ; RR : risque relatif

Tableau 14. Résultats d'études rétrospectives évaluant des schémas d'irradiation hypofractionnés chez les patientes âgées

Référence	Suivi médian	Effectif, % schéma HYP	Caractéristiques des patientes	Schéma d'irradiation	Volumes d'irradiation, % d'irradiation ganglionnaire	Résultats à 5 ans	Résultats à 10 ans
[KIROVA2009]	7,8 ans	367 50 (14 %) schéma HYP	80 ans d'âge médian 100 % ≥ 70 ans 100 % chir conservatrice pT1-2 N0-1 M0 Ptes avec le schéma HYP : + âgées - bon PS - de CA réalisé	50 Gy/25 fr 32,5 Gy/5 fr	+ <i>boost</i> si indiqué + RT Gg si indiquée Pas de <i>boost</i>	Survie sans récurrence loco-régionale à 7 ans: HR : 2 [IC 95% :0,6-6,9] Survie cancer spécifique à 7 ans : HR : 2,9 [IC 95 % :0,7-11,8] Survie sans rechute à distance à 7 ans: HR : 0,4 [IC 95 % :0,05-3]	
[CUTULI2009]	5,4 ans	910 133 (14,6 %) schéma HYP	73,6 ans d'âge médian 100 % ≥ 70 ans pT1-2 100 % chir conservatrice 4,8 % CT Ptes avec le schéma HYP : + âgées - d'envahissement axillaire	50 Gy/25 fr 32,5 Gy/5 fr	+ 55 % (513/927 tumeurs) <i>boost</i> + 48 % (379/794) RT Gg	Récidive locale : 2,7 % vs 3,7 %	
[ORTHOLAN2005]	5,4 ans	150 100 % schéma HYP	78 ans d'âge médian 17 ptes (11,3 %) < 70 ans 108 (71,5 %) chir conservatrice 97% cT1-T3 22 ptes (14,7 %) Tam néoadjuvant 4 ptes (2,7 %) CT	32,5 Gy/5 fr Pas de bras contrôle	+ 33,1 % (50/108) <i>boost</i> + 32 % (48/150) RT Gg	Survie sans maladie : 80 % [76-84] Survie cancer spécifique : 89,1 % [86,1-92,1] Survie globale : 71,6 % [67,6-75,6]	Survie sans maladie : 71,5 % [64,5-78,5] Survie cancer spécifique : 77,6 % [71,6-83,6] Survie globale : 46,5 % [40,5-52,5]

Ax : Aire Axillaire ; CA = Curage Axillaire ; CT : chimiothérapie ; HYP : hypofractionné ; RT Gg = axillaire +/- Supra claviculaire +/- CMI ; IC 95% : intervalles de confiance à 95% ; Ptes : patientes ; PS : performance status ; SCV : chaîne supraclaviculaire ; Tam : tamoxifène

Intitulé de la question 6

Quelles sont les indications de l'irradiation partielle mammaire ?

Après une chirurgie conservatrice, l'irradiation de la glande mammaire est systématique. Il a été démontré que les récurrences locales étaient principalement retrouvées au niveau de la zone de tumorectomie initiale, surtout dans les cinq premières années de suivi. L'irradiation partielle mammaire (IPM) a pour objectif de limiter le volume d'irradiation au lit tumoral seul.

Plusieurs techniques de radiothérapie partielle existent : curiethérapie interstitielle à haut et bas débit de dose, curiethérapie à haut débit par système de ballonnet, irradiation peropératoire (photons ou électrons) à fraction unique et radiothérapie externe en 3 dimensions (protons, électrons et photons). Chacune de ces techniques traite des volumes variables avec des doses différentes, les rendant donc difficilement comparables. L'analyse des données avait pour objectif d'identifier les bénéfices et risques associés à ces techniques et d'identifier, s'il y en a, leurs indications après chirurgie conservatrice.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 4 références (cf. annexes 1-2) : [RIBEIRO1993] [DODWELL2005] [POLGAR2007] [VAIDYA2010].

► Synthèse des données

❖ Résultats sur le taux de récurrence et sur la survie

Irradiation intraopératoire avec des rayons X de 50kV (Méthode IntraBeam®) versus l'irradiation externe du sein (plus ou moins boost)

L'essai TARGIT, réalisé chez 2 232 patientes, a comparé l'irradiation peropératoire en une seule fraction de 20 Gy par photons de faible énergie (50 kV) (IntraBeam) à l'irradiation externe du sein. Cet essai a montré que l'utilisation de l'IntraBeam® donnait des résultats, en termes de taux de récurrence locale, équivalents à l'irradiation mammaire (plus ou moins boost) à 4 ans de suivi : 1,2 % [0,5-2,7] versus 0,9 % [0,4-2,3], $p=0,41$ (cf. tableaux 15 et 16) [VAIDYA2010].

Différentes méthodes d'IPM versus l'irradiation externe du sein (plus ou moins boost)

Le premier essai comparant l'irradiation partielle par électrons à l'irradiation mammaire et ganglionnaire a été publié par Ribeiro *et al.* en 1993. Les schémas comparés étaient respectivement de 40 à 42,5 Gy/8 fr pendant 10 jours à 40 Gy/15 fr pendant 21 jours, chez 708 patientes. Cet essai avait alors mis en évidence des taux de récurrence locale et axillaire supérieurs dans le bras avec irradiation partielle en comparaison avec l'irradiation externe du sein à 7 ans (19,6 % versus 11 % , $p=0,0008$ et 23 % versus 10 % respectivement). Les taux de survie étaient, en revanche, très proches : 83,7 % versus 83,8 %, après un suivi médian de 5,4 ans (cf. tableaux 15 et 16) [RIBEIRO1993].

Les études de Dodwell *et al.* et Polgar *et al.* ont comparé l'irradiation totale mammaire (avec ou sans boost) à l'irradiation partielle en utilisant différentes techniques (faisceau de cobalt ou électrons par exemple, curiethérapie ou faisceau d'électrons respectivement) [DODWELL2005] [POLGAR2007].

L'étude de Dodwell *et al.* a montré, après 8 ans de suivi, que le taux de récurrence locale après irradiation partielle par radiothérapie externe était plus élevé qu'après une irradiation mammaire (avec ou sans boost), mais la différence n'était statistiquement pas significative. Cet essai a également montré une augmentation du risque de récurrence axillaire ipsilatérale et locorégionale en cas d'irradiation partielle (4 % versus 12 %, $p=0,05$, 24 % versus 9 %, p non communiquée respectivement) (cf. tableaux 15 et 16) [DODWELL2005].

L'étude de Polgar *et al.*, comparant l'irradiation partielle par curiethérapie (multicathéters ou par faisceau d'électrons) à l'irradiation mammaire n'a pas mis en évidence de différence en termes de récurrence locale (4,7 % [0,7-8,7 %] *versus* 3,4 % [0,1-6,1 %], $p=ns$) ou de survie (94,6 % [90,2 % -99,1 %] *versus* 91,8 % [86,3-97,4 %]) (cf. tableaux 15 et 16) [POLGAR2007].

❖ Effets indésirables et résultats esthétiques

Irradiation intraopératoire avec des rayons X de 50kV (Méthode IntraBeam®) *versus* l'irradiation externe du sein (plus ou moins *boost*)

L'essai TARGIT a mis en évidence un taux de toxicités sévères comparable entre les deux bras (3,3 % *versus* 3,9 %, $p=0,44$). Le taux de complications de grade 3 et 4 (classification de la RTOG), incluant dermatite et télangiectasie, était significativement moins élevé chez les patientes avec irradiation par IntraBeam (0,5 % *versus* 2,1 %, $p=0,002$).

Différentes méthodes d'IPM *versus* l'irradiation externe du sein (plus ou moins *boost*)

L'étude de Polgar *et al.* a mis en évidence de meilleurs résultats esthétiques dans le groupe de patientes avec irradiation partielle en comparaison avec le groupe de patientes avec irradiation mammaire externe : 77,6 % de patientes avec de bons ou d'excellents résultats esthétiques *versus* 62,9 %, $p=0,009$ [POLGAR2007].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES

Les niveaux de preuve présentés dans ces conclusions tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées :

- les résultats de l'essai TARGIT sont obtenus après 4 ans de suivi (recul médian de 2,4 ans) et sont donc à interpréter avec précaution. De plus, dans le bras expérimental, 14 % (142/996) des malades ont reçu une irradiation externe de la glande mammaire à la vue des résultats anatomopathologiques définitifs. En effet, dans cet essai, l'irradiation a été réalisée avant l'analyse histologique complète ;
- dans les essais de Dodwell *et al.* et de Polgar *et al.*, le nombre de sujets initialement prévu n'a pas été atteint suite à un arrêt prématuré de ces essais. Le manque de puissance pourrait expliquer des taux de récurrence locale non significativement différents. De plus, la période de recrutement et les techniques d'irradiation sont anciennes ;
- la pertinence clinique des résultats de l'étude de Ribeiro est limitée par l'usage d'une ancienne technique du volume de repérage d'irradiation ;
- chacune des techniques actuellement évaluées traite de volumes variables avec des doses différentes, dans des populations hétérogènes les rendant donc difficilement comparables ;
- le manque de recul limite également l'interprétation des résultats présentés.

► Conclusions de la littérature et discussion

Les données ne permettent pas de conclure sur l'équivalence d'efficacité des techniques d'irradiation partielle avec l'irradiation conventionnelle.

L'ASTRO¹⁴ et le GEC-ESTRO¹⁵ ont émis des recommandations sur l'irradiation partielle, réparties en trois catégories : groupe à haut risque, groupe intermédiaire, groupe à faible risque. Ces recommandations ne sont pas strictement superposables. Un manque de données ne permet pas d'identifier, à ce jour, une population standard pouvant en bénéficier.

Plusieurs essais randomisés contrôlés sont en cours comparant une technique d'irradiation partielle péri ou postopératoire à une irradiation conventionnelle de l'ensemble du sein. Compte tenu des données actuellement disponibles, il apparaît à ce jour nécessaire d'attendre les résultats de ces essais randomisés de phase III. Parmi eux, l'essai français SHARE compare le schéma standard d'irradiation du sein en totalité (50 Gy/25 fr et *boost*) à un schéma hypofractionné (40 Gy/15 fr et 42,5/16 fr, sans *boost*) d'irradiation du sein et à une irradiation partielle mammaire accélérée (40 Gy/10 fr) par radiothérapie conformationnelle 3D.

Recommandations

L'irradiation partielle du sein ne se conçoit que dans le cadre d'essais contrôlés.

14 Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):987-1001

15 Polgar C, Van LE, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010;94(3):264-73.

Tableau 15. Caractéristiques des études évaluant l'Irradiation Partielle Mammaire (IPM)

Référence	Type d'étude	Effectif	Caractéristiques des patientes
[VAIDYA2010]	Essai randomisé contrôlé 2000-2010 Suivi médian : 2,4 ans	1113 1119 2232 TOT	âge médian : 63 (min 45) Carcinome infiltrant unifocal Chir Conserv + GS ± CA ± ttt adj systémique grade 1 pour 84 % 85 % des ptes avec Tum ≤ 2 cm
[POLGAR2007]	Essai randomisé contrôlé 1998-2004 Suivi médian : 5,5 ans et 4 ans	128 130 258 TOT	âge médian: 59 / 58 T1 N0-1 mi, berges saines Chir Conserv + ttt adjuvant systémique 63 % grade 1 dans be vs 50 % dans bc
[DODWELL2005]	Essai randomisé contrôlé 1986-1990 Suivi médian : 8 ans	84 90 174 TOT	âge médian : 52 / 51,5 pT1/T2 pN0/N1 Chir Conserv + 2 gangl. axillaires + ttt adj.
[RIBEIRO1993]	Essai randomisé contrôlé 1982-1987 Suivi médian : 5,4 ans	353 355 708 TOT	âge moyen : 53/52 T [0-2] cm : 63,7 %, 65 % Pas de ttt systémique adj.

adj: adjuvant; be : bras expérimental ; bras contrôle : bc ; CA: Curage Axillaire ; Chir. Conserv: chirurgie conservatrice ; gangl. : ganglion; GS : Ganglion Sentinelle ; Gy : Grays ; ptes : patientes ; ttt: traitement; Tum : tumeur ; vs : *versus*

Tableau 16. Résultats des essais évaluant l'Irradiation Partielle Mammaire (IPM)

Référence	Schéma d'irradiation	Récidive locale ou locorégionale	Survie à 5 ans	Résultats cosmétiques	Complications
[VAIDYA2010]	Irradiation per opératoire ciblée du lit tumoral méthode « TARGIT » 20 Gy/1 fr (n = 854) + IE du sein 40-50 Gy (n = 142) (be) dans 14 % des cas IE du sein (40- 56 Gy/15-25 fr ± boost de 10-16 Gy en 5-8 fr) (n=1025) (bc)	Récidive locale à 4 ans : 1,2 % [IC 95% 0,5 % - 2,7 %] 0,95 % [IC 95%0,4 % - 2,3 %], p = ns			Complications et toxicité majeure à 4 ans : 3,3 % vs 3,9 %, p: ns Complications RTOG de grade 3 à 4 ans : 0,5 % vs 2,1 %, p = 0,0002
[POLGAR2007]	Irradiation du lit tumoral par curiethérapie par multi-cathéters (n = 88) ou par électron (50 Gy/25 fr) (n = 40) (be) IE du sein (40 Gy/15 fr) + 1 patiente avec boost (n=130) (bc)	Récidive locale à 5 ans : 4,7 % [IC 95% 0,7-8,7 %] vs 3,4 % [IC 95%0,1-6,1 %], p = ns	94,6 % [IC 95% 90,2 % -99,1 %] vs 91,8 % [IC 95% 86,3-97,4 %] Survie cancer spécifique 98,3 % [IC 95% 96-100] vs 96 % [IC 95% 92,4-99,6 %]	Bons 77,6 % vs 62,9 % p = 0,009	
[DODWELL2005]	Irradiation du lit tumoral (plusieurs techniques d'irradiation) (n=84) (be) IE du sein 40 Gy /15 fr + boost de 15 Gy/5 fr (n=90) (bc)	Récidive locorégionale à 8 ans : 24 % vs 9 % Récidive axillaire ipsilatérale à 8 ans: 12 % vs 4 % p = 0,05	Décès à 8 ans : 30 % vs 27 %		
[RIBEIRO1993]	Irradiation du lit tumoral par électron (40-42,5Gy/8fr -10 MeV) (n=353) (be) IE du sein (40 Gy/15 fr) + irradiation ganglionnaire (axillaire + supra et infraclaviculaire) (n=355) (bc)	Récidive locale à 7 ans : 19,6 % [IC 95%15-25.4] vs 11 % [IC 95% 7.1-16.7], p = 0,0008 Récidive axillaire à 7 ans : 23 % vs 10 % *	83,7 % [IC 95% 79,2-87,3] vs 83,8 % [IC 95% 79,4-87,3]*		Selon l'échelle de l'étude*: fibrose minimale : 51 % vs 82 % fibrose marquée : 14 % vs 5 %

be : bras expérimental ; bras contrôle : bc ; IE = Irradiation Externe ; * : résultat de la comparaison statistique non communiquée ; † Toxicité majeure= détérioration de la peau, guérison tardive de la plaie, grade RTOG >2 ; *échelle utilisée dans l'étude : fibrose minimale = texture du sein traitée similaire au sein non traité et non distorsion de la peau, fibrose marquée = altération de la texture et distorsion de la forme du sein, fibrose modérée: situation intermédiaire

Intitulé de la question 7

Quelles sont les indications de l'irradiation de la chaîne mammaire interne ?

Dans une série rétrospective chirurgicale portant sur 1 119 patientes traitées par mastectomie radicale de Halsted étendue à la chaîne mammaire interne (CMI), Veronesi *et al.* ont rapporté que l'atteinte de la CMI aurait la même valeur pronostique que l'atteinte ganglionnaire axillaire [VERONESI1985]. Une revue de la littérature a été menée afin d'identifier les indications de l'irradiation de la chaîne mammaire interne et de préciser ses bénéfices et ses risques, en particulier de cardiotoxicité.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 14 références (cf. annexes 1-2) :

- facteurs de risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne : [LACOUR1983] [VERONESI1985] [VERONESI2008] [HUANG2008] ;
- bénéfice de l'irradiation ganglionnaire : [CLARKE2005] [CHEN2008] ;
- cardiotoxicité liée à une irradiation ganglionnaire : [HOJRIS1999] [DARBY2005] [GIORDANO2005] [CLARKE2005] [PATT2005] [HARRIS2006] [HOONING2007] [MATZINGER2010] [MCGALE2011] ;

► Synthèse des données

❖ Facteurs de risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne (CMI)

Un essai multicentrique a été mené sur 1 453 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant T1-3, N0-1, M0 et randomisées entre une mastectomie radicale simple (n=750) ou étendue à la chaîne mammaire interne (n=703). Des analyses univariées ont mis en évidence trois facteurs associés à l'atteinte de la CMI : la topographie de la tumeur (24 % d'atteinte de la CMI pour les tumeurs internes *versus* 16 % pour les tumeurs externes, p=0,01), l'envahissement ganglionnaire axillaire (28 % d'atteinte de la CMI pour les tumeurs N+ *versus* 10 % pour les tumeurs N-, p=0,01) et la taille de la tumeur (28 % d'atteinte de la CMI pour les tumeurs T3 *versus* 16 % d'atteinte de la CMI pour les tumeurs T1-T2, p=0,001) (cf. tableau 17) [LACOUR1983].

Une étude de Veronesi *et al.* conduite chez 1 119 patientes traitées par mastectomie et dissection de la chaîne mammaire interne a confirmé le rôle de la taille et de l'envahissement ganglionnaire axillaire sur le risque d'envahissement de la CMI (24,5 % d'atteinte de la CMI pour les tumeurs > 2 cm *versus* 16,1 % pour les tumeurs < 2 cm, p=0,007 ; 29,1 % d'atteinte de la CMI pour les patientes N+ *versus* 9,1 % pour les patientes N-, p< 10⁻⁶). Par ailleurs, l'âge jeune était également associé à l'atteinte de la CMI (27,6 % d'atteinte de la CMI pour les patientes âgées de moins de 41 ans, 19,7 % de 41-50 ans, 15,6 % de plus de 51 ans, p = 0,01) (cf. tableau 17) [VERONESI1985].

Veronesi *et al.* ont mené une seconde étude chez 663 patientes ayant eu une biopsie de la chaîne mammaire interne et ont identifié l'envahissement ganglionnaire axillaire (OR=4,1 [2,2-7,7]), la taille de la tumeur (OR=1,2 [1,0-1,5]) et la présence d'embolies vasculaires comme facteurs de risque d'envahissement de la CMI (OR=2,6 [1,4-4,5]) (cf. tableau 17) [VERONESI2008].

Dans une étude rétrospective portant sur 1 679 patientes traitées par mastectomie étendue à la CMI, Huang *et al.* ont confirmé l'augmentation du risque selon l'âge (OR=0,8 [0,6-0,9]), le nombre de ganglions axillaires atteints (OR=2,3 [2,0-2,6]) et la topographie (OR tumeur interne=1,8 [1,3-2,4])¹⁶ (cf. tableau 17) [HUANG2008].

16 Intervalles de confiance calculés à partir des données fournies en Appendix2 p385 de la publication [HUANG2008]

Tableau 17. Facteurs de risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne

Référence	Caractéristiques des patientes	Facteurs de risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne
[LACOUR1983]	703 patientes traitées par mastectomie étendue à la CMI (entre 1963 et 1968)	- taille de la tumeur (> 5 cm) - envahissement ganglionnaire axillaire (vs N-) - topographie (interne vs externe)
[VERONESI1985]	1 119 patientes traitées par mastectomie (Halsted) étendue à la CMI (entre 1965 et 1979)	- taille de la tumeur (> 2 cm) - envahissement ganglionnaire axillaire (vs N-) - âge de la patiente (< 41 ans)
[VERONESI2008] *	663 patientes avec biopsie de la chaîne mammaire (entre 1998 et 2006)	- taille de la tumeur (> 1 cm) - envahissement ganglionnaire axillaire (vs N-) - présence embolies vasculaires péri-tumoraux (vs absence)
[HUANG2008] *	1 679 patientes traitées par mastectomie radicale étendue avec dissection des ganglions de la CMI) (entre 1956 et 2003)	- envahissement ganglionnaire axillaire (variable continue) - âge jeune de la patiente (variable continue) - topographie de la tumeur (interne vs externe)

*Les facteurs de risque ont été mis en évidence dans des analyses multivariées ; vs : *versus*

❖ Bénéfices d'une irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI)

La méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) a inclus 25 essais évaluant le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire après mastectomie et curage axillaire. Cette analyse a mis en évidence le bénéfice d'une radiothérapie ganglionnaire, toutes aires confondues, sur le risque de récurrence locale. Il est à noter que pour 24 des 25 essais retenus, l'irradiation incluait la chaîne mammaire interne. Néanmoins, la méta-analyse ne permet pas de déterminer le bénéfice propre de l'irradiation de la CMI :

- chez les patientes sans atteinte ganglionnaire : réduction du taux de récurrence locale à 5 ans (2,3 % de récurrence locale chez les patientes irradiées *versus* 6,3 % chez les patientes non irradiées, $p=0,0002$) ; pas de différence significative sur la mortalité spécifique à 15 ans ;
- chez les patientes avec atteinte ganglionnaire : réduction du taux de récurrence locale à 5 ans (5,8 % de récurrence locale chez les patientes irradiées *versus* 22,8 % chez les patientes non irradiées). Une réduction significative de la mortalité spécifique à 15 ans a également été mise en évidence (54,7 % chez les patientes avec irradiation *versus* 60,1 % chez les patientes ne recevant pas d'irradiation, $p=0,0002$) [CLARKE2005].

La revue de la littérature de Chen *et al.* a identifié 4 études rétrospectives évaluant spécifiquement le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne. Ces études, anciennes (patientes traitées entre 1958 et 1994), n'ont pas permis de dégager de bénéfice de cette irradiation spécifique sur la survie globale à 10 ans. Dans trois de ces études, les différences entre les patientes ayant reçu une irradiation de la chaîne mammaire interne et celles non irradiées n'étaient pas statistiquement significatives et une étude n'avait pas le recul suffisant. De plus les études semblent présenter des biais méthodologiques (biais de sélection notamment) rendant l'interprétation des résultats difficile [CHEN2008].

❖ Cardiotoxicité liée à une irradiation ganglionnaire

Morbidité cardiaque

L'essai randomisé de l'EORTC (22922/10925), actuellement en cours, a pour objectif d'évaluer le bénéfice sur la survie de l'irradiation de la chaîne mammaire et de l'aire sus-claviculaire chez des patientes opérées d'un cancer du sein de stades I à III (76,6 % de chirurgie conservatrice). Seuls les résultats de toxicité à 3 ans, sur 3 866 patientes, sont disponibles à ce jour. Toutes les patientes ont reçu une irradiation adjuvante avec une dose totale de 50 Gy délivrée en 25 fractions ; 1 922 (49,7 %) patientes ont eu une irradiation complémentaire de la chaîne mammaire interne et de l'aire sus-claviculaire (groupe expérimental). Les toxicités cardiaques (fibrose et pathologie cardiaque) et les toxicités cutanées (dermatoses, fibroses, hyperpigmentations, télangiectasie) n'ont pas été différentes entre les deux groupes à ce stade de suivi (toxicités cardiaques : 1,6 % *versus* 1,4 %, p =non significative et toxicités cutanées : 13,6 % *versus* 12,7 %, p =non significative). En revanche, les toxicités pulmonaires (fibrose pulmonaire, dyspnée, pneumonie, toux et autres) ont été plus nombreuses dans le groupe des patientes qui ont eu une irradiation ganglionnaire (4,3 % *versus* 1,3 % ; $p < 0,0001$) (cf. tableau 18) [MATZINGER2010].

Par ailleurs, plusieurs études ont évalué la morbidité cardiaque liée à l'irradiation ganglionnaire, toute aire confondue et donc non spécifique à la chaîne mammaire interne. Ces études n'ont pas montré de lien entre l'irradiation ganglionnaire et le risque cardiaque. En revanche, il semble que le risque augmente en cas d'irradiation à gauche :

- Hojris *et al.* ont évalué la morbidité par maladie ischémique chez des patientes de haut risque incluses dans les essais randomisés danois DBCG 82b et 82c. Ces deux essais ont étudié le bénéfice de la radiothérapie de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires et n'ont montré aucune différence sur la toxicité cardiaque entre les patientes ayant reçu une irradiation (incluant la CMI) et les patientes non irradiées après 10 ans de suivi (cf. tableau 18) [HOJRI1999] ;
- dans l'étude rétrospective de Harris *et al.*, portant sur 961 patientes atteintes de tumeur de stades I à II traitées par chirurgie conservatrice et irradiation (dont la CMI pour une partie des patientes), après un suivi médian de 12 ans, des taux de douleur thoracique, maladie coronarienne et infarctus du myocarde significativement plus élevés ont été observés chez les patientes irradiées du côté gauche (cf. tableau 18) [HARRIS2006] ;
- l'étude de McGale *et al.* est basée sur des registres danois et suédois où 48 % ($n=34\ 825$) des patientes avaient reçu une irradiation (entre 1976 et 2006). Les auteurs ont mis en évidence une incidence significativement plus élevée de pathologies cardiaques chez les patientes atteintes de tumeur au sein gauche par rapport à celles avec tumeur au sein droit, recevant une irradiation (Incidence Ratio gauche *versus* droit = 1,1 [1,02-1,1]). Aucune différence sur l'incidence n'a été mise en évidence selon la période de traitement des patientes (avant et après 1990) (cf. tableau 18) [MCGALE2011] ;
- à partir des données du SEER, Patt *et al.* ont mené une étude similaire à partir de 8 363 patientes avec une tumeur au sein gauche et 7 907 patientes avec une tumeur au sein droit. Après un suivi moyen de 9,5 ans, les auteurs ont trouvé une absence de lien entre la latéralité de la tumeur et la morbidité cardiaque (HR maladie ischémique = 1,05 [0,9-1,2]). Une seconde analyse, restreinte aux patientes avec un suivi de 10 à 15 ans, confirme ce résultat. Il est à noter qu'une majorité des patientes de cette étude n'était pas candidate à une irradiation ganglionnaire (cf. tableau 18) [PATT2005].

Mortalité liée à la cardiotoxicité

Une méta-analyse de l'EBCTCG, basée sur 32 800 patientes et 63 essais a comparé différents protocoles de chirurgie et de radiothérapie (« chirurgie plus radiothérapie » *versus* « chirurgie seule » (n=46 essais) ; « plus de chirurgie » *versus* « moins de chirurgie plus radiothérapie » (n=17 essais). Clark *et al.*, ont analysé les causes de mortalité avant récurrence du cancer du sein et ont mis en évidence une mortalité due à une pathologie cardiaque plus importante chez les patientes traitées par radiothérapie (excès de risque : $1,3 \pm 0,07$, $p < 0,0001$) en comparaison avec les patientes non irradiées. Les données ne permettent pas d'identifier l'effet spécifique de l'irradiation de la CMI [CLARKE2005].

Les études de Hojris *et al.*, Harris *et al.*, et McGale *et al.*, ont également évalué l'impact de l'irradiation sur la mortalité par cardiopathie. Aucune différence n'a été mise en évidence (cf. tableau 18) [HOJRIS1999] [MCGALE2011]. L'étude de Harris *et al.* a montré que le risque de mortalité cardiaque augmentait avec le délai écoulé depuis l'irradiation. Aussi, 15 et 20 ans après l'irradiation, le risque de décès par maladie cardiaque augmente pour les tumeurs irradiées du côté droit comme du côté gauche (cf. tableau 18) [HARRIS2006].

Tableau 18. Irradiation et toxicité cardiopulmonaire

Référence	Nombre de patientes	Période de traitement	Protocole de radiothérapie	Morbidité	Mortalité
[MATZINGER2010]	1922 RT+ 1944 RT- 3866 TOT	2004-2012	RT CMI et aire supraclaviculaire vs pas de RT CMI et aire supraclaviculaire	3 ans après l'irradiation : toxicité pulmonaire : 4,3 % versus 1,3 %, p<0,0001	
[HOJRIS1999]	1538 RT+ 1545 RT- 3083 TOT	1982-1990	RT paroi thoracique + gg (dont CMI) vs pas de RT	10 ans après l'irradiation : RH MCI = 0,9 [0,6-1,3] RH IM sévère = 1,1 [0,6-1,9]	10 ans après l'irradiation : RH MCI = 0,8 [0,4-1,8] RH IM sévère = 0,5 [0,2-1,5]
[PATT2005]	8363 SG 7907 SD TOT	1986-1993	RT SG vs RT SD Volumes d'irradiation non connus	10 ans après l'irradiation : HR MCI = 1,05 [0,9-1,2]	
[HARRIS2006]	484 SG 477 SD 961 TOT	1977-1994	RT SG vs RT SD (RT mammaire + boost + 26 % (250/961) A gg, 13 % (122/961) CMI)	12 ans après l'irradiation : IR douleur à la poitrine = 2,1 [1,5-2,9], p<0,001 IR MC = 2,7 [1,7-4,5], p<0,001 IR IM = 3,1 (1,5-6,5), p = 0,002	Décès de maladies cardiaques* 10 ans après l'irradiation : 2 % [0,01-3,9] vs 1,5 % [0,01-3,4] 15 ans après l'irradiation : 4,4 % [2,5-7,5] vs 2,9 % [1,4-5,8] 20 ans après l'irradiation : 6,4 % [3,5-11,5] vs 3,6 % [1,8-7,2]
[MCGALE2011]	17912 SG 16913 SD 34825 TOT	1976-2006	RT SG vs RT SD RT paroi thoracique, mammaire, A gg (% patientes non précisés)	IR path. card. = 1,1 [1,0-1,1], p = 0,01 IR MCI = 1,2 [1,1-1,3], p = 0,001 IR IM sévère = 1,2 [1,1-1,4], p = 0,007	IR MCI = 1,0 [0,9-1,1] IR path. card. = 1,0 [0,8-1,2]

RT+ : patientes traitées par irradiation ; RT- : patientes non traitées par irradiation ; CMI : Chaîne Mammaire Interne ; RH = Relative Hazard ; IR : Incidence Ratio ; A gg = Aires ganglionnaires ; SG : Sein Gauche ; SD : Sein Droit ; MCI : maladie cardio-ischémique ; IM : infarctus du myocarde ; MC : maladie coronarienne ; vs: *versus* ; * : infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque congestive ; path. card. : pathologies cardiaques ; RT : radiothérapie

Evolution de la cardiotoxicité selon la période de traitement et le délai depuis l'irradiation

Afin d'évaluer l'évolution de la cardiotoxicité selon la période de traitement, deux études réalisées à partir du registre américain US Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) ont analysé l'évolution des toxicités cardiaques depuis 1973 (cf. tableau 19) :

- Darby *et al.* ont analysé la mortalité spécifique de 115 165 patientes irradiées (volumes non connus) et enregistrées entre 1973 et 2001. Les données, recueillies jusqu'en 2002, ont montré une tendance à la diminution de la toxicité cardiaque entre les trois périodes étudiées, en faveur des années les plus récentes d'une part et une tendance à l'augmentation du risque de mortalité cardiaque après l'irradiation d'autre part [DARBY2005] ;
- à partir de 27 283 patientes diagnostiquées entre 1973-1989 et traitées par irradiation, l'étude de Giordano *et al.* a également analysé les changements au cours du temps des décès

cardiaques. La mortalité par cardiopathie ischémique à 15 ans a été estimée et comparée entre deux périodes de diagnostic (avant et après 1979). Avant 1979, les décès étaient plus élevés chez les patientes atteintes de tumeur du sein gauche qu’au sein droit (HR=1,5 [1,2-1,9] ce qui n’était plus le cas, chez les patientes traitées après 1979 (HR=0,94 [0,91-0,98] [GIORDANO2005] ;

- dans une étude rétrospective, Hooning *et al.* ont rapporté l’incidence des cardiopathies chez les 4 368 patientes traitées entre 1970 et 1986 et ayant survécu au moins 10 ans. Une analyse de sous-groupe a montré un surrisque d’infarctus du myocarde chez des patientes ayant reçu une irradiation de la chaîne mammaire interne, indépendamment de la latéralité du cancer en comparaison à des patientes non irradiées (HR^S IM=2,6 [1,6-4,2]) chez les patientes traitées avant 1979. Ce surrisque disparaît après 1979 (HR global non communiqué, mais non significatif selon la latéralité de la tumeur et la zone irradiée en plus de la CMI). L’analyse a également montré un effet synergique de l’association radiothérapie et tabac sur le risque d’infarctus du myocarde (HR=3,0 [2,0-4,5], p=0,04) [HOONING2007].

Tableau 19. Mortalité et morbidité selon la période de traitement et le délai depuis l’irradiation

Référence	Période d’irradiation 1	Période d’irradiation 2	Période d’irradiation 3
[DARBY2005]	[1973 et 1982] - < 10 ans : RM = 1,2 [1,0-1,4] -10-14 ans: RM = 1,4 [1,1-1,8] - > 15 ans: RM = 1,6 [1,3-1,9]	[1983-1992]* - < 10 ans : RM = 1,04 [0,9-1,2] - > 10 ans : RM = 1,3 [0,99-1,6]	[1993-2001] - < 10 ans : RM = 0,96 [0,8-1,1]
[GIORDANO2005]	[1973-1979] Suivi de 15 ans : HR _{MCI} = 1,5 [1,2-1,9]	[1980- 1989] Suivi de 15 ans : HR _{MCI} = 0,94 [0,91-0,98]	
[HOONING2007]	[1970-1979] (Morbidité) HR ^S _{IM} = 2,8 [1,6-4,7], p<0,001 HR ^S _{ICG} = 1,5 [1,0-2,1], p=0,03	[1980 et 1986] (Morbidité) HR ^S _{IM} = 0,9 [0,5-1,6], p = 0,6 HR ^S _{ICG} = 1,4 [0,7-2,8], p = 0,3	

*p de tendance pour les deux premières périodes = 0.04.

MCI : maladie cardiaque ischémique ; RM : Ratio de Mortalité, HR = Hazard Ratio ; IM : infarctus du myocarde ; MCG : maladie cardiaque congestive ; ICG : insuffisance cardiaque congestive ; HR^S = Hazard ratio ajusté sur les facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, diabète, hypertension, hypercholestérolémie)

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES

Les niveaux de preuve présentés dans ces conclusions tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées :

- concernant les facteurs de risque d’envahissement de la CMI : les études retenues sont toutes rétrospectives [VERONESI1985] [VERONESI2008] [HUANG2008] et les résultats sont parfois issus d’analyses univariées [LACOUR1983][VERONESI1985] ;
- concernant le bénéfice d’une irradiation ganglionnaire incluant la chaîne mammaire interne : la méta-analyse de l’EBCTCG est considérée de bonne qualité méthodologique mais n’étudie pas spécifiquement le bénéfice de l’irradiation de la CMI. La revue systématique de Chen *et al.* ne présente pas le processus de recherche bibliographique ni les critères de sélection des études ce qui en limite ses conclusions ;
- concernant la toxicité d’une irradiation : à l’exception de l’essai de l’EORTC, aucune de ces études n’évalue la toxicité de l’irradiation de la CMI spécifiquement. D’autre part, les résultats de l’étude Matzinger sont obtenus après un recul limité à 3 ans alors que les autres études ont montré que les risques de pathologies cardiaques (et pulmonaires) survenaient principalement au-delà de 10 ans après l’irradiation. Dans les études de McGale *et al.* et Harris *et al.* , la cardiotoxicité des anthracyclines, taxanes et du trastuzumab ne sont pas prises en compte, car les patientes ont été traitées par des traitements antérieurs (CMF notamment) ;

- concernant l'évolution de la cardiotoxicité selon la période de traitement et le délai depuis l'irradiation: les données issues du registre américain SEER reposent sur de longues et anciennes périodes. Les volumes d'irradiation n'étant pas enregistrés, ces études ne permettent pas de conclure quant à l'effet spécifique de l'irradiation de la CMI.

► Conclusions de la littérature et discussion

Les facteurs de risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne identifiés sont :

- l'envahissement ganglionnaire axillaire (4 études) (niveau de preuve B2) ;
- la taille de la tumeur (3 études) (niveau de preuve C) ;
- l'âge jeune de la patiente (2 études) (niveau de preuve C) ;
- la topographie interne de la tumeur (2 études) (niveau de preuve C);
- la présence d'embolies vasculaires (1 seule étude) (niveau de preuve C).

Le bénéfice de l'irradiation pariétale et des aires ganglionnaires incluant la CMI sur le taux de récurrence locale à 5 ans et la survie à 15 ans a été mis en évidence après une mastectomie, particulièrement dans les cancers pN+ (niveau de preuve A). En revanche, aucune conclusion sur le bénéfice spécifique de l'irradiation de la CMI n'a pu être dégagée.

L'hyperfixation mammaire interne au cours d'une lymphoscintigraphie ne signifie pas nécessairement l'envahissement des ganglions mammaires internes et ne justifie donc pas à elle seule l'irradiation de la CMI.

Les études montrent une augmentation de la toxicité cardiaque en cas d'irradiation ganglionnaire incluant la chaîne mammaire interne (niveau de preuve C). Elles ne permettent pas de conclure quant au risque spécifiquement attribuable à l'irradiation de la CMI. Par ailleurs, les résultats montrent une diminution de ce risque sur les 20 dernières années (niveau de preuve C), principalement liée à l'évolution des techniques d'irradiation, notamment plus récemment grâce aux techniques tridimensionnelles.

Recommandations

La balance bénéfice risque de l'irradiation de la CMI reste discutée du fait de sa cardiotoxicité potentielle.

Ainsi, l'indication de l'irradiation de la CMI est à discuter, en premier lieu en fonction de l'atteinte ganglionnaire axillaire et, en son absence, des autres facteurs de risque d'envahissement de la CMI (taille tumorale, topographie interne de la tumeur, présence d'embolies vasculaires et âge jeune de la patiente).

Lorsqu'elle est indiquée, l'irradiation doit être réalisée avec une estimation de la dose cardiaque par dosimétrie tridimensionnelle.

Intitulé de la question 8

Quelles sont les indications de l'irradiation postopératoire en cas de chimiothérapie néoadjuvante ?

En cas de cancer du sein infiltrant non métastatique, chez toute patiente ne pouvant bénéficier d'emblée d'un traitement conservateur, une chimiothérapie néoadjuvante doit être discutée. Les essais comparant une chimiothérapie néoadjuvante à une chimiothérapie adjuvante n'ont pas montré de différence en survie globale ou survie sans métastases¹⁷ chez ces patientes. Une chimiothérapie néoadjuvante est également parfois discutée avant mastectomie chez les patientes aux risques les plus élevés.

La chirurgie mammaire et axillaire est systématique, y compris en cas de réponse complète. En cas de chirurgie première, l'indication d'une irradiation adjuvante est discutée en tenant compte de l'envahissement ganglionnaire et des facteurs de risque présents tels que la taille tumorale, l'âge, le quadrant atteint, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques et le grade.

En cas de chimiothérapie néoadjuvante, la place de la radiothérapie adjuvante est aujourd'hui discutée. La recherche et l'analyse des données conduites ont permis d'établir un état des lieux des connaissances et de formuler des recommandations sur les indications de la radiothérapie adjuvante chez ces patientes.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche a permis de retenir 4 articles (cf annexes 1-2) : [HUANG2004] [MCGUIRE2007] [DAVEAU2010] [LESCODAN2011].

► Synthèse des données

❖ Radiothérapie après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie

Huang *et al.* ont rétrospectivement sélectionné 676 patientes traitées par mastectomie et radiothérapie après chimiothérapie néoadjuvante parmi les patientes ayant participé à des essais thérapeutiques (évaluant la chimiothérapie néoadjuvante à base de doxorubicine) : 542 (80,2 %) patientes traitées par mastectomie puis radiothérapie ont été comparées à 134 (19,8 %) patientes traitées par mastectomie seule. L'irradiation concernait la paroi thoracique (avec surimpression) et les aires ganglionnaires. Cette étude portait principalement sur des patientes atteintes de cancer localement avancé (56 % de patientes atteintes de tumeurs T3-T4 dans le groupe sans irradiation et 84 % dans le groupe avec irradiation, 20 % de patientes atteintes de tumeurs N2-3 dans le groupe sans irradiation et 43 % dans le groupe avec irradiation). Dans cette étude, 640 patientes (95 %) ont également été traitées par chimiothérapie adjuvante et 233 (34 %) par tamoxifène. Les choix entre la mastectomie ou la chirurgie partielle ainsi que l'irradiation ou non étaient laissés à la discrétion du clinicien et de sa patiente. Les caractéristiques des patientes incluses sont présentées dans le tableau 20. Les différences observées entre les deux groupes de patientes montrent une atteinte plus sévère des patientes irradiées (stade clinique et un nombre de ganglions atteints significativement plus élevé) [HUANG2004].

Mc Guire *et al.* ont par ailleurs mené une étude rétrospective chez 106 patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante, mastectomie et présentant une réponse complète, définie dans cette étude comme l'absence de maladie dans le sein et l'aire axillaire après chimiothérapie néoadjuvante : 72 (67,5 %) patientes traitées par mastectomie puis radiothérapie ont été comparées à 34 (32,5 %) patientes traitées par mastectomie seule. L'irradiation concernait la paroi thoracique

17 Broët et al. Breast Cancer Res Treat. 1999 Nov;58(2):151-6, Van der Hage et al. JCO 2001 (19) 4224-4237, Mauriac et al. Ann Oncol.1999 Jan ; 10 (1) :47-52, Rastogi et al. J Clin Oncol 2008;26(5):778-85, Polwes et al. J Clin Oncol. 1995 Mar;13(3):547-52

(avec surimpression) et les aires ganglionnaires. Cette étude portait principalement sur des patientes atteintes d'un cancer localement avancé (32 % de patientes atteintes de tumeurs T3-T4 dans le groupe sans irradiation et 83 % dans le groupe avec irradiation, 21 % de patientes atteintes de tumeurs N2-3 dans le groupe sans irradiation et 37 % dans le groupe avec irradiation). Dans cette étude, 33 (31 %) patientes ont été traitées par tamoxifène et certaines patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante (effectif non précisé). Le choix de l'irradiation était laissé à la discrétion du clinicien et de sa patiente. Les caractéristiques des patientes incluses sont présentées dans le tableau 20. Les différences observées entre les deux groupes de patientes montrent que les patientes irradiées avaient des tumeurs de stade clinique plus avancé [MCGUIRE2007].

Le Scodan *et al.* ont évalué le bénéfice d'une irradiation après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie chez 134 patientes atteintes de tumeur de stades II ou III et pN0 après chimiothérapie néoadjuvante). Dans cette étude rétrospective monocentrique, 78 (58,2 %) patientes recevant une irradiation pariétale et ganglionnaire (aire supraclaviculaire et CMI) ont été comparées aux 56 (41,8 %) patientes n'ayant pas reçu d'irradiation. Les critères ayant motivé l'indication de la radiothérapie ont été décidés au cas par cas par l'équipe du centre. Les caractéristiques des patientes incluses sont présentées dans le tableau 20. Les différences observées entre les deux groupes de patientes montrent une atteinte plus sévère des patientes irradiées (stade III, envahissement ganglionnaire et T3-T4 plus fréquents) [LESCODAN2011].

❖ **Radiothérapie après chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie conservatrice**

Daveau *et al.* ont évalué le bénéfice d'une irradiation ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie conservatrice chez 248 patientes cN0-N2 et pN0 après chimiothérapie néoadjuvante). Dans cette étude monocentrique et rétrospective, 158 (63,7 %) patientes recevant une irradiation mammaire (avec surimpression) et ganglionnaire (aire supraclaviculaire et/ou chaîne mammaire interne) ont été comparées aux 90 (36,3 %) patientes ne recevant que l'irradiation mammaire. Le choix de l'irradiation ganglionnaire a été laissé à la discrétion du clinicien. Les principales caractéristiques des patientes incluses sont présentées dans le tableau 20. Les patientes recevant une irradiation ganglionnaire étaient significativement plus jeunes, avaient plus souvent une tumeur N1-N2 et plus souvent située en interne et/ou centrale en comparaison aux autres patientes [DAVEAU2010].

Tableau 20. Caractéristiques des patientes incluses dans les études

Référence	[HUANG2004]		[MCGUIRE2007]		[LESCODAN2011]		[DAVEAU2010]	
	RT-	RT +	RT-	RT +	RT-	RT+	RT-	RT+
	N = 134	N = 542	N = 34	N = 72	N = 56	N = 78	N = 90	N = 158
Durée du suivi	66 mois	73 mois	62 mois		91,4 mois			88 mois
Age (médian)	48	49	46	46	50	50	51	47
Stade (%)	clinique		clinique		clinique			
I	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>6</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	NP	NP
II	<i>50</i>	<i>16</i>	<i>59</i>	<i>18</i>	<i>79</i>	<i>50</i>		
III	<i>46</i>	<i>73</i>	<i>35</i>	<i>81</i>	<i>21</i>	<i>49</i>		
IV (gg.)	<i>4</i>	<i>10</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>		
cT1-T2	<i>44</i>	<i>15</i>	<i>68</i>	<i>17</i>	<i>62</i>	<i>42</i>	NP	NP
cN0	<i>31</i>	<i>18</i>	<i>44</i>	<i>19</i>	<i>66</i>	<i>42</i>	<i>83</i>	<i>56</i>
Grade SBR	NP	NP	3 (I)	0 (I)	14 (I)	4 (I)	8(I)	4 (I)
pN0	<i>45</i>	<i>26</i>	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
RH+ (%)	51 (RO) -	44 (RO) -	23 (RO) 35 (RP)	19 (RO) 53 (RP)	57 (RO) 50 (RP)	47 (RO) 36 (RP)	50 (RO ou RP)	45 (RO ou RP)
Hormono- thérapie (%)	33	35	38	29	57	42	45	39
CT adj (%)	93	95	NP	NP	-	-	-	-

Les données significativement différentes sont signalées en italique et surlignées en bleu ; (NP = effectif non précisé)

❖ Résultats sur la récurrence locorégionale

Après un suivi médian de 5,8 ans, Huang *et al.* ont mis en évidence un risque de récurrence locorégionale significativement supérieur chez les patientes n'ayant pas reçu de radiothérapie après la chirurgie (HR=4,7 [2,7-8,1], $p < 0,0001$) indépendamment des autres facteurs associés (envahissement ganglionnaire >20 %, stade > T4 N0-2 M0, absence de tamoxifène, non-réponse ou aggravation suite à la chimiothérapie néoadjuvante et absence de récepteurs aux œstrogènes) (cf. tableau 21) [HUANG2004].

L'étude de McGuire n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le risque de récurrence locorégionale à 10 ans entre les deux groupes de patientes (5 % de récurrence dans le groupe avec irradiation *versus* 10 % dans le groupe mastectomie seule, $p=0,4$). En revanche, l'analyse du sous-groupe des tumeurs de stade III ($n=74$) a montré un bénéfice de l'irradiation chez ces patientes (7,3 % \pm 3,5 % de récurrence locorégionale à 10 ans chez les patientes irradiées ($n=62$) *versus* 33,3 % \pm 15,7 % chez les patients non irradiées ($n=12$), $p_{log\ rank}=0,04$) (cf. tableau 21) [MCGUIRE2007].

Après un suivi médian de 7,6 ans, Le Scodan *et al.* n'ont pas mis en évidence de différence de survie sans récurrence locorégionale à 5 ans (HR=0,4 [0,1-1,6]) indépendamment des autres facteurs étudiés (âge au diagnostic, taille de la tumeur et envahissement ganglionnaire clinique notamment) (cf. tableau 21) [LESCODAN2011].

Après un suivi médian de 7,3 ans, Daveau *et al.* n'ont pas mis en évidence de différence sur la survie sans récurrence locorégionale à 5 ans (89,4 % [83,5-93,4] chez les patientes avec irradiation ganglionnaire *versus* 86,2 % [77,5-92] chez les patientes sans irradiation ganglionnaire (différence non significative) (cf. tableau 21) [DAVEAU2010].

❖ Résultats sur la survie globale et la survie spécifique

Dans l'étude de Huang *et al.*, le bénéfice de la radiothérapie sur la survie spécifique a également été mis en évidence (HR=2 [1,4-2,9], $p < 0,0001$) indépendamment des autres facteurs associés (envahissement ganglionnaire ≥ 4 ganglions, stade $> T4 N0 -2 M0$, absence d'utilisation du tamoxifène, non-réponse ou aggravation suite à la chimiothérapie néoadjuvante, absence de récepteurs aux œstrogènes, taille anatomopathologique de la tumeur résiduelle et nombre de ganglions prélevés (< 10) (cf. tableau 21) [HUANG2004].

L'étude de Mc Guire *et al.* a mis en évidence un bénéfice de l'irradiation sur la survie spécifique et globale dans le sous-groupe de patientes atteintes de tumeur de stade III (87 % \pm 5 % chez les patientes irradiées *versus* 40 % \pm 16 % chez les patientes non irradiées, $p=0,001$ et 77,3 % \pm 6 % chez les patientes irradiées *versus* 33,3 % \pm 14 % chez les patientes non irradiées, $p=0,002$, respectivement) (cf. tableau 21) [MCGUIRE2007].

L'étude de Le Scodan *et al.* n'a pas mis en évidence de différence de survie globale entre les patientes traitées par irradiation ou non (HR=2,1 [0,7-6]), ni de différence sur la survie spécifique (HR=1,5 [0,7-3,4]), ni pour la survie sans rechute locorégionale (HR=0,4 [0,1-1,6]) indépendamment des autres facteurs étudiés (âge au diagnostic, taille de la tumeur et envahissement ganglionnaire clinique notamment) (cf. tableau 21) [LESCODAN2011].

L'étude de Daveau n'a pas mis en évidence de différence de survie globale ou de survie spécifique à 5 ans. Les taux de survie globale à 5 ans étaient respectivement de 88,7 % [82,6-92,8] chez les patientes avec irradiation *versus* 92 % [84,5-96,1] chez les patientes sans irradiation (différence non significative). Les taux de survie spécifique à 5 ans étaient respectivement de 78,2 % [71-84] chez les patientes avec irradiation *versus* 84,1 % [75-90,2] chez les patientes sans irradiation (différence non significative) (cf. tableau 21) [DAVEAU2010].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES

Les niveaux de preuve présentés dans ces conclusions tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées :

- ces études sont toutes rétrospectives ;
- dans la publication de Huang *et al.*, les patientes étudiées ont été sélectionnées à partir d'essais thérapeutiques dont l'objectif n'était pas d'étudier le bénéfice de la radiothérapie après chimiothérapie néoadjuvante. De plus 95 % des patientes avaient également reçu une chimiothérapie adjuvante ;
- l'étude publiée par McGuire *et al.* repose en partie sur les mêmes patientes (46 patientes soit 43,4 %) que celles incluses dans l'étude publiée par Huang *et al.* ;
- les périodes de recrutement des publications de Huang *et al.* et de Le Scodan *et al.* sont anciennes (respectivement de 1974 à 2000 et de 1990 à 2004). De plus, les traitements systémiques ont changé pendant la période de suivi de l'étude de Huang, entraînant une hétérogénéité au sein des groupes comparés ;
- les résultats reposent sur un petit nombre de patientes dans les études publiées par McGuire *et al.*, Daveau *et al.* et Le Scodan *et al.* Dans l'étude publiée par McGuire *et al.*, compte tenu de la taille de l'échantillon et du faible nombre d'évènements, les résultats sont issus d'analyses

univariées ou de sous-groupes (pour les stades III). De même, les résultats publiés par Daveau *et al.*, sont issus d'analyses univariées et doivent donc être considérés avec précaution.

► Conclusions de la littérature et discussion

Après chimiothérapie néoadjuvante et traitement conservateur, chez des patientes sans atteinte ganglionnaire (ypN0), il n'a pas été montré de bénéfice de l'irradiation ganglionnaire (en plus de l'irradiation mammaire) sur la survie sans rechute, survie spécifique et globale à 5 ans (niveau de preuve C).

Après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie, une étude sur trois a mis en évidence un bénéfice de l'irradiation pariétale et ganglionnaire sur le risque de rechute locorégionale et la survie spécifique à 10 ans, sans distinguer les patientes atteintes de tumeur ypN0 et ypN+ (niveau de preuve C).

Dans le sous-groupe des patientes sans atteinte ganglionnaire après traitement néoadjuvant (ypN0), étudié spécifiquement dans deux études, les données de survie ne permettent pas de conclure sur le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire.

Recommandations

Après chimiothérapie néoadjuvante et traitement conservateur :

Irradiation de la glande mammaire

- irradiation de la glande mammaire avec surimpression du lit tumoral recommandée

Irradiation ganglionnaire

- en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation ganglionnaire est recommandée
- en cas de tumeur ypN0 : le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire reste à évaluer dans des études prospectives

Après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie totale :

Irradiation pariétale

- en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation pariétale est recommandée
- en cas de tumeur ypN0 : il est proposé de réaliser une irradiation pariétale, s'il existait des indications pour une irradiation (tumeurs cT3-T4 ou N+) avant la chimiothérapie néoadjuvante

Irradiation ganglionnaire

- en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation ganglionnaire est recommandée
- en cas de tumeur ypN0 : le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire reste à évaluer dans des études prospectives

Tableau 21. Impact de la radiothérapie après chimiothérapie néoadjuvante

Référence	Effectif	Schéma thérapeutique	Schéma d'irradiation	Résultats principaux
[HUANG2004]	542 134 676 TOT	CT néoadj. + M + CA + CT adj. + RT vs CT néoadj. + M + CA + CT adj.	Irradiation de la paroi thoracique + <i>boost</i> 10 Gy et aire ganglionnaire 50 Gy (type d'aire ganglionnaire non précisé) Vs Pas d'irradiation	<u>Rechute locorégionale à 10 ans [IC 95 %] :</u> HR α = 4,7 [2,7-8,1], p<0,0001 <u>Survie spécifique à 10 ans [IC 95 %] :</u> HR α = 2 [1,4-2,9], p<0,0001
[MCGUIRE2007]	34 72 106 TOT	CT néoadj + M + CA* vs CT néoadj + M + CA+ RT	Pas d'irradiation Vs Irradiation de la paroi thoracique (50 Gy + <i>boost</i> 10 Gy) et aires ganglionnaires (50 Gy, aire supraclaviculaire + CMI + paroi interne)	<u>Rechute locorégionale à 10 ans :</u> 10 % vs 5%, p = ns <u>Sous-groupe Stade III - Rechute loco-régionale à 10 ans :</u> 33,3 % \pm 15,7 % (n = 12) vs 7,3 % \pm 3,5 % (n = 62), p _{logrank} = 0,04 <u>Sous-groupe Stade III - Survie spécifique à 10 ans :</u> 40 % \pm 16 % vs 87 % \pm 5%, p _{logrank} = 0,001 <u>Sous-groupe Stade III- Survie globale à 10 ans :</u> 33,3 % \pm 14 % vs 77,3% \pm 6 %, p _{logrank} = 0,002
[LESCODAN2011]	78 56 134 TOT	CT néoadj + M + CA vs CT néoadj + M + CA+ RT	Pas d'irradiation Vs Irradiation de la paroi thoracique (45-50 Gy) et aires ganglionnaires (aire supraclaviculaire (45- 50 Gy) et CMI (30- 50 Gy))	<u>Survie sans rechute locorégionale à 10 ans [IC 95 %] :</u> HR = 0,4 [0,1-1,6], p = ns <u>Survie spécifique à 10 ans [IC 95 %] :</u> HR = 1,5 [0,7-3,4], p = ns <u>Survie globale à 10 ans [IC 95 %] :</u> HR = 2,1 [0,71-6], p = ns
[DAVEAU2010]	90 158 248 TOT	CT néoadj + T + CA + RT vs CT néoadj + T + CA + RT	Irradiation du sein 45-50 Gy + 25,7% <i>boost</i> de 14,8 Gy en moyenne Vs Irradiation du sein (45-50 Gy) + 94,3% aire supraclaviculaire (45-50 Gy) + 29,1% CMI 45-50 Gy + 12,7% aire axillaire + 25,3% <i>boost</i> de 14,7 Gy en moyenne)	<u>Survie sans récurrence locorégionale à 5 ans [IC 95 %]</u> 86,2 % [77,5-92] vs 89,4 % [83,5-93,4], p = ns <u>Survie spécifique à 5 ans [IC 95 %] :</u> 84,1 % [75-90,2] vs 78,2% [71-84], p = ns <u>Survie globale à 5 ans [IC 95 %] :</u> 92 % [84,5-96,1] vs 88,7 % [82,6-92,8], p = ns

adj : adjuvante ; CA: Curage Axillaire ; CA* : « modified radical mastectomy including a level I or II axillary dissection » ; CT : chimiothérapie ; fr : fractions ; Gy : Grays ; HR : Hazard Ratio ; M : mastectomie ; néoadj. : néoadjuvante ; ns : non significatif ; RT : Radiothérapie ; T : Tumorectomie ; vs : *versus*

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

Intitulé de la question 9

En cas de tumeur infracentimétrique, la surexpression de HER2 est-elle une indication à une chimiothérapie avec trastuzumab ?

Après chirurgie, l'indication d'un traitement systémique dépend des facteurs de risque de récurrence métastatique. La valeur pronostique de certains facteurs est aujourd'hui bien établie (tels que l'âge, la taille, le grade, l'envahissement ganglionnaire et l'expression des récepteurs hormonaux). Avant l'introduction des thérapies ciblées, HER2 était reconnu comme un facteur de mauvais pronostic. Depuis l'arrivée du trastuzumab, sa valeur pronostique est actuellement controversée. En cas de tumeur de petite taille (≤ 1 cm) sans autre facteur de mauvais pronostic, la surexpression de HER2 justifie-t-elle à elle seule un traitement systémique adjuvant ?

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 5 références (cf. annexes 1-2) : [JOENSUU2003] [CHIA2008] [CURIGLIANO2009] [GONZALEZANGULO2009] [PARK2010A].

► Synthèse des données

Les 5 études rétrospectives retenues ont évalué la valeur pronostique d'une surexpression de HER2 chez des patientes atteintes de tumeurs de petites tailles non traitées par trastuzumab. Les caractéristiques des études sont présentées dans le Tableau 22.

Dans une cohorte de 965 patientes atteintes de tumeurs pT1a-b, N0 non traitées par chimiothérapie, Gonzales-Angulo *et al.* ont comparé la survie sans récurrence et sans récurrence à distance chez des patientes atteintes de tumeur surexprimant ou non HER2. Les auteurs ont montré, chez les patientes atteintes de tumeur surexprimant HER2 (n=98), une augmentation significative du risque de récurrence à 5 ans (HR=2,7 [1,4-5], p=0,002) et du risque de récurrence à distance à 5 ans (HR=5,3 [2,2-12,6], p=0,0002) (cf. tableau 23), indépendamment du statut des récepteurs hormonaux, de l'âge au diagnostic, du stade et du grade de la tumeur [GONZALEZANGULO2009].

Ces résultats ont été confirmés dans l'étude coréenne de Park *et al.*, portant sur 370 patientes atteintes de tumeurs pT1a-b NOM0 où les patientes atteintes de tumeur surexprimant HER2 ont présenté un plus grand risque de récurrence et de récurrence à distance à 5 ans (patientes atteintes de tumeur surexprimant HER2 *versus* patientes HER2- : HR=7,2 [2,0-25,7], p=0,002) et HR=5,7 [1-31,5], p=0,045 respectivement). En revanche, les résultats sur la survie globale n'étaient pas significativement différents entre les deux populations (HR=1,2 [0,9-4,2]). Les analyses de sous-groupes en fonction de la taille de la tumeur (T1a (n=90) et T1b (n=270)) ont montré que HER2 conservait sa valeur pronostique chez les patientes atteintes de tumeur T1b seulement (risque de récurrence pour les patientes atteintes de tumeur surexprimant HER2 *versus* HER2- : HR=8,8 [2,1-37,2], p=0,003) (cf. tableau 23). La méthode de la détermination du statut HER2 était homogène entre les patientes [PARK2010A].

Dans l'étude de Curigliano *et al.*, 150 patientes avec une tumeur pT1ab, N0 surexprimant HER2 ont été comparées à 229 patientes atteintes de tumeurs pT1ab, N0, HER2-, appariées selon le statut des récepteurs hormonaux, l'âge et l'année de diagnostic. Les analyses ont été menées selon le statut des récepteurs hormonaux des patientes (RH+/RH-). Chez les patientes RH+, la surexpression de HER2 était associée à un risque de rechute à 5 ans plus important (survie sans maladie HR=5,1 [1-25,7]) par rapport aux patientes atteintes de tumeur HER2-. En revanche, pour les tumeurs RH-, le statut HER2 n'influait pas le risque de rechute (patientes atteintes de tumeur surexprimant HER2 : 91 % *versus* patientes atteintes de tumeur HER2-: 92 %, p=0,091) (cf. tableau 23) [CURIGLIANO2009].

L'étude de Chia *et al.* a porté sur 2 026 patientes canadiennes sans atteinte ganglionnaire, dont 10,2 % (n=206) surexprimaient HER2 et 16,1 % (n=326) présentaient une tumeur ≤ 1 cm. Dans une analyse multivariée portant sur les patientes n'ayant pas reçu de traitement systémique (n=1420), cette étude a confirmé la valeur pronostique de HER2 indépendamment de la taille et du grade de la tumeur, de l'âge au diagnostic, de l'envahissement vasculaire ou lymphatique et du statut des récepteurs hormonaux (OR rechute=1,7, p=0,01, OR décès=2,03, p=0,003). Dans l'analyse de sous-groupes restreints aux patientes atteintes de tumeur pT1b (n=225), non traitées par un traitement adjuvant, l'effet de la surexpression de HER2 n'a pas été retrouvé sur la survie sans rechute à 10 ans (patientes atteintes de tumeur surexprimant HER2 (n = 13) : taux de survie sans rechute 68,4 % *versus* patientes HER2- (n=212): 81,8 %, p=0,3 (cf. tableau 23) [CHIA2008].

Dans l'étude de Joensuu *et al.*, portant sur une population finlandaise comportant 37 % de patientes avec une tumeur ≤ 1 cm, une analyse de sous-groupe des patientes présentant une tumeur ≤ 1 cm et de grade 2 ou 3 (n=72) a montré, chez les patientes atteintes de tumeur surexprimant HER2, une diminution du taux de survie sans rechute à distance à 9 ans (67 % *versus* 95 %), p=0,0003) [JOENSUU2003].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES

Les niveaux de preuve présentés dans ces conclusions tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées :

- les études sont toutes rétrospectives et basées sur des données anciennes. L'hétérogénéité des critères de jugement limite la comparaison des études analysées ;
- les patientes ont été rétrospectivement sélectionnées selon leur statut HER2. Pour autant les critères ayant amené à réaliser une détermination de ce statut n'ont pas été précisés, pouvant entraîner un biais de sélection. De plus, il existe une hétérogénéité dans les méthodes de détermination du statut HER2 utilisées et elles sont parfois insuffisamment précisées [GONZALEZANGULO2009] et [PARK2010A] ;
- par ailleurs, les indications des traitements systémiques adjuvants ne sont pas décrites et ces traitements ne sont pas systématiquement pris en compte dans les analyses multivariées créant ainsi un biais de confusion potentiel [GONZALEZANGULO2009] [CURIGLIANO2009] ;
- il n'y a pas d'information sur la combinaison RH/HER2 dans les analyses évaluant leur poids pronostique combiné indépendamment des autres facteurs pronostiques.

► Conclusions de la littérature et discussion

L'interprétation des données sur la valeur pronostique de HER2 chez des patientes atteintes de tumeurs infracentimétriques est limitée par les faiblesses des études disponibles et l'hétérogénéité des critères d'évaluation utilisés. Les données tendent à montrer qu'une surexpression de HER2 aurait une valeur pronostique chez les patientes pT1a-b, N0 sur la survie sans récurrence et sans récurrence à distance à 5 ans (niveau de preuve C). Mais elles ne permettent pas de conclure quant à sa valeur pronostique sur la survie globale de la patiente ni d'estimer l'amplitude de cet effet. Pour ces petites tumeurs, le bénéfice d'une chimiothérapie avec trastuzumab ne peut donc être estimé et doit être pondéré au regard du risque toxique.

Recommandations

L'association de chimiothérapie et trastuzumab dans les tumeurs infracentimétriques pT1ab, N0 n'est pas contre indiquée mais, à elle seule, la surexpression de HER2 ne peut la justifier. Son indication doit tenir compte des autres facteurs pronostiques utilisés pour prescrire une chimiothérapie.

Tableau 22. Caractéristiques des études et détermination du statut HER2

Référence	Période de Recrutement	Population	Détermination du statut HER2
[GONZALEZANGULO2009]	1990 à 2002	N = 965 patientes pT1a-b, pN0 N = 98 (10 %) HER2+++	Détermination IHC ou FISH : protocoles non décrits
[PARK2010A]	1994 à 2004	N = 427 patientes pT1a-b N = 370 (86,7 %) pN0 N = 89/370 (24 %) HER2+ pN0	Revue centralisée Détermination IHC (Ac DAKO) et/ou FISH : protocoles non décrits
[CURIGLIANO2009]	1999 à 2006	N = 379 N = 150 patientes pT1a-b, pN0 HER2+++ N = 229 patientes pT1a-b, pN0 HER2- 142 patientes RH-; 237 patientes RH+;	Détermination IHC (Ac DAKO : dilution 1/400 d'un Ac polyclonal et/ou FISH si coloration 2+ ou indéterminée : sonde LSI HER2/ <i>neu</i> and CEP17
[CHIA2008]	1986 à 1992	N = 2026 patientes pN0 N = 326 (16,1 %) patientes avec tumeur ≤ 1 cm N = 206 (10,2 %) patientes HER2+++	Détermination IHC (Ac SP3) et/ou FISH si coloration 2+ ou indéterminée : sonde LSI HER2/ <i>neu</i> and CEP17
[JOENSUU2003]	1991 à 1992	N = 852 patientes pT1N0M0 N = 313 (37 %) avec tumeur ≤ 1cm N = 69 (12 %) patientes HER2+++ (569 patientes avec statut HER2 disponible)	Détermination prospective sur blocs disponibles Détermination IHC (Ac CB11 dilution 1/400 d'un Ac polyclonal et/ou CISH si coloration 2+ ou indéterminée : incubations séquentielles (polymère peroxydase antisouris et antigoxigénine de souris)

Tableau 23. Principaux résultats sur la valeur pronostique de HER2, chez des patientes pT1a-bN0 (comparaison des patientes surexprimant HER2 aux patientes HER2-)

Référence	Survie sans récurrence à 5 ans	Survie sans récurrence à distance à 5 ans	Survie sans récurrence à 10 ans	Survie globale à 5 ans
[GONZALEZANGULO2009]	HR α = 2,7 [IC 95 % 1,4-5], p = 0,002	HR α = 5,3 [2,2-12,6], p = 0,0002		
[PARK2010A]	HR α = 7,2 [IC 95 % 2,0-25,7], p = 0,002 Patientes sur exprimant HER2/RH-T1bN0MO (n = 280): HR α = 8,8 [IC 95 % 2,1-37,2], p = 0,003	HR α = 5,7 [IC 95 % 1,0-31,5], p = 0,045 Patientes sur exprimant HER2/RH-T1bN0MO (n = 280) : HR α = 8,8 [IC 95 % 1,7-62,9], p = 0,045		HR α = 1,2 [IC 95 % 0,9-4,2], p = ns Patientes sur exprimant HER2/RH-T1bN0MO (n = 280) : HR α = 5 [IC 95 % 1,8-30,2], p = ns
[CURIGLIANO2009]	<u>Survie sans maladie à 5 ans :</u> <u>Patientes RH+ (N = 237):</u> HR α = 5,1 [IC 95 % 1-25,7], p = nc <u>Patientes RH- (N = 142):</u> HR* = 1,2 [IC 95 % 0,3-4,7], p = 0,091			
[CHIA2008]	OR α rechute = 1,7, p = 0,01 OR α décès = 2,03, p = 0,003 <u>Patientes avec tumeur T1b (n = 225)</u> Patientes surexprimant HER2 (n = 13): 68,4 % vs patientes HER2- (n = 212): 81,8 %, p* = 0,3			
[JOENSUU2003]	<u>Sous-groupe de patientes \leq 1cm et Grade 2 ou 3</u> <u>Survie sans récurrence à distance à 9 ans :</u> Patientes surexprimant HER2 (n = 12): 67 % vs patientes HER2 -(n = 60): 95 %, p* = 0,003			
*Test du log rank, comparaison des courbes de survie; α : analyse multivariée ; ns = non significatif ; nc = non communiqué; HR : Hazard ratio ; OR: odd ratio				

Intitulé de la question 10

Doit-on recommander l'utilisation des outils d'aide à la décision médicale « Adjuvant ! Online » et « Nottingham Prognostic Index » ?

Le risque de survenue de récurrence à distance est difficilement appréciable par les critères cliniques et histopathologiques standards considérés individuellement. Adjuvant ! Online (AO)¹⁸, version 8 et le Nottingham Prognostic Index (NPI) permettraient d'estimer, en combinant ces différents critères entre eux, le pronostic de la patiente (AO et NPI) et le bénéfice d'un traitement adjuvant sur la survie (AO). Afin d'éclairer le clinicien sur leur fonctionnement et leurs performances, une revue de la littérature a été réalisée.

Il est à noter que les outils MammaPrint[®] et Oncotype DX[™] ont fait l'objet d'un rapport publié en 2009 sur l'état des connaissances et n'ont pas été abordés dans cet argumentaire [INCA2009]¹⁹.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 6 et 4 références respectivement (cf. annexes 1-2) :

- **Adjuvant ! Online** : [RAVDIN2001] [OLIVOTTO2005] [CAMPBELL2009] [MOOK2009] [OZANNE2009] [PARIDAENS2010] ;
- **Nottingham Prognostic Index** : [GALEA1992] [BALSLEV1994] [BLAMEY2007] [VANBELLE2010].

► Synthèse des données

❖ Présentation de l'outil Adjuvant ! Online

Adjuvant ! Online (AO) est un logiciel permettant d'estimer le risque de rechute et de décès à 10 ans des patientes d'une part et l'impact d'un traitement systémique adjuvant par chimiothérapie (et/ou hormonothérapie) sur son pronostic d'autre part [RAVDIN2001]. Pour ce faire, le clinicien renseigne l'âge et les comorbidités de la patiente ainsi que la taille, le grade, le statut des récepteurs aux œstrogènes (RO) de la tumeur et le nombre de ganglions axillaires atteints. Son usage est réservé aux patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant unicentrique, unilatéral, sans métastase, après traitement locorégional. La dernière version disponible à ce jour est la V8. Les estimations pronostiques du logiciel sur la survie et la rechute sont déterminées à partir des données du registre américain Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) (données extraites en 1998, représentatives de 10 % de la population américaine). Les patientes concernées avaient un cancer du sein infiltrant unilatéral et ont été traitées par chirurgie avec prélèvement axillaire d'au moins 6 ganglions et irradiation en cas de tumorectomie.

Les estimations d'efficacité des traitements adjuvants sont basées sur les données de la littérature (méta-analyses de l'EBCTCG de 2005 et essais randomisés évaluant les principaux protocoles de chimiothérapie (CMF, anthracyclines, taxanes) et l'hormonothérapie (tamoxifène et anti-aromatases) [RAVDIN2001].

18 <http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>

19 « Biomarqueurs tissulaires uPA-PAI-1, Oncotype DX[™] et MammaPrint[®] dans la prise en charge du cancer du sein – état des connaissances » (novembre 2009). Disponible sur le site de l'Institut national du cancer www.e-cancer.fr

❖ Cohortes de validation externe d'Adjuvant ! Online (AO)

Afin de valider la pertinence clinique du logiciel, plusieurs auteurs ont comparé les estimations d'AO aux données observées sur d'autres populations. Ces études conduites sur des populations non américaines n'ont pas validé les estimations d'AO [CAMPBELL2009] [MOOK2009] [OLIVOTTO2005] et laissent douter de l'extrapolation à la population française.

Campbell *et al.* ont utilisé les données observées sur 1 065 patientes traitées entre 1986 et 1996. Les estimations du logiciel (version 8) étaient globalement significativement supérieures aux taux de survie globale, cancer du sein spécifique et sans événements observés : de 5,5 % ($p < 0,0001$), 4,5 % ($p < 0,001$) et 3,5 % ($p = 0,001$) respectivement (cf. tableaux 23 et 24). Les auteurs ont conclu que l'usage d'AO pour des patientes britanniques tend à surestimer le pronostic des patientes. Il est à noter que les comorbidités de ces patientes ont été systématiquement renseignées comme « mineures » quel que soit l'âge des patientes, entraînant potentiellement une sous-estimation de leur impact et donc une surestimation de la survie globale, notamment pour les patientes âgées [CAMPBELL2009].

De même, Mook *et al.*, ont comparé les estimations du logiciel (version 8) aux données observées sur 5 380 patientes hollandaises. Une bonne adéquation entre les observations et les valeurs pronostiques d'AO a été retrouvée sur l'ensemble des patientes avec ou sans traitements systémiques (cf. tableaux 23 et 24). En revanche, des différences significatives entre les estimations et les données observées ont été retrouvées chez plusieurs sous-groupes de patientes : par exemple, pour les patientes âgées de moins de 40 ans, le logiciel a surestimé la survie globale de 4,2 % ($p = 0,04$) et la survie spécifique du cancer du sein de 4,7 % ($p = 0,01$) ; il en est de même pour les patientes âgées de 70 ans et plus. Les comorbidités ont été systématiquement renseignées comme « mineures », entraînant potentiellement une sous-estimation de leur impact et donc une surestimation de la survie globale, notamment pour les patientes âgées dans cette étude également [MOOK2009].

Paridaens *et al.* ont comparé les résultats de l'essai randomisé IBCSG 11-93, évaluant le bénéfice d'une chimiothérapie à base d'anthracycline associée à une hormonothérapie (5 ans de tamoxifène et suppression ovarienne) aux prévisions d'Adjuvant ! Online sur la survie sans rechute à 10 ans. Dans cette étude, basée sur 174 patientes préménopausées, exprimant les récepteurs aux œstrogènes (RO+) ou à la progestérone (RP+), N+, le logiciel (version 8) a sous-estimé l'efficacité de l'hormonothérapie seule chez des patientes préménopausées et surestimé le bénéfice de la chimiothérapie associée au traitement endocrinien : survie sans rechute observée de 76,4 % *versus* estimée à 64,4 % pour les patientes traitées par hormonothérapie seule ; survie sans rechute observée de 76,9 % *versus* estimée à 74,9 % pour les patientes traitées par hormonothérapie et chimiothérapie (cf. tableaux 23 et 24) [PARIDAENS2010].

Olivotto *et al.* avaient initialement évalué une version antérieure du logiciel (version 5), en comparant les estimations aux données observées après 10 ans de suivi chez 4 083 patientes traitées au Canada, atteintes de tumeur de stades I et II. Le logiciel a fourni des estimations similaires aux données observées sur l'ensemble des patientes pour la survie globale, survie spécifique et sans rechute (cf. tableaux 23 et 24). Mais de nombreuses différences significatives avaient cependant été identifiées dans des sous-groupes de patientes (surestimation de la survie globale pour les patientes âgées de moins de 35 ans ou 76 ans et plus, en cas d'envahissement lymphatique ou vasculaire, chez les patientes RO+ ou chez les patientes traitées par chimiothérapie et hormonothérapie par exemple). Cette étude souligne par ailleurs que deux facteurs pronostiques ne sont pas pris en compte automatiquement par AO : l'âge jeune des patientes et la présence d'embolies vasculaires lymphatiques ou sanguins. Un ajustement du risque lié à l'âge jeune des patientes est depuis pris en compte dans la version 8 [OLIVOTTO2005].

Par ailleurs, l'étude d'Ozanne *et al.* a montré que les estimations du logiciel AO étaient très sensibles aux comorbidités, pour les patientes à risque intermédiaire d'une part et que le bénéfice de la chimiothérapie variait en fonction des comorbidités de la patiente (bénéfice d'autant plus faible que les comorbidités sont nombreuses) d'autre part. De plus, les auteurs ont rappelé les limitations liées à l'imprécision et la fiabilité de l'information renseignée pour ce facteur pronostique entraînant une variation importante dans l'estimation du logiciel et donc dans le choix éventuel du traitement [OZANNE2009].

❖ Limitations identifiées d'Adjuvant ! Online

Approximations faites pour l'estimation du pronostic des patientes :

- ne sont pas renseignés dans le registre SEER les traitements adjuvants reçus par les patientes, les causes de décès, les rechutes. Les auteurs ont donc estimé les effets probables des traitements systémiques chez ces patientes et ont extrapolé le taux de survie spécifique et le taux de rechute à partir de la survie globale ;
- les comorbidités sont peu renseignées dans le registre SEER et donc peu fiables dans les estimations d'AO ;
- certains facteurs pronostiques tels que la surexpression de HER2, la présence d'embolies vasculaires, le statut RP et la prolifération ne sont pas pris en compte dans AO (version 8).

Approximations faites pour l'estimation de l'efficacité des traitements adjuvants :

- les effets des traitements systémiques sur lesquels reposent les estimations d'Adjuvant ! Online sont des moyennes, regroupant des classes de traitements et masquant potentiellement l'efficacité particulière d'un traitement ;
- aux bornes extrêmes d'âge (plus de 70 ans et moins de 35 ans) l'efficacité des traitements adjuvants a été extrapolée à partir des tranches d'âge intermédiaire ;
- l'utilisation du trastuzumab n'est pas proposée parmi les traitements adjuvants dans le logiciel (version disponible à ce jour, version 8).

COMMENTAIRES CLINIQUES ET MÉTHODOLOGIQUES (CONCERNANT LES ÉTUDES DE VALIDATION D'ADJUVANT ! ONLINE)

Les études retenues pour valider les projections du logiciel AO présentent elles-mêmes des biais méthodologiques. Dans l'étude rétrospective de Mook *et al.*, un décès de cancer du sein a été attribué *a posteriori* à 684 patientes sur 5 380 (soit 12,7 %) chez qui l'on a découvert des métastases à distance pendant le suivi et chez lesquelles la cause de décès était inconnue, entraînant une surestimation possible de cette cause de décès.

Globalement, toutes les études ont réalisé de nombreuses analyses de sous-groupes, augmentant ainsi le risque de trouver à tort une différence significative ([MOOK2009] [CAMPBELL2009] [PARIDAENS2010]). D'autre part, les comparaisons réalisées pour certaines caractéristiques cliniques reposent parfois sur un plus petit nombre de patientes, pouvant entraîner un manque de puissance (risque de ne pas identifier une différence qui existe vraiment).

❖ Présentation de l'outil Nottingham Prognostic Index

Le Nottingham Prognostic Index est un autre outil d'aide à la décision. Le calcul de l'index repose sur les valeurs de trois facteurs pronostiques anatomopathologiques : la taille, le grade de la tumeur et le nombre de ganglions atteints ($NPI = \text{taille} \times 0,2 + \text{statut nodal} + \text{grade}$). L'index obtenu permet au clinicien de classer les patientes initialement en trois grandes catégories, reclassifiées plus récemment en 6 catégories plus discriminantes, selon leur pronostic de survie à 10 ans : excellent (index compris entre 2,08 et 2,4), bon (index compris entre 2,42 et 3,4), modéré 1 (index compris entre 3,42 et 4,4) modéré 2 (index compris entre 4,42 et 5,4), mauvais (index compris entre 5,42 et 6,4) et très mauvais (index compris entre 6,5 et 6,8). Cet outil a été développé à partir d'une étude rétrospective menée sur 387 patientes anglaises atteintes d'un cancer du sein opérable, en 1982, et validé sur plusieurs populations indépendantes [GALEA1992] [BLAMEY2007].

❖ Cohortes de validation externe et limitations identifiées de NPI

La validité de NPI a été estimée par ses auteurs, sur 1 629 patientes atteintes d'un cancer du sein opérées et âgées de moins de 70 ans, en comparant la survie de trois catégories pronostiques (bon, intermédiaire et mauvais). Les auteurs ont montré que les courbes de survie respectives étaient significativement différentes (survie globale à 15 ans : groupe « bon pronostic » : 80 % ; « pronostic intermédiaire » : 42 % ; « mauvais pronostic » : 13 %) confirmant les capacités de discrimination de l'index.

Les auteurs ont étudié une catégorie de patientes ayant un pronostic excellent ($NPI \leq 2,4$, définition plus fine de la catégorie « bon pronostic ») et concluent que ces patientes, ayant une survie similaire aux femmes non malades, pourraient ne pas bénéficier d'un traitement systémique (chimiothérapie et hormonothérapie). Les auteurs ont cependant souligné les limitations liées à l'imprécision des informations renseignées pour le calcul de l'index (nombre de ganglions atteints, grade de la tumeur) [GALEA1992].

Par ailleurs, dans une étude menée sur 9 149 patientes danoises traitées entre 1977 et 1989, Balslev *et al.* ont étudié la capacité de l'index à discriminer les différents profils de patientes. Les trois catégories de l'index ont des survies globales à 10 ans différentes : groupe « bon pronostic » : 79 %, groupe « pronostic intermédiaire » : 55,9 % et groupe « mauvais pronostic » : 24,7 %. Parmi les patientes de bon pronostic, 88,6 % n'avaient pas reçu de traitements adjuvants et parmi les patientes de mauvais pronostic, 89,2 % en avaient reçu (hormonothérapie et/ou chimiothérapie). En revanche, les auteurs concluent que l'index n'a pas permis d'identifier un sous-groupe de patientes avec une survie à 10 ans similaire à celle des femmes du même âge non malades [BALSLEV1994].

À partir de 1 927 patientes et du NPI initial, Van Belle *et al.* ont développé un iNPI (i pour « improved » NPI) en ajoutant deux autres facteurs pronostiques : HER2 et le récepteur à la progestérone (RP). Ce nouvel index a été validé sur deux sets de données indépendants chez des patientes non traitées par trastuzumab : 676 patientes de Norvège et 1 192 patientes de Nouvelle-Zélande. Le iNPI semble plus discriminant que NPI pour les pronostics de survie sans maladie à 5 ans, réduisant le nombre de patientes dans le groupe intermédiaire [VANBELLE2010].

► Conclusions de la littérature et discussion

L'outil Adjuvant ! Online (AO) (version 8) ne prend pas en compte certains facteurs pronostiques importants, telle que l'expression de HER2. De plus, il n'existe pas de données permettant de conclure sur la valeur de l'outil AO chez les patientes françaises alors que les études de validation sur des populations étrangères (britannique et néerlandaise) montrent que les estimations des taux de décès, toutes causes confondues, et du bénéfice attendu des traitements systémiques ne sont pas comparables. De même, pour certains sous-groupes de patientes, l'extrapolation n'est pas fiable, en particulier pour les femmes les plus jeunes (moins de 35 ans) et les plus âgées (plus de 65 ans).

L'index NPI permet de classer les patientes en six catégories pronostiques mais ne repose que sur trois facteurs histologiques (pT, pN, grade). Le caractère discriminant pourrait vraisemblablement être affiné.

Les données actuellement disponibles sur iNPI (« improved NPI ») ne sont pas suffisantes pour en valider la fiabilité.

Recommandations

Compte tenu des limites de ces outils, leur utilisation doit être prudente. Il n'est pas recommandé de décider d'un traitement adjuvant à partir de ces seuls outils.

Tableau 24. Caractéristiques des études de validation externe

Référence	Type d'étude – Population	Caractéristiques des patientes	Caractéristiques des tumeurs	Caractéristiques des traitements systémiques
[OLIVOTTO2005]	Cohorte rétrospective de patientes canadiennes	4 083 patientes Traitées entre 1989 et 1993 10 ans de suivi Comorbidités minimales	T1-2, N0, M0 Stade I et II	45 % sans traitement adjuvant 30 % TAM seul 15,5 % CT seule (type non précisé) 9 % CT + TAM
[CAMPBELL2009]	Cohorte rétrospective de patientes anglaises	1 065 patientes consécutives Traitées entre 1986 et 1996 10 ans de suivi Comorbidités minimales (par défaut) 63 % post ménopause 69 % sans envahissement ganglionnaire	T1-2, N0, M0 Exclusion des T3 et T4 et N2 N3 et M1	24 % de patientes sans traitement adjuvant Protocole CMF 5 ans de TAM si RO+
[MOOK2009]	Cohorte rétrospective de patientes hollandaises	5 380 patientes Traitées entre 1987 et 1998 en Hollande 11,7 ans de suivi médian Comorbidités minimales (par défaut)	T1-2 ou T3, tumeurs unilatérales invasives non métastatiques Exclusion des traitements néoadjuvants	52 % de patientes concernées par un traitement adjuvant systémique 82 % de CMF 97 % de TAM
[PARIDAENS2010]	Essai randomisé évaluant le schéma CT + HT vs HT seule après suppression ovarienne	174 patientes préménopausées, RO+ ou RP+, N+ Traitées entre 1993 et 1998 55 % des patientes ont 1 seul ganglion atteint Comorbidités nulles (parfaite santé)		(100 % Suppression ovarienne (ablation ou suppression de la fonction)) 100 % TAM 51,1 % des patientes traitées par anthracycline + cyclophosphamide
CMF : cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracil ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie ; RO : récepteur aux oestrogènes ; RP : récepteur à la progestérone ; TAM : tamoxifène				

Tableau 25. Comparaisons des estimations d'Adjuvant ! Online avec les données observées

Référence	Version d'AO	Survie globale à 10 ans	Survie- cancer spécifique à 10 ans	Survie sans évènement à 10 ans	Survie sans rechute à 10 ans
[OLIVOTTO2005]	5	71,7 % vs 72 % (ns)	83,2 % vs 82,5 % (ns)	71 % vs 70,1 % (ns)	
[CAMPBELL2009]	8	77,4 % vs 71,8 %, p<0,01	84,8 % vs 80,2 %, p<0,01 Pour les patientes n'ayant pas reçu de traitement adjuvant (n = 252): 85,4 % vs 80,0 %, p<0,05	72,4 % vs 68,9 %, p<0,05	
[MOOK2009]	8	69,1 % vs 69 % (ns)	77,8 % vs 78,6 % (ns)	72,4 % vs 68,9 %, p<0,05	
[PARIDAENS2010]	8				HT seule: 64,4 % vs 6,4 %, p = 0,03 HT + CT : 74,9 % vs 74,9 % (ns)

vs : *versus* ; ns : non significatif

Intitulé de la question 11

Quels sont les délais recommandés entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante ?

Après une chirurgie mammaire, selon les facteurs pronostiques présents, une chimiothérapie peut être indiquée. Une revue de la littérature a été menée afin d'identifier les délais optimaux entre la chirurgie et l'initiation de la chimiothérapie.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 6 références (cf. annexes 1-2) : [COLLEONI2000] [SHANNON2003] [COLD2005] [LOHRISCH2006] [HERSHMAN2006] [JARA2007].

► Synthèse des données

Deux études ont comparé la survie des patientes selon les délais d'initiation de la chimiothérapie après la chirurgie (avant ou après 21 jours). L'étude de Colleoni *et al.* a été menée chez 1 788 patientes préménopausées avec atteinte ganglionnaire et sélectionnées à partir de 3 essais randomisés. Dans le sous-groupe de tumeurs sans récepteurs aux œstrogènes (RO-) (n=226), les auteurs ont mis en évidence un bénéfice de l'initiation précoce sur la survie sans rechute à 10 ans (HR=0,6 [0,39-0,92], p=0,019). Cet effet n'a pas été retrouvé chez les patientes RO+ (HR=0,9 [0,8-1,1], p=0,4) (cf. tableau 25) [COLLEONI2000]. Dans une seconde étude, menée sur 1 161 patientes dont 62,7 % avaient une atteinte ganglionnaire, aucun impact n'a été retrouvé sur la survie globale ou sans rechute à 5 ans, ni pour la cohorte globale ni en fonction du statut RO (cf. tableau 26) [SHANNON2003].

Quatre autres études ont étudié différentes catégories de délais, jusqu'à plus de 9 semaines (cf. tableau 25). Une étude danoise a été menée sur 7 051 patientes, traitées entre 1977 et 1999, et réparties en trois groupes selon le protocole de chimiothérapie : CMF classique (n= 52), CMF iv (n=6065) et CEF (n=1084). Au sein de chaque groupe de traitement, les délais de 4 semaines, de 5 semaines et de 6 à 13 semaines ont été comparés au délai 1 à 3 semaines. Aucun effet des délais étudiés sur la survie globale n'a été mis en évidence dans cette étude, quel que soit le sous-groupe de traitement considéré (cf. tableau 26) [COLD2005].

Ces résultats ont été confirmés dans une étude espagnole, menée sur 2 782 patientes, traitées entre 1990 et 1997. Les délais étudiés étaient de 1 à 3 semaines, de 3 à 6 semaines, de 6 à 9 semaines et plus de 9 semaines. En comparant ces différents délais à celui de 1 à 3 semaines, les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effet sur la survie globale à 5 ans, ni sur la survie sans rechute à 5 ans (cf. tableau 26) [JARA2007].

L'étude de Lohrisch *et al.*, portant sur 2 594 patientes, traitées entre 1989 et 1998, a comparé des délais de 0 à 4 semaines, 4 à 8, de 8 à 12 et de plus de 12 semaines. Cette étude a montré que la chimiothérapie débutée au-delà de 12 semaines après la chirurgie entraînait une moins bonne survie globale à 5 ans (HR (>12 *versus* ≤ 12 sem)=1,6 [1,2-2,3], p=0,005) indépendamment des facteurs pronostiques étudiés dans l'étude (taille de la tumeur, âge, statut ganglionnaire et envahissement vasculaire ou lymphatique) (cf. tableau 26). Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence d'effet du délai d'initiation chez les patientes RO- mais une moins bonne survie globale chez les patientes RO+ [LOHRISCH2006].

Finalement, Hershman *et al.* ont mené une étude chez 5 003 patientes issues du registre du SEER, âgées de plus de 65 ans et traitées entre 1992 et 1999. Cette étude n'a pas mis en évidence d'impact du délai sur la survie jusqu'à 3 mois, mais a montré que l'initiation de la chimiothérapie après 3 mois était significativement associée à une moins bonne survie maladie spécifique (HR=1,7 [1,3-2,2], p<0,001) et à une moins bonne survie globale (HR=1,5 [1,2-1,7], p<0,001) indépendamment des autres facteurs étudiés dans l'étude (âge au diagnostic, origine ethnique, stade et grade de la tumeur, statut des récepteurs hormonaux, comorbidités, statut socioéconomique, radiothérapie notamment) [HERSHMAN2006].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES

Les niveaux de preuve présentés dans ces conclusions tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées :

- les 6 études analysées ont été menées rétrospectivement sur des données toutes antérieures à 2000 ;
- les critères de jugement sont hétérogènes rendant leur comparaison difficile ;
- les études de Colleoni *et al.* et Cold *et al.* ont regroupé des patientes déjà incluses dans des essais distincts, dont l'objectif n'était pas d'évaluer les délais mais différents protocoles de chimiothérapie ;
- l'étude de Shannon *et al.* a un suivi limité à 3,2 ans ;
- dans l'étude de Lohrisch *et al.*, les résultats présentés pour le sous-groupe de patientes RO- sont issus d'analyses exploratoires ;
- dans les études analysées, aucune ou peu d'information n'est disponible selon le phénotype des tumeurs (HER2, statut hormonal). Les analyses concernant les patientes RO- ne sont pas comparables entre les études de Shannon *et al.* et Colleoni *et al.* car il existe une hétérogénéité dans la détermination du statut négatif du récepteur hormonal : la catégorie RO- de l'étude de Shannon *et al.* comprend les patientes ne surexprimant pas le récepteur et les patientes le surexprimant faiblement (< 1 et 1-9 fmol/mg de protéine cytosolique) ;
- dans l'étude de Colleoni *et al.* les patientes regroupées n'ont pas reçu les mêmes traitements de chimiothérapie (durée et dose) et les analyses n'en tiennent pas compte entraînant un biais de confusion potentiel. Aucune information sur le type de traitements systémiques reçus par les patientes issues du SEER n'est fournie dans l'étude de Hershman *et al.*, et par conséquent le modèle multivarié ne tient pas compte des traitements reçus induisant là aussi un biais de confusion potentiel.

► Conclusions de la littérature et discussion

Il semble qu'il y ait un bénéfice à initier un traitement de chimiothérapie dans un délai de 3 mois après la chirurgie (niveau C). En revanche, dans ce délai de 3 mois, les données ne permettent pas d'identifier de délai optimal (niveau de preuve C).

Recommandations

Il est recommandé de débiter la chimiothérapie adjuvante dans les 3 mois après la chirurgie.

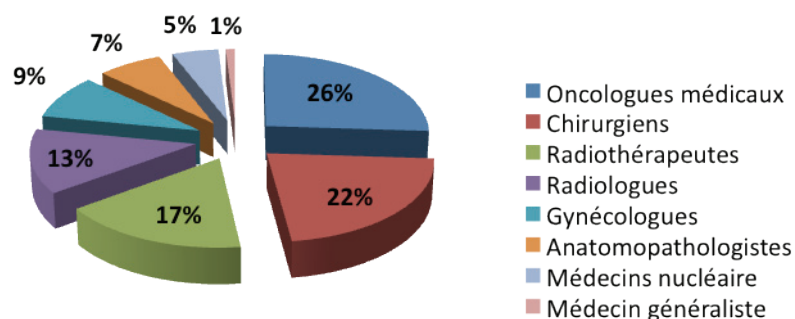
Tableau 26. Impact du délai d'initiation de la chimiothérapie

Référence	Délais étudiés (entre la chirurgie et le début de CT)	Survie globale à 5 ans			Survie sans maladie à 5 ans	Survie sans maladie à 10 ans	
[COLLEONI2000]	< 21 j vs ≥ 21 j					<u>Patientes RO- (n = 226)* :</u> HR = 0,6 [0,4-0,9], p = 0,02 <u>Patientes RO+ (n = 1562)* :</u> HR = 0,9 [0,8-1,1], p = 0,4	
[SHANNON2003]	< 21 j vs ≥ 21 j	82 % vs 84 %, p = ns°			Survie sans rechute à 5 ans <u>Toutes patientes (n = 1161) :</u> 70 % vs 72 %, p = ns° <u>Patientes RO- (n = 151) :</u> 63 % vs 62 %, p = ns°		
[COLD2005]	1-3 sem. vs 4 sem. 5 sem. 6 – 13 sem.	<u>CMF classique (n = 352)* :</u> HR = réf, HR = 0,9 [0,4-1,9] HR = 1,5 [0,8-3,1] HR = 1,6 [0,8-2,9], p = ns	<u>CMF i,v (n = 6065)*</u> HR = ref HR = 1,02 [0,9-1,1] HR = 0,9 [0,8-1,01] HR = 1,00 [0,9-1,1]	<u>CEF (n = 1084)*</u> HR = ref HR = 1,2 [0,8-1,8] HR = 1,04 [0,7-1,5] HR = 1,2 [0,9-1,8]			
[JARA2007]	1- 3 sem. vs 3-6 sem. 6-9 sem. > 9 sem.	85,5 % 87,7 % 84,7 % 89,9 % (ns)°				72,5 % 76,1 % 72,5 % 77,1 % (ns)°	
[LOHRISCH2006]	< = 4 sem. vs 4-8 sem. 8-12 sem. 12-24 sem.	83,5 % [81,1-85,7] 85,1 % [82,9-86,9] 88,7 % [83,6-92,3] 78,4 % [69,5-85] , p = 0,013° HR (>12 vs ≤ 12 sem) = 1,6 [1,2-2,3], p = 0,005*				73,9 % [71-76,5] 78,7 % [76,3-80,9] 82,4 % [76,5-86,9] 69,3 % [59,7-77], p = 0,004°	
[HERSHMAN2006]	< 1 mois vs 1-2 mois 2-3 mois >3 mois (jusqu'à 12 mois)	< 1 mois = ref HR = 1 [0,9-1,1] HR = 1,1 [0,8-1,4] HR = 1,5 [1,2-1,7], p<0,001*				<u>Survie maladie spécifique:</u> < 1 mois = ref HR = 0,9 [0,8-1,1] HR = 0,9 [0,6-1,2] HR = 1,7 [1,3-2,2], p<0,001*	
Sem. : semaines ; HR : Hazard Ratio [Intervalles de confiance à 95%]; ° : test du logrank, * : analyse multivariée; RO- : patientes n'exprimant pas les récepteur à l'œstrogène							

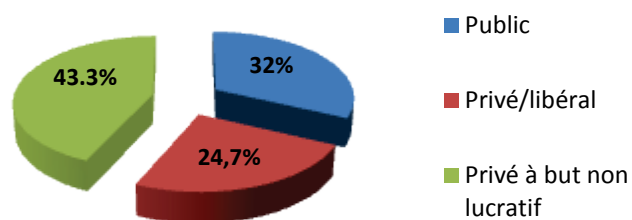
4. Résultats de la relecture

- Période de relecture nationale : **24 février 2012 – 20 mars 2012**
- Nombre de professionnels de santé et de représentants de patients sollicités : **169**
- Nombre de personnes ayant répondu : **100**
- Pourcentage de réponse : **59,2 %**

Répartition par spécialité des relecteurs ayant répondu



Répartition par mode de pratique des relecteurs ayant répondu



Résultats des cotations de la relecture nationale à partir de la version préliminaire

ITEMS DU QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION	PAS D'ACCORD			ACCORD MODERE			ACCORD FORT			COTATION* MOYENNE	VALEURS EXTREMES	N
	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
EVALUATION GENERALE DU DOCUMENT												
Le document apportera des informations utiles aux professionnels impliqués dans la prise en charge du cancer du sein infiltrant non métastatique	1%			15,2%			83,8%			7,96	[3-9]	99
Le choix des questions traitées est pertinent	1%			16,3%			82,7%			7,64	[3-9]	98
La présentation et rédaction de ce document est claire et sans ambiguïté	1%			15,3%			83,7%			7,79	[3-9]	98
ACCORD AVEC L'ANALYSE DES DONNEES												
Bilan Initial												
Echographie axillaire et prélèvements percutanés	3,1%			16,5%			80,4%			7,61	[1-9]	97
Bilan d'imagerie – TEP -TDM	5,2%			20,6%			74,2%			7,31	[3-9]	97
IRM cérébrale et patientes surexprimant HER2	0%			9,7%			90,3%			8,18	[5-9]	93
Radiothérapie												
<i>Boost</i>	1,3%			17,7%			81%			7,86	[2-9]	79
Hypofractionnement	2,6%			9,1%			88,3%			7,85	[1-9]	77
IPM	2,6%			7,7%			89,7%			8,12	[1-9]	78
CMI	0%			7,7%			92,3%			8,13	[4-9]	78
RT après CT néoadjuvante	1,3%			13,7%			85%			7,92	[3-9]	80
Traitements Systémiques												
Petite Tumeur et Trastuzumab	7,4%			23,5%			69,1%			7,08	[1-9]	81
AO et NPI	2,3%			8%			89,7%			8,1	[1-9]	87
Délais chirurgie- chimiothérapie	9,4%			10,6%			80%			7,26	[1-9]	85
ACCORD AVEC LES RECOMMANDATIONS												
Bilan Initial												
Echographie axillaire et prélèvements percutanés	6,2%			17,5%			76,3%			7,43	[1-9]	97
Bilan d'imagerie – TEP -TDM	13,7%			21%			65,3%			6,79	[1-9]	95
IRM cérébrale et patientes surexprimant HER2	2,1%			7,6%			90,3%			8,18	[2-9]	92
Radiothérapie												
<i>Boost</i>	5,2%			16,9%			77,9%			7,53	[2-9]	77
Hypofractionnement	6,7%			13,3%			80%			7,52	[1-9]	75
IPM	2,6%			7,9%			89,5%			8,12	[1-9]	76
CMI	0%			9,2%			90,8%			8,11	[4-9]	76
RT après CT néoadjuvante	3,7%			17,3%			79%			7,68	[1-9]	81
Traitements Systémiques												
Petite Tumeur et Trastuzumab	11,25%			22,5%			66,25%			6,81	[1-9]	80
AO et NPI	3,5%			9,2%			87,3%			7,99	[1-9]	87
Délais chirurgie- chimiothérapie	14,3%			11,9%			73,8%			6,78	[1-9]	84

5. Groupe de travail et coordination

❖ Groupe de travail

CUTULI Bruno, radiothérapeute, Polyclinique de Courlancy, Reims (coordonnateur scientifique)

GIARD-LEFEVRE Sylvia, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille (coordonnateur scientifique)

ANTOINE Martine, anatomopathologiste AP-HP Hôpital Tenon, Paris

BARREAU Béatrice, radiologue, cabinet privé, Anglet

BONNETERRE Jacques, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

CAMPONE Mario, oncologue médical, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

CEUGNART Luc, radiologue, Centre Oscar Lambret, Lille

CLASSE Jean-Marc, chirurgien, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

COHEN Monique, chirurgien, Institut Paoli Calmettes, Marseille et Clinique La Casamance, Aubagne

DOHOLLOU Nadine, oncologue médical, Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux

FOURQUET Alain, radiothérapeute, Institut Curie, Paris

GUINEBRETIERE Jean-Marc, anatomopathologiste, Hôpital René Huguenin - Institut Curie, Saint-Cloud

HENNEQUIN Christophe, radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris

LEVY Laurent, radiologue, Institut de radiologie de Paris, Paris

LEBLANC-ONFROY Magali, radiothérapeute, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

MOURET-REYNIER Marie-Ange, oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

ROUSSEAU Caroline, médecin nucléaire, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

CASTRO Martine, Europa Donna (représentante de patiente)

❖ Institut national du cancer

Coordination par le département des recommandations pour les professionnels de santé – Direction des soins et de la vie des malades

BESNARD Stéphanie, chargée de projet

MAZEAU-WOYNAR Valérie, responsable du département

VERDONI Laetitia, chef de projet

Au regard des liens d'intérêt déclarés, pour deux questions, la formulation définitive de la recommandation s'est appuyée sur un groupe restreint, après audition de l'ensemble des participants à la réunion du 4 avril 2012 :

- Quelles sont les indications de la surimpression dans le lit tumoral (ou *boost*) ? :

ANTOINE Martine, BARREAU Béatrice, CUTULI Bruno, CAMPONE Mario, CEUGNART Luc, CLASSE Jean-Marc, GIARD-LEFEVRE Sylvia, GUINEBRETIERE Jean-Marc, HENNEQUIN Christophe, LEVY Laurent, LEBLANC-ONFROY Magali, MOURET-REYNIER Marie-Ange

- En cas de tumeur infracentimétrique, la surexpression de HER2 est-elle une indication à une chimiothérapie avec trastuzumab ? :

BARREAU Béatrice, CEUGNART Luc, FOURQUET Alain, LEBLANC-ONFROY Magali, LEVY Laurent

❖ Composition des sous groupes

Bilan initial

BARREAU Béatrice, radiologue, cabinet privé, Anglet

BONNETERRE Jacques, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

CAMPONE Mario, oncologue médical, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

GIARD-LEFEVRE Sylvia, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille

GUINEBRETIERE Jean-Marc, anatomopathologiste, Hôpital René Huguenin - Institut Curie, Saint-Cloud

HENNEQUIN Christophe, radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris

LEVY Laurent, radiologue, Institut de radiologie de Paris, Paris

ROUSSEAU Caroline, médecin nucléaire, ICO Gauducheau, Saint-Herblain

Radiothérapie

CLASSE Jean-Marc, chirurgien, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

COHEN Monique, chirurgien, Institut Paoli Calmettes, Marseille et Clinique La Casamance Aubagne

CUTULI Bruno, radiothérapeute, Polyclinique de Courlancy, Reims

FOURQUET Alain, radiothérapeute, Institut Curie, Paris

HENNEQUIN Christophe, radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris

LEBLANC-ONFROY Magali, radiothérapeute, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

MOURET-REYNIER, oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Traitement systémique

ANTOINE Martine, anatomopathologiste, AP-HP Hôpital Tenon, Paris

CAMPONE Mario, oncologue médical, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

CLASSE Jean-Marc, chirurgien, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

CEUGNART Luc, radiologue, Centre Oscar Lambret, Lille

DOHOLLOU Nadine, oncologue médical, Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux

GIARD-LEFEVRE Sylvia, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille

MOURET-REYNIER, oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

6. Relecteurs

Xavier Aireau, gynécologue, Centre hospitalier, Cholet
Elisabeth Angellier, oncologue médical, Clinique Notre Dame de Bon secours, Chartres
Olivia Arsène, oncologue médical, Hôpital, Blois
Antoine Arnaud, radiothérapeute, Institut Sainte-Catherine, Avignon
Patrick Auffret, médecin nucléaire, Centre hospitalier, Saint-Grégoire
Sandrine Avigdor, chirurgien, Centre hospitalier régional, Orléans
Thomas Bachelot, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
Chantal Bernard-Marty, oncologue médical, Clinique Pasteur, Toulouse
Aurélie Bellière-Callandry, radiothérapeute, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Claudine Beaumont-Raymond, radiothérapeute, Centre hospitalier, Troyes
Martine Boisserie-Lacroix, radiologue, Institut Bergonié, Bordeaux
Natacha Bourry, radiothérapeute, Centre hospitalier universitaire, Fort-de-France
Céline Bourgier, radiothérapeute, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Christel Breton-Callu, radiothérapeute, Institut Bergonié, Bordeaux
Xavier Carcopino, gynécologue, Hôpital Nord, Marseille
Françoise Callonnet-Lhenaff, radiologue, Centre Henri Becquerel, Rouen
Stéphanie Catala, radiothérapeute, Centre Catalan Oncologie, Perpignan
Mathieu Chastan, médecin nucléaire, Centre Henri Becquerel, Rouen
Loïc Chaigneau, oncologue médical, Centre hospitalier universitaire, Besançon
Claire Charra-Brunaud, radiothérapeute, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les- Nancy
Pierre Clavere, radiothérapeute, Centre hospitalier universitaire, Limoges
Charles Coutant, chirurgien, Centre de lutte contre le cancer Goerges François Leclerc, Dijon
Vanessa Conri, chirurgien, Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux
Jean Cuisenier, chirurgien, Centre de lutte contre le cancer Georges-François Leclerc, Dijon
Jean-Claude Darmon, chirurgien, Polyclinique Urbain V, Avignon
Louis-Rémi De Ybarlucea, anatomopathologiste, Centre hospitalier, Le Mans
Suzette Delaloge, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Brigitte de Lafontan, radiothérapeute, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Isabelle Doutriaux-Dumoulin, radiologue, Institut de cancérologie de l'Ouest - Centre René Gauducheau, Saint-Herblain
Pierre-François Dupré, chirurgien, Centre hospitalier régional universitaire, Brest
Marc Espié, oncologue médical, Hôpital Saint-Louis, Paris
Vivianne Feillel, radiologue, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Alain Fignon, chirurgien, Clinique de l'alliance Saint-Cyr, Chambray-les-Tours
Eric Fondrinier, chirurgien, Centre hospitalier général, Aurillac
Xavier Fritel, gynécologue, Centre hospitalier universitaire, Poitiers
Christian Garbar, anatomopathologiste, Institut Jean Godinot, Reims
Jean-Rémi Garbay, chirurgien, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Gérard Ganem, radiothérapeute, Clinique Victor Hugo, Le Mans
Dragos Georgescu, chirurgien, Centre Henri Becquerel, Rouen
René Gilles, radiologue, Clinique Nord, Bordeaux
Julien Grenier, oncologue médical, Institut Sainte-Catherine, Avignon
Séverine Guiu, oncologue médical, Centre Georges François Leclerc, Dijon
Ghassan Harika, chirurgien, Centre hospitalier universitaire, Reims
Elif Hindie, médecin nucléaire, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux
Gilles Houvenaeghel, chirurgien, Institut Paoli Calmettes, Marseille
Dominique Jaubert, oncologue médical, Clinique Tivoli, Bordeaux

William Jacot, oncologue médical, Centre Val d'Aurelle, Montpellier

Marie Jacamon-Materne, radiologue, Centre hospitalier universitaire, Besançon

Christelle Jouannaud, oncologue médical, Institut Jean Godinot, Reims

Jean-François Jung, radiologue, Cabinet de radiologie Les nations, Vandoeuvre-les-Nancy

Anne Karst, radiothérapeute, Centre de radiothérapie de la Roberstau, Strasbourg

Pierre Kerbrat, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes

Michèle Lehmann, gynécologue, Centre hospitalier, Haguenau

Marianne Leheurteur, oncologue médical, Centre Henri Becquerel, Rouen

Anne Lesur, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy

Christelle Levy, oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen

Sylvie Lemery, radiologue, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand

Philippe Liegois, gynécologue, Clinique de l'Orangerie, Strasbourg

Elisabeth Luporsi, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy

Gaetan Macgrogan, anatomopathologiste, Institut Bergonié, Bordeaux

Bertrand May, chirurgien, Polyclinique Majorelle, Nancy

Jean-Luc Manenc, chirurgien, Clinique Médipole Garonne, Toulouse

Philippe Maszelin, médecin nucléaire, Clinique de L'Europe, Amiens

Etienne Martin, radiothérapeute, Centre Georges François Leclerc, Dijon

Philippe Merviel, gynécologue, Centre hospitalier universitaire, Amiens

Fernand Missohou, radiothérapeute, Centre Henri Becquerel, Rouen

Joëlle Mollard, gynécologue, Centre hospitalier universitaire, Limoges

Philippe Montcuquet, oncologue médical, Centre hospitalier universitaire, Besançon

Mireille Mousseau, oncologue médical, Centre hospitalier universitaire, Grenoble

Moïse Namer, oncologue médical, Clinique Saint-Georges, Nice

Jean-Marc Pauly, médecin généraliste, Cabinet médical, Rodemack

David Pasquier, radiothérapeute, Centre cancer Oscar Lambret, Lille

Thierry Petit, oncologue médical, Centre Paul Strauss, Strasbourg

Raphaëlle Pioud-Martigny, chirurgien, Nouvelles cliniques nantaises, Nantes

Christiane Pourny, oncologue médical, Centre hospitalier, Soissons

Marie-Laure Quintyn-Ranty, anatomopathologiste, Centre hospitalier universitaire Rangueil, Toulouse

Nathalie Quenel-Tueux, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux

Joëlle Reyre, anatomopathologiste, Libéral, Toulouse

Agnès Reynaud-Bougnoux, radiothérapeute, Centre hospitalier, Tours

Jean-François Rodier, chirurgien, Centre Paul Strauss, Strasbourg

Henri Roche, oncologue médical, Institut Claudius Regaud, Toulouse

Gilles Romieu, oncologue médical, Centre Val d'Aurelle, Montpellier

Danielle Sainte Rose, chirurgien, Centre hospitalier universitaire, Fort de France

Rémy Salmon, chirurgien, Hôpital privé des peupliers, Paris

Jacques Saglier, chirurgien, Clinique Saint-Jean de Dieu, Paris

Jean-Loup Sautière, gynécologue, Centre hospitalier universitaire, Besançon

Pierre Salze, radiothérapeute, Centre Paul Strauss, Strasbourg

Brigitte Seradour, radiologue, Hôpital Privé Beauregard, Marseille

Jean -Yves Seror, radiologue, Centre d'imagerie Duroc, Paris

Anne Tardivon, radiologue, Institut Curie, Paris

Patrice Taourel, radiologue, Centre hospitalier universitaire, Saint-Gely du Fesc

Isabelle Thomassin-Naggara, radiologue, Hôpital Tenon, Paris

Isabelle Treilleux, anatomopathologiste, Centre Léon Bérard, Lyon

Frédéric Trentini, gynécologue, Libéral, Montpellier

Christine Tunon De Lara, chirurgien, Institut Bergonié, Bordeaux

Christelle Tychyj-Pinel, médecin nucléaire, Hôpital Lyon Sud, Pierre Bénite

Jean-Luc Verhaegel, chirurgien, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy

Anne Vincent-Salomon, anatomopathologiste, Institut Curie, Paris

Richard Villet, chirurgien, Hôpital des Diaconesses, Paris

Christian Villanueva, oncologue médical, Centre hospitalier universitaire, Besançon

7. Références bibliographiques

[ABE2009] Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy--clinical experience in 100 patients. *Radiology* 2009;250(1):41-9.

[BALSLEV1994] Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HT. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Research & Treatment* 1994;32(3):281-90.

[BARTELINK2007] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized *boost* versus no *boost* EORTC 22881-10882 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(22):3259-65.

[BARTELINK2001] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den BW, Barillot I et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *New England Journal of Medicine* 2001;345(19):1378-87.

[BLAMEY2007] Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, Lee AH, Macmillan RD, Morgan DA et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *European Journal of Cancer* 2007;43(10):1548-55.

[BRENNAN2011] Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast* 2011 (ePub).

[CAMPBELL2009] Campbell HE, Taylor MA, Harris AL, Gray AM. An investigation into the performance of the Adjuvant! Online prognostic programme in early breast cancer for a cohort of patients in the United Kingdom. *British Journal of Cancer* 2009;101(7):1074-84.

[CHEN2008] Chen RC, Lin NU, Golshan M, Harris JR, Bellon JR. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management -- a systematic review. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(30):4981-9.

[CHIA2008] Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(35):5697-704.

[CIATTO2007] Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C et al. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a

triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Research & Treatment* 2007;103(1):85-91.

[CLARKE2005] 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):2087-106.

[COLD2005] Cold S, Durning M, Ewertz M, Knoop A, Moller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *British Journal of Cancer* 2005;93(6):627-32.

[COLLEONI2000] Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(3):584-90.

[COLLETTE2008] Collette S, Collette L, Budiharto T, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H et al. Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer: a study based on the EORTC Trial 22881-10882 'boost versus no boost'. *European Journal of Cancer* 2008;44(17):2587-99.

[CURIGLIANO2009] Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(34):5693-9.

[CUTULI2009] Cutuli B, De Lafontan B, Vitali E, Costa L, Aristei C, Marchal C et al. Breast conserving treatment (BCT) for stage I-II breast cancer in elderly women: analysis of 927 cases. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009;71(1):79-88.

[DARBY2005] Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncology* 2005;6(8):557-65.

[DAVEAU2010] Daveau C, Stevens D, Brain E, Berges O, Villette S, Moisson P et al. Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010;78(2):337-42.

[DODWELL2005] Dodwell DJ, Dyker K, Brown J, Hawkins K, Cohen D, Stead M et al. A randomised study of whole-breast vs tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clinical*

Oncology (Royal College of Radiologists) 2005;17(8):618-22.

[DUCHESNE2005] Duchesne N, Jaffey J, Florack P, Duchesne S. Redefining ultrasound appearance criteria of positive axillary lymph nodes. Canadian Association of Radiologists Journal 2005;56(5):289-96.

[FUSTER2008] Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Muñoz M, Santamaria G et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. Journal of Clinical Oncology 2008;26(29):4746-51.

[GABOS2006] Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2006;24(36):5658-63.

[GALEA1992] Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment 1992;22(3):207-19.

[GERBER2003] Gerber B, Seitz E, Muller H, Krause A, Reimer T, Kundt G et al. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. Breast Cancer Research & Treatment 2003;82(1):29-37.

[GIORDANO2005] Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 2005;97(6):419-24.

[GONZALEZANGULO2009] Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakkhit R, Cardoso F et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. Journal of Clinical Oncology 2009;27(34):5700-6.

[HARRIS2006] Harris EE, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt HI, Ferrari VA et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. Journal of Clinical Oncology 2006;24(25):4100-6.

[HEITZ2009] Heitz F, Harter P, Lueck HJ, Fissler-Eckhoff A, Lorenz-Salehi F, Scheil-Bertram S et al. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. European Journal of Cancer 2009;45(16):2792-8.

[HERSHMAN2006] Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Delay of adjuvant chemotherapy initiation following breast cancer surgery among elderly women. Breast Cancer Research & Treatment 2006;99(3):313-21.

[HOJRIS1999] Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Lancet 1999;354(9188):1425-30.

[HOONING2007] Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 2007;99(5):365-75.

[HOPWOOD2010] Hopwood P, Haviland JS, Sumo G, Mills J, Bliss JM, Yarnold JR et al. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. Lancet Oncology 2010;11(3):231-40.

[HOUSSAMI2011] Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, III, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. Annals of Surgery 2011;254(2):243-51.

[HUANG2004] Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. Journal of Clinical Oncology 2004;22(23):4691-9.

[HUANG2008] Huang O, Wang L, Shen K, Lin H, Hu Z, Liu G et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. Breast Cancer Research & Treatment 2008;107(3):379-87.

[INCA2009] Institut National du Cancer (INCa). Biomarqueurs tissulaires uPA-PAI-1, Oncotype DXTM et Mammprint® dans la prise en charge du cancer du sein [online]. 11/2009. Disponible: URL: <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>.

[JAMES2008] James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Francis DP, Hickey BE. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;(3):CD003860.

[JARA2007] Jara Sanchez C, Ruiz A, Martin M, Anton A, Munarriz B, Plazaola A et al. Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). Breast Cancer Research & Treatment 2007;101(2):215-23.

[JOENSUU2003] Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor

status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. *Clinical Cancer Research* 2003;9(3):923-30.

[JONES2009] Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC *boost* versus no *boost* trial. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(30):4939-47.

[JUNG2010] Jung J, Park H, Park J, Kim H. Accuracy of preoperative ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for axillary staging in breast cancer. *ANZ Journal of Surgery* 2010;80(4):271-5.

[KIROVA2009] Kirova YM, Campana F, Savignoni A, Laki F, Muresan M, Dendale R et al. Breast-conserving treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2009;75(1):76-81.

[KOIZUMI2001] Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. What do breast cancer patients benefit from staging bone scintigraphy? *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2001;31(6):263-9.

[LACOUR1983] Lacour J, Le M, Caceres E, Koszarowski T, Veronesi U, Hill C. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer* 1983;51(10):1941-3.

[LESCODAN2011] Le Scodan R, Selz J, Stevens D, Bollet MA, de la Lande B, Daveau C et al. Radiotherapy for Stage II and Stage III Breast Cancer Patients with Negative Lymph Nodes After Preoperative Chemotherapy and Mastectomy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011.

[LOHRISCH2006] Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(30):4888-94.

[MATHIJSEN2006] Mathijssen IM, Strijdhorst H, Kiestra SK, Wereldsma JC. Added value of ultrasound in screening the clinically negative axilla in breast cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2006;94(5):364-7.

[MATZINGER2010] Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, Van den BW et al. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). *Acta Oncologica* 2010;49(1):24-34.

[MCGALE2011] McGale P, Darby SC, Hall P, Adolphsson J, Bengtsson NO, Bennet AM et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiotherapy & Oncology* 2011;100(2):167-75.

[MCGUIRE2007] McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK et al.

Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *International Journal of Radiation, Oncology Biology, Physics* 2007;68(4):1004-9.

[MOOK2009] Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, van d, V, Visser O, Rutgers SM et al. Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Oncology* 2009;10(11):1070-6.

[MURPHY2011] Murphy C, Anderson PR, Li T, Bleicher RJ, Sigurdson ER, Goldstein LJ et al. Impact of the radiation *boost* on outcomes after breast-conserving surgery and radiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;81(1):69-76.

[NAKAI2005] Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2005;32(11):1253-8.

[NORI2007] Nori J, Vanzi E, Bazzocchi M, Bufalini FN, Distante V, Branconi F et al. Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *American Journal of Surgery* 2007;193(1):16-20.

[OLIVOTTO2005] Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(12):2716-25.

[ORTHOLAN2005] Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM, Largillier R, Courdi A. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005;61(1):154-62.

[OWEN2006] Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncology* 2006;7(6):467-71.

[OZANNE2009] Ozanne EM, Braithwaite D, Sepucha K, Moore D, Esserman L, Belkora J. Sensitivity to input variability of the Adjuvant! Online breast cancer prognostic model. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(2):214-9.

[PARIDAENS2010] Paridaens RJ, Gelber S, Cole BF, Gelber RD, Thurlimann B, Price KN et al. Adjuvant! Online estimation of chemotherapy effectiveness when added to ovarian function suppression plus tamoxifen for premenopausal women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 2010;123(1):303-10.

[PARK2010A] Park YH, Kim ST, Cho EY, Choi YL, Ok ON, Baek HJ et al. A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (< or = 1 cm) invasive

breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? *Breast Cancer Research & Treatment* 2010;119(3):653-61.

[PATT2005] Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF, Freeman JL, Zhang DD, Buchholz TA et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(30):7475-82.

[POLGAR2002] 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. *Strahlentherapie Und Onkologie* 2002;178(11):615-23.

[POLGAR2007] Polgar C, Fodor J, Major T, Nemeth G, Lovey K, Orosz Z et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma--5-year results of a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007;69(3):694-702.

[POORTMANS2009] Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Kuten A et al. Impact of the *boost* dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC *boost* trial. *Radiotherapy & Oncology* 2009;90(1):80-5.

[RAVDIN2001] Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(4):980-91.

[RIBEIRO1993] Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)* 1993;5(5):278-83.

[ROMESTAING1997] 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. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(3):963-8.

[SCHNEIDER2003] Schneider C, Fehr MK, Steiner RA, Hagen D, Haller U, Fink D. Frequency and distribution pattern of distant metastases in breast cancer patients at the time of primary presentation. *Archives of Gynecology & Obstetrics* 2003;269(1):9-12.

[SEGAERT2010] Segaert I, Mottaghy F, Ceysens S, De WW, Stroobants S, Van OC et al. Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer. *Breast Journal* 2010;16(6):617-24.

[SHANNON2003] Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(20):3792-7.

[SOUGLAKOS2006] Souglakos J, Vamvakas L, Apostolaki S, Perraki M, Saridaki Z, Kazakou I et al. Central nervous

system relapse in patients with breast cancer is associated with advanced stages, with the presence of circulating occult tumor cells and with the HER2/neu status. *Breast Cancer Research* 2006;8(4):R36.

[BENTZEN2008] START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncology* 2008;9(4):331-41.

[BENTZEN2008A] START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098-107.

[THAM2006] Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 2006;107(4):696-704.

[VAIDYA2010] Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9735):91-102.

[VANBELLE2010] Van Belle V, Van Calster B, Brouckaert O, Vanden Bempt I, Pintens S, Harvey V et al. Qualitative assessment of the progesterone receptor and HER2 improves the Nottingham Prognostic Index up to 5 years after breast cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(27):4129-34.

[VERONESI1985] Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Annals of Surgery* 1985;202(6):702-7.

[VERONESI2008] Veronesi U, Arnone P, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Rotmensz N et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Annals of Oncology* 2008;19(9):1553-60.

[VRIELING2000] Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JH, Jager JJ et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC '*boost* vs. no *boost*' trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. *Radiotherapy & Oncology* 2000;55(3):219-32.

[WERKHOVEN2011] Werkhoven E, Hart G, Tinteren H, Elkhuisen P, Collette L, Poortmans P et al. Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881-10882 *boost* versus no *boost* trial. *Radiotherapy & Oncology* 2011;100(1):101-7.

[WHELAN2002] 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. Journal of the National Cancer Institute 2002;94(15):1143-50.

[WHELAN2010] Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. New England Journal of Medicine 2010;362(6):513-20.

[YARNOLD2005] 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. Radiotherapy & Oncology 2005;75(1):9-17.

Pour plus d'informations

www.e-cancer.fr

RECOSEININFILT12

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax. : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr