

JUIN 2022

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

# TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX DES CANCERS DU SEIN INFILTRANTS NON MÉTASTATIQUES / thésaurus partie 1

## TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX DES CANCERS DU SEIN INFILTRANTS NON MÉTASTATIQUES

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La coordination scientifique de l'élaboration de ces recommandations a été réalisée par l'INCa.

La Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), l'Association pour l'enseignement et la recherche des internes en oncologie (AERIO), l'Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques (AFAQAP), l'Association française des infirmiers en cancérologie (AFIC), l'Association française des masseurs kinésithérapeutes pour le traitement des affections lymphoveineuses (AKTL), le Collège de médecine générale (CMG), le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), la Fédération française des collèges de gynécologie médicale (FNCGM), la Société française du cancer (SFC), la Société française de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de cancérologie privée (SFCP), la Société française de gynécologie (SFG), la Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire (SFMN), la Société française de pathologie (SFP), la Société française des professionnels en activité physique adaptée (SFP-APA), la Société française de physique médicale (SPPM), la Société française et francophone de psycho-oncologie (SFFPO), la Société française de radiologie (SFR), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), la Société d'imagerie de la femme (SIFEM), la Société française de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique (SOFCPRE), la Société française d'oncologie médicale (SoFOM) et les réseaux régionaux de cancérologie ont été associés à ce travail.

Des patientes et proches ont donné leur point de vue sur ces recommandations au cours de la relecture nationale.

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 présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du Code de la santé publique et a été soumis aux commissions des expertises de l'Institut national du cancer aux dates du 6 juillet 2021 et du 27 juin 2022.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2021-10 en date du 06/09/2021, et N° 2022-31 en date du 11/07/2022, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut .

Ce document doit être cité comme suit : © Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques / Thésaurus partie 1, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur [e-cancer.fr](https://www.e-cancer.fr)

## NOTE AUX LECTEURS

Cette expertise porte sur **35 questions cliniques**.

Les questions ont été traitées au sein de **deux thésaurus** distincts qui comportent **7 chapitres**.

Le **chapitre 7** est intégré au premier thésaurus pour des raisons de cohérence avec le contenu. Pour une relecture globale, il convient ainsi au lecteur de se rapporter aux deux documents.

**THÉSAURUS 1** (publication en octobre 2021, mise à jour en 2022) :

- **chapitre 1** : bilan initial
- **chapitre 2** : chirurgie
- **chapitre 3** : radiothérapie
- **chapitre 7** : lymphœdème

**THÉSAURUS 2** (publication en octobre 2022) :

- **chapitre 4** : en cas de chimiothérapie néoadjuvante à but de réduction tumorale
- **chapitre 5** : surveillance
- **chapitre 6** : traitement de la récurrence locale et/ou régionale

**Une synthèse de ces deux documents** est également proposée au téléchargement et à la commande sur [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)



# SOMMAIRE

<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTE DES ARBRES DE DECISION</b> .....	<b>13</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>17</b>
<b>IDENTIFICATION DES BESOINS</b> .....	<b>18</b>
<b>OBJECTIFS ET CIBLES</b> .....	<b>20</b>
<b>METHODE</b> .....	<b>21</b>
Stratégie de recherche bibliographique.....	21
Construction de l'argumentaire .....	21
Constitution du groupe de travail .....	22
Relecture nationale .....	22
Dispositif de prévention des conflits d'intérêts .....	23
Organisation de l'expertise .....	24
<b>PREAMBULE</b> .....	<b>25</b>
Rappel des questions cliniques .....	25
Définitions générales.....	27
<b>CHAPITRE 1 : BILAN INITIAL</b> .....	<b>29</b>
Question traitée dans ce chapitre .....	29
Définitions générales.....	29
Sélection bibliographique de la question 1 .....	29
Question 1 : Quel bilan d'extension locorégionale et à distance recommander ? .....	31
Arbres de décision du chapitre 1.....	58
Références bibliographiques .....	60
<b>CHAPITRE 2 : CHIRURGIE</b> .....	<b>64</b>
Questions traitées dans ce chapitre.....	64
Définitions générales.....	64
Sélection bibliographique.....	65
Question 2 : Quelles sont les conduites à tenir chirurgicales recommandées en fonction des résultats de l'exploration du creux axillaire ? .....	69
Question 3 : Quelles sont les indications et les contre-indications du ganglion sentinelle (et donc les indications du curage axillaire d'emblée) ? .....	73

Question 4 : Quelles sont les modalités de détection du ganglion sentinelle ? .....	80
Question 5 : Quelles sont les indications d'analyse extemporanée du ganglion sentinelle et les modalités d'analyse (extemporanée et résultat définitif) ?.....	85
Question 6 : Quel traitement de l'aisselle recommander après ganglion sentinelle positif ?.....	89
Question 7 : Quels sont les critères de qualité du curage axillaire ? .....	99
Question 8 : Quelles sont les contre-indications de la chirurgie conservatrice ? .....	102
Question 9 : Quelles sont les contre-indications de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la mastectomie avec conservation de la plaque aréolomamelonnaire ? .....	105
Question 10 : Quelles sont les indications, contre-indications et modalités de la reconstruction mammaire immédiate en fonction de l'indication de radiothérapie et de l'indication de chimiothérapie ? .....	109
Question 11 : Quelles sont les modalités de repérage tumoral en cas de chirurgie conservatrice pour les tumeurs infracliniques ?.....	120
Question 12 : Quelles sont les indications de reprise du lit tumoral (reprises des berges d'exérèse) ? .....	124
Question 13 : Quelles sont les indications et les contre-indications de l'oncoplastie ? .....	128
Question 14 : Quelles sont les options de traitement local en cas de contre-indications (Âge, comorbidités majeures) ou de refus de la chirurgie classique ?.....	133
Arbres de décision du chapitre 2 sur la gestion du creux axillaire.....	136
Références bibliographiques.....	139
<b>CHAPITRE 3 : RADIOTHERAPIE .....</b>	<b>147</b>
Questions traitées dans ce chapitre.....	147
Définitions générales.....	147
Rappels .....	147
Sélection bibliographique.....	147
Question 15 : Quelles sont les indications de la surimpression du lit tumoral (boost) après chirurgie conservatrice ? .....	153
Question 16 : Quelles sont les indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné après chirurgie conservatrice ? .....	158
Question 17 : Quelles sont les indications de l'irradiation partielle et de ses techniques après chirurgie conservatrice ? .....	165
Question 18 : Dans quels cas peut-on discuter l'omission de la radiothérapie après chirurgie conservatrice ? .....	172
Question 19 : Quelles sont les indications de l'irradiation pariétale après mastectomie +/-curage axillaire ?.....	176
Question 20 : Quelles sont les indications de l'irradiation ganglionnaire (Axillaire, CMI, sus-claviculaire) après chirurgie conservatrice ou mastectomie et curage axillaire ? .....	180

Arbres de décision du chapitre 3.....	186
Références bibliographiques.....	189
<b>CHAPITRE 7 : LYMPHŒDEME.....</b>	<b>193</b>
Questions traitées dans ce chapitre.....	193
Définitions générales.....	193
Introduction.....	193
Sélection bibliographique.....	194
Question 34 : Dans le cadre du geste axillaire, quelles sont les mesures de prévention du lymphœdème recommandées ? .....	196
Question 35 : Lors de la survenue d'un lymphœdème du membre supérieur, quels traitements mettre éventuellement en place ? .....	204
Arbre de décision du chapitre 7 .....	213
Références bibliographiques.....	214
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>218</b>
<b>GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION .....</b>	<b>218</b>
Composition du groupe de travail.....	218
Institut national du cancer .....	219
Relecture nationale (n = 196).....	219
<b>PRINCIPAUX RESULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE.....</b>	<b>225</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>230</b>
Classification TNM pour les tumeurs du sein : 8 <sup>ème</sup> édition .....	230
Éléments complémentaires sur les performances de la TEP au bilan initial.....	237
Question annexe du chapitre radiothérapie : Évaluation de la toxicité cardiaque de différentes techniques de radiothérapie .....	250
Tableaux supplémentaires de synthèse de données bibliographiques .....	255

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations .....	22
Tableau 2 : Performances de l'IRM <i>versus</i> imagerie conventionnelle pour l'évaluation de la taille tumorale .....	33
Tableau 3 : Performances de l'IRM en cas de discordance entre l'examen clinique et l'imagerie conventionnelle .....	33
Tableau 4 : Évaluation de la taille tumorale avec la tomosynthèse et comparaison avec différentes modalités d'imagerie [MARINOVICH2018] (NP3) .....	34
Tableau 5 : Performances de l'angiomammographie dans l'évaluation de la taille tumorale .....	34
Tableau 6 : Évaluation de la taille tumorale par mammographie et échographie en fonction de la densité mammaire [FASCHING2006] (NP2) .....	35
Tableau 7 : Évaluation de la taille tumorale par tomosynthèse en fonction de la densité mammaire [MUN2013] (NP3) .....	35
Tableau 8 : Évaluation de la taille tumorale en fonction du type histologique .....	36
Tableau 9 : Facteurs associés à la multifocalité/multicentricité (analyse univariée) [MOUTAFOFF2011] (NP3) .....	37
Tableau 10 : Taux de lésions additionnelles détectées par l'IRM préopératoire et histologiquement confirmées .....	37
Tableau 11 : Proportion de patientes pour lesquelles l'IRM a permis de détecter une lésion additionnelle occulte à l'imagerie conventionnelle en fonction de la densité mammaire .....	39
Tableau 12 : Études évaluant l'impact thérapeutique de l'IRM préopératoire .....	41
Tableau 13 : Impact de l'IRM préopératoire sur le taux de récurrence et la survie sans récurrence .....	43
Tableau 14 : Pourcentage de patientes avec 1 ou 2 ganglions suspects à l'échographie qui ont un envahissement ganglionnaire important ( $\geq 3$ GG +) après CA .....	47
Tableau 15 : Pourcentage de patientes avec un envahissement ganglionnaire important en cas d'épaisseur corticale $> 3,5$ mm et $> 4$ mm .....	48
Tableau 16 : Performance des prélèvements percutanés dans la détection de métastases axillaires [HOUSSAMI2011] .....	48
Tableau 17 : Sensibilité de l'échographie et des prélèvements percutanés en cas d'échographie positive pour détecter les métastases axillaires .....	49
Tableau 18 : Intérêt de l'ajout de l'IRM à l'échographie axillaire +/- cytoponction pour l'identification de métastases ganglionnaires au bilan initial d'un cancer du sein (d'après [HYUN2015]) .....	49
Tableau 19 : Évaluation du statut ganglionnaire par TEP±TDM .....	50
Tableau 20 : Comparaison des performances de la TEP-TDM et de l'IRM pour la détection des métastases ganglionnaires .....	50
Tableau 21 : Prévalence (médiane et/ou [min-max]) des métastases en fonction du stade [BRENNAN2012] .....	53
Tableau 22 : Performances diagnostiques de la TEP au $^{18}$ FDG (ou TEP-TDM au $^{18}$ FDG) comparées à l'imagerie conventionnelle .....	54
Tableau 23 : Résultats des études rétrospectives ayant comparé l'envahissement ganglionnaire axillaire des patientes N+ détecté par GS <i>versus</i> échographie positive avec confirmation par prélèvement .....	70



Tableau 24 : Fiabilité de l'échographie et de la cytoponction pour exclure un envahissement ganglionnaire $\geq 3$ ganglions positifs [LEENDERS2019] .....	70
Tableau 25 : Facteurs associés avec un envahissement ganglionnaire important d'après 5 études rétrospectives.....	71
Tableau 26 : Principaux résultats de l'essai NSABP B-32 [Krag2010] .....	73
Tableau 27 : Comparaison de la morbidité et de la qualité de vie après GS <i>versus</i> CA [MANSEL2006]	74
Tableau 28 : Résultats des 10 études prospectives avec CA systématique de la revue systématique de Mosbah <i>et al.</i> [MOSBAH2015] .....	76
Tableau 29 : Taux de détection et de FN de la technique du GS en fonction du caractère multifocal/multicentrique .....	77
Tableau 30 : Taux de détection et de faux négatifs de la technique du GS en fonction de la taille tumorale.....	78
Tableau 31 : Performances diagnostiques des différentes techniques d'analyse extemporanée .....	87
Tableau 32 : Comparaison du taux de récidives régionales et de la survie globale en fonction du traitement axillaire en cas de GS+ chez des patientes traitées par mastectomie [FITZSULLIVAN2017] .....	92
Tableau 33 : Nombre de ganglions prélevés/envahis dans les 2 bras (patientes GS+) [DONKER2014]	92
Tableau 34 : Taux de récurrence axillaire, SSR et SG à 5 et 8 ans, GS+ après irradiation ou CA [DONKER2014] [SAVOLT2017] .....	93
Tableau 35 : Résultats des principaux essais randomisés évaluant les bénéfices d'un CA après GS positif.....	95
Tableau 36 : Résultats des 2 études rétrospectives, en fonction du nombre de ganglions prélevés chez des patientes N+.....	100
Tableau 37 : Résultats de sécurité oncologique après traitement conservateur à 10 ans [CHUNG2012] .....	103
Tableau 38 : Taux d'envahissement de la PAM, du mamelon ou de l'aréole dans les 2 études rétrospectives.....	107
Tableau 39 : Délai chirurgie - traitement adjuvant en fonction du type de reconstruction et de la présence de complications [OCONNELL2019] .....	110
Tableau 40 : Taux de complications et d'échec de la RMI en fonction de l'indication de la RT (à 2 ans) [JAGSI2018] .....	111
Tableau 41 : Risque d'échec de la RMI (retrait de l'implant et/ou conversion vers une reconstruction autologue) et de contracture capsulaire en fonction du timing de la RT post-RMI [LEE2017] [LAM2013].....	111
Tableau 42 : Echecs de la RMI selon l'administration ou non d'une RT (antérieure ou postopératoire) [ERIKSSON2013] .....	112
Tableau 43 : Taux de complications et d'échecs de la RM en fonction du timing de la RT (pré- ou post-reconstruction) [MOMOH2014].....	113
Tableau 44 : Probabilité d'échec de la RMI en fonction du nombre de facteurs prédictifs significatifs (tabac, T3-T4, N+) [GROSS2010].....	113
Tableau 45 : Complications après reconstruction mammaire (RM) autologue + RT postopératoire en fonction du timing de la RM.....	114
Tableau 46 : Délai chirurgie - chimiothérapie adjuvante [HARMELING2015].....	115
Tableau 47 : Délai chirurgie – chimiothérapie adjuvante en fonction du type de reconstruction et de la présence de complications .....	115

Tableau 48 : Résultats de la méta-analyse sur le taux de berges atteintes et le taux de reprise en fonction de l'atteinte des berges/marges [BROUWERDEKONING2018] .....	124
Tableau 49 : Taux de maladie résiduelle en fonction du nombre de berges atteintes/proches [FITZGERALD2016].....	125
Tableau 50 : Classification de la chirurgie oncoplastique [CLOUGH2010A].....	128
Tableau 51 : Synthèse des résultats de sécurité oncologique à court et long termes des études comparatives, chirurgie oncoplastique <i>versus</i> chirurgie conservatrice (ou chirurgie standard).....	130
Tableau 52 : Résultats oncologiques de l'oncoplastie des 2 revues systématiques [DELACRUZ2016] [YIANNAKOPOULOU2016].....	130
Tableau 53 : Résultats de différentes techniques mini-invasives [PEEK2016] (NP4).....	133
Tableau 54 : Résultats oncologiques avec une radiothérapie exclusive d'après [PAN2012].....	135
Tableau 55 : Bénéfice de la surimpression en fonction de l'âge des patientes [BARTELINK2015].....	153
Tableau 56 : Études incluses dans la méta-analyse de la revue Cochrane [KINDTS2017] .....	154
Tableau 57 : Pourcentage de patientes avec des résultats esthétiques satisfaisants, à 4 ans [BROUWERS2016] .....	156
Tableau 58 : Taux de récurrence locorégionale [HAVILAND2013] et locale [WHELAN2010] [BRUNT2020] en fonction du schéma d'irradiation .....	159
Tableau 59 : Principaux résultats des études randomisées ayant évalué la toxicité d'un hypofractionnement + une surimpression.....	162
Tableau 60 : Schémas et doses de radiothérapie dans l'essai RTOG 1005 (en cours).....	162
Tableau 61 : Taux de récurrence à 5 ans de la radiothérapie partielle externe <i>versus</i> mammaire totale [COLES2017] .....	165
Tableau 62 : Résultats des 2 études randomisées évaluant le taux de récurrence locale après curiethérapie .....	166
Tableau 63 : Résultats des 2 études randomisées évaluant le taux de récurrence locale après RT peropératoire (RTPO) .....	168
Tableau 64 : Résultats de 3 études randomisées évaluant le taux de récurrence locale après RT partielle externe accélérée .....	169
Tableau 65 : Risque à 10 ans de tout 1 <sup>er</sup> évènement (récurrence locorégionale, à distance) et taux de mortalité spécifique à 15 ans avec ou sans radiothérapie après chirurgie conservatrice chez des patientes pN0 et pN+ [DARBY2011].....	172
Tableau 66 : Taux de récurrence locale évalué dans les 4 études de la méta-analyse [CHESNEY2017] .	173
Tableau 67 : Taux de récurrence locale (ou locorégionale) évalués dans les 5 études de la méta-analyse [MATUSCHEK2017].....	173
Tableau 68 : Analyses de bases de données évaluant le bénéfice de la radiothérapie post-mastectomie chez des patientes T3N0 .....	177
Tableau 69 : Incidence cumulée, à 10 ans, de récurrences chez des patientes non irradiées [KARLSSON2012] .....	178
Tableau 70 : Risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne (CMI) en fonction de la taille tumorale, du statut ganglionnaire axillaire et de l'âge. Modifié d'après Veronesi <i>et al.</i> 1983 [CUTULI2012] (NP4) .....	180
Tableau 71. Risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne en fonction de l'âge, de la localisation et de la taille tumorale, et de l'atteinte ganglionnaire axillaire [QI2018] (NP4) .....	180
Tableau 72 : Facteurs de risque d'envahissement de la CMI dans deux séries [VERONESI2008] (NP3) [HUANG2008, WANG2018] (NP4).....	181

Tableau 73 : Bénéfices en termes de survies globale et sans récurrence de l'irradiation ganglionnaire (études randomisées = en bleu, et non randomisées).....	184
Tableau 74 : Synthèse des articles présentant des résultats sur le surpoids et l'obésité comme facteur de risque de lymphœdème (analyse multivariée*) .....	197
Tableau 75 : Effet de l'activité physique sur le risque de lymphœdème .....	198
Tableau 76 : Synthèse des études présentant des résultats sur des conseils de prévention anciens et remis en cause.....	199
Tableau 77 : Étude évaluant l'effet préventif du port du manchon en postopératoire, à 1 et 2 ans .	200
Tableau 78 : Taux d'identification du drainage lymphatique du bras grâce à l'ARM .....	200
Tableau 79 : Taux de lymphœdème après CA, avec ou sans ARM.....	201
Tableau 80 : Taux de lymphœdème après CA avec réalisation anastomoses lymphoveineuses (ALV) .....	202
Tableau 81 : Les 2 phases de la physiothérapie décongestive complète (selon [CHEVILLE2003]) .....	204
Tableau 82 : Résultats des études évaluant la réduction du volume du lymphœdème après physiothérapie décongestive complète .....	206
Tableau 83 : Réduction du volume du lymphœdème après différents traitements avec ou sans DLM [EZZO2015] [TAMBOUR2018] [BERGMANN2014] .....	207
Tableau 84 : Regroupements de la classification TNM selon les stades de l'AJCC (édition 8).....	240
Tableau 85 : Principales études évaluant la place de la TEP-TDM au FDG pour le bilan d'extension initial cancer du sein.....	242
Tableau 86 : Couverture du volume cible et dose délivrée au cœur en fonction du contrôle respiratoire [BERG2018] [GIRAUD2012] [SWANSON2013] [DAGOSTINO2016] [NISSEN2013] [DROST2018] .....	252
Tableau 87 : Dose moyenne délivrée au cœur (irradiation du sein gauche) en fonction des années (de 2014 à 2017) [DROST2018] .....	253
Tableau 88 : Résultats des études évaluant la morbidité et la qualité de vie de la procédure du GS et du CA .....	255
Tableau 89 : Résultats des études évaluant la survie globale et le taux de récurrences axillaires après GS .....	256
Tableau 90 : Résultats des études évaluant la procédure du GS en cas de tumeurs multiples, de tumeurs de grande taille ou de tumorectomie antérieure.....	257
Tableau 91 : Présentation et résultats des études ayant évalué les performances des méthodes isotopique, colorimétrique ou combinée pour la détection du GS.....	259
Tableau 92 : Présentation et résultats des études ayant évalué les performances du fer magnétique et du vert d'indocyanine pour la détection du GS .....	260
Tableau 93 : Présentation des études sur l'examen extemporané du GS .....	262
Tableau 94 : Présentation des principales études comparant la chirurgie conservatrice à la mastectomie, en fonction de différentes caractéristiques des patientes et des tumeurs .....	265
Tableau 95 : Présentation des études évaluant la mastectomie avec conservation de l'étui cutané (Skin Sparing Mastectomy : SSM).....	267
Tableau 96 : Présentation des principales études évaluant la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) (Nipple Sparing Mastectomy : NSM).....	268
Tableau 97 : Présentation des études évaluant la sécurité oncologique, la couverture du volume cible ou les doses d'irradiation aux organes à risque .....	269

## Liste des tableaux

Tableau 98 : Présentation des principales études évaluant les complications après RMI, en fonction de la radiothérapie .....	270
Tableau 99 : Présentation des principales études évaluant la reconstruction mammaire immédiate en fonction de l'indication de chimiothérapie .....	272
Tableau 100 : Présentation des études évaluant la séquence inversée (CT -> RT -> M -> RMI).....	273
Tableau 101 : Résultats des études évaluant les différentes techniques de repérage tumoral.....	274
Tableau 102 : Résultats des études évaluant l'impact du statut des berges .....	275
Tableau 103 : Résultats des méta-analyses .....	276
Tableau 104 : Résultats des études évaluant l'efficacité de la surimpression (ou « boost ») .....	278
Tableau 105 : Incidence des fibroses et résultats cosmétiques.....	279
Tableau 106 : Résultats d'efficacité, de toxicité et cosmétiques de la revue Cochrane [KINDTS2017] .....	279
Tableau 107 : Résultats des méta-analyses évaluant les bénéfices des schémas hypofractionnés ...	280
Tableau 108 : Présentation et résultats des études évaluant les bénéfices des schémas hypofractionnés .....	281
Tableau 109 : Présentation et résultats des études évaluant la toxicité des schémas hypofractionnés .....	282
Tableau 110 : Présentation et résultats de l'étude évaluant les bénéfices de la radiothérapie partielle externe non accélérée du sein (IPS) [COLES2017] .....	284
Tableau 111 : Présentation et résultats des études évaluant les bénéfices de la curiethérapie interstitielle .....	284
Tableau 112 : Présentation et résultats des études évaluant les bénéfices de la radiothérapie peropératoire (RTPO) .....	285
Tableau 113 : Présentation et résultats des études évaluant les bénéfices de la radiothérapie partielle externe accélérée du sein (IPAS).....	286
Tableau 114 : Résultats des méta-analyses évaluant les bénéfices de la radiothérapie après CCS ...	287
Tableau 115 : Résultats des études randomisées et de cohorte évaluant les bénéfices de la radiothérapie après CCS.....	288
Tableau 116 : Résultats des études non randomisées évaluant les bénéfices de la radiothérapie après CCS.....	289
Tableau 117 : Résultats de la méta-analyse évaluant les bénéfices de l'irradiation pariétale [EBCTCG2014] .....	290
Tableau 118 : Résultats des études rétrospectives évaluant les bénéfices de l'irradiation pariétale	290
Tableau 119 : Résultats des études évaluant les bénéfices de l'irradiation ganglionnaire après curage axillaire .....	291
Tableau 120 : Présentation et résultats des études évaluant la dose délivrée au cœur avec la radiothérapie asservie à la respiration.....	293
Tableau 121 : Présentation et résultats des études évaluant la dose délivrée au cœur avec différentes techniques de radiothérapie .....	294
Tableau 122 : Présentation et résultats des revues systématiques évaluant la dose délivrée au cœur avec différentes techniques de radiothérapie .....	295

## **LISTE DES ARBRES DE DECISION**

Arbre 1 : Bilan d'extension locorégionale initial .....	58
Arbre 2 : Bilan d'extension à distance initial .....	59
Arbre 3 : Exploration axillaire et conduites à tenir en cas de cNO (clinique et/ou radiologique) .....	137
Arbre 4 : Conduites à tenir en cas d'indication de procédure de ganglion sentinelle .....	138
Arbre 5 : Indications d'irradiation mammaire après chirurgie conservatrice .....	186
Arbre 6 : Indications d'irradiation pariétale après mastectomie et curage axillaire .....	187
Arbre 7 : Indications d'irradiation ganglionnaire après traitement conservateur ou mastectomie et curage axillaire .....	188
Arbre 8 : Prévention et gestion du lymphœdème .....	213

# LISTE DES ABREVIATIONS

**AERIO** : Association d'enseignement et de recherche des internes en oncologie

**AFAQAP** : Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques

**AFSOS** : Association francophone pour les soins oncologiques de support

**AJCC** : *American joint committee on cancer*

**ALV** : anastomose lymphoveineuse

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ARM** : identification des ganglions du bras (*axillary reverse mapping*)

**ASCO** : *American society of clinical oncology*

**ASTRO** : *American society of radiation oncology*

**CA** : curage axillaire

**CI TNS** : carcinome infiltrant de type non spécifique (dénomination actuelle du carcinome canalaire infiltrant (CCI))

**CCIS** : carcinome canalaire *in situ*

**CCS** : chirurgie conservatrice du sein

**CLI** : carcinome lobulaire infiltrant

**CMI** : chaîne mammaire interne

**cN** : classification N clinique et/ou d'imagerie

**CNGOF** : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

**CRFS** : comptes rendus-fiches standardisés

**CT** : chimiothérapie

**CTNA** : chimiothérapie néoadjuvante

**DBCG** : *Danish breast cancer study group*

**DLM** : drainage lymphatique manuel

**DPI** : déclarations publiques d'intérêts

**EBCTCG** : *Early breast Cancer trialists' collaborative group*

**EORTC** : *European organisation for research and treatment of cancer*

**ESMO** : *European society for medical oncology*

**ESTRO** : *European society for therapeutic radiology and oncology*

**ETP** : éducation thérapeutique du patient

**FDG** : fluorodéoxyglucose

**FFOM** : Fédération française des oncologues médicaux

**FHF cancer** : Fédération hospitalière de France cancer

**FN** : faux négatif

**GEC** : Groupe européen de curiethérapie

**GS** : ganglion sentinelle

**HAS** : Haute autorité de santé

## Liste des abréviations

**HER2** : human epidermal growth factor receptor 2  
**HIFU** : ultrasons focalisés de haute intensité  
**HT** : hormonothérapie  
**HR** : *hazard ratio*  
**IBCSG** : *International breast cancer study group*  
**ICG** : vert d'indocyanine  
**IMC** : indice de masse corporelle  
**INCa** : Institut national du cancer  
**IPS** : irradiation partielle du sein  
**IRM** : imagerie par résonance magnétique  
**MRM** : mastectomie radicale modifiée  
**MSKCC** : *Memorial Sloan-Kettering cancer center*  
**NCCN** : *National comprehensive cancer network*  
**NP** : niveau de preuve  
**NS** : non significatif  
**NSM** : mastectomie avec conservation de la plaque aréolomamelonnaire  
**OR** : *odds ratio*  
**PAM** : plaque aréolomamelonnaire  
**pN** : classification N pathologique  
**RCMI** : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité  
**RCP** : réunion de concertation pluridisciplinaire  
**RCT** : randomized controlled trial  
**RI** : radio-isotope  
**RM** : reconstruction mammaire  
**RMD** : reconstruction mammaire différée  
**RMI** : reconstruction mammaire immédiate  
**RO** : récepteur aux œstrogènes  
**RP** : récepteur à la progestérone  
**RPC** : recommandations pour la pratique clinique  
**RT** : radiothérapie  
**RTPO** : radiothérapie peropératoire  
**SABCS** : *San Antonio breast cancer symposium*  
**SEER** : *Surveillance, epidemiology, and end results*  
**SFC** : Société française du cancer  
**SFCO** : Société française de chirurgie oncologique  
**SFCP** : Société française de cancérologie privée  
**SFG** : Société française de gynécologie  
**SFMN** : Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire

## Liste des abréviations

**SFP** : Société française de pathologie

**SFFPO** : Société française et francophone de psycho-oncologie

**SFR** : société française de radiologie

**SFRO** : Société française de radiothérapie oncologique

**SFSPM** : Société française de sénologie et de pathologie mammaire

**SHR** : *subdistribution hazard ratio*

**SIFEM** : Société d'imagerie de la femme

**SOFCPRE** : Société française de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

**SSM** : mastectomie avec conservation de l'étui cutané

**SSO** : *Society of surgical oncology*

**SSR** : survie sans récurrence

**TDM** : tomodensitométrie

**TEP** : tomographie par émission de positons

**VPN** : valeur prédictive négative

**VPP** : valeur prédictive positive



# INTRODUCTION

Le cancer du sein est le plus fréquent en termes d'incidence chez la femme. En France, les projections estiment à 58 459 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2018<sup>2</sup>. Selon une étude publiée en 2018 à partir des données des registres français<sup>3</sup>, sur la période 2009-2012, 59 % des cancers du sein diagnostiqués l'étaient à un stade local limité (correspondant à un stade pT1-3 N0 M0). Seuls 0,5 % l'étaient à un stade local étendu (pT4 N0 M0), 29 % à un stade régional (pTx N1-2 M0) et 12 % à un stade avancé (stades métastatiques au diagnostic ou cancers non réséqués avec pronostic semblable, d'après les stades ENCR (European network of cancer registries)).

Ce sont les femmes de 50 à 74 ans, ciblées par le dépistage organisé, qui présentent le plus fort taux de cancers localisés (65 % contre 42 % des femmes de plus de 75 ans et 59 % des moins de 50 ans)<sup>2</sup>. Près d'un quart (22 %) des femmes avaient moins de 50 ans au moment du diagnostic. Ces femmes jeunes sont celles qui présentent le plus fréquemment un cancer à un stade régional (35 %). La proportion de cancers diagnostiqués à un stade avancé est plus importante chez les plus âgées (34 % chez les plus de 75 ans contre 6 % chez des femmes âgées de 50 à 74 ans).

L'Institut national du cancer a déjà élaboré, en partenariat avec la Société française de sénologie et pathologie mammaire (SFSPM), plusieurs recommandations de bonnes pratiques cliniques sur les cancers du sein (Carcinome canalaire *in situ* en 2015, Cancer du sein infiltrant non métastatique en 2012, Cancer du sein *in situ* en 2009). Les recommandations de 2012 ne ciblaient que quelques questions d'actualité. Depuis, des études majeures ont été publiées, incitant à un changement dans les pratiques, notamment dans le sens d'une désescalade thérapeutique dans la gestion du creux axillaire et pouvant donc engendrer des hétérogénéités de pratique sur le territoire.

L'Institut national du cancer met donc à disposition des professionnels de santé des recommandations de bonnes pratiques cliniques actualisées sur les traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques. Ce premier document présente les recommandations sur les chapitres principaux de chirurgie et radiothérapie, complétés par des chapitres sur le bilan initial et sur le lymphœdème. Les recommandations sur la situation post chimiothérapie néoadjuvante, la surveillance d'un premier cancer traité et la récurrence complèteront ultérieurement ce document. Ces nouvelles recommandations abordent donc l'ensemble du parcours de soins des patientes diagnostiquées d'un cancer du sein infiltrant non métastatique, hors traitements médicamenteux, qui seront évalués dans un projet ultérieur.

---

<sup>2</sup> Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p.

<sup>3</sup> Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum /Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim, France 2018, téléchargeable ici : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Stade-au-diagnostic-des-cancers-du-sein-du-colon-et-du-rectum-Etude-realisee-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-FRANCIM> <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>

# IDENTIFICATION DES BESOINS

Un travail préparatoire a tout d'abord été mené afin d'identifier les situations cliniques nécessitant des recommandations, en raison de pratiques semblant hétérogènes sur le territoire national et/ou de connaissances ayant évolué depuis 10 ans. Il a été mené selon deux axes :

- Le premier consistait en un état des lieux des recommandations existantes (émanant de l'Institut, et des recommandations régionales, nationales et internationales) publiées sur le sujet depuis 2012 :
  - en 2012, l'Institut a publié, avec la SFSPM, 11 questions d'actualité (recommandations de bonnes pratiques) sur le cancer du sein infiltrant non métastatique, dont 5 concernaient la radiothérapie ; les 6 autres concernaient le bilan initial et les traitements systémiques ;
  - soixante-dix recommandations nationales et internationales publiées après 2012 ont été identifiées. Parmi elles, treize portaient, entre autres, sur les traitements locorégionaux (chirurgie et radiothérapie). Quatre recommandations/référentiels régionaux et interrégionaux ont également été consultés, et cinq revues de la littérature Cochrane ont également été identifiées.
- Le deuxième axe consistait en une enquête électronique visant à recueillir les besoins des professionnels de terrain. Un questionnaire électronique a été adressé entre le 20 avril 2018 au 14 mai 2018 à un large panel multidisciplinaire de professionnels (chirurgiens gynécologues, oncologues radiothérapeutes, gynécologues, oncologues médicaux, radiologues, médecins nucléaires, anatomopathologistes), permettant de recueillir leurs propositions de questions cliniques pour lesquelles une diffusion de recommandations actualisées leur semblerait nécessaire au regard de leurs propres besoins, ou encore de l'évolution des connaissances, des pratiques et situations pour lesquelles il existe selon eux aujourd'hui un risque de perte de chance pour les patientes.

Le questionnaire a été diffusé aux professionnels *via* les 25 réseaux régionaux de cancérologie et les sociétés savantes contactées lors de la réunion de consultation. Au final, 79 professionnels ont renseigné au moins une question (38 % de chirurgiens gynécologues et 27 % d'oncologues radiothérapeutes).

Les résultats de ce travail préliminaire ont été partagés et discutés lors de la réunion de consultation, organisée le 4 juin 2018, avec les représentants des sociétés savantes impliquées sur la thématique du projet. Cette consultation avait pour objectif de définir le périmètre des présentes recommandations, et d'identifier les questions cliniques à traiter au regard notamment de l'évolution des pratiques et des connaissances.

Les sociétés savantes consultées ont été<sup>4</sup> :

- le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) représenté par Carole Mathelin (Strasbourg) ;
- la Société française de gynécologie (SFG) représentée par Anne Lesur (Vandœuvre-les-Nancy) ;
- la Société française de pathologie (SFP) représentée par Marie-Christine Mathieu (Villejuif) ;
- la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) représentée par Bruno Cutuli (Reims) ;
- la Société d'imagerie de la femme (SIFEM) représentée par Corinne Balleyguier (Villejuif) et Edouard Poncelet (Valenciennes) ;
- la Société française de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique (SOFCPRE) représentée par Françoise Rimareix (Villejuif) ;
- et la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) représentée par Sofia Rivera (Villejuif) et Christophe Hennequin (Paris).

Le réseau régional de cancérologie Grand Est était représenté par Véronique Block et Isabelle Klein (Vandœuvre-les-Nancy).

L'Intergroupe national UCBG, le Groupe Nice-St Paul, la Société française de cancérologie privée (SFCP), la Société française de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française et francophone de psycho-oncologie (SFFPO), la

---

<sup>4</sup> Les représentants ont été désignés par leurs sociétés savantes.

## Identification des besoins

Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire (SFMN), la Société française du cancer (SFC), la Fédération française des oncologues médicaux (FFOM), l'Association d'enseignement et de recherche des internes en oncologie (AERIO), l'Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques (AFAQAP), l'Association francophone pour les soins oncologiques de support (AFSOS) et la Fédération hospitalière de France cancer (FHF cancer) ont été conviés mais n'ont pas été représentés.

À l'issue de la réunion de consultation, la liste des questions cliniques identifiées a été soumise, pour relecture et validation, à l'ensemble des représentants des sociétés savantes présents et aux présidents des sociétés savantes n'ayant pu être représentées à cette réunion.

# OBJECTIFS ET CIBLES

Sollicité par la SFSPM, l'INCa a souhaité réaliser une actualisation des connaissances sur les traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques.

L'objectif était d'harmoniser les pratiques, perçues comme hétérogènes pour certaines et pouvant entraîner un risque de perte de chance pour les patientes.

Ces recommandations de bonnes pratiques cliniques nationales concernent le bilan initial, post chimiothérapie néoadjuvante ou en cas de récurrence, la chirurgie, la radiothérapie et la surveillance. Elles sont destinées aux professionnels impliqués dans le parcours de soins des patientes confrontées à cette situation (notamment aux chirurgiens gynécologues, oncologues radiothérapeutes, gynécologues, oncologues médicaux, radiologues, médecins nucléaires, anatomopathologistes et kinésithérapeutes).

Les patientes concernées par ces recommandations sont celles chez qui est diagnostiqué un cancer du sein infiltrant non métastatique.

Les indications de traitements systémiques ne sont pas abordées dans ces recommandations ; elles feront l'objet de recommandations ultérieures.

Il est rappelé que les recommandations ne permettent pas d'envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de sa patiente, alimentés par les avis de la RCP. Il est également rappelé que tout traitement peut induire des complications ; cela implique donc l'information claire aux patientes.

La participation à des essais cliniques doit être encouragée. La mise en œuvre d'études permettant de répondre aux questions pour lesquelles la littérature est encore parcellaire doit également être encouragée.

# METHODE

Ces recommandations ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique (méthode RPC citée infra<sup>5</sup>). Il s'agit d'une méthode mixte reposant à la fois sur les données de la littérature et sur l'avis argumenté de cliniciens.

## STRATEGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Plusieurs équations de recherche ont été élaborées sur la base des questions cliniques. Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre novembre 2008 et octobre 2020 (dates précisées pour chaque question-équations dans la partie décrivant la sélection bibliographique de chaque chapitre). Quelques références majeures plus récentes ont pu être ajoutées. La stratégie de sélection bibliographique est détaillée au début de chaque chapitre et présente les équations utilisées et les critères de sélection retenus. Les types d'études recherchés ont été les suivants : méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques, essais randomisés, essais contrôlés (prospectifs ou rétrospectifs), études prospectives ou rétrospectives non comparatives. En cas d'identification de publications itératives d'une série croissante de patientes dans des revues différentes ou d'inclusion d'une série croissante d'études dans des méta-analyses sur données publiées (avec pour conséquence une redondance des données évaluées sur les mêmes patientes), seule la dernière publication portant sur le plus grand nombre de patientes a été retenue. La stratégie de recherche a été limitée aux publications en français et en anglais. Les éditoriaux, lettres, cas rapportés, études *in vitro*, études publiées sous forme de résumés (abstracts) exclusivement et études menées chez l'animal ont été éliminés de la stratégie de recherche. La bibliographie a également été complétée par des références fournies par les experts du groupe de travail.

## CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE

La rédaction de l'argumentation des recommandations a reposé sur :

- l'analyse critique des données scientifiques les plus récentes et de plus haut niveau de preuve scientifique disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature (Tableau 1) ;
- et l'avis argumenté du groupe de travail.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique et un niveau de preuve, de 1 à 4, lui a été attribué selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1). Les conclusions de la littérature ont été libellées de façon synthétique à la fin de chaque question et un niveau de preuve leur a été affecté selon cette même échelle (Tableau 1).

Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, un grade variable a été attribué aux recommandations, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1). En l'absence de littérature ou lorsque le niveau de preuve des données de la littérature était jugé trop faible, le groupe de travail a pu choisir de formuler des avis d'experts.

---

<sup>5</sup> Élaboration de recommandations de bonne pratique : méthode de recommandation pour la pratique clinique – Haute Autorité de Santé – décembre 2010 – mise à jour janvier 2020.

**Tableau 1 : Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations**

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (grille HAS)		Grade des recommandations
Niveau 1	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées.	<b>A</b> Preuve scientifique établie
Niveau 2	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	<b>B</b> Présomption scientifique
Niveau 3	Études cas-témoins.	<b>C</b> Faible niveau de preuve
Niveau 4	Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).	
Avis d'experts	En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.	<b>AE</b> Avis d'experts

## CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

Ces recommandations nationales ont été produites avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et modes d'exercice concernés par les traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques.

Les experts de ce groupe de travail ont été nommés par l'Institut national du cancer (INCa), après appel à experts publié sur son site internet et relayé par les sociétés savantes (SFCO, CNGOF, SFG, SFP, SFSPM, SIFEM, SFCP, SOFCPRE, SFFPO, SFR, SFRO, SFMN, SFC, SoFOM) et réseaux régionaux de cancérologie. La sélection des experts retenus a été réalisée par l'INCa après analyse des déclarations d'intérêts et des *curriculum vitae*.

La liste des experts du groupe de travail est présentée à la fin de ce document.

## RELECTURE NATIONALE

Le document présentant une première version des recommandations a été soumis pour relecture et avis à des professionnels indépendants du groupe de travail et représentatifs des spécialités médicales impliquées dans ce projet et des modes d'exercice (privé/public) sur l'ensemble du territoire national. Cette étape de relecture nationale a permis de :

- recueillir les avis d'experts potentiellement divergents ;
- anticiper les éventuels freins à l'implémentation des recommandations.

Ces professionnels ont été identifiés avec l'appui des réseaux régionaux de cancérologie et des sociétés savantes suivante :

- Association pour l'enseignement et la recherche des internes en oncologie (AERIO) ;
- Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques (AFAQAP) ;
- Association française des infirmiers en cancérologie (AFIC) ;
- Collège de médecine générale (CMG) ;
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) ;
- Fédération française des collèges de gynécologie médicale (FNCGM) ;
- Société française du cancer (SFC) ;

## Méthode

- Société française de chirurgie oncologique (SFCO) ;
- Société française de gynécologie (SFG) ;
- Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire (SFMN) ;
- Société française de pathologie (SFP) ;
- Société française des professionnels en activité physique adaptée (SFP-APA) ;
- Société française de physique médicale (SFPM) ;
- Société française et francophone de psycho-oncologie (SFFPO) ;
- Société française de radiologie (SFR) ;
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ;
- Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) ;
- Société française de mastologie et d'imagerie du sein (SIFEM) ;
- Société française de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique (SOFC PRE) ;
- Association française des masseurs kinésithérapeutes pour le traitement des affections lymphoveineuses (AKTL).

Par ailleurs, les associations Vivre comme avant et Patients en réseau ainsi que la Ligue contre le cancer ont également proposé des noms de patientes relectrices.

Le thésaurus a été adressé aux relecteurs en 2 phases pour évaluer dans un premier temps les chapitres n°1, 2, 3 et 7 (du 4 décembre 2020 au 31 janvier 2021). Les chapitres n°4, 5 et 6 des recommandations seront évalués dans un deuxième temps.

Une grille de relecture a été utilisée, permettant à chaque relecteur une appréciation générale du document, de chaque question traitée et de chaque recommandation accompagnée de son (ses) arbre(s) de décision, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). Les membres du groupe de travail ont revu les commentaires colligés afin de finaliser le document lors de 2 dernières réunions (15 mars 2021 et 6 avril 2021 pour les chapitres 1, 2, 3 et 7). La liste des relecteurs est présentée à la fin de ce document.

## DISPOSITIF DE PREVENTION DES CONFLITS D'INTERETS

Les experts du groupe de travail ont été sollicités *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Les principes de prévention et gestion des conflits d'intérêts sont fixés par :

- la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et autres produits de santé ;
- la charte de l'expertise sanitaire, décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ;
- l'avis du Comité de déontologie et d'éthique N°2016-02 du 9 novembre 2016 relatif à la prévention et à la gestion des conflits d'intérêts ;
- le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à l'Institut<sup>6</sup>.

L'Institut s'est assuré, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts disposaient de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts, et des informations les concernant disponibles dans la base « Transparence santé »<sup>7</sup>.

<sup>6</sup> <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise>

<sup>7</sup> <https://www.transparence.sante.gouv.fr>

## Méthode

L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts, a analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise, et a tracé cette analyse. La Commission des expertises a rendu un avis motivé au président de l'INCa qui a décidé de la nomination des experts. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTE<sup>8</sup>.

Conformément à l'avis du Comité de déontologie et d'éthique de l'Institut, il n'a pas été demandé de déclaration d'intérêts aux parties intéressées et aux relecteurs dans le cadre de la relecture nationale du document produit par le groupe de travail.

## **ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

La coordination du projet a été assurée par le département Bonnes pratiques de la Direction des Recommandations et du Médicament. L'intégralité de la recherche bibliographique, analyse méthodologique et synthèse des données scientifiques a été réalisée au sein de l'INCa. L'expertise scientifique a été apportée par le groupe de travail pluridisciplinaire, qui a proposé une première version des recommandations. Une relecture nationale des recommandations proposées par le groupe de travail a été assurée par un panel de relecteurs représentatifs des disciplines concernées et répartis sur l'ensemble du territoire national. Ces relecteurs ont également apprécié la lisibilité du document et la pertinence scientifique des informations présentées.

---

<sup>8</sup> <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>



# PREAMBULE

## RAPPEL DES QUESTIONS CLINIQUES

### 1. CHAPITRE 1 : BILAN INITIAL

**Question 1** Quel bilan d'extension locorégionale et à distance recommander ?

### 2. CHAPITRE 2 : CHIRURGIE

- **Creux axillaire (en cas de chirurgie première)**

**Question 2** Quelles sont les conduites à tenir chirurgicales recommandées en fonction des résultats de l'exploration du creux axillaire ?

**Question 3** Quelles sont les indications et les contre-indications du ganglion sentinelle (et donc les indications du curage axillaire d'emblée) ?

**Question 4** Quelles sont les modalités de détection du ganglion sentinelle ?

**Question 5** Quelles sont les indications d'analyse extemporanée du ganglion sentinelle et les modalités d'analyse (extemporanée et résultat définitif) ?

**Question 6** Quel traitement de l'aisselle recommander après ganglion sentinelle positif ?

**Question 7** Quels sont les critères de qualité du curage axillaire ?

- **Traitement chirurgical mammaire**

**Question 8** Quelles sont les contre-indications de la chirurgie conservatrice ?

**Question 9** Quelles sont les contre-indications de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la mastectomie avec conservation de la plaque aréolomamelonnaire ?

**Question 10** Quelles sont les indications, contre-indications et modalités de la reconstruction mammaire immédiate en fonction de l'indication de radiothérapie et de l'indication de chimiothérapie ?

**Question 11** Quelles sont les modalités de repérage tumoral en cas de chirurgie conservatrice pour les tumeurs infracliniques ?

**Question 12** Quelles sont les indications de reprise du lit tumoral (reprise des berges d'exérèse) ?

**Question 13** Quelles sont les indications et les contre-indications de l'oncoplastie ?

**Question 14** Quelles sont les options de traitement local en cas de contre-indications (âge, comorbidités majeures) ou de refus de la chirurgie classique ?

### 3. CHAPITRE 3 : RADIOTHERAPIE

- **Irradiation mammaire après chirurgie conservatrice**

**Question 15** Quelles sont les indications de la surimpression du lit tumoral (boost) après chirurgie conservatrice ?

**Question 16** Quelles sont les indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné après chirurgie conservatrice ?

**Question 17** Quelles sont les indications de l'irradiation partielle et de ses techniques après chirurgie conservatrice ?

**Question 18** Dans quels cas peut-on discuter l'omission de la radiothérapie après chirurgie conservatrice ?

- **Irradiation pariétale après mastectomie**

**Question 19** Quelles sont les indications de l'irradiation pariétale après mastectomie +/- curage axillaire ?

- **Irradiation ganglionnaire**

**Question 20** Quelles sont les indications de l'irradiation ganglionnaire (axillaire, CMI, sus-claviculaire) après chirurgie conservatrice ou mastectomie et curage axillaire ?

## **4. CHAPITRE 4 : EN CAS DE CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE A BUT DE REDUCTION TUMORALE**

- **Bilan**

**Question 21** Quel bilan radiologique initial recommander ? (Mammographie, échographie, IRM)

**Question 22** Quand et comment évaluer la réponse (mammaire et ganglionnaire) à la chimiothérapie néoadjuvante (clinique, radiologique et histologique) ?

- **Chirurgie mammaire**

**Question 23** Quelles sont les indications du traitement conservateur en fonction de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante ?

- **Creux axillaire**

**Question 24** Quel traitement du creux axillaire recommander en cas de chimiothérapie néoadjuvante ? (GS avant ou après la CTNA et CA en fonction du résultat du GS)

- **Radiothérapie**

**Question 25** Quelle est la place de l'irradiation mammaire après chimiothérapie néoadjuvante ?

**Question 26** Quelle est la place de l'irradiation pariétale après chimiothérapie néoadjuvante ?

**Question 27** Quelle est la place de l'irradiation ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante ?

## **5. CHAPITRE 5 : SURVEILLANCE**

**Question 28** Quelle surveillance des complications des traitements locorégionaux recommander ?

**Question 29** Quelles sont les modalités de surveillance après un 1<sup>er</sup> cancer du sein traité (clinique, imagerie) ?

## **6. CHAPITRE 6 : TRAITEMENT DE LA RECIDIVE LOCALE ET/OU REGIONALE**

**Question 30** Quelle est la place de l'imagerie dans le bilan d'extension locorégionale et à distance de la récurrence avérée ? (Mammographie, échographie, IRM, TEP-TDM)

**Question 31** Quelle gestion du creux axillaire recommander ?

**Question 32** Quel est le traitement chirurgical mammaire (mastectomie, 2<sup>ème</sup> traitement conservateur) ?

**Question 33** Quelle est la place de la radiothérapie dans le cas de la récurrence ?

## **7. CHAPITRE 7 : LYMPHOEDEME**

**Question 34** Dans le cadre du geste axillaire, quelles sont les mesures de prévention du lymphœdème recommandées ?

**Question 35** Lors de la survenue d'un lymphœdème du membre supérieur, quels traitements mettre éventuellement en place ?

## **8. ÉLÉMENTS A PRECISER EN ANNEXES**

Évaluation de la toxicité cardiaque de différentes techniques de radiothérapie

## DEFINITIONS GENERALES

Certaines définitions sont importantes à avoir en tête à la lecture de ce thésaurus. Pour certaines, il ne s'agit ici que de rappeler ce qui est largement reconnu dans la communauté scientifique et médicale. Pour d'autres, le consensus est moins évident et les définitions présentées ici correspondent à celles retenues par le groupe de travail. Elles sont reprises au début de chaque chapitre les mentionnant.

### Atteinte des berges

La question de la définition des berges saines est débattue depuis longtemps.

Pour rappel, la tumorectomie doit répondre aux règles carcinologiques : elle est réalisée de l'espace sous-cutané jusqu'au muscle pectoral, en berges saines. Dans ce cas, les berges profondes et superficielles ne peuvent donc techniquement pas faire l'objet d'une reprise chirurgicale, sauf résection cutanée ou musculaire. Les berges latérales sont quant à elles considérées comme positives en cas d'atteinte « at ink » (tumeur en contact avec l'encre) et sont considérées comme saines en cas d'absence d'encre au contact de la tumeur (« no ink on tumor » ou « no tumor at ink » dans la littérature) pour la composante infiltrante et *in situ*.

Il est également rappelé que les berges sont les bords latéraux de la pièce opératoire et que les marges sont définies par la distance entre la berge encrée et la tumeur.

### Curage axillaire

Depuis le début des années 1990, Veronesi *et al.* ont démontré que l'atteinte des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> étages de Berg sans atteinte du 1<sup>er</sup> étage était rare (1,2 % pour le 2<sup>ème</sup> étage, et 0,1 % pour le 3<sup>ème</sup> étage), confirmant ainsi la diffusion métastatique de proche en proche décrite par Berg [VERONESI1990] (NP4). Ainsi, le groupe de travail précise que le curage axillaire (CA) correspond à l'exérèse des ganglions axillaires situés au niveau des 2 premiers étages de Berg. Les repères anatomiques sont le bord inférieur de la veine axillaire en haut, le muscle grand dentelé et son nerf thoracique long en dedans, le muscle grand dorsal en dehors et le muscle petit pectoral en haut et en dedans, en respectant la veine axillaire, le pédicule du grand dorsal et le nerf du grand dentelé.

### Classification utilisée

La 8<sup>e</sup> édition de la classification TNM est utilisée et présentée en annexe de ce document dans sa traduction en français. La classification N clinique (cN) de la classification TNM est basée sur l'examen clinique et/ou l'imagerie, par opposition à la classification pathologique (pN), basée sur l'évaluation histologique. Après traitement néoadjuvant, la classification est nommée ypTNM.

### Irradiation partielle accélérée ou non

L'irradiation partielle du sein correspond à l'irradiation focalisée du lit tumoral. Les volumes traités sont variables en fonction des techniques. De même, la définition du caractère accéléré ou non étant variable selon les études, en accord avec le groupe de travail, il a été considéré que :

- l'irradiation partielle accélérée est délivrée en moins de 10 fractions, le plus souvent à raison de 2 fractions par jour (1 seule fraction pour la radiothérapie peropératoire, avec différentes modalités pour la curiethérapie interstitielle, et un nombre variable de fractions pour les faisceaux externes) ;
- l'irradiation partielle non accélérée est délivrée en plus de 10 fractions, à raison d'1 fraction par jour.

### Lymphœdème

Le lymphœdème du membre supérieur est dû à un dysfonctionnement du système lymphatique entraînant une augmentation de volume d'un ou plusieurs segments du membre supérieur (bras, avant-bras, main). La « meilleure » définition est une différence volumétrique de 10 % par rapport au membre controlatéral [ARMER2005], mais pour des raisons pratiques et techniques, une différence périmétrique (circonférentielle) de 2 cm à un niveau au moins du bras ou de l'avant-bras permet de poser un diagnostic rapide en consultation. Le pli du coude étant le point 0, les mesures sont prises tous les 5 à 10 cm vers le poignet et vers l'épaule [VIGNES2009].

### Multifocalité/multicentricité

En l'absence de définitions consensuelles, le groupe de travail définit ces critères ainsi :

- tumeur multifocale : au moins 2 lésions situées dans le même quadrant et séparées par du tissu sain ;

## Préambule

- tumeur multicentrique : au moins 2 lésions situées dans 2 quadrants différents.

### **Surpoids/obésité**

Le surpoids est défini par un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> et l'obésité par un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

# CHAPITRE 1 : BILAN INITIAL

## QUESTION TRAITÉE DANS CE CHAPITRE

**Question 1** Quel bilan d'extension locorégionale et à distance recommander ?

## DEFINITIONS GÉNÉRALES

### Classification utilisée

La classification N clinique (cN) de la classification TNM est basée sur l'examen clinique et/ou l'imagerie, par opposition à la classification pathologique (pN), basée sur l'évaluation histologique. Après traitement néoadjuvant, la classification est nommée ypTNM. La classification TNM est présentée en annexe de ce document dans sa traduction en français.

### Multifocalité/multicentricité

En l'absence de définitions consensuelles, le groupe de travail définit ces critères ainsi :

- tumeur multifocale : au moins 2 lésions situées dans le même quadrant et séparées par du tissu sain ;
- tumeur multicentrique : au moins 2 lésions situées dans 2 quadrants différents.

## SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE DE LA QUESTION 1

### 1. ÉQUATION DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 23 novembre 2008 et le 1<sup>er</sup> octobre 2020 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur une équation de recherche large :

```
((cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumeur*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH]) AND ((pretherapeutic[tiab] OR presurgical[tiab] OR preoperative[tiab]) AND (management[tiab] OR assessment*[tiab] OR examination[tiab] OR exploration[tiab])) AND (diagnostic imaging[tiab] OR ultrasonography[tiab] OR mammography[tiab] OR tomosynthesis[tiab] OR "magnetic resonance imaging" [tiab] OR "MRI" [tiab] OR "PET-scan" [tiab]) NOT "inflammatory breast cancer"[tiab] NOT ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2008/11/23"[PDat] : "2020/10/01"[PDat])
```

### 2. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein (effectif ≥ 100)
- Interventions : mammographie, échographie mammaire, échographie axillaire, IRM, tomosynthèse, angiommammographie, TEP-TDM, élastographie
- Types d'études retenus : revues systématiques, méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études prospectives, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : mesure de la taille de la tumeur, performances intrinsèques (sensibilité, spécificité), extrinsèques (valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), exactitude diagnostique, impact sur la prise de décision thérapeutique, survie globale et sans récurrence

### **3. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE**

L'équation bibliographie a fait ressortir 463 abstracts. L'équation et le champ de la question étant larges, une première sélection a été proposée aux experts du groupe de travail qui l'ont affinée et enrichie de références complémentaires.

Au final, 83 références sont citées au total pour cette question.

## QUESTION 1 : QUEL BILAN D'EXTENSION LOCOREGIONALE ET A DISTANCE RECOMMANDER ?

### 4. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
<b>Bilan d'extension locale</b>		
<b>Mesure de la taille tumorale</b>		
Données générales (IRM, tomosynthèse, angiommographie, TEP)	20	[BERNARDI2012] [BRENNAN2017] [BRUCK2018] [FALLENBERG2014] [FALLENBERG2017] [HARALDSDOTTIR2017] [HAS2010] [HEUSNER2008] [KATZ2017] [LAI2015] [LUCZYNSKA2014] [LUCZYNSKA2015] [MARINOVICH2018] [MUN2013] [PARK2018] [PATEL2017] [PENGEL2014] [SUMKIN2019] [TSENG2016] [WU2020]
Influence de la densité mammaire, du type histologique	7	[CARIN2017] [FASCHING2006] [GRUBER2013] [KATZ2017] [MUN2013] [STEIN2016] [WONG2018]
<b>Évaluation de la multifocalité et de la multicentricité</b>		
Facteurs de risque de multifocalité/multicentricité	1	[MOUTAFOFF2011]
Détection de lésions additionnelles (IRM, tomosynthèse, angiommographie)	9	[BITENCOURT2015] [CARIN2017] [DEBALD2015] [FALLENBERG2017] [FONTAINE2019] [KARLSSON2019] [MERCIER2015] [PLANA2012] [SEELY2016] [SUMKIN2019]
Influence de la densité mammaire, du type histologique, du sous-type moléculaire	6	[BERG2004] [BITENCOURT2015] [CARIN2017] [DEBALD2015] [GRIMM2015] [MOON2002] [SEELY2016] [SELVI2018]
<b>Intérêt de l'IRM préthérapeutique</b>		
Impact sur la stratégie thérapeutique initiale	2	[BITENCOURT2015] [KARLSSON2019]
Impact sur la stratégie chirurgicale	9	[BANSAL2016] [HLUBOCKY2018] [HOUSSAMI2013] [HOUSSAMI2017] [MARISCOTTI2020] [PETERS2011] [SELVI2018] [TURNBULL2010] [VREELAND2017]
Impact pronostique de l'IRM mammaire	4	[GERVAIS2017] [HA2019] [HILL2017] [HOUSSAMI2014]
IRM en cas d'indication de radiothérapie partielle	2	[DILEO2015] [PAUDEL2018]
<b>Bilan d'extension locorégionale, exploration du creux axillaire</b>	17	[AMONKAR2013] [CAUDLE2014] [CHANG2018] [CLOUGH2010] [COOPER2011] [GROHEUX2011] [HOUSSAMI2011] [HYUN2015] [LIM2018] [LIANG2017] [MORROW2018] [PILEWSKIE2016] [TOPPS2014] [UEDA2008] [ZHANG2020] [ZHOU2018] [ZHU2016]
<b>Bilan d'extension à distance</b>	16	[BRENNAN2012] [DASHEVSKY2015] [GROHEUX2013] [GROHEUX2012] [HOGAN2015] [HYLAND2020] [KO2020] [KOOLEN2012] [LEBON2017] [PRITCHARD2012] [RIEDL2014] [SUN2015] [ULANER2016] [ULANER2017] [YARARBAS2018]

### 5. EN PREAMBULE

Le bilan d'extension locorégionale et à distance du cancer du sein a pour but d'évaluer la taille de la tumeur, de rechercher une multifocalité, une multicentricité dans le sein ipsilatéral, ainsi qu'une atteinte contralatérale, ganglionnaire et à distance. Tous ces facteurs peuvent impacter la décision thérapeutique.

Classiquement, le bilan d'extension locorégionale comprend une mammographie bilatérale, couplée à une échographie mammaire bilatérale et à une échographie axillaire. Lorsqu'il est justifié, le bilan d'extension à

distance repose quant à lui sur différentes options d'imagerie (radiographie du thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse, TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse ou encore TEP-TDM au FDG).

Une revue de la littérature a été menée afin d'identifier les patientes pour lesquelles d'autres modalités d'imagerie devaient compléter le bilan préthérapeutique, ainsi que les patientes pour lesquelles un bilan à distance est justifié lors du bilan initial et le cas échéant les examens d'imagerie recommandés. Les éventuelles spécificités du bilan préthérapeutique avant chimiothérapie néoadjuvante seront abordées dans une question dédiée du chapitre 4 (question 21) ; celles concernant le bilan de la récurrence seront abordées dans le chapitre 6 (question 30).

## 6. BILAN D'EXTENSION LOCALE

Le groupe de travail rappelle que classiquement, le bilan d'extension locorégionale comprend une mammographie bilatérale, couplée à une échographie mammaire bilatérale et une échographie axillaire [HAS2010].

### 6.1. Synthèse des données de la littérature

#### 6.1.1 MESURE DE LA TAILLE TUMORALE

##### 6.1.1.1 Données générales

Le groupe de travail rappelle que l'évaluation de la taille tumorale après examen clinique se fait initialement avec la mammographie et l'échographie. Pour certaines situations, des techniques complémentaires peuvent être associées.

##### 6.1.1.1.1 Performances de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) versus l'imagerie conventionnelle mammographie +/- échographie

##### Données générales

Pour information, en 2010, un rapport de la Haute autorité de santé (HAS) a évalué les performances de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour l'évaluation de la taille tumorale pour les cancers infiltrants : la corrélation entre la taille estimée et la taille de la pièce histologique était supérieure avec l'IRM, par rapport à la mammographie, dans 4 études rétrospectives [HAS2010].

Pour évaluer et comparer les performances de l'IRM à l'imagerie conventionnelle, cinq études (1 prospective et 4 rétrospectives) ont été retenues :

- L'étude prospective randomisée de Brück *et al.*, réalisée chez 100 patientes atteintes d'un cancer infiltrant de type non spécifique unifocal, a montré que l'IRM (n = 50) surestimait la taille tumorale *versus* la taille histologique définitive : la taille médiane était de 15 mm avec l'IRM, 12 mm avec la mammographie, 10 mm avec l'échographie pour une taille réelle sur pièce histologique de 11 mm. L'IRM surestimait la taille tumorale (seuil à 10 mm) pour 10 % des patientes, et sous-estimait la taille pour 12 % d'entre elles [BRUCK2018] (NP3).
- Les résultats de quatre études rétrospectives ayant comparé les performances de l'IRM à celles de l'imagerie conventionnelle sont présentés dans le Tableau 2 :
  - les taux de concordance entre la taille estimée à l'IRM et la taille de la pièce histologique étaient compris entre 44,1 % et 90 %. Ces taux étaient compris entre 49 % et 85% pour la mammographie et entre 49,3 % et 88 % pour l'échographie [LAI2015, TSENG2017, HARALDSDOTTIR2017, KATZ2017] (NP4) ;
  - la fréquence des sous-estimations était plus élevée avec la mammographie et l'échographie, qu'avec l'IRM. En revanche, la fréquence des surestimations était plus élevée avec l'IRM (de 6,4 % à 52,5 %), comparé à la mammographie (8,2 % à 20,5 %) et à l'échographie (1,9 % à 9,8 %) dans 3 études [LAI2015, TSENG2016, HARALDSDOTTIR2017] (NP4). Il est à noter que les seuils utilisés pour calculer les fréquences de sur ou de sous-estimation étaient différents, et compris entre 2 et 10 mm (et 33 % de différence dans une étude).



**Tableau 2 : Performances de l'IRM versus imagerie conventionnelle pour l'évaluation de la taille tumorale**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	IRM			Mammographie			Échographie		
		r ou concord	sous- estimation	sur- estimation	r ou concord	sous- estimation	sur- estimation	r ou concord	sous- estimation	sur- estimation
LAI2015 (NP4)	Etude rétrospective ; n = 682 dont 681 femmes ; cancers du sein opérables dont 15,2 % CCIS (seuil : 5 mm)	44,1 %	3,4 %	52,5 %	-	-	-	54,3 %	35,9 %	9,8 %
TSENG2016 (NP4)	Etude rétrospective ; n = 471 ; cancers du sein infiltrants (seuil : 33 %)	54,9 %	14 %	31,1 %	49 %	30,5 %	20,5 %	49,3 %	42,1 %	8,6 %
HARALDSDOTTIR2017 (NP4)	Etude rétrospective ; n = 267 ; cancers du sein infiltrants (seuil : 10 mm)	90 %	4,1 %*	6,4 %**	85 %	6,7 %	8,2 %	88 %	9,8 %	1,9 %
KATZ2017 (NP4)	Etude rétrospective ; n = 261 ; cancers du sein infiltrants (seuil : 2 mm)	0,76	-	-	0,53	-	-	0,76	-	-
Rapport HAS2010	Rapport, 8 études (1 prospective et 7 rétrospectives) ; n = 615 ; cancers du sein infiltrants	Entre 0,81 et 0,97	Entre 7 % et 15,9 %	Entre 10,1 % et 50,0 %	Entre 0,27 et 0,66	Entre 22 % et 53,7 %	Entre 9,3 % et 19 %	-	-	-

r : coefficient de corrélation; concord : concordance, en % ; \*p = 0,02 vs échographie ; \*\*p = 0,01 vs échographie

En cas de discordance entre l'examen clinique et l'imagerie conventionnelle

Dans l'étude rétrospective de Brennan *et al.*, une IRM préopératoire complémentaire a été réalisée chez 61 patientes qui avaient eu des résultats discordants entre l'examen clinique et l'imagerie conventionnelle (mammographie plus échographie). Chez 71,7 % de ces patientes, la mesure de la taille tumorale par IRM concordait avec la taille histopathologique (< 20 mm), contre 41,8 % pour la mesure par imagerie conventionnelle. Également, la fréquence des surestimations avec l'IRM était 2 fois moins élevée qu'avec l'imagerie conventionnelle (Tableau 3) [BRENNAN2017] (NP4).

**Tableau 3 : Performances de l'IRM en cas de discordance entre l'examen clinique et l'imagerie conventionnelle**

Référence	Type d'étude ; n	IRM			Imagerie conventionnelle (mammo + écho)		
		Taux de concordance	sous-estimation	sur-estimation	Taux de concordance	sous-estimation	sur-estimation
BRENNAN2017 (NP4)	Etude rétrospective ; n = 61 (seuil : 20 mm)	71,7 %	5 %	23,3 %	41,8 %	1,8 %	56,4 %

écho : échographie ; mammo : mammographie

En cas de discordance mammographie/échographie

Selon l'étude de Pengel *et al.*, la discordance de mesure de la taille tumorale entre la mammographie et l'échographie était associée à une discordance entre les résultats de l'IRM et de l'imagerie conventionnelle, et

ce indépendamment de l'âge, de l'envahissement ganglionnaire préopératoire et de l'histologie lobulaire (analyse multivariée) [PENGEL2014] (NP4).

Selon l'étude de Bernardi *et al.*, parmi l'ensemble des critères EUSOMA pour l'indication d'une IRM pré-opératoire (discordance de taille entre mammographie et échographie, histologie lobulaire et risque familial élevé), seul le critère de discordance de taille entre la mammographie et l'échographie était significativement associé à un impact sur la décision thérapeutique de réaliser ou non une mastectomie [BERNARDI2012] (NP4).

#### 6.1.1.1.2 Performances de la tomosynthèse

Marinovich *et al.* ont réalisé une revue systématique des études évaluant les performances diagnostiques de la tomosynthèse pour la mesure de la taille tumorale, chez des patientes récemment diagnostiquées (n = 678 patientes, 8 études). Les 4 études comparant la tomosynthèse et la mammographie ont globalement montré une différence par rapport à la taille réelle (histopathologie) légèrement plus faible pour la tomosynthèse (de - 1 mm à + 3 mm) par rapport à la mammographie (de - 2 mm à + 5 mm) (Tableau 4). La tomosynthèse avait plus tendance à surestimer la taille (13 à 25 %), le pourcentage de sous-estimation était quant à lui de 5 à 13 %. Quatre études ont reporté le niveau de concordance de la tomosynthèse avec la taille histologique. Le niveau de concordance augmentait en fonction du seuil utilisé : 62 % pour un seuil à 2 mm, à 81-91 % de concordance pour un seuil était à 10 mm. Il est à noter que les études incluses étaient hétérogènes entre elles et reposaient sur de relativement faibles effectifs [MARINOVICH2018] (NP3).

**Tableau 4 : Évaluation de la taille tumorale avec la tomosynthèse et comparaison avec différentes modalités d'imagerie [MARINOVICH2018] (NP3)**

Référence citée dans la revue systématique MARINOVICH2018	Différence de taille tumorale à l'imagerie vs taille histologique (mm)			
	Tomosynthèse	Mammographie	Échographie	IRM
Fornvik, 2010	-1 (n = 63)	-2 (n = 49)	-3 (n = 60)	-
Mun, 2013	+3 (n = 173)	+5 (n = 173)	-	-
Seo, 2014	+2 (n = 114)	+4 (n = 114)	-	-
Iqbal, 2013	+1 (n = 139)	+2 (n = 139)	+6 (n = 139)	-
Wall, 2011	-11 (n = 23)	-	-	-9 (n = 23)

De façon concordante, dans l'étude prospective de Mun *et al.*, la tomosynthèse évaluait significativement plus précisément la taille tumorale par rapport à la mammographie : 19 % des évaluations avec la tomosynthèse avaient un écart > 10 mm avec la taille réelle *versus* 29 % avec la mammographie (p = 0,003) [MUN2013] (NP3).

#### 6.1.1.1.3 Performances de l'angiomammographie

Cinq études prospectives et une étude rétrospective ont comparé la taille tumorale estimée par l'angiomammographie à la taille histologique (référence) : l'angiomammographie a surestimé la taille histologique dans 5 études (de + 0,34 mm à + 2,9 mm) [FALLENBERG2017, LUCZYNSKA2014, LUCZYNSKA2015, SUMKIN2019] (NP3) [PATEL2017] (NP4) et sous-estimé la taille tumorale dans une étude prospective (- 5,2 mm, non significatif *versus* la taille histologique) [FALLENBERG2014] (NP3).

**Tableau 5 : Performances de l'angiomammographie dans l'évaluation de la taille tumorale**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	Différence de taille tumorale à l'imagerie vs taille histologique (mm), valeur-p				
		AM	Mammographie	IRM	AM + mammographie	Echographie
LUCZYNSKA2014 (NP3)	Etude prospective ; n = 152 ; cancers du sein dont 58 % infiltrants	+ 1,2, p < 0,001	+ 2,3, p < 0,001	-	-	-
LUCZYNSKA2015 (NP3)	Etude prospective ; n = 102 ; cancers du sein dont 61 % infiltrants	+ 1,7, p < 0,01	-	+ 1,8, p < 0,01	-	-
FALLENBERG2014 (NP3)	Etude prospective ; n = 59 ; cancers du sein	- 5,2, NS	- 0,89, NS	- 4,79, NS	-	-
FALLENBERG2017 (NP3)	Etude prospective ; n = 70 ; cancers du sein (infiltrants > 85 %)	0,34	- 1,42	- 2,37	2,09	-

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Chapitre 1 : Bilan initial

SUMKIN2019 (NP3)	Etude prospective ; n = 71 ; cancers du sein (infiltrants > 90 %)	2	-	6	-	-
PATEL2017 (NP4)	Etude rétrospective ; n = 88 ; cancers du sein (infiltrants > 85 %)	2,9	- 1,3	-	-	- 2,8

AM : angiommographie ; NS : non significatif

### 6.1.1.1.4 Performances de la TEP

Les performances de la TEP pour estimer la taille de la tumeur sont limitées en raison de sa faible résolution spatiale, qui ne permet pas de bien détecter les limites de la tumeur. Dans une petite étude regroupant 40 patientes avec mammographie suspecte, et ayant bénéficié d'une TEP-TDM et d'une IRM, l'IRM a significativement mieux évalué le stade T que la TEP-TDM (77 % *versus* 54 % des cas ; p = 0,001) [HEUSNER2008] (NP3).

Cependant, une nouvelle technique de mesure du volume de la tumeur (PHL pour peritumoral halo uptake layer) par la TEP a permis d'améliorer ses performances pour la mesure du volume tumoral. Dans 2 études rétrospectives de 59 et 79 patientes respectivement, la mesure de la taille tumorale par la TEP-TDM avec méthode de PHL présentait une concordance plus importante avec la taille réelle histologique qu'avec estimation par échographie [WU2020] (NP4) ou IRM [PARK2018, WU2020] (NP4). Des études prospectives de plus grande taille sont cependant nécessaires pour valider ces résultats.

En complément des ces informations, l'argumentaire sur le cancer du sein du label HAS-INCa intitulé « Recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie », émise par la SFMN, est repris en annexe de ce document. L'objectif de ce projet était d'évaluer la place de la TEP pour différents cancers, dont le cancer du sein, sans la comparer à d'autres méthodes diagnostiques ; l'objectif était par conséquent différent de celui de ces recommandations.

### 6.1.1.2 Influence de la densité mammaire

Une étude prospective a montré que les performances de l'échographie pour l'évaluation de la taille tumorale n'étaient pas impactées par la densité mammaire. En revanche, la mammographie était significativement moins performante pour les seins denses (BI-RADS D) *versus* les seins gras (BI-RADS A) (p < 0,001) (Tableau 6) [FASCHING2006] (NP2).

**Tableau 6 : Évaluation de la taille tumorale par mammographie et échographie en fonction de la densité mammaire [FASCHING2006] (NP2)**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	Différence de taille tumorale à l'imagerie vs taille histologique (mm), valeur-p					
		Mammographie			Échographie		
		seins gras (BI-RADS A)	seins extrêmement denses (BI-RADS D)	valeur-p	seins gras (BI-RADS A)	seins extrêmement denses (BI-RADS D)	valeur-p
FASCHING2006 (NP2)	Etude prospective ; n = 434 ; cancers du sein dont 81,4 % infiltrants	4,2	9	p < 0,001	5,5	6,8	NS

La tomosynthèse a également montré une meilleure précision pour l'évaluation de la taille tumorale par rapport à la mammographie, et ce pour les seins denses de façon hétérogène (BI-RADS C, p = 0,016) et extrêmement denses (BI-RADS D, p = 0,024) (Tableau 7) [MUN2013] (NP3).

**Tableau 7 : Évaluation de la taille tumorale par tomosynthèse en fonction de la densité mammaire [MUN2013] (NP3)**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	Seins extrêmement denses (BI-RADS D), % de lésions dont la taille est non correctement estimée (> 10 mm)		
		Mammographie	Tomosynthèse	valeur-p
MUN2013 (NP3)	Etude prospective ; n = 169 ; cancers du sein (infiltrants > 80 %)	7	3,5	p = 0,024

### 6.1.1.3 Influence du type histologique (Tableau 8)

La mammographie et l'échographie ont montré une meilleure corrélation avec la taille réelle retrouvée à partir de la pièce histologique pour les carcinomes canaux (aujourd'hui appelé de type non spécifique) *versus* lobulaires ( $p < 0,01$ ), dans une analyse rétrospective réalisée chez 6 543 patientes avec un cancer du sein unifocal, unilatéral [STEIN2016] (NP4).

Pour les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) spécifiquement, la corrélation entre la taille estimée à l'IRM et la taille de la pièce histologique était comprise entre 0,73 et 0,81 dans 3 études rétrospectives. Cette corrélation variait entre 0,33 et 0,82 pour la mammographie, et entre 0,48 et 0,85 pour l'échographie. Dans 2 études sur 3, cette corrélation était supérieure avec l'IRM par rapport à la mammographie et à l'échographie [GRUBER2013, KATZ2017, WONG2018] (NP4).

Pour les CLI, le taux de concordance de l'IRM avec la taille histologique était compris entre 58,6 % (une étude rétrospective) [WONG2018] (NP4) et 58,8 % ( $n = 17$  cas seulement, *versus* 39 % pour les carcinomes infiltrants de type non spécifique dans une étude prospective) [CARIN2017] (NP2).

**Tableau 8 : Évaluation de la taille tumorale en fonction du type histologique**

Référence	Type d'étude ; effectif; caractéristiques du cancer	Modalités	De type non spécifique			Lobulaire		
			$\Delta$ vs taille histologique (mm)	r	% de concordance°	$\Delta$ vs taille histologique (mm)	r	% de concordance°
STEIN2016 (NP4)	Rétrospective, n = 6 543 cancers du sein infiltrants unifocaux, unilatéraux	Mammo	- 0,29	0,62		- 2,9	0,53	
		Échographie	- 2,1	0,6		- 5,7	0,52	
KATZ2017 (NP4)	Rétrospective, n = 261 cancers du sein infiltrants	Mammo		0,61***			-0,49	
		Échographie		0,76***			0,68***	
		IRM		0,76**			0,81***	
GRUBER2013 (NP4)	Rétrospective, n = 121 cancers du sein (infiltrants > 80 %)	Mammo	3	0,82		1	0,82	-
		Échographie	- 4*	0,85		- 10**	0,85	-
		IRM	3	0,73		2	0,73	-
WONG2018 (NP4)	Rétrospective, n = 99 cancers du sein infiltrants lobulaires de stade I à III	Mammo	-	-		- 7	0,33**	34,9 % (58,0-7,0 %)
		Échographie	-	-		- 6	0,48**	42,2 % (51,8-1,2 %)
		IRM	-	-		- 2	0,80**	58,6 % (30,3-11,1 %)
CARIN2017 (NP2)	Prospective ; n = 98 patientes traitées par mastectomie	IRM			39,0 %			58,8 %

Mammo : mammographie ; r = coefficient de corrélation ; \* $p < 0,05$  (vs taille histologique) ; \*\* $p < 0,001$  (vs taille histologique) ; \*\*\* $p < 0,0001$  (vs taille histologique) ; ° % de concordance, seuil à 20 % dans l'étude CARIN2017

### 6.1.2 ÉVALUATION DE LA MULTIFOCALITE ET DE LA MULTICENTRICITE

Le groupe de travail rappelle que l'échographie est systématique lors du bilan initial du cancer du sein du fait de la disponibilité de la technique, de son caractère non invasif, non irradiant et de ses performances notamment chez les femmes présentant des seins denses (BI-RADS C et D).

#### 6.1.2.1 Facteurs de risque de multifocalité/multicentricité

Selon une série de 1 458 cas collectés prospectivement, les facteurs associés à la multifocalité/multicentricité étaient : un âge plus jeune des patientes, une proportion supérieure de carcinome lobulaire infiltrant, un grade histopronostique Elston&Ellis (EE) plus élevé, et le statut HER2+. Au total, 16 % des patientes avaient une tumeur infiltrante multifocale ou multicentrique histologiquement prouvée (Tableau 9) [MOUTAFOFF2011] (NP3).

**Tableau 9 : Facteurs associés à la multifocalité/multicentricité (analyse univariée) [MOUTAFOFF2011] (NP3)**

Facteurs associés	Total, 100 % (n = 1 458)	Carcinome unifocal, 84 % (n = 1 224)	Carcinome multifocal/multicentrique, 16 % (n = 234)	p
<b>Age</b>	57,8 ans	58,4 ans	54,7 ans	< 0,0001
≤ 35 ans	4,5 %			
> 35 ans	95,5 %			
<b>Histologie</b>				0,001
Carcinome infiltrant TNS	78 % (n = 1 137)	84,3 %	15,7 %	
Carcinome lobulaire infiltrant	14,8 % (n = 216)	77,8 %	22,2 %	
<b>Grade histopronostique</b>				0,03
<b>Elston&amp;Ellis (EE)</b>				
Grade 1	34 % (n = 487)	85,4 %	14,6 %	
Grade 2	42,3 % (n = 607)	84,5 %	15,5 %	
Grade 3	23,7 % (n = 340)	80,6 %	19,4 %	
<b>Statut HER2</b>				< 0,0001
HER2+	8,1 % (n = 112)	68,75 %	31,25 %	
HER2-	87,5 % (n = 1 276)	84,5 %	15,5 %	

### 6.1.2.2 Détection des lésions additionnelles

#### 6.1.2.2.1 Place de l'IRM

L'IRM a permis de détecter des lésions additionnelles occultes à l'imagerie conventionnelle chez 9 à 34 % des patientes, selon les études (Tableau 10) :

- dans l'étude prospective de Carin *et al.*, la sensibilité de l'IRM pour la détection de lésions multifocales s'élevait à 65,7 % (23/35), avec 24,2 % de faux positifs (pas de tumeur ou foyer unique à l'analyse histopathologique). L'IRM a permis de détecter des lésions additionnelles chez 9 % des patientes [CARIN2017] (NP2) ;
- dans l'étude prospective de Karlsson *et al.* (sous-groupe avec IRM de l'étude randomisée POMB de Gonzales *et al.*) incluant 210 patientes de moins de 56 ans et traitées par chimiothérapie néoadjuvante, traitement conservateur ou mastectomie, l'IRM a apporté des informations supplémentaires par rapport à l'imagerie conventionnelle (tumeur index plus grande, multifocalité, tumeur controlatérale et adénopathie occulte) chez 40 % des patientes [KARLSSON2019] (NP3) ;
- trois études rétrospectives ont rapporté un taux de lésions additionnelles (occultes à l'imagerie conventionnelle) histologiquement confirmées compris entre 20,2 % et 34 % [BITENCOURT2015, DEBALD2015, SEELY2016] (NP4).
- Dans la méta-analyse de Plana *et al.* (50 études, n = 10 811 patientes), le taux de lésions additionnelles confirmées histologiquement était de 20 %, avec une grande variation entre les études (de 6 % à 71 %). Cette méta-analyse intégrait des patientes avec cancer du sein, sans précision du type de carcinome (*in situ*, infiltrant) [PLANA2012] (NP4).

**Tableau 10 : Taux de lésions additionnelles détectées par l'IRM préopératoire et histologiquement confirmées**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	Taux de lésions additionnelles confirmées histologiquement détectées par	
		IRM + IC	IRM seulement (non détectées à l'IC)
<b>Etudes prospectives</b>			
CARIN2017 (NP2)	n = 98 patientes ; carcinome infiltrant, traité par M (101 pièces opératoires)	34,7 % (35/101)	9 % (9/101)
KARLSSON2019 (NP3)	n = 510 patientes ; cancer du sein traité par M, CCS ou CTNA ; IC = mammographie + échographie		40 % (86/210)*
<b>Etudes rétrospectives</b>			
DEBALD2015 (NP4)	n = 1102 ; cancer du sein (CI TNS + CLI + mixte = 77,7 %) ; IC = mammographie + échographie	-	20,2 % (223/1102)

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Chapitre 1 : Bilan initial

BITENCOURT2015 (NP4)	n = 160 patientes ; cancer du sein (CCIS = 7,5 %) ; IC = mammographie et échographie	30 % (48/160)	10 % (16/160)
SEELY2016 (NP4)	n = 582 patientes ; cancer du sein (pas de précision du type de carcinome) ; IC = mammographie	-	34 % (199/582)
<b>Méta-analyse</b>			
PLANA2012 (NP4)	n = 10 811 patientes ; 50 études ; cancer du sein (pas de précision du type de carcinome, exclusion du sous-type histologique lobulaire) ; IC = mammographie et échographie		20 % (de 6 % à 71 %)

IC : imagerie conventionnelle ; CI TNS : carcinome infiltrant de type non spécifique ; CLI : carcinome lobulaire infiltrant ; CCIS : carcinome canalaire *in situ* ; CCS : chirurgie conservatrice ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; M : mastectomie

\* détection de tumeur index plus grande, multifocalité, tumeur controlatérale et adénopathie occulte

### 6.1.2.2 Place de la tomosynthèse

Deux études prospectives ont évalué les performances de la tomosynthèse :

- l'étude multicentrique de Fontaine *et al.* réalisée chez 166 patientes avec un cancer du sein diagnostiqué (majoritairement un carcinome infiltrant), a mis en évidence une meilleure détection des lésions additionnelles avec l'adjonction de la tomosynthèse à la mammographie, mais ce bénéfice était limité aux patientes présentant une faible densité mammaire. Chez ces patientes, la tomosynthèse augmentait en effet la détection de lésions ipsilatérales (AUC de la courbe ROC = 0,74 *versus* 0,70 pour la mammographie seule,  $p = 0,04$ ) et controlatérales (AUC de la courbe ROC = 0,76 *versus* 0,68,  $p = 0,02$ ). Il est cependant à noter que dans cette étude, la tomographie est associée à la mammographie seule mais pas à l'échographie, ce qui ne correspond pas à la pratique clinique [FONTAINE2019] (NP2) ;
- dans l'étude monocentrique réalisée par Mercier *et al.* chez 75 patients (1 homme), la sensibilité de la tomosynthèse était supérieure à celle de la mammographie de 25 % pour la détection de la multifocalité et 15 % pour la détection de la multicentricité ; ces différences étaient non significatives du fait du faible effectif. Cette sensibilité restait inférieure à celle de l'IRM, modalité la plus performante : l'IRM détectait des lésions supplémentaires par rapport à la mammographie chez 17 % des patients alors que la tomosynthèse détectait des lésions supplémentaires chez 10,5 % (toutes vues à l'IRM) [MERCIER2015] (NP3).

### 6.1.2.3 Place de l'angiomammographie

Dans l'étude prospective de Sumkin *et al.* (n = 71 patientes sans chimiothérapie néoadjuvante), sur les 23 lésions additionnelles confirmées en analyse pathologique, l'angiomammographie en a détecté 14 et l'IRM 13 [SUMKIN2019] (NP3).

Dans l'étude prospective de Fallenberg *et al.* comportant 155 patientes pour 604 lésions détectées, l'angiomammographie avait une sensibilité de 39 % et une spécificité de 94 % pour détecter des lésions additionnelles. En comparaison, dans cette même étude, l'IRM et la mammographie avaient une sensibilité de 49 % et 17 % et une spécificité de 88 % et 95 % respectivement pour détecter des lésions additionnelles. Dans cette étude, les lésions additionnelles correspondaient à celles détectées en plus de la lésion index [FALLENBERG2017] (NP3).

### 6.1.2.3 **Influence de la densité mammaire**

Deux études anciennes ont évalué les performances de l'échographie pour la détection des lésions additionnelles selon la densité mammaire.

Dans l'étude de Moon *et al.*, sur 201 patientes présentant un cancer du sein, l'échographie a trouvé 14 % de lésions additionnelles occultes cliniquement et en mammographie dans le sein homolatéral et 4 % dans le sein controlatéral. Sur les 29 tumeurs additionnelles retrouvées par échographie seulement et avec l'information de

la densité mammaire disponible, 3 l'étaient dans des seins peu denses, 9 dans des seins de densité hétérogène et 17 dans des seins denses [MOON2002] (NP3).

Berg *et al.* a montré, sur un échantillon de 177 foci cancéreux, que l'échographie permettait de détecter des lésions additionnelles dans 18 % des cas (l'IRM dans 30 %) avec un taux de surestimation de 12 % *versus* 21 % pour l'IRM. Dans cette étude, les auteurs ont mis en évidence une association inverse entre sensibilité de la mammographie et densité mammaire ; en revanche, la densité mammaire n'était pas associée à la sensibilité de l'échographie (ni de l'IRM) [BERG2004] (NP3).

Dans deux études rétrospectives citées précédemment, le taux de lésions additionnelles (occultes à l'imagerie conventionnelle) était plus élevé pour les patientes ayant des seins denses *versus* les patientes ayant des seins non denses (Tableau 11) :

- dans l'étude de Debald *et al.*, l'IRM a détecté des lésions additionnelles ipsilatérales histologiquement confirmées chez 23,9 % des patientes ayant les seins denses (BI-RADS C+D) *versus* 16,7 % des patientes ayant les seins non denses (BI-RADS A+B). Le taux de faux positifs, relativement faible, était de 2,8 %. En analyse multivariée, les cofacteurs « préménopause » et « seins denses » (BI-RADS C+D) étaient significativement associés à la détection de lésions additionnelles par l'IRM ( $p = 0,044$ ). Il est à noter que dans cette étude portant sur 1 102 patientes, la répartition des densités mammaires n'était pas représentative de la population normale, les patientes avec seins denses (BI-RADS C+D) étant surreprésentées (48,9 %) [DEBALD2015] (NP4) ;
- l'étude de Seely *et al.*, a reporté un taux de lésions additionnelles malignes (mais cette fois sans distinction entre ipsilatérales et controlatérales) détectées par IRM de 34 %. Également, ce taux était plus élevé chez les patientes avec les seins denses, la corrélation entre densité et lésions additionnelles étant significative ( $p < 0,0001$ ). Les patientes ayant les seins extrêmement denses avaient un risque de détection par IRM de lésions additionnelles multiplié par 5,1 par rapport aux patientes ayant des seins grasseeux [IC95% = 2,2-12,1]. Au total, l'IRM a permis de détecter des lésions additionnelles histologiquement confirmées chez 34 % des patientes [SEELY2016] (NP4).

**Tableau 11 : Proportion de patientes pour lesquelles l'IRM a permis de détecter une lésion additionnelle occulte à l'imagerie conventionnelle en fonction de la densité mammaire**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	Densité mammaire (BI-RADS)	% de patientes avec une lésion additionnelle à l'IRM		
			Total	Maligne (confirmation histologique)	VPP de malignité (lésion biopsiée)
<b>Lésions additionnelles ipsilatérales</b>					
DEBALD2015 (NP4)	Etude rétrospective ; n = 1 102 ; cancers du sein (CI TNS + CLI+ mixte = 77,7 %) ; imagerie conventionnelle = mammographie + échographie	A+B = non denses	19,4 %	16,7 %	-
		C+D = denses	26,9 %	23,9 %	-
		Total	31,2 %	20,2 %	-
<b>Lésions additionnelles ipsilatérales et/ou controlatérales</b>					
SEELY2016 (NP4)	Etude rétrospective ; n = 582 ; cancers du sein ; imagerie conventionnelle = mammographie	A (grasseeux)	33 %	26 %	80 %
		B (grasseeux hétérogène)	37 %	31 %	83 %
		C (dense hétérogène)	52 %	39 %	74 %
		D (très dense)	71 %	45 %	63 %
		Total	45 %	34 %	-

CI TNS : carcinome infiltrant de type non spécifique ; CLI : carcinome lobulaire infiltrant ; VPP : valeur prédictive positive

#### 6.1.2.4 Influence du type histologique

Dans l'étude de Debald *et al.*, en analyse multivariée, le type histologique lobulaire était significativement associé à la détection de lésions additionnelles par l'IRM ( $p = 0,041$ ) [DEBALD2015] (NP4).

Dans l'étude rétrospective de Selvi *et al.*, menée chez 155 patientes avec un carcinome lobulaire infiltrant ou mixte, l'IRM préopératoire permettait de détecter des lésions additionnelles pour 60 % des patientes, dont 39,4 % confirmées histologiquement (29,7 % de lésions multifocales/multicentriques et 9,7 % de lésions controlatérales) [SELVI2018] (NP4).

Dans l'étude prospective de Carin *et al.*, l'évaluation du nombre de lésions était concordante entre IRM et histologie pour 53,5 % des cas (54/101), sans différence significative selon le type histologique ( $p = 0,59$ ) : 8/17 (41,7 %) pour les CLI et 44/80 (55 %) pour les CI TNS. Plus particulièrement, la sous-estimation de la focalité par l'IRM par rapport à l'histologie (lésion unifocale à l'IRM *versus* multifocale à l'histologie) était de 21,1 % en général et de 8,8 % (7/80) pour les CI TNS et 24 % (4/17) pour les CLI [CARIN2017] (NP2).

### 6.1.2.5 Influence du sous-type moléculaire

Les deux études retenues comportent des limites importantes : leur classification des sous-types moléculaires diffère, leurs résultats sont discordants et les effectifs par sous-groupes sont faibles. Elles sont donc uniquement présentées succinctement ci-dessous pour information.

Dans l'étude de Grimm *et al.*, avec l'IRM, des lésions multifocales et/ou multicentriques ont été significativement plus souvent détectées pour les sous-types moléculaires HER2+ et luminal B *versus* les autres sous-types (65,4 % et 53,3 %, *versus* 27,3 % pour le type luminal A et 27,2 % pour le groupe basal,  $p < 0,001$ ). Cette étude rétrospective, monocentrique incluait 441 patientes. Le sous-type moléculaire était un facteur prédictif indépendant de maladie multifocale et/ou multicentrique. Dans cette étude, la classification des sous-types moléculaires était : Luminal A (RE+ et/ou RP+, HER2-) ; Luminal B (RE+ et/ou RP+, HER2+) ; HER2+ (RE- et RP-, HER2+) ; Basal (RE- et RP-, HER2-) [GRIMM2015] (NP4).

En revanche, dans l'étude rétrospective de Bitencourt *et al.*, l'IRM n'a pas détecté significativement plus de lésions additionnelles pour les tumeurs HER2+ et lumineales A, alors qu'elles étaient fréquemment multifocales/multicentriques (62,5 % des tumeurs HER2+ étaient des lésions multiples, l'IRM en a détecté 2 sur 5 (40 %) et l'imagerie conventionnelle 3 (60 %)) Dans cette étude, la classification des sous-types moléculaires était : Luminal A (RE+ et/ou RP+, Ki-67 < 15%) ; Luminal B (RE+ et/ou RP+, HER2+ ou Ki-67 ≥ 15%) ; HER2+ (RE- et RP-, HER2+) ; Triple négatif (RE- et RP-, HER2-) [BITENCOURT2015] (NP4).

## 6.1.3 INTERET DE L'IRM PRETHERAPEUTIQUE

### 6.1.3.1 Modifications de la stratégie thérapeutique initiale induite par la réalisation d'une IRM pré-thérapeutique

Dans l'étude prospective de Karlsson *et al.*, l'IRM a apporté des informations supplémentaires qui ont engendré un changement des traitements planifiés chez 20 % (41/210) des patientes. Ces changements étaient notamment le choix d'une mastectomie ( $n = 22$ ), d'une chimiothérapie néoadjuvante (patientes initialement planifiées pour une chirurgie,  $n = 2$  pour une mastectomie et  $n = 2$  pour une chirurgie conservatrice), et 7 chirurgies controlatérales [KARLSSON2019] (NP3). Cependant, cette étude comportait de nombreux biais :

- il n'y avait aucune confirmation systématique préopératoire des images découvertes ;
- pour les 22 patientes prévues en chirurgie conservatrice et converties en mastectomie, 5 avaient un CI TNS ou CLI suspect de multifocalité et toutes les autres lésions étaient associées à du CCIS ; ceci est un biais important dans l'évaluation de la taille et de la multifocalité.

Dans l'étude rétrospective de Bitencourt *et al.* menée chez 160 patientes, l'IRM a apporté des informations supplémentaires conduisant à la modification des traitements planifiés (choix d'une mastectomie, CTNA ou reprise chirurgicale) pour 10,6 % des patientes [BITENCOURT2015] (NP4).

### 6.1.3.2 Impact de l'IRM sur la stratégie chirurgicale

#### 6.1.3.2.1 Données générales

Trois études prospectives randomisées, ont évalué l'impact thérapeutique de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale du cancer du sein, notamment le taux de ré-intervention. Deux de ces études portent sur des populations particulières car non à risque de lésions multiples :

- l'étude multicentrique (45 centres) COMICE a été réalisée chez 1 623 patientes (90 % de carcinomes infiltrants) pour lesquelles une tumorectomie était programmée après triple évaluation standard (clinique, radiologique par mammographie et échographie, histologique) ; les patientes étaient randomisées entre un



bras témoin et un bras avec IRM mammaire complémentaire. Plusieurs biais importants ont été identifiés, notamment l'absence de confirmation histologique systématique avant chirurgie extensive, ce qui pourrait conduire à un taux important de mastectomies inutiles. Par ailleurs, il faut souligner le nombre important de centres, de taille variable, dans lesquels l'expérience hétérogène des radiologues pouvait impacter les résultats de l'IRM, ainsi qu'une définition de positivité des marges également hétérogène selon les centres (de 0,5 à 5 mm) [TURNBULL2010] (NP3). Les conclusions de l'étude étaient l'absence d'intérêt de l'IRM dans ce contexte de patientes non sélectionnées (critères d'inclusion détaillés en début de paragraphe) ;

- l'étude multicentrique MONET a quant à elle été menée chez 418 patientes avec suspicion de lésion non palpable (BIRADS 3 à 5), avec au final 163 lésions malignes, dont seulement 81 (49,7 %) carcinomes infiltrants. Seuls les résultats relatifs aux carcinomes infiltrants (81 cas) ont été extraits ci-dessous (et il n'y a pas d'analyse statistique spécifique par type de carcinome). Il est à noter que dans cette étude, l'IRM n'a permis de détecter que 2 lésions additionnelles ce qui est très inférieur aux autres populations ; l'étude a donc été menée sur une population non à risque de lésions additionnelles. Par ailleurs, le taux de lésions avec uniquement des microcalcifications était très élevé (60 %) [PETERS2011] (NP3) ;
- l'étude prospective randomisée de Brück *et al.* a été réalisée chez 100 patientes atteintes d'un cancer infiltrant de type non spécifique unifocal de stade I ; 50 patientes ont été randomisées dans le bras avec IRM préopératoire et 50 dans le bras sans IRM préopératoire. Dans cette étude le taux de lésions additionnelles détectées par IRM était de 28 % (n = 19) dont 10 lésions confirmées par histologie [BRUCK2018] (NP3).

Les deux études présentant les résultats avec analyse statistique pour le carcinome infiltrant (Tableau 12) n'ont pas mis en évidence de réduction significative du taux de ré-intervention (ré-excision ou mastectomie) avec l'IRM [BRUCK2018, TURNBULL2010] (NP3). En revanche, elles suggéraient une tendance à l'augmentation du taux de mastectomies avec l'IRM préopératoire (mais non significatif pour l'une et absence de test statistique pour ce critère pour la seconde), dont 38 % de mastectomies non justifiées histologiquement dans l'étude MONET [TURNBULL2010] (NP3).

Par ailleurs, dans une étude rétrospective portant sur 282 patientes, dont 86,5 % (244) ont bénéficié d'une IRM préopératoire, le taux de mastectomie était plus important dans le groupe avec IRM (47,1 % *versus* 21,1 % dans le groupe sans IRM, p = 0,003) mais le taux de ré-excision était plus faible dans ce même groupe (15,2 % *versus* 28,9 % dans le groupe sans IRM, p = 0,035). Dans le groupe avec IRM, le choix de réaliser une mastectomie était basé sur les résultats de l'IRM dans 26,1 % des cas et sur les choix personnels des patientes dans 55,7 % des cas. Par ailleurs, sur les 30 patientes ayant subi une mastectomie en raison des résultats de l'IRM, l'analyse de la pièce opératoire a révélé une discordance entre l'histologie finale et les résultats de l'IRM chez 5 d'entre elles (16,1 %) ; cependant celles-ci ont refusé la biopsie post IRM et prémastectomie. Il est à noter que le taux de mastectomie a augmenté au cours du temps dans les 2 groupes de patientes [VREELAND2017] (NP4).

Enfin, dans une récente étude rétrospective incluant 1 547 patientes, les auteurs ont évalué le taux de mastectomie et le taux de ré-intervention après chirurgie conservatrice selon les examens d'imagerie initiaux : échographie + mammographie, échographie + mammographie + tomosynthèse, échographie + mammographie + IRM +/- tomosynthèse. Il est à noter que les caractéristiques initiales des patientes des 3 groupes étaient significativement différentes, avec des patientes plus jeunes, avec des seins plus denses, des tumeurs de plus grosse taille, ou plus de tumeurs multifocales dans le groupe avec IRM. Par ailleurs, l'échantillon comportait, selon les groupes, entre 8 et 15 % de cancers purement *in situ*, sans distinction des résultats selon ce critère. Les auteurs ont néanmoins montré que le taux de mastectomie était significativement plus élevé dans le groupe avec IRM (45 % *vs* 18 % dans le groupe écho + mammo et 36 % dans le groupe écho + mammo + tomosynthèse ; p < 0,001), alors que le taux de ré-intervention après traitement conservateur était le plus faible dans ce même groupe (6,5 % *versus* 12,2 % dans le groupe écho + mammo ; p = 0,01) [MARISCOTTI2020] (NP4).

**Tableau 12 : Études évaluant l'impact thérapeutique de l'IRM préopératoire**

Référence	Effectif ; caractéristiques du cancer	Taux de ré-intervention (ré-excision ou conversion en M), avec IRM (vs groupe contrôle)	Taux de M, avec IRM (vs groupe contrôle)	M non justifiée dans le groupe IRM (référence = histopathologie)
<b>Etudes prospectives, randomisées</b>				
TURNBULL2010 (NP3) (COMICE)	n = 1 623 patientes, cancers du sein (infiltrants = 90 %) prouvés par biopsie, CCS programmée ; IRM 1,5T	19 % (vs 19 %, p = 0,77)	13 % (vs 8,8 %)	38 %
		26,9 % (vs 13,0 %)	42,9 % (vs 43,6 %)	-

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

PETERS2011 (NP3) (MONET)	Extraction des résultats pour n = 81 carcinomes infiltrants (sur 163 lésions au total) (non palpables) ; IRM 3T	- ré-excision : 19,2 % (vs 4,3 %) - M : 7,7 % (vs 8,7 %)	
BRUCK2018 (NP3)	n = 100 patientes, carcinomes canalaire infiltrants de stade I unifocaux ; IRM 1,5T	14 % (vs 24 %, p = 0,202)	12 % (vs 4 %, p = 0,140)
<b>Etudes rétrospectives</b>			
VREELAND2017 (NP4)	n = 282 patientes, cancer du sein	15,2 % (vs 28,9 %, p = 0,035)	47,1 % (vs 21,1 %, p = 0,003)
MARISCOTTI2020 (NP4)	n = 1547 patientes, cancer du sein ; contrôle = échographie + mammographie ou échographie + mammographie + tomosynthèse	6,5 % (vs 12,2 % sans tomo, p = 0,01)	45 % (vs 18 % sans tomo ou 36 % avec tomo, p < 0,001)

CCS : chirurgie conservatrice ; M : mastectomie ; tomo : tomosynthèse

À titre informatif, trois méta-analyses ont évalué l'impact d'une IRM préopératoire sur la stratégie de traitement chirurgical. Ces analyses, dont les résultats sont succinctement présentés ci-dessous, intégraient des études avec des patientes atteintes de carcinomes infiltrants ou *in situ* (sans précision des proportions). Les 2 méta-analyses de Houssami *et al.* intégraient également les essais COMICE et MONET. Leurs résultats sont donc à prendre avec précaution compte tenu des biais décrits ci-dessus pour ces deux essais :

- Houssami *et al.* en 2017 (19 études comparatives dont 3 études randomisées contrôlées, n = 85 975 patientes) : aucune association significative n'a été démontrée entre l'IRM et le taux de ré-intervention ou de marges positives. En revanche, l'IRM augmentait significativement le taux de mastectomie (OR = 1,39 [IC95% = 1,23-1,57]), et de mastectomie prophylactique controlatérale (p = 0,003) [HOUSSAMI2017] (NP4).
- Houssami *et al.* en 2013 (9 études comparatives dont 2 études randomisées contrôlées, n = 3 112 patientes) : l'IRM n'impactait pas le taux de ré-excision après CCS (11,6 % versus 11,4 %, p = 0,87), mais augmentait significativement le taux de mastectomie définitive (25,5 % versus 18,2 %, p < 0,0001) [HOUSSAMI2013] (NP4).
- Plana *et al.* (50 études, n = 10 811 patientes) : l'IRM engendrait une chirurgie plus extensive justifiée histologiquement pour 12,8 % des patientes (4,5 % de ré-excision et 8,3 % de conversion en mastectomie), et non justifiée histologiquement pour 6,3 % des patientes (4,6 % de ré-excision et 1,7 % de conversion en mastectomie). Le taux de mastectomies inutiles était donc de 1,7 % [PLANA2012] (NP4).

#### 6.1.3.2.2 Influence du type histologique

Dans l'étude rétrospective monocentrique de Hlubocky *et al.*, la fréquence de modification du traitement chirurgical dans les suites de l'IRM préopératoire était significativement plus importante pour les CLI : 29,2 % (p = 0,0227), comparé à 17,2 % pour les carcinomes infiltrants TNS et 17,8 % pour l'ensemble de la population de l'étude. Les localisations centrales et le quadrant inféro-interne étaient également significativement associés à un changement du traitement chirurgical (28,6 % et 31,9 %, respectivement ; p = 0,0007). Cette étude a été réalisée chez 1 352 patientes (dont 96 avec CLI) [HLUBOCKY2018] (NP4).

L'étude de Selvi *et al.* a également retrouvé une fréquence de modification du traitement chirurgical après IRM élevée pour les CLI et les carcinomes mixtes lobulaires et infiltrants TNS : 37,4 %. Pour ces types histologiques, l'IRM préopératoire permettait de détecter des lésions additionnelles pour 60 % des patientes, dont des lésions confirmées histologiquement pour 39,4 % des patientes (29,7 % des lésions multifocales/multicentriques et 9,7 % des lésions controlatérales). Dans cette étude observationnelle rétrospective menée chez 155 patientes avec un carcinome infiltrant lobulaire ou mixte, le bilan d'extension était initialement réalisé par mammographie et échographie [SELVI2018] (NP4).

Selon l'analyse spécifique du sous-groupe CLI (4 % des patientes) de la méta-analyse de Houssami *et al.*, l'IRM n'augmentait ni le taux de mastectomie (p = 0,988, 6 études, n = 3 374), ni le taux de ré-excision (p = 0,192, 5 études, n = 901) [HOUSSAMI2017] (NP4).

L'étude rétrospective de Bansal *et al.* a montré l'intérêt de l'IRM préopératoire en cas de CLI et seins denses : sur 36 patientes, le taux de mastectomie était de 33,3 % (12/36) avec IRM (toutes justifiées histologiquement),

sachant que pour 9 patientes (25 %), il s'agissait d'une conversion après prise en compte des informations apportées par l'IRM. Dans le bras sans IRM, le taux de mastectomie était de 42,6 %, également toutes justifiées [BANSAL2016] (NP4).

### 6.1.3.3 Impact pronostique de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension (résultats oncologiques à long terme)

#### 6.1.3.3.1 Données générales

Selon la méta-analyse de Houssami *et al.* menée sur données individuelles (n = 3 169 patientes, > 89 % de carcinomes infiltrants), la réalisation d'une IRM préopératoire dans le bilan d'extension ne se traduisait pas par une réduction du risque de récurrence, locale ou à distance. À 8 ans, la survie sans récurrence locale atteignait 97 % avec IRM préopératoire *versus* 95 % sans IRM. La survie sans métastase était également comparable entre les groupes, 89 % et 93 %, respectivement. Cette méta-analyse intégrait 4 études, dont l'étude randomisée COMICE [HOUSAMI2014] (NP2).

Deux études rétrospectives ont reporté des résultats concordants : à 8 et 10 ans, les taux de récurrence locale étaient comparables entre les groupes ayant eu ou non une IRM préopératoire [HILL2017, GERVAIS2017] (NP4), (Tableau 13). Toutefois, il faut interpréter les résultats de ces études avec prudence, car les caractéristiques des patientes n'étaient pas comparables entre les 2 groupes (biais de sélection des patientes liés au caractère rétrospectif) :

- significativement plus de patientes du groupe IRM recevaient une chimiothérapie adjuvante ainsi qu'une radiothérapie dans l'étude de Hill *et al.* ;
- significativement plus de patientes du groupe IRM recevaient une chimiothérapie adjuvante, avaient une tumeur  $\geq 2$  cm, ainsi qu'une excision sans marge de sécurité dans l'étude de Gervais *et al.* ;
- dans ces 2 études, les motifs et indications précis de réalisation de l'IRM en préchirurgicale n'ont pas été décrits.

Ceci peut naturellement influencer les résultats.

**Tableau 13 : Impact de l'IRM préopératoire sur le taux de récurrence et la survie sans récurrence**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	Taux de récurrence locale			Survie sans récurrence (estimation à 8 ans) HR (IRM vs pas d'IRM)
		Avec IRM	Sans IRM	p	
HOUSAMI2014 (NP2)	Méta-analyse ; n = 3 169 patientes (carcinomes infiltrants > 89 %)	1,8 %	2,2 %	-	à <u>2,9 ans</u> - locale : 0,88 [0,52-1,51], p = 0,65 - à distance : 1,18 [0,76-2,27], p = 0,48
HILL2017 (NP4)	Etude rétrospective ; n = 1 030 patientes (carcinomes infiltrants)	4,2 %	7,3 %	0,28	à <u>8 ans</u> -
GERVAIS2017 (NP4)	Etude rétrospective ; n = 470 CCS pour carcinomes infiltrants	1,6 %	4,2 %	0,37	à <u>10 ans</u> -

CCS : chirurgie conservatrice ; HR : hazard ratio

Il est à noter que :

- dans l'étude de Hill *et al.*, les résultats sont contrastés selon le type de tumeurs pris en compte. Les résultats non significatifs présentés dans le Tableau 13 pour cette étude correspondent à ceux restreints aux 1 030 patientes avec cancer du sein infiltrant uniquement. En prenant la population totale de l'étude, le taux de récurrence locale était significativement supérieur sans IRM *versus* avec IRM (4 % *versus* 8 %, p = 0,004) en analyse univariée, mais ne l'était plus en analyse multivariée [HILL2017] (NP4) ;
- dans l'étude de Gervais *et al.*, l'analyse en sous-groupes a montré un taux de récurrence locale significativement plus élevé pour le groupe combiné de patientes avec un cancer triple négatif ou HER2+ : 9,8 % *versus* 1,7 % pour les autres sous-types, p = 0,001. En revanche, dans le bras IRM, cette différence n'apparaissait pas (3,3 % pour le groupe à haut risque *versus* 1,1 % pour les formes lumorales, p = 0,44). Le bénéfice de l'IRM

dans le groupe à haut risque n'a pas été mis en évidence : si le taux de récurrence était moins élevé avec IRM *versus* sans IRM (3,3 % *versus* 11,8 %), la différence n'était pas significative ( $p = 0,3$ ) [GERVAIS2017] (NP4).

### 6.1.3.3.2 Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

L'étude rétrospective de Ha *et al.* n'a pas mis en évidence de valeur pronostique de l'IRM mammaire préopératoire pour les carcinomes lobulaires : il n'y avait pas d'association significative entre IRM et récurrences totales (HR = 1,096,  $p = 0,821$ ), récurrences locorégionales (HR = 1,204,  $p = 0,796$ ), récurrences controlatérales (HR = 0,945,  $p = 0,952$ ) et récurrences à distance (HR = 1,020,  $p = 0,973$ ). Quant à la survie globale, l'IRM était associée à une réduction de 51 % du nombre de décès, mais cette association était non significative (HR = 0,485,  $p = 0,231$ ). Cette étude a été menée chez 287 patientes avec un CLI ; les résultats sont basés sur une analyse par appariement sur un score de propension [HA2019] (NP4).

### 6.1.3.4 **Interêt de l'IRM avant chimiothérapie néoadjuvante (Question 21)**

La question de l'intérêt de réaliser une IRM avant chimiothérapie néoadjuvante sera traitée dans le chapitre 4.

### 6.1.3.5 **Apport de l'IRM en cas d'indication de radiothérapie partielle**

Selon la revue systématique et méta-analyse incluant 3 136 patientes de Di Leo *et al.*, la réalisation d'une IRM dans le bilan local permettait de mieux sélectionner les patientes pour lesquelles une radiothérapie partielle pouvait être envisagée : en effet, 11 % des patientes éligibles après un bilan conventionnel (clinique, mammographique +/- échographique) ne l'étaient plus après IRM (données poolées, [IC95% = 6-19]). Il faut souligner l'hétérogénéité importante de ce taux dans les 6 études incluses (de 6 % à 25 %,  $I^2 = 92$  %,  $p < 0,001$ ). Les raisons de non-éligibilité à la radiothérapie partielle après IRM étaient relativement homogènes et comprenaient la détection de lésions additionnelles, multifocales (si > 3 cm), multicentriques ou controlatérales synchrones ; ces lésions étaient confirmées histologiquement [DILEO2015] (NP4).

De façon concordante, une étude rétrospective a mis en évidence l'impact de l'IRM chez 215 patientes initialement sélectionnées pour un traitement par radiothérapie peropératoire (RTPO) : après IRM préopératoire, le plan de traitement a été modifié pour 12,5 % d'entre elles au total, dont 7 % ( $n = 15$ ) devenues inéligibles à la RTPO après détection par l'IRM de lésions additionnelles ou d'une taille > 3 cm. Les critères d'éligibilité à la RTPO dans cette étude étaient : âge  $\geq 55$  ans, tumeur infiltrante ou mixte unifocale de grade 1-2 et de taille < 3 cm, RO+, HER2- et Ki-67 faible à intermédiaire [PAUDEL2018] (NP4).

## 6.2. **Conclusions de la littérature**

Le groupe de travail rappelle que classiquement, le bilan d'extension locorégionale comprend une mammographie bilatérale, couplée à une échographie mammaire bilatérale et une échographie axillaire.

### **MESURE DE LA TAILLE TUMORALE**

#### **Données générales**

Le groupe de travail rappelle que l'évaluation de la taille tumorale se fait initialement avec la mammographie et l'échographie.

Pour certaines situations, des techniques complémentaires (IRM, tomosynthèse, angiommammographie, TEP) peuvent être associées :

- la taille de la tumeur estimée par l'IRM est mieux corrélée à la taille réelle histologique qu'avec la mammographie (NP4) ;
- en cas de discordance de taille entre l'examen clinique et l'imagerie conventionnelle ou entre la mammographie et l'échographie, l'IRM semble permettre une bonne estimation de la taille tumorale (NP4) ;
- cependant, l'IRM a tendance à sous-estimer moins souvent et surestimer plus souvent la taille réelle par rapport à la mammographie et l'échographie (NP4) ;

- dans une revue systématique et une étude prospective, la tomosynthèse mesure plus précisément la taille tumorale, comparée à la mammographie (NP3) ;
- les performances de l'angiomammographie paraissent au moins aussi bonnes que celles de l'IRM pour estimer la taille tumorale (NP3) ;
- la TEP a des performances insuffisantes pour délimiter le volume de la tumeur primitive (NP3).

### **Influence de la densité mammaire et du type histologique**

Dans une étude, la mammographie est significativement moins performante pour la mesure de la taille tumorale dans les seins denses, tandis que la performance de l'échographie n'est pas impactée par la densité mammaire (NP2). Pour les seins denses (BI-RADS C et D), la tomosynthèse estime significativement mieux la taille tumorale, comparée à la mammographie (NP3).

La mesure de la taille tumorale est également influencée par le type histologique. Dans une étude, la mammographie et l'échographie sont plus performantes pour les carcinomes de type non spécifique que pour les carcinomes lobulaires (NP4). Pour les carcinomes lobulaires spécifiquement, les performances de l'IRM sont supérieures à celles de l'échographie et de la mammographie dans 2 études (NP4).

### **ÉVALUATION DE LA MULTIFOCALITE ET DE LA MULTICENTRICITE**

#### **Facteurs de risque de multifocalité/multicentricité**

Dans une étude, les facteurs associés à la multifocalité sont : un âge plus jeune des patientes, le type carcinome lobulaire infiltrant, un grade histopronostique Elston&Ellis (EE) plus élevé, et le statut HER2+ (NP3).

#### **Détection des lésions additionnelles**

L'IRM permet de détecter des lésions additionnelles histologiquement confirmées, non vues avec l'imagerie conventionnelle, chez 9 à 40 % des patientes (NP3).

Dans une étude prospective, l'adjonction de la tomosynthèse à la mammographie améliore les performances de détection de lésions additionnelles, uniquement pour les patientes présentant une faible densité mammaire (NP2). Ces performances semblent inférieures à celles de l'IRM (NP3).

Dans 2 études prospectives de faibles effectifs, l'angiomammographie semble avoir de meilleures performances que la mammographie pour détecter les lésions additionnelles, mais celles-ci semblent moins bonnes que l'IRM (NP3).

#### **Influence de la densité mammaire, du type histologique et du sous-type moléculaire**

Avec l'IRM, des lésions multifocales et/ou multicentriques sont significativement plus souvent détectées chez les patientes avec des seins denses (BI-RADS C et D) (NP4).

Les résultats sur l'impact du type histologique (lobulaire *versus* de type non spécifique) sur la détection de lésions additionnelles par l'IRM sont discordants (NP2).

Les études en fonction du sous-type moléculaire sont discordantes, pas assez nombreuses/puissantes et ne permettent pas de conclure.

### **INTERET DE L'IRM PRE-THERAPEUTIQUE**

#### **Modifications de la stratégie thérapeutique initiale induite par IRM pré-thérapeutique**

Dans 2 études, l'IRM a apporté des informations permettant de modifier les traitements planifiés initialement pour 10,6 % à 20 % des patientes (NP3).

#### **Impact de l'IRM sur la stratégie chirurgicale**

Trois études prospectives n'ont pas démontré de réduction significative du taux de ré-intervention (ré-excision ou mastectomie) avec l'IRM (NP3). En revanche, dans deux études, une tendance à l'augmentation du taux de mastectomie avec l'IRM préopératoire est suggérée (NP3). Ces conclusions sont à considérer avec précaution, car ces études comportent de nombreuses limites, notamment l'absence de confirmation histologique systématique avant chirurgie extensive ou encore la réalisation de l'IRM dans des populations qui ne sont pas à risque de cancers additionnels.

Dans deux études rétrospectives, ayant également des biais, l'IRM est associée à un taux de mastectomie significativement plus élevé mais un taux de ré-intervention significativement plus faible que sans IRM (NP4).

Deux études rétrospectives ont montré une fréquence de modification du traitement chirurgical initialement planifié plus élevée après IRM pour les carcinomes lobulaires infiltrants (29,2 % à 37,4 %) par rapport aux autres types histologiques (NP4). Par ailleurs, d'après une petite étude rétrospective sur carcinomes lobulaires infiltrants et seins denses, l'IRM a apporté des informations utiles permettant la conversion justifiée de 25 % de chirurgie conservatrice en mastectomie (NP4).

### Impact pronostique de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension (résultats oncologiques à long terme)

Dans 3 études, la réalisation d'une IRM préopératoire systématique dans une population non à risque ne se traduit ni par une réduction du risque de récurrence locale ou à distance, ni sur la survie sans récurrence à long terme (8 et 10 ans) (NP2).

Pour les carcinomes à haut risque (triple négatifs et HER2+), une étude rétrospective n'a pas montré de diminution significative du taux de récurrence locale à 10 ans avec l'IRM (NP4).

Dans une étude rétrospective spécifique aux carcinomes lobulaires infiltrants, l'IRM n'est pas associée à une réduction du taux de récurrences (NP4).

### Apport de l'IRM en cas d'indication de radiothérapie partielle

Une méta-analyse et une étude rétrospective ont montré l'intérêt de l'IRM pour sélectionner les patientes éligibles à la radiothérapie partielle (NP4).

## 6.3. Recommandations

Il est rappelé que le bilan d'extension locale repose sur la mammographie bilatérale<sup>9</sup> et l'échographie mammaire et axillaire bilatérale.

La tomosynthèse peut être proposée dans le bilan initial (**Grade C**).

En dehors des situations à haut risque<sup>10,11</sup>, l'IRM est recommandée en cas de discordance du triplet clinique/mammographie/échographie, ou de difficulté d'évaluation de la taille tumorale ou du nombre de lésions si un traitement conservateur est envisagé, ou d'atteinte axillaire isolée (**Grade C**). L'angiomammographie, qui présente des performances quasi similaires à l'IRM, est une alternative dans ces mêmes indications (**Grade C**).

La place de l'IRM dans la situation de la chimiothérapie néoadjuvante sera abordée dans une partie spécifique (partie 2 de l'expertise en cours d'élaboration).

La densité mammaire, les critères histologiques, notamment le caractère lobulaire infiltrant (**Grade C**), ou une indication d'oncoplastie (**Avis d'experts**) ne sont pas des critères qui permettent à eux seuls de poser l'indication de l'IRM mammaire.

<sup>9</sup> HAS. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, mars 2010.

<sup>10</sup> Thésaurus- Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

<sup>11</sup> Synthèse – Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Haute Autorité de Santé. Mars 2014.

## 7. BILAN D'EXTENSION LOCOREGIONALE – EXPLORATION DU CREUX AXILLAIRE

Le groupe de travail rappelle que, classiquement, le bilan d'extension locorégionale comprend une mammographie bilatérale, couplée à une échographie mammaire bilatérale et à une échographie axillaire. Les questions 2 et 3, dans le chapitre chirurgie, complètent cette question.

### 7.1. Synthèse des données de la littérature

#### 7.1.1 PERFORMANCES DE L'EXPLORATION ECHOGRAPHIQUE AXILLAIRE

Clough *et al.* ont montré dans une étude prospective sur 227 patientes que les ganglions sentinelles (GS) étaient localisés très majoritairement en dedans de la veine thoracique latérale (zones A + B : 98,2 %) et le plus souvent en dessous de la projection de la 2<sup>ème</sup> côte (86,8 %). Par ailleurs, ils ont montré que la localisation des GS variait selon la localisation de la tumeur mammaire : les tumeurs localisées dans la partie supérieure du sein drainant plutôt dans les GS dans la zone au dessus de la projection de la 2<sup>ème</sup> côte (15 % *versus* 9 % pour les tumeurs dans la partie inférieure du sein) [CLOUGH2010] (NP3). L'envahissement ganglionnaire se fait progressivement de l'étage I vers l'étage III.

##### 7.1.1.1 Critères échographiques de malignité du ganglion

D'après les recommandations INCa de 2012<sup>12</sup>, les critères échographiques suivants doivent être considérés comme des critères de suspicion de malignité d'un ganglion : un épaissement cortical généralisé ou localisé, une forme arrondie, la disparition partielle ou complète du hile.

##### 7.1.1.2 L'échographie seule peut-elle exclure de façon fiable un envahissement ganglionnaire important ?

D'après 2 études rétrospectives (Tableau 14), lorsqu'1 seul ganglion était suspect à l'échographie, 38,5 % à 46,4 % des patientes avaient finalement 3 ou plus de 3 ganglions envahis. 68 % des patientes avec 2 ganglions suspects avaient un envahissement massif après curage axillaire [LIM2018, PILEWSKIE2016] (NP4).

**Tableau 14 : Pourcentage de patientes avec 1 ou 2 ganglions suspects à l'échographie qui ont un envahissement ganglionnaire important (≥ 3 GG +) après CA**

Référence	Type d'étude, effectif	Nombre de GG suspects à l'échographie	% de patientes avec ≥ 3 GG + après CA (dans le groupe écho+/biopsie+)
LIM2018 (NP4)	Etude rétrospective, n = 175	<b>1 seul GG (n = 83)</b> 2 GG (n = 50)	<b>38,5 % (32/83)</b> 68 % (34/50)
PILEWSKIE2016 (NP4)	Etude rétrospective, n = 141	<b>1 seul GG (n = 97)</b> > 1 GG (n = 44)	<b>46,4 % (45/97)</b> 31,8 % (14/44)
CAUDLE2014 (NP4)	Etude rétrospective, n = 708	≤ 2 GG	45 % des patientes (vs 19 % des patientes après GS+, p < 0,001)

écho : échographie ; CA : curage axillaire ; GG : ganglions

L'épaisseur corticale, qui est un critère échographique de malignité du ganglion, pourrait être également un indicateur d'envahissement ganglionnaire massif selon deux études rétrospectives [LIM2018, ZHU2016] (NP4) comme le montre le Tableau 15.

<sup>12</sup> Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Synthèse Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.

**Tableau 15 : Pourcentage de patientes avec un envahissement ganglionnaire important en cas d'épaisseur corticale > 3,5 mm et > 4 mm**

Référence	Type d'étude, effectif	Epaisseur maximale du cortex des GG suspects à l'échographie	% de patientes avec un envahissement ganglionnaire (après CA)	
			≥ 3 GG	1 à 2 GG
LIM2018 (NP4)	Etude rétrospective, n = 175	> 4 mm (n = 40)	<b>82,5 %</b> <b>(33/40)</b>	17,5 % (7/40)
ZHU2016 (NP4)	Etude rétrospective, n = 443	> 3,5 mm avec hile graisseux (n = 106)	<b>48,1 %</b> <b>(51/106)</b>	51,9 % (55/106)
		> 3,5 mm et disparition du hile graisseux (n = 21)	<b>66,7 %</b> <b>(14/21)</b>	33,3 % (7/21)

CA : curage axillaire ; GG : ganglions

D'après une étude prospective ayant regroupé 433 patientes, une analyse de différents seuils d'épaisseur corticale a conclu que le seuil de 3 mm était celui qui permettait d'obtenir le meilleur rapport entre sensibilité et spécificité [AMONKAR2013] (NP3).

## 7.1.2 PERFORMANCES DES PRELEVEMENTS GANGLIONNAIRES PERCUTANES ECHOGUIDES

### 7.1.2.1 Données générales

La méta-analyse de Houssami *et al.* a inclus 31 études, évaluant la fiabilité des prélèvements percutanés échoguidés (cytoponction, microbiopsie). La sensibilité des prélèvements échoguidés était de 79,6 % [IC95% = 74,1-84,2] et la spécificité de 98,3 % [IC95% = 97,2-99,0] par rapport à l'échographie ganglionnaire seule (sensibilité de 61,4 % et spécificité de 82 %). La VPP du prélèvement échoguidé atteignait 97,1 %. Concernant la technique de prélèvement, la sensibilité moyenne de la cytoponction était légèrement inférieure à la sensibilité moyenne de la microbiopsie, mais sans différence significative (78,6 % *versus* 83,4 %, p = 0,41) (Tableau 16) [HOUSSAMI2011] (NP3).

**Tableau 16 : Performance des prélèvements percutanés dans la détection de métastases axillaires [HOUSSAMI2011]**

Référence	Type d'étude ; effectif caractéristiques du cancer	Échographie (21 études, n = 4 313)		Prélèvements échoguidés (cytoponction ou microbiopsie) (31 études, n = 2 874)			Cytoponction (24 études)	Microbiopsie (6 études)
		Se	Sp	Se	Sp	VPP	Se	Se
HOUSSAMI2011 (NP3)	Méta-analyse ; 31 études, n = 2 874 prélèvements échoguidés et n = 4 313 patientes avec échographie ; cancers du sein infiltrants	61,4 %	82 %	79,6 %	98,3 %	97,1 %	78,6 %	83,4 %
		[51,2-79,4]	[76,9-89,0]	[74,1-84,2]	[97,2-99,0]	[95,2-98,3]	[72,2-83,7]	[71,1-90,9]

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive

### 7.1.2.2 Exploration du creux axillaire pour les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI)

Une étude rétrospective multicentrique réalisée chez plus de 200 CLI a montré que l'échographie était significativement moins performante pour détecter les métastases axillaires chez les patientes avec un carcinome lobulaire *versus* celles atteintes d'un carcinome de type non spécifique (p < 0,001) [MORROW2018] (NP4). Dans une seconde étude rétrospective monocentrique (n = 53 CLI), la sensibilité de l'échographie était également inférieure mais non significativement différente pour les CLI *versus* CCI [TOPPS2014] (NP4).

Concernant les performances du prélèvement percutané, en cas d'échographie positive (Tableau 17) :

- la sensibilité de la cytoponction était significativement moins élevée que celle de la microbiopsie pour les 2 types histologiques, avec une différence plus prononcée pour les CLI [MORROW2018] (NP4) ;



- les performances de la microbiopsie ne semblaient pas être impactées par le type histologique, ce qui n'était pas le cas pour la sensibilité de la cytoponction, qui est moins bonne pour les CLI par rapports aux carcinomes infiltrants de type non spécifique (55 % vs 75,6 %, pas de test statistique dans l'étude de Morrow *et al.* et 53,6 % versus 98,4 %,  $p < 0,001$  dans l'étude de Topps *et al.*) [MORROW2018, TOPPS2014] (NP4).

**Tableau 17 : Sensibilité de l'échographie et des prélèvements percutanés en cas d'échographie positive pour détecter les métastases axillaires**

Référence	Type d'étude, effectif	Modalités d'évaluation du statut ganglionnaire préopératoire	Carcinome infiltrant		
			de type non spécifique (CI TNS)	lobulaire (CLI)	p
MORROW2018 (NP4)	Etude rétrospective, multicentrique, n = 1 427 CI TNS pN+ n = 211 CLI pN+	Échographie	50,1 %	32,1 %	< 0,001
		Microbiopsie (après échographie positive)	86 %	86 %	
		Cytoponction (après échographie positive)	75,6 % ; p = 0,003 vs microbiopsie	55 % ; p = 0,006 vs microbiopsie	
TOPPS2014 (NP4)	Etude rétrospective, monocentrique, n = 104 CI TNS N+ n = 53 CLI N+	Échographie	58,7 %	52,8 %	NS
		Cytoponction échoguidée (après échographie positive)	98,4 %	53,6 %	< 0,001

CI TNS : carcinome infiltrant de type non spécifique ; CLI : carcinome lobulaire infiltrant ; NS : non significatif

### 7.1.3 PERFORMANCES DE L'IRM

Dans une méta-analyse regroupant 26 études prospectives ou rétrospectives, disponibles en open source, les sensibilités et spécificités poolées de l'IRM pour détecter les métastases ganglionnaires étaient de 77 % [IC95% = 75-80] et 90 % [IC95% = 89-91] respectivement. Il est à noter que l'hétérogénéité était forte pour les deux critères (86,6 % et 92,5 % respectivement). Toutes les métastases ganglionnaires devaient être validées histologiquement ; les auteurs n'ont pas détecté de biais de publication, malgré la restriction aux articles accessibles en open source [ZHOU2018] (NP4).

Une étude rétrospective portant sur 497 patientes a par ailleurs essayé de déterminer si l'ajout de l'IRM à l'échographie et aux prélèvements échoguidés permettait de diminuer le taux de faux négatifs. Dans cette étude, toutes les patientes ont bénéficié dans un premier temps d'une échographie +/- cytoponction puis d'une IRM. Dans le cas où l'IRM avait détecté une lésion non vue à l'échographie, une deuxième échographie a été réalisée. Toutes les lésions ont été validées histologiquement. Dans cette étude, l'ajout de l'IRM à l'échographie +/- cytoponction a permis d'augmenter la sensibilité, la spécificité étant de 100 % dans les deux cas. Le taux de faux négatifs a par ailleurs diminué (42,1 % sans versus 38,4 % avec IRM) (Tableau 18) [HYUN2015] (NP4).

**Tableau 18 : Intérêt de l'ajout de l'IRM à l'échographie axillaire +/- cytoponction pour l'identification de métastases ganglionnaires au bilan initial d'un cancer du sein (d'après [HYUN2015])**

	Se	Sp	VPP	VPN	Précision	Taux de FN
écho +/- cytoponction	57,9 [50,2-65,5]	100	100	83,5 [79,8-87,1]	86,5 [83,5-89,5]	42,1[34,5-49,8]
écho +/- cytoponction + IRM	61,6 [54,1-69,2]	100	100	84,7[81,2-88,2]	87,7 [84,8-90,6]	38,4 [30,8-45,9]
différence	p = 0,0143	NS	NS	p = 0,0143	p = 0,0143	p = 0,0143

FN : faux négatif ; NS : non significatif ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

### 7.1.4 PERFORMANCES DE LA TEP-TDM

La résolution spatiale de la TEP pour détecter les petites métastases ganglionnaires et les micro-métastases est faible. Les performances de la TEP dépendent aussi des caractéristiques tumorales : la TEP est moins performante pour les tumeurs lobulaires, pour les tumeurs exprimant fortement les récepteurs hormonaux, pour les tumeurs de bas grade et peu prolifératives [GROHEUX2011] (NP3).

La méta-analyse de Cooper *et al.* incluant 26 études, soit 2 591 patientes, a évalué les performances diagnostiques de la TEP +/- TDM pour l'évaluation du statut ganglionnaire chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce. La sensibilité moyenne était de 63 % et la spécificité moyenne de 94 %,

performances inférieures à celles de la technique du ganglion sentinelle (qui atteignaient 93 % et près de 100 % selon la méta-analyse de Kim *et al.*, 2006) (Tableau 19) [COOPER2011] (NP3).

**Tableau 19 : Évaluation du statut ganglionnaire par TEP±TDM**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	TEP ou TEP-TDM		TEP-TDM		TEP seule	
		Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp
COOPER2011 (NP3)	Méta-analyse ; n = 2 591 (26 études) ; cancers du sein de stade précoce (stade I, II ou IIIA)	63 %	94 %	56 %	96 %	66 %	93 %

Se : sensibilité ; Sp : spécificité

Par ailleurs, deux méta-analyses récentes ont comparé les performances de la TEP-TDM et de l'IRM pour la détection des métastases ganglionnaires (Tableau 20) :

- l'étude de Zhang *et al.* portait sur 11 études (3 prospectives et 8 rétrospectives) et regroupait environ 1 200 patientes (petite différence entre IRM et TEP-TDM). Les sensibilités et spécificités poolées des deux méthodes n'étaient pas statistiquement différentes. Cependant, l'hétérogénéité entre les études était forte pour les deux méthodes évaluées, et la variabilité des sensibilités et spécificités des études individuelles était très étendue [ZHANG2020] (NP4) ;
- l'étude de Liang *et al.* portait sur 21 études (13 prospectives et 8 rétrospectives) et a mis en évidence des sensibilités supérieures des 2 méthodes par rapport à la méta-analyse de Zhang *et al.* Les spécificités étaient comparables entre les 2 méta-analyses pour les 2 méthodes. Dans cette méta-analyse, l'hétérogénéité entre études était surtout marquée pour l'IRM [LIANG2017] (NP3) ;
- dans les 2 méta-analyses, lors d'analyses par sous-groupes, les auteurs ont mis en évidence des sensibilités des 2 méthodes plus élevées dans les études prospectives par rapport aux études rétrospectives.

**Tableau 20 : Comparaison des performances de la TEP-TDM et de l'IRM pour la détection des métastases ganglionnaires**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	TEP-TDM		IRM		différence TEP-TDM versus IRM	
		Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp
ZHANG2020 (NP4)	Méta-analyse ; 11 études (3 prospectives, 8 rétrospectives) ; cancers du sein infiltrants	56 % [47-63]	91 % [87-93]	55 % [48-62]	86 % [82-89]	p = 0,769	p = 0,447
LIANG2017 (NP3)	Méta-analyse ; 21 études (13 prospectives, 8 rétrospectives) ; cancers du sein infiltrants	64 % [59-69]	93 % [90-95]	82 % [77-85]	93 % [92-94]	-	-

Se : sensibilité ; Sp : spécificité

Enfin, dans une étude prospective sur 183 patientes en 2008, Ueda *et al.* ont comparé les performances de la TEP-TDM et de l'échographie axillaire. L'ajout de la TEP à l'échographie permettait d'améliorer un peu la sensibilité (64,4 % pour la combinaison *versus* 54,2 % pour l'échographie seule et 57,6 % pour la TEP seule) alors que les spécificités étaient comparables. Cependant, il faut noter que les performances de la TEP étaient faibles dans cette étude [UEDA2008] (NP3).

En complément de ces informations, l'argumentaire sur le cancer du sein du label HAS-INCa intitulé « Recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie », émise par la SFMN, est repris en annexe de ce document. L'objectif de ce projet était d'évaluer la place de la TEP pour différents cancers, dont le cancer du sein, sans la comparer à d'autres méthodes diagnostiques ; l'objectif était par conséquent différent de celui de ces recommandations.

### 7.1.5 ÉLASTOGRAPHIE

L'étude rétrospective de Chang *et al.* menée chez 140 patients (dont 138 femmes, 140 ganglions axillaires) a mis en évidence de meilleures performances pour établir le diagnostic du statut ganglionnaire lorsque l'élastographie venait compléter l'échographie sur les critères de la sensibilité (84,6 % *versus* 76,9 %) et de l'exactitude (84,3 % *versus* 81,4 %), mais pas pour la spécificité (83,9 % *versus* 87,1 %) [CHANG2018] (NP4).

## 7.2. Conclusions de la littérature

### EXPLORATION ECHOGRAPHIQUE DU CREUX AXILLAIRE

Les critères échographiques devant être considérés comme des critères de suspicion de malignité d'un ganglion sont : un épaississement cortical généralisé ou localisé de plus de 3 mm (NP3), une forme arrondie, la disparition partielle ou complète du hile (recommandations INCa 2012<sup>13</sup>).

Le groupe de travail précise que l'exploration échographique du creux axillaire doit être concomitante à la biopsie tumorale mammaire, cette dernière pouvant entraîner des remaniements inflammatoires secondaires des ganglions, susceptibles de modifier l'interprétation échographique du ganglion si cet examen est réalisé après la biopsie.

L'échographie axillaire seule a une sensibilité relativement faible de 61,4 %, ne permettant pas d'exclure de façon fiable un envahissement ganglionnaire et une spécificité de 82 %, ne permettant pas d'affirmer l'existence d'un envahissement ganglionnaire (NP3).

Également, l'échographie axillaire seule ne permet pas d'exclure de façon fiable un envahissement ganglionnaire important (38,5 % à 46,4 % des patientes avec 1 seul ganglion suspect à l'échographie ont *in fine* ≥ 3 ganglions envahis après curage axillaire) (NP4).

Concernant le type histologique, la sensibilité de l'échographie est significativement moins élevée pour détecter les métastases axillaires chez les patientes avec un carcinome lobulaire infiltrant *versus* celles atteintes d'un carcinome infiltrant de type non spécifique (32,1 % *versus* 50,1 %,  $p < 0,001$ ) (NP4).

### PERFORMANCES DES PRELEVEMENTS GANGLIONNAIRES POUR DETECTER LES METASTASES AXILLAIRES

#### Données générales

Pour la détection des métastases ganglionnaires, les prélèvements ganglionnaires axillaires percutanés, échoguidés ont une sensibilité de l'ordre de 80 % et une spécificité de l'ordre de 98 %, sans différence significative de sensibilité entre la microbiopsie et la cytoponction (NP3). Concernant la technique de prélèvement, la sensibilité moyenne de la cytoponction est légèrement inférieure à la sensibilité moyenne de la microbiopsie, mais sans différence significative (78,6 % *versus* 83,4 %,  $p = 0,41$ ) dans les mains d'opérateurs expérimentés (la cytoponction ainsi que son interprétation étant opérateur et cytopathologiste dépendants).

#### Spécificités des carcinomes lobulaires infiltrants

Les performances de la microbiopsie ne semblent pas être impactées par le type histologique (sensibilité = 86 % pour les 2 types histologiques). La sensibilité de la cytoponction pour les carcinomes lobulaires infiltrants apparaît moins bonne par rapport à celle pour les carcinomes infiltrants de type non spécifique dans deux études (différence significative dans une étude et pas de test statistique pour la seconde) (NP4), et est significativement inférieure à celle de la microbiopsie dans une étude (55 % *versus* 86 %,  $p = 0,006$ ) (NP4).

### PERFORMANCES DE LA TEP, DE L'IRM ET DE L'ELASTOGRAPHIE POUR L'EVALUATION DU STATUT GANGLIONNAIRE

Dans une méta-analyse, la TEP +/- TDM a une sensibilité moyenne de 48 % et une spécificité moyenne de 94 % pour la détection de métastases ganglionnaires chez des patientes cNO (NP3).

Dans une étude, l'IRM a une sensibilité de 64,7 % et une spécificité de 94,0 % (NP4).

<sup>13</sup> Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Synthèse Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.

L'élastographie ne présente pas de meilleures performances que l'échographie axillaire (NP3).

### 7.3. Recommandations

L'exploration échographique du creux axillaire est recommandée en cas de lésions ACR4 ou 5 (**Avis d'experts**).

L'exploration systématique du creux axillaire par échographie et concomitante à la biopsie de la lésion mammaire est recommandée. En cas d'anomalie échographique, un prélèvement doit être effectué (**Grade B**).

Les critères diagnostiques d'un ganglion suspect sont par ordre de suspicion :

- un cortex épaissi > 3 mm (focal/global) (**Grade C**) ;
- une forme ronde (INCa 2012<sup>14</sup>) ;
- la perte du hile graisseux (INCa 2012<sup>13</sup>) ;
- des contours irréguliers, spiculés (**Avis d'experts**).

Le radiologue doit définir le nombre de ganglions suspects (0, 1 ou  $\geq 2$ ), les localiser (étage de Berg) et prélever le plus péjoratif (**Avis d'experts**).

Devant un ganglion suspect, la réalisation d'un prélèvement par cytoponction ou microbiopsie est recommandée (**Grade C**). La cytoponction nécessite un opérateur et un cytopathologiste expérimentés (**Avis d'experts**).

En cas de ganglion suspect de l'étage 3 de Berg, une exploration sus-claviculaire est recommandée (**Avis d'experts**).

En cas de forte suspicion échographique d'envahissement ganglionnaire avec une cytoponction négative, une microbiopsie du ganglion suspect peut être discutée si son résultat modifie la séquence thérapeutique (**Grade C**).

---

<sup>14</sup> Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Synthèse Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.

## 8. BILAN D'EXTENSION A DISTANCE

L'objectif du bilan d'extension à distance est de rechercher la présence de métastases pouvant modifier la stratégie thérapeutique entre traitement curatif et palliatif.

### 8.1. Synthèse des données de la littérature

#### 8.1.1 PREVALENCE DES METASTASES EN FONCTION DU STADE

La revue systématique de Brennan *et al.* a retenu 22 études évaluant la prévalence des métastases à distance asymptomatiques chez des patientes nouvellement diagnostiquées pour cancer du sein, par des examens radiologiques conventionnels, la TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG ou les deux. La prévalence médiane des métastases à distance était de 7,0 % (variant de 1,2 % à 48,8 % selon les études), et augmentait avec le stade tumoral : 0,2 % pour le stade I, 1,2 % pour le stade II et 8,0 % pour le stade III (Tableau 21) [BRENNAN2012] (NP3).

**Tableau 21 : Prévalence (médiane et/ou [min-max]) des métastases en fonction du stade [BRENNAN2012]**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	Stade	Métastases globales	Métastases osseuses	Métastases pulmonaires	Métastases hépatiques
BRENNAN2012 (NP3)	Revue systématique ; n = 14 824 patientes nouvellement diagnostiquées, asymptomatiques	tout stade	7,0 % [1,2-48,8]	5,8 % [0-31,8]	2,6% [0-12,2]	1,5 % [0-14,6]
		stade I	0,2 %	[0 %-5,1 %]	[0 %-0,2 %]	[0 %-1,6 %]
		stade II	1,2 %	[0 %-5,8 %]	0 %	[0 %-2,1 %]
		stade III	8 %	14 %	6 %	[2,2 %-5,7 %]

Dans une étude prospective plus récente que celles incluses dans cette méta-analyse, la TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG a modifié la stadification de 77 patientes sur les 254 incluses (30,3 %) et a détecté des métastases asymptomatiques à distance chez 53 patientes (21 %). Selon le stade, la prévalence des métastases à distance détectées par TEP-TDM était de : 2,3 % pour les stades IIA, 10,7 % pour les stades IIB, 17,5 % pour les stades IIIA, 36,5 % pour les stades IIIB et 47,1 % pour les stades IIIC [GROHEUX2012] (NP3).

#### 8.1.2 PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA TEP-TDM PAR RAPPORT A L'IMAGERIE CONVENTIONNELLE (TDM, RADIOGRAPHIE THORACIQUE, ECHOGRAPHIE HEPATIQUE OU ABDOMINALE, SCINTIGRAPHIE OSSEUSE)

Dans les précédentes recommandations de l'INCa, publiées en 2012<sup>15</sup>, une question portait sur les indications du bilan d'extension à distance en l'absence de signe clinique et sur les examens à réaliser. Les recommandations proposaient 3 options au choix :

- radiographie de thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse ;
- ou TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse ;
- ou TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG.

Depuis ces recommandations, d'après la littérature, les performances diagnostiques de la TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG sont globalement supérieures à l'imagerie conventionnelle (Tableau 22) :

- dans la revue systématique de Brennan *et al.*, qui a poolé les résultats des 5 études comparatives retenues [BRENNAN2012] (NP3) ;
- dans la méta-analyse de Sun *et al.*, qui a intégré 6 études comparatives (dont 4 prospectives), soit 609 patientes [SUN2015] (NP3) ;
- dans l'étude prospective de Groheux *et al.*, menée chez 117 patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé, non inflammatoire (70 %) ou inflammatoire (30 %) [GROHEUX2013] (NP2).

<sup>15</sup> Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Rapport intégral collection avis & Recommandations, inca, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.

**Tableau 22 : Performances diagnostiques de la TEP au <sup>18</sup>FDG (ou TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG) comparées à l'imagerie conventionnelle**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	Type de Méta	TEP au FDG (ou TEP-TDM au FDG)			Examens conventionnels		
			Se	Sp	E	Se	Sp	E
BRENNAN2012 (NP3)	Revue systématique, 5 études comparatives, n = 439	Tout type	98,7 % [78-100]	[91,2 %-98,1 %]	-	<u>Radiographie thoracique (ou TDM thoracique), échographie hépatique, scintigraphie osseuse</u>		
SUN2015 (NP3)	Méta-analyse, 6 études comparatives, n = 609	Tout type	99 %	95 %	-	70 % [37,5-85,9]	[67,3 %-100 %]	-
GROHEUX2013 (NP2)	Etude prospective, n = 117 patientes avec un cancer localement avancé ou inflammatoire	Méta osseuses	100 %	97,7 %	98,3 %	<u>Scintigraphie osseuse planaire</u>		
		Méta pulmonaires	85,7 %	98,2 %	97,4 %	<u>TDM thoracique dédiée</u>		
		Méta pleurales	100 %	99,1 %	99,1 %	<u>TDM dédiée</u>		
							76,7 %	94,2 %
					100%	98,2 %	98,3 %	
					50 %	100 %	99,1 %	

E : exactitude ; Méta : métastases ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité

Une autre étude prospective sur 153 patientes ayant un cancer du sein de plus de 3 cm ou N+, a montré des performances similaires pour la TEP pour la détection des métastases à distance. Les auteurs ont mis en évidence que 34 lésions à distance ont été correctement détectées par la TEP alors que seules 12 l'avaient été par imagerie conventionnelle (scintigraphie osseuse, échographie hépatique et scanner thoracique). Aucune lésion n'avait été mise en évidence par imagerie conventionnelle seule [KOOLEN2012] (NP3).

Enfin, une étude rétrospective a été menée chez 529 patientes de l'essai clinique de phase II I-SPY2 portant sur des patientes avec un cancer du sein de stade II-III de plus de 2,5 cm à haut risque moléculaire et avec indication de chimiothérapie néoadjuvante. Les patientes avaient eu, avant randomisation, un bilan initial d'extension à distance soit par TEP-TDM, soit par « imagerie standard » comportant un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse. Le taux de faux positifs de détection de métastases à distance avec la TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG était significativement plus faible comparé à l'imagerie standard : 11,1 % *versus* 22,1 %, p = 0,0009. En prenant en compte l'âge des patientes, cette différence était significative chez les patientes de moins de 45 ans (5,6 % *versus* 23,8 %, p = 0,0006), mais non significative chez les patientes de 45 ans ou plus (14,2 % *versus* 21,1 %, p = 0,1302). Par ailleurs, le temps médian d'initiation de la chimiothérapie néoadjuvante était plus court dans le groupe avec TEP-TDM que dans le groupe imagerie standard : 37,5 jours *versus* 44,3 jours, p < 0,0001 [HYLAND2020] (NP4).

### 8.1.3 MODIFICATION DE LA STADIFICATION GRACE A LA TEP-TDM AU <sup>18</sup>FDG, EN FONCTION DU STADE TUMORAL

Cinq études ont montré l'apport de la TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG chez des patientes avec un cancer de stade II et III :

- dans l'étude prospective de Groheux *et al.*, menée chez 254 patientes, la TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG a modifié la stadification pour 30,3 % des patientes (par rapport au stade clinique initial déterminé par examen clinique, mammographie, IRM mammaire, échographie locorégionale). La TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG a permis de détecter des métastases à distance chez : 2,3 % des patientes avec un cancer de stade IIA, 10,7 % de stade IIB, 17,5 % de stade IIIA, 36,5 % de stade IIIB, et chez 47,1 % des patientes avec un cancer de stade IIIC [GROHEUX2012] (NP3) ;
- dans l'étude rétrospective de Yararbas *et al.* réalisée chez 234 patientes, la TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG a détecté des métastases chez 27,7 % des patientes. Ainsi le stade tumoral a été revu à la hausse (stade IV) chez : 6,0 % des patientes avec un cancer de stade IIA, 30,0 % de stade IIB, 46,3 % de stade IIIA, 68,8 % de stade IIIB, et chez 20,8 % des patientes avec un cancer de stade IIIC [YARARBAS2018] (NP4) ;

- dans l'étude rétrospective de Ko *et al.* menée chez 195 patientes avec un cancer de stade IIA à IIIC avec une indication de chimiothérapie néoadjuvante (72 % des patientes), la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-DG a revu à la hausse le stade tumoral chez 37 % des patientes, et a en particulier détecté des métastases à distance chez 14 % des patientes. Ces métastases ont été détectées chez 0 % des patientes de stade clinique initial IIA, 13 % des patientes de stade IIB, 22 % des patientes de stade IIIA, 17 % des patientes de stade IIIB et 37 % des patientes de stade IIIC [KO2020] (NP4) ;
- dans l'étude rétrospective de Ulaner *et al.* menée chez 232 patientes avec un cancer triple négatif de stade I à IIIC, la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-DG a détecté des métastases à distance chez 12,9 % des patientes et plus particulièrement chez 5 % des stades IIA, 15 % des stades IIB, 17 % des stades IIIA, 57 % des stades IIIB et 33 % des stades IIIC [ULANER2016] (NP4) ;
- dans une autre étude rétrospective de Ulaner *et al.* menée chez 238 patientes avec un cancer du sein de stade I à IIIC RO+/HER2- et 245 avec un cancer du sein de stade I à IIIC HER2+, sur la population totale de l'étude, 12,6 % avaient des métastases à distance [ULANER2017] (NP4). Les résultats ont été donnés selon le stade initial mais certains effectifs par sous-groupes étaient faibles :
  - Parmi les 238 patientes RO+/HER2-, le stade tumoral a été revu à la hausse (stade IV) pour 32 d'entre elles (13,4 %) : 7 % des stades I, 4 % des stades IIA, 14 % des stades IIB, 9 % des stades IIIA, 46 % des stades IIIB et 13 % des stades IIIC.
  - Parmi les 245 patientes HER2+, le stade tumoral a été revu à la hausse (stade IV) pour 29 d'entre elles (11,8 %) : 0 % des stades I, 4 % des stades IIA, 14 % des stades IIB, 16 % des stades IIIA, 29 % des stades IIIB et 33 % des stades IIIC.

### 8.1.4 FACTEURS LIMITANTS DE LA TEP DANS LE BILAN D'EXTENSION A DISTANCE

#### 8.1.4.1 Impact des caractéristiques biologiques de la tumeur

##### 8.1.4.1.1 Phénotype tumoral

Dans une étude déjà citée précédemment de 254 patientes, Groheux *et al.* ont cherché à déterminer si le nombre de métastases détectées à l'aide de la TEP-TDM différait selon le grade et le phénotype de la tumeur primitive. Le grade 3 était associé à une fréquence plus élevée de métastases ganglionnaires extra-axillaires ( $p = 0,004$ ), mais pas de métastases à distance ( $p = 0,42$ ), que les grades plus faibles. Les tumeurs triple négatives et HER2+ étaient associées à une fréquence plus élevée de métastases ganglionnaires extra-axillaires ( $p = 0,01$ ), mais pas de métastases à distance ( $p = 0,42$ ), que les tumeurs RO+/HER2-. Par ailleurs, la topographie des lésions différait selon le phénotype : les tumeurs triple négatives et HER2+ présentaient plus de métastases extrasquelettiques que les tumeurs RO+/HER2- [GROHEUX2012] (NP3).

Deux études rétrospectives ont confirmé ces résultats :

- comme décrit un peu plus haut, l'étude rétrospective de Ulaner *et al.* de 2017 a mis en évidence des taux de métastases à distance similaires entre les tumeurs RO+/HER2- (13,4 %) et HER2+ (11,8 %) [ULANER2017] (NP4) ;
- une étude rétrospective sur 134 patientes de moins de 40 ans avec un cancer du sein de stade I à IIC n'a pas non plus mis en évidence de lien entre le phénotype tumoral et la présence de métastases à distance détectées par TEP-TDM [RIEDL2014] (NP4) ;
- enfin, dans l'étude rétrospective de Ko *et al.* déjà citée plus haut, la proportion de cancers triples négatifs était similaire pour les patientes ayant vu leur stadification augmentée en stade IV et les autres patientes [KO2020] (NP4) ;

##### 8.1.4.1.2 Sous-type histologique

Une étude rétrospective de l'équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) a porté sur 146 cancers du sein lobulaires de stade I à IIIC comparés à 89 cancers du sein de type non spécifique de stade III. L'objectif principal était d'étudier l'intérêt de la TEP-TDM pour la détection de métastases à distance des cancers lobulaires (par rapport aux cancers de type non spécifique). Sur les 146 patientes avec un cancer lobulaire, la TEP-TDM a mis en évidence des métastases à distance confirmées histologiquement chez 12 d'entre elles (8 %) : 0 % de stade I, 4 % de stade II et 11 % de stade III. Dans le groupe de patientes avec cancer de type non spécifique, la

TEP-TDM a permis de détecter des métastases à distance chez 20 patientes (22 %). En comparant les résultats des deux groupes, le risque de mettre en évidence des métastases à distance était 1,98 fois plus élevé chez les patientes avec un cancer de type non spécifique par rapport aux patientes avec un cancer lobulaire ( $p = 0,049$ ). Cette association était plus marquée encore en se restreignant aux tumeurs avides de FDG (toutes l'étaient pour les cancers de type non spécifique, mais 3 sur 12 ne l'étaient pas pour les cancers lobulaires). En effet, dans plusieurs cas, les métastases du cancer lobulaire ne fixaient pas le FDG et étaient visualisées uniquement sur la composante TDM de l'imagerie hybride TEP-TDM [HOGAN2015] (NP4).

Une autre étude rétrospective portant sur 95 patientes avec un cancer du sein lobulaire ( $n = 13$ ) ou de type non spécifique ( $n = 74$ ) a montré des résultats similaires dans une analyse centrée sur les métastases osseuses [DASHEVSKY2015] (NP4).

Enfin, dans l'étude de Ko *et al.*, la proportion de patientes avec un cancer infiltrant de type non spécifique était la même dans le groupe avec augmentation de la stadification en stade IV par la TEP *versus* les autres patientes [KO2020] (NP4).

### 8.1.4.2 Impact du stade clinique du cancer du sein

Les métastases à distance identifiables en imagerie sont quasiment inexistantes en cas de maladie T1N0 (stade I de l'AJCC). Dans une étude prospective multicentrique de 325 femmes atteintes d'un cancer du sein opérable, dont l'objectif principal était plutôt centré sur les performances de la TEP-TDM pour l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire, Pritchard *et al.* ont reporté le taux de métastases à distance occultes à l'examen clinique correctement identifiées par la TEP-TDM. Sur l'ensemble de la population, de stade I ou II, la TEP-TDM a mis en évidence 0,9 % de métastases à distance confirmées par histologie ( $n = 3$ ), alors que 10 patientes (3,0 %) ont eu une suspicion de métastases à distance qui s'est finalement avérée être un faux positif [PRITCHARD2012] (NP3).

Concernant l'intérêt de la TEP-TDM pour la détection de métastases à distance selon le stade, à des stades plus avancés, l'étude prospective de Groheux *et al.* de 2012 peut à nouveau être citée. Comme déjà présenté plus haut, la TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ FDG a modifié la stadification de 77 patientes sur les 254 incluses (30,3 %) et a détecté des métastases à distance chez 53 patientes (21 %). Selon le stade, la prévalence des métastases à distance détectées par TEP-TDM était de : 2,3 % pour les stades IIA, 10,7 % pour les stades IIB, 17,5 % pour les stades IIIA, 36,5 % pour les stades IIIB et 47,1 % pour les stades IIIC. Plus particulièrement, au sein du stade IIIA qui est assez hétérogène, le taux de métastases à distance pour les cancers T3N1 était similaire à celui des stades IIB, alors qu'il était plus important pour les patientes avec un cancer N2, proche de celui des cancers de stade IIIB [GROHEUX2012] (NP3). D'autres études rétrospectives déjà citées plus haut ont également montré un intérêt de la TEP-TDM dès le stade IIB [RIEDL2014, ULANER1017, ULANER2016] (NP4).

L'intérêt ou non de la TEP pour les stades IIA est moins clair dans la littérature. En effet, dans l'étude de Groheux *et al.* de 2012, le stade IIA était essentiellement représenté par des tumeurs classées T2N0. La TEP avait montré des foyers pathologiques chez 4,5 % des femmes (2,3 % de métastases à distance et 2,3 % d'adénopathies extra-axillaires) [GROHEUX2012] (NP3). En revanche, une étude rétrospective sur 214 patientes, qui a trouvé des résultats similaires à ceux décrits ci-dessus pour les tumeurs de stade IIB ou plus, a mis en évidence des métastases à distance chez 11 % des cancers de stade IIA [LEBON2017] (NP4). Des études plus larges dans lesquelles les performances de la TEP seraient examinées dans des sous-catégories de patientes atteintes de maladie T2N0, telles que celles avec des grandes tumeurs ( $> 3$  cm), seraient utiles.

## 8.2. Conclusions de la littérature

Selon une revue systématique, la prévalence des métastases asymptomatiques au diagnostic varie de 1,2 % à 48,8 % selon les études, et augmente avec le stade tumoral (NP3).

Les performances diagnostiques de la TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ FDG sont globalement supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle (radiographie ou TDM thoracique, échographie hépatique, scintigraphie osseuse), la sensibilité allant de 78 % à 100 %, la spécificité de 91,2 % à 99,1 % (NP2). Il est à noter que les études disponibles ne comparent pas la TEP-TDM à la technique de référence actuelle (TDM thoraco-abdomino-pelvienne injectée + scintigraphie osseuse), cependant les différentes études montrent indirectement la supériorité de la TEP-TDM sur différents critères (sensibilité, exactitude diagnostique, taux de faux négatifs).



Dans 3 études, la stadification du cancer a évolué après réalisation de la TEP-TDM au <sup>18</sup>F DG pour 27,7 %, 30,3 % et 37 % des patientes. L'intérêt de la TEP apparaît dès le stade IIB (NP3). Deux études rétrospectives sur des patientes ayant des tumeurs triples négatives et RO+/HER2- ou HER2+ ont montré une évolution de la stadification de l'ordre de 12-13 %, également avec un intérêt dès le stade IIB (NP4).

La TEP-TDM au <sup>18</sup>F DG permet de mettre en évidence des métastases à distance de manière équivalente pour les phénotypes tumoraux RO+/HER2-, HER2+ ou triple négatif (NP4). Elle semble en revanche plus performante pour les cancers de type non spécifique que lobulaire (NP4).

### 8.3. Recommandations

La séquence thérapeutique ne doit pas influencer l'indication de bilan d'extension à distance (**Avis d'experts**).

Quels que soient le phénotype tumoral et le grade histologique, il est recommandé d'effectuer un bilan d'extension à distance à partir de la classification cT2 N1 Mx ou ≥ cT3 quel que soit le N (**Grade B**).

Un bilan d'extension à distance n'est pas recommandé systématiquement pour les tumeurs cT1N1 et cT2N0 (**Grade C**). Il doit être discuté pour les formes à haut risque (grade élevé, femme jeune, tumeur triple négative, HER2+) (**Avis d'experts**). La réalisation d'un bilan à distance chez les patientes cT1N0 n'est pas recommandée, quelle que soit la séquence thérapeutique (**Grade C**).

Si un bilan d'extension est indiqué, il est recommandé de le réaliser en préopératoire (**Avis d'experts**). Si le bilan n'a pas été réalisé en préopératoire, il doit être proposé en postopératoire, et notamment en cas d'envahissement ganglionnaire majeur (pN2-3) (**Avis d'experts**).

Si la technique est disponible dans des délais raisonnables, il est recommandé de réaliser le bilan préopératoire avec une TEP-TDM au FDG seule (**Grade B**). En cas d'absence ou d'indisponibilité de la modalité, il est recommandé de réaliser une TDM thoraco-abdomino-pelvienne associée à une scintigraphie osseuse (**Grade B**).

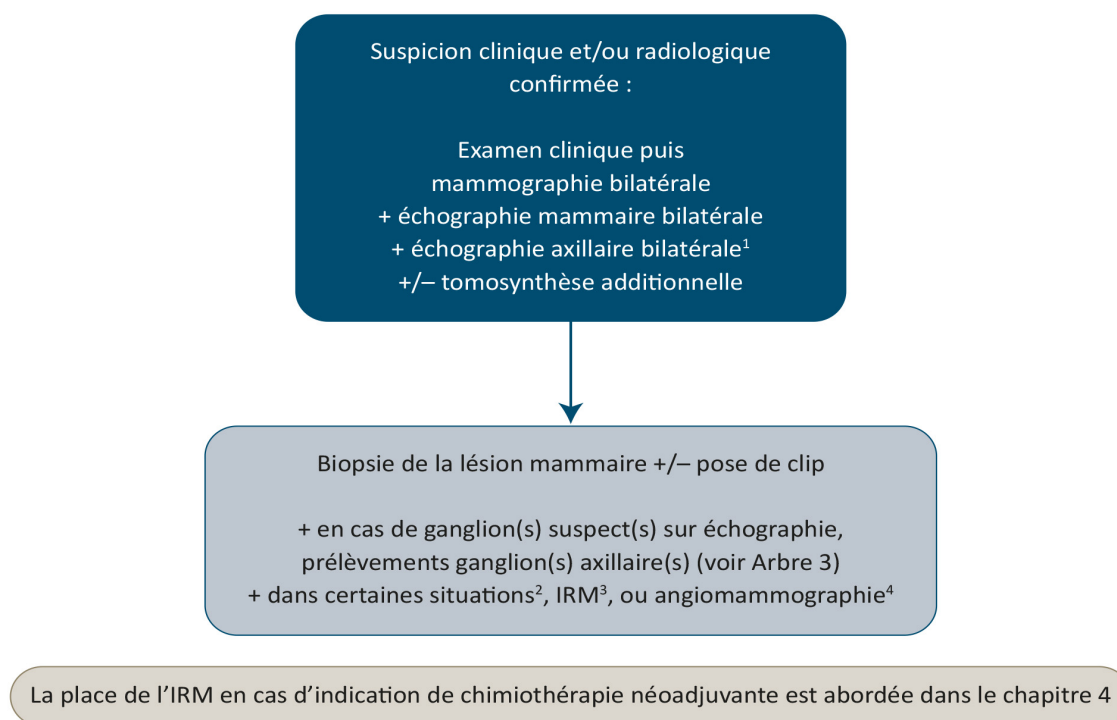
La radiographie du thorax et l'échographie abdominale ne sont pas recommandées car ne sont plus considérées comme suffisamment sensibles (**Grade C**).

Cas particulier du carcinome lobulaire infiltrant : les performances de la TEP-TDM étant plus limitées, les deux stratégies (TEP-TDM versus TDM thoraco-abdomino-pelvienne + scintigraphie osseuse) peuvent être effectuées indifféremment (**Avis d'experts**).

En cas de doute sur le diagnostic et lorsque la positivité du bilan d'extension change la stratégie thérapeutique, il est recommandé d'obtenir, si possible, une confirmation histologique des lésions identifiées (**Avis d'experts**).

## ARBRES DE DECISION DU CHAPITRE 1

### ARBRE 1 : BILAN D'EXTENSION LOCOREGIONALE INITIAL



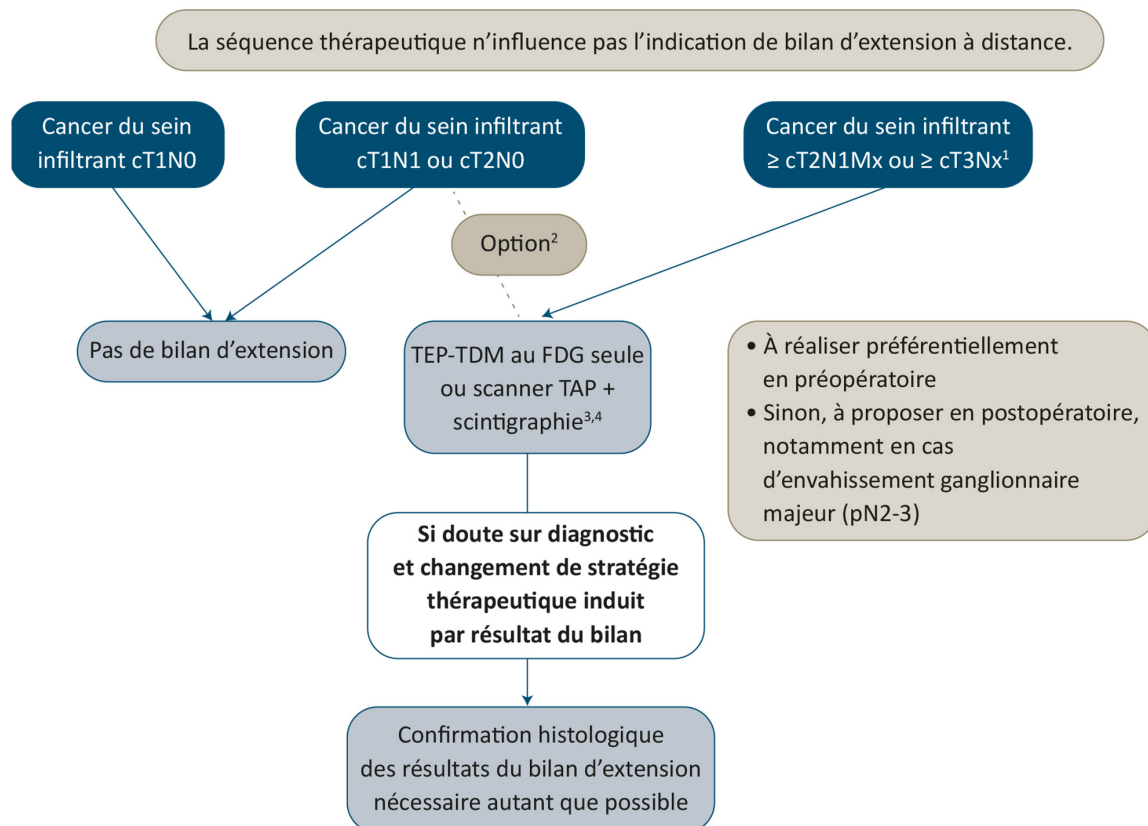
<sup>1</sup> L'exploration du creux axillaire doit être systématique et concomitante à la biopsie de la lésion mammaire.

<sup>2</sup> En dehors des situations cliniques à haut risque (INCa2017, HAS2014), l'IRM est recommandée en cas : de discordance du triplet clinique/mammographie/échographie, ou de difficulté d'évaluation de la taille tumorale ou du nombre de lésions si un traitement conservateur est envisagé ou d'atteinte axillaire isolée.

<sup>3</sup> La densité mammaire, les critères histologiques, notamment le caractère lobulaire infiltrant, ou l'indication d'une oncoplastie ne sont pas des critères qui permettent à eux seuls de poser l'indication de l'IRM mammaire.

<sup>4</sup> L'angiommammographie, qui présente des performances quasi similaires à l'IRM, est une alternative dans ces mêmes indications.

## ARBRE 2 : BILAN D'EXTENSION A DISTANCE INITIAL



TAP : thoraco-abdominopelvien

<sup>1</sup> Quels que soient le phénotype tumoral et le grade histologique.

<sup>2</sup> Un bilan d'extension n'est pas recommandé systématiquement pour les tumeurs cT1N1 et cT2N0. Il doit être discuté pour les formes à haut risque (grade élevé, femme jeune, tumeur triple négative, HER2 amplifié) et en cas de traitement néoadjuvant.

<sup>3</sup> Si disponible dans des délais raisonnables, TEP-TDM au FDG seule recommandée, sinon TDM thoraco-abdominopelvienne + scintigraphie osseuse. Radiographie du thorax et échographie abdominale non recommandées.

<sup>4</sup> Pour les carcinomes lobulaires infiltrant : équivalence entre TEP-TDM et TDM thoraco-abdominopelvienne + scintigraphie osseuse.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [AMONKAR2013] Amonkar SJ, Oates E, McLean L, Nicholson S. Pre-operative staging of the axilla in primary breast cancer. By redefining the abnormal appearing node can we reduce investigations without affecting overall treatment? *Breast*. 2013;22(6):1114-8.
- [BANSAL2016] Bansal GJ, Santosh D, Davies EL. Selective magnetic resonance imaging (MRI) in invasive lobular breast cancer based on mammographic density: does it lead to an appropriate change in surgical treatment? *Br J Radiol*. 2016;89(1060):20150679.
- [BERG2004] Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, *et al*. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004;233(3):830-49.
- [BERNARDI2012] Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, Valentini M, Houssami N. EUSOMA criteria for performing pre-operative MRI staging in candidates for breast conserving surgery: hype or helpful? *Breast*. 2012;21(3):406-8.
- [BITENCOURT2015] Bitencourt AG, Pereira NP, Franca LK, Silva CB, Paludo J, Paiva HL, *et al*. Role of MRI in the staging of breast cancer patients: does histological type and molecular subtype matter? *Br J Radiol*. 2015;88(1055):20150458.
- [BRENNAN2012] Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast*. 2012;21(2):112-23.
- [BRENNAN2017] Brennan ME, McKessar M, Snook K, Burgess I, Spillane AJ. Impact of selective use of breast MRI on surgical decision-making in women with newly diagnosed operable breast cancer. *Breast*. 2017;32:135-43.
- [BRUCK2018] Bruck N, Koskivuo I, Bostrom P, Saunavaara J, Aaltonen R, Parkkola R. Preoperative Magnetic Resonance Imaging in Patients With Stage I Invasive Ductal Breast Cancer: A Prospective Randomized Study. *Scand J Surg*. 2018;107(1):14-22.
- [CARIN2017] Carin AJ, Moliere S, Gabriele V, Lodi M, Thiebaut N, Neuberger K, *et al*. Relevance of breast MRI in determining the size and focality of invasive breast cancer treated by mastectomy: a prospective study. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):128.
- [CAUDLE2014] Caudle AS, Kuerer HM, Le-Petross HT, Yang W, Yi M, Bedrosian I, *et al*. Predicting the extent of nodal disease in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(11):3440-7.
- [CHANG2018] Chang W, Jia W, Shi J, Yuan C, Zhang Y, Chen M. Role of Elastography in Axillary Examination of Patients With Breast Cancer. *J Ultrasound Med*. 2018;37(3):699-707.
- [CLOUGH2010] Clough KB, Nasr R, Nos C, Vieira M, Inguenault C, Poulet B. New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. *Br J Surg*. 2010;97(11):1659-65.
- [COOPER2011] Cooper KL, Harnan S, Meng Y, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, *et al*. Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(3):187-98.
- [DASHEVSKY2015] Dashevsky BZ, Goldman DA, Parsons M, Gonen M, Corben AD, Jochelson MS, *et al*. Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on FDG PET/CT: importance of histologic subtype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(11):1666-73.
- [DEBALD2015] Debald M, Abramian A, Nemes L, Dobler M, Kaiser C, Keyver-Paik MD, *et al*. Who may benefit from preoperative breast MRI? A single-center analysis of 1102 consecutive patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153(3):531-7.
- [DILEO2015] Di Leo G, Trimboli RM, Benedek A, Jereczek-Fossa BA, Fossati P, Leonardi MC, *et al*. MR Imaging for Selection of Patients for Partial Breast Irradiation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2015;277(3):716-26.
- [FALLENBERG2014] Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, *et al*. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *Eur Radiol*. 2014;24(1):256-64.
- [FALLENBERG2017] Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, Ingold-Heppner B, Balleyguier C, Diekmann F, *et al*. Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI - clinical performance in a multi-reader evaluation. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2752-64.
- [FASCHING2006] Fasching PA, Heusinger K, Loehberg CR, Wenkel E, Lux MP, Schrauder M, *et al*. Influence of mammographic density on the diagnostic accuracy of tumor size assessment and association with breast cancer tumor characteristics. *Eur J Radiol*. 2006;60(3):398-404.
- [FONTAINE2019] Fontaine M, Tourasse C, Pages E, Laurent N, Laffargue G, Millet I, *et al*. Local Tumor Staging of Breast Cancer: Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis. *Radiology*. 2019;291(3):594-603.
- [GERVAIS2017] Gervais MK, Maki E, Schiller DE, Crystal P, McCready DR. Preoperative MRI of the breast and ipsilateral breast tumor recurrence: Long-term follow up. *J Surg Oncol*. 2017;115(3):231-7.
- [GRIMM2015] Grimm LJ, Johnson KS, Marcom PK, Baker JA, Soo MS. Can breast cancer molecular subtype help to select patients for preoperative MR imaging? *Radiology*. 2015;274(2):352-8.
- [GROHEUX2013] Groheux D, Giacchetti S, Delord M, Hindie E, Vercellino L, Cuvier C, *et al*. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory

## Chapitre 1 : Bilan initial

breast cancer: comparison to conventional staging. *J Nucl Med.* 2013;54(1):5-11.

[GROEUX2012] Groeux D, Hindie E, Delord M, Giacchetti S, Hamy AS, de Bazelaire C, *et al.* Prognostic impact of (18)FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(24):1879-87.

[GROEUX2011] Groeux D, Giacchetti S, Moretti JL, Porcher R, Espie M, Lehmann-Che J, *et al.* Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(3):426-35.

[GRUBER2013] Gruber IV, Rueckert M, Kagan KO, Staebler A, Siegmann KC, Hartkopf A, *et al.* Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:328.

[HA2019] Ha SM, Chae EY, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Choi WJ. Long-term survival outcomes in invasive lobular carcinoma patients with and without preoperative MR imaging: a matched cohort study. *Eur Radiol.* 2019;29(5):2526-34.

[HARALDSDOTTIR2017] Haraldsdottir KH, Jonsson T, Halldorsdottir AB, Tranberg KG, Asgeirsson KS. Tumor Size of Invasive Breast Cancer on Magnetic Resonance Imaging and Conventional Imaging (Mammogram/Ultrasound): Comparison with Pathological Size and Clinical Implications. *Scand J Surg.* 2017;106(1):68-73.

[HAS2010] HAS. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein - rapport d'évaluation technologique. 2010. Accessible depuis.

[HEUSNER2008] Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L, Koeninger A, Freudenberg LS, Hauth EA, *et al.* Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography. *J Nucl Med.* 2008;49(8):1215-22.

[HILL2017] Hill MV, Beeman JL, Jhala K, Holubar SD, Rosenkranz KM, Barth RJ, Jr. Relationship of breast MRI to recurrence rates in patients undergoing breast-conservation treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(3):615-22.

[HLUBOCKY2018] Hlubocky J, Bhavnagri S, Swinford A, Mitri C, Rebner M, Pai V. Does the use of pretreatment MRI change the management of patients with newly diagnosed breast cancer? *Breast J.* 2018;24(3):309-13.

[HOGAN2015] Hogan MP, Goldman DA, Dashevsky B, Riedl CC, Gonen M, Osborne JR, *et al.* Comparison of 18F-FDG PET/CT for Systemic Staging of Newly Diagnosed Invasive Lobular Carcinoma Versus Invasive Ductal Carcinoma. *J Nucl Med.* 2015;56(11):1674-80.

[HOUSSAMI2011] Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, 3rd, 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. *Ann Surg.* 2011;254(2):243-51.

[HOUSSAMI2013] Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg.* 2013;257(2):249-55.

[HOUSSAMI2014] Houssami N, Turner R, Macaskill P, Turnbull LW, McCready DR, Tuttle TM, *et al.* An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):392-401.

[HOUSSAMI2017] Houssami N, Turner RM, Morrow M. Meta-analysis of pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) and surgical treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(2):273-83.

[HYLAND2020] Hyland CJ, Varghese F, Yau C, Beckwith H, Khoury K, Varnado W, *et al.* Use of 18F-FDG PET/CT as an Initial Staging Procedure for Stage II-III Breast Cancer: A Multicenter Value Analysis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(11):1510-7.

[HYUN2015] Hyun SJ, Kim EK, Yoon JH, Moon HJ, Kim MJ. Adding MRI to ultrasound and ultrasound-guided fine-needle aspiration reduces the false-negative rate of axillary lymph node metastasis diagnosis in breast cancer patients. *Clin Radiol.* 2015;70(7):716-22.

[KARLSSON2019] Karlsson A, Gonzalez V, Jaraj SJ, Bottai M, Sandelin K, Arver B, *et al.* The accuracy of incremental pre-operative breast MRI findings - Concordance with histopathology in the Swedish randomized multicenter POMB trial. *Eur J Radiol.* 2019;114:185-91.

[KATZ2017] Katz B, Raker C, Edmonson D, Gass J, Stuckey A, Rizack T. Predicting Breast Tumor Size for Pre-operative Planning: Which Imaging Modality is Best? *Breast J.* 2017;23(1):52-8.

[KO2020] Ko H, Baghdadi Y, Love C, Sparano JA. Clinical Utility of 18F-FDG PET/CT in Staging Localized Breast Cancer Before Initiating Preoperative Systemic Therapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(9):1240-6.

[KOOLEN2012] Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS, Vogel WV, Oldenburg HS, van der Hage JA, *et al.* 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(1):117-26.

[LAI2015] Lai HW, Chen DR, Wu YC, Chen CJ, Lee CW, Kuo SJ, *et al.* Comparison of the Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging with Sonography in the Prediction of Breast Cancer Tumor Size: A Concordance Analysis with Histopathologically Determined Tumor Size. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):3816-23.

[LEBON2017] Lebon V, Alberini JL, Pierga JY, Dieras V, Jehanno N, Wartski M. Rate of Distant Metastases on 18F-FDG PET/CT at Initial Staging of Breast Cancer: Comparison of Women Younger and Older Than 40 Years. *J Nucl Med.* 2017;58(2):252-7.

[LIANG2017] Liang X, Yu J, Wen B, Xie J, Cai Q, Yang Q. MRI and FDG-PET/CT based assessment of axillary lymph node metastasis in early breast cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2017;72(4):295-301.

## Chapitre 1 : Bilan initial

- [LIM2018] Lim GH, Upadhyaya VS, Acosta HA, Lim JMA, Allen JC, Jr., Leong LCH. Preoperative predictors of high and low axillary nodal burden in Z0011 eligible breast cancer patients with a positive lymph node needle biopsy result. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(7):945-50.
- [LUCZYNSKA2014] Luczynska E, Heinze-Paluchowska S, Dyczek S, Blecharz P, Rys J, Reinfuss M. Contrast-enhanced spectral mammography: comparison with conventional mammography and histopathology in 152 women. *Korean J Radiol.* 2014;15(6):689-96.
- [LUCZYNSKA2015] Luczynska E, Heinze-Paluchowska S, Hendrick E, Dyczek S, Rys J, Herman K, *et al.* Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography. *Med Sci Monit.* 2015;21:1358-67.
- [MARINOVICH2018] Marinovich ML, Macaskill P, Bernardi D, Houssami N. Systematic review of agreement between tomosynthesis and pathologic tumor size for newly diagnosed breast cancer and comparison with other imaging tests. *Expert Rev Med Devices.* 2018;15(7):489-96.
- [MARISCOTTI2020] Mariscotti G, Durando M, Tagliafico A, Campanino PP, Bosco D, Casella C, *et al.* Preoperative breast cancer staging with multi-modality imaging and surgical outcomes. *Eur J Radiol.* 2020;122:108766.
- [MERCIER2015] Mercier J, Kwiatkowski F, Abrial C, Boussion V, Dieu-de Fraissinette V, Marraoui W, *et al.* The role of tomosynthesis in breast cancer staging in 75 patients. *Diagnostic and Interventional Imaging.* 2015;96(1):27-35.
- [MOON2002] Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multicentric, and contralateral breast cancers: bilateral whole-breast US in the preoperative evaluation of patients. *Radiology.* 2002;224(2):569-76.
- [MORROW2018] Morrow E, Lannigan A, Doughty J, Litherland J, Mansell J, Stallard S, *et al.* Population-based study of the sensitivity of axillary ultrasound imaging in the preoperative staging of node-positive invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Surg.* 2018;105(8):987-95.
- [MOUTAFOFF2011] Moutafoff C, Coutant C, Bezu C, Antoine M, Werkoff G, Benbara A, *et al.* [Prognostic and predictive factors in multifocal breast carcinoma]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011;39(7-8):425-32.
- [MUN2013] Mun HS, Kim HH, Shin HJ, Cha JH, Ruppel PL, Oh HY, *et al.* Assessment of extent of breast cancer: comparison between digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography. *Clin Radiol.* 2013;68(12):1254-9.
- [PARK2018] Park SH, Seo M, Choi HJ, Bae K, Bang M, Jun S. More accurate than MRI measurement of tumor size in breast cancer by using the peri-tumoral halo uptake layer method of the (18)F-FDG PET/CT scan. *Hell J Nucl Med.* 2018;21(2):108-14.
- [PATEL2017] Patel BK, Garza SA, Eversman S, Lopez-Alvarez Y, Kosiorek H, Pockaj BA. Assessing tumor extent on contrast-enhanced spectral mammography versus full-field digital mammography and ultrasound. *Clin Imaging.* 2017;46:78-84.
- [PAUDEL2018] Paudel N, Bethke KP, Wang LC, Strauss JB, Hayes JP, Donnelly ED. Impact of breast MRI in women eligible for breast conservation surgery and intra-operative radiation therapy. *Surg Oncol.* 2018;27(1):95-9.
- [PENGEL2014] Pengel KE, Loo CE, Wesseling J, Pijnappel RM, Rutgers EJ, Gilhuijs KG. Avoiding preoperative breast MRI when conventional imaging is sufficient to stage patients eligible for breast conserving therapy. *Eur J Radiol.* 2014;83(2):273-8.
- [PETERS2011] Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, Storm RK, Plaisier PW, van Dalen T, *et al.* Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2011;47(6):879-86.
- [PILEWSKIE2016] Pilewskie M, Mautner SK, Stempel M, Eaton A, Morrow M. Does a Positive Axillary Lymph Node Needle Biopsy Result Predict the Need for an Axillary Lymph Node Dissection in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients in the ACOSOG Z0011 Era? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1123-8.
- [PLANA2012] Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abraira V, Emparanza JJ, *et al.* Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2012;22(1):26-38.
- [PRITCHARD2012] Pritchard KI, Julian JA, Holloway CM, McCready D, Gulenchyn KY, George R, *et al.* Prospective study of 2-[(1)(8)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of regional nodal spread of disease in patients with breast cancer: an Ontario clinical oncology group study. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1274-9.
- [RIEDL2014] Riedl CC, Slobod E, Jochelson M, Morrow M, Goldman DA, Gonen M, *et al.* Retrospective analysis of 18F-FDG PET/CT for staging asymptomatic breast cancer patients younger than 40 years. *J Nucl Med.* 2014;55(10):1578-83.
- [SEELY2016] Seely JM, Lamb L, Malik N, Lau J. The Yield of Pre-operative Breast MRI in Patients According to Breast Tissue Density. *Eur Radiol.* 2016;26(9):3280-9.
- [SELVI2018] Selvi V, Nori J, Meattini I, Francolini G, Morelli N, De Benedetto D, *et al.* Role of Magnetic Resonance Imaging in the Preoperative Staging and Work-Up of Patients Affected by Invasive Lobular Carcinoma or Invasive Ductal Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1569060.
- [SONG2017] Song SE, Shin SU, Moon HG, Ryu HS, Kim K, Moon WK. MR imaging features associated with distant metastasis-free survival of patients with invasive breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;162(3):559-69.
- [STEIN2016] Stein RG, Wollschlager D, Kreienberg R, Janni W, Wischnewsky M, Diessner J, *et al.* The impact of breast cancer biological subtyping on tumor size assessment by ultrasound and mammography - a retrospective multicenter cohort study of 6543 primary breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2016;16:459.

[SUMKIN2019] Sumkin JH, Berg WA, Carter GJ, Bandos AI, Chough DM, Ganott MA, *et al.* Diagnostic Performance of MRI, Molecular Breast Imaging, and Contrast-enhanced Mammography in Women with Newly Diagnosed Breast Cancer. *Radiology*. 2019;293(3):531-40.

[TOPPS2014] Topps A, Clay V, Absar M, Howe M, Lim Y, Johnson R, *et al.* The sensitivity of pre-operative axillary staging in breast cancer: comparison of invasive lobular and ductal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):813-7.

[SUN2015] Sun Z, Yi YL, Liu Y, Xiong JP, He CZ. Comparison of whole-body PET/PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(6):672-6.

[TSENG2017] Tseng J, Kyrillos A, Liederbach E, Spear GG, Ecanow J, Wang CH, *et al.* Clinical accuracy of preoperative breast MRI for breast cancer. *J Surg Oncol*. 2017;115(8):924-31.

[TURNBULL2010] Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, *et al.* Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9714):563-71.

[UEDA2008] Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N, *et al.* Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:165.

[ULANER2016] Ulaner GA, Castillo R, Goldman DA, Wills J, Riedl CC, Pinker-Domenig K, *et al.* (18)F-FDG-PET/CT for systemic staging of newly diagnosed triple-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(11):1937-44.

[ULANER2017] Ulaner GA, Castillo R, Wills J, Gonen M, Goldman DA. (18)F-FDG-PET/CT for systemic staging of

patients with newly diagnosed ER-positive and HER2-positive breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1420-7.

[VREELAND2017] Vreeland TJ, Berry IV JS, Schneble E, Jackson DO, Herbert GS, Hale DF, *et al.* Routine Pre-Treatment MRI for Breast Cancer in a Single-Payer Medical Center: Effects on Surgical Choices, Timing and Outcomes. *J Cancer*. 2017;8(13):2442-8.

[WONG2018] Wong SM, Prakash I, Trabulsi N, Parsyan A, Moldoveanu D, Zhang D, *et al.* Evaluating the Impact of Breast Density on Preoperative MRI in Invasive Lobular Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2018;226(5):925-32.

[WU2020] Wu Y, Lu Y, Xu C, Lin B. Positron emission tomography/computed tomography using 2-deoxy-2-fluoro-18-fluoro-D-glucose peri-tumoral halo uptake layer method outperforms magnetic resonance imaging and ultrasound methods in tumor size measurement of breast cancer. *Oncol Lett*. 2020;19(6):3881-8.

[YARARBAS2018] Yararbas U, Avci NC, Yeniay L, Argon AM. The value of 18F-FDG PET/CT imaging in breast cancer staging. *Bosn J Basic Med Sci*. 2018;18(1):72-9.

[ZHANG2020] Zhang X, Liu Y, Luo H, Zhang J. PET/CT and MRI for Identifying Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2020.

[ZHOU2018] Zhou P, Wei Y, Chen G, Guo L, Yan D, Wang Y. Axillary lymph node metastasis detection by magnetic resonance imaging in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2018;9(8):989-96.

[ZHU2016] Zhu Y, Zhou W, Zhou JQ, Fei XC, Ye TJ, Huang O, *et al.* Axillary Staging of Early-Stage Invasive Breast Cancer by Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology: Which Ultrasound Criteria for Classifying Abnormal Lymph Nodes Should Be Adopted in the Post-ACOSOG Z0011 Trial Era? *J Ultrasound Med*. 2016;35(5):885-93

# CHAPITRE 2 : CHIRURGIE

## QUESTIONS TRAITÉES DANS CE CHAPITRE

- **Creux axillaire (en cas de chirurgie première)**

**Question 2** Quelles sont les conduites à tenir chirurgicales recommandées en fonction des résultats de l'exploration du creux axillaire ?

**Question 3** Quelles sont les indications et les contre-indications du ganglion sentinelle (et donc les indications du curage axillaire d'emblée) ?

**Question 4** Quelles sont les modalités de détection du ganglion sentinelle ?

**Question 5** Quelles sont les indications d'analyse extemporanée du ganglion sentinelle et les modalités d'analyse (extemporanée et résultat définitif) ?

**Question 6** Quel traitement de l'aisselle recommander après ganglion sentinelle positif ?

**Question 7** Quels sont les critères de qualité du curage axillaire ?

- **Traitement chirurgical mammaire**

**Question 8** Quelles sont les contre-indications de la chirurgie conservatrice ?

**Question 9** Quelles sont les contre-indications de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la mastectomie avec conservation de la plaque aréolomamelonnaire ?

**Question 10** Quelles sont les indications, contre-indications et modalités de la reconstruction mammaire immédiate en fonction de l'indication de radiothérapie et de l'indication de chimiothérapie ?

**Question 11** Quelles sont les modalités de repérage tumoral en cas de chirurgie conservatrice pour les tumeurs infracliniques ?

**Question 12** Quelles sont les indications de reprise du lit tumoral (reprise des berges d'exérèse) ?

**Question 13** Quelles sont les indications et les contre-indications de l'oncoplastie ?

**Question 14** Quelles sont les options de traitement local en cas de contre-indications (âge, comorbidités majeures) ou de refus de la chirurgie classique ?

## DEFINITIONS GÉNÉRALES

### Atteinte des berges :

La question de la définition des berges saines est débattue depuis longtemps.

Le groupe de travail a rappelé que la tumorectomie doit répondre aux règles carcinologiques : elle est réalisée de l'espace sous-cutané jusqu'au muscle pectoral, en berges saines. Dans ce cas, les berges profondes et superficielles ne peuvent donc techniquement pas faire l'objet d'une reprise chirurgicale, sauf résection cutanée ou musculaire. Les berges latérales sont quant à elles considérées comme positives en cas d'atteinte « at ink » (tumeur en contact avec l'encre) et sont considérées comme saines en cas d'absence d'encre au contact de la tumeur (« no ink on tumor » ou « no tumor at ink » dans la littérature) pour la composante infiltrante et *in situ*.

Il a également été rappelé que les berges sont les bords latéraux de la pièce opératoire et que les marges sont définies par la distance entre la berge encrée et la tumeur.

### Curage axillaire :

Depuis le début des années 1990, Veronesi *et al.* ont démontré que l'atteinte des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> étages de Berg sans atteinte du 1<sup>er</sup> étage était rare (1,2 % pour le 2<sup>ème</sup> étage, et 0,1 % pour le 3<sup>ème</sup> étage), confirmant ainsi la diffusion métastatique de proche en proche décrite par Berg [VERONESI1990] (NP4). Ainsi, le groupe de travail précise que le curage axillaire (CA) correspond à l'exérèse des ganglions axillaires situés au niveau des 2 premiers étages de Berg. Les repères anatomiques sont le bord inférieur de la veine axillaire en haut, le muscle grand



dentelé et son nerf thoracique long en dedans, le muscle grand dorsal en dehors et le muscle petit pectoral en haut et en dedans, en respectant la veine axillaire, le pédicule du grand dorsal et le nerf du grand dentelé.

#### Multifocalité / multicentricité :

En l'absence de définitions consensuelles, le groupe de travail définit ces critères ainsi :

- tumeur multifocale : au moins 2 lésions situées dans le même quadrant et séparées par du tissu sain ;
- tumeur multicentrique : au moins 2 lésions situées dans 2 quadrants différents.

## **SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE**

### **1. QUESTION 2**

#### **1.1. Équation de recherche bibliographique**

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 9 mars 2020 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

((cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumeur\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malign\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND ("ultrasound-guided biopsy"[tiab] OR biopsy[tiab] OR "fine needle aspiration"[tiab] OR FNA[tiab]) AND axillary[tiab] AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2020/03/09"[PDAT]) AND (English[lang] OR French[lang])

#### **1.2. Critères de sélection des études**

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique (n ≥ 40)
- Interventions : échographie axillaire, prélèvement percutané (cytoponction ou microbiopsie)
- Critères de jugement : données de performances (sensibilité et spécificité), % de patientes avec ≥ 3 ganglions positifs
- Types d'études : méta-analyses, revues non systématiques de la littérature, études prospectives, études rétrospectives

#### **1.3. Résultats de la sélection bibliographique**

Parmi les 284 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 14 références correspondaient aux critères de sélection et ont été lues en texte intégral. Parmi celles-ci, 4 références ont été exclues car elles n'apportaient pas d'élément de réponse par rapport à question clinique. Par ailleurs, 9 références bibliographiques complémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées ou provenant de la sélection bibliographique d'autres questions de ce projet ont été lues. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 11 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

### **2. QUESTIONS 3, 4 ET 5**

#### **2.1. Équation de recherche bibliographique**

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 16 novembre 2008 et le 13 novembre 2018 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Une mise à jour a par la suite été effectuée sur la période du 13 novembre 2018 au 23 octobre 2020.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

((cancer\*[Title/Abstract] OR tumor\*[Title/Abstract] OR tumeur\*[Title/Abstract] OR neoplas\*[Title/Abstract] OR malign\*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR carcinoma\*[Title/Abstract]) AND

(breast[Title/Abstract] OR breast neoplasm[MeSH Terms]) AND (Sentinel Lymph Node\*[Title/Abstract] OR "Sentinel Lymph Node" [Mesh]) AND ("2008/11/16"[PDat] : "2018/11/13"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND Female[MeSH Terms] NOT (palliative\*[Title/Abstract] OR unresectable\*[Title/Abstract] OR inopera\*[Title/Abstract]) NOT ("in situ" [Title/Abstract] OR "insitu" [Title/Abstract] OR "non-invasive" [Title/Abstract] OR early[Title/Abstract]) NOT melanoma[Title/Abstract] NOT "neoadjuvant chemotherapy"[Title/Abstract] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR "cohort"[Title/Abstract])

## 2.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique (n ≥ 100)
- Interventions :
  - Question 3 : procédure du ganglion sentinelle, curage axillaire
  - Question 4 (Modalités de détection) : bleu patenté, vert d'indocyanine, Tc99m, traceur magnétique ;
- Critères de jugement : taux de récurrence, survie, morbidité, taux de détection, taux de faux négatifs, nombre de ganglions réséqués
- Types d'études : revues systématiques, méta-analyses, études randomisées contrôlées, études prospectives, études rétrospectives

## 2.3. Résultats de la sélection bibliographique

L'équation de recherche a remonté 355 abstracts. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail ou issues de la bibliographie des études identifiées ont pu être ajoutées. Au final, 23 références ont été retenues pour l'analyse de la littérature relative à la question 3, 19 références pour la question 4 et 10 références pour la question 5.

# 3. QUESTIONS 6 ET 7

## 3.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 23 novembre 2008 et le 20 novembre 2018 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Une mise à jour a par la suite été effectuée sur la période du 20 novembre 2018 au 23 octobre 2020.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

(cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumeur\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malign\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH]) AND (axillary lymph node dissection[tiab] OR lymph node excision\*[tiab] OR axillary dissection[tiab] OR "surgery of the axilla"[tiab] OR axilla[ti]) NOT "inflammatory breast cancer"[tiab] NOT ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) AND ( Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Comparative Study[ptyp] OR Guideline[ptyp] ) AND Humans[Mesh] AND adult[MeSH] AND Female[MeSH] AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2008/11/23"[PDat] : "2018/11/20"[PDat])

Une seconde équation a été construite pour rechercher les études relatives à l'irradiation locorégionale après ganglion sentinelle positif sans curage :

((cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumeur\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malign\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND ((sentinel[tiab] AND node[tiab]) OR Sentinel Lymph Node[MeSH Terms]) AND (radiotherapy[tiab] OR irradiation[tiab] OR radiation[tiab]) AND (lymph node excision\*[tiab] OR lymph node dissection\* axillary [tiab] OR Axillary Dissection\*[tiab] OR "lymph node excision" [Mesh]) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative\*[tiab] OR unresectable\*[tiab] OR inopera\*[tiab]) NOT ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) AND ((Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Review[pt] OR

systematic[sb]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND Female[MeSH Terms] AND adult[MeSH])

### 3.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique (n ≥ 100)
- Interventions après ganglion sentinelle positif : curage axillaire, irradiation régionale
- Critères de jugement : récurrence axillaire, régionale, survie globale et survie sans récurrence, morbidité
- Types d'études : revues systématiques, méta-analyses, études randomisées contrôlées, études prospectives, études rétrospectives

### 3.3. Résultats de la sélection bibliographique

La première équation de recherche a remonté 340 abstracts, la seconde a remonté 53 abstracts. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail ou issues de la bibliographie des études identifiées ont pu être ajoutées. Au final, 13 références ont été retenues pour l'analyse de la littérature relative à la question 6 et 12 références pour la question 7.

## 4. QUESTIONS 8, 9 ET 11 A 14

### 4.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche est basée sur les 2 équations de recherche bibliographique suivantes :

- pour la mastectomie, sur la période comprise entre le 22 novembre 2008 et le 22 novembre 2018  
((cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumour\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malign\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND (mastectomy[tiab] AND (first[tiab] OR primary[tiab] OR initial[tiab] OR "nipple-areola"[tiab] OR "nipple sparing"[tiab] OR "skin sparing"[tiab])) AND (Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Comparative Study[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2008/11/22"[PDat] : "2018/11/22"[PDat]) NOT (palliative\*[tiab] OR unresectable\*[tiab] OR inopera\*[tiab]) NOT ("in situ"[tiab] OR "insitu"[tiab] OR "non-invasive"[tiab]) NOT melanoma[tiab] NOT "neoadjuvant chemotherapy"[tiab]
- pour la chirurgie conservatrice, sur la période comprise entre le 29 novembre 2008 et le 29 novembre 2018  
((cancer\*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malign\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND ("breast conserving surgery"[tiab] OR lumpectomy[tiab] OR tumorectomy[tiab]) NOT "inflammatory breast cancer"[tiab] NOT palliative\*[tiab] NOT unresectable\*[tiab] NOT inopera\*[tiab] NOT "in situ"[ti] NOT "insitu"[ti] NOT "non-invasive"[ti] NOT neoadjuvant[tiab] NOT "intraoperative radiotherapy"[ti] NOT "DCIS"[ti] NOT chemotherapy[ti] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Study[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2008/11/29"[PDat] : "2018/11/29"[PDat])

Une mise à jour a par la suite été effectuée le 23 octobre 2020.

### 4.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique (n ≥ 100), suivi > 3 ans
- Interventions : mastectomie totale, chirurgie conservatrice du sein
- Critères de jugement : taux de récurrence locorégionale, survie globale et sans récurrence, résultats esthétiques, taux de ré-interventions

- Types d'études : revues systématiques, méta-analyses, études prospectives, études prospectives, études rétrospectives

#### 4.3. Résultats de la sélection bibliographique

La première équation de recherche a remonté 422 abstracts, la seconde a remonté 487 abstracts. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail ou issues de la bibliographie des études identifiées ont pu être ajoutées. Au final, 9 références ont été retenues pour l'analyse de la littérature relative à la question 8, 15 références pour la question 9, 9 références pour la question 11, 7 références pour la question 12, 12 références pour la question 13 et 2 références pour la question 14.

## 5. QUESTION 10

### 5.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 23 janvier 2009 et le 23 janvier 2019 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Une mise à jour a par la suite été effectuée sur la période du 23 janvier 2019 au 23 octobre 2020.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

```
((cancer*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumeur*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND ("immediate breast reconstruction" [tiab] OR immediate breast reconstruction[tiab] OR "immediate post-mastectomy reconstruction"[tiab] OR immediate post-mastectomy breast reconstruction[tiab] OR "immediate postmastectomy breast reconstruction"[tiab] OR "immediate reconstruction"[tiab]) AND (radiotherapy*[tiab] OR radiation*[tiab] OR irradiation*[tiab] OR chemotherap*[tiab]) NOT unresectable*[ti] NOT inopera*[ti] NOT "in situ"[ti] NOT "insitu"[ti] NOT "non-invasive"[ti] NOT neoadjuvant[ti] AND (English[lang] OR French[lang]) AND (Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Review[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Comparative Study[ptyp] OR cohort[tiab] OR database[tiab]) AND ("2009/01/23"[PDat] : "2019/01/23"[PDat])
```

### 5.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique (n ≥ 100), suivi > 3 ans
- Intervention : reconstruction mammaire immédiate (RMI)
- Critères de jugement : délai chirurgie - traitement adjuvant, taux de complications, d'échecs de la RMI
- Types d'études : revues systématiques, méta-analyses, études prospectives, études prospectives, études rétrospectives

### 5.3. Résultats de la sélection bibliographique

L'équation de recherche a remonté 146 abstracts. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail ou issues de la bibliographie des études identifiées ont pu être ajoutées. Au final, 30 références ont été retenues pour l'analyse de la littérature.

## QUESTION 2 : QUELLES SONT LES CONDUITES A TENIR CHIRURGICALES RECOMMANDEES EN FONCTION DES RESULTATS DE L'EXPLORATION DU CREUX AXILLAIRE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Exploration préopératoire du creux axillaire	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Échographie axillaire, prélèvements percutanés échoguidés	11	[ATTIEH2019] [BOLAND2016] [CASTELLANO2014] [CAUDLE2014] [CIPOLLA2020] [LEENDERS2019] [LIANG2019] [LIBERALE2020] [PILEWSKIE2016] [VANWELY2015] [VERHEUVEL2015]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

L'objectif du prélèvement percutané axillaire est de connaître le statut ganglionnaire préopératoire en cas de ganglion(s) suspect(s) cliniquement et/ou en échographie. Jusqu'à présent, cette information permettait d'éviter une procédure de ganglion sentinelle pour proposer un curage axillaire (CA) d'emblée, en cas d'atteinte ganglionnaire histologiquement ou cytologiquement confirmée. Cependant, la désescalade chirurgicale du creux axillaire jusqu'à 2 ganglions sentinelles (GS) positifs pour des patientes cN0, suivant les conditions de l'essai ACOSOG Z0011 (traitement conservateur, absence de rupture capsulaire macroscopiquement visible, traitement systémique adjuvant associé) (cf. Question 6), amène à resituer la place du bilan axillaire préopératoire. En d'autres termes, lors du diagnostic préopératoire, est-il possible d'identifier de façon fiable les envahissements ganglionnaires massifs (≥ 3 ganglions positifs) ? Une revue de la littérature a été réalisée afin de tenter de répondre à cette question.

#### 2.2. Niveau d'envahissement ganglionnaire après cytoponction/microbiopsie positives *versus* après GS positif

Plusieurs études rétrospectives ont montré que les patientes sans ganglion palpable (cT1-2 N0) dont l'atteinte ganglionnaire a été confirmée par cytoponction ou microbiopsie après échographie positive, ont des caractéristiques cliniques et tumorales moins favorables que les patientes dont l'atteinte ganglionnaire a été détectée par GS, et également un envahissement ganglionnaire plus important, comme le montre le Tableau 23. Le pourcentage de patientes avec au moins 3 ganglions positifs variait de 48 % à 74 % après échographie axillaire et biopsie positives, *versus* 11,8 % à 34,8 % après GS positif [ATTIEH2019, BOLAND2016, CASTELLANO2014, CAUDLE2014, CIPOLLA2020, LIANG2019, LIBERALE2020, PILEWSKIE2016, VERHEUVEL2015] (NP4).

**Tableau 23 : Résultats des études rétrospectives ayant comparé l'envahissement ganglionnaire axillaire des patientes N+ détecté par GS versus échographie positive avec confirmation par prélèvement**

Référence	Effectif	Critères évalués	Identification par GS	Identification par cytoponction ou microbiopsie échoguidées	p
BOLAND2016 (NP4)	n = 974	nombre médian de GG+ au niveau Berg I % de patientes avec ≥ 3 GG+	1 23 %	3 74 %	< 0,001 NR
CAUDLE2014 (NP4)	n = 708	nombre de GG + % de patientes avec ≥ 3 GG+	2,2 19 %	4,1 48 %	< 0,0001 < 0,0001
CIPOLLA2020 (NP4)	n = 623	nombre moyen de GG+ % de patientes avec ≥ 3 GG+	1,7 34,8 %	6,7 58,4 %	< 0,001 < 0,001
LIANG2019 (NP4)	n = 388	nombre de GG + % de patientes avec ≥ 3 GG+	1,77 11,83 %	5,18 58,42 %	< 0,001 < 0,001
CASTELLANO2014 (NP4)	n = 365	% de patientes avec > 3 GG+	20,5 %	63,2 %	NR
VERHEUVEL2015 (NP4)	n = 302	% de patientes avec ≥ 3 GG+	22,7 %	63,3 %	< 0,001
LIBERALE2020 (NP4)	n = 297	% de patientes avec ≥ 3 GG+	-	70 %	
PILEWSKIE2016 (NP4)	n = 141	% de patientes avec ≥ 3 GG+	-	53 %	
ATTIEH2019 (NP4)	n = 101	% de patientes avec ≥ 3 GG+	-	57 %	

NR : non reporté ; GG : ganglions ; GS : ganglion sentinelle

Par ailleurs, la méta-analyse de van Wely *et al.* a montré que le pourcentage de patientes avec > 3 ganglions positifs était significativement plus important lorsque les métastases axillaires étaient détectées par cytoponction ou biopsie *versus* par GS ( $p < 0,001$ , pas d'hétérogénéité :  $I^2 = 22\%$ ) [VANWELY2015] (NP4) :

- 56 % dans le groupe ganglions suspects à l'échographie /prélèvement + ;
- 23,8 % dans le groupe ganglions suspects à l'échographie /prélèvement -/GS+.

### 2.3. Dans quelle mesure l'échographie et la cytoponction/microbiopsie échoguidées peuvent-elles prédire un envahissement ganglionnaire important ?

Si ces modalités d'exploration axillaire préopératoire pouvaient permettre d'identifier de façon fiable les envahissements ganglionnaires comportant 3 ganglions positifs ou plus, l'intérêt serait alors de procéder d'emblée à un curage axillaire chez ces patientes, et pas chez celles ayant 1 ou 2 ganglions envahis (à condition que les autres critères ACOSOG Z0011 soient réunis).

La revue non systématique de Leenders *et al.* a conclu à une fiabilité trop faible de l'échographie axillaire d'une part, et de la cytoponction échoguidée d'autre part, pour exclure les envahissements ganglionnaires importants ( $\geq 3$  ganglions positifs). Les taux de faux négatifs étaient en effet trop élevés, comme le montre le Tableau 24.

**Tableau 24 : Fiabilité de l'échographie et de la cytoponction pour exclure un envahissement ganglionnaire  $\geq 3$  ganglions positifs [LEENDERS2019]**

Modalités d'exploration préopératoire	Nombre d'études	Taux de faux négatifs
Échographie axillaire	8 études	de 30 à 37 %, moyenne = 34 %
Cytoponction échoguidée	6 études	de 15 à 58 %, moyenne = 43 %

En moyenne, 34 % des patientes avec une échographie négative avaient  $\geq 3$  ganglions positifs (et 43 % avec une cytoponction négative). Pour information, aucune des autres modalités d'imagerie axillaire évaluées dans cette revue (IRM, TEP) ne permettait d'identifier ou d'exclure de façon fiable les envahissements ganglionnaires massifs [LEENDERS2019] (NP4).

De façon concordante, dans l'étude rétrospective de Attieh *et al.*, 16,7 % des patientes avec un prélèvement échoguidé négatif avaient plus de 2 ganglions positifs, la valeur prédictive négative (VPN) du prélèvement pour identifier un envahissement ganglionnaire  $\geq 3$  ganglions positifs étant de 83,3 % [ATTIEH2019] (NP4).

#### 2.4. Quel est le taux de surtraitement si un curage axillaire est réalisé systématiquement après une cytoponction ou une microbiopsie positives ?

Selon les études rétrospectives présentées dans le Tableau 23, 48 % à 74 % des patientes cN0 avec un prélèvement échoguidé positif ont  $\geq 3$  ganglions positifs. Si un curage axillaire est réalisé d'emblée à toute patiente avec une cytoponction ou microbiopsie ganglionnaire positives, cela implique un potentiel surtraitement pour 26 % à 52 % des patientes (celles ayant 1 ou 2 ganglions positifs) [ATTIEH2019, BOLAND2016, CAUDLE2014, CIPOLLA2020, LIANG2019, LIBERALE2020, PILEWSKIE2016, VERHEUVEL2015] (NP4).

#### 2.5. Quels sont les facteurs de risque d'un envahissement ganglionnaire important ?

Les facteurs significativement associés à un envahissement ganglionnaire massif ( $\geq 3$  ganglions positifs) retenus dans 5 études rétrospectives sont présentés dans le Tableau 25.

**Tableau 25 : Facteurs associés avec un envahissement ganglionnaire important d'après 5 études rétrospectives**

Référence	Effectif	Facteurs de risque d'envahissement $\geq 3$ ganglions +
CAUDLE2014 (NP4)	n = 708	<b>GG suspects/identifiés à l'échographie (vs par GS, p &lt; 0,0001)</b> triple négatif (p = 0,03) type lobulaire (p = 0,03)
CIPOLLA2020 (NP4)	n = 623	taille tumorale (p < 0,001) Ki-67 (> 20 %, p < 0,001)
LIANG2019 (NP4)	n = 388	<b>nombre de GG suspects à l'échographie (&gt; 1 vs <math>\leq 1</math>, p &lt; 0,001)</b> embole lymphovasculaire (p < 0,001) multifocalité (p = 0,013)
LIBERALE2020 (NP4)	n = 297	taille tumorale (p < 0,001) type lobulaire (p = 0,035) grade 3 (p = 0,022) Ki-67 ( $\geq 20$ %, p = 0,01)
PILEWSKIE2016 (NP4)	n = 141	<b>nombre de GG suspects à l'échographie (&gt; 1 vs <math>\leq 1</math>, p &lt; 0,016)</b> nombre de GG suspects à l'imagerie axillaire (échographie ou IRM) (> 1 vs $\leq 1$ , p < 0,0032) IMC (p = 0,0448) taille tumorale (p = 0,0329) type lobulaire (p = 0,121) embole lymphovasculaire (p = 0,0114)

GG : ganglions ; GS : ganglion sentinelle

### 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

#### Fiabilité des prélèvements ganglionnaires pour identifier/exclure les envahissements axillaires importants

Les patientes N+ sans ganglion palpable (cT1-2 N0) avec une échographie axillaire et une cytoponction ou une microbiopsie positive ont un envahissement ganglionnaire plus important (48 % à 74 % des patientes avec au moins 3 ganglions positifs) et des caractéristiques cliniques et tumorales moins favorables que les patientes dont l'atteinte ganglionnaire a été détectée par ganglion sentinelle (GS) (NP4).

Cependant, bien qu'associé à une charge tumorale axillaire plus élevée qu'un GS positif, le prélèvement percutané axillaire ne permet pas de prédire de manière fiable le nombre de ganglions axillaires positifs et donc d'exclure les envahissements ganglionnaires importants ( $\geq 3$  ganglions positifs) : le taux de faux négatifs du prélèvement échoguidé varie de 16,7 % à 43 % dans deux études (patientes avec un prélèvement négatif et  $\geq 3$  ganglions positifs) (NP4).

Par ailleurs, réaliser un curage axillaire d'emblée chez les patientes ayant une cytoponction ou une microbiopsie ganglionnaire positive implique un potentiel surtraitement pour 26 % à 52 % d'entre elles (celles ayant 1 ou 2 ganglions positifs) (NP4).

### **Principaux facteurs associés à un envahissement ganglionnaire massif ( $\geq 3$ ganglions positifs)**

Selon plusieurs études rétrospectives, les facteurs significativement associés à un envahissement ganglionnaire extensif sont : le nombre de ganglions suspects à l'échographie, la taille tumorale, le type histologique lobulaire, la présence d'embolies lymphovasculaires, le grade 3 et un Ki-67  $> 20$  % (NP4).

### **Taux de faux négatifs du GS en cas de cytoponction/microbiopsie positives**

Aucun article retenu ne permet de répondre à cette question.

## **4. RECOMMANDATIONS**

En cas de cytoponction/microbiopsie ganglionnaire positive, sur la base des données disponibles actuellement (**Avis d'experts**) :

- le curage axillaire reste la technique chirurgicale de référence recommandée pour les patientes N+ ;
- en cas d'un seul ganglion suspect à l'échographie et positif, et si les critères définis dans l'essai ACOSOG Z0011 sont réunis (cT1-T2 N0, traitement conservateur, et traitement systémique adjuvant associé, cf. Question 6), la procédure du ganglion sentinelle peut être proposée.

Le repérage du ganglion biopsié est une technique en cours d'évaluation.



## QUESTION 3 : QUELLES SONT LES INDICATIONS ET LES CONTRE-INDICATIONS DU GANGLION SENTINELLE (ET DONC LES INDICATIONS DU CURAGE AXILLAIRE D'EMBLEE) ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères évalués/Types de tumeurs	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Survie globale/récidive axillaire	4	[ANDERSSON2012] [GALIMBERTI2018] [GIULIANO2017] [KRAG2010]
Morbidity, qualité de vie	8	[ASHIKAGA2010] [BROMHAM2017] [DEGOURNAY2013] [GEBRUERS2015] [KOZAK2018] [LIU2009] [MANSEL2006] [ROY2018]
Fiabilité de la technique du GS en cas de :		
Tumeurs multiples	7	[DONKER2013] [GENTILINI2011] [GIARD2010] [MARTIN2005] [MOODY2012] [MOSBAH2015] [ZAVAGNO2008]
Tumeurs de grande taille	3	[BEDROSIAN2000] [HOUVENAEGHEL2017] [STRAVER2010]
Après tumorectomie	1	[RENAUDEAU2016]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

La technique du ganglion sentinelle (GS) constitue, depuis plusieurs années, la technique de référence pour l'exploration axillaire pour certains cancers du sein sans adénopathie axillaire palpable en cas de chirurgie première (cancer infiltrant unifocal T1-2 cN0). Ses indications se sont progressivement élargies. Une revue de la littérature a été réalisée afin d'identifier les patientes pour lesquelles cette procédure est ou n'est pas justifiée, afin d'en dégager les principales contre-indications, et ainsi de poser les indications d'un curage axillaire (CA) d'emblée.

Les indications et contre-indications du GS après chimiothérapie néoadjuvante font l'objet d'une autre question clinique (Cf. Question 24, Chapitre 4). Les indications en cas de récurrence locorégionale seront abordées dans le chapitre 6.

Les méthodologies et résultats des études citées ci-dessous sont synthétisés dans les Tableau 88, Tableau 89 et Tableau 90.

#### 2.2. Survie globale/récidive axillaire

Depuis 2010, la technique du GS a été validée par l'étude randomisée, contrôlée NSABP B-32 : ces résultats permettaient de conclure que, pour les patientes avec un cancer du sein infiltrant T1-T2 cN0, en cas de GS négatif (n = 3 986), la technique du GS seule sans CA était une stratégie appropriée. En effet, avec un recul de près de 8 ans (médiane : 95,6 mois), la survie globale, la survie sans récurrence et le taux de récurrence axillaire étaient comparables dans 2 les groupes GS négatif + CA *versus* GS négatif (et abstention de CA) (Tableau 26) [KRAG2010] (NP1).

Tableau 26 : Principaux résultats de l'essai NSABP B-32 [KRAG2010]

	GS - seul (sans CA) (n = 2 011)	GS - et CA (n = 1 978)	HR, p
Survie globale estimée à 8 ans	90,3 % [88,8-91,8]	91,8 % [90,4-93,3]	1,20, p = 0,12
Survie sans récurrence estimée à 8 ans	81,5 % [79,6-83,4]	82,4 % [80,5-84,4]	1,05, p = 0,54
Récurrence axillaire (1 <sup>er</sup> évènement) (suivi moyen = 95,6 mois ~ 8 ans)	0,7 %	0,4 %	p = 0,22

CA : curage axillaire ; GS : ganglion sentinelle ; HR : hazard ratio

Ce faible taux de récurrence axillaire après GS négatif sans curage a été confirmé dans l'étude de cohorte prospective multicentrique d'Andersson *et al.* : après un suivi médian relativement court de 65 mois, le taux de récurrence axillaire isolée s'élevait à 1,0 %. La survie globale à 5 ans atteignait 93,1 %, et la survie sans récurrence 88,8 %. Cette étude a été réalisée chez 2 195 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant unifocal < 30 mm, cN0 sans CA [ANDERSSON2012] (NP2).

Les résultats de survie à 10 ans en cas de GS positif sont présentés dans la Question 6. Succinctement, il s'agit des études randomisées, multicentriques ACOSOG Z0011 (1 à 2 GS+) [GIULIANO2017] (NP2) et de l'IBCSG 23-01 ( $\geq 1$  GS+ pN1mi = micrométastases) [GALIMBERTI2018] (NP2), dans lesquelles la survie globale à 10 ans du bras GS+ sans CA était de 86,3 % et 90,8 %, respectivement. À noter que dans ces 2 études, les patientes avaient un traitement conservateur (dans l'étude de Galimberti *et al.*, le taux de mastectomies était < 10 %), et donc ces résultats ne sont pas transposables en cas de mastectomie.

## 2.3. Morbidité, qualité de vie

### 2.3.1 PROCEDURE DU GANGLION SENTINELLE (GS) VERSUS CURAGE AXILLAIRE (CA)

Deux essais importants ont permis l'introduction dans la pratique de la procédure du ganglion sentinelle, l'essai ALMANAC et le NSABP B-32.

Publié en 2006, l'essai ALMANAC a mis en évidence une moindre morbidité au niveau du bras (lymphœdème et dysesthésie) et une meilleure qualité de vie (évaluée par une version améliorée du questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast* : FACT-B+4) après la procédure du GS par rapport au curage axillaire, chez 1 031 patientes ayant un cancer opérable d'emblée et sans ganglion palpable (cN0), comme le montre le Tableau 27.

**Tableau 27 : Comparaison de la morbidité et de la qualité de vie après GS versus CA [MANSEL2006]**

	GS	CA	p
% de lymphœdème (auto-évaluation), à 1 an			
- toute sévérité	5 %	13 %	p < 0,001
- modéré à sévère	1 %	2 %	p < 0,001
Déficit sensoriel (auto-évaluation), à 1 an	11 %	31 %	p < 0,001
Nombre moyen de jours d'hospitalisation	4,1	5,4	p < 0,001
% de recours à un drain	17 %	79 %	p < 0,001
Indice de qualité de vie : « Trial Outcome Index » (TOI) du questionnaire FACT-B+4	89,2	87,1	p = 0,001

CA : curage axillaire ; GS : ganglion sentinelle

À 12 mois, le risque relatif de lymphœdème était réduit de 63 % avec le ganglion sentinelle *versus* CA, tout comme celui de perte sensorielle [MANSEL2006] (NP1).

Depuis cet essai, plusieurs études ont mis en évidence une diminution de la morbidité après GS *versus* CA, notamment :

- l'analyse de la morbidité à long terme de l'étude randomisée, multicentrique NSABP B-32 a mis en évidence la supériorité du GS en termes de morbidité, en particulier en ce qui concerne la mobilité de l'épaule (à 6 mois, p < 0,001) et surtout le lymphœdème (à 3 ans, p < 0,001). Cette analyse a été menée chez 2 983 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant (T1 et T2 > 90 %) opérable et sans signe clinique d'envahissement ganglionnaire (cN0) [ASHIKAGA2010] (NP1) ;
- dans la revue Cochrane de Bromham *et al.*, le risque de développer un lymphœdème était également moindre après GS *versus* CA (OR = 0,04 à 0,60, 3 études, n = 1 965), niveau de preuve de faible qualité selon l'évaluation de la revue [BROMHAM2017] (NP4) ;
- dans l'étude française de De Gournay *et al.*, 6 ans après l'intervention, aucune patiente du groupe GS ne souffrait de lymphœdème *versus* 10,3 % dans le groupe CA et 7 % dans le groupe des 40 patientes ayant eu

GS + CA dans le même temps. Dans l'échelle de qualité de vie, le score de l'item relatif aux symptômes du bras était, à chaque mesure (6 mois, 1 an, 6 ans), significativement meilleur dans le groupe GS. Cette étude prospective, multicentrique a été menée chez 518 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant (> 82 % des patientes), suivies durant 6 ans (médiane) [DEGOURNAY2013] (NP2) ;

- l'étude française randomisée contrôlée et multicentrique GF-GS01 de Roy *et al.* a également confirmé que la stratégie réservant le CA uniquement en cas de GS positif permettait de diminuer le risque d'effets secondaires à court terme de 11,5 % comparé à la réalisation d'un CA systématique, sans altérer la survie globale. Les 1 544 patientes incluses avaient un cancer du sein infiltrant ≤ 30 mm, un statut ganglionnaire cNO et un GS prélevé non suspect macroscopiquement, sans métastase à distance (M0) [ROY2018] (NP1).

### 2.3.2 MORBIDITE ASSOCIEE A LA PROCEDURE DU GS SEULE

Plusieurs études ont démontré que la technique du GS, bien que peu invasive, n'était néanmoins pas dépourvue de morbidité :

- Dans l'essai ALMANAC cité précédemment, 1 an après la procédure du GS, la prévalence du lymphœdème était de 5 %, et 11 % des patientes reportaient un déficit sensoriel (*versus* 20 % à 3 mois). Cet essai n'a pas évalué la morbidité en fonction du nombre de ganglions prélevés [MANSEL2006] (NP1).
- La revue systématique de Liu *et al.* s'est focalisée sur la morbidité à plus ou moins long terme après GS. Elle a rapporté une prévalence à ≥ 6 mois de suivi post-chirurgical variant de 0 % à 14,0 % pour le lymphœdème et de 7,5 % à 36,0 % pour la douleur. Après 5 ans de suivi, le lymphœdème était présent chez encore 6,8 % des patientes qui avaient eu un GS seul. L'évaluation de la prévalence du lymphœdème portait sur 13 études de bonne qualité méthodologique, dont 10 prospectives. La prévalence des autres symptômes (douleurs, diminution de la force musculaire et dysesthésies) variait entre respectivement 8-36 %, 17-19 %, 1-66 %. Ces signes cliniques diminuaient progressivement ; il restait cependant, après 5 ans, 9,3 % de patientes présentant des douleurs résiduelles, 11 % une diminution de la force musculaire et 5 % des dysesthésies. L'âge jeune était un facteur prédictif de morbidité tardive après une procédure du GS seule [LIU2009] (NP3).
- Dans la revue systématique de Gebruers *et al.*, l'incidence du lymphœdème après procédure du GS variait de 0 % à 63,4 %, le lymphœdème survenant le plus fréquemment entre 6 à 12 mois après la chirurgie. Cette revue a intégré 28 études, soit 9 588 patientes ayant eu une biopsie négative du ganglion sentinelle. Une des principales limites à souligner était la grande amplitude des incidences reportées, s'expliquant en partie par l'hétérogénéité des méthodes d'évaluation et des définitions du lymphœdème utilisées dans les études, réduisant la portée des conclusions de cette revue [GEBRUEERS2015] (NP4).
- Enfin, l'étude observationnelle, prospective de Kozak *et al.* réalisée chez 104 patientes atteintes d'un cancer du sein (majoritairement T1 N0 M0) a également mis en évidence une morbidité significativement associée à la technique du GS (6 mois après *versus* 1 jour avant l'intervention) : réduction de la mobilité de l'articulation de l'épaule ( $p \leq 0,01$ ), augmentation de la circonférence du bras (côté opéré,  $p < 0,01$ ) et douleur ( $p \leq 0,01$ ) [KOZAK2018] (NP4).

### 2.4. Fiabilité de la technique du GS en cas de tumeurs multiples (multifocales et/ou multicentriques)

Il faut tout d'abord rappeler que le taux d'envahissement ganglionnaire pour les tumeurs multifocales est supérieur à celui des tumeurs unifocales, à taille tumorale équivalente, s'élevant à 51 % et 54 % dans 2 études (*versus* 28 % pour les tumeurs unifocales dans l'étude de Donker *et al.*) [GIARD2010] (NP2) [DONKER2013] (NP3), d'où l'importance de l'évaluation échographique axillaire systématique préopératoire en cas de lésions multiples.

Le groupe de travail précise que ces taux d'envahissement ganglionnaire plus élevés peuvent s'expliquer par une masse tumorale initiale sous-estimée, liée à la prise en compte dans ces études de la taille tumorale la plus importante pour l'évaluation préopératoire et que l'analyse est faite *a posteriori* sur la pièce opératoire.

L'étude de Donker *et al.* (à partir de l'essai AMAROS) a également montré que, si le taux de GS+ était proche du double en cas de tumeurs multifocales *versus* de tumeurs unifocales, le taux de curage axillaire complémentaire positif était quant à lui comparable dans les 2 groupes (40 % *versus* 39 %) [DONKER2013] (NP3).

### 2.4.1 TAUX DE DETECTION DU GS (TABLEAU 29)

Deux études multicentriques ont évalué le taux de détection du GS, allant de 93,4 % pour les tumeurs multiples (multifocales et/ou multicentriques) dans l'étude française prospective IGASSU [GIARD2010] (NP2) à 95,6 % spécifiquement pour les tumeurs multifocales (vs 98 % pour les tumeurs unifocales) dans une analyse secondaire de l'étude prospective AMAROS [DONKER2013] (NP3).

Ce taux de détection était de 83,1 % et 96 % pour les tumeurs multifocales ou multicentriques dans une revue systématique [MOSBAH2015] (NP4) et dans une méta-analyse (sur données publiées) [MOODY2012] (NP4), et de 100 % dans l'étude rétrospective de Gentilini *et al.* pour les cancers du sein multiples ( $\geq 2$  foyers infiltrants dans 2 quadrants différents, ou dans le même quadrant mais séparés d'au moins 50 mm) [GENTILINI2011] (NP4).

### 2.4.2 TAUX DE FAUX NEGATIFS (FN) (TABLEAU 29)

Avant de présenter le taux de FN en cas de lésions multiples, il convient de rappeler que le taux de FN de la procédure du GS en cas de lésion unique variait entre 7,8 % et 16,7 % dans deux études [ZAVAGNO2008] (NP2) [MARTIN2005] (NP3).

Pour les tumeurs multiples, le taux de FN était de 7,7 % dans une méta-analyse (sur données publiées) [MOODY2012] (NP4) et de 8,2 % dans une revue systématique [MOSBAH2015] (NP4). Ce taux s'élevait à 13,6 % [7 % - 20 %] dans l'étude prospective multicentrique IGASSU [GIARD2010] (NP2), incluse dans les 2 revues citées précédemment. Cette étude IGASSU intégrait 211 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant multiple synchrone, cN0 ; l'identification du GS était effectuée par techniques combinées (colorimétrique et radio-isotopique) dans 61,6 % des cas avec injection subaréolaire, et un curage axillaire était réalisé systématiquement.

Il est à noter que :

- dans la revue systématique de Mosbah *et al.*, le taux de FN s'élevait à 12,3 % si l'on ne considérait que les 10 études prospectives (Tableau 28), dont l'étude IGASSU (et 8,2 % sur l'ensemble des 26 études). Il faut préciser que les études de cette revue étaient très hétérogènes (définitions de la multifocalité et de la multicentricité différentes, populations également différentes avec certaines études qui avaient inclus des patientes après chimiothérapie néoadjuvante) [MOSBAH2015] (NP4) ;

**Tableau 28 : Résultats des 10 études prospectives avec CA systématique de la revue systématique de Mosbah *et al.* [MOSBAH2015]**

Études	Nombre de cas	Taux de détection	Taux de faux négatifs
Bergkvist et Frisell, 2005	56 MF	-	21,1 %
Schrenk et Wayand, 2001	19 MC	100 %	0 %
Van la Parra et al., 2014	30 MC	100 %	0 %
<b>Giard et al., 2010</b>	<b>211 multiples</b>	<b>93,4 %</b>	<b>13,6 %</b>
Knauer et al., 2006	142 MC	91,5 %	4 %
Ferrari et al., 2006	12 MF, 19 MC	100 %	5,6 %
Layeeque et al., 2003	40 multiples	100 %	0 %
Madsen et al., 2007	24 multiples	91,6 %	29 %
Fearmonti et al., 2009	3 MF, 20 MC	100 %	16,7 %
Ozmen et al., 2002	21 MF	85,7 %	33,3 %
<b>TOTAL</b>	<b>597</b>	<b>94,8 %</b>	<b>12,3 %</b>

MF : multifocale ; MC : multicentrique

- dans la méta-analyse de Moody *et al.* (16 études, n = 932 patientes avec tumeur multifocale ou multicentrique), le taux de FN diminuait de 7,7 % à 6,3 % après exclusion des patientes qui avaient une contre-indication relative à la procédure du GS (définie dans l'étude par une taille tumorale > 50 mm, un ganglion palpable, un antécédent de chirurgie mammaire et une chimiothérapie néoadjuvante). Les limites de cette méta-analyse étaient l'hétérogénéité des études incluses et donc de la population, et la variabilité de la technique de détection du GS utilisée [MOODY2012] (NP4).

Par ailleurs, dans l'étude de Giard *et al.*, l'unique facteur clinicopathologique influençant le taux de FN était la localisation tumorale (externe *versus* les autres localisations : RR = 3,38 [IC95% = 1,11-11,54], p = 0,049 en

analyse univariée), et ce malgré le fait que la taille histologique totale médiane était plus petite pour ces tumeurs externes (17 mm *versus* 34 mm,  $p = 0,016$ ) [GIARD2010] (NP2).

**Tableau 29 : Taux de détection et de FN de la technique du GS en fonction du caractère multifocal/multicentrique**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	CA	Caractère multiple ou non	Taux de détection du GS	p	Taux de FN
GIARD2010 (NP2)	Prospective et multicentrique, n=211 ; cancers du sein infiltrants unilatéraux multiple, cNO	Systématique	Multiplés ( $\geq 2$ foyers infiltrants dans le même quadrant ou un quadrant différent)	93,4 %	NS	13,6 %
DONKER2013 (NP3)	Prospective, randomisée et multicentrique (sous-analyse de l'étude EORTC 10981-22023 AMAROS), n = 970 ; cancers du sein infiltrants		Unifocaux (678)	98 %		-
MOODY2012 (NP4)	Méta-analyse ; 16 études, n = 932 ; cancers du sein multifocaux ou multicentriques	Systématique	Multiplés (multifocales ou multicentriques)	96 %		7,7 %
MOSBAH2015 (NP4)	Revue systématique 26 études, n = 2 212 ; cancers du sein multifocaux, multicentriques ou multiples (données non séparées)	Systématique	Multiplés (multifocales et/ou multicentriques) : 26 études de la méta-analyse dont 10 études prospectives	83,1 % 94,8 %		8,2 % 12,3 %
GENTILINI2011 (NP4)	Rétrospective, n = 337 ; cancers du sein multiples, cNO	En cas de GS+	Multiplés ( $\geq 2$ foyers infiltrants dans 2 quadrants différents, ou dans le même quadrant mais séparés d'au moins 50 mm)	100 %		-

CA : curage axillaire ; FN : faux négatifs ; GS : ganglion sentinelle ; NS : non significatif

## 2.5. Fiabilité de la technique du GS en cas de tumeurs de grande taille ( $\geq 30$ mm) (Tableau 30)

L'étude reportant les résultats secondaires des premières patientes recrutées lors de l'essai de l'EORTC 10981-22023 AMAROS a montré un excellent taux de détection du GS (de 96,7 % à 98,5 %) dans le cas des tumeurs mesurant jusqu'à 30 mm et un bon taux pour celles mesurant de 30 mm à 50 mm (94,8 %). Le cas des 13 tumeurs > 50 mm était particulier : il s'agissait de tumeurs cT2 dont la taille s'est avérée plus grande que prévue à l'examen anatomopathologique (1 % de la population étudiée). Cette étude ne permet donc pas de renseigner sur les tumeurs de stade clinique T3 [STRAVER2010] (NP2).

L'étude de Bedrosian *et al.* a reporté des résultats concordants pour les tumeurs  $\geq 30$  mm : le taux de détection et le taux de FN du ganglion sentinelle étaient comparables à ceux de l'ensemble de la population de l'étude (> 20 mm) [BEDROSIAN2000] (NP3).

L'étude française de cohorte rétrospective et multicentrique de Houvenaeghel *et al.* a rapporté un taux de faux négatifs et une valeur prédictive négative (VPN) comparables entre les tumeurs de grandes tailles ( $\geq 30$  mm) et des tumeurs plus petites comprises entre 20 et 30 mm. En analyse multivariée, une taille tumorale comprise entre 20 mm et 30 mm était prédictive d'un taux plus élevé de FN (*versus*  $\leq 20$  mm : OR = 2,07,  $p = 0,017$ ), mais pas une taille tumorale  $\geq 30$  mm (*versus*  $\leq 20$  mm,  $p = 0,073$ ). Le groupe de travail souligne que le taux de FN pour ces tumeurs comprises entre 20 et 30 mm était relativement faible (3,5 %) et donc acceptable. Par ailleurs, un nombre de ganglions réséqués  $\leq 2$  était également un facteur prédictif de FN (*versus*  $> 2$  : OR = 2,0,  $p = 0,023$ ). Cette étude a été réalisée chez 12 415 patientes atteintes d'un cancer invasif du sein cT0-2 N0, dont le statut ganglionnaire a été déterminé par biopsie du GS [HOUVENAEGHEL2017] (NP4).

**Tableau 30 : Taux de détection et de faux négatifs de la technique du GS en fonction de la taille tumorale**

Référence	Type d'étude ; effectif ; caractéristiques du cancer	Taille tumorale (n)	Taux de détection du GS	p	Taux de FN	p	VPN
STRAVER2010 (NP2)	Prospective, randomisée et multicentrique (sous-analyse de l'étude EORTC 10981-22023 AMAROS) ; n = 1 953 ; cancer du sein infiltrant unifocal, cT ≤ 30 mm, cNo	≤ 10 mm (425)	96,7 %	< 0,001 (pT3 vs pT1)			
		> 10 mm et < 20 mm (1 029)	97,1 %				
		> 20 mm et < 30 mm (407)	98,5 %				
		> 30 mm et < 50 mm (58)	94,8 %				
		> 50 mm (13)	76,9 %				
BEDROSIAN2000 (NP3)	n = 103 ; cancer du sein ≥ T2	> 20 mm (103)	99 %		3 %		
		≥ 30 mm (56)	98 %		3 %		
HOUVENAEGHEL2017 (NP4)	Rétrospective et multicentrique ; n = 12 415 ; cancer du sein infiltrant cT0-2 N0	≤ 20 mm (10 566)			1,8 %		94 %
		> 20 mm et < 30 mm (1 101)	NA		[1-2,4]		[92,2-95,8]
		≥ 30 mm (748)			3,5 %		80,2 %
					[1,8-5,2]		[71,5-88,9]
					3,05 %	NS vs taille > 20 et < 30 mm	90 %
					[1,3-4,8]		[84,6-95,4]

FN : faux négatif ; GS : ganglion sentinelle ; NS : non significatif ; VPN : valeur prédictive négative

## 2.6. Fiabilité de la technique du GS après chirurgie mammaire antérieure hors récidive

Selon l'étude observationnelle, prospective et multicentrique GATA de Renaudeau *et al.*, une tumorectomie préalable n'affectait pas la fiabilité de la procédure du GS : le taux de détection du GS s'élevait à 85,5 %, avec en moyenne 1,9 ganglion réséqué. Le taux de FN était de 6,25 %, la sensibilité de 93,75 %, la spécificité de 100 % et la valeur prédictive positive de 99 %. Les 3 facteurs prédictifs d'échec de détection du GS retrouvés en analyse multivariée étaient :

- l'absence de méthode de détection combinée (OR = 9,34, p = 0,008) ;
- un délai inférieur à 36 jours entre les 2 interventions chirurgicales (OR = 4,28, p = 0,020) ;
- et une scintigraphie négative en préopératoire (OR = 4,12, p = 0,024).

L'injection du colorant et/ou du radio-isotope était majoritairement réalisée en périaréolaire. Cette étude a été réalisée chez 138 patientes ayant eu une chirurgie conservatrice du sein, sans diagnostic pré- ou peropératoire de carcinome infiltrant mais avec un examen histologique définitif en faveur de ce diagnostic [RENAUDEAU2016] (NP2).

## 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

En cas d'absence de suspicion clinique d'atteinte ganglionnaire (cN0), les survies globale et sans récidive, ainsi que le taux de récidive axillaire sont comparables, chez des patientes avec cancer T1-T2, après GS seul et après GS + CA (en cas de GS négatif (pN0)) (NP1). La morbidité à court et long termes est significativement moins élevée après une procédure de GS *versus* un CA (NP1), elle n'est cependant pas nulle après une procédure de GS (NP1). Ainsi, réserver le CA en cas de GS positif est une stratégie permettant de réduire la morbidité liée au CA, sans impacter la survie globale (NP1).

Concernant les tumeurs multiples (multifocales/multicentriques), selon les études, le taux de détection varie entre 83,1 % et 100 %. Le taux de faux négatifs est inférieur à 10 % dans une méta-analyse et une revue systématique comportant des limites méthodologiques (NP4) et est de 13,6 % dans une étude prospective (NP2). À noter que ces études ne distinguent pas les tumeurs multifocales des tumeurs multicentriques. Le groupe de travail rappelle l'importance de l'évaluation échographique axillaire systématique préopératoire en cas de lésions multiples, en raison du taux d'envahissement ganglionnaire plus élevé que pour les tumeurs unifocales, à taille tumorale équivalente (NP2).

Enfin, sur le peu d'études analysées, la taille tumorale, jusqu'à 50 mm, semble avoir peu d'impact sur la fiabilité de la procédure du GS, que ce soit sur le taux de détection (taille jusqu'à 50 mm) (NP2) et le taux de faux négatifs (taille  $\geq$  30 mm) (NP4).

Également, sur la base d'une seule étude, la réalisation d'une chirurgie mammaire antérieure hors récurrence ne semble pas avoir d'impact sur la fiabilité de la procédure du GS (NP2).

## 4. RECOMMANDATIONS

La technique du ganglion sentinelle est la technique chirurgicale de référence du creux axillaire recommandée pour les patientes cN0 (clinique et/ou radiologique) (**Grade A**) :

- sous réserve d'un bilan clinique et d'imagerie du creux axillaire, cette procédure chirurgicale axillaire peut être proposée pour des tumeurs unifocales  $\leq$  50 mm (**Grade B**) ou après réalisation d'une chirurgie mammaire antérieure (hors récurrence) (**Grade B**) ;
- pour les tumeurs multifocales ou multicentriques, une procédure du ganglion sentinelle peut être proposée en prenant en compte le risque d'atteinte ganglionnaire et le risque de faux négatifs qui semble plus élevé, lié aux caractéristiques tumorales (**Grade C**).

En cas d'échec de la technique du ganglion sentinelle, un curage axillaire est recommandé (**Avis d'experts**).

Le curage axillaire est recommandé d'emblée à toute patiente présentant une atteinte ganglionnaire clinique cN1 ou cN > 1 et confirmée par cytologie ou histologie, en dehors de critères particuliers (voir au-dessus) (**Grade A**).

Un curage axillaire est recommandé d'emblée pour les tumeurs localement avancées (T3-T4) et les tumeurs T4d, étant donné le risque d'atteinte ganglionnaire et l'absence de données de la littérature sur ces sous-groupes de patientes (**Avis d'experts**). Pour certaines lésions T3 ou T4b de petite taille (avec examens clinique axillaire, échographique axillaire normaux et bilan à distance normal), le ganglion sentinelle pourra être discuté en RCP (**Avis d'experts**).

La patiente doit être informée de la morbidité du curage axillaire et de celle du ganglion sentinelle qui, si elle est moindre, n'est pas nulle (**Grade A**).

Les indications de réalisation de la technique du ganglion sentinelle dans la situation d'indication de chimiothérapie néoadjuvante et de récurrence seront traitées dans des chapitres dédiés (en cours d'élaboration).

## QUESTION 4 : QUELLES SONT LES MODALITES DE DETECTION DU GANGLION SENTINELLE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères évalués/Types de traceurs	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Double détection isotopique et colorimétrique	4	[HE2016] [KIM2006] [KOUKOURAKI2009] [OREILLY2015]
Effets indésirables du colorant bleu	4	[BEZU2011] [HE2016] [KING2004] [OREILLY2015]
Nouveaux traceurs	6	[JI2017] [MOK2019] [PAPATHEMELIS2018] [SUGIE2017] [YUAN2018] [ZADA2016]
Site d'injection (superficiel, profond)	2	[AHMED2015] [RODIER2007]
Intérêt de la lymphoscintigraphie	5	[BRENOTROSSI2003] [HINDIE2012] [KIM2005] [KUEMMEL2019] [MORROW1981]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

La question des modalités de détection du ganglion sentinelle en cas de chimiothérapie néoadjuvante est traitée dans le chapitre 4 (Question 24).

Les méthodologies et résultats des études évaluant les taux de détection et de faux négatifs sont présentés dans les Tableau 91 et Tableau 92.

#### 2.2. Méthode combinée isotopique et colorimétrique (*versus* colorant bleu seul et/ou radio-isotope (RI) seul)

De façon générale, le RI utilisé dans les études suivantes était un nanocolloïde marqué au technétium (<sup>99m</sup>Tc), le colorant était le bleu patenté ou le bleu isosulfan.

En 2006, la revue systématique et méta-analyse de Kim *et al.* regroupant 8 059 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, a mis en évidence un taux d'identification du ganglion sentinelle (GS) de 96,35 % avec un faible taux de faux négatifs (FN) de 7,3 %. Les techniques utilisées dans les études intégrées étaient le colorant bleu seul, le radio-isotope seul ou les 2 combinés. La technique significativement associée au meilleur taux de détection et au taux de FN le moins élevé était la double détection (91,9 % et 7,0 %), *versus* le bleu seul (83,1 % et 10,9 %) et le radio-isotope seul (89,2 % et 8,8 %). De façon générale, l'utilisation du radio-isotope (51 études) permettait de réduire significativement le taux de FN (8 % *versus* 11 % dans les 18 études sans radio-isotope,  $p = 0,034$ ) [KIM2006] (NP3).

L'étude randomisée contrôlée de O'Reilly *et al.* conduite chez 667 patientes avec une lymphoscintigraphie positive ne montrait aucun avantage à l'ajout du colorant bleu (isosulfan) au RI, que ce soit pour la détection du GS, ou pour le nombre de GS réséqués [OREILLY2015] (NP2).

Cette étude a été intégrée dans la revue systématique de He *et al.*, qui a également posé la question de l'intérêt de l'ajout du colorant bleu (patenté, isosulfan ou bleu de méthylène) au radio-isotope au travers d'une revue systématique regroupant 15 462 patientes. La technique combinée permettait d'obtenir un taux de détection significativement plus élevé (OR = 2,03 [IC95% = 1,53-2,69],  $p < 0,05$ ), mais cet avantage n'était pas retrouvé dans les études avec forte proportion de lymphoscintigraphies positives ( $\geq 90$  %). Par ailleurs, l'association isotope-colorant n'a pas permis de réduire significativement le taux de FN *versus* RI seul (OR = 0,76 [IC95% = 0,44-1,29],  $p > 0,05$ ), le taux global (12 études) étant de 7,5 % [IC95% = 4,8-11,5] [HE2016] (NP3).



Enfin, la technique combinée a été comparée à la détection du GS par colorant bleu seul (isosulfan) : que ce soit pour des cancers invasifs de stade précoce (T1-2 N0) ou de stade plus avancé (T3-4 et/ou N+), le taux d'identification du GS était significativement supérieur avec la technique RI + bleu (99,3 % et 100 % *versus* 95,3 % et 93,3 % pour le bleu seul,  $p = 0,04$  et  $p = 0,02$ , respectivement en fonction du stade). Quant au taux de FN, ce dernier était comparable avec les 2 modalités de détection du GS. Cette étude monocentrique crétoise a inclus 501 patientes [KOUKOURAKI2009] (NP3).

### Effets indésirables du colorant bleu :

- dans la littérature, le taux de réactions allergiques au colorant bleu (patenté ou isosulfan) était compris entre 0,07 % et 2,7 % [OREILLY2015] (NP2) [HE2016, KING2004] (NP3) [BEZU2011] (NP4). Dans une étude, l'incidence des chocs anaphylactiques s'élevait à 0,6 % [OREILLY2015] (NP2) ;
- dans une étude prospective, les antécédents d'allergie n'étaient pas associés à un sur-risque d'allergie au bleu (allergies de grade 1 : 2,0 % *versus* 1,7 % en l'absence d'antécédents, non significatif) [KING2004] (NP3) ;
- la persistance d'un tatouage cutané supérieur à 3 mois était de 0,6 % dans une étude intégrant 342 patientes chez lesquelles le bleu (isosulfan) a été injecté [OREILLY2015] (NP2).

## 2.3. Nouveaux traceurs

### 2.3.1 TRACEUR MAGNETIQUE (DISPOSITIF MEDICAL, MARQUAGE CE)

La revue systématique avec méta-analyse de Zada *et al.* concluait à la non-infériorité du traceur magnétique par rapport à la technique standard (RI +/- bleu), les taux de détection s'élevant à 97,1 % [IC95% = 94,4-98,0] *versus* 96,8 % [IC95 = 94,2-99,0], non-infériorité  $p > 0,001$ . Les taux de faux négatifs étaient également comparables (10,9 % *versus* 8,4 %, non significatif). Cependant, le nombre de GS réséqués sur l'ensemble des 7 études poolées était significativement plus élevé avec le fer magnétique (1,9 *versus* 1,8, RD = 0,05,  $p = 0,003$ ). Concernant les effets indésirables, un phénomène de décoloration ou coloration brune de la peau a été évalué et reporté dans 4 études, avec un taux allant de 19 % à 47,3 %. Aucune étude n'a reporté d'artéfact à l'IRM comme effet indésirable, toutefois une des études a reporté un champ magnétique chez toutes les patientes ayant une décoloration cutanée, champ susceptible de causer des artéfacts en IRM [ZADA2016] (NP3).

La méta-analyse de Mok *et al.* incluant trente-cinq études (4 244 patientes), dont les sept incluses de Zada *et al.*, n'a également pas montré de différence significative du traceur magnétique par rapport à la technique RI +/- bleu en termes de performance de détection (RR = 0,99 [IC95% = 0,93-1,06] par rapport à la technique RI seule et RR = 1,01 [IC95% = 0,95-1,07] par rapport à la technique RI + bleu). En revanche, Mok *et al.* ont montré une détection du GS significativement meilleure avec traceur magnétique par rapport à l'utilisation du colorant bleu seul (RR = 1,09 [IC95% = 1,01-1,18]). Dans cette méta-analyse, les taux de faux négatifs n'étaient pas significativement différents selon ces trois techniques (traceur magnétique, RI, bleu seul). Les effets indésirables n'ont pas été évalués dans cette méta-analyse [MOK2019] (NP4).

Le groupe de travail précise que cette technique est peu utilisée en France, et doit encore être évaluée.

### 2.3.2 VERT D'INDOCYANINE (ICG)

#### 2.3.2.1 ICG *versus* RI +/- bleu

Tout d'abord, il est nécessaire de préciser que le vert d'indocyanine (ICG) est en cours d'évaluation et n'a actuellement pas d'AMM pour la détection des GS.

L'étude randomisée de Long *et al.* a démontré que la combinaison ICG + bleu était aussi efficace en termes de détection du GS que la combinaison standard RI + bleu (99,0 % *versus* 99,6 %, non significatif), sans accroître le taux de FN. Dans cette étude portant sur 471 femmes atteintes majoritairement de cancer du sein infiltrant de stade T1-2 et cN0, les auteurs soulignaient l'intérêt d'associer le bleu à l'ICG, en cas de section accidentelle du vaisseau lymphatique lors de la recherche du GS [YUAN2018] (NP2).

Ces résultats sont concordants avec ceux de la revue systématique avec méta-analyse (sur données publiées) de Sugie *et al.* qui a regroupé 12 études, dont 2 études randomisées contrôlées, soit 1 736 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, afin de comparer les performances diagnostiques du vert d'indocyanine *versus*

la méthode standard employant un radio-isotope. Les taux de détection étaient comparables, allant de 88,6 % à 100 % pour l'ICG *versus* 85 % à 100 % pour le RI, OR = 1,29 (modèles à effets fixes) et OR = 1,32 (modèles à effets aléatoires), non significatif. Le nombre de GS réséqués allait de 1,5 à 3,4 pour l'ICG *versus* 1,35 à 2,3 pour le RI (pas d'analyse statistique). En revanche, en considérant les 6 études évaluant le taux de détection des GS positifs, l'ICG était supérieur au RI (uniquement pour le modèle à effets fixes OR = 1,87 [IC95% = 1,00-3,49], non significatif pour le modèle à effets aléatoires). Une des limites de cette étude était le manque d'uniformité des modalités techniques employées pour l'injection d'ICG [SUGIE2017] (NP3).

La méta-analyse de Mok *et al.* qui incluait 35 études (dont 11 des 12 études de la méta-analyse de Sugie *et al.*), n'a pas montré de différence significative de l'ICG sur la performance de détection du GS, comparée au RI seul (RR = 1,03 [IC95% = 0,99-1,06]) ou combiné au colorant bleu (RR = 1,05 [IC95% = 0,96-1,14]) [MOK2019] (NP4).

L'étude rétrospective (n = 104) de Papatthemelis *et al.* a également montré l'équivalence entre l'ICG et le RI pour la détection des GS : sur les 220 GS détectés par la technique combinée ICG + RI, 97,7 % ont été identifiés grâce à l'ICG, et 78,2 % grâce à la sonde gamma. 21 patientes étaient pN+ : l'ICG a détecté les GS chez toutes ces patientes, tandis que le RI n'a détecté les GS que pour 20 d'entre elles [PAPATHEMELIS2018] (NP4).

Par ailleurs, comparée au colorant bleu seul, la méta-analyse de Mok *et al.* a montré un bénéfice significatif de l'ICG sur la performance de détection du GS (RR = 1,12 [IC95% = 1,07-1,16]) [MOK2019] (NP4).

### 2.3.2.2 ICG seul *versus* ICG + bleu

L'étude randomisée de Ji *et al.* a notamment mis en évidence que si l'ajout du bleu de méthylène à l'ICG n'optimisait pas le taux d'identification de GS (98,5 % *versus* 95,2 % sans bleu, non significatif), ce dernier permettait néanmoins d'augmenter le nombre de GS identifiés (3,8 *versus* 2,7, p = 0,000) tout en réduisant le temps moyen de détection de chaque GS (3,91 min *versus* 5,65 min, p = 0,000). Cette étude a été conduite chez 127 patientes atteintes d'un cancer du sein T1-3 cN0 [JI2017] (NP2).

## 2.4. Injection périaréolaire *versus* péri tumorale du RI (+/- du bleu)

Deux sites d'injection sont possibles, périaréolaire/subaréolaire (ou à la jonction aréolocutanée) et péri tumoral. Le groupe de travail souhaite préciser les avantages théoriques associés à chaque site :

- l'injection subaréolaire permet une plus grande reproductibilité, un taux plus élevé de radioactivité au niveau du ganglion, moins de gêne pour la détection scintigraphique et peropératoire lorsque la tumeur est située dans le quadrant supéro-externe ;
- l'injection péri tumorale donne en théorie un meilleur reflet du drainage de la tumeur et surtout c'est la technique qui permet le mieux d'identifier la présence de voies de drainage autres qu'axillaire, et notamment vers la chaîne mammaire interne.

L'essai français randomisé FRANSENODE de Rodier *et al.*, réalisé chez 449 patientes, a permis de valider l'injection périaréolaire de la technique combinée, en mettant en évidence un taux de détection identique à l'injection péri tumorale (99,11 %, détection peropératoire du bleu et/ou avec sonde de détection). En revanche, le taux de concordance bleu/chaud était significativement plus élevé avec l'injection périaréolaire qu'avec l'injection péri tumorale (95,6 % *versus* 91,5 %, p = 0,08), tout comme le nombre médian de GS détectés par la sonde (1,9 *versus* 1,7, p = 0,02) [RODIER2007] (NP2).

Ces résultats sont concordants avec ceux de la revue systématique avec méta-analyse (sur données publiées) de Ahmed *et al.* (intégrant l'essai FRANSENODE) qui a démontré que les deux modalités d'injection, superficielle et profonde, du RI (avec ou sans bleu) permettaient un taux de détection de GS axillaire similaire, que ce soit par lymphoscintigraphie ou par détection peropératoire. De la même façon, le taux de détection peropératoire du GS avec le bleu était équivalent entre injection superficielle et péri tumorale. La seule différence significative concernait la détection des GS extra-axillaires par lymphoscintigraphie, et était en faveur de l'injection péri tumorale (p < 0,001). À noter que la méta-analyse intégrait 13 études dont seulement 2 études randomisées [AHMED2015] (NP3).

## 2.5. Intérêt de la lymphoscintigraphie et de ses techniques (méthodes planaires *versus* tomographiques)

### 2.5.1 INTERET DE LA LYMPHOSCINTIGRAPHIE

Le groupe de travail a souligné l'intérêt de la lymphoscintigraphie. Elle permet, en effet, de se préparer aux situations inattendues (ganglions multiples, localisation inhabituelle du ganglion...). Elle permet de repérer un ganglion de la CMI dans environ 20 % des cas (si injection péri-tumorale) [HINDIE2012] (NP2). Également, en fournissant au chirurgien une cartographie du nombre et de l'emplacement des GS, le repérage lymphoscintigraphique préopératoire peut permettre de mieux orienter l'incision et de réduire l'étendue de la dissection dans certains cas (réalisation de la lymphoscintigraphie dans la même position que l'intervention chirurgicale). Son utilisation semble ainsi s'accompagner d'un gain supplémentaire en diminuant la morbidité en comparaison avec la seule utilisation de la sonde comme le montre l'article de Kim *et al.* (douleur, engourdissement/paresthésie) [KIM2005] (NP4).

Concernant la détection des GS, une étude randomisée, multicentrique réalisée chez 1 163 patientes cNO n'a pas mis en évidence de bénéfice à réaliser une lymphoscintigraphie préopératoire : le nombre moyen de GS détectés par patiente était comparable avec et sans repérage lymphoscintigraphique préopératoire (2,21 GS *versus* 2,26 GS, borne unilatérale de l'IC95% inférieure au seuil de non-infériorité). La limite de cette étude est qu'elle n'a évalué ni le taux de faux négatifs (pas de curage axillaire systématique), ni la morbidité après prélèvement des GS, avec et sans lymphoscintigraphie. En outre, elle ne distingue pas les localisations des GS (axillaires, non axillaires), et ne peut donc évaluer l'intérêt de la lymphoscintigraphie en cas de drainage mammaire interne [KUEMMEL2019] (NP3).

Il faut cependant rappeler qu'un envahissement ganglionnaire isolé dans la CMI est relativement faible (5 % à 10 % dans une analyse rétrospective menée chez 7 070 patientes) [MORROW1981] (NP4).

Cela étant, l'absence de visualisation d'un ganglion sentinelle en lymphoscintigraphie semble être une information utile, comme le montre l'étude de Brenot-Rossi *et al.* : l'envahissement ganglionnaire était de 31,6 % (n = 105/332) pour l'ensemble de la série et de 63 % (n = 19/30) pour le sous-groupe de patientes pour lequel la lymphoscintigraphie ne permettait pas de visualiser le ganglion (lorsque le GS est macroscopiquement envahi, il n'est plus en mesure de capter le radiotraceur) [BRENOTROSSI2003] (NP4).

### 2.5.2 LA SPECT-CT (METHODE TOMOGRAPHIQUE) EST-ELLE NECESSAIRE OU LA METHODE PLANAIRE EST-ELLE SUFFISANTE ?

Concernant la technique de scintigraphie, le groupe de travail a souhaité préciser l'intérêt de la méthode tomographique. L'utilisation des gamma caméras équipées d'un scanner « SPECT-CT » permet de réaliser des images tomographiques dans l'espace, couplées à des images TDM de repérage. Cette technique pourrait améliorer les performances de la technique du ganglion sentinelle notamment dans les tumeurs de la sphère ORL, pour le cancer du col utérin, etc... En revanche, l'intérêt pour le cancer du sein en pratique courante est plus limité. Elle augmente le délai de l'examen et l'exposition aux radiations ionisantes. Il est préférable de la réserver aux situations difficiles, où l'imagerie planaire ne permet pas de localiser correctement le ganglion sentinelle.

## 3. CONCLUSIONS DE LA LITTERATURE

La double détection radio-isotope + bleu patenté est associée à un taux de détection des GS plus élevé (91,9 % à 100 %) et un taux de faux négatifs plus faible (6 % à 7 %), comparé à chacun de ces traceurs utilisé seul (NP3). En revanche, en cas de lymphoscintigraphie positive, l'ajout du colorant n'apporte aucun bénéfice en termes de taux de détection (NP3).

Concernant l'intérêt de la lymphoscintigraphie, le groupe de travail estime qu'elle peut apporter des informations utiles (comme la présence de voies de drainage autres qu'axillaire, et notamment vers la chaîne mammaire interne). L'absence de visualisation d'un GS en lymphoscintigraphie est également une information utile, *a fortiori* si la détection colorimétrique n'est pas systématique (NP4).

Le taux de réactions allergiques au colorant bleu (patenté ou isosulfan) est compris entre 0,07 % et 2,7 % (NP3) et l'incidence des chocs anaphylactiques atteint 0,6 % dans une étude (NP2).

Le groupe de travail précise que, du fait du manque de données pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique, l'utilisation du bleu patenté est déconseillée pendant la grossesse. La recherche du GS par la technique isotopique est, quant à elle, validée en raison de la balance bénéfices/risques.

Selon une étude randomisée et une méta-analyse, l'injection périaréolaire (superficielle) de radio-isotope (+/- bleu patenté) permet d'atteindre un taux de détection comparable à celui d'une injection péri-tumorale (profonde) (NP2).

Concernant les alternatives, le traceur magnétique est non-inférieur à la double détection (en termes de taux de détection et de taux de faux négatifs), et supérieur au colorant bleu seul selon plusieurs méta-analyses (NP3). La persistance intramammaire du traceur magnétique est à l'origine d'une dermopigmentation résiduelle dans 19 % à 47,3 % des cas (NP3), et pourrait causer de potentiels artéfacts lors d'IRM mammaires réalisées ultérieurement. Le groupe de travail ajoute que cette technique est peu utilisée en France et doit encore être évaluée.

Quant au vert d'indocyanine, ce dernier n'a actuellement pas d'AMM pour la détection des ganglions sentinelles.

## 4. RECOMMANDATIONS

La détection par radio-isotopes technétiés, associée ou pas au bleu patenté, est recommandée (**Grade C**).

L'injection peut être périaréolaire ou péri-tumorale (**Grade B**).

La lymphoscintigraphie planaire est la technique de scintigraphie recommandée en première intention (**Avis d'experts**).

Le marquage cutané systématique n'est pas recommandé (**Avis d'experts**).

En cas de lymphoscintigraphie blanche, il est recommandé de rechercher à la sonde gamma au bloc opératoire un éventuel signal. En l'absence de signal percutané, une injection de bleu patenté est recommandée (sauf contre-indication allergique). En l'absence de ganglion sentinelle identifié par la double technique, un curage axillaire est recommandé (**Avis d'experts**).

En cas de lymphoscintigraphie positive ou de détection d'un signal au bloc opératoire, l'injection systématique de bleu n'est pas obligatoire en raison du risque allergique (**Grade C**).

## QUESTION 5 : QUELLES SONT LES INDICATIONS D'ANALYSE EXTEMPORANEE DU GANGLION SENTINELLE ET LES MODALITES D'ANALYSE (EXTEMPORANEE ET RESULTAT DEFINITIF) ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Indications et modalités d'analyse extemporanée		
Analyse histologique de coupes congelées	4	[HOEN2016] [LIU2011] [LOMBARDI2018] [PETROPOULOU2017]
Analyse cytologique	5	[FALLER2011] [HOWARDMCNATT2011] [PEREZSANCHEZ2010] [PETROPOULOU2017] [PETURSSON2018]
Technique de biologie moléculaire (RT-pCR)	1	[SHI2018]
Modalités d'analyse histologique définitive	1	[WEAVER2011]

### 2. SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

#### 2.1. En préambule

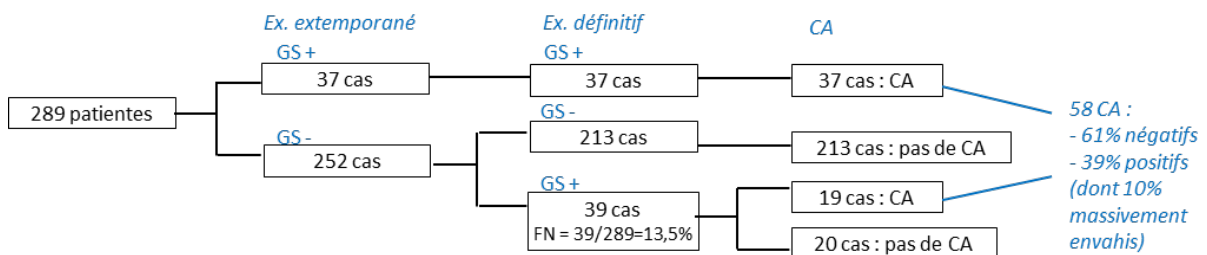
Le principal intérêt de l'analyse extemporanée du ganglion sentinelle (GS) était de permettre la réalisation d'un curage axillaire dans le même temps opératoire, en cas de résultat positif de l'analyse extemporanée. Dans un contexte de désescalade chirurgicale où les indications du curage axillaire sont limitées (cf. Question 6), notamment après les résultats des études ACOSOG Z0011 et IBCSG 23-108, l'intérêt de l'examen extemporané semble lui aussi limité.

Les méthodologies et résultats des principales études citées ci-dessous sont synthétisés dans le Tableau 93.

#### 2.2. Indications et modalités d'analyse de l'examen extemporané du GS

##### 2.2.1 ANALYSE HISTOLOGIQUE DE COUPES CONGELEES (TABLEAU 31)

L'étude française rétrospective monocentrique de Hoen *et al.*, réalisée chez 293 patientes avec une tumeur pT1-2, a montré un apport limité de l'examen extemporané, qui a mis en évidence 48,7 % des GS envahis (37/76), avec un taux de faux négatifs de 13,5 % (cf. schéma ci-dessous). L'analyse extemporanée a permis un changement bénéfique dans le traitement chirurgical (curage axillaire dans le même temps opératoire) dans 12,8 % des cas seulement. En moyenne 2,2 GS et 0,2 ganglions non sentinelles ont été prélevés par le chirurgien [HOEN2016] (NP4).



Concernant la sensibilité pour la détection des micro/macrométastases, deux études ont mis en évidence la moindre sensibilité de l'analyse extemporanée par coupes congelées pour détecter les micrométastases *versus* les macrométastases :

- 40 % *versus* 94 % ( $p < 0,0001$ ) dans la méta-analyse de Liu *et al.*, regroupant 47 études (13 062 patientes au total), le taux de GS positif était de 32 % [LIU2011] (NP4) ;
- 19 % *versus* 75 % dans l'étude de Lombardi *et al.*. De façon globale, la faible sensibilité de l'analyse extemporanée par coupes congelées (53,7 %) serait à l'origine d'une chirurgie axillaire différée chez environ 12 % des patientes. La taille tumorale, la taille totale des métastases, le type histologique lobulaire et le statut RO+ étaient significativement associés au risque de faux négatifs lors de cette analyse extemporanée [LOMBARDI2018] (NP4).

### 2.2.2 ANALYSE CYTOLOGIQUE (EMPREINTE PAR APPPOSITION OU GRATTAGE) (TABLEAU 31)

De façon concordante, l'étude rétrospective de Faller *et al.* a également rapporté un taux de faux négatifs élevé de l'examen extemporané cytologique : 18,3 %. La sensibilité était faible (39,6 %), notamment en cas de micrométastases. La spécificité, VPP, VPN étaient quant à elles relativement élevées, respectivement de 100 %, 100 % et 88,7 %. Le taux de ré-intervention pour curage axillaire était de 15,4 % avec examen extemporané et 16,1 % sans examen extemporané, non significatif. Cette étude a été réalisée chez 187 patientes avec une tumeur cT1 N0 [FALLER2011] (NP4).

#### 2.2.2.1 En fonction du type histologique

La sensibilité de l'analyse extemporanée par cytologie apparaissait plus élevée (68,6 %) dans une analyse rétrospective plus récente comprenant 1 227 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant T1-3 cN0, et dont l'objectif était d'analyser cette dernière en fonction du type histologique. La sensibilité était comparable : 69,7 % pour le carcinome infiltrant de type non spécifique et 73,7 % pour le lobulaire, non significatif. Il est intéressant de noter que la sensibilité de cette méthode d'examen extemporané a augmenté durant la période de l'étude : 56,3 % en 2003 *versus* 83,1 % en 2008 [PETURSSON2018] (NP4).

Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude rétrospective de Howard-McNatt *et al.*, qui a rapporté un même niveau de sensibilité de l'analyse extemporanée par cytologie entre carcinome lobulaire (71 %,  $n = 67$ ) et carcinome de type non spécifique (70 %,  $n = 940$ ). De la même façon que pour l'étude précédente, la sensibilité de détection de cette technique s'est accrue entre 2004 et 2011, pour les 2 types histologiques (52 % et 53 % en 2004, *versus* 71 % et 70 % en 2011) [HOWARDMCNATT2011] (NP4).

#### 2.2.2.2 Sensibilité pour la détection des micro/macrométastases

Pérez-Sánchez *et al.* ont démontré une moins bonne sensibilité de détection de l'analyse cytologique par empreinte pour les micrométastases *versus* les macrométastases (73,6 % pour micro/macrométastases *versus* 82,3 % pour les macrométastases). Cette analyse a été réalisée chez 110 patientes (179 GS prélevés) atteintes d'un cancer de stade I à II et cN0 [PEREZSANCHEZ2010] (NP3).

#### 2.2.2.3 Cytologie *versus* coupes congelées

Petropoulou *et al.* ont prospectivement comparé les méthodes d'analyse extemporanée chez 60 patientes atteintes d'un cancer infiltrant T1-3 cN0, chaque GS étant analysé par cytologie, coupes congelées et immunohistochimie. L'analyse cytologique était légèrement plus sensible que les coupes congelées (90 % *versus* 80 %), la spécificité étant de 100 % pour les 2 techniques [PETROPOULOU2017] (NP3).

### 2.2.3 ANALYSE PAR BIOLOGIE MOLECULAIRE (TYPE RT-PCR, AMPLIFICATION D'ACIDE NUCLEIQUE) (TABLEAU 31)

Évaluant les performances diagnostiques de la technique OSNA (One-Step Nucleic acid Amplification), la méta-analyse de Shi *et al.* a rapporté une sensibilité et une spécificité élevées (90 % et 96 %, respectivement),

également pour la détection des macrométastases (85 % et 98 %, respectivement). Ces données poolées portaient sur l'analyse de 6 491 ganglions (18 études prospectives) de façon générale, et 4 930 ganglions (12 études) pour l'analyse des macrométastases [SHI2018] (NP3).

**Tableau 31 : Performances diagnostiques des différentes techniques d'analyse extemporanée**

Référence	Effectif	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Chirurgie axillaire différée
<b>Performances diagnostiques de l'examen extemporané par coupes congelées</b>						
LIU2011 (NP4)	n = 13 062	73 % Macrom : 94 % Microm : 40 %, p < 0,0001	100 %	-	-	
LOMBARDI2018 (NP4)	n = 1 226	53,7 % Macrom : 75 % Microm : 19 %	-	-	-	12 %
PETROPOULOU2017 (NP3)	n = 60	80%	100 %	100 %	96,15 %	
<b>Performances diagnostiques de l'examen extemporané par cytologie</b>						
PETURSSON2018 (NP4)	n = 1 227	68,6 %	99,8 %	-	-	
FALLER2011 (NP4)	n = 187	39,6 %	100 %	100 %	88,7 %	15,4 %
PETROPOULOU2017 (NP3)	n = 60	90 %	100 %	100 %	98 %	
PEREZSANCHEZ2010 (NP3)	n = 110	70 % Macrom : 82,3 % Micro/macrom : 73,6 %	100 %	100 %	92,1 %	
HOWARDMCNATT2011 (NP4)	67 lobulaires 940 TNS	71 % 70 %	100 % 98 %	- -	- -	
<b>Performances diagnostiques de l'examen extemporané par biologie moléculaire (OSNA)</b>						
SHI2018 (NP3)	6 491 GG 4 930 GG	90 % Macrom : 85 %	96 % Macrom : 98 %			

GG : ganglion ; macrom : macrométastase ; microm : micrométastase ; TNS : de type non spécifique ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

### 2.3. Modalités d'analyse histologique définitive : intérêt de l'immunohistochimie (IHC)

L'étude de Weaver *et al.* a montré que l'analyse supplémentaire par coupes sériées sur 2 niveaux espacés de 500 µm et immunohistochimie permettait de détecter des métastases occultes non vues après analyse initiale chez 15,9 % des patientes : il s'agissait essentiellement de cellules isolées (+ 11,1 %) et de micrométastases (+ 4,4 %). Cette étude a été réalisée chez 3 887 patientes avec un GS initialement négatif, et pour lesquelles le matériel a pu être revu [WEAVER2011] (NP3).

## 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

### Indications de l'examen extemporané

Le groupe de travail a rappelé que :

- l'examen extemporané du GS a un intérêt si l'indication d'un curage dans le même temps opératoire a été posée préalablement, en cas de positivité de ce GS :

- en cas de mastectomie avec ou sans reconstruction mammaire, la connaissance d'un GS positif macrométastatique doit impliquer la réalisation d'un complément par chirurgie axillaire ou par radiothérapie axillaire (cf. Question 6) ;
- en cas de traitement néoadjuvant, lorsque le GS est réalisé après la chimiothérapie néoadjuvante, la réalisation d'un curage axillaire complémentaire est recommandée en cas de GS positif (cf. Question 24).
- en revanche, la découverte d'un GS positif macrométastatique unique lors de l'examen extemporané en cas de traitement conservateur n'est plus une indication systématique de curage axillaire (cf. Question 6).

### Modalités de l'examen extemporané

L'examen extemporané par biologie moléculaire (RT-pCR) présente une sensibilité élevée (90 % pour l'ensemble des GS, et une sensibilité de 85 % pour les macrométastases) (NP3).

La sensibilité de l'examen extemporané par coupes congelées varie de 53,3 % à 80 % selon les études, et est encore plus faible pour la détection des micrométastases (19 % à 40 %) (NP4).

La sensibilité de la technique par cytologie varie quant à elle de 39,6 % à 90 % suivant les études. Cette sensibilité ne semble pas varier en fonction du type histologique (NP4).

Concernant l'analyse définitive, associer une analyse immunohistochimique à la technique par coloration à l'hématoxyline éosine permet essentiellement de détecter plus de cellules isolées (+11,1 %) et de micrométastases (+4,4 %) (NP3). Cela n'a que peu d'impact sur le traitement axillaire, au vu des indications de ce dernier (cf Question 6).

## 4. RECOMMANDATIONS

La réalisation d'un examen extemporané du ganglion sentinelle n'est plus systématique en cas de traitement conservateur pour les tumeurs cT0-T2 N0 clinique et radiologique hors contexte particulier (contre-indiquant de multiples anesthésies) (**Avis d'experts**).

Cet examen est recommandé, si possible, dans toutes les situations où un curage axillaire est recommandé si le ganglion sentinelle est positif : critères d'exclusion de l'essai ACOSOG Z0011, traitements néoadjuvants sans atteinte ganglionnaire initiale (**Avis d'experts**).

En cas de mastectomie, un examen extemporané est recommandé uniquement si un curage axillaire est envisagé en cas de ganglion positif, l'alternative étant la radiothérapie axillaire (**Avis d'experts**).

Les techniques d'analyse suivantes sont recommandées (**Grade C**) :

- pour l'examen extemporané : analyse histologique, empreintes cytologiques ou RT-pCR ;
- pour l'examen définitif : analyse histologique standard (coloration à l'hématoxyline éosine) avec coupes sériées, l'analyse immunohistochimique est facultative.



## QUESTION 6 : QUEL TRAITEMENT DE L'AISELLE RECOMMANDER APRES GANGLION SENTINELLE POSITIF ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Traitements évalués après ganglion sentinelle positif (GS+)	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
CA complémentaire <i>versus</i> abstention, données générales	7	[BONNEAU2015] [GALIMBERTI2018] [GIULIANO2017] [JAGSI2014] [LI2015] [SOLA2013] [WEAVER2011]
CA complémentaire <i>versus</i> abstention en cas de mastectomie	3	[FITZSULLIVAN2017] [GALIMBERTI2018] [JOO2019]
CA complémentaire <i>versus</i> radiothérapie ganglionnaire	4	[DONKER2014] [SAVOLT2017] [SCHMIDTHANSEN2016] [ZHAO2017]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

Geste chirurgical invasif engendrant une morbidité non négligeable, le curage axillaire a été abandonné en cas de ganglion sentinelle indemne de métastase. La revue de la littérature suivante a pour but de déterminer la place du curage axillaire (CA) complémentaire en fonction de l'envahissement du ganglion sentinelle (GS) (cellules isolées, micrométastases ou macrométastases). Les résultats des principales études randomisées ainsi que leurs critères d'inclusion sont présentés dans le Tableau 35.

La question de la réalisation d'un curage axillaire chez les patientes recevant une chimiothérapie néoadjuvante est traitée dans le chapitre 4 (cf. Question 24).

#### 2.2. CA complémentaire *versus* abstention en cas de GS micrométastatique(s) ( $\leq 2$ mm) (Tableau 35)

L'étude de non-infériorité prospective randomisée et multicentrique, de l'IBCSG 23-01 a comparé la survie sans récurrence à long terme (suivi de 10 ans), en cas de GS micrométastatique(s) ( $\geq 1$ , pN1mi) sans rupture capsulaire, avec CA complémentaire *versus* abstention de CA, chez 931 patientes atteintes d'un cancer du sein T1-2 ( $\leq 50$  mm) cN0. Le nombre médian de GS prélevés était de 2 dans le bras CA *versus* 1 dans le bras GS seul, et majoritairement 1 seul GS était envahi dans les 2 bras. Dans le bras avec CA complémentaire, il y avait 13 % d'envahissement ganglionnaire non sentinelle. 91 % des patientes ont eu une chirurgie conservatrice (CCS), 9 % une mastectomie. Concernant la radiothérapie :

- 97-98 % des patientes ont eu une radiothérapie adjuvante, dont 19 % une radiothérapie partielle peropératoire seule ;
- 6 % des patientes traitées par mastectomie ont eu une irradiation pariétale ;
- 5 % des patientes ont eu une radiothérapie axillaire (prohibée par le protocole de l'étude).

Parmi les patientes traitées par CCS, 7 (< 1 %) ont eu une récurrence axillaire dont 5 (71 %) étaient traitées par radiothérapie peropératoire. Parmi les patientes traitées par mastectomie, 2 % ont eu une récurrence axillaire.

La survie sans récurrence à 10 ans dans le bras abstention de CA était de 76,8 % [IC95% = 72,5-81,0] *versus* 74,9 % [IC95% = 70,5-79,3] dans le bras avec CA complémentaire (HR = 0,85 [IC95% = 0,65-1,11], HR < seuil 1,25). Le taux de récurrences axillaires ipsilatérales restait faible (2 % *versus* < 1 %, significativité non précisée). Cette étude n'avait pas la puissance pour prouver statistiquement l'hypothèse de non-infériorité de l'abstention de CA car le nombre de patientes initialement prévu pour atteindre la puissance désirée n'était pas atteint (n = 931 sur 1 960 prévu). Néanmoins, les résultats montrent que l'abstention de CA est non-inférieure au CA en termes de survie sans récurrence à 10 ans : 76,8 % *versus* 74,9 % [GALIMBERTI2018] (NP2).

De la même façon, l'étude randomisée de Sola *et al.* a montré que, en cas de GS micrométastatique, la procédure du GS seule permettait d'atteindre un même niveau de contrôle locorégional (taux de récurrence : 1 % *versus* 2,5 %, non significatif) et de survie sans récurrence, qu'avec un CA complémentaire. Cette étude randomisée multicentrique a inclus 233 patientes avec un cancer du sein infiltrant de taille < 35 mm, cN0 M0, et donc pN1mi. La majorité d'entre elles a reçu un traitement conservateur et un traitement systémique (cf. Tableau 35). 89,7 % ont ainsi eu une radiothérapie mammaire totale par deux faisceaux tangentiels mammaires, l'irradiation par des faisceaux tangentiels hauts et un 3<sup>ème</sup> faisceau tangentiel n'était pas autorisée. Comme pour l'étude de l'IBCSG 23-01, le nombre initialement prévu de patientes pour atteindre la puissance désirée n'était pas atteint (n = 352 prévu) [SOLA2013] (NP2).

Concernant l'impact de métastases occultes après GS, une analyse de l'essai du NSABP-B32 a permis de confronter les résultats des patientes pour lesquelles des métastases occultes ont été détectées après un GS initialement négatif (15,9 % des 3 887 patientes pour lequel le matériel a pu être revu), essentiellement des cellules isolées et des micrométastases (11,1 % de cellules isolées, 4,4 % de micrométastases et 0,4 % de macrométastases). Pour ces patientes, la différence en termes de survie globale à 5 ans était relativement faible par rapport à celles sans aucune métastase détectable : 94,6 % *versus* 95,8 % [WEAVER2011] (NP3).

### **2.3. CA complémentaire *versus* abstention de CA en cas d'envahissement métastatique limité du GS (1 à 2 GS envahis, micro ou macrométastatiques) et traitement conservateur (Tableau 35)**

Avec un suivi de 10 ans également, l'étude de non-infériorité randomisée et multicentrique ACOSOG Z0011 de Giuliano *et al.*, a montré que les résultats en termes de récurrence régionale et de survie étaient comparables dans les 2 bras : 1 seule récurrence régionale a été reportée dans le bras abstention de CA (*versus* 0 dans le bras CA, non significatif), la survie sans récurrence à 10 ans était de 80,2 % dans le groupe GS seul *versus* 78,2 % avec CA (p = 0,32). La survie globale était également non-inférieure dans le groupe abstention de CA (86,3 % [IC95% = 82,2-89,5] *versus* 83,6 % [IC95% = 79,1-87,1] avec CA, HR = 0,85 [IC95% = 0,1-1,16], HR < seuil 1,3). Il est cependant à noter que la puissance désirée n'a pas été atteinte, faute d'un nombre d'inclusions suffisant [GIULIANO2017] (NP2).

Par ailleurs, en analyse multivariée, la présence de macrométastases dans le GS n'impactait pas la survie globale (HR = 1,01 [IC95% = 0,66-1,54], p = 0,97).

Cette étude a inclus 856 patientes T1-T2 (≤ 50 mm) cN0, avec 1 ou 2 ganglions sentinelles métastatiques, ayant eu une chirurgie conservatrice et radiothérapie mammaire, et un traitement systémique (> 96 %). Le nombre médian de ganglions prélevés s'élevait à 17 dans le groupe CA complémentaire et 2 dans le groupe GS seul. Le nombre médian de GS envahis était de 1 dans les 2 groupes. Concernant l'envahissement ganglionnaire non sentinelle dans le bras CA, des macrométastases ont été rapportées chez 27,3 % des patientes.

Ainsi, l'exérèse du GS seul permettait un bon contrôle locorégional, non-inférieur au CA complémentaire en cas de GS+ pour ces patientes sélectionnées selon les critères de cette étude ACOSOG Z0011 : c'est-à-dire chirurgie conservatrice avec radiothérapie mammaire totale, traitement systémique et 1 à 2 GS+, sans rupture capsulaire macroscopiquement visible. Ce dernier critère, souvent traduit à tort en « rupture capsulaire », correspond plus précisément à l'absence de rupture capsulaire visible à l'œil nu par l'anatomopathologiste.

Cependant, ces résultats doivent être considérés avec précaution, en raison des limites méthodologiques importantes de cet essai, notamment :

- un arrêt prématuré en raison du nombre d'inclusions insuffisant (891 sur 1 900 inclusions planifiées, 115 centres), ne permettant pas d'atteindre la puissance souhaitée ;
- des déséquilibres entre les groupes comparés : notamment, proportion plus importante de patientes qui ne présentaient aucun envahissement ganglionnaire (7 % contre 1 % ; non-respect d'un critère d'admissibilité), et de micrométastases (37,5 % et 44,8 %, p = 0,046) dans le groupe GS seul *versus* le groupe CA ;
- un manque d'informations relatives à l'étendue des champs d'irradiation. À ce propos, des données relatives à l'étendue des champs d'irradiation ont été publiées dans Jagsi *et al.* [JAGSI2014]. Parmi les 228 patientes dont les données de radiothérapie étaient disponibles, soit 27 % de la population de l'étude :

- 81,1 % ont eu une radiothérapie tangentielle seule. Chez les 142 patientes pour lesquelles la hauteur du champ tangentiel pouvait être évaluée (17 % de toute la cohorte), 51 % ont eu une irradiation tangentielle haute ;
- 18,9 % ont eu également une irradiation additionnelle au champ sus-claviculaire (3<sup>ème</sup> faisceau tangentiel), % comparable dans chacun des groupes.

Par ailleurs, Jagsi *et al.* ont également reporté que les patientes qui recevaient une radiothérapie ganglionnaire présentaient un envahissement ganglionnaire plus important (0-1, 2,  $\geq$  3) par rapport aux patientes irradiées au niveau du sein seul, ce qui pose la question de l'applicabilité des conclusions de cet essai ACOSOG Z0011 [JAGSI2014] (NP4).

#### **2.4. Méta-analyse : CA complémentaire *versus* abstention en cas de GS envahi (micro ou macrométastase) et traitement conservateur**

Une méta-analyse (sur données publiées) a intégré ces 3 études randomisées, avec 9 autres études cliniques comparant la morbidité, la survie et le taux de récurrence de la technique du GS seule (n = 26 870) *versus* un CA complémentaire (n = 130 575), chez des patientes avec un GS métastatique. Comme attendu, le CA était associé à une morbidité plus importante (paresthésie,  $p < 0,001$  ; lymphœdème,  $p < 0,001$ ) *versus* le GS seul. En termes de sécurité oncologique, cette méta-analyse confirmait les résultats des études citées précédemment : les survies globale et sans récurrence, ainsi que le taux de récurrence locorégionale ne différaient pas statistiquement dans les 2 groupes étudiés [LI2015] (NP3).

#### **2.5. CA complémentaire *versus* abstention en cas de 3 ganglions métastatiques ou plus (en dehors des critères ACOSOG donc) et traitement conservateur**

L'analyse rétrospective de la base de données du SEER de Bonneau *et al.* a montré qu'il n'y avait pas de différence significative en survie globale et survie spécifique entre CA complémentaire (n = 9 119) et GS seul (n = 402) chez des patientes ayant au moins 3 ganglions métastatiques. Dans l'analyse en sous-groupes (3 ganglions positifs *versus*  $\geq$  4 ganglions positifs), la seule différence était une survie spécifique significativement plus élevée après CA dans le groupe ayant 3 ganglions positifs ( $p = 0,02$ ). Pour le groupe avec  $\geq$  4 ganglions positifs, les survies globale et spécifique étaient comparables après CA et GS seul. Pour tenter d'expliquer ce résultat dans le groupe avec 3 ganglions envahis, les auteurs ont avancé un possible biais de classification, avec une sous-estimation du nombre de ganglions positifs dans le groupe GS seul.

Cette analyse a porté sur 9 521 patientes avec un cancer infiltrant T1-2 M0, et au moins 3 ganglions envahis (ganglions sentinelles et non sentinelles, dans le groupe CA), avec un suivi médian relativement court, de 31,6 mois. À noter que ces résultats sont à considérer avec précaution, car la stratégie thérapeutique de ces patientes avec un envahissement ganglionnaire important ( $\geq$  3 N+) dans cette base de données américaine n'est pas superposable avec la pratique française : 53,3 % des patientes étaient traitées par mastectomie, et 41 % des patientes n'étaient pas traitées par radiothérapie (avec significativement plus de patientes recevant une radiothérapie dans le bras CA *versus* GS (59,6 % *versus* 47,8 %,  $p < 0,001$ )). Dans le groupe GS seul (n = 402), plus de la moitié des patientes avaient eu une mastectomie (50,9 %) et plus de la moitié des patientes également n'avaient pas eu de radiothérapie (52,2 %) [BONNEAU2015] (NP4).

#### **2.6. Dans le cadre d'une mastectomie : CA complémentaire *versus* abstention en cas de GS métastatique**

Une étude randomisée évaluant l'impact d'une abstention de CA en cas de GS positif(s) chez des patientes avec un cancer unilatéral cT1-2 N0 traité par mastectomie est actuellement en cours (BOOG 2013-07).

En l'absence d'étude randomisée spécifiquement réalisée en cas de mastectomie, les résultats suivants proviennent de trois analyses comparant CA *versus* son abstention en cas de GS+ :

- l'analyse spécifique du sous-groupe traité par mastectomie de l'étude de l'IBCSG montrait que la survie sans récurrence à 10 ans était non-inférieure dans le bras GS seul par rapport au bras avec CA (HR = 0,45 [IC95% = 0,15-1,39], HR < seuil fixé à 1,25). Au vu des limites méthodologiques de cette étude (notamment le manque de puissance) et du faible nombre de patientes ayant eu une mastectomie (9 %, n = 44 dans le groupe GS seul et n = 42 dans le groupe CA), ces résultats sont à interpréter avec précaution [GALIMBERTI2018] (NP2) ;
- de même, l'étude rétrospective de Joo *et al.* chez 1 768 patientes pN1 (dont 92 % T1-2), traitées par mastectomie, n'a pas montré d'impact significatif à 10 ans du curage axillaire complémentaire sur la survie sans récurrence locorégionale, survie sans récurrence et survie globale, que ce soit en analyse multivariée ou sur score de propension [JOO2019] (NP4) ;
- l'analyse rétrospective d'une série du centre MD Anderson a montré que ni le taux de récurrence régionale, ni la survie globale à 10 ans n'étaient impactés par l'abstention de CA, et plus largement par l'abstention de traitement axillaire, chez des patientes sélectionnées (Tableau 32) : le groupe abstention de CA avait globalement un plus faible risque de récurrence (âge plus élevé, taille tumorale plus petite et moins d'invasions lymphovasculaires), et un envahissement du GS plus limité (moins de GS+, taille maximale des métastases inférieure avec 72 % de micrométastases et pas de rupture capsulaire), comparé au groupe pour lequel le GS a été complété par un CA. Les patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ont été exclues de l'analyse [FITZSULLIVAN2017] (NP4).

**Tableau 32 : Comparaison du taux de récurrences régionales et de la survie globale en fonction du traitement axillaire en cas de GS+ chez des patientes traitées par mastectomie [FITZSULLIVAN2017]**

Traitement axillaire	Abstention de CA (n = 70)		CA (n = 455)		p (comparaison des 4 groupes)
	Pas de RT (n = 58)	RT (n = 12)	pas de RT	RT	
Taux de récurrences régionales à 10 ans	3,8 %	0,0 %	1,6 %	1,8 %	0,45
Survie globale à 10 ans	87,9 %	81,8 %	86,0 %	67,6 %	0,111
<b>Caractéristiques clinicopathologiques significativement différentes</b>					
Age médian	57 ans		53 ans		0,03
Taille tumorale	20 mm		23 mm		0,002
Stade tumoral : % de T1	61 %		41 %		0,002
Invasion lymphovasculaire	27 %		42 %		0,007
Tumeurs multiples	25 %		36 %		0,04
Nbre médian de GS+ (intervalle)	1 (1-4)		1 (1-9)		< 0,0001
Taille médiane des métastases du GS	1,2 mm		4,0 mm		< 0,0001
Stade pN : % de pNm1	72 %		23 %		< 0,0001
Rupture capsulaire	4 %		24 %		< 0,0001

CA : curage axillaire ; GS : ganglion sentinelle ; RT : radiothérapie

## 2.7. CA complémentaire *versus* radiothérapie (RT) ganglionnaire en cas de GS envahi (Tableau 33 et Tableau 34)

Dans l'étude de non-infériorité européenne de l'EORTC 10981-22023 (AMAROS), 30 % des 4 806 patientes cN0 randomisées avaient au moins un ganglion sentinelle envahi, soit 1 425 patientes. Ces dernières ont reçu majoritairement un traitement conservateur (chirurgie + radiothérapie sein entier, 82 %) et un traitement systémique (90 %). À plus de 75 %, 1 seul ganglion sentinelle était envahi et il s'agissait d'un ganglion macrométastatique dans la majorité des cas (59 % et 62 % selon le groupe) (Tableau 33). L'objectif de cette étude était de comparer le contrôle régional après curage *versus* après irradiation ganglionnaire (50 Gy/25 fr, volume défini = 3 niveaux de la région axillaire et sus-claviculaire). Les résultats à 5 ans (survies globale et sans récurrence) étaient comparables dans les 2 bras (Tableau 33 et Tableau 34). Cette étude AMAROS, en raison du faible nombre de récurrences comparé aux hypothèses émises, était sous-dimensionnée et n'a pu répondre à l'objectif principal (non-infériorité du contrôle régional avec irradiation ganglionnaire *versus* curage) [DONKER2014] (NP1).

**Tableau 33 : Nombre de ganglions prélevés/envahis dans les 2 bras (patientes GS+) [DONKER2014]**

	Groupe Irradiation ganglionnaire (n = 744)	Groupe CA (n = 681)
Nombre médian de GS prélevés	2	2
Nombre médian de GS envahis	1	1
Atteinte du GS		
macrométastase	62 %	59 %
micrométastase	29 %	29 %
Nombre médian de ganglions prélevés après le GS	-	15

CA : curage axillaire ; GS : ganglion sentinelle

Pour information, l'actualisation des résultats de l'étude AMAROS a montré que les taux de récurrence axillaire à 10 ans n'ont pas augmenté par rapport aux taux à 5 ans : 1,82 % après irradiation ganglionnaire (*versus* 0,93 % dans le bras curage axillaire) (communication orale lors du SABCS 2018 non publiée).

L'étude de non-infériorité OTOASOR, également randomisée et multicentrique avait les mêmes objectifs et a inclus 474 patientes avec une tumeur cT ≤ 30 mm N0, traitées majoritairement par traitement conservateur (82 % dans le bras CA et 84 % dans le bras radiothérapie ganglionnaire) et ayant reçu un traitement systémique (> 60 %). Le nombre moyen de ganglions sentinelles envahis prélevés était de 1,36 dans le bras CA et 1,17 dans le bras RT ganglionnaire. Dans le groupe CA, en moyenne, 14,3 ganglions ont été prélevés, et 2,7 étaient positifs, la majorité étant macrométastatiques. Dans le groupe RT ganglionnaire, la majorité des GS positifs était également macrométastatique (60,4 %). À 8 ans, les résultats (taux de récurrence axillaire et survies) montraient que l'irradiation ganglionnaire était non-inférieure au CA. À noter que, dans l'étude OTOASOR, 23,3 % des patientes du groupe CA ont également eu une irradiation ganglionnaire (3 niveaux de la région axillaire et sus-claviculaire). Également, dans cette étude, les groupes n'étaient pas équilibrés, avec plus de patientes préménopausées (34 % *versus* 27 %, p = 0,095) et de pT2-3 (57 % *versus* 40 %, p = 0,003) dans le groupe CA [SAVOLT2017] (NP2).

Le Tableau 34 synthétise les résultats des taux de récurrence axillaire, et de survies sans récurrence (SSR) et globale (SG) de ces 2 études (AMAROS et OTOASOR).

**Tableau 34 : Taux de récurrence axillaire, SSR et SG à 5 et 8 ans, GS+ après irradiation ou CA [DONKER2014] [SAVOLT2017]**

Référence et type d'étude	Caractéristiques de l'étude	Résultats	Avec irradiation ganglionnaire (3 niveaux axillaires et sus-claviculaire)	Avec curage axillaire*	p
DONKER2014 (NP1)	- 1 seul GS+ prélevé : 78 % et 75 % - majorité de macrométastases (59 % et 62 %)	Taux de récurrence axillaire	1,19 %	0,43 %	- (Manque de puissance statistique)
Etude AMAROS	- bras CA : 15 ganglions prélevés - résultats à 5 ans	SSR SG	82,7 % 92,5 %	86,9 % 93,3 %	NS NS
SAVOLT2017 (NP2)	- bras CA : 14,3 ganglions prélevés, dont 2,7 positif, majorité de macrométastases - Bras RT ganglionnaire : Macrométa : 60,4 %, microméta : 33,5 %	Taux de récurrence axillaire	1,7 %	2,0 %	NS
Etude OTOASOR	- résultats à 8 ans	SSR SG	77,4 % 84,8 %	72,1 % 77,9 %	NS NS

\*+ irradiation ganglionnaire : chez 23,3% des patientes dans OTOASOR, et permise après CA si ≥ 4 ganglions atteints (1% des patientes) dans AMAROS

CA : curage axillaire ; GS : ganglion sentinelle ; macrométa : macrométastases ; microméta : micrométastases ; NS non significatif ; RT : radiothérapie ; SG : survie globale ; SSR : survie sans récurrence

Les résultats de ces deux études ont été combinés dans la méta-analyse de Zhao *et al.*, et dans la revue et méta-analyse de Schmidt-Hansen *et al.*. Ces méta-analyses ont inclus un petit nombre d'études (seulement 2 essais contrôlés randomisés (AMAROS et OTOASOR) dans Zhao *et al.* ; 5 essais contrôlés randomisés (dont IBCSG-23-01 et ACOSOG Z0011 ; AMAROS et OTOASOR) dans Schmidt-Hansen *et al.*). Chacune a inclus les résultats intermédiaires de l'étude OTOASOR (et non à 8 ans). Ces méta-analyses ont conclu à l'absence de différence en

termes de survie ou de récurrences entre GS seul *versus* GS + CA *versus* GS + irradiation ganglionnaire, tout en soulignant que la morbidité pouvait être augmentée avec le CA [SCHMIDTHANSEN2016, ZHAO2017] (NP2).

## **2.8. Morbidité après GS, CA et irradiation ganglionnaire**

### **2.8.1 APRES GS *VERSUS* CA**

Dans l'étude de l'IBCSG 23-01, après biopsie du ganglion sentinelle seule, le taux de lymphœdème reporté était de 4 % (*versus* 13 % avec curage) et le taux de neuropathies sensitives (tous grades) s'élevait à 13 % (*versus* 19 % avec curage) [GALIMBERTI2018] (NP2).

### **2.8.2 IRRADIATION GANGLIONNAIRE *VERSUS* CA**

L'étude de l'EORTC 10981-22023 (AMAROS) rapportait une incidence du lymphœdème à 5 ans significativement plus faible dans le bras irradiation ganglionnaire *versus* curage : 11 % *versus* 23 % ( $p < 0,0001$ ). Il est à noter que dans cet essai, le nombre moyen de ganglion était élevé, 15 en moyenne (de 12 à 20) [DONKER2014] (NP1).

De la même façon, l'étude OTOASOR a mis en évidence, à 1 an, un taux de lymphœdème, paresthésie, gonflement, douleur au bras, mobilité de l'épaule de 4,7 % avec irradiation ganglionnaire (*versus* 15,3 % avec curage) [SAVOLT2017] (NP2).

## **2.9. Modèles prédictifs du statut des ganglions non sentinelles**

Il existe plusieurs modèles prédictifs d'atteinte ganglionnaire résiduelle après un ganglion sentinelle positif (notamment le nomogramme du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, le score de Tenon et le score du MD Anderson). Leur intérêt semble limité dans un contexte de désescalade de la chirurgie axillaire en cas d'atteinte du GS.

**Tableau 35 : Résultats des principaux essais randomisés évaluant les bénéfices d'un CA après GS positif**

Caractéristiques des essais	ACOSOG Z0011 [GIULIANO2017] (NP2)	IBCSG 23-01 [GALIMBERTI2018] (NP2)	AATRM 048/13/2000 [SOLA2013] (NP2)	AMAROS [DONKER2014] (NP1)	OTOASOR [SAVOLT2017] (NP2)
Bras comparés	CA vs GS seul	CA vs GS seul	CA vs GS seul	CA vs RT ganglionnaire	CA vs RT ganglionnaire
n	856 (115 centres)	931 (27 centres)	233 (18 centres)	1 425 (34 centres)	474 (1 centre)
Suivi médian	9,3 ans	9,7 ans	5 ans	6,1 ans	8,08 ans (Suivi moyen)
<b>Critères d'inclusion</b>					
Tumeur	T1 T2 (≤ 50 mm) cNo	T1 T2 (≤ 50 mm) cNo	T < 35 mm cN0 M0	T ≤ 30 mm cNo	T ≤ 30 mm cNo
GS	1 à 2 GS+	≥ 1 GS+	NR	≥ 1 GS+	≥ 1 GS+
Envahissement du GS	- micrométastases (37,5 % et 44,8 %, p = 0,046) - macrométastases	cellules isolées et micrométastases	micrométastases	- cellules isolées (12 % et 10 %) - micrométastases (29 % dans les 2 bras) - macrométastases (59 % et 62 %)	- cellules isolées - micrométastases - macrométastases : majorité (75 % et 60,4 %)
<b>Caractéristiques des patientes / GG</b>					
Age (médian)	56 et 54 ans	54 ans	55,3 et 53,2 ans	56 et 55 ans	54,7 et 55,2 ans
Statut ménopausé	Majorité de patientes	56%	NR	60 % vs 56 %	66 % vs 73 %
Rupture capsulaire (RC)	Sans RC macroscopiquement visible	Sans RC	NR	NR	NR
Invasion lymphovasculaire	30,7 % vs 25,9 %	NR	22,3 % vs 20,7 %	NR	NR
Traitements	- CCS + RT mammaire adjuvante (81,1 % : RT tangentielle seule et 18,9 % : irradiation additionnelle au champ sus-claviculaire = violation des critères d'inclusion) - ttt systémique (> 96 %)	- CCS (91 %) + RT mammaire adjuvante (97–98 %, dont une RT partielle peropératoire seule : 19 %) - ou mastectomie (9 %, dont 6 % n = 5 RT pariétale) - RT ganglionnaire (violation des critères d'inclusion) : axillaire (5 % dans chaque bras) ; irradiation de la CMI (n = 2)	- CCS (92,3 %) + RT mammaire adjuvante (89,7 %, 2 faisceaux tangentiels mammaires) - ttt systémique	- Conservateur (> 80 %), ou mastectomie (17 % et 18 %) - ttt systémique (90 %) - groupe CA (n = 744) : au moins 10 GG, niveaux I et II - groupe RT ganglionnaire (n = 681) : 3 niveaux axillaires + sus-claviculaire	- Conservateur (> 80 %), ou mastectomie (18 % et 16 %) - ttt systémique (> 60 %) - groupe CA (n = 244) : au moins 10 GG, niveaux I et II - groupe RT ganglionnaire (n = 230) : 3 niveaux axillaires + sus-claviculaire
Nombre médians de GS prélevés	-	2 vs 1	NR	2, dans les 2 groupes	1,83 vs 1,95 (moyennes)
Nombre médian de GS envahis	1, dans les 2 groupes	1 dans 95 % et 96 % des cas	NR	1, dans les 2 groupes (majorité de macro)	1,36 vs 1,17 (moyennes)
Nombre médian de GG axillaires prélevés	17 vs 2	21 vs 2	NR	Après CA : 15	Après CA : 14,31 (moyennes)
Atteinte axillaire sur CA (bras CA)	27,3 % des patientes (macrométastases)	13 % des patientes	13 % des patientes	33 % des patientes	38,5 % des patientes

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Chapitre 2 : Chirurgie

Caractéristiques des essais	ACOSOG Z0011 [GIULIANO2017] (NP2)	IBCSG 23-01 [GALIMBERTI2018] (NP2)	AATRM 048/13/2000 [SOLA2013] (NP2)	AMAROS [DONKER2014] (NP1)	OTOASOR [SAVOLT2017] (NP2)
<b>Résultats</b>					
Survie globale	83,6 % vs 86,3 % ; <b>Non-inférieure à 10 ans</b>	88,2 % vs 90,8 % ; <b>NS à 10 ans</b>	NR	NS à 5 ans	NS à 8 ans
Survie sans récurrence	78,2 % vs 80,2 % ; <b>NS à 10 ans</b>	74,9 % vs 76,8 % ; <b>Non-inférieure à 10 ans</b>	NS à 5 ans	NS à 5 ans	NS à 8 ans
Nombre/Taux de récurrences régionales	Entre 5 et 10 ans : 0 récurrence régionale vs 1 ; <b>NS à 10 ans</b>	- 1 % vs 2 % (significativité non précisée) - patientes traitées par CCS : 7 (< 1 %) ont eu une récurrence axillaire : dont 5 (71 %) étaient traitées par RT peropératoire - patientes traitées par mastectomie : 2 % ont eu une récurrence axillaire	NR	0,43 % vs 1,19 %	2 % vs 1,7 %, NS

CA : curage axillaire ; CCS : chirurgie conservatrice du sein ; GG : ganglion ; GS : ganglion sentinelle ; NR : non reporté ; NS : non significatif ; pN0(i+) : cellules isolées ; RC : rupture capsulaire ; RT : radiothérapie ; ttt : traitement.



### 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

#### Abstention de CA *versus* CA

De façon générale, en cas de 1 à 2 GS positifs, les 5 grandes études randomisées mentionnées reportent un taux d'envahissement ganglionnaire axillaire après CA complémentaire allant de 13 % à 38,5 % (NP2).

Il a été montré que l'abstention de CA n'est pas délétère comparé à la réalisation d'un CA complémentaire, en termes de taux de récurrence axillaire et de survie (globale et sans récurrence) :

- en cas de GS micrométastatique, après 5 et 10 ans de suivi (NP2) ;
- en cas d'envahissement limité du GS, et selon les critères de l'étude ACOSOG Z0011 (traitement conservateur avec radiothérapie mammaire et traitement systémique, et 1 à 2 GS métastatique quelle que soit leur taille, sans rupture capsulaire macroscopiquement visible), après 10 ans de suivi (NP2).

Pour rappel, dans ces 2 études (ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01), la radiothérapie ganglionnaire complémentaire n'était pas prévue au protocole, mais dans l'essai ACOSOG Z0011, 18,9 % des patientes ont reçu cette irradiation ganglionnaire.

En synthèse, et malgré les limites méthodologiques de ces études, sans autre traitement axillaire que la procédure du GS en cas d'envahissement limité, le risque de récurrence axillaire est relativement faible (< 2 %), sans impact négatif sur la survie (recul de 10 ans) (NP2).

Il est rappelé cependant que, dans les 3 essais comparant le CA à son abstention, du fait de la radiothérapie mammaire par faisceaux tangentiels, la partie basse de l'aisselle a également été irradiée (sauf pour 19 % des patientes de l'essai de l'IBCSG 23-01 qui ont eu une radiothérapie peropératoire).

Par ailleurs, la morbidité après CA complémentaire est significativement plus élevée qu'après une procédure de GS seule (NP1, cf Question 3).

Plusieurs essais randomisés contrôlés sont en cours, comparant les résultats du curage axillaire complémentaire *versus* son abstention en cas de GS positif, quelle que soit la taille de l'atteinte (macrométastases, micrométastases ou cellules isolées) pour les essais SERC et BOOG 2013-07 et en cas d'1 ou 2 macrométastases pour les essais POSNOC, SENOMAC et SINODAR ONE, entre autres.

#### Irradiation ganglionnaire *versus* CA

En cas de ganglion macrométastatique (envahissement ganglionnaire axillaire supérieur à 2 mm), les résultats oncologiques en termes de survie globale et de survie sans récurrence de l'irradiation ganglionnaire sont comparables à ceux du CA. En revanche, le taux de lymphœdème est significativement inférieur dans le bras irradiation ganglionnaire (NP1, AMAROS et OTOASOR). 16 % à 18 % des patientes des essais AMAROS et OTOASOR ont eu une mastectomie.

Il n'y a pas de données permettant de comparer les résultats de l'irradiation ganglionnaire au curage en cas de micrométastases. Également, il n'y a pas de données permettant de comparer de façon directe les bénéfices de l'irradiation ganglionnaire à son abstention, en cas de GS+.

## 4. RECOMMANDATIONS

### En cas de traitement conservateur :

- en cas de cellules tumorales isolées et/ou de 1 ou 2 ganglions sentinelles micrométastatiques, la réalisation d'un curage axillaire (**Grade B**) ou d'une radiothérapie ganglionnaire (**Avis d'experts**)<sup>15</sup> n'est pas recommandée ;
- en cas de 1 ou 2 ganglions sentinelles macrométastatiques sans rupture capsulaire macroscopiquement visible, la réalisation d'un curage axillaire n'est pas recommandée si un traitement systémique adjuvant est associé (**Grade B**). Une radiothérapie ganglionnaire sus et sous-claviculaire est recommandée (**Grade A**). Concernant la radiothérapie axillaire, son indication ou sa non-indication doit être discutée en prenant en compte les facteurs de mauvais pronostic (niveau de preuve non suffisant pour une recommandation) (**Avis d'experts**).

### En cas de mastectomie :

- en cas de cellules tumorales isolées et/ou de 1 ou 2 ganglions sentinelles micrométastatiques, la réalisation d'un curage axillaire (**Grade B**) ou d'une radiothérapie ganglionnaire (**Avis d'experts**)<sup>15</sup> n'est pas recommandée ;
- en cas de 1 ou 2 ganglions sentinelles macrométastatiques, un complément thérapeutique axillaire par curage axillaire ou radiothérapie axillaire complémentaire est recommandé (**Grade A**).

### Quelle que soit la chirurgie :

À partir de 3 ganglions sentinelles positifs ou en cas de rupture capsulaire macroscopiquement visible, un curage axillaire seul est recommandé (**Avis d'experts**).

## QUESTION 7 : QUELS SONT LES CRITERES DE QUALITE DU CURAGE AXILLAIRE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Étendue du curage et nombre de ganglions prélevés	6	[EBNER2017] [EBNER2019] [KUEHN2000] [PEZNER1986] [ROSENBERGER2020] [VERONESI1990]
Préservation du nerf intercostobrachial	2	[SALEH2017] [TAIRA2014]
Anesthésie locorégionale	4	[MOHTA2016] [ONISHI2018] [SUN2020] [TAHIRI2011]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. Étendue du curage axillaire

Depuis le début des années 1990, Veronesi *et al.* ont démontré que l'atteinte des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> étages de Berg sans atteinte du 1<sup>er</sup> étage était rare (1,2 % pour le 2<sup>ème</sup> étage, et 0,1 % pour le 3<sup>ème</sup> étage), confirmant ainsi la diffusion métastatique de proche en proche décrite par Berg [VERONESI1990] (NP4). Ainsi, le groupe de travail précise que le curage axillaire (CA) correspond à l'exérèse des ganglions axillaires situés au niveau des 2 premiers étages de Berg. Les repères anatomiques sont le bord inférieur de la veine axillaire en haut, le muscle grand dentelé et son nerf thoracique long en dedans, le muscle grand dorsal en dehors et le muscle petit pectoral en haut et en dedans, en respectant la veine axillaire, le pédicule du grand dorsal et le nerf du grand dentelé.

#### 2.2. Nombre de ganglions prélevés

##### 2.2.1 IMPACT SUR LA SURVIE (TABLEAU 36)

Avec l'évolution de ses indications, le curage axillaire est désormais réalisé en majorité chez des patientes avec un envahissement ganglionnaire (N+). L'analyse de la littérature a permis de retenir trois études évaluant l'impact du nombre de ganglions prélevés sur la survie chez des patientes N+. Cependant, s'agissant d'analyses rétrospectives de cohortes, les biais de sélection ne peuvent être exclus (avec des patientes globalement de moins bon pronostic dans le groupe avec un CA plus étendu).

Une analyse rétrospective réalisée chez 129 685 patientes N+ (base de données américaine sur le cancer, de 2010 à 2015) a mis en évidence que la survie globale augmentait avec le nombre de ganglions enlevés : dans le groupe chirurgie première, à partir de 7 N et jusque 21 N, et dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante, à partir de 8 N et jusque 22 N (après ajustement des autres covariables). Cela peut s'expliquer notamment par une stadification ganglionnaire plus précise et un recours plus fréquent aux traitements adjuvants. Au-delà de ces seuils (21 et 22 N), la survie ne semblait plus augmenter avec le nombre de ganglions prélevés [ROSENBERGER2020] (NP4).

Analysant une base de données allemande portant sur 2 992 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant avec envahissement ganglionnaire histologiquement prouvé (pN+), deux études rétrospectives ont suggéré que :

- le nombre de ganglions réséqués lors du CA (plus de 15, de 11 à 15 ou de 1 à 10) n'impactait ni la survie globale ( $p = 0,285$ ), ni la survie sans récurrence ( $p = 0,085$ ), après ajustement sur l'âge, la taille tumorale et sous-type moléculaire. Dans cette étude, le nombre médian de ganglions réséqués s'élevait à 17 [EBNER2017] (NP4).
- que ce soit pour l'ensemble de la population analysée ou le sous-groupe de patientes à haut risque (non luminal A, grade 3, T2-T4), la réalisation d'un CA avec plus de 10 ganglions réséqués ne procurait aucun bénéfice significatif par rapport à un CA emportant 10 ganglions ou moins, en termes de survie globale et de survie sans récurrence. Il faut préciser que les caractéristiques des 2 groupes ( $\leq$  ou  $>$  10 ganglions réséqués) n'étaient pas comparables : dans le groupe avec  $\leq 10$  ganglions réséqués, les patientes étaient

significativement plus âgées ( $p < 0,001$ ), et ce groupe comportait un pourcentage plus important de sous-type luminal A ( $p = 0,034$ ), *versus* les patientes du groupe avec  $> 10$  ganglions réséqués [EBNER2019] (NP4).

**Tableau 36 : Résultats des 2 études rétrospectives, en fonction du nombre de ganglions prélevés chez des patientes N+**

Référence	Effectif ; caractéristiques du cancer / du traitement	Principaux résultats : impact du nombre de ganglions enlevés chez des patientes N+	
ROSENBERGER2020 (NP4)	n = 129 685 patientes N+ traitées par : - chirurgie première : pN1-3 - CTNA : cN1-3 ou ypN1mi-3 Pas de comparaison CA modéré <i>versus</i> étendu (N > 21 et 22) Période : 2010 à 2015	<u>Groupe chirurgie première : n = 102 200</u> - nbre médian de GG enlevés : 11 - nbre médian de pN+ : 2 - HR (modèle ajusté) en fonction du nombre de GG enlevés, <b>modéré (N = 7-21) par rapport à faible (N = 1-6)</b> : # pour la survie globale : HR = 0,93 [0,87-0,99] # pour la CT adjuvante : HR = 1,76 [1,69-1,83] # pour la RT adjuvante : HR = 1,02 [0,98-1,07]	<u>Groupe CTNA : n = 27 485</u> - nbre médian de GG enlevés : 12 - nbre médian de pN+ : 2 - HR (modèle ajusté) en fonction du nombre de GG enlevés, <b>modéré (N = 8-22) par rapport à faible (N = 1-7)</b> : # pour la survie globale : HR = 0,87 [0,80-0,94] # pour la RT adjuvante : HR = 1,33 [1,23-1,44]
EBNER2017 (NP4)	n = 2 992 patientes pN+ Période : 2001 à 2008	- nbre médian de ggl enlevés : 17 - $1 \leq N+ \leq 3$ : 59,2 % - HR pour la survie globale en fonction du nombre de GG enlevés : # <b>11-15 vs &gt; 15</b> : HR = 0,96 [0,75-1,24] # <b>1-10 vs &gt; 15</b> : HR = 0,99 [0,81-1,20]	

CA : curage axillaire ; CT : chimiothérapie ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; GG : ganglions ; HR : hazard ratio ; Nbre : nombre ; RT : radiothérapie

### 2.2.2 IMPACT SUR LA MORBIDITE (AU NIVEAU DU BRAS, DE L'ÉPAULE)

L'étude de Pezner *et al.*, datant de 1986, a montré une diminution du risque de lymphœdème du membre supérieur avec la réduction du nombre de ganglions emportés d'une part, et avec le respect du muscle petit pectoral d'autre part [PEZNER1986] (NP4).

Dans une étude rétrospective, le nombre de 10 ganglions prélevés apparaissait être un bon compromis entre le risque de morbidité au niveau de l'épaule et du bras et la qualité de l'information nécessaire pour la stadification. Dans cette étude, la mobilité de l'épaule semblait plus impactée au-dessus de 16 ganglions prélevés [KUEHN2000] (NP4).

## 2.3. Préservation du nerf intercostobrachial

Deux études (une prospective et une rétrospective) ont montré que la préservation du nerf intercostobrachial n'était pas associée à une amélioration de la qualité de vie des patientes [TAIRA2014] (NP3) [SALEH2017] (NP4).

## 2.4. Anesthésie locorégionale

### 2.4.1 BLOC PARAVERTÉBRAL THORACIQUE

L'intensité de la douleur postopératoire varie selon le type de chirurgie et la réalisation ou non d'un CA. Le bloc paravertébral est une technique d'analgésie locorégionale utilisée dans la chirurgie carcinologique du sein depuis plusieurs années. L'échographie a facilité et sécurisé sa réalisation, ce qui a permis de développer cette technique.

Une étude prospective randomisée en double aveugle a mis en évidence que, comparé à l'anesthésie générale, le bloc paravertébral (dexmédétomidine et bupivacaïne) permettait une analgésie de plus longue durée, associée à une moindre consommation d'antalgiques ( $p < 0,001$ ) et une diminution des nausées et vomissements postopératoires ( $p = 0,011$ ). Cette étude a été réalisée chez un faible effectif de patientes ( $n = 45$ ), traitées par mastectomie ou chirurgie conservatrice, avec curage axillaire [MOHTA2016] (NP3).

Également, l'étude randomisée contrôlée d'Onishi *et al.* évaluant l'efficacité d'une variante, le bloc rétrolaminaire (avec injection du produit anesthésiant, la ropivacaïne, en arrière de la lame vertébrale postérieure), chez 122 patientes avec chirurgie mammaire et curage axillaire, a montré qu'il permettait de prolonger le délai postopératoire avant 1<sup>ère</sup> administration d'analgésique (161,5 min *versus* 64,0 min,  $p = 0,0008$ ) et de réduire le score de douleur dans les 3 premières heures après chirurgie ( $p < 0,001$ ), comparé à l'anesthésie générale seule [ONISHI2018] (NP3).

La méta-analyse de Tahiri *et al.* regroupant 11 études (chirurgie mammaire avec ou sans curage axillaire) a retrouvé une réduction significative du score de douleur 1 h et 6 h après la chirurgie, ainsi qu'une baisse de la consommation d'antalgiques associée à une diminution des nausées et vomissements postopératoires (RR = 0,27 [IC95% = 0,12-0,61]) en faveur du groupe recevant un bloc paravertébral, comparé à l'anesthésie générale [TAHIRI2011] (NP4).

#### 2.4.2 BLOCS INTERPECTORAUX (PECS BLOCKS)

Ces derniers, plus récemment développés dans la chirurgie du sein, sont des techniques facilement réalisables et peu invasives, avec moins de complications.

Une méta-analyse réalisée sur 13 études randomisées contrôlées ( $n = 940$ ) comparant les effets des Pecs (I ou II) associés à une anesthésie générale *versus* une anesthésie générale seule a montré qu'ils permettaient une réduction significative de l'intensité de la douleur postopératoire ( $p < 0,001$ ), une diminution de la consommation d'analgésique ( $p < 0,001$ ) et un délai postopératoire significativement plus long avant l'administration de ce dernier ( $p < 0,001$ ). Une seule étude sur 13 a reporté des complications liées aux Pecs (saignement ou hématome chez 3 patientes) [SUN2020] (NP1).

### 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Chez les patientes avec un envahissement ganglionnaire (N+), les études rétrospectives retenues suggèrent que :

- la survie globale augmente significativement avec le nombre de ganglions prélevés, en cas de chirurgie première, et en cas de chimiothérapie néoadjuvante (*versus* un prélèvement de 1 à 6 ganglions) (NP4) ;
- un curage emportant plus de 10 ganglions axillaires, *versus* 10 ganglions ou moins, n'apporte pas de gain de survie, même chez les patientes à haut risque de récurrence (non luminal A, grade 3, T2-4) (NP4).

En revanche, le nombre de ganglions emportés a un impact sur la morbidité au niveau du bras et de l'épaule après curage axillaire (NP4).

L'anesthésie locorégionale, avec la technique du bloc paravertébral (NP3) ou les blocs interpectoraux (Pecs blocks) (NP1), permet une diminution de la douleur postopératoire plus importante et de plus longue durée, comparé à l'anesthésie générale seule.

### 4. RECOMMANDATIONS

La réalisation d'un curage axillaire doit respecter les repères anatomiques définissant les niveaux 1 et 2 de Berg (**Grade A**). En cas d'atteinte ganglionnaire du niveau 3 de Berg, la pose d'un clip repère est recommandée soit en peropératoire, soit en préopératoire par le radiologue, pour faciliter la radiothérapie (**Avis d'experts**).

La qualité de l'information apportée par un curage axillaire est corrélée au nombre de ganglions prélevés et retrouvés, cependant, aucune recommandation ne peut être formulée quant au nombre minimal de ganglions à prélever (**Grade C**).

Une analgésie locorégionale peropératoire est recommandée (**Grade B**).

## QUESTION 8 : QUELLES SONT LES CONTRE-INDICATIONS DE LA CHIRURGIE CONSERVATRICE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Mastectomie <i>versus</i> traitement conservateur	3	[AGARWAL2014] [CHRISTIANSEN2018] [HARTMANNJOHNSEN2015]
Tumeurs multiples	2	[CHUNG2012] [WINTERS2018]
Taille tumorale/type histologique	2	[ANWAR2010] [MAZOR2018]
Patientes jeunes	1	[VILA2015]
Résultats esthétiques	1	[FOERSTERLING2014]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

Les études randomisées réalisées dans les années 1980 ont mis en évidence des résultats de sécurité oncologique comparables entre traitement conservateur, c'est-à-dire chirurgie conservatrice du sein (CCS) + radiothérapie mammaire (RT) totale, et mastectomie. La CCS (+ RT) doit donc être proposée à chaque fois qu'elle est réalisable, si la patiente le souhaite. Aussi, l'analyse des données suivantes a pour objectif d'identifier les critères pouvant impacter les résultats de la CCS et d'en dégager d'éventuelles contre-indications. Les principales études citées ci-dessous sont présentées dans le Tableau 94.

Pour rappel, sont exclues du champ de ces recommandations les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2. Des recommandations relatives à la détection précoce et aux stratégies de réduction du risque des cancers du sein et des annexes chez ces femmes sont disponibles sur le site de l'INCa (Recommandations INCa 2017<sup>16</sup>).

#### 2.2. Etudes de cohorte comparant la survie après traitement conservateur du sein *versus* mastectomie

Plusieurs analyses rétrospectives basées sur des données de grandes cohortes collectées prospectivement *via* différents registres ont montré que le traitement conservateur n'était pas délétère en termes de survie par rapport à la mastectomie. Certaines de ces études suggéraient que la survie spécifique ou globale était supérieure pour le traitement conservateur, ce résultat pouvant s'expliquer par un biais de sélection inhérent à ces études de cohorte. En effet, les groupes de patientes étaient hétérogènes : dans le groupe traitement conservateur, les patientes étaient globalement de meilleur pronostic.

- Données du registre américain du SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) sur une très grande population « vie réelle » de 132 149 patientes avec un carcinome infiltrant de type non spécifique traitées de 1998 à 2008 : la survie spécifique à 10 ans dans le groupe traitement conservateur était de 94 % *versus* 90 % pour la mastectomie seule et 83 % pour la mastectomie + radiothérapie,  $p < 0,001$ . Mais dans ce groupe traitement conservateur, les patientes avaient une tumeur significativement plus petite (plus de T1), avec moins d'envahissement ganglionnaire et plus souvent un statut RH+ [AGARWAL2014] (NP3).
- Données du registre danois (base de données du DBCG) qui a regroupé 58 331 patientes traitées par mastectomie, CCS ou CCS puis mastectomie, entre 1995 et 2012 : la survie globale à 10 ans était de 82 % dans le groupe CCS, 74 % dans le groupe CCS puis mastectomie et 57 % pour les patientes ayant eu une

<sup>16</sup> Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

mastectomie. Également, dans le groupe traitement conservateur, les patientes étaient de meilleur pronostic (taille tumorale plus petite, moins d'atteinte ganglionnaire et plus souvent RH+) [CHRISTIANSEN2018] (NP3).

- Données du registre norvégien, regroupant 13 015 patientes avec une tumeur de stade précoce T1-2 N0-1 M0, (période : 1998-2008), dont l'analyse des résultats est cohérente avec celle des 2 registres cités précédemment [HARTMANNJOHNSEN2015] (NP3).

### 2.3. Tumeurs multiples

Dans la revue systématique de la littérature et méta-analyse (sur données publiées) de Winters *et al.*, chez des patientes ayant une tumeur multiple, les taux de récurrence locorégionale après chirurgie conservatrice et après mastectomie étaient comparables (RR = 0,94 [IC95% = 0,61-1,36] ; hétérogénéité : I<sup>2</sup> = 0 %, p = 0,93). La méta-analyse regroupait 2 321 patientes avec une tumeur multifocale (2 foyers séparés par ≤ 2 cm ou 4 cm, selon les études) ou multicentrique (2 foyers séparés par > 2 cm ou 4 cm), avec un suivi médian de 59,5 mois. Il est important de noter les limites de cette méta-analyse : en effet, les études disponibles étaient de qualité modérée, anciennes, avec un suivi limité, comportaient possiblement des biais de sélection (favorisant la CCS pour les patientes à faible risque) et manquaient de puissance, autant de raisons expliquant l'impossibilité pour les auteurs de conclure [WINTERS2018] (NP4).

L'analyse de Chung *et al.* a montré que les résultats de sécurité oncologique à 10 ans (médiane) du traitement conservateur pour des tumeurs multifocales étaient légèrement mais significativement moins bons que dans le groupe de patientes avec tumeurs unifocales (Tableau 37). Cette analyse a été réalisée à partir d'une base de données de cancers infiltrants unilatéraux de stade I à III regroupant 164 cas de tumeurs multifocales et 999 cas de tumeurs unifocales. La multifocalité était définie par la présence d'au moins 2 tumeurs réséquées en monobloc. À noter que le groupe de patientes avec une tumeur unifocale comportait significativement plus de tumeur de taille T1 (75,7 % *versus* 65,0 % dans le groupe tumeurs multifocales, p < 0,001). Par ailleurs, le taux de récurrence locale pour les tumeurs unifocales semblait anormalement faible dans cette étude (0,6 % à 10 ans) par rapport au taux généralement constaté en pratique clinique [CHUNG2012] (NP4).

**Tableau 37 : Résultats de sécurité oncologique après traitement conservateur à 10 ans [CHUNG2012]**

	Tumeurs unifocales (n = 999)	Tumeurs multifocales (n = 164)	p
Taux de récurrences locales	0,6 %	6,1 %	p < 0,001
Survie sans récurrence	97,7 %	89,3 %	p < 0,001
Survie globale	98,4 %	85,8 %	p < 0,001

Particularité du carcinome lobulaire infiltrant : ce type histologique présente un risque de multifocalité/multicentricité plus élevé que le carcinome de type non spécifique.

### 2.4. Taille tumorale/type histologique

#### 2.4.1 POUR LES TUMEURS DE PLUS DE 5 CM

Une analyse de la National Cancer Database (NCDB) américaine a porté sur 37 268 patientes atteintes d'une tumeur T3 (cT3 ou pT3) et suivies durant 51,4 mois (médiane). Si la taille de la tumeur était significativement plus grande chez les patientes ayant subi une mastectomie *versus* un traitement conservateur (6,7 cm *versus* 6,0 cm, p < 0,001), la survie globale était comparable dans les 2 groupes (HR = 0,963 [IC95% = 0,889-1,043]). Les facteurs associés à un plus faible taux de traitement conservateur étaient, entre autres, un second cancer (OR = 0,715 [IC95% = 0,60-0,852]), l'absence de radiothérapie adjuvante (OR = 0,259 [IC95% = 0,228-0,294]), un âge < 45 ans et un carcinome lobulaire [MAZOR2018] (NP4).

#### 2.4.2 PARTICULARITE DU CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT

Pour ce type histologique, la taille tumorale peut être plus difficile à évaluer que celle du carcinome de type non spécifique (cf. Question 1, notamment l'intérêt de l'IRM pour estimer la taille tumorale). Le groupe de travail

souligne qu'une mauvaise estimation de la taille tumorale pourrait aboutir à des marges d'exérèse non saines et des récidives.

L'étude rétrospective d'Anwar *et al.* réalisée chez 235 patientes atteintes d'un carcinome lobulaire infiltrant, sur une durée de suivi d'environ 14 ans (167,8 mois), a mis en évidence un taux de récurrence locale plus que doublé après traitement conservateur *versus* mastectomie (34 % *versus* 13,4 %,  $p = 0,0005$ ). En analyse multivariée, le seul facteur affectant le taux de récurrence locale était le type de chirurgie (RR = 2,43,  $p = 0,01$ ). Deux tiers (66,3 %) des patientes avaient subi une mastectomie, dont les indications étaient un ratio taille tumorale/sein élevé, une maladie multicentrique, une tumeur centrale ou le choix de la patiente ; et 33,6 % des patientes ont eu une chirurgie conservatrice du sein (avec marges saines, sinon reprise) et radiothérapie [ANWAR2010] (NP4).

### 2.5. Patientes jeunes

Vila *et al.* ont réalisé une méta-analyse incluant 6 études afin de déterminer si le type de chirurgie impactait la survie globale des patientes âgées de 40 ans ou moins atteintes d'un cancer du sein de stade précoce ( $n = 22\ 598$  patientes avec une tumeur T1-2 N0-N+ M0). Après ajustement des variables (notamment statut ganglionnaire et taille tumorale), le traitement conservateur était associé à une réduction non significative (à la limite de la significativité) du risque de décès de 10 % par rapport à la mastectomie (SHR = 0,90 [IC95% = 0,81-1,00]) [VILA2015] (NP2).

### 2.6. Facteurs prédictifs de mauvais résultats esthétiques

En analysant les résultats esthétiques d'une cohorte de 709 patientes après CCS (dont 11,2 % de cancers *in situ*), Foersterling *et al.* ont pu identifier des facteurs prédictifs de résultats esthétiques médiocres, dont le stade tumoral (pT3-4), la localisation de la tumeur (partie interne du sein, derrière la plaque aréolomamelonnaire) et la quadrantectomie. Il est à noter que le taux de résultats esthétiques médiocres après CCS était relativement faible (6,5 %, contre 64,0 % de bons résultats esthétiques) [FOERSTERLING2014] (NP2).

## 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Pour les patientes jeunes (NP2), tout comme pour les tumeurs de grande taille (T3) (NP4), la survie globale est comparable après traitement conservateur et après mastectomie.

En cas de tumeurs multiples (multifocales, multicentriques), les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure quant à l'équivalence entre mastectomie et traitement conservateur en termes de risque de récurrence locorégionale.

Les stades tumoraux pT3 et pT4, la localisation interne et derrière la plaque aréolomamelonnaire de la tumeur, et la réalisation d'une quadrantectomie semblent être prédictifs de plus mauvais résultats esthétiques (NP2).

Le groupe de travail a rappelé que l'impossibilité d'une radiothérapie constitue une contre-indication du traitement conservateur. Il a également rappelé les contre-indications de la radiothérapie : le syndrome de Li-Fraumeni et la grossesse qui constituent une contre-indication absolue. Les contre-indications relatives sont des antécédents de radiothérapie du thorax (lymphome de Hodgkin notamment) et l'existence d'une sclérodémie.

## 4. RECOMMANDATIONS

Un traitement conservateur peut être proposé à toutes les patientes dont la chirurgie est en berges saines et en monobloc, et avec un résultat esthétique attendu de bonne qualité, quels que soient l'âge, la taille, l'histologie et le nombre de lésions (**Avis d'experts**).

La pose de clips dans le lit tumoral est recommandée pour orienter le boost si celui-ci est proposé (cf. Question 15) (**Avis d'experts**).

Les contre-indications au traitement conservateur sont le choix de la patiente, le cancer du sein inflammatoire (T4d), une contre-indication à la radiothérapie et le syndrome de Li-Fraumeni (**Avis d'experts**).



## QUESTION 9 : QUELLES SONT LES CONTRE-INDICATIONS DE LA MASTECTOMIE AVEC CONSERVATION DE L'ÉTUI CUTANÉ ET DE LA MASTECTOMIE AVEC CONSERVATION DE LA PLAQUE AREOLOMAMELONNAIRE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Techniques /critères évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Mastectomie avec conservation de l'étui cutané (SSM : Skin Sparing Mastectomy)	2	[DODDI2011] [LANITIS2010]
Mastectomie avec conservation de la PAM (NSM : Nipple Sparing Mastectomy)	13	[AGHA2018] [BALCI2019] [DELACRUZ2015] [FORTUNATO2013] [GALIMBERTI2018A] [HEADON2016] [LARONGA1999] [MOTA2016] [RUSBY2007] [SIMMONS2002] [SHIMO2016] [WEI2016] [ZHENG2017]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

La mastectomie avec conservation de l'étui cutané (SSM) et la mastectomie avec conservation de la plaque aréolomamelonnaire (NSM) ne s'envisagent que dans le cadre d'une reconstruction mammaire immédiate (RMI).

Certaines études présentent des hétérogénéités dans les critères d'inclusion, mélangeant les carcinomes infiltrants et les carcinomes *in situ*. Lorsque c'est le cas, des précisions sont apportées dans l'argumentaire ci-dessous.

Par ailleurs, pour des raisons éthiques, il n'existe pas d'études cliniques randomisées comparant la sécurité oncologique de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané *versus* mastectomie classique ou *versus* mastectomie avec conservation de la plaque aréolomamelonnaire (PAM). Les principales études citées ci-dessous sont présentées dans le Tableau 96.

#### 2.2. Mastectomie avec conservation de l'étui cutané (Skin Sparing Mastectomy : SSM)

Une méta-analyse regroupant 9 études rétrospectives [LANITIS2010] et une étude rétrospective plus récente [DODDI2011] ont comparé la sécurité oncologique de la SSM *versus* la mastectomie classique.

La méta-analyse réalisée en 2010 a comparé le risque de récurrence locale et à distance associé à la SSM et à la mastectomie conventionnelle, poolant les résultats de 9 études rétrospectives non randomisées (n = 3 739). Si ces études incluaient des cancers du sein *in situ* et infiltrants, ces derniers représentaient la grande majorité (73,9 % dans le groupe SSM et 83,8 % dans le groupe mastectomie conventionnelle). Par ailleurs, lorsqu'il était indiqué, le suivi allait de 15,6 mois à > 60 mois, selon les études. Le risque de récurrence locale était comparable dans les deux groupes : OR = 1,14 [IC95% = 0,78-1,68] (7 études, n = 3 343, après exclusion des chirurgies avec conservation de la PAM), alors que le risque de récurrence à distance était significativement réduit dans le groupe SSM *versus* mastectomie conventionnelle (8,3 % *versus* 12 %, OR = 0,63 [IC95% = 0,43-0,92] ; 5 études, n = 2 029, après exclusion des chirurgies avec conservation de la PAM). Le biais de sélection inhérent aux études rétrospectives pouvait expliquer ces résultats : en effet, la SSM était certainement privilégiée chez les patientes avec un plus faible grade tumoral ou un cancer moins étendu [LANITIS2010] (NP4).

L'étude rétrospective et monocentrique de Doddi *et al.* a également évalué le risque de récurrence locale après une SSM suivie d'une reconstruction immédiate dans une petite série (n = 108 patientes dont 72,2 % de carcinomes infiltrants) afin de le comparer au risque de récurrence locale classiquement connu pour la mastectomie conventionnelle. Après un suivi moyen de 58 mois (4,8 ans), le taux de récurrence locale atteignait 2,78 % et n'était pas, selon les auteurs, supérieur au taux observé après une mastectomie conventionnelle [DODDI2011] (NP4).

### 2.3. Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la plaque aréolomamelonnaire (PAM) (Nipple Sparing Mastectomy : NSM)

#### 2.3.1 SECURITE ONCOLOGIQUE DE LA NSM

En 2015, de La Cruz *et al.* ont publié une revue systématique et méta-analyse comparant la mastectomie avec conservation de la PAM (NSM) à la mastectomie radicale modifiée (MRM) /mastectomie avec conservation de l'étui cutané (SSM) en termes de récurrence locale et de survie. La méta-analyse a poolé les résultats de 4 663 patientes atteintes majoritairement d'un carcinome infiltrant de type non spécifique suivies durant 8,4 ans. En termes de risque de récurrence locale, la NSM avait un sur-risque de 0,4 %,  $p = 0,567$  par rapport au bras traité par MRM ou SSM. Le taux de récurrence de la PAM après NSM était quant à lui de 3,4 % (dans les études ayant plus de 5 ans de recul). Bien que non significatifs, les résultats de survies (sans récurrence et globale) étaient en faveur de la NSM, ce qui a permis aux auteurs de conclure sur l'absence de risque oncologique significatif de la NSM, chez des patientes sélectionnées [DELACRUZ2015] (NP2).

Le taux de récurrence locorégionale après NSM a été évalué par analyse poolée de 73 études lors d'une revue systématique de la littérature (période : 1970-2015) par Headon *et al.* intégrant au total 12 358 opérations de NSM : ce taux atteignait 2,38 % à 38,3 mois de suivi. À noter que dans les études incluses pour cette analyse, les indications de la NSM étaient un cancer infiltrant, un carcinome *in situ* ou une chirurgie prophylactique, sans précision du taux de chirurgie prophylactique. Par ailleurs, d'autres éléments n'étaient pas reportés, tels que la distance tumeur-PAM, l'atteinte cutanée ou encore la localisation tumorale pour l'ensemble des études [HEADON2016] (NP4).

Deux autres études ont confirmé ces résultats de sécurité oncologique de la NSM :

- dans l'étude rétrospective de Galimberti *et al.* réalisée chez 1 711 patientes ayant un cancer infiltrant ( $n = 1 989$  au total) traitées par NSM, la survie globale à 5 ans était de 96,1 % et le taux de récurrence locale était de 5,3 % après un suivi médian de 7,8 ans. Le taux de récurrence de la PAM s'élevait à 1,8 %. À noter que dans cette étude, les patientes avec une distance tumeur-PAM < 2 cm n'avaient pas de contre-indication à la NSM si une biopsie rétroaréolaire peropératoire était réalisée [GALIMBERTI2018A] (NP4) ;
- l'étude observationnelle, monocentrique de Shimo *et al.* a été réalisée chez 413 patientes (carcinome infiltrant de type non spécifique : 63,5 %, carcinome canalaire *in situ* : 22,6 %) ayant une NSM, et ont comparé les résultats avec ceux des patientes ayant eu une mastectomie durant la même période. Après un suivi médian de 46,8 mois, les récurrences au niveau de la PAM ont été observées dans 2,3 % des cas, les facteurs de risque étant significativement associés étaient l'âge jeune (< 40 ans), le statut RO-, la surexpression HER2, le sous-type HER2 enrichi ; une grande taille tumorale, une invasion lymphovasculaire et un grade histologique élevé montraient quant à eux une tendance à un taux de récurrence de la PAM supérieur. Plus globalement, concernant la sécurité oncologique de la NSM, le taux de récurrence locale était de 5,8 % (*versus* 5,6 % après mastectomie totale,  $p = 0,825$ ), le taux de récurrence à distance s'élevait à 7,5 % (*versus* 8,8 %,  $p = 0,410$ ) et la survie était équivalente dans les deux groupes de traitements chirurgicaux (96,8 % *versus* 96,4 %) [SHIMO2016] (NP4).

Par ailleurs, une revue Cochrane a été menée en 2016 et a comparé les résultats oncologiques de la NSM à ceux de la SSM et de la mastectomie chez des patientes avec un cancer du sein *in situ* ou infiltrant. Pour les auteurs, il n'a pas été possible de conclure sur la base des études incluses qui étaient de faible niveau de preuve (10 études rétrospectives sur 11 au total) et présentaient un risque élevé de biais de sélection [MOTA2016] (NP4).

Enfin, une revue systématique et méta-analyse de 14 études rétrospectives – dont 5 études incluses dans celle de Mota *et al.* ci-dessus – comparant les résultats oncologiques de la NSM avec ceux de la SSM chez des patientes avec un cancer du sein *in situ* ou infiltrant n'a pas montré de différence significative sur la récurrence locale (OR NSM *versus* SSM = 0,85 [IC95% = 0,56-1,29]) et sur la mortalité (OR NSM *versus* SSM = 0,56 [IC95% = 0,17-1,83]) à 5 ans entre les deux groupes. Comme décrit dans la méta-analyse de Mota *et al.* les niveaux de preuves sont faibles pour les études incluses. Par ailleurs, seules 3 études ont été incluses dans l'analyse sur la mortalité, avec une hétérogénéité assez forte [AGHA2018] (NP4).

#### 2.3.2 FREQUENCE D'ENVAHISSEMENT OCCULTE DE LA PAM

Deux études rétrospectives anciennes ont rapporté le taux d'envahissement de la PAM, du mamelon ou de l'aréole, comme présenté dans le Tableau 38 [LARONGA1999, SIMMONS2002] (NP4) :

**Tableau 38 : Taux d'envahissement de la PAM, du mamelon ou de l'aréole dans les 2 études rétrospectives**

Référence	Effectif; caractéristiques étude	Envahissement			
		de la PAM	du mamelon	du mamelon <sup>1</sup>	de l'aréole
LARONGA1999 (NP4)	n = 326 (pas de cancer <i>in situ</i> , ni de mastectomie prophylactique) SSM puis RMI	5,6 %	-	-	-
SIMMONS2002 (NP4)	n = 217 Après mastectomie	-	10,6 %	6,7 %	0,9 %

PAM : plaque aréolomamelonnaire ; RMI : reconstruction mammaire immédiate ; SSM : mastectomie avec conservation de l'étui cutané

<sup>1</sup> : sous-groupe avec tumeur périphérique, < 2 cm et ≤ 2 ganglions positifs

### 2.3.3 SECURITE ONCOLOGIQUE EN FONCTION DE LA DISTANCE TUMEUR – PAM (< 2 CM)

#### 2.3.3.1 Patientes avec une distance tumeur-PAM < 2 cm

Balci *et al.* ont comparé rétrospectivement la sécurité oncologique de la NSM (suivie d'une reconstruction mammaire immédiate) chez 193 patientes ayant un cancer du sein infiltrant, en fonction de la distance tumeur-PAM estimée par IRM : < 2 cm *versus* ≥ 2 cm. Les patientes incluses n'avaient pas d'envahissement de la PAM (zone rétroaréolaire analysée par coupes congelées ou examen histologique après inclusion en paraffine). Après 5 ans de suivi médian, le taux de récurrence locale était comparable dans les 2 groupes (6,8 % *versus* 3,7 %, p = 0,368), la survie sans récurrence atteignant 93,2 % et 96,3 %, respectivement. En revanche, concernant les complications, le taux de nécrose de la PAM était significativement plus élevé dans le groupe ayant une distance tumeur-PAM < 2 cm (5,08 % *versus* 0,74 %, p = 0,028) [BALCI2019] (NP4).

Concernant la question de la distance tumeur-PAM, l'équipe de Fortunato *et al.* a présenté, *via* une analyse rétrospective, leur expérience au sein de leur centre. Les patientes incluses dans cette analyse avaient au minimum une distance tumeur-PAM ≥ 1 cm et une marge rétroaréolaire négative. Le retrait secondaire de la PAM après analyse histopathologique de la zone rétroaréolaire a dû être réalisé :

- pour 35 % (11/31) des procédures, lorsque la distance tumeur-PAM était de 1 cm ;
- pour 12,9 % (8/62) des procédures, lorsque la distance tumeur-PAM était > 1 cm.

Par ailleurs, il n'a été rapporté qu'une seule récurrence locale (hors PAM) après un suivi médian de 26 mois ; chez cette patiente, la PAM a été retirée lors de la chirurgie, après une biopsie rétroaréolaire peropératoire positive [FORTUNATO2013] (NP4).

#### 2.3.3.2 Limite d'exérèse rétromamelonnaire : discussion d'experts/étude de microanatomie

Certaines équipes préconisent de réaliser un examen histologique extemporané d'une biopsie rétromamelonnaire [SHIMO2016] [FORTUNATO2013] (NP4). Le groupe de travail ajoute que certaines équipes réalisent cet examen après inclusion en paraffine sur la biopsie rétromamelonnaire ou la zone rétroaréolaire repérée de la mastectomie, notamment quand une IRM préopératoire est réalisée. Il n'existe pas d'étude comparant le risque de récurrence selon la méthode d'analyse de la zone rétromamelonnaire. L'exérèse de la zone rétroaréolaire doit être réalisée au ciseau froid après avoir retourné en doigts de gants le mamelon et l'avoir vidé ainsi complètement de ses canaux galactophores.

Pour information, des calculs réalisés lors d'une étude de microanatomie sur 48 mamelons ont suggéré que la résection complète des canalicules pourrait être réalisée dans 96 % des cas en ne laissant qu'un cercle de 2 mm autour du mamelon (en supposant que le mamelon et le faisceau de canaux soient concentriques) [RUSBY2007] (NP4).

#### 2.3.3.3 Taux de nécrose de la PAM après NSM

L'analyse poolée de Headon *et al.* a révélé un taux de complications de 22 % et de nécrose mamelonnaire de 5,9 % après NSM (n = 12 358 opérations) [HEADON2016] (NP3).

Le taux de nécrose de la PAM était de 3,3 % après un suivi médian de 7,8 ans dans l'étude rétrospective de Galimberti *et al.*. À noter que 78,4 % des patientes avaient eu une radiothérapie peropératoire et 6,7 % une radiothérapie externe [GALIMBERTI2018A] (NP4).

La radiothérapie après NSM avec reconstruction mammaire immédiate (RMI) n'était pas associée à un risque plus élevé de nécrose de la PAM *versus* NSM + RMI sans radiothérapie (OR = 1,25 [IC95% = 0,481-3,247] ; 5 études, hétérogénéité importante :  $I^2 = 72,0\%$ ), dans la méta-analyse de Zheng *et al.*. En revanche, chez ces patientes irradiées, le risque de nécrose du lambeau cutané était plus important que chez les patientes sans radiothérapie (OR = 2,534 [IC95% = 1,720-3,735] ; 3 études,  $I^2 = 0\%$ ). Cette méta-analyse était basée sur des données publiées, et regroupait 3 692 patientes, au travers de 7 études (5 rétrospectives, 2 prospectives). À noter que l'indication de la mastectomie pouvait être soit thérapeutique, soit prophylactique, et la proportion de mastectomies thérapeutiques n'était pas mentionnée (que ce soit pour chaque étude, ou pour l'analyse poolée) [ZHENG2017] (NP4).

Une étude toulousaine évaluant le risque de complications et de récurrence locale et le résultat esthétique à long terme avec un questionnaire de qualité de vie après NSM (mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la plaque aréolomamelonnaire) est actuellement en cours (étude MAPAM 01).

### 2.3.3.4 Qualité de vie des patientes (score BREAST-Q)

Dans l'étude rétrospective de Wei *et al.*, la conservation de la PAM (n = 52) était associée à un meilleur bien-être psychosocial (score : 83,2 *versus* 75,5, p = 0,01) et sexuel (score : 65,5 *versus* 57,4, p = 0,02) par rapport aux patientes avec reconstruction de la PAM/tatouage (n = 202, dont 7 par tatouage). À noter que l'indication de mastectomie pouvait être soit prophylactique (8 %), soit thérapeutique (92 %) [WEI2016] (NP4).

## 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

### Mastectomie avec conservation de l'étui cutané (SSM)

Le risque de récurrence locale semble comparable entre SSM et mastectomie conventionnelle (NP3).

### Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM (NSM)

Selon deux études, le taux d'invasivité occulte de la PAM varie entre 5,6 % (PAM) et 10,6 % (mamelon) (NP4).

La mastectomie avec conservation de la PAM affiche des taux de récurrence locale et de survie (sans récurrence et globale) similaires à ceux de la MRM ou SSM (NP2). Deux études suggèrent que la distance tumeur-PAM > 2 cm mesurée en IRM et traditionnellement respectée est arbitraire (NP4).

Selon une étude, le taux de nécrose mamelonnaire est de 5,9 % après NSM (NP3).

Une étude a montré que, dans le cadre d'une mastectomie avec conservation de l'étui cutané, le bien-être psychosocial et sexuel semble meilleur lorsque la PAM est conservée, par rapport à une PAM reconstruite ou tatouée (NP4).

## 4. RECOMMANDATIONS

Les contre-indications de la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (NSM) sont : une infiltration de la plaque aréolomamelonnaire clinique et/ou radiologique, la maladie de Paget, ou un écoulement mamelonnaire en rapport avec le cancer (**Avis d'experts**).

L'examen de la région rétromamelonnaire doit être fait soit sur biopsie rétromamelonnaire soit par l'analyse de la limite rétromamelonnaire repérée par un fil sur la pièce de mastectomie. En cas de positivité du prélèvement rétromamelonnaire, la plaque aréolomamelonnaire doit être enlevée secondairement (**Avis d'experts**).

La contre-indication de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané (SSM) est le cancer de stade T4 (**Avis d'experts**).

## QUESTION 10 : QUELLES SONT LES INDICATIONS, CONTRE-INDICATIONS ET MODALITES DE LA RECONSTRUCTION MAMMAIRE IMMEDIATE EN FONCTION DE L'INDICATION DE RADIOTHERAPIE ET DE L'INDICATION DE CHIMIOOTHERAPIE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Impact de la RMI sur le délai du 1 <sup>er</sup> traitement adjuvant	2	[OCONNELL2019] [SHAMMAS2019]
RMI en fonction de l'indication de RT		
Impact des implants sur la qualité de la RT post-mastectomie	2	[BJOHLE2019] [LILJEGREN2014]
Impact de la RT post-mastectomie sur la RMI	14	[BERTHET2018] [BILLIG2017] [ALLUECABANUZ2019] [ERIKSSON2013] [GROSS2010] [JAGSI2016] [JAGSI2018] [LAM2013] [LEE2017] [MOMOH2014] [POTTER2019] [SCHAVERIEN2013] [STEELE2018] [YOUNG2019]
RMI en fonction de l'indication de CT		
Délai chirurgie-CT adjuvante	3	[ECK2015] [HAMAHATA2015] [HARMEILING2015]
CTNA	2	[CASSIDY2018] [SONG2014]
Séquences inversées	5	[BARROU2017] [MONRIGAL2011] [PAILLOCHER2016] [SINGH2019] [ZINZINDOHOUE2016]
Résultats esthétiques (après SSM, NSM)	1	[GERBER2009]
Risque de lymphœdème (après reconstruction mammaire)	1	[SIOTOS2018]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

Traditionnellement, la reconstruction mammaire immédiate (RMI) est envisagée pour les patientes dont la tumeur ne nécessitait pas de radiothérapie adjuvante, les indications classiques de radiothérapie pariétale après mastectomie étant la taille tumorale ( $\geq 5$  cm) et l'atteinte ganglionnaire (cf Question 19). L'indication de la radiothérapie peut également être discutée en cas de présence de facteurs péjoratifs associés tels que la multicentricité, un haut grade histopronostique, la présence d'embolies, un âge inférieur à 40 ans, un phénotype moléculaire défavorable.

Dans l'optique de pouvoir proposer une RMI à un maximum de patientes, plusieurs études ont évalué les impacts des traitements adjuvants sur cette reconstruction, ainsi que de nouvelles séquences thérapeutiques, dites inversées, avec la RMI en clôture des traitements.

Si une RMI est envisagée, une mastectomie avec conservation partielle ou complète de l'étui cutané, et éventuellement une conservation de la plaque aréolomamelonnaire (PAM) pourra être réalisée (cf. Question 9). À ce propos, une étude toulousaine (MAPAM 01) évaluant le risque de complications, de récurrence locale et le résultat esthétique à long terme avec un questionnaire de qualité de vie après mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM (NSM) est actuellement en cours (essai clos aux inclusions).

À noter que, dans les études présentées, les prothèses étaient placées en position rétropectorale.

De plus, globalement, le niveau de preuve des études cliniques traitant de la RMI est plutôt faible, la majorité d'entre elles étant rétrospectives et certaines non comparatives. Les principales études sont présentées dans les Tableau 97 à Tableau 100.

## 2.2. Impact de la RMI sur le délai d'administration du 1<sup>er</sup> traitement adjuvant

L'étude prospective, multicentrique de O'Connell *et al.* a montré que, de façon générale, la RMI ne retardait pas significativement l'administration d'un traitement adjuvant (Tableau 39).

**Tableau 39 : Délai chirurgie - traitement adjuvant en fonction du type de reconstruction et de la présence de complications [OCONNELL2019]**

Type de 1 <sup>er</sup> traitement adjuvant	Mastectomie seule	RMI avec implant	RMI avec lambeau pédiculé	RMI avec lambeau libre	p
Chimiothérapie	47 j	46 j	46 j	57 j	0,063
Radiothérapie	59 j	60 j	63 j	62 j	0,248

RMI : reconstruction mammaire immédiate

En revanche, la survenue de complications après RMI retardait significativement l'administration du 1<sup>er</sup> traitement adjuvant ( $p < 0,001$ ). Les facteurs significativement associés à la survenue de complications étaient l'âge, l'IMC, la présence de comorbidités, le statut tabagique et la réalisation d'un curage axillaire. Notons que les patientes du groupe RMI étaient très sélectionnées : âge et IMC significativement inférieurs au groupe mastectomie seule, avec également moins de comorbidités [OCONNELL2019] (NP3).

Concernant spécifiquement le délai d'administration de la radiothérapie, une étude rétrospective à partir du National Cancer Database américain a porté sur 171 136 patientes avec cancer du sein dont 41 784 ont bénéficié d'une RMI et 129 352 d'une mastectomie seule. Les auteurs ont montré que la RMI était un facteur prédictif de radiothérapie retardée, c'est-à-dire commencée plus de 6 mois après chirurgie en cas de chimiothérapie adjuvante, ou commencée plus de 12 semaines après chirurgie en cas de chimiothérapie néoadjuvante ou d'absence de chimiothérapie (OR = 1,25 [1,188-1,314],  $p < 0,001$ ) [SHAMMAS2019] (NP4).

## 2.3. Reconstruction mammaire immédiate (RMI) et radiothérapie (RT)

### 2.3.1 IMPACT DES IMPLANTS SUR LA QUALITE DE LA RT POST-MASTECTOMIE : COUVERTURE DU VOLUME CLINIQUE CIBLE ET DOSES AUX ORGANES A RISQUE (TABLEAU 97)

L'étude rétrospective suédoise (818 patientes) de Liljegen *et al.* a montré que, si le volume cible était significativement supérieur dans le bras RMI avec implant *versus* pas de RMI (629,4 cm<sup>3</sup> *versus* 458,4 cm<sup>3</sup>,  $p < 0,001$ ), le volume recevant au moins 95 % de la dose prescrite (V95 %) était comparable dans les 2 groupes (91,2 % *versus* 91,4 %,  $p = 0,83$ ). Par ailleurs, ce volume cible plus important n'impactait pas la distribution de la dose aux organes à risque (cœur et poumons) chez les patientes traitées par RT post-mastectomie avec implant : la dose moyenne reçue au cœur pour les tumeurs du sein gauche était de 3,0 Gy avec implant *versus* 3,4 Gy sans implant ( $p = 0,32$ ) dans le cadre d'une irradiation pariétale seule (et 3,8 Gy et 3,5 Gy respectivement,  $p = 0,29$ , pour une irradiation pariétale et ganglionnaire) [LILJEGREN2014] (NP4).

D'après l'étude de Bjöhle *et al.*, la couverture du volume cible clinique était légèrement mais significativement moins bonne lorsque la RMI était réalisée avec implant *versus* sans implant : le V95 % était de 84 % *versus* 92 %, respectivement (exclusion de l'implant dans le volume cible). Néanmoins, les taux de récurrence et de survie étaient comparables entre les 2 groupes. Cette étude de cohorte appariée, rétrospective a été réalisée chez 380 patientes atteintes d'un cancer du sein (exclusion des carcinomes canaux *in situ*), avec un suivi médian de 5,8 ans [BJOEHLE2019] (NP4).

### 2.3.2 IMPACT DE LA RT POST-MASTECTOMIE SUR LA RMI (COMPLICATIONS, ECHECS DE LA RMI)

#### 2.3.2.1 Taux de complications et d'échecs

Quelques études ont reporté le taux de complications ou d'échec de la reconstruction immédiate avec ou sans irradiation pour les 2 types de RMI.

En 2018, Jagsi *et al.* ont évalué l'impact de la RT après RMI avec implant ou autologue (avec lambeaux TRAM ou DIEP > 75 %), à travers une étude prospective multicentrique. Les résultats sont présentés dans le Tableau 40 et montrent que dans le cadre d'une RT post-mastectomie, le risque de complications et le taux d'échec de la reconstruction sont moins élevés avec une RMI autologue *versus* par implant :

**Tableau 40 : Taux de complications et d'échec de la RMI en fonction de l'indication de la RT (à 2 ans) [JAGSI2018]**

Population	% de patientes ayant eu au moins une complication	Taux d'échec de la reconstruction
<b>Patientes irradiées</b>	<b>33,4 %</b>	<b>11,4 %</b>
RMI avec implant (n = 283)	38,9 %	18,7 %
RMI autologue (n = 199)	25,6 %	1,0 %
<b>Patientes non irradiées</b>	<b>23,5 %</b>	<b>3,4 %</b>
RMI avec implant (n = 964)	21,8 %	3,7 %
RMI autologue (n = 332)	28,3 %	2,4 %

RMI : reconstruction mammaire immédiate

La radiothérapie après RMI avec implant était associée à un risque de complications à 2 ans multiplié par 2,64 (OR = 2,64 [IC95% = 1,77-3,94]). Cet impact négatif de la RT n'a pas été retrouvé après RMI autologue (OR = 1,12 [IC95% = 0,66-1,92]). Cette étude de cohorte prospective a été menée chez des patientes atteintes de cancer du sein, après mastectomie et reconstruction puis RT (n = 622, dont 83 % de RMI pour n = 516) ou sans RT (n = 1 625, dont 95,7 % de RMI pour n = 1 555) [JAGSI2018] (NP2).

Par ailleurs, en 2016, une autre étude de Jagsi *et al.* avait également démontré l'impact de la RT après RMI avec implant (n = 3 007). Cette dernière était associée à un risque significativement plus élevé de déplacement de l'implant (OR = 1,48, p < 0,001) et d'infections (OR = 1,66, p < 0,001) entre 7 et 24 mois après la chirurgie, comparé aux cas pour lesquels la RT n'était pas indiquée. Concernant la RMI autologue, cette analyse avait montré que la RT était associée à un taux significativement plus élevé de ré-hospitalisations (p = 0,02 les 6 premiers mois et p < 0,001 de 7 à 24 mois), d'infections cutanées (p < 0,001, de 7 à 24 mois) et de cytotéatonécrose (OR = 1,55, p = 0,01, de 7 à 24 mois) par rapport à la RMI autologue sans RT. À noter que cette analyse de base de données, chez 14 894 patientes dont 5 644 ayant bénéficié d'une RMI (RMI autologue, n = 2 637), comportait de nombreuses limites (restriction aux patientes ayant une assurance santé, report des complications basé sur du déclaratif) [JAGSI2016] (NP4).

### 2.3.2.2 RMI avec implant

#### 2.3.2.2.1 Impact du timing de la RT dans le cas d'une RMI prothétique en 2 étapes : RT après mise en place de l'expandeur (étape 1) versus après pose de l'implant définitif (étape 2)

Une méta-analyse sur données publiées (899 cas, 8 études dont 1 seule prospective) [LEE2017] (NP3) et une revue systématique (1 853 patientes, 12 études dont 1 seule prospective) [LAM2013] (NP3) ont permis de comparer le taux d'échec de la RMI prothétique en 2 étapes (expandeur, puis remplacement par l'implant permanent) en fonction du timing de la RT post-mastectomie : soit sur expandeur (étape 1), soit sur implant permanent (étape 2). Les résultats, présentés dans le Tableau 41, sont en partie concordants : le risque d'échec de la RMI était significativement plus élevé lorsque la RT était réalisée après la 1<sup>ère</sup> étape, sur expandeur donc, dans la revue de Lam *et al.*, et supérieur mais non significatif dans la méta-analyse de Lee *et al.*. En revanche, irradier à l'étape de l'expandeur provoquait significativement moins de contractures capsulaires sévères par rapport à l'irradiation sur implant permanent (p < 0,001).

**Tableau 41 : Risque d'échec de la RMI (retrait de l'implant et/ou conversion vers une reconstruction autologue) et de contracture capsulaire en fonction du timing de la RT post-RMI [LEE2017] [LAM2013]**

Référence et type d'étude	Critère de jugement	RR (RT sur expandeur versus sur implant permanent)	RT après la 1 <sup>ère</sup> étape (expandeur)	RT après la 2 <sup>ème</sup> étape (implant permanent)
LEE2017 (NP3) Méta-analyse	Échec de la RMI (8 études) Contractures capsulaires sévères (4 études)	1,72 [0,81-3,64], p = 0,16 0,44 [0,29-0,68], p < 0,001		
LAM2013 (NP3) Revue systématique	Échec de la RMI		29,7 %	7,7 %

RMI : reconstruction mammaire immédiate ; RR : risque relatif ; RT : radiothérapie

De façon générale, la RT adjuvante après reconstruction multipliait d'un facteur 5 le risque d'échec comparé à l'absence de RT (RR = 5,14 [IC95% = 3,12-8,49]) [LAM2013] (NP3).

### 2.3.2.2.2 Impact de la RT postopératoire et d'une RT antérieure (antécédents de cancer du sein ou poumon)

Eriksson *et al.* ont également démontré un taux d'échec de la RMI avec implant (retrait de l'implant avec ou sans reconstruction autologue secondaire) significativement plus important après irradiation *versus* pas de RT. L'impact de la RT était plus important lorsque les patientes avaient été irradiées pour un cancer précédent (n = 64 ; patientes déjà irradiées pour un cancer du sein, n = 57 ; pour un cancer du poumon, n=1 ; autre raison n = 6 ; délai médian entre RT et RMI : environ 69 mois). Le risque d'échec était 3 fois plus important que dans le groupe des patientes irradiées en postopératoire et 9 fois plus important que pour les patientes non irradiées (Tableau 42). Les auteurs ont conclu que la RMI autologue était une alternative chez les patientes déjà irradiées.

**Tableau 42 : Echecs de la RMI selon l'administration ou non d'une RT (antérieure ou postopératoire) [ERIKSSON2013]**

Critère de jugement	Pas de RT (n = 386)	RT antérieure (n = 64)	RT postopératoire (n = 304)	p
% d'échec de la RMI	6 %	25 %	15 %	p < 0,001
Risque d'échec de la RMI <i>versus</i> les patientes non irradiées (analyse multivariée)	-	HR = 9,28 [4,48-19,24] p < 0,01	HR = 3,08 [1,74-5,44] p < 0,01	-

HR : hazard ratio ; RMI : reconstruction mammaire immédiate ; RT : radiothérapie

Par ailleurs, outre l'irradiation, d'autres facteurs de risque d'échec de la RMI ont été identifiés, notamment un IMC élevé  $\geq 25$  (p = 0,013), la survenue d'une infection postopératoire (p < 0,01) et l'expérience du chirurgien inférieure à 5 ans (p < 0,01) (analyse multivariée). Concernant les facteurs prédictifs de ré-opérations non programmées, le tabagisme, l'irradiation, l'utilisation d'un implant permanent en 1 étape (*versus* un expandeur temporaire) et l'expérience du chirurgien étaient significatifs en analyse multivariée. Il s'agissait d'une étude de cohorte monocentrique menée chez 725 patientes atteintes d'un cancer du sein (*in situ* : 171/754 cas, soit 22,7 %) ayant bénéficié d'une RMI avec implant et suivies durant 43 mois (médiane) [ERIKSSON2013] (NP3).

L'analyse du registre prospectif de la Mayo Clinic, rassemblant 1 301 cas de NSM suivis de RMI (dont 57 % de mastectomies prophylactiques) a également montré que :

- la RT antérieure affectait significativement le taux de complications à 30 jours (p = 0,04) et le taux de succès de la reconstruction à 1 an (p < 0,001) ;
- la RT postopératoire affectait significativement le taux de succès de la reconstruction à 1 an (p = 0,007) [YOUNG2019] (NP4).

L'impact d'une irradiation antérieure a aussi été retrouvé :

- dans l'étude prospective, multicentrique de Potter *et al.*, réalisée à partir de 1 693 cas de mastectomies thérapeutiques suivies de RMI avec implant (+/- matrice). Les auteurs ont mis en évidence qu'une irradiation antérieure du sein ipsilatéral (n = 139) augmentait significativement le risque d'infections (*versus* pas de RT,



OR = 1,72 [IC95% = 1,12-2,62]), mais pas les taux de ré-hospitalisations, de ré-opérations, ou d'échecs de la RMI (perte de l'implant), après un suivi médian de 3 mois [POTTER2019] (NP2) ;

- dans l'étude rétrospective de Allué Cabañuz *et al.*, réalisée à partir de 296 patientes ayant eu une mastectomie avec reconstruction immédiate. Les patientes ont été réparties en trois groupes selon le timing de la RT : antérieure (CCS puis RT pour mastectomie avec RMI, pour diverses raisons ; n = 125), postopératoire (mastectomie avec RMI puis RT ; n = 71), ou absence de RT (mastectomie avec RMI sans RT ; n = 100). Les taux de réopération après le premier mois post-opération étaient de 33,6 %, 16,9 % et 20 % respectivement chez les patientes ayant eu une RT antérieure, celles ayant eu une RT adjuvante et celles n'ayant pas eu de RT. Pour ces trois groupes, les taux de complications et séquelles étaient respectivement de 28,8 %, 29,6 % et 30 % et les taux de mauvais résultats esthétiques de 33,6 %, 16,9 % et 21 %. Il est à noter qu'aucun test statistique n'a été réalisé pour comparer les résultats entre les différents groupes [ALLUECABANUZ2019] (NP4).

### 2.3.2.2.3 Dans le cadre d'une RT post-mastectomie : reconstruction mammaire immédiate versus différée (RMI versus RMD)

La revue systématique de Momoh *et al.* a évalué le taux de complications après reconstruction mammaire par implant chez des patientes irradiées avant ou après la reconstruction. Les résultats sont présentés dans le Tableau 43.

**Tableau 43 : Taux de complications et d'échecs de la RM en fonction du timing de la RT (pré- ou post-reconstruction) [MOMOH2014]**

Critère de jugement	RT puis RMD	
	(reconstruction différée)	RMI puis RT
Taux de contractures capsulaires légères (10 études)	30 % (n = 98)	37 % (n = 672)
Taux de contractures capsulaires sévères (11 études)	25 % (n = 68)	32 % (n = 818)
Taux de complications mineures (7 études)	18 % (n = 150)	31 % (n = 246)
Taux de complications majeures (nécessitant une intervention chirurgicale) (16 études)	49 % (n = 252)	39 % (n = 708)
Taux d'échec/Recours à un lambeau (19 études)	19 % (n = 377)	20 % (n = 977)

RMD : reconstruction mammaire différée ; RMI : reconstruction mammaire immédiate ; RT : radiothérapie

Dans le cadre d'une RT post-mastectomie, les taux d'échecs de la reconstruction avec implant étaient élevés, et comparables dans les groupes irradiés avant ou après la reconstruction. À noter que l'hétérogénéité des études incluses était significative. Par ailleurs, il y a peu de données sur la RMD (reconstruction différée) par implant après RT, la reconstruction autologue étant généralement choisie dans ce cas [MOMOH2014] (NP4).

### 2.3.2.2.4 Facteurs de risque de complications

Gross *et al.* ont identifié des facteurs prédictifs d'échec (nécessité de réintervention) de la RMI avec implant (expandeur puis implant définitif) suivie de RT : il s'agissait, en analyse univariée, de la consommation de tabac ( $p = 0,0009$ ), la moyenne des tailles tumorales T3-T4 ( $p = 0,000016$ ), l'atteinte ganglionnaire axillaire ( $p = 0,037$ ), et la taille du bonnet A ou B ( $p = 0,009$ ). En analyse multivariée, après exclusion de la taille du bonnet (donnée manquante pour certaines patientes), le risque d'échec de la RMI atteignait 100 % si ces 3 facteurs étaient présents (et 48,3 % si présence de 2 d'entre eux) (Tableau 44). Les auteurs ont conclu que les patientes pouvant bénéficier d'une RMI par expandeur puis implant et RT pouvaient être sélectionnées en fonction de la présence de ces 3 facteurs. Cette étude prospective, multicentrique, non randomisée a été réalisée chez 141 patientes atteintes d'un carcinome infiltrant (97,9 %), suivies durant 37 mois (médiane) [GROSS2010] (NP2).

**Tableau 44 : Probabilité d'échec de la RMI en fonction du nombre de facteurs prédictifs significatifs (tabac, T3-T4, N+) [GROSS2010]**

	Nombre de facteurs de risque			
	0	1	2	3
Probabilité d'échec	7%	15,7%	48,3%	100%

### 2.3.2.3 RMI autologue

#### 2.3.2.3.1 Tolérance à la RT et résultats esthétiques

L'analyse rétrospective menée en cas-témoin (n = 29 avec RT post-RMI et n = 58 sans RT) par Berthet *et al.* a suggéré que la RT n'impactait pas la qualité de la RMI autologue (lambeau de grand dorsal, sans prothèse) : une seconde intervention chirurgicale était nécessaire dans 72,4 % des cas avec RT et 75,8 % des cas sans RT. La satisfaction globale des patientes vis-à-vis des résultats esthétiques de la RMI était également comparable, avec *versus* sans RT : cette satisfaction était « bonne » ou « très bonne » chez 86,2 % des patientes. Le délai moyen entre la chirurgie et la RT était de 132 jours (4,4 mois). À noter que significativement plus de patientes dans le groupe avec RT recevaient une chimiothérapie (65,5 % *versus* 5,2 %, p < 0,001) [BERTHET2018] (NP4).

#### 2.3.2.3.2 Dans le cadre d'une RT post-mastectomie, RM autologue immédiate *versus* différée (Tableau 45 pour la synthèse des complications)

L'analyse réalisée par Billig *et al.* basée sur une étude prospective multicentrique et limitée aux patientes pour lesquelles une RT post-mastectomie était nécessaire a mis en évidence des taux de complications mammaires globales comparables à 1 an après la chirurgie entre RMI autologue (n = 108) et reconstruction mammaire différée (n = 67) (25,9 % *versus* 26,9 %, p = 0,54). La reconstruction autologue était réalisée par lambeau libre du muscle grand droit de l'abdomen - TRAM (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous), lambeau perforant de l'artère épigastrique inférieure profonde - DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) ou encore lambeau perforant de l'artère épigastrique inférieure superficielle - SIEA (Superficial Inferior Epigastric Artery). En analyse multivariée, le timing de la reconstruction mammaire (immédiate/différée) n'impactait pas le taux de complications au niveau du sein, seul un IMC ≥ 30 était significativement associé à un taux de complications mammaires plus élevé (à 1 an, OR = 2,54 [IC95% = 1,14-5,68]) [BILLIG2017] (NP2). Le groupe de travail précise que concernant la reconstruction par lambeau abdominal, les lambeaux TRAM ne sont presque plus utilisés en France de nos jours, au profit des lambeaux DIEP.

Par ailleurs, une revue systématique avec méta-analyse réalisée par Schaverien *et al.* a également montré l'absence de différence en termes de complications globales (p = 0,53, 6 études) et de cytotéatonecrose (p = 0,25, 7 études) lorsque la RT post-mastectomie était réalisée avant ou après la reconstruction mammaire. En revanche, le bras RMI autologue + RT avait un risque de chirurgie de révision significativement supérieur au bras reconstruction autologue différée après RT (OR = 0,15, p = 0,001, 4 études). À noter qu'en raison de l'absence d'études de meilleure qualité méthodologique, cette méta-analyse sur données publiées ne regroupait que des études observationnelles [SCHAVERIEN2013] (NP3).

Ce même niveau de morbidité, quel que soit le timing de la reconstruction, n'a pas été retrouvé dans l'étude rétrospective ABRAR de Steele *et al.*, dans laquelle le taux de complications majeures après reconstruction autologue immédiate, que ce soit par lambeau abdominal ou lambeau de grand dorsal, était significativement supérieur à celui du groupe reconstruction mammaire différée après la RT (p < 0,001). *A contrario*, les complications mineures au site donneur étaient plus nombreuses dans le groupe RM différée *versus* RMI, et ce pour les 2 types de lambeaux utilisés. Dans cette étude rétrospective, significativement moins de patientes étaient traitées par chimiothérapie dans le groupe RMI *versus* le groupe RM différée (74,1 % *versus* 89,6 %, p < 0,001) [STEELE2018] (NP4).

**Tableau 45 : Complications après reconstruction mammaire (RM) autologue + RT postopératoire en fonction du timing de la RM**

Référence	Caractéristiques de l'étude	Taux global de complications		
		RM autologue immédiate + RT postopératoire	RM autologue différée après la RT post-mastectomie	OR et/ou p
SCHAVERIEN2013 (NP3)	Méta-analyse	32,6 %	32,5 %	OR = 1,13 [0,77-1,65], p = 0,53
BILLIG2017 (NP2)	Etude prospective, n = 175, 1 an après la chirurgie	25,9 %	26,9 %	p = 0,54

STEELE2018 (NP4)	Etude rétrospective, n = 412, complications majeures, suivi médian : 57 mois	24,4 % (lambeau abdominal) 15,38 % (lambeau de grand dorsal)	10,0 % (lambeau abdominal) 3,57 % (lambeau de grand dorsal)	p < 0,001
------------------	--	---	--	-----------

RM : reconstruction mammaire ; RT : radiothérapie ; OR : odds ratio

### 2.3.3 RESULTATS ESTHETIQUES AVEC SSM OU NSM ET RMI AUTOLOGUE

Dans l'étude observationnelle à long terme de Gerber *et al.* (incluse dans la méta-analyse De La Cruz *et al.* pour les résultats de sécurité oncologique), les résultats esthétiques après SSM et après NSM, puis RMI montraient une dégradation significative entre la 1<sup>ère</sup> évaluation par le chirurgien à 4,9 ans et la ré-évaluation à 8,4 ans : la proportion de résultats esthétiques « excellents » pour la SSM a chuté de 78,4 % à 47,9 % (p = 0,004) et pour la NSM de 73,8 % à 51,7 % (p = 0,025). Cette dégradation pouvait s'expliquer par l'impact négatif de la radiothérapie adjuvante : en effet, dans cette étude 71,4 % des patientes avec SSM ou NSM et avec des résultats esthétiques dégradés (de excellents à bons, de bons à moyens/médiocres) ont été traitées par radiothérapie [GERBER2009] (NP4).

## 2.4. Reconstruction mammaire immédiate (RMI) et chimiothérapie (CT)

### 2.4.1 IMPACT DE LA RMI SUR LE DELAI DE MISE EN ROUTE DE LA CT

La revue systématique de Harmeling *et al.* a intégré 14 études rétrospectives évaluant le délai entre chirurgie et administration de la CT adjuvante après mastectomie avec et sans RMI : sans RMI, ce délai allait de 21 à 60 jours ; avec RMI, il variait de 29 à 61 jours. Le Tableau 46 reporte les différences significatives en termes de délai de mise en route de la CT des études incluses dans cette revue (au total, n = 5 270 patientes). Les auteurs ont conclu que la RMI ne retardait pas obligatoirement la CT. Enfin, il faut souligner que la majorité des études incluses comportait des risques de biais (différences dans les caractéristiques morphologiques des patientes entre les groupes, avec plus de patientes sans facteur de risque de complications postopératoires dans le groupe RMI par exemple), et que l'hétérogénéité des études de cette méta-analyse était très élevée (I<sup>2</sup> = 98 %) [HARMEILING2015] (NP4).

**Tableau 46 : Délai chirurgie - chimiothérapie adjuvante [HARMEILING2015]**

Variation du délai chirurgie - CT adjuvante	
significative en faveur de la mastectomie seule (versus RMI) : 3 études	significative en faveur de la RMI (versus mastectomie seule) : 1 étude
6,6 jours, p < 0,0001 (Lee)	
14,0 jours, p = 0,01 (Zhong)	12,6 jours, p = 0,039 (Allweis)
14 jours, p = 0,05 (Newman)	
Pas de différence significative entre mastectomie seule et RMI : 6 études	
Pas de test statistique pour cette comparaison, ou définition différente du délai chirurgie-CT : 4 études	

CT : chimiothérapie ; RMI : reconstruction mammaire immédiate

Deux études rétrospectives parues la même année que cette revue systématique ont abouti aux mêmes conclusions : de façon générale, la RMI ne retardait pas significativement l'administration d'une CT adjuvante. Les résultats de ces 2 études sont présentés dans le Tableau 47 [ECK2015, HAMAHATA2015] (NP4). En revanche, la survenue de complications après reconstruction immédiate retardait significativement la prise de la CT (*versus* RMI sans complications), mais le type de reconstruction n'impactait pas ce délai.

**Tableau 47 : Délai chirurgie – chimiothérapie adjuvante en fonction du type de reconstruction et de la présence de complications**

Référence et effectif	Type de reconstruction	Délai avant CT adjuvante		p
		Pas de RMI	RMI	
	<b>Global</b>	<b>42 j</b>	<b>41 j</b>	0,61
ECK2015 (NP4) n = 83			<i>Sans complications</i>	<i>Avec complications</i>
	Toute reconstruction		41 j (n = 61)	47 j (n = 22)
	Expandeur		41 j (n = 55)	45 j (n = 19)
	Lambeau		49 j (n = 6)	72 j (n = 3)
	<b>Global</b>	<b>58,0 j (n = 66)</b>	<b>61,0 j (n = 50)</b>	<b>0,25</b>
	Expandeur/implant		60,3 j	

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

HAMAHATA2015 (NP4) n = 116	Lambeau de grand dorsal TRAM	60,7 j 63,4 j
----------------------------------	---------------------------------	------------------

CT : chimiothérapie ; RMI : reconstruction mammaire immédiate ; TRAM : reconstruction autologue réalisée par lambeau libre du muscle grand droit de l'abdomen (*Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous*)

#### 2.4.2 IMPACT DE L'INDICATION DE CT NEOADJUVANTE (CTNA) SUR LES COMPLICATIONS POST RMI

Dans la méta-analyse de Song *et al.*, le traitement par CTNA n'augmentait pas le risque de complications globales après RMI, ce risque était même significativement réduit si l'on considérait les données poolées (OR = 0,59 [IC95% = 0,38-0,91], n = 829), mais comparable au groupe contrôle dans chacune des 5 études individuelles. Par ailleurs, la CTNA n'était pas associée à une augmentation du risque de perte de l'expandeur ou de l'implant (OR = 1,59 [IC95% = 0,91-2,79], 4 études), ni du risque de perte du lambeau total après reconstruction autologue immédiate (2 études). Cette méta-analyse, basée sur des données publiées, présentait certaines limites : de potentiels biais de sélection dans la plupart des études (notamment tendance à attribuer la CTNA aux tumeurs de stade plus avancé), et la non-disponibilité dans certaines études de certains facteurs confondants (IMC, âge) mais aussi l'absence de précisions sur les protocoles de CTNA ou encore le délai CTNA-chirurgie [SONG2014] (NP4).

#### 2.4.3 IMPACT DE LA REPONSE A LA CTNA SUR LE RECOURS A LA RMI

L'étude de Cassidy *et al.* a montré que la réponse à la CTNA ne semblait pas influencer le recours à une RMI après mastectomie (OR = 0,88 [IC95% = 0,35-2,24]). Cette étude rétrospective a été réalisée chez 271 patientes atteintes d'un cancer du sein unilatéral (T1-4 Nx) traitées par CTNA et mastectomie uni- ou bilatérale (pour cause de réduction tumorale insuffisante après CTNA ou souhait des patientes) [CASSIDY2018] (NP4).

### 2.5. Séquences inversées (CT → RT → M et RMI en clôture des traitements)

La séquence thérapeutique mastectomie avec RMI après CT et RT néoadjuvantes a été étudiée notamment au travers d'une étude prospective et de 3 études rétrospectives, toutes les 4 françaises.

#### 2.5.1 RESULTATS ONCOLOGIQUES

L'étude rétrospective de Barrou *et al.* a évalué la réponse pathologique complète après séquence thérapeutique inversée avec RMI par lambeau de grand dorsal (chirurgie réalisée 6 à 8 semaines après la RT) chez 103 patientes. Cette dernière atteignait 53,4 % et était significativement plus élevée dans les sous-types HER2+ et triple négatif par rapport aux sous-types luminaux (69,7 % *versus* 45,7 %, p = 0,023) [BARROU2017] (NP4).

À noter qu'une étude évaluant le taux de réponse histologique après mastectomie et RMI en clôture de chimiothérapie néoadjuvante et radiothérapie est actuellement en cours (étude HIST-RIC-IPC 2014-014).

L'étude Paillocher *et al.* a rapporté, après un suivi médian de 31,6 mois, un taux de récurrence de 9 % (essentiellement métastatique) et la survie globale à 5 ans était de 98,3 %. Cette étude incluait 111 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant, dont 94,6 % ont bénéficié d'une mastectomie avec conservation de l'étui cutané. La RMI était réalisée avec un lambeau de grand dorsal +/- un implant [PAILLOCHER2016] (NP4).

Dans l'étude rétrospective de Monrigal *et al.*, la survie globale à 5 ans atteignait 86,7 %. Cette étude a été menée chez 210 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant [MONRIGAL2011] (NP4).

#### 2.5.2 COMPLICATIONS

L'étude montpelliéraine M-RIC prospective multicentrique de Zinzindohoué *et al.* a montré un taux de complications locales acceptable : 5 cas de nécrose cutanée (guéris sans chirurgie de révision) ont été reportés après 2 ans de suivi, soit un taux de 6,02 % chez 83 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant. Ces dernières étaient traitées selon la séquence : CT néoadjuvante (anthracyclines et taxanes), puis RT néoadjuvante (mammaire : 50 Gy +/- ganglionnaire) 3 à 6 semaines après la CT et 6 à 8 semaines avant la chirurgie, puis

mastectomie avec conservation de l'étui cutané (avec ou sans curage axillaire) et RMI par lambeau de grand dorsal (avec ou sans implant) [ZINZINDOHOUE2016] (NP3).

Deux études rétrospectives ont également conclu que cette séquence inversée n'augmentait pas la morbidité après RMI :

- L'étude de Paillocher *et al.* reportait un taux de complications de 10,8 % (66,6 % en prenant en compte les séromes), le taux de nécrose du lambeau cutané/musculaire atteignait 5,4 % [PAILLOCHER2016] (NP4).
- L'étude de Monrigal *et al.* a mis en évidence un risque de complications tardives significativement plus élevé avec implant par rapport aux autres modalités de RMI (RR = 6,4 [IC95% = 2,6-15,6]). Le taux de complications précoces s'élevait à 21,9 % (nécroses : 9,5 %, infections, hématomes, séromes) [MONRIGAL2011] (NP4).

Ces trois études ont été incluses dans une revue systématique évaluant la faisabilité et la sécurité oncologique de la RT néoadjuvante suivie d'une mastectomie et d'une RMI, revue intégrant 18 études (8 prospectives, dont 5 multicentriques) publiées entre 2003 et 2018. Une majorité de patientes étaient également traitées par un traitement systémique néoadjuvant :

- Concernant les résultats oncologiques, le taux de réponse pathologique complète était compris entre 16,6 % et 55 % (10 études) ; à noter que la définition de ce taux variait selon les études. Après un suivi allant 1,35 à 8 ans suivant les études, le taux de récurrence locorégionale était compris entre 0 et 10 %. La survie globale à 5 ans était comprise entre 86,7 % et 98,3 %, et atteignait 75,6 % à 10 ans (une étude).
- Des complications ont été reportées dans 3 à 36 % des cas, les plus fréquentes étant des séromes, des hématomes, des infections, des nécroses cutanées pour les complications à court terme et des contractures capsulaires et des échecs de la RMI (perte de l'implant/du lambeau) pour les complications tardives.

Il faut souligner que les études incluses étaient relativement hétérogènes en termes de nombre de patientes incluses (14 à 210), de type de RMI (autologue et/ou implant), de schéma d'irradiation mammaire (de 40 à 51 Gy, +/- boost), de délivrance d'une RT régionale ou non, d'intervalle RT-mastectomie (de 4,4 à 16 semaines) et de durée de suivi (1,35 à 8 ans) [SINGH2019] (NP3).

### 2.6. Reconstruction mammaire et risque de lymphœdème

D'après la revue systématique et méta-analyse de Siotos *et al.*, après mastectomie, la reconstruction mammaire (autologue ou avec prothèse, immédiate ou différée) était associée à un moindre risque de lymphœdème ( $p < 0,001$ ), comparé aux patientes ayant été traitées par mastectomie seule ou traitement conservateur. En regroupant 19 études, cette méta-analyse a poolé les résultats de 7 501 patientes au total (2 063 traitements chirurgicaux du sein) [SIOTOS2018] (NP4).

## 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

### Conclusions des données de la littérature présentées

L'interprétation des données sur les indications et modalités de la reconstruction mammaire immédiate (RMI) est limitée par la faiblesse des études disponibles, l'hétérogénéité des critères d'évaluation utilisés et des modalités évaluées.

#### LORSQU'UNE RADIOTHERAPIE POST-MASTECTOMIE EST INDIQUEE

La RMI avec implant ne semble pas impacter :

- la dose délivrée aux organes à risque (comparable par rapport au groupe sans RMI, bien que le volume cible clinique soit supérieur) (NP4) ;
- la couverture du volume cible clinique (comparable (NP4) ou légèrement inférieure (NP4) par rapport à l'absence d'implant).

Le risque d'échec de la RMI avec implant :

## Chapitre 2 : Chirurgie

- est plus élevé chez les patientes irradiées comparé aux patientes non irradiées (NP3) et comparé aux patientes ayant eu une RMI autologue (taux d'échec à 2 ans : 18,7 % *versus* 1,0 %), tout comme le risque de complications à deux ans (NP2) ;
- semble plus élevé :
  - lorsque que la RT est réalisée sur l'expandeur par rapport à l'implant permanent lors d'une RMI par implant en 2 étapes (significatif dans une revue systématique (NP3) et RR = 1,72 mais non significatif dans une méta-analyse (NP3)) ;
  - en cas de présence des facteurs de risque suivants : tabagisme, taille tumorale T3-T4 et atteinte ganglionnaire (risque atteignant 100 % si présence de ces 3 facteurs de risque) (NP2).

Le risque de complications de la RMI autologue apparaît comparable à celui de la RM autologue différée dans deux études (1 étude prospective et 1 méta-analyse) (NP2), et significativement plus élevé qu'avec la RM différée dans une étude rétrospective (NP4).

### **LORSQU'UNE CHIMIOThERAPIE EST INDIQUEE**

En adjuvant, la RMI ne semble pas retarder la mise en route de la CT adjuvante chez des patientes sélectionnées à faible risque de complications (NP4).

En néoadjuvant, la RMI, prothétique ou autologue, ne semble pas être impactée en termes de complications, ni d'échec (perte de l'implant ou du lambeau total) (NP4).

### **LA SEQUENCE INVERSEE**

Le taux de nécrose cutanée après CT et RT néoadjuvantes et mastectomie avec RMI autologue est de 5,4 % à 6,02 % (1 étude prospective et 1 étude rétrospective) (NP3).

## **Conclusion générale et rappels du groupe de travail**

La chimiothérapie adjuvante n'est pas retardée en cas de RMI, en dehors de complications postopératoires et n'altère pas les résultats de la RMI (NP4).

La radiothérapie augmente globalement le risque de complications et d'échec de la RMI, quelles que soient la séquence de traitement et les techniques chirurgicales utilisées (risque plus élevé après RMI par implant *versus* autologue) (NP2) et altère le résultat esthétique (NP4).

Le risque de complications pouvant augmenter les délais des traitements adjuvants est lié aux comorbidités (tabac, obésité, volume et ptose mammaires) (NP3), aux données carcinologiques (T3-4 et N+) (NP2) et à l'expérience du chirurgien (< 5 ans) (NP3).

La séquence inversée est une séquence thérapeutique nouvelle et en cours d'évaluation, qui semble techniquement réalisable sans augmenter le taux de complications (taux de nécroses cutanées compris entre 5,4 % et 6,02 %) (NP3). Néanmoins, il n'existe pas de résultats avec un suivi satisfaisant concernant la survie des patientes dans le cadre d'une séquence inversée suivie d'une RMI. Les études rapportent une survie globale à 5 ans comprise entre 86,7 % et 98,3 % (NP4).

Le groupe de travail souligne l'importance de distinguer deux situations bien différentes avant d'envisager une séquence inversée :

- Les patientes pour lesquelles les indications et modalités thérapeutiques carcinologiques ne sont pas dépendantes du résultat du geste chirurgical complet (statut axillaire, réponse histologique à la CTNA) :
  - ex : traitement conservateur initial insuffisant et ganglion sentinelle négatif ou ganglion sentinelle positif suivi d'un curage.
- Les patientes pour lesquelles les indications et modalités thérapeutiques carcinologiques sont dépendantes du résultat du geste chirurgical complet (statut axillaire, réponse histologique à la CTNA) :
  - ex : cancers HER2+ et triple négatifs (modifications thérapeutiques selon la réponse avant la RT) ;
  - ex : irradiation des aires ganglionnaires (si N+ initialement).

Ainsi, quoi qu'il en soit, le groupe de travail estime que la séquence inversée implique la connaissance histologique du statut ganglionnaire : cytoponction/microbiopsie des ganglions palpables ou ganglion sentinelle.

Par ailleurs, le groupe de travail souligne que, dans les études retenues portant sur la reconstruction mammaire prothétique, les prothèses ont été mises en place en position rétropectorale. Des études avec des prothèses en position prépectorale sont en cours, mais il s'agit de petites séries rétrospectives.

Également, le groupe de travail a rappelé que l'ESTRO (European Society for Radiotherapy) a élaboré des recommandations concernant la délimitation des volumes cibles dans le cadre d'une radiothérapie post-mastectomie avec RMI par implant<sup>17</sup>.

### 4. RECOMMANDATIONS

En cas d'indication de radiothérapie et/ou de chimiothérapie, une reconstruction mammaire immédiate peut être proposée, en tenant compte des comorbidités afin de ne pas entraîner un retard dans la prise en soins **(Grade C)**.

Il est rappelé que le tabagisme, l'obésité, le volume et la ptose mammaires et le diabète sont des facteurs de risque de complications qui doivent nécessiter une évaluation précise de la balance bénéfices/risques afin de ne pas retarder les traitements complémentaires.

Le cancer du sein inflammatoire est une contre-indication à la reconstruction mammaire immédiate avec conservation de l'étui cutané **(Avis d'experts)**.

En cas d'indication de radiothérapie, la patiente doit être informée de l'augmentation du risque de complications et de dégradation du résultat esthétique **(Grade C)**.

L'équipe doit informer la patiente de toutes les techniques chirurgicales disponibles de reconstruction mammaire. Si le chirurgien ne pratique pas une technique, il doit pouvoir référer sa patiente vers un centre qui la pratique. La proposition de traitement doit relever d'une discussion multidisciplinaire impliquant en particulier un chirurgien, un radiothérapeute et un oncologue médical **(Avis d'experts)**.

La séquence inversée (chimiothérapie, puis radiothérapie, puis mastectomie et RMI en clôture des traitements) est une séquence thérapeutique nouvelle et en cours d'évaluation. Aucune recommandation ne peut être formulée quant à ses indications à l'heure actuelle. Une discussion de son indication en RCP est recommandée **(Avis d'experts)**.

---

<sup>17</sup> Kaidar-Person O, Vrou Offersen B, Hol S, Arenas M, Aristei C, Bourgier C et al. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2019;137:159–166.

## QUESTION 11 : QUELLES SONT LES MODALITES DE REPERAGE TUMORAL EN CAS DE CHIRURGIE CONSERVATRICE POUR LES TUMEURS INFRACLINIQUES ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Techniques alternatives évaluées (la technique percutanée étant la technique de référence en France)	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Repérage par grain d'iode radioactif (iode 125)	2	[CHAN2015] [ONG2017]
Repérage par grain ferromagnétique	2	[GERA2020] [MICHA2021]
Repérage isotopique ROLL / SNOLL	3	[CHAN2015] [DECICCO2002] [GIACALONE2012]
Repérage peropératoire échographique	3	[AHMED2013] [BARENTSZ2012] [PAN2013]

Autres techniques évoquées : repérage au bleu et au carbone

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

Le développement du dépistage mammographique permet la détection d'un nombre croissant de lésions mammaires infracliniques. La technique de repérage de la lésion mammaire infraclinique la plus habituellement utilisée en France reste la mise en place d'un repère, un fil-guide (fil métallique), réalisée en préopératoire sous guidage stéréotaxique ou par tomosynthèse (pour les distorsions architecturales et certaines asymétries de densité) ou échographique (pour une masse) par les radiologues. Face aux inconvénients liés à cette technique (risque de déplacement, douleur), une revue de la littérature a été réalisée afin de la comparer à des techniques alternatives, telles que le repérage par grain d'iode radioactif ou par grain ferromagnétique, le repérage préopératoire isotopique ou encore le repérage peropératoire échographique de la lésion. Le groupe de travail précise que le repérage au colorant bleu est une technique ancienne, toujours utilisée et fiable, tandis que le repérage au carbone n'est pas pratiqué en France par défaut d'autorisation.

La majorité des études citées ci-dessous est présentée dans le Tableau 100.

#### 2.2. Repérage par grain : iode radioactif (iode 125 - <sup>125</sup>I), grain ferromagnétique (techniques en cours d'évaluation)

##### 2.2.1 IODE RADIOACTIF

Une étude randomisée (IODINE BREAST) est actuellement en cours pour comparer l'efficacité du repérage par grain d'iode radioactif au repérage standard par fil-guide sur la qualité des marges de résection chirurgicale chez des patientes ayant un cancer du sein de petite taille (infiltrant ou *in situ*).

Pour information, une revue Cochrane avec méta-analyse, réalisée en 2015 par Chan *et al.*, avait pour objectif de comparer différentes techniques de repérage des lésions infracliniques *versus* la technique de référence, le fil-guide. Elle a intégré 2 études randomisées contrôlées concernant le repérage des lésions infracliniques par grain d'iode radioactif. Le principal écueil à prendre en compte est que ces études ne portaient pas uniquement sur des lésions infiltrantes, les rendant donc ininterprétables. Ainsi, à titre informatif, le repérage de la lésion par grain d'<sup>125</sup>I a montré des résultats comparables à la technique par fil-guide concernant le taux de marges positives (RR = 0,67 [IC95% = 0,43-1,06], hétérogénéité : I<sup>2</sup> = 57 %, n = 366, 2 études), et le taux de ré-opération (RR = 0,80 [IC95% = 0,48-1,32], n = 305, 1 étude) [CHAN2015] (NP4).

S'intéressant au ressenti de ces patientes allant bénéficier d'une chirurgie conservatrice, l'étude australienne de Ong *et al.* a mis en évidence un stress et un inconfort significativement moindres avec le repérage à l'iode radioactif par rapport à la technique conventionnelle par fil-guide (fil-guide *versus* <sup>125</sup>I : OR = 2,07, p = 0,01 pour le stress et OR = 1,94, p = 0,01 pour l'inconfort). Cette étude randomisée a été réalisée chez 218 patientes avec lésions mammaires infiltrantes ou *in situ*, infracliniques ou difficilement palpables [ONG2017] (NP4).



### 2.2.2 GRAIN FERROMAGNETIQUE

Aucun essai randomisé comparant le repérage par fil-guide à celui par grain ferromagnétique n'est actuellement disponible. Cependant quelques études observationnelles existent.

Une méta-analyse sur données publiées regroupant 16 études au total sur la technique de repérage de lésions infracliniques par grain ferromagnétique (1 559 grains ferromagnétiques analysés) a réalisé une analyse poolée comparant les performances de cette technique par rapport à la technique du fil-guide. Concernant la validité du repérage par grain ferromagnétique en lui-même, les analyses poolées ont montré un taux de réussite de placement de 94,42 %, un taux de réussite de localisation de 99,86 % et un taux de ré-excision de 11,19 %. Sur la base de 4 études comparant cette technique (n = 319) à celle du fil-guide (n = 507), le taux de ré-excision n'était pas statistiquement différent (18,50 % pour le grain ferromagnétique *versus* 16,17 % pour le fil-guide ; p = 0,44). Il est cependant à noter que cette méta-analyse ne testait et ne prenait pas en compte l'hétérogénéité entre études et que les analyses statistiques étaient de mauvaise qualité et non décrites dans l'article [GERA2020] (NP4).

Par ailleurs, une récente étude de cohorte monocentrique a comparé la satisfaction liée à ces deux méthodes sur la base de 168 repérages par fil-guide et 128 par grain ferromagnétique pour des patientes avec une tumeur infraclinique et traitement conservateur. Les professionnels de santé étaient plus satisfaits avec la localisation par grain ferromagnétique que par fil-guide. Concernant les patientes, l'anxiété sur la période entre la localisation et la chirurgie était significativement diminuée avec la technique du grain ferromagnétique par rapport au fil-guide (p = 0,009). En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur les critères de la douleur ou de l'inconfort. Il est à noter que les caractéristiques des patientes étaient différentes à l'inclusion selon le type de technique (type et taille de lésion) et que les analyses statistiques n'étaient pas multivariées [MICHA2021] (NP4).

### 2.3. Repérage isotopique préopératoire ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization) / SNOLL (Radioguided Occult Lesion Localization plus Sentinel Node biopsy)

Une équipe montpelliéraine a comparé le repérage isotopique des lésions infracliniques associé au repérage du ganglion sentinelle (GS), technique dénommée SNOLL, à la technique du fil-guide + localisation du GS. Cette analyse rétrospective unicentrique portant sur 129 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non palpable a montré que la technique SNOLL améliorait significativement, par rapport au fil-guide, le taux de berges saines avec une marge > 4 mm (81,4 % *versus* 58,1 %, p = 0,006), le taux de ré-excision immédiate (durant le même temps opératoire, en cas de berges atteintes ou marges proches < 3 mm : 13,9 % *versus* 31,3 %, p = 0,02), sans avoir recours à une exérèse plus large (89,5 cm<sup>3</sup> *versus* 108 cm<sup>3</sup>, p = 0,24). Par ailleurs, le repérage peropératoire du GS n'était pas perturbé avec cette technique SNOLL (taux de détection : 97,6 % *versus* 93 %, p = 0,43) [GIACALONE2012] (NP4).

Il est important de souligner le biais majeur de cette étude : les indications de reprise des berges (berges atteintes ou marges proches < 3 mm) différaient de celles actuellement recommandées pour le carcinome infiltrant (berges saines, cf. Question 12), avec pour conséquence un taux de ré-excision plus élevé que celui habituellement observé en pratique. Le groupe de travail estime donc que ces résultats sont difficilement interprétables [GIACALONE2012] (NP4).

La revue Cochrane de Chan *et al.* citée précédemment a également intégré des études comparant la technique ROLL à la technique de référence, le fil-guide. Là aussi, il existe un biais majeur : à la différence de l'étude de Giacalone *et al.*, elle n'était pas limitée au cancer du sein infiltrant, rendant les conclusions de cette étude non transposables au champ de ces recommandations [CHAN2015] (NP4).

Enfin, dans l'équipe milanaise de De Cicco *et al.* évaluant la technique de repérage ROLL dans une étude comprenant 816 lésions non palpables, la radiographie de la pièce opératoire a montré que la résection de la tumeur était complète dans 99,5 % de cas [DECICCO2002] (NP2).

### 2.4. Repérage peropératoire échographique

L'échographie peropératoire consiste en l'utilisation, en cours d'intervention, d'une sonde échographique permettant au chirurgien de visualiser la tumeur et de guider son exérèse.

Une étude prospective menée chez 258 patientes atteintes d'un cancer du sein infraclinique (infiltrant, et carcinome *in situ* associé dans 33 % et 41 % des cas) a comparé le repérage par échographie peropératoire à la technique par fil-guide. Du fait du caractère non randomisé de l'étude, les groupes n'étaient pas équilibrés (différences significatives en termes de taille tumorale et de microcalcifications isolées), les résultats (taux de résection en berges saines et taux de ré-excision comparables) ne sont donc pas interprétables [BARENTSZ2012] (NP4).

Deux revues systématiques avec méta-analyses ont également comparé ces 2 techniques de repérage, mais elles intégraient également des études sur le cancer du sein *in situ* (ou cancer du sein sans précision du type histologique). Leurs résultats ne sont pas donc présentés car ininterprétables [PAN2013] [AHMED2013].

Le groupe de travail précise que cette technique est anecdotique et peu utilisée.

### 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Le groupe de travail précise que le repérage par fil-guide reste la technique la plus habituellement utilisée en France, et que les techniques alternatives présentées sont peu réalisées en France, sauf la technique au bleu.

Selon le groupe de travail, les performances de la procédure du ganglion sentinelle semblent améliorées lorsqu'elle est réalisée avant le repérage, mais en pratique cela n'est pas toujours possible.

#### Repérage par grain d'iode radioactif (iode 125 - <sup>125</sup>I) (technique en cours d'évaluation) ou grain ferromagnétique

Les études évaluant le repérage des lésions infracliniques par grain d'iode radioactif sont insuffisantes à ce jour pour conclure sur les performances de cette technique comparées à celles de la technique classique par fil-guide. À noter qu'une étude randomisée est actuellement en cours (IODINE BREAST, repérage par grain d'iode radioactif *versus* repérage par fil-guide sur la qualité des marges de résection chirurgicale, chez des patientes ayant un cancer du sein (infiltrant ou *in situ*)).

Les études évaluant le repérage des lésions infracliniques par grain ferromagnétique sont insuffisantes à ce jour pour conclure sur les performances de cette technique comparées à celles de la technique classique par fil-guide.

#### Repérage isotopique (techniques ROLL / SNOLL)

Si les résultats semblent intéressants (NP4), aucune conclusion ne peut être dégagée des études citées (intégration des carcinomes *in situ* ou indication de reprise plus large qu'en berges saines pour l'infiltrant, cf. Question 12). Elle reste donc à évaluer dans le cadre de carcinomes infiltrants, avec une indication de reprise en cas de berges atteintes uniquement (et non proches).

Par ailleurs, le groupe de travail estime que si cette technique paraît théoriquement séduisante, elle est difficile à mettre en œuvre, notamment du fait des contraintes réglementaires relatives à la radioprotection et des difficultés organisationnelles qu'elle implique (nécessité d'une collaboration très étroite entre les services de radiologie, de médecine nucléaire et de chirurgie).

#### Repérage peropératoire échographique

Le groupe de travail considère que cette technique est anecdotique et peu utilisée.

Le groupe de travail considère que ces nouvelles techniques seront probablement des techniques supplémentaires de repérage dans l'avenir.

### 4. RECOMMANDATIONS

Il est recommandé de recourir à un repérage percutané (**Grade C**), la technique du fil-guide étant la plus habituellement pratiquée. Un repérage cutané en regard de la cible en position opératoire peut être également proposé dans le même temps que la pose de fil-guide (**Avis d'experts**).

La mise en place d'un clip lors de la biopsie initiale est recommandée en cas de lésions de petite taille ( $\leq 5$  mm), difficilement visibles ou disparaissant lors de la biopsie, pour guider le repérage préopératoire (**Avis d'experts**).

Pour les lésions étendues, plusieurs repères peuvent être mis en place en accord avec le chirurgien (discussion préthérapeutique) (**Avis d'experts**).

La mise en place du repérage doit être réalisée moins de 24 heures avant l'intervention le cas échéant. La réalisation d'une radiographie de la pièce opératoire est recommandée en cas de cible radiologique. La radiographie de la pièce doit être accessible au pathologiste (**Avis d'experts**).

La technique doit être partagée par l'ensemble des intervenants (médecine nucléaire, radiologue, chirurgien) quelle que soit la technique (**Avis d'experts**).

## QUESTION 12 : QUELLES SONT LES INDICATIONS DE REPRISE DU LIT TUMORAL (REPRISES DES BERGES D'EXERESE) ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Définition de la positivité des marges	1	[BROUWERDEKONING2018]
Facteurs prédictifs de maladie résiduelle	2	[JAFFRE2013] [FITZGERALD2016]
Facteurs de risque de récurrence locale	4	[BODILSEN2016] [DIXON2016] [HOUSSAMI2014] [JAFFRE2013]
Facteurs impactant le taux de reprise chirurgicale	1	[EDWARDS2016]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

La question de la définition des berges saines est débattue depuis longtemps.

Le groupe de travail a rappelé que la tumorectomie doit répondre aux règles carcinologiques : elle est réalisée de l'espace sous-cutané jusqu'au muscle pectoral, en berges saines. Dans ce cas, les berges profondes et superficielles ne peuvent donc techniquement pas faire l'objet d'une reprise chirurgicale, sauf résection cutanée ou musculaire. Les berges latérales sont quant à elles considérées comme positives en cas d'atteinte « at ink » (tumeur en contact avec l'encre) et sont considérées comme saines en cas d'absence d'encre au contact de la tumeur (« no ink on tumor » ou « no tumor at ink » dans la littérature) pour la composante infiltrante et *in situ*.

Il a également été rappelé que les berges sont les bords latéraux de la pièce opératoire et que les marges sont définies par la distance entre la berge encrée et la tumeur.

Les études citées ci-dessous sont présentées dans les Tableau 102 et Tableau 103.

#### 2.2. Taux de reprise en fonction du niveau d'atteinte des berges (et des marges)

Une revue systématique avec méta-analyse sur 27 études et 59 979 patientes avec un carcinome infiltrant a évalué le taux de berges chirurgicales atteintes et le taux de reprise, en fonction de l'atteinte des berges et de la distance des marges : « at ink », atteinte diffuse de la berge sur > 4 mm, atteinte focale de la berge sur ≤ 4 mm, berge proche : c'est-à-dire une marge ≤ 1 mm, ou ≤ 2 mm ou comprise entre 3 et 5 mm. Les résultats en fonction de ces 6 niveaux d'atteinte des berges et des marges sont présentés dans le Tableau 48.

**Tableau 48 : Résultats de la méta-analyse sur le taux de berges atteintes et le taux de reprise en fonction de l'atteinte des berges/marges [BROUWERDEKONING2018]**

Atteinte des berges et distance des marges	Taux de positivité [IC95%]	Taux de reprise [IC95%]
Berge atteinte « at ink »	0,11 [0,07-0,16]	0,87 [0,57-1,00]
Berge atteinte > 4 mm	0,11 [0,05-0,17]	0,99 [0,92-1,00]
Berge atteinte focalement ≤ 4 mm	0,09 [0,08-0,11]	non précisé
Marge proche ≤ 1 mm	0,29 [0,15-0,46]	0,97 [0,85-1,00]
Marge proche ≤ 2 mm	0,20 [0,12-0,28]	0,77 [0,52-0,95]
Marge proche entre 3 et 5 mm	0,36 [0,24-0,50]	0,88 [0,36-1,00]

Sans surprise, le taux de berges atteintes augmentait lorsque la définition de la positivité des berges incluait les marges proches (jusqu'à 5 mm). En revanche, le taux de reprise, allant de 77 % à 99 %, ne variait pas

systématiquement avec cette définition. Selon les auteurs, plusieurs facteurs pouvaient expliquer la non ré-excision pour marges atteintes, tels qu'une quantité limitée de tumeur à proximité de la berge d'exérèse, une quantité insuffisante de tissu mammaire restant ou encore l'effet attendu de la radiothérapie adjuvante [BROUWERDEKONING2018] (NP4).

### 2.3. Facteurs prédictifs de maladie résiduelle

#### 2.3.1 PRESENCE D'UNE COMPOSANTE *IN SITU* ET TYPE D'ATTEINTE (FOCALE/DIFFUSE)

Dans une étude rétrospective réalisée chez 454 patientes atteintes de cancer infiltrant avec des berges atteintes ou des marges proches ( $\leq 3$  mm) avec ou sans ré-excision, Jaffré *et al.* ont rapporté un taux de maladie résiduelle de 26,7 % dans le groupe de patientes ré-opérées. En analyse multivariée, seule l'atteinte par la composante intracanalalaire était prédictive de maladie résiduelle (OR = 3,48 [IC95% = 0,87-13,94]). Ce risque était majoré lorsque cette atteinte était également diffuse (OR = 4,20 [IC95 = 1,39-12,65]). Dans cette étude, une atteinte diffuse était définie par la présence de carcinome au contact de la berge encrée sur au moins 3 champs microscopiques à faible grossissement [JAFFRE2013] (NP4).

#### 2.3.2 NOMBRE DE BERGES ATTEINTES

La relation entre le nombre de berges atteintes ou proches ( $< 1$  mm) et le risque de maladie résiduelle a été mise en évidence dans une étude rétrospective réalisée chez 533 patientes atteintes de cancer infiltrant (71 % de cancer infiltrant de type non spécifique). En effet, l'atteinte de plusieurs berges ( $\geq 2$ ) augmentait significativement le risque de maladie résiduelle (OR = 6,1 [IC95% = 2,6-14,45]), comme le montre le Tableau 49 [FITZGERALD2016] (NP4).

**Tableau 49 : Taux de maladie résiduelle en fonction du nombre de berges atteintes/proches [FITZGERALD2016]**

	1 seule berge atteinte ou proche ( $< 1$ mm)	Plusieurs berges atteintes ou proches ( $< 1$ mm)	p
Taux de maladie résiduelle	43 %	76 %	p < 0,001

### 2.4. Facteurs de risque de récurrence locale

#### 2.4.1 STATUT ET DISTANCE DES BERGES

Une méta-analyse de 2014 sur 33 études et 28 162 patientes a évalué l'association entre le risque de récurrence locale et le statut des berges (atteintes, proches ou saines) chez des patientes présentant un cancer du sein infiltrant (majoritairement stade I et II clinique ou pathologique). Le risque de récurrence locale était fonction du statut des berges : comparé aux patientes avec berges saines, le risque de récurrence locale était significativement supérieur lorsque les berges étaient :

- atteintes : OR = 2,44 [IC95% = 1,97-3,03] (*ink on tumor*) ;
- proches : OR = 1,74 [IC95% = 1,42-2,15].

Cependant ce risque ne variait pas en fonction de la distance des marges : marges de 5 mm *versus* 1 mm : OR = 0,77 [IC95 = 0,32-1,87] (après ajustement des facteurs de risque de récurrence locale) [HOUSSAMI2014] (NP4).

Les résultats de cette méta-analyse étaient concordants avec ceux de Bodilsen *et al.*, qui ont mené une analyse rétrospective d'une étude de cohorte nationale danoise sur 11 900 patientes ( $< 75$  ans) atteintes de cancer du sein infiltrant unilatéral. Le taux de récurrence ipsilatérale était de 2,4 % à 5 ans et 5,9 % à 9 ans après traitement systémique. L'atteinte des berges doublait le risque de récurrence locale (HR = 2,51 [IC95% = 1,02-6,23]). Comme dans la méta-analyse de Houssami *et al.*, concernant les berges proches, le risque de récurrence locale ne variait pas significativement en fonction des distances de marges évaluées ( $>0$  à  $< 2$  mm *versus*  $\geq 2$  à  $< 5$  mm *versus*  $\geq 5$  mm) [BODILSEN2016] (NP4).

#### 2.4.2 TYPE D'ATTEINTE (FOCALE/DIFFUSE) ET PRESENCE D'UNE COMPOSANTE *IN SITU*

Dans l'étude rétrospective de Jaffré *et al.* réalisée chez 454 patientes avec des berges d'exérèse atteintes ou proches ( $\leq 3$  mm), le taux de récurrence locale à 5 ans était de 5,3 % dans le groupe avec reprise des berges *versus* 11,8 % sans reprise. En fonction du type d'atteinte, l'impact de la reprise était plus ou moins important sur le

risque de récurrence : en effet, la reprise d'une berge atteinte de façon diffuse (définie dans cette étude par la présence de carcinome au contact de la berge encrée sur au moins 3 champs microscopiques à faible grossissement) diminuait significativement le taux de récurrence locale (surtout si présence d'une composante intracanalalaire avec un OR = 6,74 [IC95% = 2,98-15,22] *versus* berge proche). La reprise d'une berge atteinte focalement n'avait quant à elle pas d'impact sur le risque de récurrence locale (OR = 0,94 [IC95% = 0,42-2,11] *versus* berge proche) [JAFFRE2013] (NP4).

### 2.4.3 DISTANCE DES BERGES EN FONCTION DU SITE ATTEINT (ANTERIEUR, POSTERIEUR, RADIAL)

Une étude prospective réalisée chez 1 411 patientes avec un cancer du sein infiltrant a évalué le taux de récurrence locale en cas de marges antérieures ou postérieures atteintes (< 1 mm) avec impossibilité de ré-excision (quantité insuffisante de tissu mammaire). À noter que ces patientes avaient eu une surimpression du lit tumoral. Aucune récurrence locale n'est apparue durant les 5 années de suivi chez les patientes avec berges postérieures atteintes ; le taux de récurrence locale pour berges antérieures atteintes était quant à lui de 2,7 % à 5 ans (et 2,2 % à 5 ans pour la population globale étudiée). En cas de berges radiales (médiane, latérale, supérieure ou inférieure) atteintes, la distance ne semblait pas impacter le risque de récurrence, puisqu'il n'était reporté aucune différence en termes de récurrence locale pour des marges de 1 à 5 mm *versus* 5 à 10 mm [DIXON2016] (NP3).

### 2.5. Facteurs impactant le taux de reprise chirurgicale

L'effet de la densité mammaire sur le taux de reprise du lit tumoral a été évalué par une étude rétrospective sur 655 patientes (73,3 % atteintes d'un cancer infiltrant avec une taille tumorale médiane de 13 mm) dont 60,8 % ont eu une chirurgie conservatrice. La densité mammaire n'était pas associée à une augmentation du taux de reprise du lit tumoral, contrairement à l'âge jeune ( $p = 0,0094$ ) ou la multifocalité ( $p = 0,0052$ ) [EDWARDS2016] (NP4).

## 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Une chirurgie en berges saines est un critère de qualité qui diminue le risque de récurrence locale (NP4).

Les différentes études montrent qu'il est important de déterminer la positivité ou pas de l'atteinte « at ink » *versus* « not at ink », le nombre de berges atteintes ainsi que le type d'atteinte (focale  $\leq 1$  mm ou  $> 1$  mm selon le groupe de travail ; à noter que cette définition était très hétérogène dans les études) et le type de carcinome impliqué (*in situ*, infiltrant) (NP4).

L'atteinte des berges par la composante *in situ*, *a fortiori* en cas d'atteinte diffuse (NP4), et l'atteinte de plusieurs berges ( $\geq 2$ ) (NP4) augmentent le risque de maladie résiduelle.

En ce qui concerne le risque de récurrence locale, ce dernier est également augmenté en cas d'atteinte diffuse, *a fortiori* par une composante *in situ* (NP3). Augmenter la taille des marges n'a pas d'impact sur ce risque de récurrence locale (NP4).

Pour information, plusieurs sociétés savantes, dont la SSO (Society Of Surgical Oncology), l'ASTRO (American Society of Radiation Oncology), l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et l'ESMO (European Society for Medical Oncology), recommandent une exérèse en berges saines pour les carcinomes infiltrants (absence de cellules tumorales sur la section chirurgicale préalablement encrée, « no tumor at ink »).

Pour les formes avec une composante *in situ*, les données sont insuffisantes pour définir une marge d'exérèse minimale autre que « tumor at ink » pour la composante *in situ*.

Le groupe de travail souligne que les modalités de la reprise chirurgicale doivent prendre en compte le souhait de la patiente et les possibilités techniques.

## 4. RECOMMANDATIONS

En cas de stratégie conservatrice, la chirurgie doit être réalisée en berges latérales saines correspondant à l'absence d'encre au contact du carcinome infiltrant et du carcinome canalaire *in situ* éventuellement associé (**Grade C**).

En cas de carcinome infiltrant ou *in situ* au contact de la berge encrée, une reprise est recommandée si techniquement possible (**Grade C**).

En cas de carcinome *in situ* associé à moins de 2 mm des berges latérales, une reprise chirurgicale n'est pas systématique. Elle peut être discutée en RCP en présence de facteurs de risque de récurrence locale important (âge jeune, présence de nécrose étendue, *in situ* extensif) (**Avis d'experts**).

## QUESTION 13 : QUELLES SONT LES INDICATIONS ET LES CONTRE-INDICATIONS DE L'ONCOPLASTIE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Description oncoplastie	2	[CLOUGH2015] [PATEL2019]
Facteurs impactant le statut des berges après chirurgie oncoplastique	1	[CLOUGH2015]
Résultats de sécurité oncologique <i>versus</i> CCS/chirurgie standard	6	[BALI2018] [BEHLULI2019] [CHEN2018] [CROWN2015] [KOSASIH2020] [LOSKEN2014]
Résultats de sécurité oncologique issus d'études non comparatives	3	[CALABRESE2018] [DELACRUZ2016] [YIANNAKOPOULOU2016]
Carcinome lobulaire infiltrant	1	[MUKHTAR2018]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

Associant des techniques de chirurgie plastique à l'exérèse tumorale, la chirurgie oncoplastique permet de réaliser de larges excisions sans compromettre la forme anatomique du sein. Cette revue de la littérature s'intéresse notamment à sa sécurité oncologique. En 2010, Clough *et al.* a proposé une classification en 2 niveaux de la chirurgie oncoplastique, basée sur le volume d'excision et la complexité du remodelage à réaliser [CLOUGH2010A]. Cette classification est la suivante :

**Tableau 50 : Classification de la chirurgie oncoplastique [CLOUGH2010A]**

	Chirurgie oncoplastique de	
	niveau I	niveau II
Ratio maximal Volume d'excision/Volume du sein	20%	20-50%
Excision cutanée nécessaire pour le remodelage	Non	Oui
Mammoplastie	Non	Oui
Caractéristiques glandulaires	Seins denses	Seins denses ou gras

Pour information, les différentes techniques oncoplastiques en fonction de la localisation tumorale ont été décrites dans la littérature [CLOUGH2010A, PATEL2019].

#### 2.2. Facteurs impactant le statut des berges après chirurgie oncoplastique

L'étude observationnelle de Clough *et al.* a porté sur 272 patientes avec un cancer du sein T1-T3 (infiltrant dans la majorité des cas) bénéficiant d'une chirurgie oncoplastique de niveau II (résection de 20 à 50 % du volume mammaire et excision cutanée, période : 2004-2013). Cette indication était posée en cas de grande taille tumorale, multifocalité, exérèse antérieure incomplète (berges positives), risque élevé de déformation du sein après chirurgie conservatrice, entre autres. La taille histologique moyenne était de 26 mm (poids de la pièce réséquée : 175 g). Chez ces patientes avec un large volume réséqué, le taux de berges positives et de réopérations étaient de 11,9 %. Au final, le taux de conservation du sein atteignait 91 %. Si l'analyse univariée a permis d'identifier comme facteurs de risque de berges positives le sous-groupe histologique, la taille, le stade et le grade tumoraux, en analyse multivariée, seule l'association positive entre sous-groupe histologique et berges positives restait significative : les patientes avec un carcinome lobulaire infiltrant avaient un risque de berges positives plus élevé ( $p = 0,03$ ) [CLOUGH2015] (NP4).



### 2.3. Résultats de sécurité oncologique *versus* chirurgie conservatrice du sein (CCS)/chirurgie standard

Trois méta-analyses et trois séries rétrospectives de relativement grande taille (n = 812, n = 343 et n = 201) ont comparé ces traitements chirurgicaux ; la synthèse des résultats est présentée dans le Tableau 51.

#### 2.3.1 META-ANALYSES

Dans la méta-analyse de Chen *et al.* publiée en 2018, les résultats à court et long termes de l'oncoplastie ont été comparés à ceux de la CCS. Regroupant 11 études et un total de 3 789 patientes, cette méta-analyse n'était pas spécifique au cancer du sein infiltrant. Concernant les résultats à court terme, si le taux de berges positives était comparable entre les 2 techniques (RR = 0,83 [IC95% = 0,62-1,10]), le taux de ré-excision était significativement plus faible pour l'oncoplastie (RR = 0,66 [IC95% = 0,48-0,90]). Les résultats à long terme (le taux de récurrence locale, à distance et totale, la survie sans récurrence et la survie globale) étaient comparables entre les 2 traitements chirurgicaux. Les auteurs ont conclu que l'oncoplastie avait des bénéfices au-delà de l'optimisation des résultats esthétiques, en réduisant le taux de ré-intervention, tout en permettant une survie globale comparable à la CCS [CHEN2018] (NP3).

La méta-analyse de Losken *et al.* a également montré un taux de ré-excision significativement moins élevé avec la chirurgie oncoplastique (4 % *versus* 14,6 % après CCS, p < 0,0001), bien que la taille de la tumeur réséquée était supérieure (2,7 cm *versus* 1,2 cm). Les récurrences locales étaient moins fréquentes (4,2 % *versus* 7,0 %, p < 0,0001) et la satisfaction par rapport aux résultats esthétiques supérieure (89,5 % *versus* 82,9 %, p < 0,001). En revanche, après oncoplastie, le taux de conversion en mastectomie était plus important par rapport à la CCS (6,5 % *versus* 3,79 %, p < 0,0001). Cette méta-analyse incluait 3 165 patientes dans le groupe chirurgie oncoplastique et 5 494 patientes dans le groupe CCS, le pourcentage de cancers *in situ* atteignant 13,1 % et 11,8 %. Très peu d'informations concernant les études incluses étaient présentées [LOSKEN2014] (NP3).

Enfin, la méta-analyse de Kosasih *et al.* publiée en 2020, qui a inclus 18 études pour 18 103 patientes (et notamment 9 des 11 études de la méta-analyse de Chen *et al.* ainsi que les études de Crown *et al.* et Bali *et al.* citées ci-dessous), a montré que le risque de ré-opération, incluant la ré-excision ou la mastectomie, n'était pas significativement différent entre oncoplastie et chirurgie standard (CCS ou mastectomie) après application d'une procédure prenant en compte le biais de publication (RR = 0,86 [IC95% = 0,56-1,31]). Quant aux résultats sur la récurrence, ils étaient comparables dans les deux groupes [KOSASIH2020] (NP4).

#### 2.3.2 ÉTUDES RETROSPECTIVES

Concernant le taux de ré-excision, l'analyse rétrospective de Crown *et al.* réalisée sur une grande série de 812 patientes (cancers infiltrants : 73 % et 76 % selon le type de chirurgie) a abouti aux mêmes conclusions : le taux de ré-excision atteignait 32 % dans le groupe traité par chirurgie standard *versus* 18 % pour le groupe traité par oncoplastie (p < 0,001), et ce malgré une taille tumorale significativement plus grande dans ce groupe (1,54 cm *versus* 1,27 cm pour les patientes traitées par CCS dans le groupe chirurgie standard, p = 0,04). Par ailleurs, l'oncoplastie a permis de réduire de plus de 50 % le taux de mastectomie (34 % dans le groupe chirurgie standard *versus* 15 % dans le groupe oncoplastie, p < 0,001) [CROWN2015] (NP4).

De même, l'étude rétrospective de Behluli *et al.* portant sur 343 patientes a montré un taux de ré-excision plus faible chez les patientes ayant eu une oncoplastie comparé à une CCS (7,7 % *versus* 34,4 %, p < 0,001) [BEHLULI2019] (NP4).

Enfin, l'analyse rétrospective de Bali *et al.* a également montré que la chirurgie oncoplastique était associée à un taux de berges positives au moins comparable à celui avec CCS (non significatif pour des marges de 2 mm ou « no tumor at ink », et taux significativement réduit pour des marges de 1 mm), pour des tumeurs réséquées significativement plus grandes (3,0 cm *versus* 1,9 cm, p = 0,001) [BALI2018] (NP4).

**Tableau 51 : Synthèse des résultats de sécurité oncologique à court et long termes des études comparatives, chirurgie oncoplastique versus chirurgie conservatrice (ou chirurgie standard)**

Référence	Type d'étude ; effectif	Volume tumoral	Taux de berges positives	Taux de ré-excision	Taux de conversion en mastectomie	Taux de récurrence locale	Survie globale
CHEN2018 (NP3)	Méta-analyse ; n = 3 789	-	RR = 0,83 [0,62-1,10]	RR = 0,66 [0,48-0,90]	-	RR = 1,14 [0,82-1,59]	HR = 1,14 [0,76-1,69] à 10 ans
LOSKEN2014 (NP3)	Méta-analyse ; n = 8 659	2,7 cm vs 1,2 cm	12, 3% vs 20,6 %, p < 0,0001	4 % vs 14,6 %, p < 0,0001	6,5 % vs 3,79 %, p < 0,0001	4,2 % vs 7,0 %, p < 0,0001	-
KOSASIH2020 (NP4)	Méta-analyse ; n = 18 103	-	-	RR = 0,86 [0,56-1,31 (ré-opération)	-	RR = 0,861 [0,640-1,160],	-
BEHLULI2019 (NP4)	Rétrospectif ; n = 343	-	-	7,7 % vs 34,4 %, p < 0,001	-	-	-
CROWN2015 (NP4)	Rétrospectif ; n = 812	1,54 cm vs 1,27 cm, p = 0,04	-	18 % vs 32 %, p < 0,001	15 % vs 34 %, p < 0,001	-	-
BALI2018 (NP4)	Rétrospectif ; n = 201	3,0 cm vs 1,9 cm, p = 0,001	5,7 % vs 20,8 %, p = 0,036 marges à 1 mm mais NS pour marges de 2 mm ou no ink on tumor	17,1 % vs 21,7 %, NS	0 vs 5,4 %, NS	-	-

HR : hazard ratio ; NS : non significatif ; RR : risque relatif

## 2.4. Résultats de sécurité oncologique issus d'études non comparatives

Deux revues systématiques non comparatives publiées en 2016 ont synthétisé les résultats oncologiques de l'oncoplastie ; leurs résultats sont présentés dans le Tableau 52.

**Tableau 52 : Résultats oncologiques de l'oncoplastie des 2 revues systématiques [DELACRUZ2016] [YIANNAKOPOULOU2016]**

Référence	DELACRUZ2016 (NP2)	YIANNAKOPOULOU2016 (NP4)
Période	Jusque 2015	Jusque 2013
Nombre d'études - Effectif total et âge - Suivi	55 études, n = 6 011, âge moyen : 54,6 ans, suivi moyen : 50,5 mois	40 études, n = 2 830, suivi court (1 seule étude avec suivi > 60 mois)
Caractéristiques patientes	Majorité de carcinomes infiltrants de type non spécifique T1-T2 (83,1 %)	Cancers du sein (2 études exclusivement sur le CCIS)
<b>Résultats</b>		
Taux de berges positives	10,8 %*	0-36 %**
Taux de ré-excision	6,0 %	-
Taux de conversion en mastectomie	6,2 %	-
Complications postopératoires	14,3 %	-
Survie globale	95,0 %	-
Survie sans récurrence	90,0 %	-
Taux de récurrence locale	3,2 %	0-10,8 %
Taux de récurrence à distance	8,7 %	0-18,9 %
Taux de décès	-	0-13,51 %

CCIS : cancer du sein canalaire *in situ*

\* L'atteinte des berges était définie de façon hétérogène dans les études, allant de « ink on tumor » à des marges mesurant jusque 10 mm ; \*\*L'atteinte des berges était définie par des berges positives ou proches.

- La revue de De La Cruz *et al.* a montré des taux de survie sans récurrence et globale relativement élevés à 50,5 mois (90,0 % et 95,0 %, respectivement). Des complications postopératoires ont été observées chez 14,3 % des patientes. Cette revue a également rapporté les résultats esthétiques : sur la base des 25 études évaluant ces résultats (n = 1 962), la chirurgie oncoplastique permettait des résultats esthétiques excellents, bons, acceptables et médiocres pour respectivement 55,2 %, 31,0 %, 9,4 % et 4,4 % des patientes. Au vu des résultats de cette large revue, les auteurs ont conclu que la sécurité oncologique de l'oncoplastie était confirmée [DELACRUZ2016] (NP2).
- La seconde revue systématique a intégré des études de faible qualité, majoritairement observationnelles, très hétérogènes quant aux critères d'inclusion, notamment concernant le type histologique des tumeurs, et avec un suivi relativement court. Les auteurs ont pointé le manque d'études randomisées comparatives à la CCS afin d'évaluer la chirurgie oncoplastique [YIANNAKOPOULOU2016] (NP4).

Ces résultats sont concordants avec ceux d'une équipe italienne qui a rapporté les résultats à long terme (à 6 ans, médiane : 74,2 mois) de son expérience de l'oncoplastie au travers une série monocentrique de 1 024 patientes (84,9 % de cancers infiltrants) opérées de 2000 à 2010. La taille moyenne de la lésion excisée était relativement grande : 24,5 mm, et le taux de berges non saines (« ink at tumor ») était de 6,5 %. 96,2 % des patientes ont pu conserver leur sein. À plus long terme, le risque de récurrence locale était de 4,7 %, et était plus élevé chez les patientes avec une invasion lymphovasculaire ( $p < 0,05$ ) [CALABRESE2018] (NP4).

### 2.5. Carcinome lobulaire infiltrant

Pour ce type histologique, des alternatives à la chirurgie conservatrice et à la mastectomie ont été évaluées : c'est notamment le cas de la chirurgie oncoplastique. Mukhtar *et al.* ont réalisé une analyse transversale rétrospective d'une cohorte de 358 patientes atteintes d'un carcinome lobulaire infiltrant, de stade I à III, traitées par chirurgie conservatrice (76 %) ou techniques oncoplastiques (niveau 1 : 11 % et niveau 2 : 13 %), et radiothérapie (58 % des cas). La recoupe des berges a pu être réalisée, de façon sélective, dans 53 %, 67 % et 90 % des cas pour les 3 groupes, respectivement ( $p < 0,001$ ). Le groupe de patientes ayant bénéficié d'une oncoplastie de niveau 1 atteignait le taux de conservation du sein le plus élevé : 92 % (*versus* 82 % pour l'oncoplastie de niveau 2 et 71 % pour la CCS,  $p = 0,007$ ). Le recours aux techniques oncoplastiques (OR = 0,4 [IC95% = 0,21-0,79]) et la recoupe sélective des berges (OR = 0,393 [IC95% = 0,22-0,7]) ont permis de réduire significativement le risque de berges positives (analyse multivariée, après ajustement sur la taille tumorale et la multifocalité) [MUKHTAR2018] (NP4).

## 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Le groupe de travail rappelle que la chirurgie oncoplastique combine des techniques de chirurgie oncologique (tumorectomie en berges saines) et des techniques de chirurgie plastique (repositionnement de la plaque aréolomamelonnaire, résection cutanée et cicatrice esthétique). Son objectif est de permettre d'étendre les indications du traitement conservateur pour une lésion étendue, en maintenant un résultat esthétique de bonne qualité.

Comparativement à la chirurgie conservatrice, la chirurgie oncoplastique :

- permet de réduire le taux de ré-excision (NP3), tout en réséquant des tumeurs de taille plus importante (NP4) ;
- est associée à un taux de récurrence locale et une survie globale au moins équivalents (NP3).

Évaluée chez 6 011 patientes, cette technique est associée à des taux de survie sans récurrence et globale relativement élevés à 50,5 mois, avec un taux de complications postopératoires de 14,3 % et un taux de résultats esthétiques considérés comme excellents de 55,2 % (NP2).

Les résultats comparatifs (oncoplastie *versus* chirurgie conservatrice) relatifs au taux de conversion en mastectomie sont quant à eux discordants (NP4). Au final, la chirurgie oncoplastique permet la conservation du sein chez plus de 85 % des patientes ( $\geq 91$  % dans 5 études et 85 % dans une analyse rétrospective) (NP4).

Le sous-type histologique lobulaire apparaît être un facteur de risque de berges positives (NP4). Une étude a montré que, pour les carcinomes lobulaires infiltrants, la chirurgie oncoplastique associée à la recoupe sélective des berges permet de réduire significativement le taux de berges positives et donc d'obtenir un taux de conservation du sein plus élevé (NP4).

Le groupe de travail souligne l'importance de l'expérience du chirurgien dans la réussite de la chirurgie oncoplastique.

### 4. RECOMMANDATIONS

La chirurgie oncoplastique ne présente pas de contre-indication particulière ; elle nécessite cependant une expertise chirurgicale. En cas d'indication, l'exérèse doit être monobloc (**Grade C**).

Une coordination entre le chirurgien et le radiothérapeute est recommandée pour définir la localisation du lit tumoral : compte-rendu opératoire précis et repérage du lit tumoral par clips (**Avis d'experts**).

## QUESTION 14 : QUELLES SONT LES OPTIONS DE TRAITEMENT LOCAL EN CAS DE CONTRE-INDICATIONS (ÂGE, COMORBIDITES MAJEURES) OU DE REFUS DE LA CHIRURGIE CLASSIQUE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Résultats cliniques des traitements mini-invasifs de destruction	1	[PEEK2016]
Radiothérapie exclusive	1	[PAN2012]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

Le groupe de travail précise que les cas de contre-indications à la chirurgie restent exceptionnels.

Plusieurs techniques d'ablation tumorale mini-invasives sont en cours d'évaluation. L'ablation locale de la lésion peut être réalisée par la chaleur (radiofréquence, laser, micro-ondes ou ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)), par le froid avec la cryothérapie ou encore par électroporation irréversible (qui induit une lyse cellulaire).

Le groupe de travail souligne que ces techniques de chirurgie minimalement invasives ne permettent pas une chirurgie carcinologique (pas d'évaluation ganglionnaire, ni d'analyse anatomopathologique de la lésion).

Par ailleurs, quelques études se sont concentrées sur l'intérêt de la radiothérapie exclusive, la plupart très anciennes et sur de faibles populations ; les résultats d'une étude comportant un nombre de patientes un peu plus élevé sont présentés dans cet argumentaire.

#### 2.2. Évaluation comparative de différentes techniques chirurgicales mini-invasives

Une revue systématique avec méta-analyse sur données publiées conduite par Peek *et al.* en 2016, sur 63 études réalisées entre 1994 et 2016 et 1 608 patientes atteintes d'un cancer du sein (type histologique non précisé) a évalué les taux de destruction complète, de récurrence locale, de complications et le résultat esthétique de différentes techniques mini-invasives.

La méta-analyse incluait des études de faible qualité ( $n > 10$ , 4 études randomisées manquant de puissance et 1 analyse rétrospective comparant 2 techniques) et des études de faisabilité, de phase I ou II. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 53.

**Tableau 53 : Résultats de différentes techniques mini-invasives [PEEK2016] (NP4)**

	Radiofréquence 27 études (n = 657)	Micro-ondes 6 études (n = 144)	Cryothérapie 10 études (n = 269)	Laser 7 études (n = 231)	HIFU 12 études (n = 227)
<b>Ablation complète</b> (50 études)	87,1 ± 12,8 % (491/564)	83,2 ± 11,6 % (89/107)	74,1 ± 28,9 % (186/251)	52,2 ± 29,2 % (48/92)	47,6 ± 29,9% (60/126)
<b>Taux de récurrence locale</b> En moyenne : 4,2 % (24/570) (9 études)	3,1 % (9/291), suivi de 30,8 ± 16,9 mois	0 % (0/144)	1,4 % (1/74), suivi de 16,9 + 12,0 mois	10,7 % (11/103), suivi de 20,5 ± 0 mois	2,9 % (3/102), suivi de 21,4 ± 19,3 mois

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

<b>Complications à court terme</b>					
En moyenne :	10,5 % (58/555)	14,6 % (21/144)	10,9 % (20/183)	6,3 % (12/191)	6,5 % (12/185)
9,8 % (123/1258)					
<b>Taille tumorale traitée (moyenne)</b>					
	1,5 ± 0,4 cm (17 études)	2,7 ± 1,1 cm (6 études)	1,6 ± 0,7 cm (8 études)	1,2 ± 0,2 cm (3 études)	2,1 ± 0,9 cm (7 études)
<b>Résultats esthétiques (9 études)</b>					
	excellents : 85,3 % bons : 9,6 % acceptables : 0,5 % mauvais : 1,5 % (n tot = 197)	-	excellents : 92,5 % bons : 5 % acceptables : 2,5 % (n tot= 40)	-	bons : 59,3 % acceptables : 7,4 % non connus : 33,3 % (n tot = 27)
<b>Durée de l'intervention (moyenne)</b>					
	15,6 ± 5,6 min (20 études)	19,0 ± 18,2 min (4 études)	50,3 ± 58,4 min (7 études)	25,7 ± 6,1 min (2 études)	101,5 ± 46,6 min (4 études)

HIFU : ultrasons focalisés de haute intensité

### 2.2.1 ABLATION COMPLETE (SUR HISTOPATHOLOGIE)

Le taux d'ablation complète a été évalué dans 50 études. Parmi les techniques mini-invasives évaluées, la radiofréquence et les micro-ondes présentaient les taux de destruction complète les plus élevés, de 87,1 % et 83,2 % respectivement.

Le taux d'ablation complète le plus faible était retrouvé chez les patientes traitées par HIFU (47,6 %, mais évalué chez 123 patientes seulement).

### 2.2.2 RECIDIVE LOCALE

Ce paramètre a été évalué dans 9 études seulement, et sur une durée de suivi relativement courte (maximum 30,8 mois). Les plus faibles taux de récurrence locale reportés étaient associés aux traitements par micro-ondes (0 %, durée de suivi non précisée), par cryothérapie (1,4 % après 16,9 mois de suivi) et par HIFU (2,9 % après 21,4 mois de suivi). Le laser, quant à lui, présentait le taux de récurrence locale le plus élevé (10,7 % à 20,5 mois).

### 2.2.3 COMPLICATIONS A COURT TERME

L'ablation par micro-ondes était la technique provoquant le taux de complications à court terme le plus élevé (14,6 %), le laser et l'HIFU présentaient les plus faibles taux (6,3 % et 6,5 %, respectivement). Il s'agissait essentiellement de brûlures cutanées.

### 2.2.4 TAILLE TUMORALE TRAITEE

Les tumeurs de plus petite taille étaient majoritairement traitées par laser (1,2 cm en moyenne) et radiofréquence (1,5 cm en moyenne), les plus volumineuses par micro-ondes (2,7 cm en moyenne).

### 2.2.5 RESULTATS ESTHETIQUES

Ces résultats étaient reportés dans 9 études uniquement, et pour 3 des 5 techniques mini-invasives évaluées. La cryothérapie permettait d'excellents résultats esthétiques pour 92,5 % des patientes (avec un temps d'intervention de 101 minutes en moyenne), la radiofréquence pour 85,3 % d'entre elles. Quant à l'HIFU, les résultats étaient considérés comme bons pour 59,3 % des patientes [PEEK2016] (NP4).

## 2.3. Évaluation de la radiothérapie exclusive

Quelques études ont analysé l'intérêt de la radiothérapie exclusive dans certaines populations.

Pan *et al.* ont rapporté en 2012 les résultats de suivi à long terme de 474 patientes ayant des tumeurs T2 en majorité avec un âge médian de 55 ans et ayant bénéficié d'une radiothérapie exclusive, sur la période 1971-1983. La radiothérapie consistait en une télécobalthérapie (47,5 Gy/25 fr) suivie d'une curiethérapie (37 Gy). Une irradiation ganglionnaire a également été administrée.

Les résultats oncologiques sont présentés dans le Tableau 54.

**Tableau 54 : Résultats oncologiques avec une radiothérapie exclusive d'après [PAN2012]**

Critère	à 5 ans	à 10 ans	à 15 ans	à 20 ans
Contrôle local	87 %	77 %	73 %	67 %
Dissémination métastatique	18 %	30 %	36 %	42 %
Survie sans maladie	63 %	42 %	32 %	24 %
Survie globale	75 %	53 %	34 %	25 %

Par ailleurs, les résultats présentés dans le tableau ci-dessus étaient significativement meilleurs pour les tumeurs T1 que T2 ou T3, sauf sur le critère du contrôle local.

Il est à noter que les analyses statistiques de cette étude étaient univariées et que les caractéristiques des patientes et de leur tumeur étaient peu détaillées [PAN2012] (NP4). Cette étude cite par ailleurs les résultats d'autres études anciennes n'étant par conséquent pas incluses dans la période de recherche de ce projet mais avec des résultats similaires.

### 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Concernant le traitement local, en cas de refus de la chirurgie ou de contre-indications majeures, les techniques de chirurgie minimalement invasives sont en cours d'évaluation ; les données actuellement disponibles sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure sur leurs résultats oncologiques et leur toxicité (NP4).

Quelques études sur des séries anciennes ont évalué l'intérêt de la radiothérapie exclusive. Selon une étude rétrospective, le taux de contrôle local était de 87 % à 5 ans et de 67 % à 20 ans. Les taux de dissémination métastatique, survie sans maladie et survie globale à 5 ans étaient de 18 %, 63 % et 75 % respectivement (NP4).

### 4. RECOMMANDATIONS

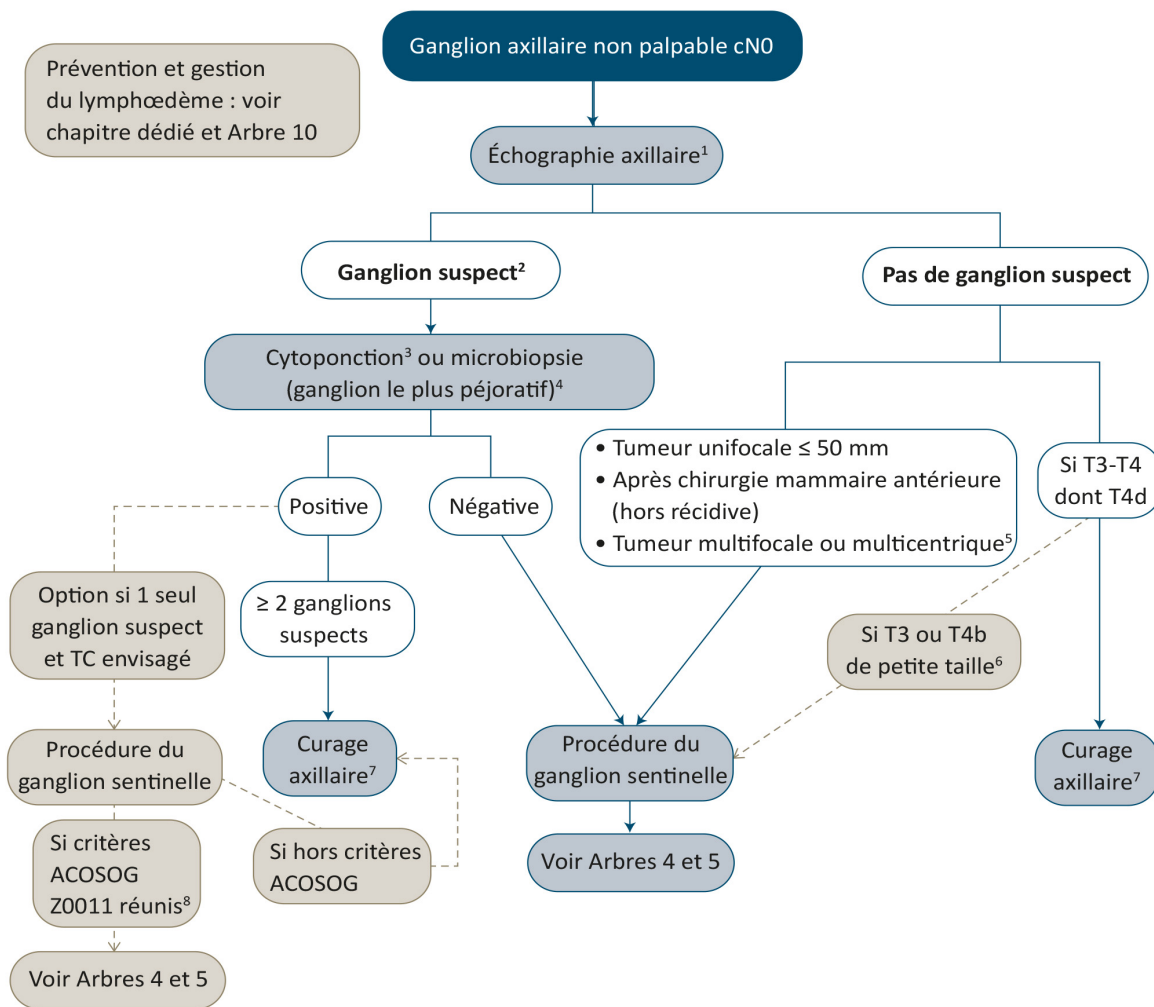
Compte tenu des données de la littérature, aucune recommandation ne peut être formulée concernant les techniques de chirurgie minimalement invasive (radiofréquence, laser, micro-ondes, ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), cryothérapie). Ces techniques sont en cours d'évaluation et souvent réalisées dans le cadre d'études cliniques (**Avis d'experts**).

En cas de contre-indication absolue ou de refus de la chirurgie, la radiothérapie exclusive peut être proposée (**Avis d'experts**).

## **ARBRES DE DECISION DU CHAPITRE 2 SUR LA GESTION DU CREUX AXILLAIRE**



## ARBRE 3 : EXPLORATION AXILLAIRE ET CONDUITES A TENIR EN CAS DE cN0 (CLINIQUE ET/OU RADIOLOGIQUE)



CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; TC : traitement conservateur

<sup>1</sup> Indispensable en cas de lésions ACR4 ou 5. Elle doit être systématique, et concomitante à la biopsie de la lésion mammaire. Le radiologue doit décrire le nombre de ganglions suspects, leur topographie et les décrire selon les étages de Berg. En cas de ganglion de l'étage de Berg 3, une exploration sus-claviculaire est à réaliser.

<sup>2</sup> Les critères diagnostiques d'un ganglion suspect sont par ordre de suspicion : un cortex épaissi > 3 mm (focal / global), une forme ronde, la perte du hile graisseux, des contours irréguliers, spiculés.

<sup>3</sup> La cytoponction nécessite un opérateur et un cytopathologiste expérimentés. En cas de forte suspicion échographique d'envahissement ganglionnaire avec une cytoponction négative, une microbiopsie du ganglion peut être discutée si son résultat modifie la séquence thérapeutique.

<sup>4</sup> Le repérage du ganglion biopsié est une technique en cours d'évaluation.

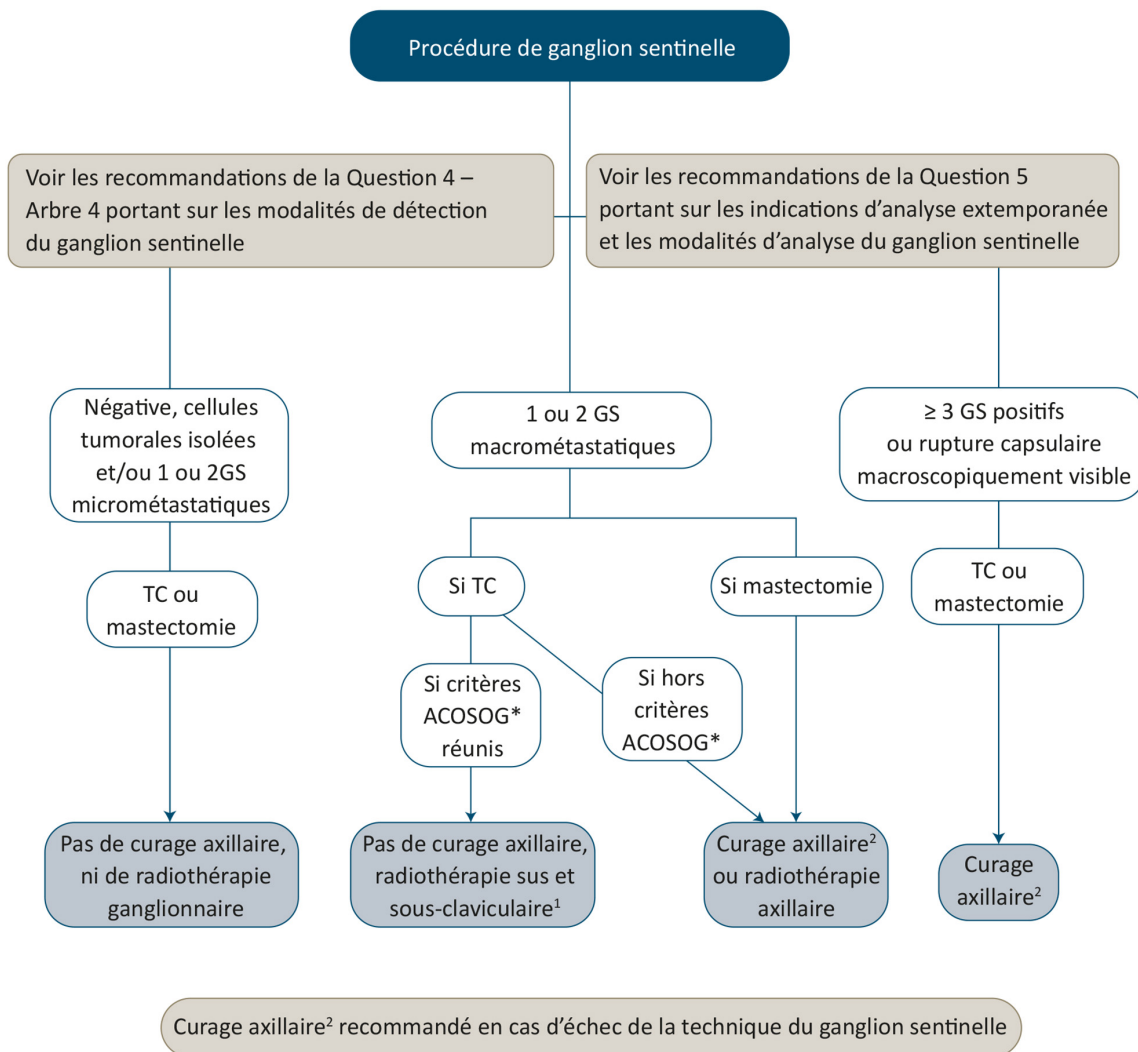
<sup>5</sup> Une procédure du ganglion sentinelle peut être proposée, en prenant en compte le risque d'atteinte ganglionnaire et le risque de faux négatifs qui semblent plus élevés, lié aux caractéristiques tumorales.

<sup>6</sup> Pour certaines lésions T3 ou T4b de petite taille (avec examens clinique axillaire, échographique axillaire et bilan à distance normaux), le ganglion sentinelle pourra être discuté en RCP.

<sup>7</sup> La réalisation d'un curage axillaire doit respecter les repères anatomiques définissant les niveaux 1 et 2 de Berg. En cas d'atteinte ganglionnaire du niveau 3 de Berg, la pose d'un clip repère pourra être réalisée soit en peropératoire, soit en préopératoire par le radiologue, pour faciliter la radiothérapie. La qualité de l'information apportée par un curage est corrélée au nombre de ganglions prélevés et retrouvés. Une analgésie locorégionale peropératoire est recommandée.

<sup>8</sup> cT1-T2 N0, traitement conservateur, et traitement systémique adjuvant associé.

## ARBRE 4 : CONDUITES A TENIR EN CAS D'INDICATION DE PROCEDURE DE GANGLION SENTINELLE



GS : ganglion sentinelle ; TC : traitement conservateur

\* Autres critères ACOSOG : cT1-T2 N0, traitement adjuvant systémique, pas de rupture capsulaire macroscopiquement visible.

¹ Concernant la radiothérapie axillaire, son indication ou sa non-indication doit être discutée en prenant en compte les facteurs de mauvais pronostic (niveau de preuve non suffisant pour une recommandation).

² La réalisation d'un curage axillaire doit respecter les repères anatomiques définissant les niveaux 1 et 2 de Berg. En cas d'atteinte ganglionnaire du niveau 3 de Berg, la pose d'un clip repère est recommandée soit en peropératoire, soit en préopératoire par le radiologue, pour faciliter la radiothérapie. La qualité de l'information apportée par un curage est corrélée au nombre de ganglions prélevés et retrouvés. Une analgésie locorégionale peropératoire est recommandée.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [AGARWAL2014] Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2014;149(3):267-74.
- [AGHA2019] Agha RA, Al Omran Y, Wellstead G, Sagoo H, Barai I, Rajmohan S, *et al.* Systematic review of therapeutic nipple-sparing versus skin-sparing mastectomy. *BJs Open.* 2019;3(2):135-45.
- [AHMED2013] Ahmed M, Douek M. Intra-operative ultrasound versus wire-guided localization in the surgical management of non-palpable breast cancers: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(3):435-46.
- [AHMED2015] Ahmed M, Purushotham AD, Horgan K, Klaase JM, Douek M. Meta-analysis of superficial versus deep injection of radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg.* 2015;102(3):169-81.
- [ALLUECABANUZ2019] Allué Cabañuz M, Arribas Del Amo MD, Navarro Barlés A, Guemes Sanchez AT. Influence of radiotherapy on immediate breast reconstruction after skin-sparing mastectomy. Before or after: Does it matter? *Cir Esp.* 2019;97(3):156-61.
- [ANDERSSON2012] Andersson Y, de Boniface J, Jonsson PE, Ingvar C, Liljegren G, Bergkvist L, *et al.* Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg.* 2012;99(2):226-31.
- [ANWAR2010] Anwar IF, Down SK, Rizvi S, Farooq N, Burger A, Morgan A, *et al.* Invasive lobular carcinoma of the breast: should this be regarded as a chronic disease? *Int J Surg.* 2010;8(5):346-52.
- [ASHIKAGA2010] Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, *et al.* Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol.* 2010;102(2):111-8.
- [ATTIEH2019] Attieh M, Jamali F, Berjawi G, Saadeldine M, Boulos F. Shortcomings of ultrasound-guided fine needle aspiration in the axillary management of women with breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):208.
- [BALCI2019] Balci FL, Kara H, Dulgeroglu O, Uras C. Oncologic safety of nipple-sparing mastectomy in patients with short tumor-nipple distance. *Breast J.* 2019;25(4):612-8.
- [BALI2018] Bali R, Kankam HKN, Borkar N, Provenzano E, Agrawal A. Wide Local Excision Versus Oncoplastic Breast Surgery: Differences in Surgical Outcome for an Assumed Margin (0, 1, or 2 mm) Distance. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(5):e1053-e7.
- [BARENTSZ2012] Barentsz MW, van Dalen T, Gobardhan PD, Bongers V, Perre CI, Pijnappel RM, *et al.* Intraoperative ultrasound guidance for excision of non-palpable invasive breast cancer: a hospital-based series and an overview of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):209-19.
- [BARROU2017] Barrou J, Bannier M, Cohen M, Lambaudie E, Goncalves A, Bertrand P, *et al.* Pathological complete response in invasive breast cancer treated by skin sparing mastectomy and immediate reconstruction following neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy: Comparison between immunohistochemical subtypes. *Breast.* 2017;32:37-43.
- [BEDROSIAN2000] Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, *et al.* Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer.* 2000;88(11):2540-5.
- [BEHLULI2019] Behluli I, Le Renard PE, Rozwag K, Oppelt P, Kaufmann A, Schneider A. Oncoplastic breast surgery versus conventional breast-conserving surgery: a comparative retrospective study. *ANZ J Surg.* 2019;89(10):1236-41.
- [BERTHET2018] Berthet G, Faure C, Dammacco MA, Vermesch C, Delay E, Ho Quoc C, *et al.* Tolerance of latissimus dorsi in immediate breast reconstruction without implant to radiotherapy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71(1):15-20.
- [BEZU2011] Bezu C, Coutant C, Salengro A, Darai E, Rouzier R, Uzan S. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surg Oncol.* 2011;20(1):e55-9.
- [BILLIG2017] Billig J, Jagsi R, Qi J, Hamill JB, Kim HM, Pusic AL, *et al.* Should Immediate Autologous Breast Reconstruction Be Considered in Women Who Require Postmastectomy Radiation Therapy? A Prospective Analysis of Outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(6):1279-88.
- [BJOHLE2019] Bjoehle J, Onjukka E, Rintela N, Eloranta S, Wickman M, Sandelin K, *et al.* Post-mastectomy radiation therapy with or without implant-based reconstruction is safe in terms of clinical target volume coverage and survival - A matched cohort study. *Radiother Oncol.* 2019;131:229-36.
- [BODILSEN2016] Bodilsen A, Bjerre K, Offersen BV, Vahl P, Amby N, Dixon JM, *et al.* Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer. *J Surg Oncol.* 2016;113(6):609-15.
- [BOLAND2016] Boland MR, Ni Cearbhaill R, Fitzpatrick K, Walsh SM, Evoy D, Geraghty J, *et al.* A Positive Node on Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Predicts Higher Nodal Burden Than a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Carcinoma. *World J Surg.* 2016;40(9):2157-62.
- [BONNEAU2015] Bonneau C, Hequet D, Estevez JP, Pouget N, Rouzier R. Impact of axillary dissection in women with invasive breast cancer who do not fit the Z0011 ACOSOG trial because of three or more metastatic sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(8):998-1004.

- [BRENOTROSSI2003] Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, Bardou VJ, Martino M, Hassan-Sebbag N, *et al.* Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med.* 2003;44(8):1232-7.
- [BROMHAM2017] Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD004561.
- [BROUWERDEKONING2018] Brouwer de Koning SG, Vrancken Peeters M, Jozwiak K, Bhariosing PA, Ruers TJM. Tumor Resection Margin Definitions in Breast-Conserving Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of the Current Literature. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(4):e595-e600.
- [CALABRESE2018] Calabrese C, Casella D, Di Taranto G, Marcasciano M, Kothari A, Sordi S, *et al.* Oncoplastic conservative surgery for breast cancer: long-term outcomes of our first ten years experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(21):7333-42.
- [CASSIDY2018] Cassidy MR, Zabor EC, Stempel M, Mehrara B, Gemignani ML. Does response to neoadjuvant chemotherapy impact breast reconstruction? *Breast J.* 2018;24(4):567-73.
- [CASTELLANO2014] Castellano I, Deambrogio C, Muscara F, Chiusa L, Mariscotti G, Bussone R, *et al.* Efficiency of a preoperative axillary ultrasound and fine-needle aspiration cytology to detect patients with extensive axillary lymph node involvement. *PLoS One.* 2014;9(9):e106640.
- [CAUDLE2014] Caudle AS, Kuerer HM, Le-Petross HT, Yang W, Yi M, Bedrosian I, *et al.* Predicting the extent of nodal disease in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(11):3440-7.
- [CHAN2015] Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH, Jensen K, Audisio RA. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(12):CD009206.
- [CHEN2018] Chen JY, Huang YJ, Zhang LL, Yang CQ, Wang K. Comparison of Oncoplastic Breast-Conserving Surgery and Breast-Conserving Surgery Alone: A Meta-Analysis. *J Breast Cancer.* 2018;21(3):321-9.
- [CHRISTIANSEN2018] Christiansen P, Carstensen SL, Ejlersen B, Kroman N, Offersen B, Bodilsen A, *et al.* Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival—a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol.* 2018;57(1):19-25.
- [CHUNG2012] Chung AP, Huynh K, Kidner T, Mirzadehgan P, Sim MS, Giuliano AE. Comparison of outcomes of breast conserving therapy in multifocal and unifocal invasive breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2012;215(1):137-46; discussion 46-7.
- [CIPOLLA2020] Cipolla C, Valerio MR, Grassi N, Calamia S, Latteri S, Latteri M, *et al.* Axillary Nodal Burden in Breast Cancer Patients With Pre-operative Fine Needle Aspiration-proven Positive Lymph Nodes Compared to Those With Positive Sentinel Nodes. *In Vivo.* 2020;34(2):729-34.
- [CLOUGH2015] Clough KB, Gouveia PF, Benyahi D, Massey EJ, Russ E, Sarfati I, *et al.* Positive Margins After Oncoplastic Surgery for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13):4247-53.
- [CLOUGH2010A] Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1375-91.
- [CROWN2015] Crown A, Wechter DG, Grumley JW. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery Reduces Mastectomy and Postoperative Re-excision Rates. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3363-8.
- [DECICCO2002] De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiro G, Luini A, Ferrari M, Prisco G, *et al.* Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *Q J Nucl Med.* 2002;46(2):145-51.
- [DEGOURNAY2013] De Gournay E, Guyomard A, Coutant C, Boulet S, Arveux P, Causeret S, *et al.* Impact of sentinel node biopsy on long-term quality of life in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(11):2783-91.
- [DELACRUZ2015] De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple-Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3241-9.
- [DIXON2016] Dixon JM, Thomas J, Kerr GR, Williams LJ, Dodds C, Kunkler IH, *et al.* A study of margin width and local recurrence in breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(5):657-64.
- [DODDI2011] Doddi S, Singhal T, Kasem A, Desai A. A single institution experience with skin sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011;93(5):382-4.
- [DONKER2013] Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Litiere S, *et al.* Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: identification rate and nodal outcome. *Eur J Cancer.* 2013;49(9):2093-100.
- [DONKER2014] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10.
- [EBNER2017] Ebner F, Wockel A, Janni W, Kreienberg R, Schwentner L, Wischnowsky M. Personalized axillary dissection: the number of excised lymph nodes of nodal-positive breast cancer patients has no significant impact on relapse-free and overall survival. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(9):1823-31.

- [EBNER2019] Ebner F, Wockel A, Schwentner L, Blettner M, Janni W, Kreienberg R, *et al.* Does the number of removed axillary lymph nodes in high risk breast cancer patients influence the survival? *BMC Cancer.* 2019;19(1):90.
- [ECK2015] Eck DL, McLaughlin SA, Terkonda SP, Rawal B, Perdakis G. Effects of immediate reconstruction on adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Ann Plast Surg.* 2015;74 Suppl 4:S201-3.
- [EDWARDS2016] Edwards BL, Guidry CA, Larson KN, Novicoff WM, Harvey JA, Schroen AT. Does Mammographic Density have an Impact on the Margin Re-excision Rate After Breast-Conserving Surgery? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):782-8.
- [ERIKSSON2013] Eriksson M, Anveden L, Celebioglu F, Dahlberg K, Meldahl I, Lagergren J, *et al.* Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: risk factors, surgical outcomes, and patient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(3):591-601.
- [FALLER2011] Faller E, Tunon de Lara C, Fournier M, Brouste V, Mathoulin-Pelissier S, Bussieres E, *et al.* [Accuracy of intraoperative imprint cytology of sentinel lymph nodes in cT1 infiltrating breast cancer]. *Bull Cancer.* 2011;98(9):1047-57.
- [FITZGERALD2016] Fitzgerald S, Romanoff A, Cohen A, Schmidt H, Weltz C, Bleiweis IJ, *et al.* Close and Positive Lumpectomy Margins are Associated with Similar Rates of Residual Disease with Additional Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(13):4270-6.
- [FITZSULLIVAN2017] FitzSullivan E, Bassett RL, Kuerer HM, Mittendorf EA, Yi M, Hunt KK, *et al.* Outcomes of Sentinel Lymph Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Mastectomy Without Axillary Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(3):652-9.
- [FOERSTERLING2014] Foersterling E, Golatta M, Hennigs A, Schulz S, Rauch G, Schott S, *et al.* Predictors of early poor aesthetic outcome after breast-conserving surgery in patients with breast cancer: initial results of a prospective cohort study at a single institution. *J Surg Oncol.* 2014;110(7):801-6.
- [FORTUNATO2013] Fortunato L, Loreti A, Andrich R, Costarelli L, Amini M, Farina M, *et al.* When mastectomy is needed: is the nipple-sparing procedure a new standard with very few contraindications? *J Surg Oncol.* 2013;108(4):207-12.
- [GALIMBERTI2018] Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, *et al.* Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1385-93.
- [GALIMBERTI2018A] Galimberti V, Morigi C, Bagnardi V, Corso G, Vicini E, Fontana SKR, *et al.* Oncological Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy: A Single-Center Experience of 1989 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(13):3849-57.
- [GEBRUERS2015] Gebruers N, Verbelen H, De Vrieze T, Coeck D, Tjalma W. Incidence and time path of lymphedema in sentinel node negative breast cancer patients: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(6):1131-9.
- [GENTILINI2011] Gentilini O, Veronesi P, Botteri E, Soggiu F, Trifiro G, Lissidini G, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer: five-year results in a large series from a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(10):2879-84.
- [GERA2020] Gera R, Tayeh S, Al-Reefy S, Mokbel K. Evolving Role of Magseed in Wireless Localization of Breast Lesions: Systematic Review and Pooled Analysis of 1,559 Procedures. *Anticancer Res.* 2020;40(4):1809-15.
- [GERBER2009] Gerber B, Krause A, Dieterich M, Kundt G, Reimer T. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg.* 2009;249(3):461-8.
- [GIACALONE2012] Giacalone PL, Bourdon A, Trinh PD, Taourel P, Rathat G, Sainmont M, *et al.* Radioguided occult lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL) versus wire-guided localization plus sentinel node detection: a case control study of 129 unifocal pure invasive non-palpable breast cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(3):222-9.
- [GIARD2010] Giard S, Chauvet MP, Penel N, Mignotte H, Martel P, Tunon de Lara C, *et al.* Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-institutional study (IGASSU 0502). *Ann Oncol.* 2010;21(8):1630-5.
- [GIULIANO2017] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, *et al.* Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(10):918-26.
- [GROSS2010] Gross E, Hannoun-Levi JM, Rouanet P, Houvenaeghel G, Teissier E, Ellis S, *et al.* Reconstruction mammaire immédiate après mastectomie suivie de radiothérapie: facteurs de risque de complications. *Cancer/Radiothérapie.* 2010;14(8):704-10.
- [HAMAHATA2015] Hamahata A, Kubo K, Takei H, Saitou T, Hayashi Y, Matsumoto H, *et al.* Impact of immediate breast reconstruction on postoperative adjuvant chemotherapy: a single center study. *Breast Cancer.* 2015;22(3):287-91.
- [HARMEILING2015] Harmeling JX, Kouwenberg CAE, Bijlard E, Burger KNJ, Jager A, Mureau MAM. The effect of immediate breast reconstruction on the timing of adjuvant chemotherapy: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2015;153(2):241-51.
- [HARTMANNJOHNSEN2015] Hartmann-Johnsen OJ, Karesen R, Schlichting E, Nygard JF. Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early

Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3836-45.

[HE2016] He PS, Li F, Li GH, Guo C, Chen TJ. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2016;16:107.

[HEADON2016] Headon HL, Kasem A, Mokbel K. The Oncological Safety of Nipple-Sparing Mastectomy: A Systematic Review of the Literature with a Pooled Analysis of 12,358 Procedures. *Arch Plast Surg*. 2016;43(4):328-38.

[HINDIE2012] Hindie E, Groheux D, Hennequin C, Zanotti-Fregonara P, Vercellino L, Berenger N, *et al*. Lymphoscintigraphy can select breast cancer patients for internal mammary chain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(4):1081-8.

[HOEN2016] Hoen N, Pral L, Golfier F. [Value of intraoperative frozen section of sentinel lymph node in breast cancer. Retrospective study about 293 patients]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016;44(5):274-9.

[HOUSSAMI2014] Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):717-30.

[HOUVENAEGHEL2017] Houvenaeghel G, Quilichini O, Cohen M, Reyat F, Classe JM, Mazouni C, *et al*. Sentinel lymph node biopsy validation for large tumors. *Int J Surg*. 2017;48:275-80.

[HOWARDMCNATT2012] Howard-McNatt M, Geisinger KR, Stewart JHT, Shen P, Levine EA. Is intraoperative imprint cytology evaluation still feasible for the evaluation of sentinel lymph nodes for lobular carcinoma of the breast? *Ann Surg Oncol*. 2012;19(3):929-34.

[JAFFRE2013] Jaffre I, Campion L, Dejode M, Bordes V, Sagan C, Loussouarn D, *et al*. Margin width should not still enforce a systematic surgical re-excision in the conservative treatment of early breast infiltrative ductal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):3831-8.

[JAGSI2014] Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, *et al*. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3600-6.

[JAGSI2016] Jagsi R, Jiang J, Momoh AO, Alderman A, Giordano SH, Buchholz TA, *et al*. Complications After Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction for Breast Cancer: A Claims-Based Analysis. *Ann Surg*. 2016;263(2):219-27.

[JAGSI2018] Jagsi R, Momoh AO, Qi J, Hamill JB, Billig J, Kim HM, *et al*. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2).

[JI2017] Ji Y, Luo N, Jiang Y, Li Q, Wei W, Yang H, *et al*. Clinical utility of the additional use of blue dye for

indocyanine green for sentinel node biopsy in breast cancer. *J Surg Res*. 2017;215:88-92.

[JOO2019] Joo JH, Kim SS, Son BH, Ahn SD, Jung JH, Choi EK, *et al*. Axillary Lymph Node Dissection Does Not Improve Post-mastectomy Overall or Disease-Free Survival among Breast Cancer Patients with 1-3 Positive Nodes. *Cancer Res Treat*. 2019;51(3):1011-21.

[KIM2005] Kim SC, Kim DW, Moadel RM, Kim CK, Chatterjee S, Shafir MK, *et al*. Using the intraoperative hand held probe without lymphoscintigraphy or using only dye correlates with higher sensory morbidity following sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2005;3:64.

[KIM2006] Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(1):4-16.

[KING2004] King TA, Fey JV, Van Zee KJ, Heerdt AS, Gemignani ML, Port ER, *et al*. A prospective analysis of the effect of blue-dye volume on sentinel lymph node mapping success and incidence of allergic reaction in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(5):535-41.

[KOSASIH2020] Kosasih S, Tayeh S, Mokbel K, Kasem A. Is oncoplastic breast conserving surgery oncologically safe? A meta-analysis of 18,103 patients. *Am J Surg*. 2020;220(2):385-92.

[KOUKOURAKI2009] Koukouraki S, Sanidas E, Askoxilakis J, Stathaki M, Charalambakis V, Daboudi M, *et al*. Is there any benefit from sentinel lymph node biopsy using the combined radioisotope/dye technique in breast cancer patients with clinically negative axilla? *Nucl Med Commun*. 2009;30(1):48-53.

[KOZAK2018] Kozak D, Glowacka-Mrotek I, Nowikiewicz T, Siedlecki Z, Hagner W, Sowa M, *et al*. Analysis of Undesirable Sequelae of Sentinel Node Surgery in Breast Cancer Patients - a Prospective Cohort Study. *Pathol Oncol Res*. 2018;24(4):891-7.

[KRAG2010] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, *et al*. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-33.

[KUEHN2000] Kuehn T, Klaus W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, *et al*. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients--clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;64(3):275-86.

[KUEMMEL2019] Kuemmel S, Holtschmidt J, Gerber B, Von der Assen A, Heil J, Thill M, *et al*. Prospective, Multicenter, Randomized Phase III Trial Evaluating the Impact of Lymphoscintigraphy as Part of Sentinel Node Biopsy in Early Breast Cancer: SenSzi (GBG80) Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1490-8.

- [LAM2013] Lam TC, Hsieh F, Boyages J. The effects of postmastectomy adjuvant radiotherapy on immediate two-stage prosthetic breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(3):511-8.
- [LANITIS2010] Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminis DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg*. 2010;251(4):632-9.
- [LARONGA1999] Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(6):609-13.
- [LEE2017] Lee KT, Mun GH. Optimal Sequencing of Postmastectomy Radiotherapy and Two Stages of Prosthetic Reconstruction: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1262-8.
- [LEENDERS2019] Leenders M, Kramer G, Belghazi K, Duvivier K, van den Tol P, Schreurs H. Can We Identify or Exclude Extensive Axillary Nodal Involvement in Breast Cancer Patients Preoperatively? *J Oncol*. 2019;2019:8404035.
- [LI2015] Li CZ, Zhang P, Li RW, Wu CT, Zhang XP, Zhu HC. Axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy alone for early breast cancer with sentinel node metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(8):958-66.
- [LIANG2019] Liang Y, Chen X, Tong Y, Zhan W, Zhu Y, Wu J, *et al*. Higher axillary lymph node metastasis burden in breast cancer patients with positive preoperative node biopsy: may not be appropriate to receive sentinel lymph node biopsy in the post-ACOSOG Z0011 trial era. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):37.
- [LIBERALE2020] Liberale V, Rosso R, Arisio R, D'Alonzo M, Villasco A, Fuso L, *et al*. Axillary dissection in patients with preoperative positive nodal cytology: Genuine need or overtreatment? *Breast J*. 2020;26(2):168-75.
- [LILJEGREN2014] Liljegren A, Unukovych D, Gagliardi G, Bjohle J, Wickman M, Johansson H, *et al*. No difference in dose distribution in organs at risk in postmastectomy radiotherapy with or without breast implant reconstruction. *Radiat Oncol*. 2014;9:14.
- [LIU2009] Liu CQ, Guo Y, Shi JY, Sheng Y. Late morbidity associated with a tumour-negative sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2009;45(9):1560-8.
- [LIU2011] Liu LC, Lang JE, Lu Y, Roe D, Hwang SE, Ewing CA, *et al*. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta-analysis and single-institution experience. *Cancer*. 2011;117(2):250-8.
- [LOMBARDI2018] Lombardi A, Nigri G, Maggi S, Stanzani G, Vitale V, Vecchione A, *et al*. Role of frozen section in sentinel lymph node biopsy for breast cancer in the era of the ACOSOG Z0011 and IBCSG 23-10 trials. *Surgeon*. 2018;16(4):232-6.
- [LOSKEN2014] Losken A, Dugal CS, Styblo TM, Carlson GW. A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. *Ann Plast Surg*. 2014;72(2):145-9.
- [MANSEL2006] Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, *et al*. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609.
- [MARTIN2005] Martin RC, 2nd, Chagpar A, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ, *et al*. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*. 2005;241(6):1005-12; discussion 12-5.
- [MAZOR2019] Mazor AM, Mateo AM, Demora L, Sigurdson ER, Handorf E, Daly JM, *et al*. Breast conservation versus mastectomy in patients with T3 breast cancers (> 5 cm): an analysis of 37,268 patients from the National Cancer Database. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(2):301-11.
- [MICHA2021] Micha AE, Sinnett V, Downey K, Allen S, Bishop B, Hector LR, *et al*. Patient and clinician satisfaction and clinical outcomes of Magseed compared with wire-guided localisation for impalpable breast lesions. *Breast Cancer*. 2021;28(1):196-205.
- [MOHTA2016] Mohta M, Kalra B, Sethi AK, Kaur N. Efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant in paravertebral block in breast cancer surgery. *J Anesth*. 2016;30(2):252-60.
- [MOK2019] Mok CW, Tan SM, Zheng Q, Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. *BJS Open*. 2019;3(4):445-52.
- [MOMOH2014] Momoh AO, Ahmed R, Kelley BP, Aliu O, Kidwell KM, Kozlow JH, *et al*. A systematic review of complications of implant-based breast reconstruction with prereconstruction and postreconstruction radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):118-24.
- [MONRIGAL2011] Monrigal E, Dauplat J, Gimbergues P, Le Bouedec G, Peyronie M, Achard JL, *et al*. Mastectomy with immediate breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. A new option for patients with operable invasive breast cancer. Results of a 20 years single institution study. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(10):864-70.
- [MOODY2012] Moody LC, Wen X, McKnight T, Chao C. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery*. 2012;152(3):389-96.
- [MORROW1981] Morrow M, Foster RS, Jr. Staging of breast cancer: a new rationale for internal mammary node biopsy. *Arch Surg*. 1981;116(6):748-51.
- [MOSBAH2015] Mosbah R, Raimond E, Pelissier A, Hocedez C, Graesslin O. [Relevance of the sentinel lymph node biopsy in breast multifocal and multicentric cancer]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015;43(5):375-82.

- [MOTA2016] Mota BS, Riera R, Ricci MD, Barrett J, de Castria TB, Atallah AN, *et al.* Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD008932.
- [MUKHTAR2018] Mukhtar RA, Wong J, Piper M, Zhu Z, Fahrner-Scott K, Mamounas M, *et al.* Breast Conservation and Negative Margins in Invasive Lobular Carcinoma: The Impact of Oncoplastic Surgery and Shave Margins in 358 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(11):3165-70.
- [OCONNELL2019] O'Connell RL, Rattay T, Dave RV, Trickey A, Skillman J, Barnes NLP, *et al.* The impact of immediate breast reconstruction on the time to delivery of adjuvant therapy: the iBRA-2 study. *Br J Cancer.* 2019;120(9):883-95.
- [ONG2017] Ong JSL, Teh J, Saunders C, Bourke AG, Lizama C, Newton J, *et al.* Patient satisfaction with Radioguided Occult Lesion Localisation using iodine-125 seeds ('ROLLIS') versus conventional hookwire localisation. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(12):2261-9.
- [ONISHI2018] Onishi E, Murakami M, Nishino R, Ohba R, Yamauchi M. Analgesic Effect of Double-Level Retrolaminar Paravertebral Block for Breast Cancer Surgery in the Early Postoperative Period: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Tohoku J Exp Med.* 2018;245(3):179-85.
- [O'REILLY2015] O'Reilly EA, Prichard RS, Al Azawi D, Aucharaz N, Kelly G, Evoy D, *et al.* The Value of Isosulfan Blue Dye in Addition to Isotope Scanning in the Identification of the Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Patients With a Positive Lymphoscintigraphy: A Randomized Controlled Trial (ISRCTN98849733). *Ann Surg.* 2015;262(2):243-8.
- [PAILLOCHER2016] Paillocher N, Florczak AS, Richard M, Classe JM, Oger AS, Raro P, *et al.* Evaluation of mastectomy with immediate autologous latissimus dorsi breast reconstruction following neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy: A single institution study of 111 cases of invasive breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(7):949-55.
- [PAN2013] Pan H, Wu N, Ding H, Ding Q, Dai J, Ling L, *et al.* Intraoperative ultrasound guidance is associated with clear lumpectomy margins for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(9):e74028.
- [PAN2012] Pan Q, Calitchi E, Otmegzguine Y, Feuilhade F, Le Bourgeois JP, Pierquin B, *et al.* [Long-term results of exclusive radiotherapy and brachytherapy of breast cancer]. *Cancer Radiother.* 2012;16(8):674-80.
- [PAPATHEMELIS2018] Papatthemelis T, Jablonski E, Scharl A, Hauzenberger T, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients by Means of Indocyanine Green Using the Karl Storz VITOM(R) Fluorescence Camera. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6251468.
- [PATEL2019] Patel K, Bloom J, Nardello S, Cohen S, Reiland J, Chatterjee A. An Oncoplastic Surgery Primer: Common Indications, Techniques, and Complications in Level 1 and 2 Volume Displacement Oncoplastic Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3063-70.
- [PEEK2017] Peek MCL, Ahmed M, Napoli A, Usiskin S, Baker R, Douek M. Minimally invasive ablative techniques in the treatment of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia.* 2017;33(2):191-202.
- [PEREZSANCHEZ2010] Perez-Sanchez VM, Vela-Chavez TA, Villarreal-Colin P, Bargallo-Rocha E, Ramirez-Ugalde MT, Munoz-Gonzalez D, *et al.* Intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer: experience at a tertiary care center in Mexico. *Med Oncol.* 2010;27(2):233-6.
- [PETROPOULOU2017] Petropoulou T, Kapoula A, Mastoraki A, Politi A, Spanidou-Karvouni E, Psychogios I, *et al.* Imprint cytology versus frozen section analysis for intraoperative assessment of sentinel lymph node in breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2017;9:325-30.
- [PETURSSON2018] Petursson HI, Kovacs A, Mattsson J, Olofsson Bagge R. Evaluation of intraoperative touch imprint cytology on axillary sentinel lymph nodes in invasive breast carcinomas, a retrospective study of 1227 patients comparing sensitivity in the different tumor subtypes. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195560.
- [PEZNER1986] Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, Lipsett JA, Desai KR, Vora N, *et al.* Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patient age and axillary node dissection technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12(12):2079-83.
- [PILEWSKIE2016] Pilewskie M, Mautner SK, Stempel M, Eaton A, Morrow M. Does a Positive Axillary Lymph Node Needle Biopsy Result Predict the Need for an Axillary Lymph Node Dissection in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients in the ACOSOG Z0011 Era? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1123-8.
- [POTTER2019] Potter S, Conroy EJ, Cutress RI, Williamson PR, Whisker L, Thrush S, *et al.* Short-term safety outcomes of mastectomy and immediate implant-based breast reconstruction with and without mesh (iBRA): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):254-66.
- [RENAUDEAU2016] Renaudeau C, Lefebvre-Lacoeuille C, Campion L, Dravet F, Descamps P, Ferron G, *et al.* Evaluation of sentinel lymph node biopsy after previous breast surgery for breast cancer: GATA study. *Breast.* 2016;28:54-9.
- [RODIER2007] Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, *et al.* Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3664-9.
- [ROSENBERGER2020] Rosenberger LH, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Fayanju OM, Hwang ES, *et al.* Axillary lymph node dissection in node-positive breast cancer: are



ten nodes adequate and when is enough, enough? *Breast Cancer Res Treat.* 2020;179(3):661-70.

[ROY2018] Roy P, Leizorovicz A, Villet R, Mercier C, Bobin JY. Systematic versus sentinel-lymph-node-driven axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with operable breast cancer. Results of the GF-GS01 randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(2):303-12.

[RUSBY2007] Rusby JE, Brachtel EF, Taghian A, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. George Peters Award. Microscopic anatomy within the nipple: implications for nipple-sparing mastectomy. *Am J Surg.* 2007;194(4):433-7.

[SALEH2017] Saleh Z, Salleron J, Baffert S, Paveau A, Classe JM, Marchal F. [Impact of the preservation of the branches of intercostobrachial nerve on the quality of life of patients operated for a breast cancer]. *Bull Cancer.* 2017;104(10):858-68.

[SAVOLT2017] Savolt A, Peley G, Polgar C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovacs E, *et al.* Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(4):672-9.

[SCHAVERIEN2013] Schaverien MV, Macmillan RD, McCulley SJ. Is immediate autologous breast reconstruction with postoperative radiotherapy good practice?: a systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(12):1637-51.

[SCHMIDTHANSEN2016] Schmidt-Hansen M, Bromham N, Hasler E, Reed MW. Axillary surgery in women with sentinel node-positive operable breast cancer: a systematic review with meta-analyses. *Springerplus.* 2016;5:85.

[SHAMMAS2019] Shammass RL, Ren Y, Thomas SM, Hollenbeck ST, Greenup RA, Blitzblau RC. Immediate Breast Reconstruction Allows for the Timely Initiation of Postmastectomy Radiation Therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144(3):347e-57e.

[SHI2018] Shi F, Liang Z, Zhang Q, Wang C, Liu X. The performance of one-step nucleic acid amplification assay for intraoperative detection of sentinel lymph node macrometastasis in breast cancer: An updated meta-analysis. *Breast.* 2018;39:39-45.

[SHIMO2016] Shimo A, Tsugawa K, Tsuchiya S, Yoshie R, Tsuchiya K, Uejima T, *et al.* Oncologic outcomes and technical considerations of nipple-sparing mastectomies in breast cancer: experience of 425 cases from a single institution. *Breast Cancer.* 2016;23(6):851-60.

[SIMMONS2002] Simmons RM, Brennan M, Christos P, King V, Osborne M. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol.* 2002;9(2):165-8.

[SINGH2019] Singh P, Hoffman K, Schaverien MV, Krause KJ, Butler C, Smith BD, *et al.* Neoadjuvant Radiotherapy to Facilitate Immediate Breast Reconstruction: A Systematic

Review and Current Clinical Trials. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3312-20.

[SIOTOS2018] Siotos C, Sebai ME, Wan EL, Bello RJ, Habibi M, Cooney DS, *et al.* Breast reconstruction and risk of arm lymphedema development: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71(6):807-18.

[SOLA2013] Sola M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, *et al.* Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):120-7.

[SONG2014] Song J, Zhang X, Liu Q, Peng J, Liang X, Shen Y, *et al.* Impact of neoadjuvant chemotherapy on immediate breast reconstruction: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(5):e98225.

[STEELE2018] Steele KH, Macmillan RD, Ball GR, Akerlund M, McCulley SJ. Multicentre study of patient-reported and clinical outcomes following immediate and delayed Autologous Breast Reconstruction And Radiotherapy (ABRAR study). *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71(2):185-93.

[STRAVER2010] Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, *et al.* Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(7):1854-61.

[SUGIE2017] Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, Shimizu A, Toi M. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(1):11-7.

[SUN2020] Sun Q, Liu S, Wu H, Kang W, Dong S, Cui Y, *et al.* Clinical analgesic efficacy of pectoral nerve block in patients undergoing breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(14):e19614.

[TAHIRI2011] Tahiri Y, Tran DQ, Bouteaud J, Xu L, Lalonde D, Luc M, *et al.* General anaesthesia versus thoracic paravertebral block for breast surgery: a meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(10):1261-9.

[TAIRA2014] Taira N, Shimozuma K, Ohsumi S, Kuroi K, Shirowa T, Watanabe T, *et al.* Impact of preservation of the intercostobrachial nerve during axillary dissection on sensory change and health-related quality of life 2 years after breast cancer surgery. *Breast Cancer.* 2014;21(2):183-90.

[VANWELY2015] van Wely BJ, de Wilt JH, Francissen C, Teerenstra S, Strobbe LJ. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast cancer. *Br J Surg.* 2015;102(3):159-68.

[VERHEUVEL2015] Verheувel NC, van den Hoven I, Ooms HW, Voogd AC, Roumen RM. The role of ultrasound-guided lymph node biopsy in axillary staging of invasive breast cancer in the post-ACOSOG Z0011 trial era. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(2):409-15.

[VERONESI1990] Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Marchini S, Sacchini V, Rilke F. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1990;16(2):127-33.

[VILA2015] Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (<=40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast.* 2015;24(3):175-81.

[WEAVER2011] Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, *et al.* Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(5):412-21.

[WEI2016] Wei CH, Scott AM, Price AN, Miller HC, Klassen AF, Jhanwar SM, *et al.* Psychosocial and Sexual Well-Being Following Nipple-Sparing Mastectomy and Reconstruction. *Breast J.* 2016;22(1):10-7.

[WINTERS2018] Winters ZE, Horsnell J, Elvers KT, Maxwell AJ, Jones LJ, Shaaban AM, *et al.* Systematic review of the impact of breast-conserving surgery on cancer outcomes of multiple ipsilateral breast cancers. *BJS Open.* 2018;2(4):162-74.

[YIANNAKOPOULOU2016] Yiannakopoulou EC, Mathelin C. Oncoplastic breast conserving surgery and oncological outcome: Systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(5):625-30.

[YOUNG2019] Young WA, Degnim AC, Hoskin TL, Jakub JW, Nguyen MD, Tran NV, *et al.* Outcomes of > 1300 Nipple-Sparing Mastectomies with Immediate Reconstruction: The Impact of Expanding Indications on Complications. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3115-23.

[YUAN2018] Yuan L, Qi X, Zhang Y, Yang X, Zhang F, Fan L, *et al.* Comparison of sentinel lymph node detection performances using blue dye in conjunction with indocyanine green or radioisotope in breast cancer patients: a prospective single-center randomized study. *Cancer Biol Med.* 2018;15(4):452-60.

[ZADA2016] Zada A, Peek MC, Ahmed M, Anninga B, Baker R, Kusakabe M, *et al.* Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using the magnetic technique. *Br J Surg.* 2016;103(11):1409-19.

[ZAVAGNO2008] Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, *et al.* A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg.* 2008;247(2):207-13.

[ZHAO2017] Zhao M, Liu WG, Zhang L, Jin ZN, Li Z, Liu C, *et al.* Can axillary radiotherapy replace axillary dissection for patients with positive sentinel nodes? A systematic review and meta-analysis. *Chronic Dis Transl Med.* 2017;3(1):41-50.

[ZHENG2017] Zheng Y, Zhong M, Ni C, Yuan H, Zhang J. Radiotherapy and nipple-areolar complex necrosis after nipple-sparing mastectomy: a systematic review and meta-analysis. *Radiol Med.* 2017;122(3):171-8.

[ZINZINDOHOUE2016] Zinzindohoue C, Bertrand P, Michel A, Monrigal E, Miramand B, Sterckers N, *et al.* A Prospective Study on Skin-Sparing Mastectomy for Immediate Breast Reconstruction with Latissimus Dorsi Flap After Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy in Invasive Breast Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(7):2350-6.

# CHAPITRE 3 : RADIOThERAPIE

## QUESTIONS TRAITÉES DANS CE CHAPITRE

- Irradiation mammaire après chirurgie conservatrice

**Question 15** Quelles sont les indications de la surimpression du lit tumoral (boost) après chirurgie conservatrice ?

**Question 16** Quelles sont les indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné après chirurgie conservatrice ?

**Question 17** Quelles sont les indications de l'irradiation partielle et de ses techniques après chirurgie conservatrice ?

**Question 18** Dans quels cas peut-on discuter l'omission de la radiothérapie après chirurgie conservatrice ?

- Irradiation pariétale après mastectomie

**Question 19** Quelles sont les indications de l'irradiation pariétale après mastectomie +/- curage axillaire ?

- Irradiation ganglionnaire

**Question 20** Quelles sont les indications de l'irradiation ganglionnaire (axillaire, CMI, sus-claviculaire) après chirurgie conservatrice ou mastectomie et curage axillaire ?

**Question annexe** : Évaluation de la toxicité cardiaque de différentes techniques de radiothérapie

## DEFINITIONS GÉNÉRALES

### Irradiation partielle accélérée ou non

L'irradiation partielle du sein correspond à l'irradiation focalisée du lit tumoral. Les volumes traités sont variables en fonction des techniques. De même, la définition du caractère accéléré ou non étant variable selon les études, en accord avec le groupe de travail, il a été considéré que :

- l'irradiation partielle accélérée est délivrée en moins de 10 fractions, le plus souvent à raison de 2 fractions par jour (1 seule fraction pour la radiothérapie peropératoire, avec différentes modalités pour la curiethérapie interstitielle, et un nombre variable de fractions pour les faisceaux externes) ;
- l'irradiation partielle non accélérée est délivrée en plus de 10 fractions, à raison d'1 fraction par jour.

## RAPPELS

Le groupe de travail rappelle que les techniques d'irradiation doivent être optimisées de sorte à respecter les doses limitantes aux niveaux pulmonaire et cardiaque telles que décrites dans les recommandations nationales et internationales.

La patiente doit être informée de la balance bénéfices/risques de la radiothérapie.

## SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 1<sup>er</sup> septembre 2018 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Une mise à jour de la littérature a été effectuée sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> septembre 2018 et le 26 mars 2020.

### 1. QUESTION 15

#### 1.1. Équation de recherche bibliographique

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 1<sup>er</sup> septembre 2018 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Une mise à jour de la littérature a été effectuée sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> septembre 2018 et le 26 mars 2020.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

((cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumeur\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malign\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND (boost[ti] OR additional radiation\*[tiab]) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative\*[tiab] OR unresectable\*[tiab] OR inopera\*[tiab]) NOT ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) AND ((Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Review[pt] OR systematic[sb]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND Female[MeSH Terms] AND adult[MeSH])

### 1.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique (n ≥ 100)
- Suivi : ≥ 3 ans
- Interventions : chirurgie conservatrice du sein + radiothérapie avec ou sans surimpression du lit tumoral
- Critères de jugement retenus : récurrence locale, survie globale, incidence des fibroses, résultats esthétiques, toxicité à long terme
- Types d'études retenus : revue Cochrane, revue systématique, étude randomisée, analyse d'une sous-population d'une étude randomisée, études prospectives, étude rétrospective, série de cas

### 1.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 54 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 10 références correspondaient aux critères de sélection et ont été lues en texte intégral. Une référence a été exclue et 2 références complémentaires ont été ajoutées. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 11 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

## 2. QUESTION 16

### 2.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 1<sup>er</sup> septembre 2018 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Une mise à jour de la littérature a été effectuée sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> septembre 2018 et le 26 mars 2020.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

((cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumeur\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malign\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH Terms])) AND (((hypofractionated[tiab] OR hypofractionation[tiab] OR fractionation[tiab]) AND (radiation[tiab] OR radiotherapy[tiab] OR irradiation[tiab])) OR "dose fractionation"[tiab] OR Dose Hypofractionation[MeSH Terms]) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative\*[tiab] OR unresectable\*[tiab] OR inopera\*[tiab]) NOT ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) AND ((Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Review[pt] OR systematic[sb]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND Female[MeSH Terms] AND adult[MeSH])

### 2.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique (n ≥ 100)
- Suivi : ≥ 3 ans
- Interventions : chirurgie conservatrice du sein + radiothérapie mammaire totale : schéma normofractionné ou hypofractionné +/- surimpression
- Critères de jugement retenus : récurrence locale, toxicité (aiguë, à long terme), résultats esthétiques, observance
- Types d'études retenus : méta-analyses, études randomisées, études prospectives, études rétrospectives, série de cas

### 2.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 98 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 28 références correspondaient aux critères de sélection et ont été lues en texte intégral. 20 références ont été exclues et 10 références complémentaires ont été ajoutées. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 18 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

## 3. QUESTION 17

### 3.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 1<sup>er</sup> septembre 2018 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Une mise à jour de la littérature a été effectuée sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> septembre 2018 et le 26 mars 2020.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

```
((cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumeur*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH Terms])) AND ((partial[tiab] OR accelerated[tiab] OR intraoperative[tiab]) AND (radiotherapy [Title/Abstract] OR irradiation[tiab] OR radiation[tiab])) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative*[tiab] OR unresectable*[tiab] OR inoperable*[tiab]) NOT ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) AND ((Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Review[pt] OR systematic[sb]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND Female[MeSH Terms] AND adult[MeSH])
```

### 3.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique (n ≥ 100)
- Suivi : ≥ 3 ans
- Interventions : chirurgie conservatrice du sein + irradiation mammaire externe +/- surimpression, irradiation partielle, irradiation peropératoire (+/- radiothérapie externe en complément)
- Critères de jugement retenus : récurrence locale, toxicité (aiguë, à long terme), résultats esthétiques, effets indésirables
- Types d'études retenus : méta-analyses, études randomisées, études prospectives, études rétrospectives, série de cas

### 3.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 256 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 41 références correspondaient aux critères de sélection et ont été lues en texte intégral. 34 références ont été exclues et 3 références complémentaires ont été ajoutées. Par ailleurs, la mise à jour de la littérature a permis de sélectionner 6 articles complémentaires sur la base des mêmes critères. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a

permis de retenir au final 16 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

## 4. QUESTION 18

### 4.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 1<sup>er</sup> septembre 2018 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Une mise à jour de la littérature a été effectuée sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> septembre 2018 et le 26 mars 2020.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

((cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumeur\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malign\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND ((omission[Title/Abstract] OR omit\*[Title/Abstract]) AND (radiotherapy [Title/Abstract] OR irradiation[Title/Abstract])) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative\*[tiab] OR unresectable\*[tiab] OR inopera\*[tiab]) NOT ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) AND ((Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Review[pt] OR systematic[sb]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND Female[MeSH Terms] AND adult[MeSH])

### 4.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique (n ≥ 100)
- Suivi : ≥ 3 ans
- Interventions : chirurgie conservatrice du sein ± hormonothérapie ± irradiation de la glande mammaire
- Critères de jugement : récurrence locale, récurrence locorégionale, survie globale
- Types d'études : méta-analyses, essais randomisés ou non, études de cohorte (> 30 000)

### 4.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 33 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 14 références correspondaient aux critères de sélection et ont été lues en texte intégral. 6 références ont été exclues et 2 références complémentaires ont été ajoutées. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 10 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

## 5. QUESTION 19

### 5.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 1<sup>er</sup> septembre 2018 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Une mise à jour de la littérature a été effectuée sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> septembre 2018 et le 26 mars 2020.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

((cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumeur\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malign\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND (("chest wall"[tiab] OR "thoracic"[tiab] OR parietal[tiab]) AND (irradiation[tiab] OR radiation[tiab] OR radiotherapy[tiab])) AND (node\*[tiab]) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative\*[tiab] OR unresectable\*[tiab] OR inopera\*[tiab]) NOT ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) AND ((Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter

Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Review[pt] OR systematic[sb]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND Female[MeSH Terms] AND adult[MeSH])

## 5.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique (n ≥ 100)
- Suivi : ≥ 3 ans
- Interventions : mastectomie + curage axillaire ou ganglion sentinelle ± irradiation pariétale
- Critères de jugement : récurrence locale, récurrence locorégionale, mortalité globale
- Types d'études : méta-analyse, analyse rétrospective d'études randomisées, série de cas

## 5.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 35 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 4 références correspondaient aux critères de sélection et ont été lues en texte intégral. 3 références ont été exclues et 8 références complémentaires ont été ajoutées. Par ailleurs, la mise à jour de la littérature a permis de sélectionner un article complémentaire sur la base des mêmes critères. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 10 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

# 6. QUESTION 20

## 6.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 1<sup>er</sup> septembre 2018 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Une mise à jour de la littérature a été effectuée sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> septembre 2018 et le 26 mars 2020.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

((cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumour\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malign\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND ((lymphatic[tiab] OR "lymph node\*" [tiab] OR axillary[tiab] OR "internal mammary nodes" [tiab] OR supraclavicular[tiab]) AND (radiotherapy[tiab] OR irradiation[tiab])) AND (lymph node excision\*[tiab] OR lymph node dissection\* axillary [tiab] OR Axillary Dissection\*[Tiab] OR "lymph node excision" [Mesh]) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative\*[tiab] OR unresectable\*[tiab] OR inoperable\*[tiab]) NOT ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) AND ((Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Review[pt] OR systematic[sb]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND Female[MeSH Terms] AND adult[MeSH])

## 6.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique (n ≥ 100)
- Suivi : ≥ 3 ans
- Interventions : chirurgie conservatrice du sein ou mastectomie + curage axillaire + irradiation de la glande mammaire ou de la paroi ± irradiation ganglionnaire (CMI, sus-claviculaire, axillaire)
- Critères de jugement : survie (globale, sans récurrence, sans métastase), récurrence locale, récurrence locorégionale, toxicité pulmonaire et cardiaque
- Types d'études : méta-analyses, essais randomisés ou non, études de cohorte

## 6.3. Résultats de la sélection bibliographique

### Chapitre 3 : Radiothérapie

Parmi les 70 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 8 références correspondaient aux critères de sélection et ont été lues en texte intégral. 5 références ont été exclues et 10 références complémentaires ont été intégrées. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 13 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.



## QUESTION 15 : QUELLES SONT LES INDICATIONS DE LA SURIMPRESSIION DU LIT TUMORAL (BOOST) APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Efficacité de la surimpression	9	[BANTEMAJOPPE2013] [BARTELINK2015] [HORNERRIEBER2021] [KINDTS2017] [LIVI2013] [RENOULT2014] [VANWERKHOVEN2011] [VERHOEVEN2015] [VRIELING2017]
Toxicité et résultats esthétiques	5	[BARTELINK2015] [BROUWERS2016] [HAMILTON2016] [KINDTS2017] [RENOULT2014]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

Dans cette question, ne sont présentées que les études évaluant la surimpression du lit tumoral dans le cadre d'un schéma de radiothérapie mammaire normofractionnée. La place d'une surimpression en cas de radiothérapie hypofractionnée sera discutée dans la question clinique suivante.

Les études citées ci-dessous sont présentées dans les Tableau 104, Tableau 105 et Tableau 106.

#### 2.2. Résultats sur le taux de récurrence locale

##### 2.2.1 SURIMPRESSIION SEQUENTIELLE

L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a conduit un essai « boost - no boost trial » chez 5 318 patientes atteintes de tumeur T1-2 NO-1 MO traitées par chirurgie conservatrice (berges saines : marges macroscopiques de 1 à 2 mm), curage axillaire et radiothérapie mammaire totale selon le schéma 50 Gy/25 fractions. Ces dernières ont été randomisées pour recevoir ou non une surimpression séquentielle du lit tumoral de 16 Gy/8 fractions, et suivies pendant 20 ans (médiane : 17,2 ans).

Le risque de récurrence locale à 20 ans était plus élevé chez les patientes jeunes (âge ≤ 50 ans), et ce avec ou sans surimpression. La surimpression a permis une réduction significative du risque de récurrence locale à 20 ans de 35 % (12,0 % [IC95% = 9,8-14,4] versus 16,4 % [IC95% = 14,1-18,8], HR = 0,65 [IC95% = 0,52-0,81]).

La réduction du risque absolu était plus importante chez les patientes les plus jeunes, comme le montre le Tableau 55.

Tableau 55 : Bénéfice de la surimpression en fonction de l'âge des patientes [BARTELINK2015]

	Incidence cumulée de récurrence ipsilatérale à 20 ans		
	Sans surimpression	Avec surimpression	Réduction absolue du risque
Patientes âgées de ≤ 40 ans (n = 449)	36,0 %	24,4 %	11,6 %
Patientes âgées de 41 à 50 ans (n = 1 334)	19,4 %	13,5 %	5,9 %
Patientes âgées de 51 à 60 ans (n = 1 803)	13,2 %	10,3 %	2,9 %
Patientes âgées de > 60 ans (n = 1 732)	12,7 %	9,7 %	3,0 %

La technique employée (électron, cobalt ou implant d'iridium) n'a pas eu d'impact significatif sur l'incidence cumulée des récurrences [BARTELINK2015] (NP1).

À noter que l'étude randomisée *Young boost trial*, débutée en 2004, est actuellement en cours. Elle a pour objectif principal d'évaluer les bénéfices à 10 ans (réduction du risque de récurrence locale) d'une surimpression de 26 Gy chez ces patientes jeunes *versus* une surimpression de 16 Gy dans le lit tumoral (traitement de référence), [ClinicalTrials.gov Identifiant : NCT00212121].

Les résultats de l'étude de l'EORTC ont été intégrés dans une revue systématique de la Cochrane, avec 4 autres études randomisées comparant la surimpression du lit tumoral à son abstention. Que ce soit en considérant l'analyse poolée de ces 5 études, ou l'analyse plus restrictive de 3 études (après exclusion de 2 études pour doses de radiothérapie reçues plus faibles, intégration de carcinomes *in situ*, et risque élevé de biais de reporting et d'évaluation), le contrôle local était en faveur de la surimpression : HR = 0,62 [IC95% = 0,52-0,73], faible hétérogénéité : I<sup>2</sup> = 24 % (analyse poolée de 3 études). Les résultats des études incluses dans cette revue Cochrane sont détaillés dans le Tableau 56 ci-après [KINDTS2017] (NP1).

**Tableau 56 : Études incluses dans la méta-analyse de la revue Cochrane [KINDTS2017]**

Études	Période d'inclusion	Population	Suivi médian	Dose de la surimpression	Contrôle local (boost vs no boost)	Risque de biais
EORTC [BARTELINK2015]	1989-1996	n = 5 318, stade I-II (T1-2 N0-1 M0)	17,2 ans	16 Gy/8 fr	HR=0,65 [0,55-0,78]	
Budapest (Polgar, 2002)	1995-1998	n = 627, stade I-II	5 ans	16 Gy ou 12 à 14,25 Gy par curiethérapie à haut débit de dose	HR=0,42 [0,24-0,75]	
Lyon (Romestaing, 1997)	1986-1992	n = 1 028, T1 (81 %), N0 (73%), marges saines (98 %)	3,3 ans	10 Gy/4 fr	HR=0,46 [0,21-0,98]	
Nice (Teissier, 1998)	1987-1994	n = 664, carcinome infiltrant, marges saines	6,1 ans	10 Gy/5 fr	HR=0,60 [0,31-1,17]	haut risque de biais de détection et de reporting
SGW (Graham, 2010)	1996- non reporté	n = 688, T1-2 N0-3	8,5 ans	16 Gy/8 fr	HR=2,18 [0,89-5,37]	Intégration carcinome <i>in situ</i> ; haut risque de biais de reporting

fr : fraction ; HR : hazard ratio

Par ailleurs, deux études rétrospectives ont analysé des sous-groupes de facteurs de risque de récurrence ipsilatérale, à partir d'une revue pathologique centralisée d'un tiers de la population de l'étude « boost - no boost trial » de l'EORTC. Les 3 facteurs pronostiques de récurrence les plus importants étaient l'âge jeune, la présence d'un contingent canalaire *in situ* et l'absence de surimpression. Dans le sous-groupe de patientes à haut risque de récurrence (âge ≤ 50 ans et présence d'un contingent canalaire *in situ*), la surimpression a permis de réduire ce risque de 31 % à 15 %, HR = 0,37 [IC95% = 0,22-0,62] [VRIELING2017, VANWERKHOVEN2011] (NP4).

Trois différentes techniques de surimpression ont été comparées lors d'une analyse rétrospective d'une série collectée prospectivement : par photons, par électrons, ou par curiethérapie. 1 379 patientes traitées par chirurgie conservatrice et irradiation mammaire totale (50 Gy/25 fr) ont eu une surimpression avec l'une de ces techniques et ont été suivies durant 10 ans (suivi médian : 8,8 ans). Cette analyse n'a pas permis de mettre en évidence la supériorité d'une technique par rapport aux autres : l'incidence des récurrences locales ou locorégionales était faible (2,5 %) et similaire dans les 3 groupes étudiés [VERHOEVEN2015] (NP4).

L'efficacité d'une stratégie d'escalade de la dose de la surimpression basée sur le statut des marges de résection a été étudiée par Livi *et al.*, dans une revue de cas issus d'un seul centre. Entre 2000 et 2008, 2 093 patientes traitées par chirurgie conservatrice ont eu une irradiation mammaire totale de 50 Gy/25 fr et une surimpression dont la dose était fonction du statut des marges de résection : 10 Gy si marges > 5 mm, 16 Gy si marges comprises entre 2 et 5 mm et 20 Gy si marges ≤ 2 mm ou positives. Cette stratégie d'escalade de dose de la surimpression a semblé réduire l'impact négatif du statut des marges sur le risque de récurrence locale, ce dernier étant comparable dans les 3 bras (1,8 %, 2,6 % et 2,3 %, non significatif) [LIVI2013] (NP4).

## **2.2.2 SURIMPRESSION CONCOMITANTE (INTEGREE) A L'IRRADIATION MAMMAIRE**

### **2.2.2.1 Surimpression concomitante continue simultanée à l'irradiation mammaire**

L'essai randomisé de non-infériorité de phase 3 IMRT-MC2, récemment publié, a porté sur 502 patientes majeures (> 18 ans) avec des tumeurs pT1-T4 N0-N3 à l'inclusion qui ont toutes bénéficié d'un traitement conservateur. Les patientes ont été randomisées entre une irradiation mammaire totale avec modulation d'intensité (50,4 Gy/28 fr) avec surimpression concomitante (2,3 Gy par fraction, dose totale délivrée de 64,4 Gy ; n = 253) et un bras témoin avec une irradiation mammaire totale par radiothérapie conformationnelle 3D (50,4 Gy/28 fr) avec surimpression séquentielle de 16 Gy/8 fr pour une dose totale de 66,4 Gy (n = 249). À 2 ans, en termes de contrôle locorégional, le schéma avec surimpression concomitante était non inférieur au schéma avec surimpression séquentielle (taux de contrôle de 99,6 % dans les deux bras ; HR = 0,602 [IC95% = 0,123-2,452]). Il est à noter que 84 patientes (16,7 %) ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, cependant les deux bras étaient équilibrés. Enfin, le suivi médian de 5,1 ans de cette étude est limité [HORNERRIEBER2021] (NP2).

L'efficacité de la surimpression concomitante simultanée à l'irradiation mammaire totale (schéma 50,4 Gy/28 fr + surimpression concomitante 2,3 Gy (76 %) ou 2,4 Gy) a également été rapportée au travers d'une série de cas hollandaise (n = 752). Les patientes, atteintes d'un cancer du sein de stade I-III, ont été traitées par chirurgie conservatrice (+/- traitement systémique : 35,8 % par chimiothérapie ; 38,8 % par hormonothérapie). À 5 ans, les contrôles locaux et locorégionaux étaient très bons, et atteignaient respectivement 98,9 % [IC95% = 98,1-99,7] et 97,8 % [IC95% = 96,6-99,0] [BANTEMAJOPPE2013] (NP4).

### **2.2.2.2 Surimpression concomitante discontinue (bihebdomadaire)**

L'étude rétrospective non comparative réalisée par l'équipe de Nancy, a évalué l'efficacité de l'irradiation de la glande mammaire (faisceaux tangentiels opposés, 50 Gy/25 fr) avec une surimpression concomitante discontinue, délivrée en plus (1 ou 2 faisceaux tangentiels réduits opposés, 10 Gy/10 fr, 2 fr de 1 Gy par semaine). La population était très sélectionnée : 121 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant de pronostic favorable T1-T2 < 3 cm N0, majoritairement RH+. Le contrôle local à 5 ans était de 100 %, la seule récurrence locale de la série étant apparue à 62 mois [RENOULT2014] (NP4).

## **2.3. Résultats sur la survie globale**

Après un suivi de 20 ans, l'étude de l'EORTC a rapporté une survie globale comparable dans les groupes sans ou avec surimpression : 61,1 % [IC95% = 57,6-64,3] *versus* 59,7 % [IC95% = 56,3-63,0], HR = 1,05 [IC95% = 0,92-1,19] [BARTELINK2015] (NP1). Cette équivalence en termes de survie globale a également été mise en évidence dans la revue systématique de la Cochrane (HR = 1,04 [IC95% = 0,94-1,14], I<sup>2</sup> = 44 %) [KINDTS2017] (NP1).

Dans l'essai IMRT-MC2, la survie globale à 2 ans n'était pas significativement différente entre le bras avec surimpression concomitante et le bras avec surimpression séquentielle (HR = 3,281 [IC95% = 0,748-22,585]) [HORNERRIEBER2021] (NP2). Dans la série de Nancy, la survie globale à 5 ans atteignait 98,2 % avec surimpression concomitante à l'irradiation mammaire [RENOULT2014] (NP4).

## **2.4. Résultats de toxicité**

### **2.4.1 DONNEES GENERALES**

L'incidence cumulée des fibroses sévères à long terme (20 ans) augmentait significativement avec la dose totale d'irradiation : dans l'étude de l'EORTC, cette incidence s'élevait à 5,2 % [IC95% = 3,9-6,4] dans le bras surimpression *versus* 1,8 % [IC95% = 1,1-2,5] dans le bras sans surimpression, p < 0,0001 [BARTELINK2015] (NP1).

La revue de la Cochrane s'est quant à elle intéressée à la rétraction au niveau du sein, laquelle était similaire avec ou sans surimpression (différence moyenne = 0,38 [IC95% = -0,18-0,93], p = 0,18, I<sup>2</sup> = 75 %) [KINDTS2017] (NP1).

#### 2.4.2 SURIMPRESSION CONCOMITANTE A L'IRRADIATION MAMMAIRE TOTALE

Hamilton *et al.* ont réalisé une revue systématique afin d'avoir une vision globale de la toxicité (aiguë et à long terme) de la surimpression concomitante simultanée à l'irradiation totale du sein. Selon ces auteurs, la toxicité associée à cette technique semblait être comparable à celle de la technique standard (surimpression séquentielle), avec une toxicité aiguë de grade 3 allant de 7 à 10 % (10 études), une incidence des fibroses modérées à sévères et des télangiectasies modérées à sévères inférieure à 10 % (de 1 à 9 % et de 0 à 9 %, respectivement) et des résultats cosmétiques évalués comme excellents/bons de 65 à 100 % selon les études [HAMILTON2016] (NP4).

Dans l'essai IMRT-MC2, pour les résultats de toxicité à 6 semaines et 2 ans, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le bras avec surimpression concomitante et le bras avec surimpression séquentielle sur les critères de la douleur, la rétraction/atrophie, l'œdème du sein, les ulcérations, les télangiectasies, la fibrose et le lymphœdème [HORNERRIEBER2021] (NP2). Dans la série française de 121 patientes traitées avec le schéma standard + surimpression concomitante, aucune toxicité cutanée de grade > 2 n'a été observée [RENOULT2014] (NP4).

### 2.5. Résultats esthétiques

Dans la revue systématique de la Cochrane, le résultat esthétique, lorsqu'il a été évalué par les patientes, était moins bon avec la dose complémentaire de la surimpression (OR = 1,41 [IC95% = 1,07-1,86], I<sup>2</sup> = 96 % (2 études de la revue Cochrane, n = 1 116)). En revanche, lorsque les médecins évaluaient ce critère, l'ajout de la surimpression n'impactait pas le résultat esthétique (OR = 1,58 [IC95% = 0,93-2,69], I<sup>2</sup> = 0 %, 2 études (n = 592)) [KINDTS2017] (NP1).

Une analyse intermédiaire des données disponibles à 4 ans de l'étude randomisée *Young boost trial* (n = 2 421, âge ≤ 50 ans), a montré que les résultats esthétiques étaient significativement meilleurs dans le groupe traité par une dose de surimpression de 16 Gy *versus* 26 Gy, pour les 3 méthodes d'évaluation, comme le montre le Tableau 57 [BROUWERS2016] (NP4).

**Tableau 57 : Pourcentage de patientes avec des résultats esthétiques satisfaisants, à 4 ans [BROUWERS2016]**

Méthode d'évaluation	16 Gy	26 Gy	p
Logiciel BCCT.core*	67 %	55 %	0,0009
Evaluation par le médecin	65 %	52 %	< 0,0001
Evaluation par la patiente	63 %	53 %	0,0007

\* BCCT.core : logiciel permettant de réaliser une évaluation esthétique post-chirurgicale objective du sein, basée sur une échelle qualitative allant de "Mauvais" à "Excellent" (Breast Cancer Conservation Treatment - cosmetic results)

Dans l'essai IMRT-MC2, les résultats esthétiques évalués avec le logiciel BCCT.core à 6 mois et 2 ans étaient non inférieurs avec le bras avec surimpression concomitante par rapport au bras avec surimpression séquentielle (9,1 % dans les 2 bras à 6 mois et 10,4 % versus 9,8 %, p = 0,332 à 2 ans). Avec utilisation de l'échelle de Harvard, les résultats étaient similaires, et il est à noter que si les professionnels de santé estimaient généralement qu'il y avait une dégradation esthétique entre les évaluations à 6 semaines et 2 ans, cette dégradation n'était pas perçue par les patientes [HORNERRIEBER2021] (NP2).

## 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

L'efficacité d'une surimpression (16 Gy) a été démontrée sur le contrôle local de la récurrence, en cas de tumeurs réséquées en berges saines (NP1). Ce bénéfice est d'autant plus prononcé que l'âge est jeune (NP1).

Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la survie globale avec une surimpression du lit tumoral (NP1).

Les données ne sont pas suffisantes pour savoir si l'augmentation de la dose de la surimpression permet de contrôler le risque de récurrence en fonction du statut des marges.

Un essai randomisé a montré que la surimpression concomitante (2,3 Gy par fraction) intégrée à l'irradiation mammaire (50,4 Gy/28 fr) était non inférieure à 2 ans en termes de contrôle local, de résultats esthétiques et de toxicité à une irradiation mammaire (50,4 Gy/28 fr) associée à une surimpression séquentielle (16 Gy/8 fr) (NP2).

Le risque de fibroses (cutanées, sous-cutanées) augmente avec la dose d'irradiation (NP1). Cependant, les études ayant démontré cette association ont utilisé d'anciennes techniques d'irradiation et uniquement des techniques non conformationnelles pour l'étude de l'EORTC.

## 4. RECOMMANDATIONS

Pour les patientes < 50 ans, la surimpression est recommandée chez toutes les patientes (16 Gy en 8 fractions) (**Grade A**). Pour les patientes ≥ 50 et < 70 ans, la surimpression est recommandée en présence de facteur aggravant le risque de récurrence (grade 3, emboles, composante in situ, surexpression HER2, tumeurs triple négatives, exérèse focalement limite). Pour les patientes ≥ 50 et < 70 ans sans facteur aggravant le risque de récurrence, la surimpression n'est pas recommandée (**Grade B**).

Pour les patientes > 70 ans, il n'y pas de donnée dans la littérature pour évaluer les bénéfices de la surimpression, la décision est à discuter au cas par cas en fonction de la présence de facteurs de risque de récurrence (**Avis d'experts**).

Si la surimpression concomitante (intégrée) est utilisée, elle peut faire référence à des schémas utilisés dans des études publiées ou dans le cadre d'études cliniques (**Grade B**).

## QUESTION 16 : QUELLES SONT LES INDICATIONS D'UN SCHEMA D'IRRADIATION MAMMAIRE HYPOFRACTIONNE APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Efficacité du schéma hypofractionné	9	[AGRAWAL2011] [BANE2014] [BRUNT2020] [BRUNT2020A] [BUDACH2015] [HAVILAND2013] [VALLE2017] [WHELAN2010] [ZHOU2015]
Toxicité et résultats esthétiques du schéma hypofractionné	9	[AGRAWAL2011] [BRUNT2016] [BRUNT2020A] [CHAN2015] [HAVILAND2013] [JAGSI2015] [SWANICK2016] [VALLE2017] [ZHOU2015]
Observance	1	[RUDAT2017]
Toxicité du schéma hypofractionné + surimpression	4	[DEFELICE2017] [PAELINCK2017] [SHAITELMAN2018] [VANHULLE2021]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les principales études citées ci-dessous sont présentées dans les Tableau 107, Tableau 108 et Tableau 109.

#### 2.1. Efficacité – taux de récurrence

Les essais START A (n = 2 236) et START B (n = 2 215) ont comparé l'efficacité de schémas hypofractionnés (13 ou 15 fractions) au schéma standard (25 fractions), pour des tumeurs pT1-3a pN0-1 M0. Une surimpression séquentielle du lit tumoral (10 Gy/5 fr) avait été réalisée pour 61 % (START A) et 43 % des patientes (START B). Les résultats du suivi à 10 ans des essais START A et START B ont montré que, pour les schémas 40 Gy/15 fr sur 3 semaines et 41,6 Gy/13 fr sur 5 semaines, le taux de récurrence locorégionale ne différait pas statistiquement du taux observé avec le schéma standard (50 Gy/25fr sur 5 semaines) ; seul le schéma 39 Gy/13 fr sur 5 semaines était associé à un taux de récurrence locorégionale supérieur mais non significatif par rapport au schéma normofractionné (Tableau 58). L'âge moyen des patientes était de 57 ans dans les 2 études [HAVILAND2013] (NP1).

L'essai canadien de Whelan *et al.* a rapporté des résultats similaires. Le risque de récurrence locale à 10 ans n'était pas significativement différent pour les 2 schémas évalués, s'élevant à 6,7 % pour le schéma standard (50 Gy/25 fr sur 5 semaines) *versus* 6,2 % pour le schéma hypofractionné (42,5 Gy/16 fr sur 3 semaines) (Tableau 58). Cette étude randomisée a été réalisée chez 1 234 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant (< 5 cm), sans envahissement ganglionnaire, 75,3 % d'entre elles avaient 50 ans ou plus [WHELAN2010] (NP2).

Des résultats concordants ont été rapportés pour des schémas hypofractionnés accélérés (26 ou 27 Gy, en 5 fractions réparties sur une seule semaine) par rapport au schéma hypofractionné standard (40 Gy/15 fr sur 3 semaines) dans l'essai randomisé FAST-Forward (étude de non-infériorité multicentrique, cancer du sein au stade pT1-3 pN0-1 M0) : le taux de récurrence ipsilatérale à 5 ans s'élevait à 1,4 % (26 Gy/5 fr) et 1,7 % (27 Gy/5 fr) et était non-inférieur au schéma hypofractionné standard (40 Gy/15 fr : 2,1 %) [BRUNT2020] (NP2).

L'étude FAST s'est quant à elle focalisée sur des schémas hypofractionnés « extrêmes » : 28,5 ou 30 Gy en 5 fractions, en 5 semaines. 915 patientes (≥ 50 ans, tumeur < 3 cm, N0, traitées par chirurgie conservatrice avec résection complète) ont été randomisées entre le bras contrôle (50 Gy/25 fractions) et ces 2 schémas hypofractionnés. Le critère d'évaluation principal de cet essai était la toxicité mais quelques résultats, descriptifs uniquement, ont été fournis sur le contrôle local. Lors de la publication des résultats à 3 ans, aucune récurrence locale n'était survenue pour les bras 30 Gy et 28,5 Gy, alors que 2 récurrences locales étaient survenues dans le bras contrôle [AGRAWAL2011] (NP2). En fin de suivi, à 10 ans, 11 patientes sur 912 (1,2 %) avaient développé une récurrence ipsilatérale sur l'ensemble de l'essai, sans différence selon le bras de l'étude considéré (bras 30 Gy vs

50 Gy : HR = 1,36 [IC95% = 0,30-6,06] ; bras 28,5 Gy vs 50 Gy : HR = 1,35 [IC95% = 0,30-6,05] [BRUNT2020A] (NP2).

**Tableau 58 : Taux de récurrence locorégionale [HAVILAND2013] et locale [WHELAN2010] [BRUNT2020] en fonction du schéma d'irradiation**

Étude/référence	Population ; durée de suivi	Schémas évalués	Taux de récurrence	p
START A [HAVILAND2013] (NP1)	T1-3 N0-1 M0 ; âge moyen : 57 ans ; 10 ans de suivi	50 Gy/25 fr (5 semaines)	7,4 % [5,5-10,0]	
		41,6 Gy/13 fr (5 semaines)	6,3 % [4,7-8,5]	NS vs le schéma standard 50 Gy
		39 Gy/13 fr (5 semaines)	8,8 % [6,7-11,4]	NS vs le schéma standard 50 Gy
START B [HAVILAND2013] (NP1)	T1-3 N0-1 M0 ; âge moyen : 57 ans ; 10 ans de suivi	50 Gy/25 fr (5 semaines)	5,5 % [4,2-7,2]	
		40 Gy/15 fr (3 semaines)	4,3 % [3,2-5,9]	HR = 0,77 [0,51-1,16], p = 0,21 NS
Étude canadienne [WHELAN2010] (NP2)	tumeur < 5 cm ; âge < 50 ans ; 24,7 % ; suivi à 10 ans	50 Gy/25 fr (5 semaines)	6,7 %	
		42,5 Gy/16 fr (3 semaines)	6,2 %	p<0,001 pour la non-infériorité
Étude FAST-Forward [BRUNT2020] (NP2)	T1-3 N0-1 M0 ; âge < 50 ans ; 15,8 % ; suivi à 5 ans	40 Gy/15 fr (3 semaines)	2,1 % [1,4-3,1]	
		27 Gy/5 fr (1 semaine)	1,7 % [1,2-2,6]	Non-inférieur au schéma 40 Gy/15 fr
		26 Gy/5 fr (1 semaine)	1,4 % [0,9-2,2]	Non-inférieur au schéma 40 Gy/15 fr
Etude FAST [BRUNT2020A] (NP2)	Tumeurs < 3 cm, N0, traitées par chirurgie avec résection complète ; âge ≥ 50 ans ; 10 ans de suivi	50 Gy/25 fr (5 semaines)	0,7 % [0,2-2,8]	
		30 Gy/5 fr (5 semaines)	1,4 % [0,5-3,8]	NS vs le schéma standard 50 Gy
		28,5 Gy/5 fr (5 semaines)	1,7 % [0,6-4,4]	NS vs le schéma standard 50 Gy

fr : fraction ; HR : hazard ratio ; NS : non significatif

Ces résultats ont été confirmés par trois méta-analyses publiées entre 2015 et 2017, qui intégraient les essais START A et START B ainsi que l'essai canadien de Whelan *et al.*. Ces dernières ont mis en évidence l'absence de différence significative sur la récurrence locale ou locorégionale entre les schémas normofractionnés et hypofractionnés. Ces méta-analyses ont regroupé un grand nombre d'études (de 4 à 23, randomisées dans la majorité des cas), mais deux d'entre elles incluaient des études relativement hétérogènes (hétérogénéité des tumeurs (*in situ*/infiltrant) et des schémas hypofractionnés utilisés) [BUDACH2015] (NP1) [VALLE2017, ZHOU2015] (NP2).

## 2.2. Facteurs prédictifs de réponse au schéma hypofractionné

Bane *et al.* se sont intéressés aux éventuels facteurs prédictifs de réponse au schéma hypofractionné (42,5 Gy/16 fractions sur 22 jours), en effectuant une revue anatomopathologique centralisée de 989 blocs de tumeurs de patientes traitées entre 1993 et 1996. Ni le grade tumoral (I à III), ni le sous-type moléculaire (luminal A, luminal B, HER2 enrichi), ni les marqueurs de différentes voies d'hypoxie (HIF-1a, CA-9 et Glut-1) n'étaient prédictifs de la réponse aux schémas hypofractionnés [BANE2014] (NP4).

Une analyse en sous-groupes post-hoc des essais START A et START B a également montré que l'effet du traitement n'était pas significativement différent en fonction de l'âge, du type de chirurgie première, de l'envahissement axillaire, du grade, de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante, et de l'ajout d'une surimpression du lit tumoral [HAVILAND2013] (NP1).

## 2.3. Toxicité et résultats esthétiques

### 2.3.1 TOXICITE AIGUË

Les résultats de deux méta-analyses ont mis en évidence une toxicité aiguë significativement moindre avec les schémas hypofractionnés :

- RR = 0,36 [IC95% = 0,21-0,62], I<sup>2</sup> = 20 % (5 études, > 2 Gy par fraction *versus* 1,8-2 Gy pour les groupes témoin) [VALLE2017] (NP2) ;
- RR = 0,50 [IC95% = 0,28-0,89] (7 études poolées, n = 2 170, 2,5-3 Gy par fraction *versus* 1,8-2 Gy pour les groupes témoin) pour la toxicité cutanée aiguë de grade 2/3 [ZHOU2015] (NP2).

Une étude de cohorte rétrospective, multicentrique réalisée par Jagsi *et al.* a montré un avantage similaire en faveur des schémas hypofractionnés (fractions > 2 Gy (95 % des patientes ayant reçu 2,6-2,7 Gy et 60 % une surimpression), n = 578 patientes). En effet, comparé au schéma standard (< 2 Gy (62,9 % des patientes ayant reçu 1,8 Gy et 93 % une surimpression), n = 1 731), les schémas hypofractionnés ont induit significativement moins de réactions cutanées (desquamation : 6,6 % *versus* 28,5 %, p < 0,001 ; dermatite grade ≥ 2 : 27,4 % *versus* 62,6 %, p < 0,001), moins de douleurs (p = 0,003) et moins de fatigue (p = 0,02) [JAGSI2015] (NP3).

Enfin, la toxicité aiguë associée à des schémas hypofractionnés accélérés (26 ou 27 Gy en 5 fractions réparties sur une semaine) a été comparé à un schéma hypofractionné standard (40 Gy/15 fr sur 3 semaines) dans l'essai randomisé FAST-Forward décrit plus haut [BRUNT2016] (NP1). Pendant le traitement et durant 4 semaines après, les taux d'effets indésirables de grade ≥ 3 étaient :

- pour l'échelle RTGO (n = 190) :
  - 40 Gy/15 fr : 13,6 % ;
  - 27 Gy/5 fr : 9,8 % ;
  - 26 Gy/5 fr : 5,8 % ;
- pour l'échelle CTCAE (n = 162) :
  - 40 Gy/15 fr : 6,7 % ;
  - 27 Gy/5 fr : 11,1 % ;
  - 26 Gy/5 fr : 5,5 %.

### 2.3.2 TOXICITE A LONG TERME

Dans l'essai START A, le schéma hypofractionné 41,6 Gy/13 fractions était équivalent au schéma standard en termes de toxicité à long terme (10 ans) sur le tissu sain, alors que le schéma 39 Gy/13 fractions réduisait significativement l'incidence des indurations marquées/sévères du sein (p = 0,0034), des télangiectasies (p = 0,003) et des œdèmes du sein (p = 0,001) [HAVILAND2013] (NP1).

De la même façon, dans l'essai START B, les rétractions du sein (p = 0,015), les télangiectasies (p = 0,032) et les œdèmes du sein (p = 0,001) étaient significativement moins fréquents avec le schéma hypofractionné 40 Gy/15 fractions en 3 semaines [HAVILAND2013] (NP1).

Chan *et al.* ont montré que la mortalité pour cause cardiaque, à 15 ans, ne différait pas statistiquement entre les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche traitées par schéma normo- ou hypofractionné (4,2 % *versus* 4,8 %, non significatif). Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 5 334 patientes atteintes d'une tumeur pTis-T2 N0-2 M0 ou pT3 N0 M0 et traitées par irradiation mammaire totale ou pariétale, avec ou sans surimpression [CHAN2015] (NP4).

Dans l'étude FAST décrite plus haut, à 3 ans, le taux d'effets indésirables modérés ou marqués au niveau du sein (rétraction, induration, télangiectasies, œdème ou autres ; évaluation par le médecin) était significativement plus élevé dans le bras 30 Gy/5 fractions (17,3 %, p < 0,001) et similaire dans le bras 28,5 Gy/5 fractions (11,1 %, non significatif) *versus* le bras témoin [AGRAWAL2011] (NP2). À 5 et 10 ans, la prévalence de ces effets indésirables modérés ou marqués au niveau du sein était toujours significativement plus élevée dans le bras 30 Gy/5 fractions par rapport au bras témoin (différence absolue à 10 ans de 9 %, p = 0,032), et toujours similaire dans le bras 28,5 Gy/5 fractions par rapport au bras témoin (différence absolue à 10 ans de 5 %, p = 0,184). En revanche, l'incidence cumulée à 10 ans de ces effets indésirables modérés ou marqués était significativement plus élevée



dans chacun des deux bras : 30 Gy/5 fractions (HR = 1,79 [IC95% = 1,37-2,34]) et 28,5 Gy/5 fractions (HR = 1,45 [IC95% = 1,10-1,91]) par rapport au bras témoin. Par ailleurs, 123 patientes (13,4 %) ont été orientées vers une consultation spécialisée en lien avec des effets indésirables liés à la radiothérapie (surtout pour lymphœdème) [BRUNT2020A] (NP2).

### 2.3.3 RESULTATS ESTHETIQUES

Swanick *et al.* ont randomisé 287 patientes ayant une tumeur Tis-T2 N0-1a M0 et traitées par chirurgie conservatrice (marges saines) puis par radiothérapie normofractionnée ou hypofractionnée (42,56 Gy/16 fractions) ; une surimpression du lit tumoral était également administrée dans les 2 groupes (en fonction du statut des marges : 10 Gy si marges  $\geq$  2 mm ou négatives, 14 ou 12,5 Gy si marges < 2 mm). L'évaluation du résultat esthétique par le médecin était similaire entre les groupes normo- et hypofractionnés à 0 mois, 6 mois, 1, 2 et 3 ans. À noter que cette étude évaluant les résultats esthétiques n'a pas été réalisée en double aveugle, aussi le risque de biais de report ne peut être exclu [SWANICK2016] (NP3).

Dans l'essai randomisé FAST décrit plus haut, le critère principal était l'évaluation des changements d'aspect du sein mesurés sur photographie. À 2 ans, les changements modérés ou marqués étaient significativement supérieurs dans le bras 30 Gy/5 fractions (RR = 1,70 [IC95% = 1,26-2,29]) mais pas dans le bras 28,5 Gy/5 fractions (RR = 1,15 [IC95% = 0,82-1,60]) par rapport au bras témoin [AGRAWAL2011] (NP2). Une actualisation de l'analyse à 5 ans a mis en évidence les mêmes résultats, avec des changements modérés ou marqués significativement supérieurs dans le bras 30 Gy/5 fractions (RR = 1,64 [IC95% = 1,08-2,49]) mais pas dans le bras 28,5 Gy/5 fractions (RR = 1,10 [IC95% = 0,70-1,71]) par rapport au bras témoin [BRUNT2020A] (NP2).

## 2.4. Observance

L'analyse d'une série de patientes ayant une tumeur pTis-4 pN0-3 et traitées par un schéma d'irradiation normofractionné (50,4 Gy/28 fractions ou 50 Gy/25 fractions) ou hypofractionné (40 Gy/15 fractions) a mis en évidence un taux d'interruptions du traitement significativement plus faible dans le groupe hypofractionné (13,6 % *versus* 26,7 %,  $p = 0,01$ ). Sur les 23 raisons potentielles testées, le nombre de fractions était le seul facteur pronostique indépendant de non-observance (OR = 2,3 [IC95% = 1,3-4,2]) [RUDAT2017] (NP4).

## 2.5. Hypofractionnement et surimpression du lit tumoral

### 2.5.1 SURIMPRESSION SEQUENTIELLE (TABLEAU 59)

Dans l'essai canadien de Whelan *et al.*, la surimpression n'était pas permise [WHELAN2010] (NP2). En revanche, dans les essais START, une surimpression séquentielle du lit tumoral (10 Gy/5 fr) a été réalisée pour 61 % (START A) et 43 % des patientes (START B) [HAVILAND2013] (NP1).

D'après deux études randomisées comparant un schéma d'irradiation conventionnel à un schéma hypofractionné, tous 2 complétés par une surimpression séquentielle, la toxicité et le résultat esthétique n'étaient pas significativement différents. La survie sans récurrence à 2 et 3 ans était également comparable dans les 2 groupes [DEFELICE2017, SHAITELMAN2018] (NP1).

### 2.5.2 SURIMPRESSION CONCOMITANTE (INTEGREE) (TABLEAU 59)

Une étude randomisée a comparé la toxicité aiguë d'un schéma hypofractionné avec une surimpression séquentielle *versus* concomitante simultanée à l'hypofractionnement, et a rapporté un taux de desquamation humide comparable (critère principal de l'étude), tandis que les taux de dermatite de grade 2/3 et de prurit étaient plus élevés ( $p = 0,034$  pour la dermatite et  $p = 0,015$  pour le prurit) avec la surimpression séquentielle [PAELINCK2017] (NP1).

Les résultats sur la toxicité à long terme (à 2 ans) évaluée par un médecin dans ce même essai ont montré que les deux modalités de surimpression présentaient des taux non significativement différents de toxicités à long terme (rétraction du sein :  $p = 0,7$  ; œdème :  $p = 0,5$  ; télangiectasies :  $p = 0,9$  ; fibrose hors du lit tumoral :

p = 0,9 ; fibrose du lit tumoral : p = 0,7 ; pigmentation : p = 0,6). Concernant les aspects esthétiques, évalués avec le logiciel BCCT.core, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les bras de l'étude [VANHULLE2021] (NP1).

**Tableau 59 : Principaux résultats des études randomisées ayant évalué la toxicité d'un hypofractionnement + une surimpression**

Référence	Effectif ; suivi médian	Critère évalué	Résultats		
			Schéma conventionnel + surimpression séquentielle	Schéma hypofractionné + surimpression séquentielle	p
DEFELICE2017 (NP1)	n = 122 ; 16 mois	Taux de fibroses Survie sans récidive à 2 ans	50 Gy/25 fr + 10 Gy/5 fr 60,7 %	42,5 Gy/16 fr + 10 Gy/5 fr 39,3 % 94,4 %	0,34 -
SHAITELMAN2018 (NP1)	n = 287 ; 3 ans	% patientes avec un mauvais résultat esthétique	50 Gy/25 fr + 10 à 14 Gy/4 à 5 fr 13,6 %	42,56 Gy/16 fr + 10 à 12,5 Gy/4 à 5 fr 8,2 %	0,22
		Survie sans récidive locale à 3 ans	99 %	99 %	
		% patientes avec une mauvaise capacité fonctionnelle	4,5 %	2,0 %	0,45
		% patientes avec une douleur importante	10,8 %	9,0 %	0,66
		Score moyen de qualité de vie	77,64	77,90	0,84
		Score moyen d'image corporelle	1,28	1,33	0,41
			Schéma hypofractionné + surimpression séquentielle	Schéma hypofractionné + surimpression concomitante simultanée	p
PAELINCK2017 (NP1)	n = 167 ; fin de traitement (toxicité aiguë)	Desquamation humide Dermatite grade 2/3 Prurit Œdème	40,05 Gy/15 fr + 10 Gy/4 fr ou 14,88/6 fr 7,2 % 45,8 % 43,4 % 81,9 %	40,05 Gy/15 fr + 46,8 Gy ou 49,95 Gy/15 fr 7,2 % 28,9 % 61,4 % 71,1 %	NS 0,037 0,015 0,071
VANHULLE2021 (NP1)	n = 150 ; à 2 ans (toxicité à long terme)	Rétraction du sein	28,6 %	25,7 %	0,7
		Œdème	7,3 %	4,3 %	0,5
		Télangiectasies	7,3 %	5,8 %	0,9
		Fibrose hors du lit tumoral	12,7 %	13,0 %	0,9
		Fibrose du lit tumoral	9,1 %	7,2 %	0,7
		Pigmentation	16,7 %	22,1 %	0,6
		Douleur	7,3 %	0 %	0,2
		Mauvais résultat esthétique			NS

fr: fraction ; NS : non significatif

Pour information, l'essai randomisé de non-infériorité RTOG 1005 actuellement en cours a pour objectif de comparer le contrôle local après un schéma hypofractionné avec une surimpression concomitante *versus* un schéma standard normofractionné suivi d'une surimpression séquentielle (Tableau 60) (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01349322).

**Tableau 60 : Schémas et doses de radiothérapie dans l'essai RTOG 1005 (en cours)**

	Bras 1 : RT normofractionnée + surimpression séquentielle	Bras 2 : RT hypofractionnée + surimpression concomitante (intégrée)
Irradiation mammaire	50 Gy/25 fr <u>Option</u> : 42,7 Gy/16 fr	40 Gy/15 fr
Surimpression	Séquentielle : 12 Gy/6 fr ou 14 Gy/7 fr	Concomitante
Dose totale	62 ou 64 Gy 54,7 ou 56,7 Gy	48 Gy/15 fr (3,2 Gy/fr)

RT : radiothérapie

### 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

#### Contrôle local

Les études évaluant le contrôle local des schémas hypofractionnés après chirurgie mammaire ont été réalisées chez des patientes majoritairement âgées de plus de 50 ans.

Les schémas d'irradiation hypofractionnés 41,6 Gy/13 fractions (sur 5 semaines) et 40 Gy/15 fractions (sur 3 semaines) ont montré une efficacité comparable à celle du schéma normofractionné (50 Gy/25 fractions sur 5 semaines) sur le contrôle locorégional à 10 ans (essais START A et START B) (NP1). Le schéma 39 Gy/13 fractions (sur 5 semaines) semble moins efficace que le schéma normofractionné (bien que la différence ne soit pas significative) (essai START A) (NP1).

Également, le schéma hypofractionné 42,5 Gy/16 fractions (3 semaines) a un taux de récurrence locale à 10 ans équivalent au schéma normofractionné (essai canadien) (NP2).

Dans un essai (FAST-Forward), le taux de récurrence ipsilatérale à 5 ans de deux schémas hypofractionnés accélérés (26 ou 27 Gy/5 fractions réparties sur une seule semaine) est non-inférieur au schéma hypofractionné standard (40 Gy/15 fractions, sur 3 semaines) (NP2).

Les résultats d'efficacité d'une étude sur l'hypofractionnement « extrême » (étude FAST, critère secondaire) suggèrent qu'à 10 ans, le taux de récurrence ipsilatérale n'est pas significativement différent entre les schémas 28,5 ou 30 Gy en 5 fractions sur 5 semaines et le schéma normofractionné (50 Gy/25 fractions sur 5 semaines) (NP2).

#### Toxicité et résultat esthétique

La toxicité aiguë, notamment cutanée, apparaît meilleure avec les schémas hypofractionnés (> 2 Gy par fraction) (NP2).

Dans les 2 essais randomisés START, la toxicité sur le tissu sain à long terme (10 ans) des schémas hypofractionnés semble comparable à celle du schéma normofractionné (NP1). Concernant l'hypofractionnement « extrême », la toxicité à 3 et à 10 ans au niveau du sein (rétraction, induration, téléangiectasies, œdème, entre autres) est comparable en termes de prévalence à celle de la radiothérapie normofractionnée avec le schéma 28,5 Gy/5 fractions (5 semaines) mais est significativement plus importante avec le schéma 30 Gy/5 fractions (5 semaines) (NP2). En termes d'incidence cumulée à 10 ans, les deux schémas 28,5 Gy/5 fractions et 30 Gy/5 fractions sont significativement plus toxiques au niveau du sein que la radiothérapie normofractionnée (NP2).

Sur la base d'une étude, le résultat esthétique obtenu après un schéma hypofractionné 42,56 Gy/16 fr ( $\pm$  10 Gy en surimpression) est comparable à celui obtenu après une radiothérapie standard 50 Gy/25 fr ( $\pm$  10 Gy en surimpression) (NP3). En revanche, dans l'étude FAST, sur l'hypofractionnement « extrême », les résultats esthétiques à 2 et 5 ans sont significativement moins bons pour le schéma 30 Gy/5 fractions que pour le schéma normofractionné et comparables entre le schéma normofractionné et le schéma 28,5 Gy/5 fractions (NP2).

D'après deux études randomisées comparant un schéma d'irradiation conventionnel à un schéma hypofractionné (42,5 Gy/16 fr), tous 2 complétés par une surimpression séquentielle (10 à 12,5 Gy/4 à 5 fr), la toxicité et le résultat esthétique n'étaient pas significativement différents (NP1). Par ailleurs, les résultats esthétiques et toxicités aiguës et à long terme semblent non inférieurs avec un schéma hypofractionné (40,05 Gy/15 fr) associé à une surimpression concomitante intégrée par rapport à une surimpression séquentielle (NP1).

### 4. RECOMMANDATIONS

Les schémas normofractionnés et hypofractionnés sont équivalents chez les femmes de plus de 50 ans, en cas de tumeurs T1-T2 pN0, en l'absence d'embolies vasculaires péri-tumorales et après résection en berges saines (**Grade A**).

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 (**Grade A**).

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

Une surimpression du lit tumoral peut être proposée dans le cadre d'un schéma hypofractionné (**Avis d'experts**). Cependant les données actuelles ne permettent pas de recommander les modalités optimales de réalisation de cette surimpression (dose et fractionnement).

Aucune recommandation ne peut être formulée concernant l'hypofractionnement « extrême » (28,5 ou 30 Gy en 5 fractions sur 5 semaines), ce schéma étant en cours d'évaluation.

## QUESTION 17 : QUELLES SONT LES INDICATIONS DE L'IRRADIATION PARTIELLE ET DE SES TECHNIQUES APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Techniques évaluées	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
<b>Irradiation partielle externe non accélérée du sein (IPS)</b>	2	[BHATTACHARYA2019] [COLES2017]
<b>Irradiation partielle accélérée du sein (IPAS)</b>		
Curiethérapie interstitielle	4	[POLGAR2013] [POLGAR2017] [OTT2016] [STRNAD2016]
Radiothérapie peropératoire (RTPO)	7	[ANDERSEN2012] [CORICA2016] [ORECCHIA2021] [VAIDYA2014] [VAIDYA2020] [VAIDYA2020A] [VERONESI2013]
Externe	3	[LIVI2015] [VICINI2019] [WHELAN2019]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

L'irradiation partielle du sein correspond à l'irradiation focalisée du lit tumoral. Les volumes traités sont variables en fonction des techniques. De même, la définition du caractère accéléré ou non étant variable selon les études, en accord avec le groupe de travail, il a été considéré que :

- l'irradiation partielle accélérée est délivrée en moins de 10 fractions, le plus souvent à raison de 2 fractions par jour (1 seule fraction pour la radiothérapie peropératoire, avec différentes modalités pour la curiethérapie interstitielle, et un nombre variable de fractions pour les faisceaux externes) ;
- l'irradiation partielle non accélérée est délivrée en plus de 10 fractions, à raison d'1 fraction par jour.

Par ailleurs, la technique de curiethérapie par ballonnet (MammoSite®) ne sera pas abordée, cette dernière n'étant pas pratiquée en France (mais exclusivement aux Etats-Unis).

Les études citées ci-dessous sont présentées (méthodologie et principaux résultats) dans les Tableau 110, Tableau 111, Tableau 112 et Tableau 113 en annexe.

#### 2.2. Radiothérapie partielle externe non accélérée du sein

L'étude de non-infériorité UK IMPORT LOW de Coles *et al.* a comparé 3 modalités de radiothérapie (RT), toutes les 3 avec technique de champ dans le champ (à raison d'une fraction par jour) :

- la radiothérapie mammaire totale hypofractionnée (40 Gy/15 fr) ;
- la radiothérapie partielle (40 Gy/15 fr) ;
- la radiothérapie totale à dose réduite (36 Gy/15 fr) + radiothérapie partielle (40 Gy/15 fr).

2 018 patientes avec un carcinome infiltrant de type non spécifique unifocal, de grade I à III, pT1-T2 pN0-1, après chirurgie conservatrice avec marges saines (définies dans cette étude par des marges  $\geq 2$  mm en microscopie) ont été incluses, le suivi médian était de 6 ans. Les taux de récurrence locale, locorégionale et à distance à 5 ans étaient non-inférieurs dans le groupe radiothérapie partielle par rapport au groupe radiothérapie mammaire totale (p non-infériorité :  $p = 0,016$ ) (Tableau 61) [COLES2017] (NP1).

**Tableau 61 : Taux de récurrence à 5 ans de la radiothérapie partielle externe versus mammaire totale [COLES2017]**

Taux de récurrence à 5 ans	Radiothérapie mammaire totale (40 Gy/15 fr)	Radiothérapie partielle (40 Gy/15 fr)	p vs RT totale	Radiothérapie mammaire totale à dose réduite + radiothérapie partielle	p vs RT totale

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

Locale	1,1 % [0,5-2,3]	0,5 % [0,2-1,4]	0,42	0,2 % [0,02-1,2]	0,077
Locorégionale	1,1 % [0,5-2,3]	0,8 % [0,3-1,8]	0,761	0,2 % [0,02-1,2]	0,077
À distance	1,4 % [0,7-2,6]	1,6 % [0,8-2,9]	0,838	1,5 % [0,8-2,8]	0,525

fr: fraction ; RT : radiothérapie

Dans une analyse longitudinale de l'étude UK IMPORT LOW, le nombre moyen d'effets indésirables par patiente (rapportés par les patientes elles-mêmes) était significativement plus faible dans les groupes RT partielle (ratio du taux d'incidence = 0,77 [IC95% = 0,71-0,84],  $p < 0,001$ ) et RT totale à dose réduite + RT partielle (0,83 [IC95% = 0,76-0,90],  $p < 0,001$ ) par rapport au groupe RT mammaire totale (40 Gy/15 fr), à chaque évaluation. Ces effets indésirables diminuaient avec le temps dans les 3 groupes [BHATTACHARYA2019] (NP3).

## 2.3. Curiethérapie interstitielle

### 2.3.1 RESULTATS SUR LE TAUX DE RECIDIVE

Deux études randomisées ayant comparé la curiethérapie interstitielle au schéma d'irradiation mammaire totale standard (associé à une surimpression dans une étude) n'ont pas montré de différence significative en termes de récurrence locale (Tableau 62).

**Tableau 62 : Résultats des 2 études randomisées évaluant le taux de récurrence locale après curiethérapie**

Référence	Effectif	Suivi	Taux de récurrence locale : curiethérapie vs RT mammaire totale	p
STRNAD2016 (NP1)	n = 1 184	5 ans	1,44 % vs 0,92 %	0,42
POLGAR2013 (NP2)	n = 258	10 ans	5,9 % vs 5,1 %	NS

NS : non significatif ; RT : radiothérapie

Dans l'étude du GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie de l'ESTRO), le taux de récurrence locale 5 ans après curiethérapie interstitielle multicathéters s'élevait à 1,44 % (*versus* 0,92 % pour la RT totale, non significatif). Cette étude incluait 1 184 patientes à faible risque : âge  $\geq 40$  ans avec tumeur pTis ou pT1-2a pN0/pN1mi M0, après chirurgie conservatrice avec résection en marges saines ( $> 2$  mm). Les patientes étaient traitées soit par irradiation mammaire totale (50-50,4 Gy/25-28 fr + boost 10 Gy/5 fr), soit par curiethérapie interstitielle multicathéters, à débit pulsé (50 Gy) ou haut débit de dose (30,1 Gy en 7 x 4,3 Gy ou 32 Gy en 8 x 4 Gy) [STRNAD2016] (NP1).

L'étude hongroise à 10 ans de suivi était méthodologiquement moins robuste : elle n'incluait que 258 patientes atteintes d'un cancer du sein (non lobulaire) pT1 pN0-1mi M0, également après chirurgie conservatrice en marges saines. Par ailleurs, dans le bras irradiation partielle, seulement 69 % des patientes ont eu un traitement par curiethérapie interstitielle multicathéters à haut débit de dose 36,4 Gy (7 x 5,2 Gy), et les 31 % de patientes restantes pour lesquelles cette technique n'était pas possible ont reçu un traitement par faisceaux d'électrons (50 Gy/25 fractions). À noter également que les groupes n'étaient pas comparables : il y avait significativement plus de tumeurs de grade I (63,3 %) dans le bras irradiation partielle *versus* le bras irradiation mammaire totale (50 %,  $p = 0,03$ ). Le taux de récurrence locale à 10 ans était comparable dans les 2 groupes. Les survies globale, spécifique et sans récurrence du bras curiethérapie à 10 ans étaient comparables au bras contrôle (non significatif) et atteignaient, respectivement, 80 %, 94% et 85 % [POLGAR2013] (NP2).

### 2.3.2 TOXICITE ET RESULTATS ESTHETIQUES

Si le profil de tolérance était globalement similaire, la curiethérapie a provoqué significativement moins de toxicités cutanées tardives de grade 2-3 à 5 ans par rapport à l'irradiation mammaire totale (6,9 % *versus* 10,7 % ;  $p = 0,02$ ) [STRNAD2016] (NP1) [POLGAR2017] (NP4).

L'évaluation des résultats esthétiques, par les médecins tout comme par les patientes, était comparable dans les 2 groupes de radiothérapie ( $> 90$  % de résultats jugés bons ou excellents) dans l'étude à 5 ans de suivi [POLGAR2017] (NP4). Cette équivalence en termes de résultats esthétiques n'était pas retrouvée après 10 ans de suivi dans l'étude hongroise, la curiethérapie étant associée à de moins bons résultats esthétiques (63 % *versus* 81 % de résultats bons ou excellents,  $p < 0,01$ ) [POLGAR2013] (NP2).

### 2.3.3 OBSERVANCE

L'observance évaluée dans l'étude européenne du GEC-ESTRO était comparable dans les 2 groupes (100 % et 98,2 % des patientes ayant reçu la dose totale, bras curiethérapie *versus* contrôle) [OTT2016] (NP4).

## 2.4. Radiothérapie peropératoire (RTPO) (Tableau 63)

### 2.4.1 PAR PHOTONS

Dans l'étude multicentrique TARGIT A, 3 451 patientes atteintes d'un carcinome infiltrant de type non spécifique ont été randomisées dans le bras RTPO (TARGIT, irradiation peropératoire 20 Gy, photons 50 keV, plus radiothérapie externe en complément pour 15,2 % des patientes) ou le bras radiothérapie externe. La randomisation était réalisée soit avant la chirurgie (dans ce cas, dans le bras RTPO, l'irradiation était concomitante de la chirurgie), soit après la chirurgie (une ré-intervention était alors nécessaire pour la RTPO). Le suivi médian était de 2 ans et 5 mois, et 1 222 patientes ont été suivies durant 5 ans (2 020 patientes durant 4 ans). L'analyse du sous-groupe traité par RTPO lors de l'intervention initiale a mis en évidence un taux de récurrence locale à 5 ans de 2,1 %, *versus* 1,1 % dans le bras contrôle (non-inférieur car différence < 2,5 %). Dans le bras RTPO différée par rapport à la chirurgie, le taux de récurrence locale était de 5,4 % *versus* 1,7 % (différence absolue > au seuil de non-infériorité).

Si aucune différence n'était rapportée au sujet des complications au niveau de la cicatrice (à 6 mois), les complications cutanées liées à la radiothérapie étaient significativement plus importantes dans le bras radiothérapie externe (n = 13) *versus* RTPO (n = 4), p = 0,029.

Enfin, les taux de mortalité globale et spécifique étaient comparables, mais le taux de décès non liés au cancer était significativement inférieur dans le bras RTPO (1,4 % *versus* 3,5 %, p = 0,0086) [VAIDYA2014] (NP1).

L'analyse des résultats à long terme n'a été publiée que séparément sur les deux populations. Parmi les 2 298 patientes randomisées avant leur chirurgie et ayant donc la possibilité de bénéficier de la RTPO de manière concomitante à leur chirurgie, le bras RTPO était toujours non inférieur au bras RT externe après une médiane de suivi de 8,6 ans (HR = 1,13 [IC95% = 0,91-1,41]). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les 2 bras pour l'ensemble des variables (survie globale, survie sans récurrence, mortalité par cancer du sein) sauf pour la mortalité par autres causes (HR = 0,59 [IC95% = 0,40-0,86]) [VAIDYA2020] (NP1). Parmi les 1 153 patientes randomisées après leur chirurgie première et ayant donc pu bénéficier de la RTPO dans un deuxième temps, la différence de taux de récurrence locale à un suivi médian de 9 ans était à la limite de la significativité statistique (HR = 0,75 [IC95% = 0,57-1,003]). En revanche, pour toutes les autres variables considérées, aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 bras [VAIDYA2020A] (NP1).

Il est cependant à noter que dans cet essai, le protocole avait anticipé un taux de récurrence locale à 5 ans de 6 % dans le bras RT externe alors qu'il n'a finalement été que de 1 %. Par ailleurs, le protocole de l'étude stipulait que l'analyse primaire devait être présentée sur l'ensemble de la population étudiée, or les résultats à long terme n'ont été présentés que séparément (population avec RTPO concomitante à la chirurgie et RTPO après chirurgie). Ces éléments doivent être pris en compte pour interpréter les résultats de cet essai.

Deux études présentaient des analyses rétrospectives sur un nombre réduit de patientes de la population de l'étude TARGIT A évaluant les résultats esthétiques, la qualité de vie et les douleurs persistantes après RTPO :

- le résultat esthétique était évalué comme bon ou excellent par plus de patientes dans le bras RTPO (90 % *versus* 68,4 %, p = 0,042), mais uniquement à 5 ans. Les patientes traitées par RTPO avaient également une meilleure qualité de vie (domaine relatif aux symptômes concernant le sein) à 6 et 9 mois, tous les ans jusqu'à 5 ans (n = 136 patientes des 3 centres australiens) [CORICA2016] (NP4) ;
- enfin, la RTPO n'a pas provoqué plus de douleurs persistantes par rapport à la radiothérapie classique (24,6 % *versus* 33,9 %, p = 0,11) [ANDERSEN2012] (NP4).

### 2.4.2 PAR ELECTRONS

Une seconde étude randomisée a comparé une autre technique de RTPO (par électrons, à la dose de 21 Gy) à la radiothérapie externe, l'étude ELIOT. 1 305 patientes âgées de 48 à 75 ans, avec une tumeur de diamètre maximal de 2,5 cm, étaient traitées soit par radiothérapie externe (n = 654 ; 50 Gy/25 fr + surimpression 10 Gy/5 fr), soit par RTPO (n = 651 ; dose unique de 21 Gy). À 5 ans de suivi, le taux de récurrence ipsilatérale était significativement plus élevé dans le groupe RTPO à 4,4 % [IC95% = 2,7-6,1] *versus* 0,4 % [IC95% = 0,0-1,0] dans le groupe contrôle (p = 0,0001) (différence significative due, selon les auteurs, au taux très faible de récurrences dans le bras radiothérapie externe par rapport à la littérature). En termes de toxicité, la RTPO provoquait significativement moins d'effets indésirables cutanés : érythème (p < 0,0001), sécheresse (p = 0,04), hyperpigmentation (p = 0,0004) et prurit (p = 0,002) [VERONESI2013] (NP1).

Les résultats oncologiques à long terme ont récemment été publiés. Concernant le taux de récurrence ipsilatérale, il était à 10 ans de 8,1 % [IC95% = 6,1-10,3] dans le groupe RTPO *versus* 1,1 % [IC95% = 0,5-2,2] dans le groupe contrôle. À 15 ans, les valeurs correspondantes étaient de 12,6 % [IC95% = 9,8-15,9] *versus* 2,4 % [IC95% = 1,4-4,0]. Ainsi, sur une médiane de suivi de 12,4 ans, le taux de récurrence ipsilatérale était significativement plus élevé dans le bras RTPO que dans le bras contrôle (HR = 4,62 [IC95% = 2,68-7,95]). Concernant la survie globale, sur une médiane de suivi de 13,1 ans, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 bras (HR = 1,03 [IC95% = 0,77-1,36]). Les taux de survie globale étaient respectivement pour le bras RTPO *versus* contrôle de :

- 96,8 % [IC95% = 95,1-97,9] *versus* 96,8 % [IC95% = 95,1-97,9] à 5 ans ;
- 90,7 % [IC95% = 88,2-92,7] *versus* 92,7 % [IC95% = 90,4-94,4] à 10 ans ;
- 83,4 % [IC95% = 79,7-86,4] *versus* 82,4 % [IC95% = 78,5-85,6] à 15 ans ;

Aucune donnée sur la toxicité à long terme n'a été recueillie pour cet essai [ORECCHIA2021] (NP1) (Tableau 63).

**Tableau 63 : Résultats des 2 études randomisées évaluant le taux de récurrence locale après RT peropératoire (RTPO)**

Référence	Effectif	Suivi	Dose et modalité de la RTPO	Taux de récurrence locale : RTPO vs RT externe	p
TARGIT A [VAIDYA2014] (NP1)	n = 3 451	5 ans	20 Gy, photons 50 keV, +/- RTE de complément	2,1 % vs 1,1 %	0,31, non-infériorité
TARGIT A - randomisation pré chirurgie [VAIDYA2020] (NP1)	n = 2 298	8,6 ans	20 Gy, photons 50 keV, +/- RTE de complément	14,6 % vs 12,7 %	0,28
TARGIT A - randomisation post chirurgie [VAIDYA2020A] (NP1)	n = 1 153	9 ans	20 Gy, photons 50 keV, +/- RTE de complément	18,2 % vs 13,8 %	0,052
ELIOT [VERONESI2013] (NP1)	n = 1 305	5 ans	21 Gy, électrons 6-9 MeV	4,4 % vs 0,4 %	0,0001
ELIOT [ORECCHIA2021] (NP1)	n = 1 305	10 ans 15 ans	21 Gy, électrons 6-9 MeV	8,1 % vs 1,1 % 12,6 % vs 2,4 %	< 0,0001

RT : radiothérapie ; RTPO : radiothérapie peropératoire

## 2.5. Radiothérapie partielle externe accélérée

### 2.5.1 RESULTATS SUR LE TAUX DE RECURRENCE

L'analyse de la littérature a permis de retenir 3 études randomisées comparant le taux de récurrence locale après radiothérapie partielle externe accélérée (5 ou 10 fractions) par rapport à la radiothérapie mammaire totale. Leurs résultats sont présentés dans le Tableau 64.



**Tableau 64 : Résultats de 3 études randomisées évaluant le taux de récurrence locale après RT partielle externe accélérée**

Référence	Effectif et caractéristiques des patientes	Suivi	Dose et modalité de la RT partielle accélérée	Taux de récurrence locale : RT partielle accélérée vs RT mammaire totale	p
VICINI2019 (NP1)	n = 4 125 ; ≥ 18 ans ; T ≤ 3 cm ; 90 % pN0	10,2 ans	RT conformationnelle 3D (73 %) des patientes : 38,5 Gy (10 fr/5 j) ou curiethérapie : 27 % des patientes	4 % vs 3 %	HR = 1,22 [IC90% = 0,94-1,58], (pas d'équivalence car IC90% non compris entre 0,667 et 1,5)
WHELAN2019 (NP1)	n = 2 135 ; ≥ 40 ans ; T ≤ 3 cm ; 99 % pN0	8,6 ans	RT conformationnelle 3D chez 87% des patientes : 38,5 Gy (10 fr/ 2x/j)	à 5 ans : 2,3 % vs 1,7 % à 8 ans : 3 % vs 2,8 %	HR = 1,27 [IC90% = 0,84-1,91] (non infériorité car 1,91 < 2,02)
LIVI2015 (NP2)	n = 520 ; ≥ 40 ans ; T ≤ 2,5 cm ; 86 % pN0	5 ans	RT conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI, 30 Gy/5 fr)	1,5 % dans les 2 groupes	-

HR : hazard ratio ; RT : radiothérapie

Il faut préciser que dans l'étude d'équivalence randomisée et multicentrique de Vicini *et al.*, 73 % des patientes étaient traitées par RT partielle externe accélérée et 27 % par curiethérapie, et l'étude ne présente pas les résultats spécifiques de chaque type de radiothérapie. Dans cette étude, l'irradiation partielle accélérée n'a pas fait preuve de son équivalence avec l'irradiation totale du sein. Néanmoins la différence absolue des incidences cumulées de récurrence ipsilatérale à 10 ans entre les 2 groupes était relativement faible (0,7 % ; 4,6 % *versus* 3,9 %) [VICINI2019] (NP1).

L'essai randomisé contrôlé de non-infériorité RAPID de Whelan *et al.* a inclus 2 135 patientes de 40 ans ou plus avec carcinome canalaire *in situ* (18 %) ou infiltrant (82 %) sans atteinte ganglionnaire (pN0), ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice et dont la tumeur ne mesurait pas plus de 3 cm. Sur ces patientes, l'étude a montré la non-infériorité de l'irradiation externe partielle accélérée (RT conformationnelle 3D 38,5 Gy/10 fr 2 fois/j) en termes de récurrence locale (HR = 1,27 [IC90% = 0,84-1,91], survie sans récurrence (HR = 1,20 [IC95% = 0,83-1,76] et survie globale (HR = 1,16 [IC95% = 0,95-1,43]), comparée à l'irradiation mammaire totale conformationnelle 3D (42,5 Gy/16 fr ou 50 Gy/25 fr +/- boost 10 Gy/5 fr) [WHELAN2019] (NP1).

Dans l'étude florentine de Livi *et al.*, le taux de récurrence ipsilatérale à 5 ans était identique (1,5 %) entre la radiothérapie partielle accélérée conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI, 30 Gy/5 fractions) et la radiothérapie mammaire totale avec surimpression (50 Gy/25 fractions + 10 Gy/5 fractions). Cette étude randomisée contrôlée a inclus 520 patientes atteintes d'un cancer du sein de taille maximale de 2,5 cm [LIVI2015] (NP2).

### 2.5.2 TOXICITE ET RESULTATS ESTHETIQUES

Avec la RCMI, la radiothérapie partielle accélérée a provoqué significativement moins de toxicités cutanées aiguës (tout grade, 19,9 % *versus* 66,5 %, p = 0,0001), tardives (tout grade, 4,5 % *versus* 11,2 %, p = 0,004) par rapport à la radiothérapie standard. De meilleurs résultats esthétiques ont également été rapportés (évalués comme excellents/bons par le médecin pour 100 % des patientes *versus* 99,2 %, p = 0,045) [LIVI2015] (NP2).

Dans l'essai RAPID, la toxicité aiguë de grade ≥ 2 était significativement moindre avec l'irradiation externe accélérée par rapport à la RT mammaire totale (28 % *versus* 45 %, p < 0,0001), principalement dû à une diminution des radiodermatites et des œdèmes mammaires. En revanche, la toxicité à long terme (> 3 mois) de grade ≥ 2 était significativement augmentée avec l'irradiation externe accélérée par rapport à la RT mammaire totale (32 % *versus* 13 %, p < 0,0001), du fait de l'augmentation d'indurations et de téléangiectasies. Enfin, concernant le résultat esthétique, les proportions de patientes ayant un score esthétique médiocre ou mauvais étaient, au départ, similaires entre les deux groupes, puis la proportion s'est avérée sur le long terme être plus élevée avec l'irradiation partielle accélérée comparée à l'irradiation mammaire totale (différence absolue à 3 ans

de 11,3 %, à 5 ans de 16,5 %, et à 7 ans de 17,7 %), que l'évaluation soit réalisée par l'infirmière ou la patiente [WHELAN2019] (NP1).

Enfin, plusieurs études randomisées contrôlées comparant l'efficacité d'une irradiation accélérée focalisée sur le lit opératoire à une irradiation mammaire standard ont été initiées. Parmi elles, l'étude française SHARE a comparé l'IPAS (38,5 Gy/10 fractions, RT conformationnelle 3D) à une irradiation mammaire totale selon un schéma standard (50 Gy/25 fractions + surimpression de 16 Gy/8 fractions) ou un schéma hypofractionné (soit 40 Gy/15 fractions ou 42,4 Gy/16 fractions, sans surimpression) chez des patientes ayant un cancer du sein à faible risque de récurrence locale (T1N0, ≥ 50 ans, ménopausées). Cette étude a été stoppée après inclusion d'environ 1 000 patientes, faute de recrutement suffisant. Une analyse est prévue d'ici à fin 2021.

### 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

#### Irradiation partielle externe non accélérée du sein

L'irradiation partielle externe non accélérée selon un schéma 40 Gy/15 fr (1 fraction/jour) est non-inférieure à la radiothérapie hypofractionnée sur l'ensemble du sein (40 Gy/15 fr) en termes de contrôle local à 5 ans (NP1). Selon une étude, le nombre moyen d'effets indésirables par patiente (rapportés par les patientes elles-mêmes) est significativement plus faible dans le groupe irradiation partielle externe non accélérée selon un schéma 40 Gy/15 fr (1 fraction/jour) par rapport au groupe radiothérapie hypofractionnée sur l'ensemble du sein (40 Gy/15 fr) (NP3).

#### Curiethérapie interstitielle

La curiethérapie (à 5 et 10 ans) n'apparaît pas moins efficace sur le contrôle local que la radiothérapie conventionnelle (NP1).

Le profil de tolérance de la curiethérapie apparaît au moins aussi bon que celui de la radiothérapie standard (NP2). Les résultats esthétiques semblent discordants à 5 et 10 ans.

Le groupe de travail rappelle que le GEC-ESTRO<sup>18</sup> (Groupe Européen de Curiethérapie of ESTRO) a élaboré des recommandations pour la pratique, qui concernent le plan de traitement, les techniques d'insertion des cathéters, la dosimétrie, ou encore les procédures d'assurance qualité.

#### Radiothérapie peropératoire (RTPO)

À 5 ans de suivi, la radiothérapie peropératoire par photons est non-inférieure à la radiothérapie externe conventionnelle (NP1). À un suivi médian de 9 ans, la radiothérapie peropératoire par photons reste non-inférieure à la radiothérapie externe conventionnelle dans les sous-groupes de patientes randomisées avant la chirurgie et pouvant être irradiées dans le même temps que la chirurgie première ; en revanche, dans le sous-groupe randomisé après la chirurgie première et ne pouvant donc bénéficier de la radiothérapie peropératoire que dans un second temps, le taux de récurrence locale était à la limite d'être statistiquement différent (NP1).

À 5 ans de suivi, la radiothérapie peropératoire par électrons est associée à un taux de récurrence locale plus élevé que la technique standard externe (+ surimpression) (NP1). Après un suivi médian de 12,5 ans, cette différence reste significative ; en revanche, la survie globale est similaire avec les deux techniques (NP1).

#### Irradiation partielle externe accélérée du sein

Concernant le contrôle local, les résultats sur l'équivalence de l'irradiation partielle externe accélérée du sein par rapport à l'irradiation mammaire totale sont discordants entre les essais randomisés : l'un ne montrant pas

---

<sup>18</sup> Strnad V, Major T, Polgar C, Lotter M, Guinot J-L, Gutierrez-Miguelez C, et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiotherapy and Oncology*. 2018 Sep;128(3):411–20.

d'équivalence (NP1) et l'autre, sur une population plus homogène, ayant réussi à mettre en évidence la non-infériorité de la radiothérapie partielle accélérée par rapport à la radiothérapie mammaire totale (NP1).

D'après l'un de ces essais contrôlés randomisés, la toxicité aiguë de grade  $\geq 2$  était moindre avec l'irradiation partielle externe accélérée comparée à l'irradiation mammaire totale, cependant la toxicité tardive était amplifiée (NP1). Les résultats esthétiques à long terme ( $\geq 3$  ans) semblent moins bons avec l'irradiation partielle accélérée par rapport à l'irradiation mammaire totale (NP1).

D'autres essais évaluant l'irradiation partielle accélérée sont en cours (SHARE et IRMA, entre autres). Compte tenu des données actuellement disponibles, il apparaît à ce jour nécessaire d'attendre les résultats de ces essais randomisés de phase III.

## 4. RECOMMANDATIONS

La radiothérapie partielle exclusive peut être proposée pour le sous-groupe de patientes de plus de 50 ans, avec un cancer luminal A et à très faible risque de récurrence locale (T1 N0), selon les modalités suivantes (**Grade B**) :

- radiothérapie partielle externe selon le schéma 40 Gy/15 fr (en attente des résultats des études cliniques SHARE et IRMA en cours, pour définir la dose et le fractionnement) ;
- curiethérapie interstitielle ;
- radiothérapie peropératoire par photons de basse énergie ou électrons, éventuellement complétée d'une radiothérapie postopératoire en fonction des données histologiques définitives.

## QUESTION 18 : DANS QUELS CAS PEUT-ON DISCUTER L'OMISSION DE LA RADIOTHERAPIE APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Intervention	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Chirurgie conservatrice ± hormonothérapie ± irradiation de la glande mammaire	3 méta-analyses	[CHESNEY2017] [DARBY2011] [MATUSCHEK2017]
	2 études randomisées	[KILLANDER2016] [TINTERRI2014]
	2 études de cohorte	[CORRADINI2015] [SHOWALTER2013]
	3 études non randomisées	[ISHITOBII2011] [LAURBERG2018] [MARTELLI2015]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. Méta-analyses

L'analyse de la littérature a permis de retenir 3 méta-analyses [DARBY2011] [CHESNEY2017] [MATUSCHEK2017], dont les résultats sont présentés dans le Tableau 114 (les 2 dernières ont inclus les études PRIME II de Kunkler *et al.*, CALGB 9343 de Hughes *et al.*, 2013 et l'étude de Fyles *et al.*, 2004).

##### 2.1.1 ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE OU NON

La méta-analyse de l'EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*) a poolé les données individuelles de 10 801 patientes traitées ou non par RT après chirurgie conservatrice (17 études randomisées), et a analysé les différences en termes de taux de récurrence à 10 ans et survie spécifique à 15 ans en fonction de différents facteurs pronostiques, notamment de l'envahissement ganglionnaire. De façon globale, la RT a permis de réduire le risque de récurrence globale à 10 ans de 35,0 % à 19,3 % (réduction absolue : 15,7 %, 2p < 0,00001), et le risque de mortalité spécifique de 25,2 % à 21,4 % (réduction absolue : 3,8 %, 2p < 0,00001). Les résultats en fonction de l'envahissement ganglionnaire sont présentés dans le Tableau 65 [DARBY2011] (NP1).

**Tableau 65 : Risque à 10 ans de tout 1<sup>er</sup> évènement (récurrence locorégionale, à distance) et taux de mortalité spécifique à 15 ans avec ou sans radiothérapie après chirurgie conservatrice chez des patientes pN0 et pN+ [DARBY2011]**

	RT	Pas de RT	Réduction absolue	p
<b>Risque de récurrence locorégionale et à distance (comme 1<sup>er</sup> évènement) à 10 ans</b>				
Population totale	19,3 %	35,0 %	15,7 %	2p < 0,00001
Patientes pN0	15,6 %	31,0 %	15,4 %	2p < 0,00001
Patientes pN+	42,5 %	63,7 %	<b>21,2 %</b>	2p < 0,00001
<b>Mortalité spécifique à 15 ans</b>				
Population totale	21,4 %	25,2 %	3,8 %	2p < 0,00001
Patientes pN0	17,2 %	20,5 %	3,3 %	2p = 0,005
Patientes pN+	42,8 %	51,3 %	<b>8,5 %</b>	2p = 0,01

RT : radiothérapie

##### 2.1.2 PATIENTES AGEES ≥ 70 ANS

La méta-analyse (sur données publiées) de Chesney *et al.* a inclus 4 essais randomisés évaluant le bénéfice de la radiothérapie adjuvante après chirurgie conservatrice du sein (CCS) et hormonothérapie chez des patientes âgées de 70 ans ou plus (n = 2 387). Cette analyse a mis en évidence une réduction significative du taux de récurrence locale à 5 et 10 ans dans le groupe irradié (RR = 0,18 [IC95% = 0,10-0,34] et RR = 0,27 [IC95% = 0,13-0,54], p < 0,001, respectivement ; avec une faible hétérogénéité dans les 2 cas I<sup>2</sup> = 0 %). À 10 ans, le bénéfice de la radiothérapie s'est traduit par une réduction du taux de récurrence locale de 8 % à 2 %. Concernant la survie globale, aucune différence n'a été relevée à 5 ans. À noter que cette méta-analyse a été réalisée à l'aide

de données publiées, le risque de biais des études incluses a été jugé faible par les auteurs [CHESNEY2017] (NP2) (Tableau 66).

**Tableau 66 : Taux de récurrence locale évalué dans les 4 études de la méta-analyse [CHESNEY2017]**

Étude	Effectif (≥ 70 ans)	Suivi	Récurrence locale (risque ratio RR), Tamoxifène + RT vs Tamoxifène seul	
			à 5 ans	à 10 ans
PRIME II Kunkler <i>et al.</i> , 2015	n = 1 326	5 ans	0,20 [0,08-0,51]	-
CALGB 9343 Hughes <i>et al.</i> , 2013	n = 636	10 ans	0,14 [0,03-0,63]	0,22 [0,09-0,53]
Fyles <i>et al.</i> , 2004	n = 325	10 ans	0,21 [0,07-0,62]	0,40 [0,12-1,25]
Fisher <i>et al.</i> , 2002	n = 100	5 ans	0,11 [0,01-2,04]	-

RT : radiothérapie

### 2.1.3 PATIENTES AVEC UN CANCER A FAIBLE RISQUE DE RECIDIVE (PATIENTES MENOPAUSEES, MAJORITAIREMENT AGEES, TUMEUR < 3 CM, NO, RECEPTEURS AUX OESTROGENES OU A LA PROGESTERONE POSITIFS)

La troisième méta-analyse, sur données publiées, a inclus 3 766 patientes âgées (âge ≥ 50 ans : 3 études, ≥ 65 ans : 1 étude, et ≥ 70 ans : 1 étude) traitées par hormonothérapie et a conclu à des résultats similaires. La radiothérapie a permis de réduire le risque de récurrence locale d'un facteur 6,8 (HR = 6,8 [IC95% = 4,23-10,9]), mais n'a pas eu d'impact sur la survie globale. En effet, ni les 5 études individuelles incluses dans cette méta-analyse, ni cette dernière n'ont mis en évidence de différence en termes de survie entre les groupes (avec ou sans radiothérapie : OR = 1,09 [IC95% = 0,81-1,48]) [MATUSCHEK2017] (NP2) (Tableau 67).

**Tableau 67 : Taux de récurrence locale (ou locorégionale) évalués dans les 5 études de la méta-analyse [MATUSCHEK2017]**

	Suivi	Taux de récurrence locale (locorégionale pour étude Hughes)		
		Pas de RT	RT	p
Fyles <i>et al.</i> , 2004	5 ans	7,7 %	0,6 %	< 0,001
Pötter <i>et al.</i> , 2007	5 ans	5,1 %	0,4 %	0,002
PRIME II Kunkler <i>et al.</i> , 2015	5 ans	4,1 %	1,3 %	0,0002
CALGB 9343 Hughes <i>et al.</i> 2013	10 ans	10,0 %	2,0 %	-
Blamey <i>et al.</i> , 2013	Taux annuel	0,8 %	0,7 %	-
Total (n = 3 766) : HR = 6,8 [IC95% = 4,23-10,93], p < 0,0001				

HR: hazard ratio ; RT : radiothérapie

## 2.2. Études randomisées

Dans l'étude Killander *et al.*, 1 187 patientes (< 76 ans, T1-T2 N0 M0) ont été randomisées (avec ou sans radiothérapie) et suivies durant 15,6 ans (médiane). Les auteurs ont observé une moindre incidence des récurrences locales dans le groupe radiothérapie (11,5 % *versus* 23,9 %, p < 0,001). La survie globale était quant à elle similaire dans les 2 groupes (71,1 % [IC5% = 67,2-74,7] *versus* 68,4 % [IC95% = 64,4-72,1], p = 0,68). À noter qu'à l'époque du recrutement des patientes de cette étude suédoise (1991 à 1997), seules les patientes avec un cancer métastatique ou T2 N0 avaient un traitement systémique ; aujourd'hui la majorité des patientes reçoit un traitement systémique, qui diminue l'incidence des récurrences locales [KILLANDER2016] (NP2).

Ce bénéfice de la radiothérapie n'a pas été retrouvé dans l'étude Tinterri *et al.* portant sur 749 patientes très sélectionnées (55 à 75 ans, ménopausées, carcinome infiltrant unifocal < 2,5 cm, 0-3 ganglions atteints, pas d'invasion lymphovasculaire, ni de composante intracanalair extensive). La majorité (92 %) était RH+ et traitée par hormonothérapie. À 9 ans, le taux de récurrence locale (3,4 % *versus* 4,4 %, non significatif) et la survie globale (81,4 % [IC95% = 77,4-85,6] *versus* 83,7 % [IC95% = 79,8-87,8], non significatif) n'étaient pas significativement différents avec et sans radiothérapie [TINTERRI2014] (NP2).

### 2.3. Études de cohorte - survie globale

L'étude observationnelle basée sur le registre des cancers de Munich avait pour objectifs de valider les bénéfices de la radiothérapie postopératoire et de déterminer de possibles indications à l'omission de la radiothérapie dans une très grande population « vie réelle ». Sur les 30 811 patientes suivies durant 14 ans (88,3 % de stades pT1-2), 86,3 % (n = 26 595) ont été traitées par radiothérapie en plus de la chirurgie conservatrice. Il est intéressant de noter que la population traitée par radiothérapie a sensiblement augmenté avec le temps, passant de 81,0 % en 1998 à 90,7 % en 2012. À 10 ans, la survie sans récurrence locorégionale, tout comme la survie globale étaient significativement plus élevées dans le groupe ayant reçu la radiothérapie (90,8 % *versus* 77,6 %,  $p < 0,001$ , et 82,2 % *versus* 55,2 %,  $p < 0,001$ , respectivement). Dans cette population non sélectionnée, l'âge avancé ( $\geq 80$  ans, OR = 0,082,  $p < 0,001$ ) et la taille tumorale pT3-4 (OR = 0,399,  $p < 0,001$ ) étaient des facteurs significativement associés à l'omission de la RT, après CCS [CORRADINI2015] (NP2).

La seconde étude de cohorte réalisée à partir de la base de données du SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) a porté sur 196 113 patientes âgées de plus de 18 ans avec un cancer du sein de stade I, de 1988 à 2007. Contrairement à l'étude précédente, le recours à la radiothérapie après CCS n'a pas augmenté au cours du temps (19 % de 1988 à 1992 à 21 % de 2003 à 2007). La survie globale était également significativement plus élevée dans le groupe avec radiothérapie (HR = 0,61 [IC95% = 0,58-0,65]). Si cette analyse a certes l'avantage de porter sur un très grand nombre de patientes durant ces 2 dernières décennies, elle présente aussi les limites des grandes études de cohorte : peu d'informations sur les caractéristiques des patientes et leur tumeur, sur les traitements reçus, sur les marges de résection, etc... De plus, ces résultats sont à interpréter avec précaution, car il semblerait que le traitement des cancers de stade I par RT soit sous-estimé dans cette base de données : en effet, d'autres études de cohorte reportent des taux plus élevés, de l'ordre de 90 %. Enfin, des biais de sélection et de confusion ne peuvent être écartés (par exemple, le groupe avec RT peut avoir eu moins de comorbidités) [SHOWALTER2013] (NP3).

### 2.4. Études non randomisées

L'étude de Laurberg *et al.* a évalué la valeur prédictive des sous-types moléculaires en termes de contrôle locorégional après l'irradiation post-mastectomie, chez des patientes recevant une chimiothérapie adjuvante. Cette analyse, basée sur 2 études randomisées réalisées dans les années 80, a regroupé 228 patientes et a mis en évidence le bénéfice de la RT pour le sous-type luminal A : l'effet global estimé (en poolant les données des 2 études) était significatif (HR = 0,12 [IC95% = 0,02-0,60]). Pour les autres sous-types moléculaires (luminal B, HER2-enrichi, basal-like, normal-like), l'effet n'a pu être évalué en raison des effectifs trop réduits [LAURBERG2018] (NP3).

L'étude prospective Martelli *et al.* avait pour objectif d'évaluer l'impact de l'omission de la radiothérapie chez 627 patientes âgées ( $\geq 70$  ans), de stade pT1-2 cN0, après chirurgie conservatrice (quadrantectomie) et traitées par tamoxifène. Pour les patientes de stade pT1, ni l'incidence cumulée des récurrences locales à 15 ans, ni la mortalité liée au cancer n'étaient différentes selon les groupes (radiothérapie *versus* pas de radiothérapie) : 8,1 % dans les 2 groupes et 11,6 % *versus* 10,5 %, respectivement. Pour les patientes de tumeur pT2, seule l'incidence des récurrences locales était significativement moins importante dans le groupe radiothérapie *versus* pas de radiothérapie : 0,8 % [IC95% = 0,0-2,5] *versus* 14,6 % [IC95% = 6,5-22,7], HR = 0,05 [IC95% = 0,01-0,39]. Par ailleurs, si la mortalité liée au cancer était plus élevée pour les patientes pT2 que pT1 (HR = 2,43 [IC95% = 1,52-3,89]), elle était comparable dans le groupe RT et omission de la RT (tous stades pT1 et pT2). Les auteurs de cette étude reconnaissent un possible biais lors de la sélection des patientes (bras radiothérapie et sans) : bien que toutes les patientes étaient éligibles à la radiothérapie, il est possible que celles qui se trouvaient en moins bon état général aient été moins représentées dans le bras radiothérapie [MARTELLI2015] (NP3).

L'étude rétrospective Ishitobi *et al.* a été menée pour déterminer si la supériorité de l'anastrozole *versus* le tamoxifène en termes de contrôle local était impactée par la radiothérapie ou son omission. Après chirurgie conservatrice, 292 patientes ont été traitées par tamoxifène ou anastrozole, avec ou sans radiothérapie. Dans le groupe tamoxifène, la survie sans récurrence à 5 ans n'était pas différente en fonction de l'utilisation de la radiothérapie ou non (99,3 % *versus* 94,4 %,  $p = 0,08$ ). En revanche, dans le groupe anastrozole, la survie sans récurrence était inférieure pour les patientes n'ayant pas eu de RT (65,7 % *versus* 98,8 %,  $p < 0,0001$ ). Dans ce

groupe, l'utilisation de la RT était un facteur pronostique indépendant de survie sans récurrence (p = 0,001) [ISHITOB12011] (NP4).

### 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Pour les patientes âgées ( $\geq 70$  ans) ou à faible risque de récurrence, le bénéfice de l'irradiation sur le risque de récurrence locale chez des patientes traitées par hormonothérapie a été confirmé par 2 méta-analyses (9 études randomisées contrôlées au total, dont 5 chez des patientes  $\geq 70$  ans) (NP2) et par une étude randomisée (NP2).

Ce bénéfice ne semble pas apparaître dans les deux études italiennes avec des populations très sélectionnées (NP2 et NP3).

Aucun bénéfice de radiothérapie sur la survie globale n'a été mis en évidence dans les études randomisées (NP2), alors que dans les très grandes populations « vie réelle » de 2 études de cohorte, la survie à 12 et 14 ans est plus élevée avec radiothérapie (NP2).

Une étude rétrospective suggère que l'omission de la radiothérapie n'a pas d'impact en termes de survie sans récurrence pour les patientes traitées par tamoxifène, contrairement à celles traitées par anastrozole (NP4).

### 4. RECOMMANDATIONS

Après chirurgie conservatrice, la radiothérapie mammaire est recommandée car elle réduit significativement le risque de récurrence locale à 10 ans quel que soit le profil des patientes (**Grade A**).

Son éventuelle omission peut être discutée au cas par cas en fonction de l'estimation du risque, des comorbidités et de l'espérance de vie de la patiente (**Avis d'experts**).

## QUESTION 19 : QUELLES SONT LES INDICATIONS DE L'IRRADIATION PARIETALE APRES MASTECTOMIE +/- CURAGE AXILLAIRE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Interventions	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Bénéfices de l'irradiation pariétale et ganglionnaire	6	[ALMAHARIQ2020] [FRANCIS2017] [JOHNSON2014] [MCGALE2014] [NAGAO2014] [WANG2019]
Facteurs de risque de récurrence	4	[FORISSIER2017] [KARLSSON2012] [NAGAO2014] [WANG2011]
Qualité de vie	1	[VELIKOVA2018]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

Le bénéfice spécifique de l'irradiation pariétale est difficile à évaluer car celle-ci est le plus souvent associée à une irradiation ganglionnaire concomitante.

#### 2.2. Bénéfices de l'irradiation pariétale et ganglionnaire

##### 2.2.1 EN FONCTION DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

La méta-analyse sur données individuelles de l'EBCTCG a regroupé 22 études randomisées anciennes (réalisées entre 1964 et 1986), soit 8 135 patientes traitées par mastectomie, ayant eu un curage axillaire, avec ou sans irradiation pariétale et ganglionnaire (sus-claviculaire et/ou fosse axillaire, chaîne mammaire interne (CMI)). Ainsi, cette méta-analyse ne permettait pas de déterminer le bénéfice propre de l'irradiation pariétale. Il faut également souligner que les études utilisaient d'anciennes techniques et d'anciens schémas, considérés aujourd'hui comme obsolètes.

Le statut ganglionnaire était connu pour 3 831 patientes :

- pour les tumeurs pN0, la radiothérapie n'a pas eu d'effet significatif sur les récurrences locorégionales et globales à 10 ans, ni sur la mortalité spécifique à 20 ans, mais elle augmentait la mortalité globale RR = 1,23 [IC95% = 1,02-1,49] (log-rank 2p = 0,03) ;
- en revanche, pour les tumeurs avec 1 à 3 pN+, le bénéfice significatif de la radiothérapie a été mis en évidence sur le taux de récurrence locorégionale (3,8 % versus 20,3 % (log-rank 2p < 0,00001)), le taux de récurrence globale (34,2 % versus 45,7 % (log-rank 2p = 0,00006)) et la mortalité liée au cancer à 20 ans (42,3 % versus 50,2 % (log-rank 2p = 0,01)). Cette réduction du risque de récurrence et de la mortalité était aussi retrouvée chez les patientes avec un envahissement ganglionnaire modéré (1 à 3 N+) et recevant un traitement systémique ;
- une réduction du risque de récurrence et de la mortalité a également été retrouvée pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire important (≥ 4 pN+) traitées par radiothérapie [MCGALE2014] (NP1).

##### 2.2.2 POUR LES TUMEURS T3 N0 VERSUS T3 N+

Dans une étude rétrospective menée chez 589 patientes avec une tumeur T3 (≥ 5 cm), après un suivi médian de 44,2 mois, 6,5 % (n = 38/589) des patientes ont eu une récurrence locorégionale : 8,9 % (18/589) d'entre elles ont été traitées par RT versus 5,2 % de patientes non irradiées, non significatif.



Si l'on considère le statut ganglionnaire, 1,6 % (n = 4/253) des patientes avec une tumeur T3 N0 ont récidivé (aucune n'ayant été traitée par RT) *versus* 10,1 % (34/336, 18 patientes traitées par RT) des patientes avec une tumeur T3 N+ [NAGAO2014] (NP4).

Trois analyses de bases de données américaines ont mis en évidence le bénéfice de la radiothérapie post-mastectomie chez des patientes T3 N0 (Tableau 68). La survie globale était significativement meilleure après irradiation *versus* sans, à 5, 7 et 10 ans (HR compris entre 0,63 et 0,78, p < 0,001) [ALMAHARIQ2020, FRANCIS2017, JOHNSON2014] (NP3).

**Tableau 68 : Analyses de bases de données évaluant le bénéfice de la radiothérapie post-mastectomie chez des patientes T3N0**

Référence	Stade tumoral	Effectif	Suivi médian	Survie globale : RT post-mastectomie vs pas de RT	HR
ALMAHARIQ2020 (NP3) (base de données : NCDDB, de 2006 à 2014)	pT3 N0	n = 4 285	47 et 50 mois	à 7 ans : 74 % vs 65 %, p < 0,001 Bénéfice plus prononcé pour le sous-groupe non traité par CT : 67 % vs 52 %, p < 0,001	0,78, p < 0,001
	cT3 N0 (patientes traitées par CTNA)	n = 1 858	44 et 46 mois	à 7 ans : 78 % vs 79 %, NS	0,87, p = 0,29
FRANCIS2017 (NP3) (base de données : NCDDB, de 2004 à 2012)	pT3 N0 M0	n = 2 800	55,9 mois	à 5 ans : 83,7 % vs 79,8 %, p < 0,001 à 10 ans : 67,4 % vs 59,2 %, p < 0,001	0,73, p < 0,001
JOHNSON2014 (NP3) (base de données : SEER, de 2000 à 2010)	T3 N0 M0	n = 2 525	56 mois	à 8 ans : 76,5 % vs 61,8 %, p < 0,01	0,63, p < 0,001

CT : chimiothérapie ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; HR : hazard ratio ; NCDDB : National Cancer DataBase ; NS : non significatif ; RT : radiothérapie ; SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

### 2.2.3 SCHEMA NORMOFRACTIONNE *VERSUS* HYPOFRACTIONNE

Un essai randomisé de non-infériorité de phase 3 a comparé un schéma hypofractionné (43,5 Gy/15 fr sur 3 semaines, n = 401) à un schéma normofractionné (50 Gy/25 fr sur 5 semaines n = 409) pour une radiothérapie pariétale et ganglionnaire (sus-claviculaire et du niveau III de la région axillaire) après mastectomie avec marges saines sans reconstruction et curage axillaire. Les 810 patientes avaient initialement une tumeur T3-4 ou ≥ 4 ganglions positifs (94 % de stade III) et un âge médian de 49 ans. 25 % d'entre elles ont eu une chimiothérapie néoadjuvante, et le suivi médian était de 58,5 mois. À 5 ans, le schéma hypofractionné était non inférieur au schéma normofractionné sur le critère de la récurrence locorégionale (critère principal ; 8,3 % pour le schéma hypofractionné *versus* 8,1 % pour le normofractionné, HR = 1,10 [IC95% = 0,72-1,69]). Sur les critères de survie globale et survie sans maladie, aucune différence statistique entre les 2 bras n'a été mise en évidence. Enfin, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux bras sur les aspects de toxicité aiguë ou retardée ; en revanche, le schéma hypofractionné était associé à moins de toxicités aiguës cutanées de grade 3 (3 % *versus* 8 % ; p < 0,0001) [WANG2019] (NP1).

## 2.3. Facteurs de risque de récurrence

### 2.3.1 POUR LES TUMEURS T3

Dans l'étude rétrospective de Nagao *et al.* concernant les tumeurs T3, les auteurs ont analysé les facteurs de risque de récurrence locorégionale après mastectomie ainsi que l'efficacité de la radiothérapie pariétale et ganglionnaire (sus- et sous-claviculaire, et axillaire), à 44,2 mois de suivi. Les facteurs de risque de récurrence locorégionale (analyse multivariée) étaient :

- l'invasion pectorale pour les tumeurs avec 1 à 3 N+ (HR = 254,73, p < 0,001) ;
- l'étendue de l'invasion lymphatique (HR = 4,37, p = 0,003), le statut RO- (HR = 0,28, p = 0,003), et un ratio ganglions positifs/réséqués > 0,50 (HR = 3,36, p = 0,008) pour les tumeurs avec ≥ 4 N+ [NAGAO2014] (NP4).

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

### 2.3.2 ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

L'étude de Karlsson *et al.* a décrit le taux de récurrence locale ou locorégionale après mastectomie, sans irradiation, et ce en fonction de différents facteurs, afin de déterminer de potentiels facteurs de risque de récurrence. Cette étude est basée sur l'analyse de 13 études randomisées poolées de l'*International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) et regroupe 8 106 patientes. De façon générale, le taux de récurrence à 10 ans était le plus élevé pour la paroi (récurrence locale) : il a atteint 16,5 % en cas de tumeur avec atteinte ganglionnaire importante ( $\geq 4$  N+) (*versus* 6,8 % en cas de N0, et 10,3 % en cas de 1 à 3 N+) (Tableau 69), 16,1 % chez les femmes < 40 ans et 15,1 % en cas de 0-7 ganglions non envahis. Ces 3 paramètres (l'âge, le nombre de ganglions envahis et non envahis) étaient significativement associés au risque de récurrence, pour chacun des sites locorégionaux étudiés.

Par ailleurs, toutes les patientes ayant une atteinte axillaire modérée (1 à 3 pN+) et âgées de moins de 40 ans avaient un risque de récurrence locale (paroi) > 10 % à 10 ans : taux allant de 10,24 % (sans invasion vasculaire péri-tumorale et > 17 ganglions non envahis) à 18,90 % (invasion vasculaire péri-tumorale et 0-7 ganglions non envahis) [KARLSSON2012] (NP2).

**Tableau 69 : Incidence cumulée, à 10 ans, de récurrences chez des patientes non irradiées [KARLSSON2012]**

Statut ganglionnaire	Incidence cumulée des récurrences		
	locales	sus-claviculaires	axillaires
N0	6,8 %	2,2 %	1,3 %
1 à 3 N+	10,3 %	4,8 %	2,6 %
4 à 10 N+	15,4 %	8,8 %	4,9 %
$\geq 11$ N+	19,9 %	14,8 %	4,9 %

### 2.3.3 SOUS-TYPE MOLECULAIRE

Une étude rétrospective, ayant repris les dossiers médicaux de 835 patientes avec au moins un ganglion envahi et ayant bénéficié d'une mastectomie et curage axillaire, a analysé l'impact des caractéristiques tumorales sur la survie sans récurrence locorégionale. Après un suivi médian de 47 mois, le taux de survie sans récurrence locorégionale à 5 ans était significativement plus faible dans le groupe des tumeurs triples négatives et HER2+ que dans le groupe des tumeurs RP+/RE+/HER2- (86,5 % *versus* 93,6 % ;  $p = 0,002$ ). En analyse multivariée le phénotype RP+/RE+/HER2- était un facteur pronostique indépendant de meilleure survie sans récurrence locorégionale [WANG2011] (NP4).

Une grosse étude rétrospective multicentrique française a porté sur 4 283 patientes avec cancer du sein traité par mastectomie totale et ganglion sentinelle +/- curage axillaire, avec un suivi médian de 50,4 mois. Dans le sous-groupe des patientes pN0-1mi ( $n = 2 081$ ), par rapport aux tumeurs lumineuses A (RE+, HER2-, Grade I ou II), le phénotype triple négatif était un facteur pronostique indépendant de moins bonne survie globale, sans récurrence et était à la limite de la significativité statistique pour la survie locorégionale [FORISSIER2017] (NP4).

## 2.4. Qualité de vie

L'article de Velikova *et al.* a présenté les résultats intermédiaires de qualité de vie (critère secondaire,  $n = 989$ ) de l'étude randomisée SUPREMO, menée chez des patientes avec un cancer du sein à risque intermédiaire (pT1-2 N1, pT3 N0, ou pT2 N0 si grade 3 ou avec invasion lymphovasculaire). Après 2 ans de suivi, les symptômes au niveau de la paroi thoracique étaient significativement plus importants dans le groupe ayant été irradié après mastectomie par rapport au groupe non irradié (effet estimé = 2,17 [IC95% = 0,40-3,94]). En revanche, aucune différence n'a été reportée entre les groupes pour les symptômes au niveau du bras et de l'épaule, l'image corporelle, la fatigue, la qualité de vie globale, le fonctionnement physique, ou encore l'anxiété ou la dépression [VELIKOVA2018] (NP2).

### 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Il est rappelé que le bénéfice spécifique de l'irradiation pariétale est difficile à évaluer car celle-ci est le plus souvent associée à une irradiation ganglionnaire concomitante dans les études présentées.

#### Bénéfices de l'irradiation pariétale

**En cas de tumeurs N0**, l'irradiation pariétale et ganglionnaire n'apporte aucun bénéfice en termes de récurrence locorégionale, mais augmente la mortalité globale (notamment secondaire aux complications cardiovasculaires et aux cancers induits par la radiothérapie). Ces complications sont certainement liées aux techniques d'irradiation utilisées dans les études de la méta-analyse de l'EBCTCG, qui sont anciennes et obsolètes (NP1).

**En cas de tumeur T3 N0**, l'irradiation pariétale améliore significativement la survie globale (NP3).

**En cas de tumeur tout T, avec atteinte ganglionnaire ( $\geq 1$  pN+)**, même en cas de traitement systémique, l'irradiation (pariétale et ganglionnaire) réduit significativement les récurrences locorégionales et globales, et la mortalité liée au cancer à 20 ans (NP1).

D'après un essai randomisé de non-infériorité, chez des patientes à haut risque, le schéma hypofractionné (43,5 Gy/15 fr sur 3 semaines) de la paroi et des aires ganglionnaires sus-claviculaires et axillaires est non inférieur au schéma normofractionné en termes de contrôle locorégional, de survie globale et sans maladie et de toxicités aiguës et à long terme (NP1).

#### Facteurs de risque de récurrence

Les facteurs de risque de récurrence locorégionale après mastectomie identifiés sont : l'âge jeune (< 40 ans) et le statut ganglionnaire (NP2).

Pour les tumeurs N0, le groupe de travail rappelle que les facteurs de risque de récurrence reconnus sont la multifocalité/multicentricité et la présence d'embolies vasculaires diffus, surtout chez les femmes jeunes.

Pour les tumeurs avec atteinte ganglionnaire modérée (1-3 pN+), l'âge jeune < 40 ans est un facteur de risque de récurrence locale après mastectomie. La présence d'embolies vasculaires et le nombre de ganglions non envahis sont aussi à considérer (NP1).

Pour les patientes pN+ ayant subi une mastectomie, les tumeurs triple négatives ou HER2+ ont une moins bonne survie sans récurrence locorégionale (NP4). Pour les patientes pN0-1mi, le phénotype triple négatif est facteur pronostique de moins bonne survie (NP4).

### 4. RECOMMANDATIONS

L'irradiation pariétale est recommandée en cas de tumeurs pN+ (**Grade A**).

Pour les tumeurs pN0, elle est recommandée en cas de tumeurs pT3 et pT4 (**Grade B**). Pour les tumeurs pT2, elle peut être discutée en cas d'au moins 2 facteurs de risque associés (âge jeune < 40 ans, embolies, grade 3, tumeurs triple négatives, surexpression HER2, multicentricité) (**Grade C**).

À ce jour, l'hypofractionnement n'est pas recommandé en cas d'irradiation ganglionnaire. L'hypofractionnement peut être proposé pour l'irradiation pariétale isolée (**Avis d'experts**).

## QUESTION 20 : QUELLES SONT LES INDICATIONS DE L'IRRADIATION GANGLIONNAIRE (AXILLAIRE, CMI, SUS-CLAVICULAIRE) APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE OU MASTECTOMIE ET CURAGE AXILLAIRE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Interventions	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Facteurs de risque d'envahissement de la CMI	5	[CUTULI2012] [HUANG2008] [VERONESI2008] [QI2018] [WANG2018]
Études randomisées évaluant les bénéfices de l'irradiation ganglionnaire	4	[HENNEQUIN2013] [POORTMANS2015] [POORTMANS2020] [WHELAN2015]
Méta-analyse évaluant les bénéfices de l'irradiation ganglionnaire	1	[BUDACH2015A]
Étude de cohorte évaluant les bénéfices de l'irradiation de la CMI en cas de macrométastases	1	[THORSEN2016]
Étude rétrospective évaluant les bénéfices de l'irradiation de la CMI en cas de pN0	1	[COURDI2013]
Bénéfices de l'irradiation ganglionnaire et pariétale en fonction de l'envahissement ganglionnaire	1	[MCGALE2014]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

Le groupe de travail rappelle que la définition topographique des aires à traiter pour l'irradiation ganglionnaire axillaire, de la CMI ou sus-claviculaire n'est pas l'objet de ces recommandations. Il convient pour cela de se référer aux recommandations de l'ESTRO [OFFERSEN2015].

#### 2.2. Facteurs de risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne (CMI)

Pour rappel, l'âge jeune, la taille tumorale, l'envahissement axillaire, la topographie centrale ou interne de la tumeur ainsi que la présence d'embolies vasculaires péri-tumorales, sont des facteurs de risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne (CMI), comme le montrent les Tableau 70, Tableau 71 et Tableau 72.

**Tableau 70 : Risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne (CMI) en fonction de la taille tumorale, du statut ganglionnaire axillaire et de l'âge. Modifié d'après Veronesi *et al.* 1983 [CUTULI2012] (NP4)**

Âge	Taille tumorale (cm)	Envahissement de la CMI	Taille tumorale (cm)	Envahissement de la CMI
<b>Patientes pN0 (axillaire)</b>			<b>Patientes pN+ (axillaire)</b>	
< 40 ans	> 2	<b>16,3 %</b>	> 2	<b>41 %</b>
	< 2	<b>12,6 %</b>	< 2	<b>34 %</b>
40–60 ans	> 2	<b>10,9 %</b>	> 2	<b>33 %</b>
	< 2	<b>8,3 %</b>	< 2	<b>27 %</b>
> 60 ans	> 2	<b>8,5 %</b>	> 2	<b>25 %</b>
	< 2	<b>6,4 %</b>	< 2	<b>20 %</b>

CMI : chaîne mammaire interne ; Analyse de 1 085 patientes (250 de plus de 60 ans : 23,1 %) traitées de 1965 à 1980 par mastectomie radicale et curage mammaire interne.

**Tableau 71. Risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne en fonction de l'âge, de la localisation et de la taille tumorale, et de l'atteinte ganglionnaire axillaire [QI2018] (NP4)**

Facteurs évalués	Envahissement de la CMI
<b>Âge</b>	
≤ 50 ans	18,6 %
> 50 ans	19 %
<b>Localisation de la tumeur</b>	
Quadrant supéro-interne	24,2 %
Centrale	21,2 %
Quadrant supéro-externe	17,4 %
Quadrant inféro-externe	16,7 %
Quadrant inféro-interne	10 %
<b>Diamètre de la tumeur</b>	
≥ 2 cm	22,6 %
< 2 cm	11,7 %
<b>Nombre de ganglions axillaires positifs</b>	
0	0,7 %
1 à 3	21,3 %
≥ 4	42 %

CMI : chaîne mammaire interne, Analyse de 337 patientes ayant eu une biopsie d'un ganglion de la CMI ou un curage mammaire interne (2005 à 2009)

**Tableau 72 : Facteurs de risque d'envahissement de la CMI dans deux séries [VERONESI2008] (NP3) [HUANG2008, WANG2018] (NP4)**

Référence	Caractéristiques des patientes	Facteurs de risque d'envahissement de la CMI
VERONESI2008 (NP3)	663 patientes avec biopsie de la CMI (entre 1998 et 2006)	Taille tumorale (> 1 cm) Envahissement ganglionnaire axillaire Présence d'embolos vasculaires
HUANG2008 (NP4)	1 679 patientes traitées par mastectomie radicale étendue avec dissection des ganglions de la CMI (entre 1998 et 2006)	Envahissement ganglionnaire axillaire Âge jeune Localisation de la tumeur (interne) Présence de calcifications
WANG2018 (NP4)	514 patientes avec biopsie de la CMI (entre 2005 et 2012)	Tumeur médiane Envahissement ganglionnaire axillaire Statut HER2+

CMI : chaîne mammaire interne

### 2.3. Etudes randomisées évaluant l'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI), sus-claviculaire (+/- axillaire haute) après curage axillaire

Chez 1 334 patientes avec une tumeur T1-2 (> 80 %) avec envahissement ganglionnaire, ou N0 avec une tumeur centrale ou médiane, ayant eu une mastectomie avec curage axillaire (CA) et irradiation pariétale et sus-claviculaire (+ axillaire haute pour les pN+), l'étude multicentrique française de Hennequin *et al.* n'a pas montré de différence en termes de survie globale à 10 ans entre irradiation ou non de la CMI (62,6 % *versus* 59,3 %,  $p = 0,8$ ), quels que soient les sous-groupes analysés (localisation médiane/centrale ou latérale, pN+ ou pN0 (et tumeur médiane/centrale), chimiothérapie ou non). Il est à noter que cet essai était sous-dimensionné (design pour un bénéfice attendu en survie globale de 10 % à 10 ans) [HENNEQUIN2013] (NP1).

L'étude européenne de l'EORTC 22922/10925 a comparé les bénéfices de l'irradiation ganglionnaire (chaîne mammaire interne et sus-claviculaire) en complément de l'irradiation mammaire ou pariétale, chez 4 004 patientes atteintes d'une tumeur centrale ou médiane pT1 (60,1 %), pT2 (35,7 %) pT3 (3,5 %), pN0 (44,4 %), pN1a (43,1 %), pN2a (9,9 %) et pN3a (2,6 %), après chirurgie et curage axillaire. Après un suivi de 10 ans, la survie globale, bien que supérieure, n'était pas significativement différente avec et sans irradiation ganglionnaire (82,3 % *versus* 80,7 %,  $p = 0,06$ ). En revanche, la survie sans récurrence (72,1 % *versus* 69,1 %,  $p = 0,04$ ), et la survie sans métastase à distance (78,0 % *versus* 75,0 %,  $p = 0,02$ ) étaient significativement améliorées avec l'irradiation ganglionnaire, tout comme la mortalité liée au cancer mammaire (12,5 % *versus* 14,4 %,  $p = 0,02$ ). Concernant la toxicité, les taux de fibroses pulmonaires et cardiaques étaient plus importants avec l'irradiation ganglionnaire (4,4 % *versus* 1,7 %,  $p < 0,0001$  et 1,2 % *versus* 0,6 %,  $p = 0,06$ , respectivement) [POORTMANS2015] (NP1). Après un suivi de 15 ans, ni la survie globale, ni la survie sans récurrence, ni la survie sans métastase à distance n'étaient

significativement améliorées avec l'irradiation ganglionnaire (respectivement 73,1 % *versus* 70,9 %,  $p = 0,36$  ; 60,8 % *versus* 59,9 %,  $p = 0,18$  ; 70,0 % *versus* 68,2 %,  $p = 0,18$ ). En revanche, l'irradiation ganglionnaire a permis de diminuer significativement le taux de récurrence de cancer du sein (24,5 % *versus* 27,1 %,  $p = 0,024$ ), ainsi que le taux de mortalité par cancer du sein (16,0 % *versus* 19,8 %,  $p = 0,0055$ ) [POORTMANS2020] (NP1).

Dans l'étude canadienne MA.20, les résultats à 10 ans étaient similaires pour les 1 832 patientes ayant bénéficié d'une tumorectomie et présentant des ganglions axillaires envahis ( $pT1-2 > 98$  % et  $pN+$ ) ou des tumeurs sans envahissement ganglionnaire ( $pN0$ ) mais à haut risque (grade 3, RO- ou embolies vasculaires). À 10 ans, si la survie globale n'était pas significativement différente entre les 2 bras (irradiation ganglionnaire incluant la CMI, les ganglions sus-claviculaires et axillaires *versus* pas d'irradiation ganglionnaire), la survie sans récurrence (82,0 % *versus* 77,0 %  $p = 0,01$ ), la survie sans récurrence locorégionale (95,2 % *versus* 92,2 %,  $p = 0,009$ ) et la survie sans métastase à distance (86,3 % *versus* 82,4 %  $p = 0,03$ ) étaient quant à elles significativement améliorées avec l'irradiation ganglionnaire. L'analyse en sous-groupes en fonction de l'envahissement ganglionnaire ( $N0$ ,  $1 N+$ ,  $2$  à  $3 N+$ ,  $> 3 N+$ ) et du nombre de ganglions prélevés ( $< 10$ ,  $\geq 10$ ) n'a pas montré de différence concernant l'effet du traitement (sur la survie sans récurrence). En termes de toxicité, l'irradiation ganglionnaire a augmenté le taux de pneumopathies de grade  $\geq 2$  d'un facteur 6 (1,2 % *versus* 0,2 %,  $p = 0,01$ ) et a presque doublé le taux de lymphœdème (8,4 % *versus* 4,5 %,  $p = 0,001$ ) [WHELAN2015] (NP1).

### 2.4. Irradiation de la CMI, sus-claviculaire et +/- axillaire haute : résultats de survie globale (méta-analyse sur données publiées)

L'analyse poolée des résultats des études française, canadienne et européenne a montré un bénéfice sur la survie globale en cas d'irradiation ganglionnaire (sus-claviculaire et de la CMI) : HR = 0,90,  $p = 0,031$  ( $n = 7 170$ ). Cette amélioration apparaissait plus prononcée pour les patientes sans envahissement ganglionnaire ( $pN0$  : HR = 0,79,  $p = 0,049$  ; 2 études,  $n = 1 955$ ) [BUDACH2015A] (NP1).

### 2.5. Irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI) après curage axillaire, en cas de macrométastases

En revanche, pour des patientes présentant un ou plusieurs ganglions axillaires avec macrométastases ayant bénéficié d'une mastectomie ou d'une tumorectomie et curage axillaire, l'étude de la cohorte du Danish Breast Cancer Study Group (DBCG-IMN) a montré un bénéfice associé à l'irradiation de la CMI. 3 089 patientes ont eu une irradiation de la CMI (patientes avec un cancer du sein droit) ou pas (cancer du sein gauche) en complément de l'irradiation mammaire ou pariétale, de la cicatrice, sus- et sous-claviculaire et axillaire. À 8 ans, la survie globale s'élevait à 75,9 % avec irradiation de la CMI *versus* 72,2 % sans ( $p = 0,05$ ) et la mortalité liée au cancer du sein était moindre dans ce groupe (20,9 % *versus* 23,4 %,  $p = 0,03$ ) [THORSEN2016] (NP2).

### 2.6. Etude rétrospective évaluant les bénéfices de l'irradiation de la CMI en cas de pN0

L'analyse rétrospective d'une cohorte de 1 630 patientes atteintes d'un cancer majoritairement T1-2 ( $> 80$  %)  $pN0$  traitées par chirurgie conservatrice avec biopsie du ganglion sentinelle ou curage axillaire, a montré une différence en termes de bénéfices de l'irradiation de la CMI en fonction de la localisation de la tumeur. Après un suivi de 20 ans, l'irradiation de la CMI n'améliorait ni la survie globale, ni la survie spécifique dans la population globale, mais les améliorait dans le sous-groupe des patientes atteintes d'une tumeur interne ou centrale (80,2 % *versus* 63,3 %,  $p = 0,005$  ; et 89,5 % *versus* 79,1 %,  $p = 0,04$ , respectivement). Toutefois, l'irradiation de la CMI augmentait significativement le risque de cancer du sein controlatéral chez les patientes en vie à 10 ans (HR = 2,47,  $p = 0,008$ ) [COURDI2013] (NP4).

### 2.7. Bénéfice de la radiothérapie (pariétale et ganglionnaire) en fonction de l'envahissement ganglionnaire

La méta-analyse sur données individuelles de l'EBCTCG a regroupé 22 études randomisées anciennes (réalisées entre 1964 et 1986), soit 8 135 patientes traitées par mastectomie, ayant eu un curage axillaire, avec ou sans irradiation pariétale et ganglionnaire (sus-claviculaire et/ou fosse axillaire, chaîne mammaire interne (CMI)). Ainsi, cette méta-analyse ne permettait pas de déterminer le bénéfice propre de l'irradiation ganglionnaire. Il faut également souligner que les études utilisaient d'anciennes techniques et d'anciens schémas, considérés aujourd'hui comme obsolètes.

## Chapitre 3 : Radiothérapie

Le statut ganglionnaire était connu pour 3 831 patientes :

- Pour les tumeurs pN0, la radiothérapie n'a pas eu d'effet significatif sur les récurrences locorégionales et globales à 10 ans, ni sur la mortalité spécifique à 20 ans, mais elle augmentait la mortalité globale RR = 1,23 [IC95% = 1,02-1,49] (log-rank 2p = 0,03).
- En revanche, pour les tumeurs avec 1 à 3 pN+, le bénéfice significatif de la radiothérapie a été mis en évidence sur le taux de récurrence locorégionale (3,8 % *versus* 20,3 % (log-rank 2p < 0,00001)), le taux de récurrence globale (34,2 % *versus* 45,7 % (log-rank 2p = 0,00006)) et la mortalité liée au cancer à 20 ans (42,3 % *versus* 50,2 % (log-rank 2p = 0,01)). Cette réduction du risque de récurrence et de la mortalité était aussi retrouvée chez les patientes avec un envahissement ganglionnaire modéré (1 à 3 N+) et recevant un traitement systémique.
- Une réduction du risque de récurrence et de la mortalité a également été retrouvée pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire important ( $\geq 4$  pN+) traitées par radiothérapie [MCGALE2014] (NP1).

**Tableau 73 : Bénéfices en termes de survies globale et sans récurrence de l'irradiation ganglionnaire (études randomisées = en bleu, et non randomisées)**

Référence	HENNEQUIN2013 (NP1)	POORTMANS2015 et POORTMANS2020 (NP1)	WHELAN2015 (NP1)	THORSEN2016 (NP2)	MCGALE2014 (NP2)
Durée de suivi de l'étude	suivi à 10 ans	EORTC 22922/1092 suivi à 10 et 15 ans	MA-20 suivi à 10 ans	suivi à 8 ans	suivi à 10 ans
Période	1991-1997	1996-2004	2000-2007	2003-2007	Avant 2000
Nombre de patientes, âge	1 334 > 50 ans : 64 % et 67 %	4 004 54 ans (médian)	1 832 53 et 54 ans (médian)	3 089 56 ans (médian)	3 786
Traitement chirurgical	mastectomie + CA	CCS (76,1 %) ou mastectomie, + CA	CCS, GS et/ou CA	CCS ou mastectomie + CA	mastectomie
Taille tumorale, critères d'inclusion pour le statut ganglionnaire	pT1-2 (> 80 %) pN+ ou pN0 avec tumeur médiane ou centrale (> 24 %)	pT1 (60,1 %), pT2 (35,7 %), pT3 (3,5 %) pN+ ou pN0 avec tumeur médiane ou centrale (44,4 %)	pT1-2 (> 98 %) pN+ (> 90 %) ou pN0 à haut risque (grade 3, RO- ou embolies vasculaires)	pT1-2 (> 93 %) pN+ macrométastatique (pN1a > 58 %)	pN+ (72 %) ou pN0
RT bras contrôle	Pariétale, sus-claviculaire ; axillaire haute (si pN+)	Mammaire ou pariétale, pas de RT ganglionnaire	Mammaire, pas de RT ganglionnaire	Mammaire ou pariétale, cicatrice, sus- et sous-claviculaire et axillaire Pas d'irradiation de la CMI pour les cancers du sein gauche	<u>Pariétale et ganglionnaire</u> (sus-claviculaire et/ou fosse axillaire, CMI)
RT bras expérimental	+ CMI	+ CMI et sus-claviculaire	+ CMI, sus-claviculaire et axillaire (1 ou 3 niveaux de Berg en fonction de l'envahissement)	Irradiation de la CMI pour les cancers du sein droit	Pas de RT
Survie <b>globale</b> (bras expérimental vs bras contrôle)	62,6 % vs 59,3 %, p = 0,8	À 10 ans : 82,3 % vs 80,7 %, p = 0,06 À 15 ans : 73,1 % vs 70,9 %, p = 0,36	82,8 % vs 81,8 %, p = 0,38	75,9 % vs 72,2 %, <b>p = 0,005</b>	-
Survie <b>sans récurrence</b> (bras expérimental vs bras contrôle)	53,2 % vs 49,9 %, p = 0,35	À 10 ans : 72,1 % vs 69,1 %, <b>p = 0,04</b> À 15 ans : 60,8 % vs 59,9 %, p = 0,18	82,0 % vs 77,0 %, <b>p = 0,01</b>	-	-
Récidives locorégionales (bras expérimental vs bras contrôle)					pN0 : NS 1 à 3 pN+ : 20,3 % vs 3,8 % (log-rank 2p < 0,00001) ≥ 4 pN+ : 32,1 % vs 13,0 % (log-rank 2p < 0,00001)

CA : curage axillaire ; CCS : chirurgie conservatrice ; CMI : chaîne mammaire interne ; GS : ganglion sentinelle ; NS : non significatif ; RT : radiothérapie ;



### 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

D'après une étude rétrospective, le risque d'atteinte de la CMI est de 0,7 % en cas d'absence d'atteinte axillaire (pN0), de 21,3 % en cas de pN1, et de 42 % en cas d'atteinte axillaire pN2-3 (NP4).

Après curage axillaire, l'irradiation des aires ganglionnaires (incluant la CMI, la région sus-claviculaire +/- axillaire haute) ne semble pas améliorer la survie globale à 10 ou 15 ans dans 3 essais (NP1). Les résultats sur la survie sans récurrence sont plus contrastés entre les 3 essais, l'un mettant en évidence une survie sans récurrence à 10 ans significativement augmentée avec irradiation des aires ganglionnaires, un autre le montrant à 10 ans mais plus à 15 ans (NP1). Elle permet néanmoins de diminuer le taux de récurrence et le taux de mortalité du cancer du sein (NP1). Deux études randomisées sur trois regroupaient les volumes ganglionnaires, il n'est donc pas possible de déterminer le bénéfice spécifique de chaque volume d'irradiation (sus-claviculaire, CMI, axillaire).

L'irradiation ganglionnaire, dont l'irradiation axillaire après curage, provoque une augmentation significative de l'incidence des effets secondaires pulmonaires (pneumopathies de grade  $\geq 2$  et fibroses tardives) et cardiaques (NP1). De plus, elle double le taux de lymphœdème (NP1).

Pour rappel, le bénéfice de la radiothérapie ganglionnaire et pariétale après mastectomie est corrélé à l'atteinte ganglionnaire axillaire (cf Question 19).

### 4. RECOMMANDATIONS

En cas d'atteinte ganglionnaire pN2-3 :

- l'irradiation ganglionnaire sus-claviculaire +/- de la chaîne mammaire interne (CMI) est recommandée (**Grade B**). Le bénéfice de l'irradiation de la CMI doit être pondéré en regard du risque d'atteinte de cette dernière (TEP-TDM positive, âge jeune, localisation interne, grade 3, RH-) et de la potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire ;
- l'irradiation ganglionnaire axillaire peut être proposée après discussion en RCP en cas d'envahissement axillaire majeur et en évaluant la balance bénéfique/risque (lymphœdème) (**Avis d'experts**).

En cas d'atteinte ganglionnaire pN1 :

- l'irradiation ganglionnaire sus-claviculaire est recommandée (**Grade B**) ;
- l'irradiation de la CMI est recommandée en cas de tumeur interne (**Avis d'expert**). Le bénéfice de l'irradiation de la CMI doit être pondéré en regard du risque d'atteinte de cette dernière (TEP-TDM positive, âge jeune, localisation interne, grade 3, RH-) et de la potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire.

En cas de pN0 : il n'y a pas de données suffisantes pour recommander une irradiation ganglionnaire (**Avis d'experts**).

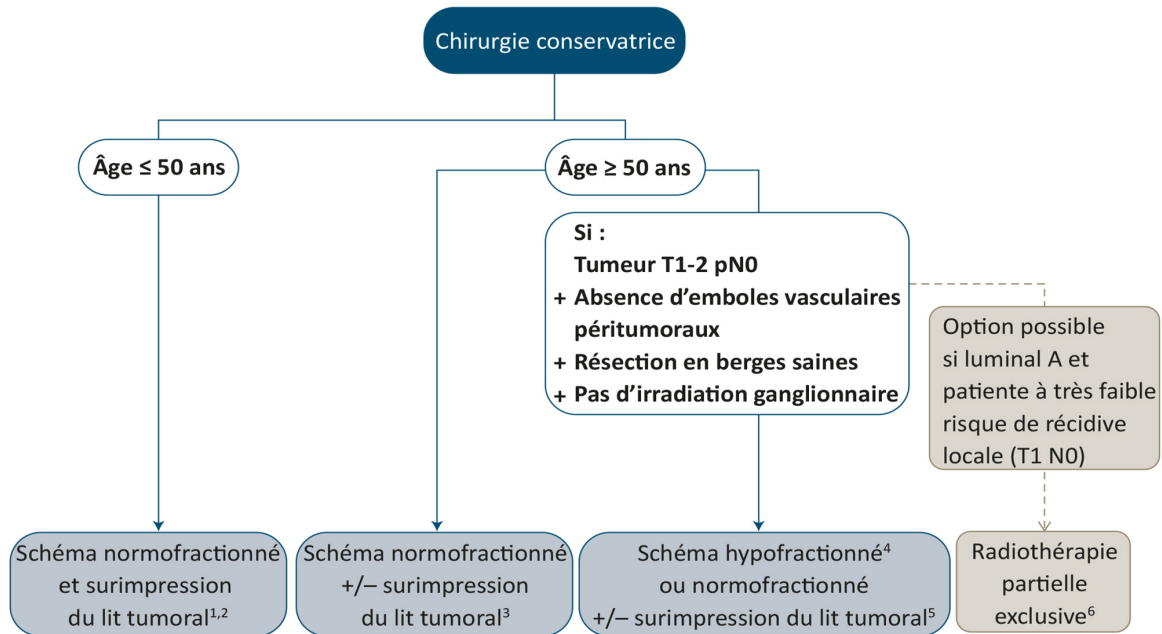
De manière générale :

En cas d'atteinte macroscopique d'un ganglion de niveau 3 de Berg sus-claviculaire ou mammaire interne, un complément de dose d'irradiation peut être délivré (**Avis d'experts**).

Il est rappelé que les techniques d'irradiation doivent être optimisées afin de respecter les doses limitantes aux niveaux pulmonaire et cardiaque telles que décrites dans les recommandations nationales et internationales.

## ARBRES DE DECISION DU CHAPITRE 3

### ARBRE 5 : INDICATIONS D'IRRADIATION MAMMAIRE APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE



L'éventuelle omission de l'irradiation mammaire peut être discutée au cas par cas en fonction de l'estimation du risque, des comorbidités et de l'espérance de vie de la patiente<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> Surimpression selon le schéma 16 Gy/8 fr.

<sup>2</sup> Surimpression concomitante (intégrée) : si utilisée, cette dernière peut faire référence à des schémas utilisés dans des études publiées, ou dans le cadre d'études cliniques.

<sup>3</sup> Pour les patientes  $\geq 50$  et  $< 70$  ans, la surimpression est recommandée en présence de facteur aggravant le risque de récurrence (grade 3, embolies, composante *in situ*, surexpression HER2, tumeurs triple négatives, exérèse focalement limitée).  
Pour les patientes  $\geq 50$  et  $< 70$  ans sans facteur aggravant le risque de récurrence, la surimpression n'est pas recommandée.  
Pour les patientes  $> 70$  ans, il n'y a pas de données dans la littérature pour évaluer les bénéfices de la surimpression, la décision est à discuter au cas par cas en fonction de la présence de facteurs de risque de récurrence.

<sup>4</sup> 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. Aucune recommandation ne peut être formulée concernant l'hypofractionnement « extrême » (28,5 ou 30 Gy en 5 fractions sur 5 semaines), ce

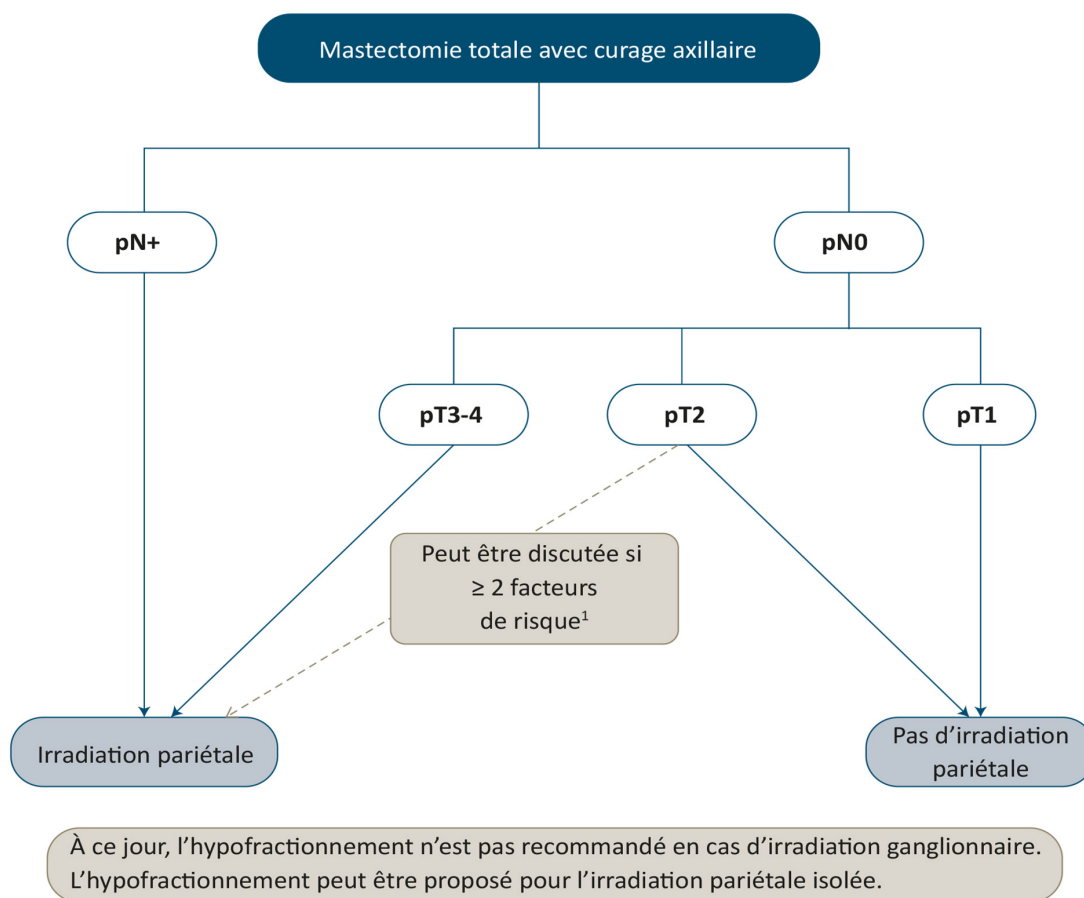
schéma étant en cours d'évaluation.

<sup>5</sup> Une surimpression du lit tumoral peut être proposée dans le cadre d'un schéma hypofractionné, cependant les données actuelles ne permettent pas de recommander les modalités optimales de réalisation de cette surimpression (dose et fractionnement).

<sup>6</sup> Radiothérapie partielle exclusive selon les modalités suivantes :  
• radiothérapie partielle externe selon le schéma 40 Gy/15 fr (en attente des résultats des études cliniques SHARE et IRMA en cours, pour définir la dose et le fractionnement) ;  
• curi-thérapie interstitielle ;  
• radiothérapie peropératoire par photons de basse énergie ou électrons, éventuellement complétée d'une radiothérapie postopératoire en fonction des données histologiques définitives.

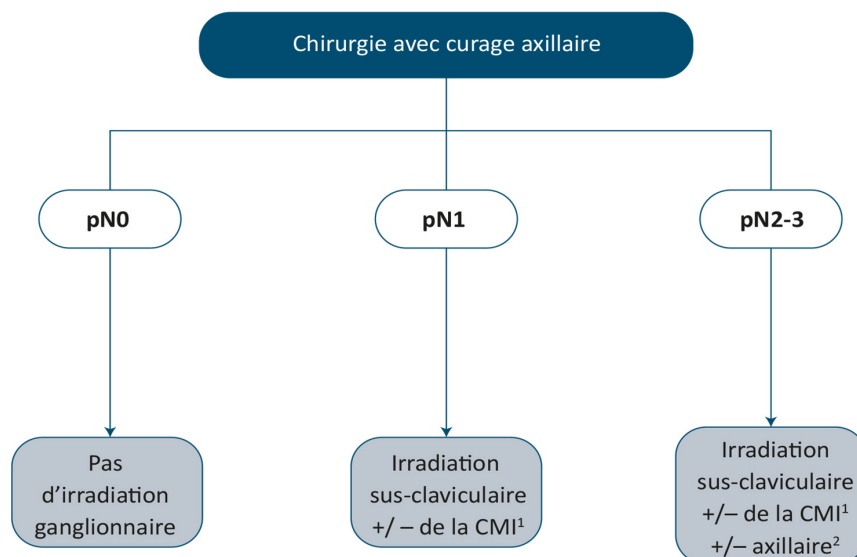
<sup>7</sup> Après chirurgie conservatrice, la radiothérapie mammaire est recommandée car elle réduit significativement le risque de récurrence locale à 10 ans quel que soit le profil des patientes.

## ARBRE 6 : INDICATIONS D'IRRADIATION PARIETALE APRES MASTECTOMIE ET CURAGE AXILLAIRE



<sup>1</sup> Âge jeune < 40 ans, emboles, grade 3, tumeurs triple négatives, surexpression HER2, multicentricité.

## ARBRE 7 : INDICATIONS D'IRRADIATION GANGLIONNAIRE APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR OU MASTECTOMIE ET CURAGE AXILLAIRE



En cas d'atteinte macroscopique d'un ganglion de niveau 3 de Berg sus-claviculaire ou mammaire interne, un complément de dose d'irradiation peut être délivré.

CMI : chaîne mammaire interne

<sup>1</sup> Si tumeur interne ou à pondérer au regard du risque d'atteinte de la CMI (TEP-TDM positive, âge jeune, localisation interne, grade 3, RH-) par rapport à la potentielle toxicité cardiaque.

<sup>2</sup> L'irradiation ganglionnaire axillaire peut être proposée après discussion en RCP en cas d'envahissement axillaire majeur et en évaluant la balance bénéfice/risque (lymphœdème).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [AGRAWAL2011] Agrawal RK, Alhasso A, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Bliss P, Bloomfield D, *et al.* First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol.* 2011;100(1):93-100.
- [ALMAHARIQ2020] Almahariq MF, Quinn TJ, Siddiqui ZA, Thompson AB, Jawad MS, Chen PY, *et al.* Post-mastectomy radiotherapy is associated with improved overall survival in T3N0 patients who do not receive chemotherapy. *Radiother Oncol.* 2020;145:229-37.
- [ANDERSEN2012] Andersen KG, Gärtner R, Kroman N, Flyger H, Kehlet H. Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer: a randomized trial. *Breast.* 2012;21(1):46-9.
- [BANE2014] Bane AL, Whelan TJ, Pond GR, Parpia S, Gohla G, Fyles AW, *et al.* Tumor factors predictive of response to hypofractionated radiotherapy in a randomized trial following breast conserving therapy. *Ann Oncol.* 2014;25(5):992-8.
- [BANTEMAJOPPE2013] Bantema-Joppe EJ, Vredevelde EJ, de Bock GH, Busz DM, Woltman-van Iersel M, Dolsma WV, *et al.* Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):269-72.
- [BARTELINK2015] Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, *et al.* Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):47-56.
- [BHATTACHARYA2019] Bhattacharya IS, Haviland JS, Kirby AM, Kirwan CC, Hopwood P, Yarnold JR, *et al.* Patient-Reported Outcomes Over 5 Years After Whole- or Partial-Breast Radiotherapy: Longitudinal Analysis of the IMPORT LOW (CRUK/06/003) Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):305-17.
- [BROUWERS2016] Brouwers PJ, van Werkhoven E, Bartelink H, Fourquet A, Lemanski C, van Loon J, *et al.* Factors associated with patient-reported cosmetic outcome in the Young Boost Breast Trial. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):107-13.
- [BRUNT2020] Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, *et al.* Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10237):1613-26.
- [BRUNT2020A] Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, *et al.* Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3261-72.
- [BRUNT2016] Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, Somaiah N, Kelly S, Harnett A, *et al.* Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):114-8.
- [BUDACH2015] Budach W, Bolke E, Matuschek C. Hypofractionated Radiotherapy as Adjuvant Treatment in Early Breast Cancer. A Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Breast Care (Basel).* 2015;10(4):240-5.
- [BUDACH2015A] Budach W, Bolke E, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Kramling C, Matuschek C. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update. *Radiat Oncol.* 2015;10:258.
- [CHAN2015] Chan EK, Woods R, Virani S, Speers C, Wai ES, Nichol A, *et al.* Long-term mortality from cardiac causes after adjuvant hypofractionated vs. conventional radiotherapy for localized left-sided breast cancer. *Radiother Oncol.* 2015;114(1):73-8.
- [CHESNEY2017] Chesney TR, Yin JX, Rajaei N, Tricco AC, Fyles AW, Acuna SA, *et al.* Tamoxifen with radiotherapy compared with Tamoxifen alone in elderly women with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2017;123(1):1-9.
- [COLES2017] Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Tittley J, Agrawal RK, Alhasso A, *et al.* Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;390(10099):1048-60.
- [CORICA2016] Corica T, Nowak AK, Saunders CM, Bulsara M, Taylor M, Vaidya JS, *et al.* Cosmesis and Breast-Related Quality of Life Outcomes After Intraoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer: A Substudy of the TARGIT-A Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(1):55-64.
- [CORRADINI2015] Corradini S, Niyazi M, Niemoeller OM, Li M, Roeder F, Eckel R, *et al.* Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery - a comparative effectiveness research study. *Radiother Oncol.* 2015;114(1):28-34.
- [COURDI2013] Courdi A, Chamorey E, Ferrero JM, Hannoun-Levi JM. Influence of internal mammary node irradiation on long-term outcome and contralateral breast cancer incidence in node-negative breast cancer patients. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):259-65.
- [CUTULI2012] Cutuli B. [Radiotherapy for breast cancer: which strategy in 2012?]. *Cancer Radiother.* 2012;16(5-6):493-502.
- [DARBY2011] Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, *et al.* Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual

## Chapitre 3 : Radiothérapie

patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.

[DEFELICE2017] De Felice F, Ranalli T, Musio D, Lisi R, Rea F, Caiazzo R, *et al*. Relation between Hypofractionated Radiotherapy, Toxicity and Outcome in Early Breast Cancer. *Breast J*. 2017;23(5):563-8.

[FORISSIER2017] Forissier V, Tallet A, Cohen M, Classe JM, Reyat F, Chopin N, *et al*. Is post-mastectomy radiation therapy contributive in pN0-1mi breast cancer patients? Results of a French multi-centric cohort. *Eur J Cancer*. 2017;87:47-57.

[FRANCIS2017] Francis SR, Frandsen J, Kokeny KE, Gaffney DK, Poppe MM. Outcomes and utilization of postmastectomy radiotherapy for T3N0 breast cancers. *Breast*. 2017;32:156-61.

[HAMILTON2016] Hamilton DG, Bale R, Jones C, Fitzgerald E, Khor R, Knight K, *et al*. Impact of tumour bed boost integration on acute and late toxicity in patients with breast cancer: A systematic review. *Breast*. 2016;27:126-35.

[HAVILAND2013] Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, *et al*. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1086-94.

[HENNEQUIN2013] Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, *et al*. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(5):860-6.

[HORNERRIEBER2021] Horner-Rieber J, Forster T, Hommertgen A, Haefner MF, Arians N, König L, *et al*. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) With Simultaneously Integrated Boost Shortens Treatment Time and Is Noninferior to Conventional Radiation Therapy Followed by Sequential Boost in Adjuvant Breast Cancer Treatment: Results of a Large Randomized Phase III Trial (IMRT-MC2 Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(5):1311-24.

[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 Res Treat*. 2008;107(3):379-87.

[ISHITOBIBI2011] Ishitobi M, Nakahara S, Komoike Y, Motomura K, Koyama H, Inaji H. Risk of Ipsilateral breast tumor recurrence in patients treated with Tamoxifen or Anastrozole following breast-conserving surgery with or without radiotherapy. *Anticancer Res*. 2011;31(1):367-71.

[JAGSI2015] Jagsi R, Griffith KA, Boike TP, Walker E, Nurushev T, Grills IS, *et al*. Differences in the Acute Toxic Effects of Breast Radiotherapy by Fractionation Schedule: Comparative Analysis of Physician-Assessed and Patient-

Reported Outcomes in a Large Multicenter Cohort. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):918-30.

[JOHNSON2014] Johnson ME, Handorf EA, Martin JM, Hayes SB. Postmastectomy radiation therapy for T3N0: a SEER analysis. *Cancer*. 2014;120(22):3569-74.

[KARLSSON2012] Karlsson P, Cole BF, Chua BH, Price KN, Lindtner J, Collins JP, *et al*. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2852-8.

[KILLANDER2016] Killander F, Karlsson P, Anderson H, Mattsson J, Holmberg E, Lundstedt D, *et al*. No breast cancer subgroup can be spared postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery. Fifteen-year results from the Swedish Breast Cancer Group randomised trial, SweBCG 91 RT. *Eur J Cancer*. 2016;67:57-65.

[KINDTS2017] Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD011987.

[LAURBERG2018] Laurberg T, Tramm T, Nielsen T, Alsner J, Nord S, Myhre S, *et al*. Intrinsic subtypes and benefit from postmastectomy radiotherapy in node-positive premenopausal breast cancer patients who received adjuvant chemotherapy - results from two independent randomized trials. *Acta Oncol*. 2018;57(1):38-43.

[LIVI2013] Livi L, Meattini I, Franceschini D, Saieva C, Meacci F, Marrazzo L, *et al*. Radiotherapy boost dose-escalation for invasive breast cancer after breast-conserving surgery: 2093 patients treated with a prospective margin-directed policy. *Radiother Oncol*. 2013;108(2):273-8.

[LIVI2015] Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, *et al*. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):451-63.

[MARTELLI2015] Martelli G, Boracchi P, Guzzetti E, Marano G, Lozza L, Agresti R, *et al*. Omission of radiotherapy in elderly patients with early breast cancer: 15-Year results of a prospective non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2015;51(11):1358-64.

[MATUSCHEK2017] Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, Mohrmann S, Nestle-Krämling C, Gerber PA, *et al*. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):60.

[MCGALE2014] McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, *et al*. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127-35.

- [NAGAO2014] Nagao T, Kinoshita T, Tamura N, Hojo T, Morota M, Kagami Y. Locoregional recurrence risk factors and the impact of postmastectomy radiotherapy on patients with tumors 5 cm or larger. *Breast Cancer*. 2014;21(3):292-301.
- [OFFERSEN2015] Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, *et al.* ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):3-10.
- [ORECCHIA2021] Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, Galimberti VE, Lazzari R, Veronesi P, *et al.* Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):597-608.
- [OTT2016] Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, *et al.* GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: Accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: Early toxicity and patient compliance. *Radiother Oncol*. 2016;120(1):119-23.
- [PAELINCK2017] Paelinck L, Gulyban A, Lakosi F, Vercauteren T, De Gerssem W, Speleers B, *et al.* Does an integrated boost increase acute toxicity in prone hypofractionated breast irradiation? A randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2017;122(1):30-6.
- [POLGAR2013] Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol*. 2013;108(2):197-202.
- [POLGAR2017] Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, *et al.* Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):259-68.
- [POORTMANS2015] Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, *et al.* Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):317-27.
- [POORTMANS2020] Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, *et al.* Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020.
- [QI2018] Qi XW, Du JZ, Tang P, Liu X, He QQ, Zhong L, *et al.* Clinical significance of internal mammary lymph node metastasis for breast cancer: Analysis of 337 breast cancer patients. *Surg Oncol*. 2018;27(2):185-91.
- [RENOULT2014] Renoult F, Marchal C, Brunaud C, Harter V, Peiffert D. [Safety and efficacy of whole breast irradiation with a concomitant boost: analysis of 121 cases treated at the Institute of Cancerology of Lorraine]. *Cancer Radiother*. 2014;18(3):165-70.
- [RUDAT2017] Rudat V, Nour A, Hammoud M, Abou Ghaida S. Better compliance with hypofractionation vs. conventional fractionation in adjuvant breast cancer radiotherapy : Results of a single, institutional, retrospective study. *Strahlenther Onkol*. 2017;193(5):375-84.
- [SHAITELMAN2018] Shaitelman SF, Lei X, Thompson A, Schlembach P, Bloom ES, Arzu IY, *et al.* Three-Year Outcomes With Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Whole-Breast Irradiation: Results of a Randomized, Noninferiority Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2018;JCO1800317.
- [SHOWALTER2013] Showalter SL, Grover S, Sharma S, Lin L, Czerniecki BJ. Factors influencing surgical and adjuvant therapy in stage I breast cancer: a SEER 18 database analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1287-94.
- [STRNAD2016] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, *et al.* 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10015):229-38.
- [SWANICK2016] Swanick CW, Lei X, Shaitelman SF, Schlembach PJ, Bloom ES, Fingeret MC, *et al.* Longitudinal analysis of patient-reported outcomes and cosmesis in a randomized trial of conventionally fractionated versus hypofractionated whole-breast irradiation. *Cancer*. 2016;122(18):2886-94.
- [THORSEN2016] Thorsen LB, Offersen BV, Dano H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, *et al.* DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(4):314-20.
- [TINTERRI2014] Tinterrì C, Gatzemeier W, Costa A, Gentilini MA, Zanini V, Regolo L, *et al.* Breast-conservative surgery with and without radiotherapy in patients aged 55-75 years with early-stage breast cancer: a prospective, randomized, multicenter trial analysis after 108 months of median follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):408-15.
- [VAIDYA2014] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, *et al.* Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9917):603-13.
- [VAIDYA2020] Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, *et al.* Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ*. 2020;370:m2836.
- [VAIDYA2020A] Vaidya JS, Bulsara M, Saunders C, Flyger H, Tobias JS, Corica T, *et al.* Effect of Delayed Targeted

Intraoperative Radiotherapy vs Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival: Long-term Results From the TARGIT-A Randomized Clinical Trial in Early Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(7):e200249.

[VALLE2017] Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, Hercek HA, Nalepinski DC, Kapadia NS. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;162(3):409-17.

[VANHULLE2021] Van Hulle H, Desauois E, Vakaet V, Paelinck L, Schoepen M, Post G, *et al.* Two-year toxicity of simultaneous integrated boost in hypofractionated prone breast cancer irradiation: Comparison with sequential boost in a randomized trial. *Radiother Oncol.* 2021;158:62-6.

[VANWERKHOVEN2011] van Werkhoven E, Hart G, Tinteren H, Elkhuizen 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. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):101-7.

[VELIKOVA2018] Velikova G, Williams LJ, Willis S, Dixon JM, Loncaster J, Hatton M, *et al.* Quality of life after postmastectomy radiotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer (SUPREMO): 2-year follow-up results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1516-29.

[VERHOEVEN2015] Verhoeven K, Kindts I, Laenen A, Peeters S, Janssen H, Van Limbergen E, *et al.* A comparison of three different radiotherapy boost techniques after breast conserving therapy for breast cancer. *Breast.* 2015;24(4):391-6.

[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. *Ann Oncol.* 2008;19(9):1553-60.

[VERONESI2013] Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, *et al.* Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1269-77.

[VICINI2019] Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch RA, *et al.* Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-

conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2155-64.

[VRIELING2017] Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, *et al.* Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(1):42-8.

[WANG2019] Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, *et al.* Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):352-60.

[WANG2018] Wang K, Zhang X, Zheng K, Yin XD, Xing L, Zhang AJ, *et al.* Predictors of internal mammary lymph nodes (IMLN) metastasis and disease-free survival comparison between IMLN-positive and IMLN-negative breast cancer patients: Results from Western China Clinical Cooperation Group (WCCCG) database (CONSORT). *Medicine (Baltimore).* 2018;97(28):e11296.

[WANG2011] Wang SL, Li YX, Song YW, Wang WH, Jin J, Liu YP, *et al.* Triple-negative or HER2-positive status predicts higher rates of locoregional recurrence in node-positive breast cancer patients after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):1095-101.

[WHELAN2019] Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, Kim DH, Germain I, Nichol AM, *et al.* External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2165-72.

[WHELAN2015] Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, *et al.* Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307-16.

[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. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513-20.

[ZHOU2015] Zhou ZR, Mei X, Chen XX, Yang ZZ, Hou J, Zhang L, *et al.* Systematic review and meta-analysis comparing hypofractionated with conventional fraction radiotherapy in treatment of early breast cancer. *Surg Oncol.* 2015;24(3):200-11.



# CHAPITRE 7 : LYMPHŒDEME

## QUESTIONS TRAITÉES DANS CE CHAPITRE

**Question 34** Dans le cadre du geste axillaire, quelles sont les mesures de prévention du lymphœdème recommandées ?

**Question 35** Lors de la survenue d'un lymphœdème du membre supérieur, quels traitements mettre éventuellement en place ?

## DEFINITIONS GÉNÉRALES

### Surpoids/obésité :

Le surpoids est défini par un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> et l'obésité par un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

### Lymphœdème :

Le lymphœdème du membre supérieur est dû à un dysfonctionnement du système lymphatique entraînant une augmentation de volume d'un ou plusieurs segments du membre supérieur (bras, avant-bras, main). La « meilleure » définition est une différence volumétrique de 10 % par rapport au membre controlatéral [ARMER2005], mais pour des raisons pratiques et techniques, une différence périmétrique (circonférentielle) de 2 cm à un niveau au moins du bras ou de l'avant-bras permet de poser un diagnostic rapide en consultation. Le pli du coude étant le point 0, les mesures sont prises tous les 5 à 10 cm vers le poignet et vers l'épaule [VIGNES2009].

## INTRODUCTION

Les lymphœdèmes du membre supérieur après traitement d'un cancer du sein sont les plus fréquents en France. Leur principale complication est l'érysipèle ou dermohypodermite bactérienne non nécrosante (DHBNN) [DUPUY1999] (NP3). Il s'agit de la survenue brutale d'une fièvre élevée, avec frissons, suivie d'une rougeur du membre atteint avec augmentation de volume, de la chaleur locale, parfois accompagnées de douleurs. Le traitement, bien codifié selon les recommandations de la HAS<sup>19</sup>, repose sur l'amoxicilline (50 mg/kg en 3 prises par jour ; max : 6 g/j) ou la pristinamycine (1 g  $\times$  3 par jour) ou la clindamycine (600 mg  $\times$  3 par jour), pendant 7 jours. En cas de récurrences fréquentes, une antibioprophylaxie par pénicilline V orale (1 à 2 millions UI/jour selon le poids en 2 prises) ou benzyl-benzathine-pénicilline G (2,4 MUI IM toutes les 2 à 4 semaines) est nécessaire pendant une durée prolongée (non consensuelle). Par ailleurs, l'impact psychosocial négatif des lymphœdèmes est également bien documenté (avec notamment des signes d'anxiété, des syndromes dépressifs, des problèmes sexuels et sociaux) [FU2013] (NP3). Cela peut nécessiter une prise en soins spécifique.

D'autres problèmes associés (cordes axillaires, brides ou limitation de la mobilité de l'épaule) doivent faire l'objet d'une prise en soins spécifique.

---

<sup>19</sup> HAS. Synthèse de la recommandation de bonne pratique, Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes Février 2019 [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/fiche\\_de\\_synthese\\_infections\\_cutanees\\_mel.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/fiche_de_synthese_infections_cutanees_mel.pdf)

## SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

### 1. QUESTION 34

#### 1.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 28 janvier 2020 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur une 1<sup>ère</sup> équation de recherche large, et une seconde spécifique à l'axillary reverse mapping :

```
((cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumeur*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND (lymph node excision*[tiab] OR lymph node dissection* axillary[tiab] OR axillary dissection*[tiab] OR lymph node excision[MeSH Terms]) AND (lymphatic edema[tiab] OR lymphedema*[MeSH Terms] OR lymphedema*[tiab] OR lymphoedema*[tiab]) AND (prevention*[tiab] OR preventive* measure*[tiab] OR prevention and control[MeSH Terms]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2020/01/28"[PDAT]) AND (English[lang] OR French[lang])
```

```
((cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumeur*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND (lymph node excision*[tiab] OR lymph node dissection* axillary[tiab] OR axillary dissection*[tiab] OR lymph node excision[MeSH Terms]) AND (lymphatic edema[tiab] OR lymphedema*[MeSH Terms] OR lymphedema*[tiab] OR lymphoedema*[tiab]) AND ("Axillary Reverse Mapping" [tiab]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2020/01/28"[PDAT]) AND (English[lang] OR French[lang])
```

#### 1.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein ( $n \geq 30$ )
- Interventions : axillary reverse mapping (ARM), anastomose lymphoveineuse (ALV), mesures hygiénodététiques / activités physiques, drainage lymphatique manuel (DLM), compression médicale, conseils habituels de prévention
- Types d'études retenus : revues systématiques, essais randomisés contrôlés, études prospectives, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : taux de lymphœdème

#### 1.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 63 références issues de la 1<sup>ère</sup> équation de recherche bibliographique, 8 références ont été retenues. La seconde équation spécifique à l'axillary reverse mapping a permis de sélectionner 4 références. Par ailleurs, 16 références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées ou issues de la recherche bibliographique d'autres questions du projet ont été ajoutées. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 28 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

Par ailleurs, 5 références sont citées uniquement dans le préambule pour présenter le contexte. Ainsi, 33 références sont citées au total pour cette question.

### 2. QUESTION 35

#### 2.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 06 février 2020 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

((cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumour\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malign\*[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR carcinoma\*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH Terms])) AND ((lymphatic edema[tiab] OR lymphedema\*[MeSH Terms] OR lymphedema\*[tiab] OR lymphoedema\*[tiab]) AND (therapy\*[tiab] OR treatment\*[tiab] OR disease management\*[tiab])) AND ((Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR systematic[sb]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2020/02/06"[PDAT]) AND (English[lang] OR French[lang]))

Une seconde équation de recherche bibliographique spécifique à la chirurgie du lymphœdème été construite :

(lymphatic edema[tiab] OR lymphedema\*[MeSH Terms] OR lymphedema\*[tiab] OR lymphoedema\*[tiab]) AND ("surgical treatment"[tiab] OR liposuction[tiab] OR "lymphovenous anastomosis"[tiab] OR microsurgery[tiab] OR "lymph node transfer"[tiab] OR "lymph node transplantation"[tiab] OR excision[tiab]) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR systematic[sb]) AND ("2010/04/07"[PDAT] : "2020/04/07"[PDAT]) AND (English[lang] OR French[lang])

### 2.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein, avec un lymphœdème du membre supérieur (n ≥ 30)
- Interventions : physiothérapie décongestive complète, drainage lymphatique manuel, exercices physiques, compression médicale élastique, anastomose lymphoveineuse (ALV), transplantation de ganglions autologues
- Types d'études retenus : revues systématiques, essais randomisés contrôlés, études prospectives, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : réduction du volume du lymphœdème

### 2.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 311 références issues de la 1<sup>ère</sup> équation de recherche bibliographique, 16 références ont été retenues. La seconde équation spécifique à la chirurgie du lymphœdème a permis de sélectionner 5 références supplémentaires. Par ailleurs, 15 références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées ou issues de la recherche bibliographique d'autres questions du projet (notamment de la question précédente) ont été ajoutées. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 36 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

## QUESTION 34 : DANS LE CADRE DU GESTE AXILLAIRE, QUELLES SONT LES MESURES DE PREVENTION DU LYMPHŒDEME RECOMMANDEES ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Facteurs de risque, mesures préventives	Nombre d'études	Identifiant des études (1 <sup>er</sup> auteur année)
Surpoids, de l'obésité et des variations pondérales, activité physique	12	[AMMITZBOLL2019] [ASDOURIAN2017] [BAUMANN2018] [FERGUSON2016] [HELYER2010] [JAMMALLO2013] [MCNEELY 2010] [RIDNER2001] [SAGEN2009] [SCHMITZ2010] [STUIVER2015] [TEMUR2019]
Facteurs de risque habituels remis en cause	4	[ASDOURIAN2017] [CO2018] [FERGUSON2016] [SHOWALTER2013]
Reconstruction mammaire et risque de lymphœdème	1	[SIOTOS2018]
<b>Mesures préventives évaluées</b>		
Drainage lymphatique manuel (DLM), manchon	5	[DEVOOGDT2018] [LIANG2020] [OCHALEK2017] [OCHALEK2019] [STUIVER2015]
Techniques chirurgicales	9	[AGRAWAL2018] [BEEK2020] [BOCCARDO2014] [FAISAL2019] [FELDMAN2015] [HAN2016] [NOS2016] [OZMEN2019] [YUAN2019]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. En préambule

La fréquence du lymphœdème est estimée à 15-20 % après traitement du cancer du sein, soit environ une patiente sur 5. Le principal facteur de risque de survenue est le curage axillaire. Ainsi, il est moins élevé chez les patientes qui ont eu une biopsie des ganglions sentinelles (5,6 %) que chez celles qui ont eu un curage axillaire (19,9 %), d'après une revue systématique avec méta-analyse regroupant 70 études dont 30 prospectives [DISIPIO2013] (NP2). Il est bien établi aujourd'hui que l'association curage axillaire et radiothérapie axillaire (même si elle ne comprend pas les aires ganglionnaires axillaires) est un facteur de risque majeur du lymphœdème. Une récente étude de cohorte sur 1 815 patientes a montré que c'est plus le curage axillaire que la radiothérapie axillaire qui est associé au risque de développer un lymphœdème [NAOUM2020] (NP2).

D'autres facteurs de risque ont également été décrits, et n'ont pas été développés ci-après : un envahissement ganglionnaire axillaire (N+), la mastectomie, la prise de taxanes en adjuvant, ou encore la survenue d'une infection postopératoire [ASDOURIAN2017, JAMMALLO2013, SWAROOP2015] (NP2) [VIGNES2017] (NP4). Par ailleurs, l'absence de reconstruction mammaire (autologue, prothèse) semble également être un facteur de risque de survenue d'un lymphœdème [SIOTOS2018] (NP4). Enfin, il est important de noter que les cordes axillaires survenant dans les suites de la chirurgie n'apparaissent pas être un facteur de risque de lymphœdème [WARISS2017] (NP2).

Les principaux facteurs de risque modifiables de lymphœdème mentionnés dans cette synthèse sont le surpoids (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), l'obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), ou encore des variations de poids, ainsi que la diminution des activités sportives.

La revue de la littérature suivante a été menée afin de préciser les bénéfices de différentes mesures de prévention.

#### 2.2. Impact du surpoids, de l'obésité et des variations pondérales

Le Tableau 74 présente une synthèse des résultats des études ayant analysé l'effet de l'obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) et du surpoids ( $25$  kg/m<sup>2</sup>  $\leq$  IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) en préopératoire sur le risque de lymphœdème.

Concernant l'obésité, les trois études étaient concordantes et montraient une association significative entre l'obésité et le risque de lymphœdème : ce risque était augmenté d'un facteur allant de 2,9 à 3,6 comparé à des patientes avec un IMC  $\leq$  25 ou 30 kg/m<sup>2</sup> [JAMMALLO2013, RIDNER2011] (NP2) [HELYER2010] (NP4).

Concernant le surpoids, trois études sur les quatre retenues ont montré une augmentation significative du risque de lymphœdème [ASDOURIAN2017, SAGEN2009, FERGUSON2016, JAMMALLO2013] (NP2).

Par ailleurs, l'étude de Jammallo *et al.* a montré qu'une variation importante du poids en postopératoire (pertes ou gains cumulatifs de 4,5 kg par mois) était un facteur de risque indépendant de lymphœdème [JAMMALLO2013] (NP2).

**Tableau 74 : Synthèse des articles présentant des résultats sur le surpoids et l'obésité comme facteur de risque de de lymphœdème (analyse multivariée\*)**

Référence	Type d'étude	Effectif	Suivi médian postopératoire	OR/HR [IC95%]	p
<b>Surpoids IMC <math>\geq</math> 25 kg/m<sup>2</sup></b>					
ASDOURIAN2017 (NP2)	Cohorte	n = 327	27 mois	-	0,0404
FERGUSON2016 (NP2)	Cohorte	n = 760	2 ans	-	0,0236
SAGEN2009 (NP2)	Prospective	n = 204	2 ans	OR = 3,42 [1,45 -8,06]	<0,005
JAMMALLO2013 (NP2)	Prospective	n = 787	27 mois	-	0,409
<b>Obésité IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup></b>					
JAMMALLO2013 (NP2)	prospective	n = 787	27 mois	HR = 3,58 [1,66 -7,70]	0,001
HELYER2010 (NP4)	rétrospective	n = 137	20 mois	OR = 2,93 [1,03 -8,31]	0,003
RIDNER2011* (NP2)	prospective	138	30 mois	OR = 3,59 [1,42 -9,04]	0,007
<b>Variation du poids (pertes ou gains cumulatifs de 4,5 kg/mois <i>versus</i> poids préopératoire)</b>					
JAMMALLO2013 (NP2)	prospective	n = 787	-	HR = 1,97	< 0,0001

HR : hazard ratio ; IMC : indice de masse corporelle ; OR : odds ratio

\* Pas de précision dans l'étude RIDNER2011

## 2.3. Activités/exercices physiques (Tableau 75)

### 2.3.1 EXERCICES CONTRE RESISTANCE

Selon les quatre études retenues (trois études randomisées et une revue systématique Cochrane), la pratique d'exercices contre résistance réalisés de manière progressive, après traitement du cancer du sein, n'augmentait pas le risque de lymphœdème, par rapport à la situation sans activité physique ou avec une activité restreinte [AMMITZBOLL2019, SAGEN2009, SCHMITZ2010, STUIVER2015] (NP2).

Dans deux études, le risque de lymphœdème apparaissait même moins élevé dans le groupe qui pratiquait ces exercices par rapport au groupe témoin, sans différence significative toutefois (non significatif pour la revue Cochrane et test d'équivalence mais pas de test statistique de supériorité dans l'étude de Schmitz *et al.* qui montrait un taux de lymphœdème à 1 an de 11 % dans le groupe pratiquant l'haltérophilie par rapport à 17 % dans le groupe témoin) [SCHMITZ2010, STUIVER2015] (NP2).

Dans la revue systématique de Baumann *et al.*, les huit études randomisées intégrées suggéraient un potentiel effet préventif de l'exercice sur le risque de lymphœdème secondaire après traitement du cancer du sein. Trois études évaluaient l'effet des exercices contre résistance, et cinq études l'effet des exercices combinés (physiothérapie, drainage lymphatique manuel, étirements et/ou massage) [BAUMANN2018] (NP1).

### 2.3.2 EXERCICES DE MOBILISATION DE L'ÉPAULE - DEBUT PRECOCE *VERSUS* DIFFERE

Selon la méta-analyse de trois études randomisées intégrées dans la revue systématique Cochrane de Stuver *et al.*, le risque de développer un lymphœdème lorsque les exercices postopératoires de mobilisation de l'épaule étaient débutés précocement après la chirurgie n'était pas significativement plus élevé par rapport à un début

différé (à 1 semaine ou après retrait du drain), le risque relatif était de 1,69 [IC95% = 0,94-3,01], p = 0,08 (faible hétérogénéité entre les études) [STUIVER2015] (NP2).

Il faut néanmoins être attentif au risque de lymphorrhée persistante en cas de rééducation précoce : une autre revue systématique Cochrane a notamment montré que, bien que non significatif, le risque de sérome était plus élevé en cas d'exercices précoces *versus* différés (OR = 1,52 [IC95% = 0,82-2,82]) [MCNEELY2010] (NP2).

### 2.3.3 PROGRAMME DE GESTION AUTONOME (INFORMATIONS, EXERCICES PHYSIQUES ET AUTOMASSAGES)

L'étude randomisée contrôlée de Temur *et al.*, bien que réalisée chez un faible nombre de patientes (n = 61) ayant eu une chirurgie mammaire et un curage axillaire, a mis en évidence l'efficacité d'un programme de gestion autonome pour la prévention du lymphœdème (basé notamment sur l'information et la formation à réaliser des exercices et des automassages) : dans le groupe suivant ce programme, aucun lymphœdème n'est survenu, alors que 61,2 % des patientes dans le groupe contrôle en ont développé un (différence d'au moins 2 cm entre les 2 bras) (p = 0,000) [TEMUR2019] (NP2).

**Tableau 75 : Effet de l'activité physique sur le risque de lymphœdème**

Référence	Type d'étude	Effectif, suivi	Interventions évaluées	% de lymphœdème		p
				Groupe intervention	Groupe contrôle	
<b>Exercices contre résistance</b>						
SCHMITZ2010 (NP2)	Etude randomisée contrôlée	n = 134 avec chirurgie du sein et > 2 ganglions axillaires prélevés, suivi = 1 an	<b>Haltérophilie</b> (vs pas d'exercice)	11 %	17 %	p (équivalence) = 0,04
SAGEN2009 (NP2)	Etude randomisée contrôlée	n = 204 avec chirurgie du sein et CA, suivi = 2 ans	Pas de restriction des activités + programme <b>d'exercices contre résistance</b> modéré (vs restriction des activités)	13 %	13 %	
AMMITZBOLL 2019 (NP2)	Etude randomisée contrôlée	n = 158 avec chirurgie du sein et CA, suivi = 1 an	<b>Exercices contre résistance</b> (vs pas d'exercice)	22 %	18 %	NS
STUIVER2015 (NP2)	Revue systématique Cochrane	2 études randomisées (n = 358)	<b>Exercices contre résistance</b> (vs restriction des activités)	OR = 1,2 [0,5-2,9]		
STUIVER2015 (NP2)	Revue systématique Cochrane	2 études randomisées (n = 358)	<b>Exercices contre résistance</b> (vs restriction des activités)	RR = 0,58 [0,30-1,13]		0,11
<b>Autres exercices/programmes</b>						
STUIVER2015 (NP2)	Revue systématique Cochrane	3 études randomisées (n = 378)	<b>Exercices de mobilisation de l'épaule</b> : début précoce vs début différé	RR = 1,69 [0,94-3,01]		0,08
TEMUR2019 (NP2)	Étude randomisée contrôlée	n = 61 avec chirurgie du sein et CA, suivi = 6 mois	<b>Programme de gestion autonome</b> (notamment informations, et formation aux exercices et automassages) (vs pas de programme de prévention)	0 %	61,20 %	

CA : curage axillaire ; NS : non significatif ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif

## 2.4. Facteurs de risque remis en cause (habituels/anciens) (Tableau 76)

### 2.4.1 VOL EN AVION

Selon la revue systématique et méta-analyse de Co *et al.* (12 études), les voyages en avion n'apparaissent pas être un facteur de risque de lymphœdème ( $p = 0,80$ ) [CO2018] (NP2). Cette absence de lien a également été retrouvée dans trois autres études (qui ont également évalué le risque en fonction du nombre de vols ou de leur durée) [ASDOURIAN2017, FERGUSON2016, SHOWALTER2013] (NP2).

#### 2.4.2 PRELEVEMENTS SANGUINS, INJECTIONS, MESURE DE LA PRESSION ARTERIELLE SUR LE BRAS IPSILATERAL ET SAUNA

Aucune des trois études n'a mis en évidence de relation significative entre prélèvements sanguins, injections et prise de la pression artérielle sur le membre ipsilatéral au cancer et risque de développer un lymphœdème chez les patientes ayant eu un cancer du sein [ASDOURIAN2017, FERGUSON2016, SHOWALTER2013] (NP2).

**Tableau 76 : Synthèse des études présentant des résultats sur des conseils de prévention anciens et remis en cause**

Référence	Étude, Effectif	Conseils de prévention habituels				
		Vols en avion (nombre et durée)	Prélèvement sanguin	Injections	Mesure de la pression artérielle	Sauna
CO2018 (NP2)	Revue systématique avec méta-analyse (12 études)	NS	-	-	-	-
ASDOURIAN2017 (NP2)	Etude de cohorte (n = 327)	NS	NS	NS	-	-
SHOWALTER2013 (NP2)	Sous-analyse prospective de l'essai PAL (essai randomisé contrôlé, n = 295)	NS	NS	-	NS	OR = 5,77 [1,00-33,82] p = 0,05
FERGUSON2016 (NP2)	Etude de cohorte, n = 760, 3 041 mesures des volumes des 2 bras	NS	NS	NS	NS	-

NS : non significatif ; OR : odds ratio

Parmi les facteurs de risque anciens communément admis, seul l'usage du sauna a montré une augmentation significative du risque de lymphœdème (mais une seule étude, sur un effectif faible et à la limite de la significativité statistique,  $p = 0,05$ ) [SHOWALTER2013] (NP4).

#### 2.5. Reconstruction mammaire et risque de lymphœdème

Après mastectomie, la reconstruction mammaire (immédiate ou à distance, par prothèse ou lambeau autologue) a été associée à un moindre risque de lymphœdème ( $p < 0,001$ ), comparé aux patientes ayant été traitées par mastectomie seule ou traitement conservateur. En regroupant 19 études, la revue systématique et méta-analyse de Siotos *et al.* a poolé les résultats de 7 501 patientes au total (2 063 traitements chirurgicaux du sein) [SIOTOS2018] (NP4).

#### 2.6. Mesures préventives

##### 2.6.1 DRAINAGE LYMPHATIQUE MANUEL (DLM)

La revue systématique Cochrane de Stuver *et al.* a intégré quatre études randomisées contrôlées évaluant l'efficacité préventive du DLM (dont deux études également intégrées dans la revue systématique de Huang *et al.*, non présentée ici). Les résultats n'ont pas permis de mettre en évidence un effet préventif du DLM [STUIVER2015] (NP2).

De façon concordante, dans l'étude randomisée de Devoogdt *et al.*, le DLM ne semblait pas avoir d'effet préventif à court et long terme (5 ans) sur le développement d'un lymphœdème secondaire au cancer du sein [DEVOOGDT2018] (NP1).

Enfin, une récente méta-analyse ayant intégré 1 364 patientes issues de 4 essais (dont celui présenté ci-dessus), a également montré que cette technique n'était pas associée à une prévention à long terme du risque de lymphœdème (RR = 0,61 [IC95% = 0,29-1,26]) [LIANG2020] (NP1).

### 2.6.2 COMPRESSION ELASTIQUE (MANCHON) (TABLEAU 77)

La stratégie de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir une étude randomisée contrôlée évaluant le port d'un manchon (15-21 mmHg) en postopératoire, réalisée chez un faible nombre de patientes (n = 45) ayant eu un curage axillaire. À 1 an, le port du manchon avait permis une réduction significative ( $p < 0,001$ ) du volume de l'œdème par rapport au groupe témoin. Cette différence n'était pas retrouvée après 2 ans de suivi ( $p = 0,09$ ), néanmoins l'incidence du lymphœdème était de 15 % (3/20) dans le groupe avec manchon *versus* 28,6 % (6/21) sans manchon, et plusieurs paramètres de qualité de vie étaient significativement améliorés (fatigue, douleur, fonctions physiques, entre autres) [OCHALEK2017, OCHALEK2019] (NP2).

**Tableau 77 : Étude évaluant l'effet préventif du port du manchon en postopératoire, à 1 et 2 ans**

Référence	Effectif, suivi	Variation de l'œdème			% de patientes avec un lymphœdème (différence de volume de 10 %)	
		Groupe avec compression élastique	Groupe témoin	p	Groupe avec compression élastique	Groupe témoin
OCHALEK2017 (NP2)	n = 45 résultats à 1 an	- 67,6 mL	+ 114,5 mL	< 0,001	17,4 % (4/23)	27,3 % (6/22)
OCHALEK2019 (NP2)	n = 41 résultats à 2 ans	- 30 mL	+ 15,1 mL	0,09	15 % (3/20)	28,6 % (6/21)

## 2.7. Techniques chirurgicales

Tout d'abord, il convient de préciser que ces techniques sont peu ou pas pratiquées actuellement en France pour la prévention du lymphœdème.

### 2.7.1 GANGLION « SENTINELLE » DU BRAS : AXILLARY REVERSE MAPPING (ARM)

Cette technique vise à identifier le drainage lymphatique du bras afin de le préserver (cartographie inversée des ganglions axillaires / ganglion sentinelle inversé) lors d'un curage axillaire (CA) ou d'une procédure de ganglion sentinelle (GS).

L'analyse de la littérature a permis de retenir cinq études sur l'ARM : une revue systématique [HAN2016], trois études randomisées contrôlées plus récentes [BEEK2020] [FAISAL2019] [YUAN2019], et l'étude prospective SENTIBRAS [NOS2016]. Deux revues systématiques ont par ailleurs été identifiées (Gebruers *et al.* en 2016 et Ahmed *et al.* en 2016) mais n'ont pas été retenues car elles regroupaient moins d'études prospectives ou étaient redondantes avec celle de Han *et al.*.

#### 2.7.1.1 Faisabilité de l'ARM (Tableau 78)

D'après les trois études retenues, l'ARM a permis d'identifier le drainage lymphatique du bras dans 82,8 % à 100 % des cas [NOS2016, YUAN2019] (NP1) [HAN2016] (NP2) (Tableau 78).

**Tableau 78 : Taux d'identification du drainage lymphatique du bras grâce à l'ARM**

Type d'étude, Effectif	Taux d'identification	
	du drainage lymphatique du bras	du ganglion sentinelle du bras
HAN2016 (NP2) Revue systématique avec méta-analyse, n = 2 709	82,8 %	-
YUAN2019 (NP1) Étude randomisée, n = 543	97,4 %	83,2 %
NOS2016 (NP1) (SENTIBRAS) Étude prospective, multicentrique, n = 172	100 %	92 %



À noter que l'hétérogénéité inter-études dans la revue systématique et méta-analyse de Han *et al.* était importante pour ces 2 résultats ( $I^2 > 70\%$ ,  $p < 0,05$ ) [HAN2016] (NP2).

L'étude prospective, multicentrique SENTIBRAS de Nos *et al.*, en identifiant les ganglions du bras, a mis en évidence qu'environ 1/3 des ganglions dans l'aire habituelle du CA appartenaient au drainage lymphatique du bras. Par ailleurs, 31,4 % des patientes avaient au moins un ganglion du bras métastatique, confirmant la présence d'interconnexions entre le drainage du sein et celui du bras [NOS2016] (NP1).

### 2.7.1.2 Taux de lymphœdème avec l'ARM (Tableau 79)

Ce taux variait de 0 % à 27 % lorsque le CA était réalisé avec identification des ganglions du bras (ARM), et variait de 5,7 % à 32,3 % sans ARM [NOS2016, YUAN2019] (NP1) [BEEK2020, HAN2016] (NP2) [FAISAL2019] (NP3).

Le taux de lymphœdème était significativement plus faible dans le bras avec ARM dans une seule des trois études randomisées retenues [YUAN2019] (NP1) [BEEK2020] (NP2) [FAISAL2019] (NP3) (Tableau 79).

**Tableau 79 : Taux de lymphœdème après CA, avec ou sans ARM**

Référence	Type d'étude, n, suivi	Taux de lymphœdème		
		CA	CA avec ARM	p
YUAN2019 (NP1)	Étude randomisée contrôlée, n = 543 avec ARM et CA, n = 648 avec CA sans ARM, suivi médian : 37 mois	15,3 %	3,3 %	< 0,001
<i>Mesure volumétrique</i>				
BEEK2020 (NP2)	Étude randomisée contrôlée, n = 94, LO défini par une augmentation > 10 % du volume	à 6 mois : 21,4 % à 9 mois : 23,4 % à 1 an : 32,3 %	à 6 mois : 25,0 % à 9 mois : 9,1 % à 1 an : 23,5 %	NS NS NS
FAISAL2019 (NP3)	Étude randomisée contrôlée, n = 48, LO défini par une augmentation > 2 cm de la circonférence du bras, suivi : 6 mois	16,7 %	4,2 %	NS
HAN2016 (NP2)	Revue systématique avec méta-analyse, 13 études prospectives, suivi de 6 mois à 2 ans		CA avec ARM : 12,2 % GS avec ARM : 2,7 % CA ou GS avec ARM : 4,1 %	
NOS2016 (NP1)	Étude prospective, multicentrique, n = 172, suivi médian : 34 mois		27 %	

ARM : axillary reverse mapping ; CA : curage axillaire ; GS : ganglion sentinelle ; LO : lymphœdème ; NS : non significatif

À noter, dans l'étude de Beek *et al.*, le pourcentage de patientes portant un manchon à 2 ans de suivi était significativement plus faible dans le bras avec ARM (3 % *versus* 16,7 %,  $p = 0,066$ ) [BEEK2020] (NP2).

### 2.7.1.3 Taux de récurrence après CA avec ARM

Dans l'étude randomisée contrôlée de Yuan *et al.*, le taux de récurrence régionale après un suivi médian de 37 mois était comparable dans les 2 bras : avec ARM (1,4 %) *versus* le groupe témoin (1,2 %,  $p = 0,392$ ), tout comme le taux de récurrence locale et à distance [YUAN2019] (NP1).

## 2.7.2 ANASTOMOSES LYMPHOVEINEUSES (ALV) (TABLEAU 80)

Les anastomoses lymphoveineuses sont habituellement proposées pour traiter les lymphœdèmes des membres, primaires ou secondaires (essentiellement après traitement de cancer) et non pour la prévention du lymphœdème en France. L'analyse de la littérature a cependant permis de retenir 4 études évaluant cette technique pratiquée en prévention du lymphœdème et dans le même temps que la chirurgie carcinologique [OZMEN2019] (NP2) [AGRAWAL2018, BOCCARDO2014, FELDMAN2015] (NP3).

Succinctement, le taux de lymphœdème après réalisation d'une ALV était compris entre 3 % et 12,5 % (pour un suivi allant de 3 mois à près de 15 mois). La seule étude comparant ce taux après un CA avec ou sans ALV a montré que l'ALV permettait de réduire significativement le taux de lymphœdème (3 % *versus* 19 %,  $p = 0,001$ ) [OZMEN2019] (NP2).

**Tableau 80 : Taux de lymphœdème après CA avec réalisation anastomoses lymphoveineuses (ALV)**

Référence	Type d'étude, n, suivi	Taux de lymphœdème	Délai de survenue post-chirurgie
OZMEN2019 (NP2)	Série prospective, n = 74, obésité = 4 %, 17,55 ggl prélevés en moyenne ; suivi médian : 14,7 mois	3 % (vs 19 % dans le bras sans ALV n = 306, $p = 0,001$ )	-
BOCCARDO2014 (NP3)	n = 74, IMC = 24 ; 19 ggl prélevés en moyenne, suivi : 1 an	4,05 % (3/74)	8-12 mois
AGRAWAL2018 (NP3)	n = 35, IMC = 29,5 ; 20,1 ggl prélevés en moyenne ; 3 mois	5,7 % (2/35)	transitoire, disparition après le ttt conservateur
FELDMAN2015 (NP3)	n = 24, IMC = 28,7 ; 18 ggl prélevés en moyenne, RT = 62,5 % ; suivi moyen : 6 mois	12,5 %	-

ALV : anastomose lymphoveineuse ; CA : curage axillaire ; ggl : ganglions ; IMC : indice de masse corporelle ; RT : radiothérapie ; ttt : traitement

### 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

#### Contrôle du poids

L'obésité est un facteur de risque significatif de développer un lymphœdème : elle multiplie par 2,9 à 3,6 fois le risque de lymphœdème (NP2). Dans trois études sur quatre, le surpoids est également un facteur de risque significatif de lymphœdème (NP2). Les variations de poids (pertes ou gains cumulatifs de 4,5 kg par mois) sont aussi à prendre en compte (NP2).

#### Activités physiques

Pratiquer des activités physiques sans restriction médicale, à la condition qu'elles soient encadrées, progressives, guidées par le ressenti des patientes, n'apparaît pas augmenter le risque de lymphœdème (NP2). Deux études suggèrent une tendance à la réduction du risque de lymphœdème dans le groupe pratiquant des exercices contre résistance par rapport au groupe témoin, sans différence significative toutefois (NP2).

#### Conseils de prévention remis en cause

Les voyages en avion (quels que soient leur nombre et leur durée), les prélèvements sanguins, les injections et la mesure de la pression artérielle sur le bras ipsilatéral n'apparaissent pas être des facteurs de risque de lymphœdème chez les patientes traitées pour cancer du sein (NP2).

#### Drainages lymphatiques manuels

Selon une méta-analyse d'essais randomisés les drainages lymphatiques manuels n'ont pas d'effet préventif sur le développement d'un lymphœdème secondaire au cancer du sein (NP1).

#### Compression médicale élastique (manchon, 15-21 mmHg)

Les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure (une seule étude, sur un faible effectif).

#### Techniques chirurgicales

L'identification des ganglions du bras (Axillary Reverse Mapping) et les anastomoses lymphoveineuses sont des techniques encore en cours d'investigation et sont très peu ou pas pratiquées en France.

## 4. RECOMMANDATIONS

Seul le contrôle du poids est recommandé pour prévenir le lymphœdème (**Grade B**). Il n'existe pas d'autres facteurs préventifs avérés.

Les drainages lymphatiques manuels ne sont pas recommandés en prévention du lymphœdème (**Grade A**).

Les conseils de prévention « classiques » délivrés après chirurgie axillaire (procédure du ganglion sentinelle ou curage axillaire) ne sont plus d'actualité. Il n'y a pas de contre-indication à :

- réaliser un prélèvement sanguin ou une injection intraveineuse, une mesure de la pression artérielle ou un vol en avion (**Grade B**) ;
- poursuivre les activités de la vie quotidienne, y compris le port de charge (**Avis d'experts**).

Il n'est pas recommandé de limiter l'activité physique (**Grade B**).

## QUESTION 35 : LORS DE LA SURVENUE D'UN LYMPHŒDEME DU MEMBRE SUPERIEUR, QUELS TRAITEMENTS METTRE EVENTUELLEMENT EN PLACE ?

### 1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Traitements/mesures évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Physiothérapie décongestive complète	22	[BERGMANN2014] [CHEVILLE2003] [DAYES2013] [DEVOOGDT2010] [EZZO2015] [JEFFS2018] [LASINSKI2012] [LI2016] [LIANG2020] [OCHALEK2015] [PARK2017] [PARTSCH2006] [PASYAR2019] [QUERE2014] [SHAO2014] [SZUBA2002] [TAMBOUR2018] [TORRESLACOMBA2010] [TRAN2017] [VIGNES2007] [VIGNES2011] [VIGNES2013]
Perte de poids	1	[SHAW2007]
Autres modalités de traitement symptomatique	3	[CHEN2019] [LI2016] [RODRICK2014]
Chirurgie du lymphœdème	11	[BURNIER2017] [CORMIER2012] [DEMIRI2018] [FORTE2019] [FORTE2019A] [OZTURK2016] [SCAGLIONI2017] [SCHAVERIEN2019] [SHARKEY2016] [VIGNES2013A] [YAMADA1969]

### 2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 2.1. Physiothérapie décongestive complète

La physiothérapie décongestive complète (ou combinée) associe plusieurs modalités et comporte 2 phases, détaillées dans le Tableau 81 ci-dessous. L'élément majeur de cette combinaison est le bandage monotype (= un seul type de bandes) peu élastique réalisé avec des bandes à allongement court < 100 % [PARTSCH2006] (NP4). Les autres types de bandages, en particulier élastiques, ne sont pas recommandés par la HAS en raison d'un service rendu insuffisant<sup>20, 21</sup>.

Tableau 81 : Les 2 phases de la physiothérapie décongestive complète (selon [CHEVILLE2003])

Phase 1 : traitement intensif Objectif = réduction du volume	Phase 2 : traitement d'entretien Objectif = maintien du volume
Bandages monotypes peu élastiques, 24h/24	Compression élastique (manchon), la journée
Exercices sous bandages	Bandages monotypes peu élastiques, la nuit
Drainages lymphatiques manuels (DLM)	Exercices sous bandages
Soins de peau	Soins de peau
	Drainages lymphatiques manuels (DLM), si nécessaire

Les résultats des études évaluant la réduction du volume du lymphœdème grâce à la physiothérapie décongestive complète sont présentés dans le Tableau 82.

#### 2.1.1 ÉVALUATION DE LA PHYSIOTHERAPIE DECONGESTIVE COMPLETE (2 PHASES) (TABLEAU 82)

<sup>20</sup> HAS. Avis de la CNEDiMTS 14 janvier 2020 [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/avis\\_bandes\\_allongement\\_long\\_dm\\_eval\\_244.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/avis_bandes_allongement_long_dm_eval_244.pdf)

<sup>21</sup> HAS. Fiche Bon Usage des Technologies de Santé (BUTS). La compression médicale dans les affections veineuses chroniques, décembre 2010. <https://www.has-sante.fr>

Plusieurs revues systématiques ont confirmé l'intérêt de la physiothérapie décongestive complète, montrant une réduction du volume du lymphœdème allant de - 21 % à - 56 % :

- la revue systématique de Jeffs *et al.* (3 études sur la physiothérapie décongestive complète), se limitait à l'évaluation de l'efficacité de cette thérapie chez des patientes traitées pour un lymphœdème évoluant depuis moins de 1 an [JEFFS2018] (NP3) ;
- la revue systématique de Lasinski *et al.* intégrait 26 études individuelles et 14 revues, publiées entre 2004 et 2010 [LASINSKI2012] (NP3) ;
- la revue systématique de Devoogdt *et al.* a synthétisé les données de la littérature sur les effets des différentes modalités de la physiothérapie sur le lymphœdème, seules ou combinées. Seule la physiothérapie complète était efficace, avec une réduction du volume de - 21 % à - 56 % (2 études), variant suivant les modes de calcul. Les données n'étaient pas suffisantes ou assez robustes pour se prononcer sur l'efficacité des différentes composantes : drainage lymphatique manuel, soins de peau, exercices physiques ou compression élastique [DEVOOGDT2010] (NP3). Cependant, pour les lymphœdèmes évoluant depuis moins de 1 an, le port d'une compression élastique (manchon) de pression 30-40 mmHg, était comparable à 1 an, en termes de réduction volumétrique, avec la physiothérapie complète décongestive (différence de 26 mL). Dans cette étude, pour 41,7 % des patientes, le volume initial du lymphœdème était inférieur à 20 % [DAYES2013] (NP1).

L'étude POLIT, prospective et multicentrique de Quéré *et al.* a également mis en évidence une réduction du volume du lymphœdème après physiothérapie décongestive complète, avec au total une réduction du volume du lymphœdème atteignant - 21,3 %. Cette étude a été réalisée chez 184 patientes présentant un lymphœdème du membre supérieur dont 178 secondaires à un cancer du sein [QUERE2014] (NP2).

Cette étude POLIT, ainsi que l'étude de Vignes *et al.*, ont mis en évidence une ré-augmentation du volume durant la phase d'entretien de :

- + 17,8 % (phase d'entretien de 6 mois) dans l'étude POLIT [QUERE2014] (NP2) ;
- + 13 % (phase d'entretien de 1 an) dans l'étude de Vignes *et al.*, menée chez 537 patientes [VIGNES2007] (NP2).

### **2.1.2 ÉVALUATION DU TRAITEMENT DECONGESTIF INTENSIF (1ERE PHASE) (TABLEAU 82)**

#### **2.1.2.1 Efficacité du traitement**

Selon deux études prospectives, la réduction du volume du lymphœdème après le traitement intensif allait de - 33,2 % (1 à 3 semaines de traitement) [QUERE2014] (NP2) à - 38,6 % (11 jours de traitement,  $p < 0,0001$  versus volume initial) [VIGNES2007] (NP2).

#### **2.1.2.2 Durée du traitement intensif**

L'étude de Vignes *et al.* a montré que 11 jours de traitement intensif permettaient de réduire de façon significativement plus importante le volume du lymphœdème (- 33 %) par rapport à 4 jours seulement (- 21 %,  $p < 0,0001$ ). À 4 jours, les patientes n'avaient atteint que 63 % de la réduction totale effective du volume de leur lymphœdème constatée à 11 jours. Seul un délai de plus de 2 ans entre la chirurgie et la survenue du lymphœdème était prédictif d'une réduction du volume  $\geq 75$  % dès la 1<sup>ère</sup> semaine du traitement intensif. Cette étude prospective a été réalisée dans un centre spécialisé en lymphologie, chez 129 patientes ayant toutes eu un curage axillaire [VIGNES2013] (NP2).

**Tableau 82 : Résultats des études évaluant la réduction du volume du lymphœdème après physiothérapie décongestive complète**

Référence	Type d'étude, Effectif	% de réduction du volume du lymphœdème (durée de traitement)		
		Traitement intensif	Traitement d'entretien	Physiothérapie décongestive complète, 2 phases
JEFFS2018 (NP3)	Revue systématique, 3 études, n = 139 ; lymphœdème de stade précoce (traitement 1 an maximum après la survenue des symptômes ou durée moyenne du gonflement < 9 mois)			- 28 % à - 47 %
DEVOOGDT2010 (NP3)	Revue systématique, 2 études, n = 92			- 21 % à - 56 % (4 semaines)
DAYES2013 (NP1)	Étude randomisée, n = 103			à 6 semaines : - 29 % (vs - 22,6 % pour la compression élastique seule, NS) à 1 an : NS vs la compression élastique seule
QUERE2014 (NP2)	Étude prospective, multicentrique, résultats des n = 184 patientes avec un lymphœdème du membre supérieur (n = 178 suite à un cancer du sein)	- 33,2 % (1 à 3 semaines)	17,8 % (6 mois)	- 21,3 %
VIGNES2007 (NP2)	Étude prospective, monocentrique, n = 537	- 38,6 % (11 jours), p < 0,0001 vs avant traitement	13 % (1 an)	
<b>Durée de la phase intensive</b>				
VIGNES2013 (NP2)	Étude prospective, n = 129	11 jours : -33 % 4 jours : -21 % (p < 0,0001)		

NS : non significatif

### 2.1.2.3 Bénéfice du drainage lymphatique manuel (DLM)

Le DLM est fréquemment utilisé dans le cadre d'un traitement décongestif complet. Pour évaluer son intérêt, quatre références ont été retenues : une revue Cochrane et trois études randomisées. Il est à noter que plusieurs méthodes de DLM existent et qu'aucun article ne les compare entre elles.

La revue Cochrane de Ezzo *et al.* a intégré 6 essais ayant évalué l'efficacité du DLM pour le traitement du lymphœdème après traitement d'un cancer du sein. Les résultats sont présentés dans le Tableau 83.

**Tableau 83 : Réduction du volume du lymphœdème après différents traitements avec ou sans DLM [EZZO2015] [TAMBOUR2018] [BERGMANN2014]**

Référence et type d'étude	Interventions comparées	Nombre d'études, n, suivi	Différence de réduction du volume du lymphœdème	
EZZO2015 (NP2) Revue systématique Cochrane (6 études)	DLM + physiothérapie standard vs physiothérapie standard	1, n = 42, à 3 mois	NS	
	DLM + bandages de compression vs bandages de compression	2, n = 83	<u>en réduction de volume</u> : NS (mais à la limite de significativité p = 0,06) <u>en % de réduction</u> : réduction supplémentaire de 7,11 % dans le groupe DLM (p = 0,009)	
	DLM + thérapie compressive vs traitement non DLM + thérapie compressive	DLM + manchon vs manchon + compression pneumatique (n = 24)	3 études, trop hétérogènes pour être poolées : DLM + manchon vs manchon + drainage lymphatique simple auto-administré (n = 31)	Différence moyenne = 47 mL, p = 0,004 en faveur du groupe DLM
		DLM + bandages de compression vs drainage lymphatique simple auto-administré DLM + bandages de compression (n = 28)		NS pour le % de réduction de volume
TAMBOUR2018 (NP1) Etude randomisée, multicentrique	Physiothérapie décongestive complète avec DLM vs sans DLM	n = 73, 7 mois de suivi (environ 4 semaines de traitement + 6 mois de suivi)	Différence de réduction de volume avec vs sans DLM : 4,2 %, NS - avec DLM : - 31,4 % - sans DLM : - 35,6 %	
BERGMANN2014 (NP2) Etude randomisée	Physiothérapie décongestive (1 <sup>ère</sup> phase) avec DLM vs sans DLM	n = 57, durée du traitement intensif = 24 j	Différence de réduction de volume : - avec DLM : - 14,5 % - sans DLM : - 15,5 % p = 0,787	

DLM : drainage lymphatique manuel ; NS : non significatif

La revue Cochrane a suggéré que le DLM pouvait apporter un bénéfice supplémentaire aux bandages de compression pour réduire le volume (réduction du volume de 7 % en plus), notamment pour les petits volumes. Par ailleurs, les symptômes tels que la douleur et les sensations de lourdeur ont été réduits significativement dans les 2 groupes par rapport à l'inclusion, mais sans différence entre les groupes : 60 % à 80 % des patientes indiquaient une amélioration, quel que soit le traitement reçu. Il est à noter que les essais inclus étaient de petite taille (24 à 45 patientes) [EZZO2015] (NP2).

Également, l'étude randomisée de Tambour *et al.* suggérait que la physiothérapie décongestive complète (soins de peau, bandages, exercices physiques) avait une efficacité comparable en termes de réduction du volume du lymphœdème, qu'elle soit associée ou non au DLM. Pour information, à 7 mois de suivi, la réduction du volume du lymphœdème atteignait - 31,4 % avec traitement complet avec DLM et - 35,6 % sans DLM [TAMBOUR2018] (NP1). Ces mêmes conclusions étaient notées dans une autre étude randomisée (à la fin de la 1<sup>ère</sup> phase, réduction du volume du lymphœdème : - 14,5 % avec DLM et - 15,5 % sans DLM, p = 0,787) [BERGMANN2014] (NP2).

Dans une étude prospective randomisée associant les DLM, les massages de la cicatrice et les exercices de stretching, la fréquence de lymphœdème à 1 an était significativement réduite dans le groupe traitement (7 % versus 25 %, p = 0,01 ; RR = 0,28 [IC95% = 0,10-0,79]). Il est toutefois difficile d'attribuer le bénéfice spécifique à chaque composante du traitement. Cette étude a été réalisée chez 116 patientes atteintes d'un cancer du sein et ayant eu un curage axillaire, avec un suivi relativement court (un an) [TORRESLACOMBA2010] (NP1).

Enfin, une récente méta-analyse ayant regroupé 338 patientes de 8 essais a montré que comparé à d'autres traitements (bandages de compression, physiothérapie, drainage lymphatique simple), le DLM seul ne permettait pas une amélioration significative du lymphœdème (différence de taille poolée = -0,09 [IC95% = - 0,85-0,67]). Il est à noter que tous les autres types de traitement étaient mélangés dans cette méta-analyse [LIANG2020] (NP1).

Le groupe de travail ajoute que les DLM peuvent être utiles dans les lymphœdèmes du sein et du thorax, en association avec le traitement des cicatrices et avec la rééducation du complexe de l'épaule.

### 2.1.2.4 Intérêt d'un programme d'exercices physiques

Selon une étude randomisée, après 4 semaines d'intervention, un programme d'exercices physiques complexes encadrés (exercices aérobies et exercices contre résistance, 1 h/jour, 5 fois/semaine) permettait une amélioration de la mobilité de l'épaule et une diminution de la douleur significativement plus importantes comparé à un traitement par physiothérapie décongestive conventionnelle (compression pneumatique, DLM, soins de peau et bandages monotypes peu élastiques) ( $p < 0,05$ ). Cette étude a été réalisée chez 69 patientes ayant un lymphœdème du membre supérieur secondaire à leur cancer du sein [PARK2017] (NP1).

Également, une étude randomisée menée chez 40 patientes a montré qu'un programme de 8 semaines de yoga permettait d'améliorer significativement le bien-être physique et émotionnel évalué selon le questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 ( $p < 0,05$ ), sans toutefois affecter le volume du lymphœdème [PASYAR2019] (NP2).

### 2.1.2.5 Maintien du volume lors de la phase d'entretien : efficacité du port d'une compression médicale élastique (manchon) et des bandages monotypes peu élastiques

Une étude observationnelle prospective incluant 682 patientes atteintes de lymphœdème après traitement du cancer du sein a montré que le maintien du volume du lymphœdème après traitement intensif était significativement associé au port de la compression élastique la journée et à la réalisation régulière (au moins 3 fois/semaine) la nuit de bandages monotypes peu élastiques (HR = 0,53 [IC95% = 0,34-0,82],  $p = 0,004$ ). L'échec du traitement d'entretien après la phase intensive était défini par une reprise de 50 % du volume perdu lors de la phase intensive. En revanche, la pratique de drainage lymphatique manuel n'apportait pas de bénéfice supplémentaire [VIGNES2011] (NP2). Le groupe de travail précise que l'apprentissage des auto-bandages nécessaires pendant la phase d'entretien est fait lors d'ateliers dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) autorisé par l'ARS<sup>22</sup>.

De façon concordante, une étude rétrospective a montré que la réduction du volume du lymphœdème obtenue pendant la phase intensive a été maintenue durant les 5 années de la phase d'entretien, qui consistait au port d'un manchon de classe II durant la journée, des soins de peau et un programme individualisé d'exercices physiques ( $n = 40$ ). En revanche, les patientes n'ayant pas respecté la physiothérapie décongestive recommandée ( $n = 20$ ) ont eu une aggravation de leur lymphœdème : le volume a augmenté de 14 % durant les 5 années de suivi, et était donc plus prononcé qu'avant le début de la thérapie. Cette étude a été réalisée chez des patientes ayant eu une mastectomie [OCHALEK2015] (NP4).

Pour information, il existe 3 classes de manchon (classe II : 15 à 20 mmHg ; classe III : 20 à 36 mmHg ; classe IV : > 36 mmHg). Dans la gestion des lymphœdèmes, il est nécessaire d'utiliser la pression maximale tolérée<sup>23</sup>.

## 2.2. Perte de poids

L'étude randomisée de Shaw *et al.* a montré une corrélation significative entre perte de poids et réduction du volume du lymphœdème (coefficient de corrélation = 0,423,  $p = 0,002$ ) après 24 semaines de régime (hypolipidique ou hypocalorique ; perte de poids moyenne : - 2,6 kg et - 4 kg, respectivement). Cette étude a été menée sur un faible effectif de patientes en surpoids ou obèses (IMC moyen > 25 kg/m<sup>2</sup>) avec un lymphœdème secondaire au cancer du sein ( $n = 64$ ) [SHAW2007] (NP2).

## 2.3. Autres techniques symptomatiques complémentaires ou alternatives évaluées

### 2.3.1 COMPRESSION PNEUMATIQUE INTERMITTENTE (OU PRESSOTHERAPIE PNEUMATIQUE)

Si cette technique semble efficace initialement, éventuellement associée aux bandages monotypes peu élastiques, le volume du lymphœdème semble ré-augmenter lorsque le traitement est interrompu ( $n = 5$ , augmentation du volume du bras de 35 mL) [SZUBA2002] (NP2). Dans une revue systématique d'études

<sup>22</sup> Vignes S, Arrault M. Prise en charge des patients atteints de lymphœdème. In: Education thérapeutique – Prévention et maladies chroniques. Simon D, Traynard PY, Bourdillon F, Grimaldi A, eds. Elsevier Masson, Issy les Moulineaux, 2013.

<sup>23</sup> [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche\\_de\\_bon\\_usage\\_-\\_compression\\_medicale\\_dans\\_les\\_affections\\_veineuses\\_chroniques\\_2010-12-16\\_11-04-22\\_128.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_dans_les_affections_veineuses_chroniques_2010-12-16_11-04-22_128.pdf)



randomisées avec méta-analyse de 2014, la compression pneumatique intermittente n'apportait pas de bénéfice supplémentaire en association avec le traitement habituel du lymphœdème (physiothérapie décongestive complète) (RR = 4,51 [7,01-16,03] ; p = 0,44). À noter que l'hétérogénéité entre les études était élevée ( $I^2 = 85\%$ ) [SHAO2014] (NP2). Une revue canadienne réalisée en 2017 aboutissait également à la conclusion d'une absence de bénéfice additionnel de la compression pneumatique intermittente en complément de la physiothérapie décongestive complète [TRAN2017] (NP3).

### 2.3.2 AUTRES TECHNIQUES ALTERNATIVES

Ces dernières comprennent le laser basse énergie, l'endermologie, l'oxygénothérapie hyperbare, la balnéothérapie, l'acupuncture, les rubans adhésifs élastiques (kinésio-tape), la stimulation électrique à haut voltage, les ultrasons, la stimulation lymphatique électrique et la diathermie. Le groupe de travail précise que ces techniques ne sont pas ou marginalement pratiquées en France.

Deux revues systématiques [LI2016, RODRICK2014] (NP3) réalisées sur ces techniques alternatives ou complémentaires ont montré qu'elles n'avaient pas fait l'objet d'évaluations suffisantes avec une méthodologie rigoureuse ou n'avaient pas d'efficacité prouvée pour pouvoir être recommandées dans le traitement du lymphœdème, en dehors d'essais cliniques, excepté deux techniques qui seraient susceptibles d'être efficaces [RODRICK2014] (NP3) : le laser basse énergie et le kinésio-tape. Ce dernier est basé sur la mise en place de rubans adhésifs élastiques dans le territoire touché par le lymphœdème en exerçant une traction sur la peau.

Concernant le laser basse énergie, une méta-analyse réalisée à partir de 6 essais contrôlés randomisés évaluant spécifiquement cette technique (n > 200 patientes avec un lymphœdème secondaire au cancer du sein) a montré qu'il n'y avait pas de différence significative par rapport au traitement standard [CHEN2019] (NP2).

Par ailleurs, le groupe de travail précise que les veinotoniques n'ont pas montré d'utilité dans la réduction ou la stabilisation des lymphœdèmes, et que les diurétiques sont proscrits.

## 2.4. Chirurgie du lymphœdème du membre supérieur

Le groupe de travail rappelle que le traitement des lymphœdèmes est avant tout symptomatique. L'objectif principal de la chirurgie est d'essayer d'obtenir une amélioration majeure voire une « guérison ». De nombreuses techniques chirurgicales ont été proposées comportant deux stratégies différentes :

- la première consiste à enlever le tissu lymphœdémateux, appelée chirurgie de résection ;
- la seconde est destinée à « réparer » le système lymphatique lésé, appelée chirurgie lymphatique, ou parfois de reconstruction.

D'autres objectifs seraient aussi de diminuer le risque d'érysipèles mais également d'améliorer la qualité de vie des patientes.

### 2.4.1 CHIRURGIE DE RESECTION

Hormis pour les lymphœdèmes génitaux de l'homme et de la femme d'origine primaire ou secondaire (essentiellement après traitement de cancers pelviens), il n'y a plus à l'heure actuelle d'indications pour ce type de chirurgie. Cependant, une chirurgie de résection a été proposée pour réduire les lymphœdèmes très volumineux ou après physiothérapie complète décongestive pour enlever l'excédent cutané persistant après une réduction volumétrique majeure ; elle n'occasionne pas de complications particulières et peut être répétée à plusieurs reprises. Elle facilite la réalisation des bandages et le port de la compression élastique qui doivent être poursuivis au long cours, la chirurgie n'étant qu'un outil thérapeutique supplémentaire [SCHAVERIEN2019] (NP3).

### 2.4.2 CHIRURGIES LYMPHATIQUES

De nombreuses techniques chirurgicales ont été proposées pour traiter les lymphœdèmes afin d'essayer de rétablir un système et une fonction lymphatiques les plus proches du fonctionnement physiologique « normal ».

Ces chirurgies sont pratiquées depuis de nombreuses années avec des procédures parfois différentes, des évaluations variables, des résultats discordants et des indications qui sont difficiles à poser.

### 2.4.2.1 Les anastomoses lymphoveineuses (ALV)

Principales techniques chirurgicales pratiquées sur le système lymphatique dans le monde, ces techniques ne sont pas encore très développées en France. Ce type de chirurgie est basé sur l'existence physiologique d'anastomoses lymphoveineuses dans les lymphœdèmes, mises en évidence par lymphangiographie directe [YAMADA1969]. Les ALV ont été proposées dans les lymphœdèmes primaires et secondaires des membres supérieurs et inférieurs avant la survenue de complications infectieuses et le plus tôt possible dans l'évolution avant que la fibrose cutanée soit importante.

Les revues systématiques réalisées montrent globalement une réduction volumétrique dans les études incluses mais les résultats sont relativement hétérogènes : si la majorité des études incluses rapportent des réductions de volume ou de circonférence, ces dernières sont très variables (allant de 2 % à 59,3 % de réduction dans la revue de Cormier *et al.*) [CORMIER2012, SCAGLIONI2017] (NP3). Selon la revue systématique de Burnier *et al.*, l'utilisation du vert d'indocyanine en vue de la réalisation d'ALV semble présenter un intérêt pour la détection du drainage lymphatique et le bilan postopératoire. L'importance du reflux dermique du vert d'indocyanine serait un reflet de la sévérité du lymphœdème [BURNIER2017] (NP2). Par ailleurs, une revue systématique a rapporté une réduction marquée de l'incidence des infections en postopératoire *versus* préopératoire pour les 9 études incluses [SHARKEY2017] (NP3).

### 2.4.2.2 La transplantation de ganglions autologues

L'objectif principal de cette technique est de remplacer les ganglions détruits ou enlevés pour retrouver une fonction lymphatique proche de la normale, le site donneur pouvant être cervical, axillaire ou inguinal. Malgré un certain engouement actuel pour cette technique, il existe peu de publications de qualité méthodologique rigoureuse avec en particulier une évaluation objective de l'évolution volumétrique. Ces données ne permettent donc pas d'évaluer l'intérêt de cette technique afin de définir ses éventuelles indications. Citons néanmoins deux revues systématiques :

- celle d'Ozturk *et al.* qui a montré une amélioration du lymphœdème pour une majorité de patientes (86 % avec la mesure de la circonférence et 91 % avec une évaluation volumétrique), ces résultats devant être considérés avec précaution du fait de la très grande hétérogénéité entre les études et de l'absence de mesure standardisée objective [OZTURK2016] (NP3) ;
- celle de Forte *et al.* qui a également montré de bons résultats du transfert pédiculé de l'épiploon, mais avec les mêmes limites méthodologiques [FORTE2019] (NP3).

De plus, il existe un risque certain d'inductions de complications en particulier de lymphœdèmes dans le territoire donneur mais aussi de lymphocèle, d'hydrocèle ou d'hypoesthésie locale [VIGNES2013A] (NP2). Ainsi, selon une revue systématique incluant 189 patientes avec un lymphœdème lié au cancer du sein, le taux de lymphœdème au site donneur (inguinal) s'élevait à 1,6 %, après un suivi médian de 38 mois, la complication la plus fréquente étant le lymphocèle (4,2 %) [DEMIRI2018] (NP2).

### 2.4.2.3 La liposuction

La liposuction a pour objectif d'enlever les tissus lymphœdémateux sous-cutanés par aspiration. La condition essentielle pour réaliser cette technique est que le lymphœdème soit exclusivement adipeux sans composante liquidienne (absence de signe du godet). En postopératoire immédiat, un bandage monotype peu élastique doit être mis en place puis remplacé par une compression élastique.

Une revue systématique de la littérature regroupant 13 études menées pour la plupart chez des patientes avec un lymphœdème du membre supérieur après traitement du cancer du sein, évoluant en moyenne depuis 7 à 11 ans a montré de bons résultats : globalement, il y a eu une réduction complète du lymphœdème dans le membre affecté, et cette réduction débutait dès 3 mois après la chirurgie et était maintenue tout au long de la thérapie compressive [FORTE2019A] (NP2).

Le groupe de travail ajoute que, en pratique, cette technique ne s'est pas largement répandue, notamment en raison de la contrainte majeure que représente le port permanent et au long cours de la compression élastique (y compris la nuit) pour maintenir le bénéfice chirurgical.

### 3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

#### Physiothérapie décongestive complète

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de cette thérapie, avec une réduction du volume du lymphœdème allant de - 21 % à - 56 % (NP2). Le groupe de travail précise que l'élément majeur de cette combinaison est le bandage monotype (= un seul type de bande) peu élastique réalisé avec des bandes à allongement court < 100 %.

- la première phase, intensive, destinée à réduire le volume du lymphœdème, est basée sur l'association de bandages monotypes peu élastiques (réalisés avec des bandes à allongement court < 100 %), de drainages lymphatiques manuels, d'exercices sous bandages et de soins de peau. Selon une étude, 11 jours de traitement intensif permettent de réduire de façon significativement plus importante le volume du lymphœdème (- 33 %) que 4 jours seulement (- 21 %) (NP2) ;
- la seconde phase, d'entretien, qui vise à maintenir le volume réduit à long terme, associe le port d'une compression élastique (manchon) la journée, la réalisation de bandages monotypes peu élastiques la nuit, des soins de peau (hydratation) et, lorsque cela est nécessaire, des drainages lymphatiques manuels. Cette phase d'entretien, à long terme, est très importante : le port d'une compression élastique la journée, associé à la réalisation de bandages réguliers la nuit et à la pratique d'exercices physiques, permettent la stabilisation du volume du lymphœdème de façon prolongée (NP2). Plus l'observance du traitement compressif est bonne, plus la stabilité (voire la réduction) du volume du lymphœdème est maintenue durablement (NP4).

#### Compression élastique pour les lymphœdèmes évoluant depuis moins de 1 an, ou de petit volume (< 20 % par rapport au membre controlatéral)

Pour ces lymphœdèmes, le port d'une compression élastique (manchon) seul, sans phase intense donc, permet d'atteindre une réduction volumétrique à 1 an comparable à celle obtenue après physiothérapie complète décongestive (NP1).

#### Bénéfice du drainage lymphatique manuel (DLM)

Une méta-analyse d'essais randomisés, deux revues systématiques et une étude comparative suggèrent qu'associer le DLM aux autres mesures de la physiothérapie décongestive complète n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes de réduction de volume du lymphœdème (NP1).

Cependant le groupe de travail précise que le DLM pourrait être utile en association avec les bandages sur les petits lymphœdèmes en phase de réduction et facultatif lors de la phase d'entretien. Également, il pourrait être utile en association avec le traitement des cicatrices et avec la rééducation du complexe de l'épaule pour les lymphœdèmes du sein et du thorax.

#### Perte de poids

Selon une étude randomisée, la perte de poids est significativement corrélée à la réduction du volume du lymphœdème chez des patientes en surpoids ou obèses (NP2).

#### Chirurgie du lymphœdème du membre supérieur

Malgré leur développement, ces techniques de microchirurgie sont encore insuffisamment évaluées, dans des études méthodologiquement rigoureuses avec une évaluation standardisée de la réduction du volume du lymphœdème, et sont très peu pratiquées en France.

Les anastomoses lymphoveineuses, proposées le plus tôt possible dans l'évolution du lymphœdème, permettent globalement une réduction volumétrique, mais avec des résultats relativement hétérogènes (NP3). La

transplantation de ganglions autologues montre également de bons résultats, dans des études dont la méthodologie est médiocre toutefois, mais le risque de complications associées n'est pas nul (NP3). Enfin, pour les lymphœdèmes évoluant depuis plusieurs années, la liposuction semble efficace en termes de réduction de volume mais nécessite le port permanent et au long cours d'une compression élastique de classe élevée pour maintenir les bénéfices (NP2).

## 4. RECOMMANDATIONS

La prévention et le traitement des portes d'entrée infectieuses (coupures, griffures...) sont recommandés pour éviter les érysipèles (**Avis d'experts**).

Une réduction du poids des patientes en surpoids ou obèses est recommandée pour limiter la sévérité du lymphœdème (**Grade B**).

La physiothérapie décongestive complète en 2 phases est recommandée pour traiter le lymphœdème (le ou les segments de membre atteints). Elle repose sur:

1- Une phase initiale comprenant des bandages monotypes (un seul type de bandes) peu élastiques (24h/24, 7j/7), durant 1 à 3 semaines, des exercices sous bandages, des drainages lymphatiques manuels et des soins de peau.

2- Une phase d'entretien (à long terme) associant le port d'une compression élastique (manchon) du matin au soir et de bandages monotypes peu élastiques la nuit (3 nuits/semaine après apprentissage dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique du patient) (**Grade B**).

Pour les lymphœdèmes récents (< 1 an) ou de petit volume (< 20 % d'excès de volume par rapport au membre controlatéral), la phase d'entretien seule (manchon) peut être proposée (**Grade A**).

Le drainage lymphatique manuel seul n'est pas recommandé car il n'a pas d'impact sur le volume du lymphœdème (**Grade A**). Le drainage lymphatique manuel seul peut être proposé en phase intensive en association avec les bandages monotypes peu élastiques ; il est facultatif en phase d'entretien (**Avis d'experts**).

Il n'est pas possible d'émettre de recommandation concernant la chirurgie des lymphœdèmes qui est en cours d'évaluation.

L'avis d'un centre spécialisé en gestion du lymphœdème peut être utile en cas de situation complexe (lymphœdème volumineux ou avec une mauvaise réponse au traitement) (**Avis d'experts**).

En cas d'apparition de symptômes au niveau de l'épaule (douleur, raideur ou limitation des mouvements), il est recommandé de faire un bilan clinique complet (**Avis d'experts**).

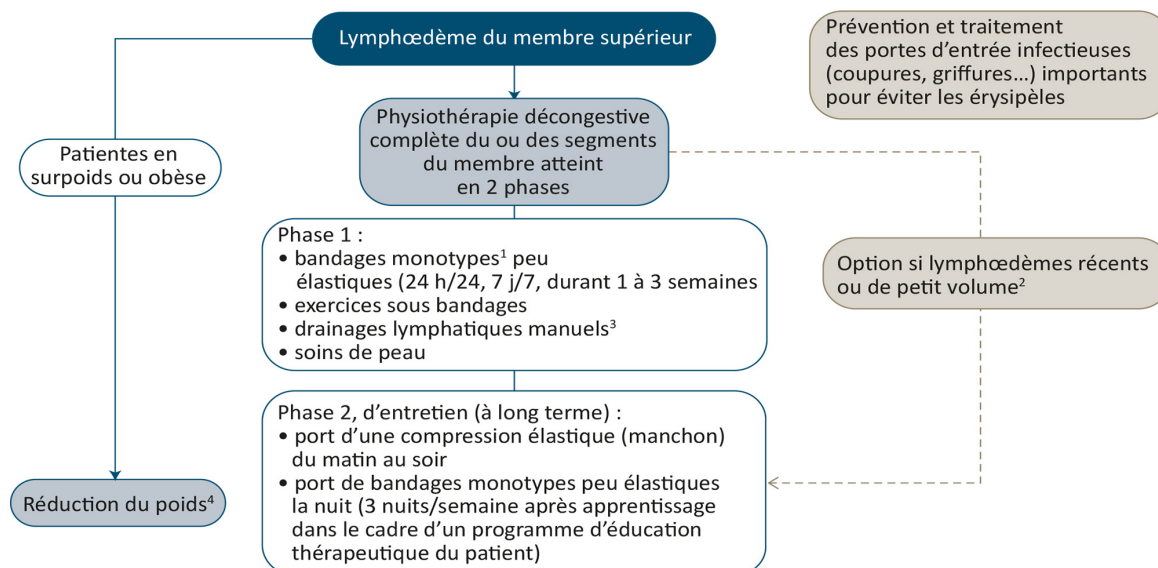
## ARBRE DE DECISION DU CHAPITRE 7

### ARBRE 8 : PREVENTION ET GESTION DU LYMPHŒDEME

#### PRÉVENTION DU LYMPHŒDÈME

*Seul facteur préventif avéré* : contrôle du poids

*PAS de contre-indication* à : réaliser un prélèvement sanguin, une injection intraveineuse, une mesure de la pression artérielle, un vol en avion, poursuivre les activités de la vie quotidienne, y compris le port de charge



- La chirurgie des lymphœdèmes n'a pas une place bien définie et est en cours d'évaluation.
- L'avis d'un centre expert peut être utile en cas de situation complexe (lymphœdème volumineux ou avec une mauvaise réponse au traitement).
- En cas d'apparition de symptômes au niveau de l'épaule (douleur, raideur ou limitation des mouvements), il est recommandé de faire un bilan clinique complet.

<sup>1</sup> Bandages monotype = un seul type de bandes.

<sup>2</sup> Pour les lymphœdèmes récents (< 1 an) ou de petit volume (< 20 % d'excès de volume par rapport au membre controlatéral), la phase d'entretien seule (manchon) peut suffire.

<sup>3</sup> Le drainage lymphatique manuel seul n'est pas recommandé car il n'a pas d'impact sur le volume du lymphœdème. Le drainage lymphatique manuel seul peut être proposé en phase intensive en association avec les bandages monotypes peu élastiques ; il est facultatif en phase d'entretien.

<sup>4</sup> Afin de limiter la sévérité du lymphœdème.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [AGRAWAL2018] Agrawal J, Mehta S, Goel A, Pande PK, Kumar K. Lymphatic Microsurgical Preventing Healing Approach (LYMPHA) for Prevention of Breast Cancer-Related Lymphedema-a Preliminary Report. *Indian J Surg Oncol.* 2018;9(3):369-73.
- [AMMITZBOLL2019] Ammitzboll G, Johansen C, Lanng C, Andersen EW, Kroman N, Zerahn B, *et al.* Progressive resistance training to prevent arm lymphedema in the first year after breast cancer surgery: Results of a randomized controlled trial. *Cancer.* 2019;125(10):1683-92.
- [ARMER2005] Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol.* 2005;3(4):208-17.
- [ASDOURIAN2017] Asdourian MS, Swaroop MN, Sayegh HE, Brunelle CL, Mina AI, Zheng H, *et al.* Association Between Precautionary Behaviors and Breast Cancer-Related Lymphedema in Patients Undergoing Bilateral Surgery. *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3934-41.
- [BAUMANN2018] Baumann FT, Reike A, Hallek M, Wiskemann J, Reimer V. Does Exercise Have a Preventive Effect on Secondary Lymphedema in Breast Cancer Patients Following Local Treatment? - A Systematic Review. *Breast Care (Basel).* 2018;13(5):380-5.
- [BEEK2020] Beek MA, Gobardhan PD, Klompenhouwer EG, Menke-Pluijmers MB, Steenvoorde P, Merkus JW, *et al.* A patient- and assessor-blinded randomized controlled trial of axillary reverse mapping (ARM) in patients with early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(1):59-64.
- [BERGMANN2014] Bergmann A, da Costa Leite Ferreira MG, de Aguiar SS, de Almeida Dias R, de Souza Abrahao K, Paltrinieri EM, *et al.* Physiotherapy in upper limb lymphedema after breast cancer treatment: a randomized study. *Lymphology.* 2014;47(2):82-91.
- [BOCCARDO2014] Boccardo F, Casabona F, De Cian F, Friedman D, Murelli F, Puglisi M, *et al.* Lymphatic microsurgical preventing healing approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema: over 4 years follow-up. *Microsurgery.* 2014;34(6):421-4.
- [BURNIER2017] Burnier P, Niddam J, Bosc R, Hersant B, Meningaud JP. Indocyanine green applications in plastic surgery: A review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(6):814-27.
- [CHEN2019] Chen HY, Tsai HH, Tam KW, Huang TW. Effects of photobiomodulation therapy on breast cancer-related lymphoedema: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Complement Ther Med.* 2019;47:102200.
- [CHEVILLE2003] Cheville AL, McGarvey CL, Petrek JA, Russo SA, Taylor ME, Thiadens SR. Lymphedema management. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13(3):290-301.
- [CO2018] Co M, Ng J, Kwong A. Air Travel and Postoperative Lymphedema-A Systematic Review. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(1):e151-e5.
- [CORMIER2012] Cormier JN, Rourke L, Crosby M, Chang D, Armer J. The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). *Ann Surg Oncol.* 2012;19(2):642-51.
- [DAYES2013] Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, Parpia S, Pritchard KI, D'Souza DP, *et al.* Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(30):3758-63.
- [DEMIRI2018] Demiri E, Dionysiou D, Tsimponis A, Goula OC, Miotalothridis P, Pavlidis L, *et al.* Donor-Site Lymphedema Following Lymph Node Transfer for Breast Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review of the Literature. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(1):2-8.
- [DEVOOGDT2018] Devoogdt N, Geraerts I, Van Kampen M, De Vrieze T, Vos L, Neven P, *et al.* Manual lymph drainage may not have a preventive effect on the development of breast cancer-related lymphoedema in the long term: a randomised trial. *J Physiother.* 2018;64(4):245-54.
- [DEVOOGDT2010] Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Christiaens M-R. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: A review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2010;149(1):3-9.
- [DISIPIO2013] DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500-15.
- [DUPUY1999] Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, *et al.* Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ.* 1999;318(7198):1591-4.
- [EZZO2015] Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, Howell DM, Weiss R, Johansson KI, *et al.* Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(5):CD003475.
- [FAISAL2019] Faisal M, Sayed MG, Antonious K, Abo Bakr A, Farag SH. Prevention of lymphedema via axillary reverse mapping for arm lymph-node preservation following breast cancer surgery: a randomized controlled trial. *Patient Saf Surg.* 2019;13:35.
- [FELDMAN2015] Feldman S, Bansil H, Ascherman J, Grant R, Borden B, Henderson P, *et al.* Single Institution Experience with Lymphatic Microsurgical Preventive Healing Approach (LYMPHA) for the Primary Prevention of Lymphedema. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3296-301.
- [FERGUSON2016] Ferguson CM, Swaroop MN, Horick N, Skolny MN, Miller CL, Jammallo LS, *et al.* Impact of

## Chapitre 7 : Lymphœdème

Ipsilateral Blood Draws, Injections, Blood Pressure Measurements, and Air Travel on the Risk of Lymphedema for Patients Treated for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):691-8.

[FORTE2019] Forte AJ, Cinotto G, Boczar D, Huayllani MT, McLaughlin SA. Omental Lymph Node Transfer for Lymphedema Patients: A Systematic Review. *Cureus.* 2019;11(11):e6227.

[FORTE2019A] Forte AJ, Huayllani MT, Boczar D, Cinotto G, McLaughlin SA. Lipoaspiration and Controlled Compressive Therapy in Lymphedema of the Upper Extremity: A Comprehensive Systematic Review. *Cureus.* 2019;11(9):e5787.

[FU2013] Fu MR, Ridner SH, Hu SH, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Psychosocial impact of lymphedema: a systematic review of literature from 2004 to 2011. *Psychooncology.* 2013;22(7):1466-84.

[HAN2016] Han C, Yang B, Zuo WS, Zheng G, Yang L, Zheng MZ. The Feasibility and Oncological Safety of Axillary Reverse Mapping in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One.* 2016;11(2):e0150285.

[HELYER2010] Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W, McCready D. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J.* 2010;16(1):48-54.

[JAMMALLO2013] Jammallo LS, Miller CL, Singer M, Horick NK, Skolny MN, Specht MC, *et al.* Impact of body mass index and weight fluctuation on lymphedema risk in patients treated for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(1):59-67.

[JEFFS2018] Jeffs E, Ream E, Taylor C, Bick D. Clinical effectiveness of decongestive treatments on excess arm volume and patient-centered outcomes in women with early breast cancer-related arm lymphedema: a systematic review. *JBIM Database System Rev Implement Rep.* 2018;16(2):453-506.

[LASINSKI2012] Lasinski BB, McKillip Thrift K, Squire D, Austin MK, Smith KM, Wanchai A, *et al.* A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011. *PM R.* 2012;4(8):580-601.

[LI2016] Li L, Yuan L, Chen X, Wang Q, Tian J, Yang K, *et al.* Current Treatments for Breast Cancer-Related Lymphoedema: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(11):4875-83.

[LIANG2020] Liang M, Chen Q, Peng K, Deng L, He L, Hou Y, *et al.* Manual lymphatic drainage for lymphedema in patients after breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(49):e23192.

[MCNEELY2010] McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP, *et al.* Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(6):CD005211.

[NAOUM2020] Naoum GE, Roberts S, Brunelle CL, Shui AM, Salama L, Daniell K, *et al.* Quantifying the Impact of Axillary Surgery and Nodal Irradiation on Breast Cancer-Related Lymphedema and Local Tumor Control: Long-Term Results From a Prospective Screening Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3430-8.

[NOS2016] Nos C, Clough KB, Bonnier P, Lasry S, Le Bouedec G, Flipo B, *et al.* Upper outer boundaries of the axillary dissection. Result of the SENTIBRAS protocol: Multicentric protocol using axillary reverse mapping in breast cancer patients requiring axillary dissection. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(12):1827-33.

[OCHALEK2019] Ochalek K, Partsch H, Gradalski T, Szygula Z. Do Compression Sleeves Reduce the Incidence of Arm Lymphedema and Improve Quality of Life? Two-Year Results from a Prospective Randomized Trial in Breast Cancer Survivors. *Lymphat Res Biol.* 2019;17(1):70-7.

[OCHALEK2017] Ochalek K, Gradalski T, Partsch H. Preventing Early Postoperative Arm Swelling and Lymphedema Manifestation by Compression Sleeves After Axillary Lymph Node Interventions in Breast Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2017;54(3):346-54.

[OCHALEK2015] Ochalek K, Gradalski T, Szygula Z. Five-year assessment of maintenance combined physical therapy in postmastectomy lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2015;13(1):54-8.

[OZMEN2019] Ozmen T, Lazaro M, Zhou Y, Vinyard A, Avisar E. Evaluation of Simplified Lymphatic Microsurgical Preventing Healing Approach (S-LYMPHA) for the Prevention of Breast Cancer-Related Clinical Lymphedema After Axillary Lymph Node Dissection. *Ann Surg.* 2019;270(6):1156-60.

[OZTURK2016] Ozturk CN, Ozturk C, Glasgow M, Platek M, Ashary Z, Kuhn J, *et al.* Free vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema: A systematic evidence based review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(9):1234-47.

[PARK2017] Park JH. The effects of complex exercise on shoulder range of motion and pain for women with breast cancer-related lymphedema: a single-blind, randomized controlled trial. *Breast Cancer.* 2017;24(4):608-14.

[PARTSCH2006] Partsch H, Clark M, Bassez S, Benigni JP, Becker F, Blazek V, *et al.* Measurement of lower leg compression in vivo: recommendations for the performance of measurements of interface pressure and stiffness: consensus statement. *Dermatol Surg.* 2006;32(2):224-32; discussion 33.

[PASYPAR2019] Pasyar N, Barshan Tashnizi N, Mansouri P, Tahmasebi S. Effect of yoga exercise on the quality of life and upper extremity volume among women with breast cancer related lymphedema: A pilot study. *Eur J Oncol Nurs.* 2019;42:103-9.

[QUERE2014] Quere I, Presles E, Coupe M, Vignes S, Vaillant L, Eveno D, *et al.* Prospective multicentre observational study of lymphedema therapy: POLIT study. *J Mal Vasc.* 2014;39(4):256-63.

- [RIDNER2011] Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2011;19(6):853-7.
- [RODRICK2014] Rodrick JR, Poage E, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Complementary, alternative, and other noncomplete decongestive therapy treatment methods in the management of lymphedema: a systematic search and review. *PM R*. 2014;6(3):250-74; quiz 74.
- [SAGEN2009] Sagen A, Karesen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol*. 2009;48(8):1102-10.
- [SCAGLIONI2017] Scaglioni MF, Fontein DBY, Arvanitakis M, Giovanoli P. Systematic review of lymphovenous anastomosis (LVA) for the treatment of lymphedema. *Microsurgery*. 2017;37(8):947-53.
- [SCHAVERIEN2019] Schaverien MV, Coroneos CJ. Surgical Treatment of Lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):738-58.
- [SCHMITZ2010] Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel AB, Cheville A, Lewis-Grant L, Smith R, *et al*. Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304(24):2699-705.
- [SHAO2014] Shao Y, Qi K, Zhou QH, Zhong DS. Intermittent pneumatic compression pump for breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Res Treat*. 2014;37(4):170-4.
- [SHARKEY2017] Sharkey AR, King SW, Ramsden AJ, Furniss D. Do surgical interventions for limb lymphoedema reduce cellulitis attack frequency? *Microsurgery*. 2017;37(4):348-53.
- [SHAW2007] Shaw C, Mortimer P, Judd PA. Randomized controlled trial comparing a low-fat diet with a weight-reduction diet in breast cancer-related lymphedema. *Cancer*. 2007;109(10):1949-56.
- [SHOWALTER2013] Showalter SL, Brown JC, Cheville AL, Fisher CS, Sataloff D, Schmitz KH. Lifestyle risk factors associated with arm swelling among women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(3):842-9.
- [SIOTOS2018] Siotos C, Sebai ME, Wan EL, Bello RJ, Habibi M, Cooney DS, *et al*. Breast reconstruction and risk of arm lymphedema development: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(6):807-18.
- [STUIVER2015] Stuiver MM, ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, Lucas C, Aaronson NK, Bossuyt PM. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2):CD009765.
- [SWAROOP2015] Swaroop MN, Ferguson CM, Horick NK, Skolny MN, Miller CL, Jammallo LS, *et al*. Impact of adjuvant taxane-based chemotherapy on development of breast cancer-related lymphedema: results from a large prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151(2):393-403.
- [SZUBA2002] Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer*. 2002;95(11):2260-7.
- [TAMBOUR2018] Tambour M, Holt M, Speyer A, Christensen R, Gram B. Manual lymphatic drainage adds no further volume reduction to Complete Decongestive Therapy on breast cancer-related lymphoedema: a multicentre, randomised, single-blind trial. *Br J Cancer*. 2018;119(10):1215-22.
- [TEMUR2019] Temur K, Kapucu S. The effectiveness of lymphedema self-management in the prevention of breast cancer-related lymphedema and quality of life: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2019;40:22-35.
- [TORRESLACOMBA2010] Torres Lacomba M, Yuste Sanchez MJ, Zapico Goni A, Prieto Merino D, Mayoral del Moral O, Cerezo Tellez E, *et al*. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ*. 2010;340:b5396.
- [TRAN2017] Tran K, Argáez C. CADTH Rapid Response Reports. In: Intermittent Pneumatic Compression Devices for the Management of Lymphedema: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Copyright © 2017 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2017.
- [VIGNES2017] Vignes S. [Lymphedema: From diagnosis to treatment]. *Rev Med Interne*. 2017;38(2):97-105.
- [VIGNES2013] Vignes S, Blanchard M, Arrault M, Porcher R. Intensive complete decongestive physiotherapy for cancer-related upper-limb lymphedema: 11 days achieved greater volume reduction than 4. *Gynecol Oncol*. 2013;131(1):127-30.
- [VIGNES2013A] Vignes S, Blanchard M, Yannoutsos A, Arrault M. Complications of autologous lymph-node transplantation for limb lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(5):516-20.
- [VIGNES2011] Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A. Factors influencing breast cancer-related lymphedema volume after intensive decongestive physiotherapy. *Support Care Cancer*. 2011;19(7):935-40.
- [VIGNES2009] Vignes S, Coupe M, Baulieu F, Vaillant L, Groupe Recommandations de la Societe Francaise de L. [Limb lymphedema: Diagnosis, explorations, complications. French Lymphology Society]. *J Mal Vasc*. 2009;34(5):314-22.
- [VIGNES2007] Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A. Long-term management of breast cancer-related lymphedema after intensive decongestive physiotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101(3):285-90.



## Chapitre 7 : Lymphœdème

[WARISS2017] Wariss BR, Costa RM, Pereira AC, Koifman RJ, Bergmann A. Axillary web syndrome is not a risk factor for lymphoedema after 10 years of follow-up. *Support Care Cancer*. 2017;25(2):465-70.

[YAMADA1969] Yamada Y. The studies on lymphatic venous anastomosis in lymphedema. *Nagoya J med Sci*. 1969;32(1):1-21.

[YUAN2019] Yuan Q, Wu G, Xiao SY, Hou J, Ren Y, Wang H, *et al.* Identification and Preservation of Arm Lymphatic System in Axillary Dissection for Breast Cancer to Reduce Arm Lymphedema Events: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(11):3446-54.

# REMERCIEMENTS

L'Institut national du cancer remercie les coordonnateurs scientifiques, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentants de patientes et proches pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.

## GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION

### COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

**Dr CUTULI Bruno**, oncologue radiothérapeute, Institut du Cancer Courlancy, SCP Radiothérapie oncologie, Reims (coordonateur scientifique)

**Dr TUNON DE LARA Christine**, gynécologue obstétricien, Institut Bergonié, Bordeaux (coordonatrice scientifique)

**Dr ASAD-SYED Maryam**, radiologue, Institut Bergonié et cabinet libéral, Bordeaux

**Dr BELLIERE Aurélie**, oncologue radiothérapeute, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

**Dr BLOCK Véronique**, pharmacienne, Réseau régional de cancérologie Grand Est, Nancy

**Dr CARRABIN Nicolas**, gynécologue obstétricien, Clinique Charcot, Sainte-Foy-les-Lyon

**Dr CEUGNART Luc**, radiologue, Centre Oscar Lambret, Lille

**Dr CHAUVET Marie-Pierre**, gynécologue obstétricien, Centre Oscar Lambret, Lille

**Dr CHEREAU Elisabeth**, gynécologue obstétricien, Hôpital Privé Beauregard, Hôpital Saint Joseph et Clinique Juge, Marseille

**Dr DE PONCHEVILLE Loïc**, gynécologue obstétricien, Clinique de l'Atlantique, La Rochelle

**Dr DUQUESNE Maud**, gynécologue obstétricien, Centre Antoine Lacassagne, Nice

**Dr FAURE Christelle**, gynécologue obstétricien, Centre Léon Bérard, Lyon

**Dr FOURQUET Alain**, oncologue radiothérapeute, Institut Curie, Paris

**Mme GALLIER Véronique**, kinésithérapeute, Hôpital Cognacq Jay, Paris

**Dr GENRE Chantal**, radiologue, cabinet privé et clinique, Tours

**Dr GROHEUX David**, médecin nucléaire, Hôpital Saint-Louis, Paris, Centre d'imagerie radio-isotopique, La Rochelle

**Dr GUIU Séverine**, oncologue médical, Institut du cancer, Montpellier

**Pr HENNEQUIN Christophe**, oncologue radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris

**Pr HINDIE Elif**, médecin nucléaire, CHU, Bordeaux

**Dr JALAGUIER-COUDRAY Aurélie**, radiologue, Institut Paoli Calmettes, Marseille

**Dr KLEIN Isabelle**, médecin coordonnateur, Réseau régional de cancérologie Grand Est, Nancy

**Dr LE DU Fanny**, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes

**Dr LE SCODAN Romuald**, oncologue radiothérapeute, Centre Hospitalier Privé Saint-Grégoire, Saint-Grégoire

**Dr MACGROGAN Gaëtan**, anatomocytologiste, Institut Bergonié, Bordeaux

**Dr MATHIEU Marie-Christine**, anatomocytologiste, Gustave Roussy, Villejuif

**Dr MINA William**, oncologue médical, Institut du Cancer Courlancy, Reims

Remerciements, groupes de travail et de relecture

**Dr PASQUIER David**, oncologue radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille

**Pr PETIT Thierry**, oncologue médical, Centre Paul Strauss, Strasbourg

**Dr RACADOT Séverine**, oncologue radiothérapeute, Centre Léon Bérard, Lyon

**Dr RIMAREIX Françoise**, chirurgien plasticien et sénologue, Gustave Roussy, Villejuif

**Dr SOLER Claude**, médecin nucléaire, Centre d'Imagerie Nucléaire, Saint-Etienne

**Dr STERKERS Nicolas**, chirurgien général, Polyclinique Urbain V, Avignon

**Dr VIGNES Stéphane**, médecin interniste, Hôpital Cognacq-Jay, Paris

## **INSTITUT NATIONAL DU CANCER**

Coordination du projet par le département Bonnes Pratiques, Direction des Recommandations et du Médicament

**GABREL Lydie**, chef de projets au département Bonnes Pratiques (jusqu'en mai 2020)

**MOROIS Sophie**, chef de projets au département Bonnes Pratiques (à partir de mai 2020 et jusqu'en juillet 2021)

**OUDENOT Héléna**, chef de projets au département Bonnes Pratiques (à partir de septembre 2020)

**MHEDBI Nadia**, chef de projets au département Bonnes Pratiques (à partir de novembre 2020)

**DUPERRAY Marianne**, directrice de la Direction des Recommandations et du Médicament

**VERMEL Christine**, responsable de la Mission qualité et conformité de l'expertise

## **RELECTURE NATIONALE (N = 196)**

Sur 196 relecteurs, 8 ont souhaité ne pas être cité.

## Remerciements, groupes de travail et de relecture

Dr AL ASSAF Adam, gynécologue obstétricien, Hôpital Privé Drôme Ardèche, Guilherand-Granges

Dr ALUNNI Jean-Philippe, radiologue, Imagerie des 3 Rivières / Clinique du pont de Chaume, Montauban

Dr AUCOUTURIER Jean-Sébastien, gynécologue obstétricien, Hôpital Saint-Louis, La Rochelle

Dr AULIARD Arnaud, oncologue radiothérapeute, Centre de cancérologie Les Dentellieres, Valenciennes

Dr AURIAULT-ALLEN Marie-Luce, anatomocytologiste, CH, La Rochelle

Dr AYÉVA DERMAN Michael, gynécologue obstétricien, Santé Atlantique, Saint-Herblain

Pr AZRIA David, oncologue radiothérapeute, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

Dr BAKAR Joseph, gynécologue obstétricien, CH Francois Quesnay, Mantes-la-Jolie

Pr BATS Anne-Sophie, gynécologue obstétricien, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris

Pr BELKACEMI Yazid, oncologue radiothérapeute, CHU Henri Mondor, Créteil

Dr BELKHIR Farid, oncologue radiothérapeute, CH, Saint-Quentin

Dr BERGHIAN Anca, anatomocytologiste, Centre Henri Becquerel, Rouen

Mme BERNAD Véronique, patiente ou proche, Agen-d'Aveyron

Dr BERNARD-MARTY Chantal, oncologue médical, Oncorad / Clinique pasteur, Toulouse

Dr BERTHET Louis, médecin nucléaire, Centre de Médecine Nucléaire du Parc, Dijon

Mme BERTRAND Hélène, cadre de santé, Groupe Hospitalier Paul Guiraud, Villejuif

Dr BIJEK Jean-Hilaire, gynécologue obstétricien, Clinique Axiom, Aix-en-Provence

Dr BOISSERIE LACROIX Martine, radiologue, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr BOULANGER Loïc, gynécologue obstétricien, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr BOURDARIAS Loinel, gynécologue obstétricien, CH de la Côte Basque, Bayonne

Dr BOURRE Jean-Cyril, Médecin nucléaire, CH Métropole Savoie, Chambéry

Dr BOUSSION Véronique, radiologue, CRLCC d'Auvergne, Clermont-Ferrand

Pr BOYER Bruno, radiologue, Centre d'Imagerie Médicale Italie, Paris

Mme BROUSSE Annie, patiente ou proche, Mouvaux

Dr BUHLER Julie, gynécologue obstétricien, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy

Dr BUISSON Guillaume, radiologue, Imagerie Médicale Val d'Ouest Charcot, Lyon

Dr CAILLEUX Pierre-Etienne, oncologue radiothérapeute, CORT37, Chambray-les-Tours

Dr CAILLOT Elise, oncologue radiothérapeute, Clinique Pasteur, Toulouse

Dr CAMUS François, oncologue radiothérapeute, Centre Louis Gray, Montargis

Dr CARLIER Antoine, oncologue radiothérapeute, Centre Léonard de Vinci, Douai

Dr CHAIGNEAU Loïc, oncologue médical, CHRU Jean Minjot, Besançon

Dr CHAKIBA-BRUGÈRE Camille, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr CHALTIN Marie, oncologue radiothérapeute, Centre Joliot Curie, Boulogne-sur-Mer

Dr CHARITANSKY Hélène, gynécologue obstétricien, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr CHARRA-BRUNAUD Claire, oncologue radiothérapeute, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy

Dr CHEAIB Bianca, oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif

Dr CONRI Vanessa, gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux

Dr CONVERSANO Angelica, chirurgien général, Gustave Roussy, Villejuif

Mme COQUET Bernadette, patiente ou proche, Reims

Dr CORET Mathilde, gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux

Dr CORNEA Claudiu, oncologue médical, CH Jean Bernard, Valenciennes

Dr CORTET Marion, gynécologue obstétricien, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon

Dr COUTURAUD Benoît, chirurgien plasticien, Institut Curie, Paris

Dr CURTIT Elsa, oncologue médical, CHRU Jean Minjot, Besançon

## Remerciements, groupes de travail et de relecture

Pr DALENC Florence, oncologue médical, Institut Claudius Regaud, Toulouse

Dr DARMON Jean-Claude, gynécologue obstétricien, ICA - Polyclinique urbain V, Avignon

Dr DAUPLAT Marie-Mélanie, anatomocytologiste, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Dr DE CRECY Marie, gynécologue médical, Cabinet libéral, Dourdan

Dr DE MORTILLET Stéphane, chirurgien plasticien, Pôle Santé Léonard de Vinci, Chambray-lès-Tours

Dr DE REILHAC Pia, gynécologue médical, Cabinet libéral, Nantes

Dr DEDECKER Frédéric, gynécologue obstétricien, Clinique Saint-Amé, Lambres Lez Douai

Mme DEJEAN Catherine, physicien médical, Centre Antoine-Lacassagne, Nice

Dr DELEST Alain, gynécologue obstétricien, Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux

Dr DELPECH Yann, gynécologue obstétricien, Centre Antoine-Lacassagne, Nice

Dr DE-MEEUS Jean-Baptiste, gynécologue obstétricien, CH Moulins-Yzeure / Polyclinique Saint-Odilon, Moulins

Dr DEMEULENAERE Anne, radiologue, IUCT, Blagnac

Dr DEWAS Sylvain, oncologue radiothérapeute, Centre Bourgogne, Lille

Dr D'HALLUIN Gauthier, gynécologue obstétricien, Centre Clinical, Soyaux

Mme DIARRA Marie-Christine, patiente ou proche, Villiers-le-Sec

Mme DISPANS GUITTON Nicole, patiente ou proche, Aubergenville

Dr DOUTRIAUX Isabelle, radiologue, Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

Dr DRAIN Antoine, gynécologue obstétricien, Hôpital Privé Le Bois / Cabinet de Chirurgie Gynécologique et Mammaire, Lille

Mme DUBOIS Elianne, IDE, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Dr FAGUE Vassili, gynécologue obstétricien, CH, Valenciennes

Dr FERNANDEZ Yolanda, Oncologue médical, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy

M. FERRANDEZ Jean-Claude, kinésithérapeute, Institut du Cancer Sainte Catherine, Avignon

Dr FERRON Stéphane, radiologue, Institut Bergonié / Imagerie ENOSIS, Bordeaux / Cenon

Dr FIGNON Alain, gynécologue obstétricien, Clinique NCT+, Saint-Cyr-sur-Loire

Dr FONDRINIER Eric, gynécologue obstétricien, CH Henri Mondor, Aurillac

Dr FOURNIER Marion, gynécologue obstétricien, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr FRANCHET Camille, anatomocytologiste, IUCT Oncopole, Toulouse

Dr FRANKE Oona, gynécologue obstétricien, Centre Chirurgical L'avancée / Clinique AXIUM, Aix-en-Provence

Pr FRÈCHE Bernard, médecin généraliste, Université / Cabinet libéral, Poitiers / Vaux-sur-Mer

Dr FRIC Danièle, oncologue radiothérapeute, Institut Daniel Hollard - Groupe Hospitalier Mutualiste, Grenoble

Dr FURTOS FANGET Charlotte, gynécologue obstétricien, Hôpital privé de la Loire, Saint-Etienne

Dr GENIN Anne-Sophie, gynécologue obstétricien, CH Louis Pasteur, Le Coudray

Dr GERARD-HERLEVIN Karine, physicien médical, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy

Dr GHECK Sophie, gynécologue obstétricien, CH Côte Basque, Bayonne

Dr GIMBERGUES Pierre, chirurgien viscéral et digestif, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Dr GODARD Jean, médecin généraliste, Cabinet libéral, Val-de-Saône

Dr GRENIER Julien, oncologue médical, Institut du Cancer Avignon-Provence, Avignon

Dr GROLIER Frédéric, gynécologue obstétricien, Hôpital Simone VEIL, Troyes

Mme GROSJEAN Catherine, kinésithérapeute, Cabinet libéral, Besançon

M. GUERIN Julien, psychologue, Institut du Cancer Avignon-Provence, Avignon

Dr GUIHENEUF Antoine, gynécologue obstétricien, Clinique du Diaconat, Mulhouse

Dr GUILLEZ Kevin, gynécologue obstétricien, CHU Maternité / Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy

Dr GUILLIBERT François, gynécologue obstétricien, Hôpital Privé de Provence, Aix-en-Provence

## Remerciements, groupes de travail et de relecture

Dr GURRIET Brice, gynécologue obstétricien, Clinique Bouchard, Marseille

Dr GUY Jean-Baptiste, oncologue radiothérapeute, Centre de radiothérapie Marie Curie, Saint-Etienne

Dr HEJL Lorraine, gynécologue obstétricien, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy

Dr HEQUET Delphine, gynécologue obstétricien, Institut Curie, Saint-Cloud

Dr HOTTON Judicaël, gynécologue obstétricien, Institut Godinot, Reims

Dr HUERTAS Andres, oncologue radiothérapeute, Institut de Radiothérapie du Sud de l'Oise, Creil

Dr ILENKO Anna, gynécologue obstétricien, Gustave Roussy, Villejuif

Pr JACOT William, oncologue médical, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

Dr JACQUET Emmanuelle, oncologue médical, CHU, Grenoble

Dr JACQUINOT Quentin, enseignant Activité physique adaptée - PhD, Institut Régional Fédératif du Cancer de Franche-Comté, Besançon

Dr JANKOWSKI Clémentine, gynécologue obstétricien, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Dr JOUTEL Nicolas, gynécologue obstétricien, Clinique Saint-Antoine, Bois-Guillaume

Dr JOUVE Eva, gynécologue obstétricien, Institut Claudius Regaud - IUCT Oncopole, Toulouse

Dr JUHAN DUGUET Valérie, radiologue, Hôpital Européen, Marseille

Dr KENOUCHE Ouarda, gynécologue obstétricien, Clinique Charcot, Sainte-Foy-lès-Lyon

Dr KHETTAB Mohamed, oncologue médical, CHU, Saint-Pierre (La Réunion)

Pr KRZISCH Claude, oncologue radiothérapeute, CHU Amiens, Amiens

Dr LACROIX-TRIKI Magali, anatomocytologiste, Gustave Roussy, Villejuif

Dr LADJICI AMIAR Yamina, chirurgien viscéral et digestif, Clinique de l'Estrée, Stains

Dr LARDIN Elise, gynécologue obstétricien, Cabinet Gynécolog, Maxéville

Mme LE BRAS Emilie, patiente ou proche, Voisins-le-Bretonneux

Dr LEMANSKI Claire, oncologue radiothérapeute, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

Dr LESUR Anne, gynécologue obstétricien, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy

Dr LEUFFLEN Léa, gynécologue obstétricien, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy

Dr LEVY Christelle, oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen

Dr LEYMARIE Nicolas, chirurgien plasticien, Gustave Roussy, Villejuif

Dr LIMA Suzanne, gynécologue obstétricien, CHU, Saint-Etienne

Dr LIN Stéphanie, gynécologue obstétricien, Groupe Hospitalier Mutualiste, Grenoble

Dr LISBONA Albert, physicien médical, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

Dr LORCHEL Fabrice, oncologue radiothérapeute, Centre de radiothérapie de Macon, Macon

Dr LUGANS Laurene, gynécologue obstétricien, CH Avignon, Avignon

M. MAILLEUX Hugues, physicien médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Dr MAILLIEZ Audrey, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr MARAN-GONZALEZ Aurélie, anatomocytologiste, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

Pr MARCHAL Frédéric, chirurgien viscéral et digestif, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy

M. MARCHESI Vincent, physicien médical, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy

Dr MARPEAU Olivier, gynécologue obstétricien, Hôpital Privé de Provence, Aix-en-Provence

Dr MARTIN Xavier, gynécologue obstétricien, Hôpital Privé Sainte Marie / Hôtel-Dieu, Chalon-sur-Saône / Le Creusot

Dr MASSONI Fabrice, gynécologue obstétricien, CH, Valenciennes

Dr MERAD BOUDIA Zohir, oncologue médical, CH, Vienne

Dr MERCIER Marie-Claude, radiologue, CH, Troyes

Dr MEYNARD Guillaume, oncologue médical, CHRU Jean Minjot, Besançon

Dr MICHAUD Philippe, gynécologue obstétricien, Clinique de l'Archette, Olivet

Dr MICHEL Virginia, gynécologue obstétricien, CH intercommunal des Alpes du sud, Gap

## Remerciements, groupes de travail et de relecture

Dr MICHENET Patrick, anatomocytologiste, CH, Orléans

Dr MISSANA Marie-Christine, chirurgien plasticien, CH Princesse Grace, Monaco

Dr MOISAN Yann, radiologue, CH Eure-Seine, Evreux

Dr MOLIÈRE Sébastien, radiologue, Hôpital de Hautepierre / ICANS, Strasbourg

Dr MOLLARD Joelle, gynécologue obstétricien, CHU, Limoges

Dr MOURTIALON Pascal, gynécologue obstétricien, Hôpital Privé de Provence / Provence Gynécologie, Aix-en-Provence

Dr NADEAU Cédric, gynécologue obstétricien, CHU, Poitiers

Pr NOËL George, oncologue radiothérapeute, ICANS, Strasbourg

Mme PEDRONO Elvia, patiente ou proche, Etampes

Dr PEIGNAUX-CASASNOVAS Karine, oncologue radiothérapeute, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Dr PEIX Marie, radiologue, Centre médical Créqui / Clinique du Parc, Lyon

Dr PELLEVOIZIN Raphaël, gynécologue obstétricien, CH, La Rochelle

Dr PERBET Emilie, gynécologue obstétricien, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève

Dr PERNAUT Julia, gynécologue obstétricien, Clinique Pauchet, Amiens

Dr PERONI Anne, radiologue, Imagerie Médicale du Parc - Créqui, Lyon

Dr PETITNICOLAS Clothilde, gynécologue obstétricien, Centre Osacra Lambret, Lille

Dr PHILIPPE Anne-Cécile, gynécologue obstétricien, CHU, Grenoble

Dr PIAT Jean-Marc, gynécologue obstétricien, Institut du Sein Clinique Rhéna, Strasbourg

Dr PIN Yvan, oncologue radiothérapeute, Institut Privé de Radiothérapie, Metz

Dr PINEL Baptiste, oncologue radiothérapeute, Oncorad / Clinique Pasteur, Toulouse

Mme POLOMENI Alice, psychologue, Hôpital Saint-Antoine, Paris

M. PROCUREUR Adrien, interne oncologue médical, AP-HP, Paris

Dr RAIMOND Émilie, gynécologue obstétricien, CHU, Reims

Dr RAUCH Philippe, chirurgien viscéral et digestif, Institut de Cancerologie de Lorraine, Nancy

Dr REGIS Claudia, gynécologue obstétricien, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr RIVERA Sofia, oncologue radiothérapeute, Gustave Roussy, Villejuif

Dr RIVIN DEL CAMPO Eléonor, oncologue radiothérapeute, Hôpital Tenon, Paris

Dr ROGER Claire-Marie, gynécologue obstétricien, Clinique La Sagesse, Rennes

Dr ROUGÉ-BUGAT Marie-Ève, médecin généraliste, Maison de Santé Pluriprofessionnelle Universitaire La Providence, Toulouse

Dr ROULOT Aurélie, gynécologue obstétricien, Gustave Roussy, Villejuif

M. ROUSSEAU Adrien, interne oncologue médical, AP-HP, Paris

Dr RUETSCH Marcel, médecin généraliste, Cabinet libéral, Dessenheim

Dr SABIANI Laura, gynécologue obstétricien, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Dr SAINT-SUPERY Romain, gynécologue obstétricien, Maison de Santé Protestante de Bordeaux-Bagatelle, Talence

Pr SERGENT Fabrice, gynécologue obstétricien, CHU, Amiens

Dr SERVAGI-VERNAT Stéphanie, oncologue radiothérapeute, Institut Privé de Radiothérapie de Metz / Clinique Claude Bernard, Metz

Dr SIEBERT Tiphaine, gynécologue obstétricien, Clinique des Cèdres, Toulouse

Dr SOFFRAY Françoise, gynécologue obstétricien, Hôpital Privé Saint-Martin, Pessac

Dr SPERANDEO Dominique, gynécologue médical, Cabinet libéral, Marseille

Dr TAIEB Sophie, radiologue, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr THERET Pierrick, gynécologue obstétricien, CHU / CH, Amiens / Saint-Quentin

Dr TISSOT Hélène, gynécologue obstétricien, CH Sud Gironde, Langon

Dr TROUETTE Renaud, oncologue radiothérapeute, CHU Bordeaux, Bordeaux

Dr TROUFLEAU Philippe, radiologue, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy

## Remerciements, groupes de travail et de relecture

Dr TRUFFLANDIER Nathalie, oncologue médical,  
Hôpital Saint-Louis, La Rochelle

Dr VAN WALLEGHEM Eric, gynécologue  
obstétricien, Polyclinique quimper sud, Quimper

Pr VAYSSE Charlotte, gynécologue obstétricien,  
CHU, Toulouse

Dr VERAN Camille, gynécologue obstétricien,  
Groupe Hospitalier Mutualiste, Grenoble

Dr VERRET Benjamin, oncologue médical, Gustave  
Roussy, Villejuif

Dr VERZAUX Laurent, radiologue, Cabinet de  
Radiologie Clinique Les Ormeaux, Le Havre

Dr VINCENT-SALOMON Anne,  
anatomocytologiste, Institut Curie, Paris

Dr WAFO Estelle, gynécologue obstétricien, Grand  
Hôpital de l'Est Francilien, Jossigny

Dr WAYNBERGER Sandrine, gynécologue  
obstétricien, Clinique NCT+, Saint-Cyr-sur-Loire

Dr WISSLER Marie-Pierre,  
anatomocytologiste, Cypath, Villeurbanne

Mme YASSINE Laïla, IDE, Gustave Roussy, Villejuif

Dr YOSSI Sena, oncologue radiothérapeute, Clinique  
Charcot / Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon

Dr ZIRGANOS Nikolaos, anatomocytologiste,  
CHU, Besançon



# PRINCIPAUX RESULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

Parmi 352 professionnels de santé ou représentants de patients sollicités, 196 ont participé à la relecture dont 9 patientes ou proches. Le taux de réponse est donc de 55,7 %.

Voici la répartition des relecteurs par spécialité :

	Effectifs	%
Anatomocytologiste	11	5,6%
Cadre de santé	2	1,0%
Chirurgien général	1	0,5%
Chirurgien plasticien	4	2,0%
Chirurgien viscéral et digestif	4	2,0%
Enseignant Activité physique adaptée	1	0,5%
Gynécologue médical	4	2,0%
Gynécologue obstétricien	77	39,3%
IDE	2	1,0%
Kinésithérapeute	3	1,5%
Médecin généraliste	4	2,0%
Médecin nucléaire	2	1,0%
Oncologue médical	20	10,2%
Oncologue radiothérapeute	27	13,8%
Physicien médical	5	2,6%
Psychologue	2	1,0%
Radiologue	18	9,2%
Un patient ou un proche	9	4,6%
<b>Total</b>	<b>196</b>	<b>100,0%</b>

À la question « Le document apporte-t-il des **informations utiles aux professionnels** ? », il y a eu 97,9 % d'accord fort (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 8,63 sur une échelle de 1 à 9 (sur 190 réponses).

À la question « La **présentation et rédaction de ce document sont claires et sans ambiguïté** ? », il y a eu 95,8 % d'accord fort – réponse moyenne de 8,29 sur une échelle de 1 à 9 (sur 190 réponses).

Le questionnaire a adopté le plan du thésaurus, transmis pour évaluation. Pour chaque chapitre, les questions ont été les suivantes :

- Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? (O/N)
- L'argumentaire et ses conclusions vous paraissent-ils clairs, complets et pertinents ? (O/N + commentaires libres)
- Êtes-vous d'accord avec les recommandations proposées ? (cotation de 1 (pas du tout d'accord) à 9 (tout à fait d'accord) et commentaires libres)
- Êtes-vous en mesure d'appliquer ces recommandations dans votre pratique ? (O/N)
- L'arbre de décision proposé vous paraît-il clair ? (O/N et commentaires libres)

Les réponses des relecteurs pour chaque question, sur l'accord aux conclusions, recommandations et leur applicabilité sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

			Accord sur argumentaire et conclusions (% Oui)	Accord avec les recommandations (moyenne (% des notes > 6))	Applicabilité des recommandations (% Oui)	Accord sur arbre de décision (moyenne (% des notes > 6))
<b>CHAPITRE 1 : BILAN INITIAL</b>						
<b>QUESTION 1</b>	Quel bilan d'extension locorégionale et à distance recommander, en fonction du stade et du type histologique tumoral ?	Bilan d'extension locale	98,0%	7,87 (86,8%)	88,7%	
		Bilan d'extension locorégionale – évaluation du statut ganglionnaire axillaire	99,3%	8,33 (92,0%)	87,3%	
		Bilan d'extension à distance	94,7%	8,06 (91,3%)	90,0%	
<b>Arbre de décision n°1</b>	Bilan d'extension locorégionale initial					8,34 (92,7%)
<b>Arbre de décision n°2</b>	Bilan d'extension à distance initial					8,27 (91,9%)
<b>CHAPITRE 2 : CHIRURGIE</b>						
<b>QUESTION 2</b>	Quelle exploration du creux axillaire recommander, et quelles sont les conduites à tenir en fonction des résultats ?		97,0%	7,98 (86,7%)	88,9%	
<b>QUESTION 3</b>	Quelles sont les indications et les contre-indications du ganglion sentinelle (et donc les indications du curage axillaire d'emblée) ?		96,3%	8,31 (91,9%)	91,9%	
<b>QUESTION 4</b>	Quelles sont les modalités de détection du ganglion sentinelle ?		97,0%	8,39 (95,6%)	91,9%	
<b>QUESTION 5</b>	Quelles sont les indications d'analyse extemporanée du ganglion sentinelle et les modalités d'analyse (extemporanée et résultat définitif) ?		93,3%	7,70 (85,9%)	85,9%	
<b>QUESTION 6</b>	Quel traitement de l'aisselle recommander après ganglion sentinelle positif ?		97,8%	8,14 (89,6%)	91,1%	
<b>QUESTION 7</b>	Quels sont les critères de qualité du curage axillaire ?		87,3%	8,20 (91,8%)	90,3%	

## Principaux résultats de la relecture nationale

		Accord sur argumentaire et conclusions (% Oui)	Accord avec les recommandations (moyenne (% des notes > 6))	Applicabilité des recommandations (% Oui)	Accord sur arbre de décision (moyenne (% des notes > 6))
<b>QUESTION 8</b>	Quelles sont les contre-indications de la chirurgie conservatrice ?	96,3%	8,26 (91,8%)	95,2%	
<b>QUESTION 9</b>	Quelles sont contre-indications de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire ?	94,0%	7,86 (88,1%)	89,6%	
<b>QUESTION 10</b>	Quelles sont les indications, contre-indications et modalités de la reconstruction mammaire immédiate en fonction de l'indication de radiothérapie et de l'indication de chimiothérapie ?	94,7%	8,15 (92,5%)	91,0%	
<b>QUESTION 11</b>	Quelles sont les modalités de repérage tumoral en cas de chirurgie conservatrice pour les tumeurs infracliniques ?	94,0%	8,38 (94,7%)	92,5%	
<b>QUESTION 12</b>	Quelles sont les indications de reprise du lit tumoral (reprise des berges d'exérèse) ?	93,9%	8,13 (91,7%)	89,4%	
<b>QUESTION 13</b>	Quelles sont les indications et les contre-indications de l'oncoplastie ?	98,5%	8,43 (93,9%)	90,9%	
<b>QUESTION 14</b>	Quelles sont les options de traitement local en cas de contre-indications (âge, comorbidités majeures) ou de refus de la chirurgie classique ?	93,9%	7,82 (85,6%)	72,0%	
<b>Arbre de décision n°3</b>	Exploration axillaire et conduites à tenir en cas de ganglion axillaire non palpable cN0 (clinique et/ou radiologique)				8,20 (91,7%)
<b>Arbre de décision n°4</b>	Modalités de détection du ganglion sentinelle				8,28 (92,4%)
<b>Arbre de décision n°5</b>	Conduites à tenir en cas d'indication de procédure de ganglion sentinelle				8,27 (90,2%)
<b>Arbre de décision n°6</b>	Conduites à tenir en cas de ganglion axillaire palpable cN1 ou plus				8,37 (93,2%)

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

		Accord sur argumentaire et conclusions (% Oui)	Accord avec les recommandations (moyenne (% des notes > 6))	Applicabilité des recommandations (% Oui)	Accord sur arbre de décision (moyenne (% des notes > 6))
<b>CHAPITRE 3 : RADIOTHÉRAPIE</b>					
<b>QUESTION 15</b>	Quelles sont les indications de la surimpression du lit tumoral (boost) après traitement conservateur ?	92,1%	7,37 (78,7%)	83,1%	
<b>QUESTION 16</b>	Quelles sont les indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné après traitement conservateur ?	94,4%	7,78 (86,5%)	85,4%	
<b>QUESTION 17</b>	Quelles sont les indications de l'irradiation partielle et de ses techniques après traitement conservateur ?	88,8%	6,89 (76,4%)	62,9%	
<b>QUESTION 18</b>	Dans quels cas peut-on discuter l'omission de la radiothérapie après traitement conservateur ?	93,3%	8,12 (89,9%)	88,8%	
<b>QUESTION 19</b>	Quelles sont les indications de l'irradiation pariétale après curage axillaire ?	97,8%	8,09 (91,0%)	88,8%	
<b>QUESTION 20</b>	Quelles sont les indications de l'irradiation ganglionnaire (Axillaire, CMI, sus-claviculaire) après curage axillaire ?	95,5%	7,91 (89,9%)	85,4%	
<b>Arbre de décision n°7</b>	Indications d'irradiation mammaire après chirurgie conservatrice				7,63 (79,8%)
<b>Arbre de décision n°8</b>	Indications d'irradiation pariétale après mastectomie et curage axillaire				8,31 (93,3%)
<b>Arbre de décision n°9</b>	Indications d'irradiation ganglionnaire après curage axillaire				8,30 (92,1%)
<b>QUESTION ANNEXE</b>	Évaluation de la toxicité cardiaque de différentes techniques de radiothérapie	73,3%			
<b>CHAPITRE 4 : EN CAS DE CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE À BUT DE RÉDUCTION TUMORALE</b>					
<i>Ce chapitre sera évalué lors d'une 2ème relecture nationale.</i>					
<b>CHAPITRE 5 : SURVEILLANCE</b>					
<i>Ce chapitre sera évalué lors d'une 2ème relecture nationale.</i>					
<b>CHAPITRE 6 : TRAITEMENT DE LA RÉCIDIVE LOCALE ET/OU RÉGIONALE</b>					
<i>Ce chapitre sera évalué lors d'une 2ème relecture nationale.</i>					

## Principaux résultats de la relecture nationale

		Accord sur argumentaire et conclusions (% Oui)	Accord avec les recommandations (moyenne (% des notes > 6))	Applicabilité des recommandations (% Oui)	Accord sur arbre de décision (moyenne (% des notes > 6))
<b>CHAPITRE 7 : LYMPHŒDÈME</b>					
<b>QUESTION 34</b>	Dans le cadre du geste axillaire, quelles sont les mesures de prévention du lymphœdème recommandées ?	94,1%	8,34 (91,1%)	95,0%	
<b>QUESTION 35</b>	Lors de la survenue d'un lymphœdème du membre supérieur, quels traitements mettre éventuellement en place ?	98,0%	8,22 (93,1%)	89,1%	
<b>Arbre de décision n°10</b>	Prévention et gestion du lymphœdème				8,52 (96,0%)

Il est à noter que ces évaluations ont porté sur le document avant dernier amendement par le groupe de travail ; ce dernier a décidé lors de la dernière réunion de supprimer les arbres 4 et 6 apparaissant dans ce tableau.

# ANNEXES

## CLASSIFICATION TNM POUR LES TUMEURS DU SEIN : 8<sup>EME</sup> EDITION

(CIM - O - 3 C50)

*Cette annexe est un extrait de TNM Classification des tumeurs malignes, huitième édition, sous la direction de James D. Briedley, Mary K. Gospodarowicz et Christian Wittekind, publié en 2017.*

### 1. NOTES PRELIMINAIRES

Les indications relatives à cette localisation sont données sous les rubriques suivantes :

- règles de classification précisant les procédures d'évaluation minimales requises pour déterminer les catégories T, N et M; des méthodes complémentaires peuvent être utilisées lorsqu'elles contribuent à affiner l'appréciation préthérapeutique des lésions
- sous-localisations anatomiques
- description des ganglions lymphatiques régionaux
- classification clinique TNM
- classification histopathologique pTNM
- grade de différenciation histopathologique G
- groupement par stades
- table des facteurs pronostiques

### 2. RÈGLES DE CLASSIFICATION

La classification ne s'applique qu'aux carcinomes et concerne aussi bien les cancers du sein de l'homme que de la femme. Une confirmation histologique de la maladie est indispensable. La sous-localisation du point de départ de la tumeur doit être enregistrée mais n'est pas prise en compte pour la classification. En cas de tumeurs multiples simultanées dans le même sein, c'est la lésion répondant à la catégorie T la plus élevée qui sera retenue pour la classification. La classification des cancers du sein simultanés bilatéraux doit être établie de manière indépendante pour permettre une distinction des cas en fonction du type histologique.

Les procédures d'évaluation des catégories T, N et M sont les suivantes :

- Catégories T : examen clinique et imagerie (par exemple mammographie)
- Catégories N : examen clinique et imagerie
- Catégories M : examen clinique et imagerie

### 3. SOUS-LOCALISATIONS ANATOMIQUES

1. Mamelon (C50.0)
2. Région centrale (C50.1)
3. Quadrant supéro-interne (C50.2)
4. Quadrant inféro-interne (C50.3)
5. Quadrant supéro-externe (C50.4)
6. Quadrant inféro-externe (C50.5)

7. Prolongement axillaire (C50.6)

## 4. ADENOPATHIES REGIONALES

Les adénopathies régionales sont :

1. Axillaires (homolatérales) : interpectorales (ganglions de Rotter) et ganglions situés le long de la veine axillaire et de ses collatérales ; les ganglions peuvent être divisés en trois niveaux :
  - a. Niveau I (étage axillaire inférieur) : ganglions latéraux au bord externe du muscle petit pectoral
  - b. Niveau II (étage axillaire moyen) : ganglions situés entre les bords interne et externe du muscle petit pectoral, et ganglions interpectoraux (de Rotter)
  - c. Niveau III (étage axillaire supérieur ou apical) : ganglions apicaux et ceux situés en dedans de la limite interne du muscle petit pectoral. Les ganglions désignés comme sous-claviculaires ou infraclaviculaires sont exclus.
2. Sous-claviculaires (homolatérales)
3. Mammaires internes (homolatérales) : ganglions situés dans les espaces intercostaux, le long du bord du sternum, dans le fascia endothoracique
4. Sus-claviculaires (homolatérales)

### Note

Les ganglions intramammaires sont codés comme ganglions axillaires niveau I. Toute autre extension ganglionnaire lymphatique est codée comme métastase à distante (M1), y compris celles qui concernent les ganglions cervicaux ou mammaires internes controlatéraux.

## 5. CLASSIFICATION TNM

### 5.1. T – Tumeur primitive

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinome intracanalair <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinome lobulaire <i>in situ</i> <sup>a</sup>
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif et/ou à carcinome <i>in situ</i> (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, cependant la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée.
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension <sup>b</sup>
T1a	Tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

## Annexes

T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules cutanés) <sup>c</sup>
T4a	Extension à la paroi thoracique (invasion isolée du muscle pectoral exclue)
T4b	Œdème cutané (y compris la « peau d'orange »), ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	À la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire <sup>d</sup>

### Notes

<sup>a</sup> L'AJCC exclut Tis (LCIS).

<sup>b</sup> La micro-invasion est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer > 0,1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il existe de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que de la taille du plus grand pour la classification (ne pas additionner la taille de tous les foyers). La présence de multiples foyers de micro-invasion doit être notée comme c'est le cas pour les tumeurs invasives multiples.

<sup>c</sup> L'invasion du derme seul ne classe pas en T4. La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le muscle grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

<sup>d</sup> Le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de tumeur primitive mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour les catégories T4b et T4d, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

## 5.2. N – Adénopathies régionales

NX	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux cliniquement fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables* en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
N2b	Métastases cliniquement détectables* uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase(s) ganglionnaire(s) mammaire(s) interne(s) homolatérale(s) cliniquement détectable(s)* en présence de métastase ganglionnaire axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne
N3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)
N3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires



## N3c Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)

**Notes**

\* Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction. La confirmation par cytoponction sans biopsie exérèse d'une maladie métastatique cliniquement détectable est désignée par le suffixe (f), comme par exemple cN3a(f).

En l'absence d'attribution du pT, l'exérèse biopsie d'un ganglion ou le prélèvement d'un ganglion sentinelle sont classés selon la classification clinique N, par exemple : cN1. Lors de l'exérèse biopsie d'un ganglion ou du prélèvement d'un ganglion sentinelle, la classification histopathologique (pN) n'est utilisée que si le statut pT a pu être attribué.

**5.3. M – Métastases à distance**

M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

**6. CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE pTNM****6.1. pT – tumeur primitive**

La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. La classification pT n'est possible que si l'invasion sur une marge de la pièce opératoire n'est que microscopique.

Les catégories pT correspondent aux catégories T.

**Note**

Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. S'il existe un important contingent d'*in situ* (de 4 cm par exemple), et une petite composante invasive (de 0,5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.

**6.2. pN – Adénopathies régionales**

La classification histopathologique exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I). Une telle exérèse comporte normalement au moins 6 ganglions lymphatiques. Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre de ganglions examinés normalement n'est pas atteint, classer pN0.

pNX	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
pN0	Pas d'envahissement des ganglions régionaux*

**Note**

\* Les ITC sont des cellules tumorales isolées ou de petits amas de cellules ne mesurant pas plus de 0,2 mm dans leur plus grande dimension qui peuvent être détectés par les colorations H & E ou par immunohistochimie. Un critère supplémentaire a été proposé pour inclure des amas cellulaires de moins de 200 cellules dans une seule coupe histologique. Les ganglions contenant uniquement des ITC sont exclus du compte des ganglions positifs dans le cadre de la détermination du N mais doivent être comptabilisés dans le nombre total de ganglions examinés.

pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes*
pN1mi	Micrométastases (de plus de 0,2 mm et/ou plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2,0 mm dans sa plus grande dimension)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension

pN1b	Métastases mammaires internes
pN1c	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents* en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm
pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires internes cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN3	
pN3a	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux ou plus (au moins un > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires
pN3b	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents* en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

### 6.3. ypN post-thérapeutique

Le statut ypN post-thérapeutique doit être établi selon les mêmes méthodes que pour la classification clinique (préthérapeutique) N (voir section N – Adénopathies régionales). Le signe « sn » ne peut être utilisé que si l'examen du ganglion sentinelle a été réalisé après le traitement. S'il n'existe aucun symbole associé, cela signifie que l'évaluation du statut des ganglions axillaires a été réalisée par évidement axillaire.

Dans le cas où en post-thérapeutique, il n'y a eu ni examen du ganglion sentinelle, ni évidement axillaire, la classification X (ypNX) doit être utilisée.

Les catégories N sont les mêmes que celles du pN.

#### Notes

\* Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction.

Non cliniquement apparent signifie : non détecté par imagerie (lymphoscintigraphie exclue) ou par un examen clinique

### 6.4. pM – Métastases à distance\*

pM1	Présence de métastases à distance confirmée par l'examen histologique
-----	---

#### Notes

\* Les catégories pM0 et pMX n'existent pas.

## 7. GRADE HISTOPATHOLOGIQUE G

Le score de Nottingham est recommandé pour les grades histopathologiques des carcinomes invasifs (cf Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow up. Histopathology 1991; 19: 403–410).

## 8. GROUPEMENT PAR STADES<sup>A</sup>

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1 <sup>b</sup>	N0	M0
Stade IB	T0, T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	tous T	N3	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1

### Notes

<sup>a</sup> L'AJCC a aussi publié un groupement pronostique pour les cancers du sein.

<sup>b</sup> T1 inclut T1mi

## 9. TABLE DES FACTEURS PRONOSTIQUES – SEIN

Facteurs pronostiques pour les cancers du sein

Facteurs pronostiques	Liés à la tumeur	Liés au patient	Liés à l'environnement
Essentiels	Récepteur aux œstrogènes HER2 Grade histologique Nombre et pourcentage de ganglions envahis Taille tumorale Présence d'invasion lymphatique ou vasculaire (LVI+) Statut des marges de résection	Age Statut ménopausique	Irradiation antérieure sur la paroi thoracique ou le médiastin (ex : maladie de Hodgkin)
Complémentaires	Récepteur à la progestérone Biomarqueurs tissulaires UPA, PAI-1	Mutation BRCA1 ou 2 Obésité	Utilisation d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause
Nouveaux et prometteurs	Ki-67	Niveau d'activité ou d'exercice physique SNP (single nucléotide polymorphisms) associés au métabolisme des drogues ou leur action	

Source: UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O'Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D'Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. © 2015 UICC. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.

## ÉLÉMENTS COMPLEMENTAIRES SUR LES PERFORMANCES DE LA TEP AU BILAN INITIAL

Le complément suivant est issu du label intitulé « Recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie », émis par la SFMN et ayant obtenu le label méthodologique conjoint HAS-INCa en 2018. Cela signifie que les recommandations ont été élaborées selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par l'INCa et la HAS. Ci-dessous sont repris l'argumentaire, les conclusions et recommandations sur l'intérêt la TEP dans le cancer du sein sur la caractérisation d'une tumeur mammaire, l'évaluation de la multifocalité, du statut ganglionnaire et sur le bilan d'extension à distance. Il est par ailleurs à noter que l'objectif de ce projet était d'évaluer la place de la TEP pour différents cancers, dont le cancer du sein, sans la comparer à d'autres méthodes diagnostiques ; l'objectif est par conséquent différent de celui des ces recommandations.

Voici ci-dessous les éléments de ce label repris *in extenso* :

### 1. CARACTERISATION D'UNE TUMEUR MAMMAIRE

#### 1.1. Synthèse des données de la littérature

Plus d'une vingtaine d'étude ont évalué la place de l'imagerie TEP au FDG (systèmes TEP ou TEP-TDM) pour la caractérisation (différenciation bénin/malin) d'une tumeur mammaire. Les publications les plus anciennes ont montré des résultats encourageants dans la détection de la tumeur maligne primitive [CROWE1994, SCHEIDHAUER1996, SCHIRRMESTER2001]. Ces premières études portaient sur des effectifs de petite taille et chez des patientes présentant une volumineuse lésion mammaire. La méta-analyse de Sanson et al. publiée en 2002 reprenait les données de 13 études (606 patientes) et permettait d'estimer la sensibilité de la TEP à 89 % et sa spécificité à 80 % [SAMSON2002]. Toutefois, les travaux plus récents, incluant des tumeurs infra-centimétriques ont montré des performances moindres [WALTER2003, KUMAR2006, UEMATSU2009]. Dans l'étude de Kumar et al. [KUMAR2006], parmi 111 femmes, la TEP au FDG ne permettait de détecter que 41 des 85 tumeurs malignes, soit une sensibilité de 48 %. Dans cette étude, les principales causes d'examen faussement négatifs étaient la petite taille ( $\leq 10$  mm) et le faible grade tumoral [KUMAR2006].

La sensibilité limitée s'explique par la résolution spatiale limitée de la TEP, qui détecte mal les tumeurs infra-centimétriques, et par les caractéristiques de la tumeur, par exemple une fixation faible ou absente en cas de carcinome lobulaire, de tumeur de bas grade, ou de tumeur luminal-A [KUMAR2006, AVRIL2000].

La spécificité est également limitée. Certaines tumeurs bénignes, comme les fibroadénomes peuvent discrètement fixer le FDG [GROHEUX2009]. La fixation est habituellement intense en cas de processus infectieux ou inflammatoire du sein [ALBERINI2009]. Afin d'améliorer la spécificité, certains auteurs ont préconisé d'enregistrer des images tardives, la fixation ayant plutôt tendance à s'accroître sur le second enregistrement en cas de malignité, et à rester stable voire diminuer en cas de lésion inflammatoire [KUMAR2005]. Cependant, cette méthode est consommatrice de temps, et son utilité n'a pas été validée sur de grandes séries.

Les systèmes TEP dédiés à l'imagerie du sein (mammoTEP ou PEM pour "positron emission mammography") ont montré des performances de détection plus élevées que l'imagerie TEP « corps entier », notamment en ce qui concerne la sensibilité [BERG2011, KALINYAK2014, CALDARELLA2014]. La méta-analyse de Caldarella et al. a évalué 8 études comprenant 873 femmes atteintes de lésions mammaires. Les valeurs de sensibilité et de spécificité de la PEM en cas de cancer du sein suspecté, étaient de 85 % (IC95 % = 83-88) et 79 % (IC95 % = 74-83), respectivement [CALDARELLA2014]. Les études incluses étaient hétérogènes dans leur estimation de la sensibilité et de la spécificité. Ces systèmes n'ont pas été évalués à grande échelle et ils ne sont pas disponibles en pratique courante en France.

L'imagerie hybride TEP-IRM a également montré des performances intéressantes, dans le cadre d'une étude pilote [TANEJA2014]. Dans un groupe de 36 patientes, les 37 cancers index connus étaient détectés par la TEP et l'IRM [TANEJA2014]. Par manque de machine, actuellement, cette technique n'est pas utilisable en routine clinique en France.

**Cas particulier d'un foyer mammaire identifié fortuitement lors d'un examen TEP au FDG « incidentalome » :** Parmi 4 038 patientes ayant effectué une TEP-TDM au FDG (pour une autre raison qu'un cancer du sein), un foyer

hypermétabolique mammaire a fortuitement été découvert chez 33 patientes (0,82 %) ; 17 de ces 33 foyers se sont avérés malins [LITMANOVIC2009].

### 1.2. Conclusions et niveaux de preuve

La TEP a une sensibilité et une spécificité insuffisantes pour le diagnostic positif du cancer du sein (niveau de preuve C).

La TEP-TDM au FDG ne présente pas de performances suffisantes pour être substituée à la biopsie pour le diagnostic positif de cancer du sein (niveau de preuve C).

Les systèmes TEP dédiés à l'imagerie du sein (mammoTEP ou PEM pour "positron emission mammography") ont des performances de détection plus élevées que l'imagerie TEP « corps entier », notamment en ce qui concerne la sensibilité (niveau de preuve B2).

Devant la découverte fortuite d'un foyer hypermétabolique intra-mammaire lors d'un examen TEP-TDM (effectué pour une autre raison qu'un cancer du sein), le risque d'une origine néoplasique n'est pas négligeable (niveau de preuve B2).

Les données concernant les performances de la mammoTEP et de la TEP-IRM sont à ce jour insuffisantes pour évaluer leurs performances pour le diagnostic de malignité d'une lésion mammaire (niveau de preuve D).

### 1.3. Recommandations

**Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.**

La TEP au FDG n'est actuellement pas recommandée pour le diagnostic de malignité des tumeurs mammaires.

Il est recommandé de poursuivre les investigations malgré le risque de faux positifs comme les adénofibromes devant la découverte fortuite d'un foyer hypermétabolique intra-mammaire lors d'un examen TEP au FDG.

## 2. ÉVALUATION DE LA MULTIFOCALITE ET DU SCORE T DU CANCER DU SEIN (DE LA CLASSIFICATION TNM)

### 2.1. Synthèse des données de la littérature

Peu d'études ont analysé le rôle de la TEP-TDM pour déterminer le score T de la classification TNM [EDGA2010]. En raison de sa résolution spatiale limitée, la TEP est moins sensible et moins précise que l'IRM pour délimiter le volume de la tumeur primitive et pour rechercher la multifocalité [JEMATSU2009, HEUSNER2008]. Dans un groupe de 40 femmes bénéficiant d'une TEP-TDM et d'une IRM [HEUSNER2008], l'IRM a évalué la classification T correctement dans 77 % des cas et la TEP-TDM dans seulement 54 % des cas ( $p = 0,001$ ).

Les performances de l'imagerie par émission de positons sont meilleures avec les systèmes TEP haute résolution, dédiés à l'imagerie du sein (mammoTEP) [BERG2011, KALINYAK2014, CALDARELLA2014]. Dans une méta-analyse reprenant 8 études (873 femmes), la mammoTEP permettait de détecter les lésions mammaires avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 79 % [CALDARELLA2014]. Le nombre d'études ayant évalué la mammoTEP reste actuellement limité. L'imagerie hybride TEP-IRM a par ailleurs montré des performances intéressantes, dans le cadre d'une étude pilote [TANEJA2014]. Dans un groupe de 36 patientes, les 37 cancers index connus étaient détectés par la TEP et l'IRM [TANEJA2014] ; 47 lésions satellites ont été détectées en IRM, parmi lesquelles, 23 étaient avides de FDG, avec un caractère multifocal et multicentrique chez 21 patientes (58 %) [TANEJA2014].

### 2.2. Conclusions et niveaux de preuve

La TEP a des performances insuffisantes pour délimiter le volume de la tumeur primitive et pour rechercher le caractère multifocal de la tumeur (niveau de preuve B1) ; sa sensibilité est inférieure à celle de l'IRM (niveau de preuve B1).

Les données concernant les performances de la mammoTEP et de la TEP-IRM sont, à ce jour, insuffisantes pour évaluer leurs performances pour rechercher la multifocalité d'un cancer du sein connu et pour préciser le score T de la classification TNM (niveau de preuve D).

### 2.3. Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP-TDM au FDG n'est actuellement pas recommandée pour rechercher la multifocalité d'un cancer du sein connu et pour préciser le score T de la classification TNM.

## 3. ÉVALUATION DU STATUT AXILLAIRE COMPARATIVEMENT A LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE

### 3.1. Synthèse des données de la littérature

La résolution spatiale de la TEP pour détecter les petites métastases ganglionnaires et les micro-métastases est faible [WAHL2004, VERONESI2007, PRITCHARD2012, HINDIE2011, COOPER2011]. Dans l'étude prospective multicentrique américaine publiée en 2004, une TEP (sans composante TDM) a été réalisée chez 360 femmes atteintes d'un cancer du sein infiltrant nouvellement diagnostiqué [WAHL2004]. Pour la détection des métastases ganglionnaires axillaires, la sensibilité et la spécificité moyenne de la TEP étaient respectivement de 61 % (avec des variations selon les centres de 54 % à 67 %) et 80 % (de 79 % à 81 %) [WAHL2004]. Dans l'étude prospective de Veronesi et al., 236 patientes sans adénopathie palpable ont bénéficié d'une TEP au FDG et de la technique du ganglion sentinelle ; seulement 37 % des ganglions sentinelles positifs étaient détectés par la TEP [VERONESI2007]. Une méta-analyse a évalué les performances de la TEP (avec ou sans TDM) pour rechercher une atteinte du creux axillaire [COOPER2011]. Parmi 19 études basées sur un examen TEP sans TDM (1 729 patientes), la sensibilité était de 66 % (de 50 % à 79 %) et la spécificité de 93 % (de 89 % à 96 %). Parmi 7 études basées sur un examen TEP-TDM (862 femmes), la sensibilité était de 56 % (de 44 % à 67 %) et la spécificité de 96 % (de 90 % à 99 %) [COOPER2011]. Les performances de la TEP-TDM ne semblent pas être supérieures à celle de l'échographie [UEDA2008] ou de l'IRM [COOPER2011A].

Néanmoins, un hypermétabolisme des ganglions axillaires est très évocateur de malignité avec une valeur prédictive positive de plus de 80 % dans la plupart des études [VERONSEI2007, HEUSNER2009].

### 3.2. Conclusions et niveaux de preuve

La résolution spatiale de la TEP est insuffisante pour détecter les petites métastases ganglionnaires axillaires (niveau de preuve A).

### 3.3. Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est pas recommandée pour remplacer la technique du ganglion sentinelle.

## 4. BILAN D'EXTENSION INITIAL

### 4.1. Synthèse des données de la littérature

La TEP-TDM au FDG a montré des performances élevées pour le bilan d'extension du cancer du sein inflammatoire et localement avancé [ALBERINI2009, YANG2008, VANDERHOEVEN2004, CARKACI2009, WALKER2012, GROHEUX2013]. La définition du cancer du sein localement avancé n'est pas consensuelle. Selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), elle correspond aux stades III de l'American joint committee on cancer (AJCC), à l'exception des tumeurs T3N1 (c'est-à-dire, avec au moins l'une de ces caractéristiques : T4 ou N2 ou N3) [EDGE2010, NCCN2017, GIULIANO2017] (Tableau 84). De nombreuses études ont également souligné le rôle de la TEP pour certains stades moins avancés [GROHEUX2008, FUSTER2008, SEGAERT2010, AUKEMA2010, KOOLEN2012, GROHEUX2011A, GROHEUX2012, COCHET2014, JEONG2014, RIEDL2014, KRAMMER2015]. Le Tableau 85 montre les résultats des principales études ayant évalué la TEP-TDM au FDG pour effectuer le bilan pré-thérapeutique chez des patientes ayant un cancer du sein.

**Tableau 84 : Regroupements de la classification TNM selon les stades de l'AJCC (édition 8).**

AJCC	TNM			NCCN	
<b>Stade I</b>	T1	N0	M0	Cancer opérable	
	T0	N1	M0		
<b>Stade IIA</b>	T1	N1	M0		
	T2	N0	M0		
<b>Stade IIB</b>	T2	N1	M0		
	T3	N0	M0		
	T3	N1	M0		
<b>Stade IIIA</b>	T0	N2	M0		Cancer localement avancé et non opérable
	T1	N2	M0		
	T2	N2	M0		
	T3	N2	M0		
<b>Stade IIIB</b>	T4	N0	M0		
	T4	N1	M0		
<b>Stade IIIC</b>	T4	N2	M0		
	tout T	N3	M0		
<b>Stade IV</b>	tout T	tout N	M1	Cancer métastatique	

#### 1.1.1. APPORT DE LA TEP-TDM DANS LE BILAN D'EXTENSION DU CANCER DU SEIN

Par son champ d'exploration large, la TEP-TDM au FDG permet en un seul examen de rechercher un envahissement ganglionnaire et des métastases à distance [GROHEUX2008, FUSTER2008, KOOLEN2012, GROHEUX2012].

La topographie des atteintes ganglionnaires peut être précisée. Avec la TDM de l'imagerie hybride TEP-TDM, il est possible de distinguer une adénopathie du niveau III de Berg (région infra-claviculaire, supéro-médiale par rapport au muscle petit pectoral), d'une adénopathie plus bas située (niveaux I et II) [GROHEUX2012, GROHEUX2013A]. C'est une information utile car habituellement le curage en cas d'atteinte ganglionnaire est limité aux niveaux I et II, un curage extensif étant source d'une morbidité élevée. La TEP permet aussi de rechercher un envahissement des aires de drainage extra-axillaires (région sus claviculaire et chaîne mammaire interne) [GROHEUX2012, GROHEUX2013A].

En dehors du cerveau, cet examen est très performant pour détecter des métastases occultes, avec des performances supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle (Tableau 85).

La TEP-TDM est plus sensible et plus spécifique que la TDM ou la scintigraphie osseuse pour rechercher des métastases osseuses lytiques ou mixtes, ou un envahissement ostéo-médullaire [GROHEUX2008, GROHEUX2012, MORRIS2010] ; la fixation est plus inconstante en ce qui concerne les métastases ostéocondensantes, et les données TDM de l'imagerie TEP-TDM peuvent aider à les détecter [GROHEUX2013A]. Habituellement, les lésions condensantes ne fixant pas le FDG sont de meilleur pronostic [COOK1998]. Dans un groupe de 23 patientes ayant un cancer du sein associé à des métastases osseuses, la TEP-TDM a permis de détecter plus de lésions que la scintigraphie osseuse (en moyenne, 14,1 vs 7,8 lésions respectivement,  $p < 0,01$ ) [COOK1998]. Cependant, dans



le sous-groupe de patientes atteintes de lésions ostéoblastiques, la TEP-TDM au FDG a montré moins de métastases que la scintigraphie osseuse ( $p < 0,05$ ). Des valeurs de SUV plus élevées étaient observées pour des lésions ostéolytiques comparativement à des lésions ostéoblastiques (en moyenne, 6,77 vs 0,95 respectivement,  $p < 0,01$ ). La survie était plus faible chez les patientes atteintes d'une maladie ostéolytique par rapport aux autres ( $p = 0,01$ ) [COOK1998].

Plusieurs autres études ont montré que la scintigraphie osseuse est peu utile lorsqu'une TEP est réalisée [GROHEUX2013, GROHEUX2012, MORRIS2010]. Dans un groupe de 163 femmes avec un cancer du sein, le résultat de la TEP-TDM et de la scintigraphie osseuse était concordant pour 132 femmes (81 %) : 32 femmes (20 %) avaient des examens positifs et 100 (61 %) avaient des examens négatifs [MORRIS2010]. Pour 31 femmes (19 %), les résultats de la scintigraphie osseuse et de la TEP-TDM étaient discordants, parmi lesquelles 12 (39 %) avaient des métastases osseuses confirmées par une biopsie : 9 cas étaient TEP-TDM positif et scintigraphie osseuse négative, 1 était TEP-TDM positive et scintigraphie osseuse équivoque et 2 étaient TEP-TDM équivoque et scintigraphie osseuse négative [MORRIS2010].

Par ailleurs, la TEP-TDM est également performante pour détecter les adénopathies à distance, les métastases pleurales, hépatiques, spléniques, surrenaliennes, et pelviennes [GROHEUX2008, FUSTER2008, SEGAERT2010, AUKEMA2010, KOOLEN2012, GROHEUX2011A, GROHEUX2012, COCHET2014, JEONG2014, RIEDL2014, KRAMMER2015]. Dans un groupe de 117 patientes avec un cancer du sein localement avancé, la TEP-TDM a permis la détection de métastases à distance chez 43 patientes (37 %) [GROHEUX2013] (Tableau 85) ; les sites métastatiques étaient : l'os ( $n = 30$ ), les ganglions lymphatiques à distance ( $n = 19$ ), le foie ( $n = 10$ ), les poumons ( $n = 6$ ) et la plèvre ( $n = 2$ ). La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et l'exactitude pour le diagnostic des lésions osseuses étaient respectivement de 76,7 %, 94,2 %, 82,1 %, 92,1 % et 89,7 % pour la scintigraphie osseuse planaire et 100 %, 97,7 %, 93,7 %, 100 % et 98,3 % pour la TEP-TDM au FDG [GROHEUX2013].

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et la précision pour le diagnostic des métastases pulmonaires étaient respectivement de 100 %, 98,2 %, 77,8 %, 100 % et 98,3 % pour la TDM thoracique dédiée et 85,7 %, 98,2 %, 75 %, 99,1 % et 97,4 % pour la TEP-TDM. Dans cette étude, la TEP était donc moins sensible que la TDM thoracique pour détecter les petits nodules pulmonaires, ce qui pouvait s'expliquer par l'effet de volume partiel et le mouvement respiratoire [GROHEUX2013]. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et l'exactitude pour le diagnostic des métastases pleurales étaient respectivement de 50 %, 100 %, 100 %, 99,1 % et 99,1 % pour la TDM dédiée et 100 %, 99,1 %, 66,7 %, 100 % et 99,1 % pour la TEP-TDM au FDG. Concernant l'atteinte ganglionnaire à distance, 18 patientes avaient une atteinte ganglionnaire supra-diaphragmatique (cervicale, médiastinale, hilare ou axillaire controlatérale) visibles en TEP-TDM ; la TDM thoracique était faussement négative pour 3 patientes et la radiographie thoracique ne permettait de détecter une atteinte ganglionnaire pour aucune patiente [GROHEUX2013]. Quatre patientes avaient une TEP-TDM positive au niveau des ganglions abdominaux et/ou pelviens (3 étaient également N+ au niveau supra-diaphragmatique). Une femme a eu un suivi limité et aucune biopsie n'a pu être effectuée. Parmi les 3 autres, 2 examens TEP étaient vrais positifs et 1 était faux positif. Parmi ces 3 patientes, l'imagerie conventionnelle était vraie positive pour la première, faux négative pour la seconde et vraie négative pour la troisième [GROHEUX2013]. Concernant l'analyse du foie, 9 patientes (parmi les 117) avaient des métastases hépatiques visibles sur la TDM abdominale et/ou l'échographie hépatique [GROHEUX2013]. La TEP-TDM permettait de retrouver les métastases du foie pour les 9 patientes et montrait une métastase chez une patiente supplémentaire. De plus, dans 3 cas, la TEP-TDM permettait de préciser les résultats douteux de l'imagerie conventionnelle [GROHEUX2013]. Chez une patiente, l'échographie hépatique suggérait une métastase (faux positif). Un deuxième patient avait un kyste biliaire et le dernier patient avait un angiome hépatique ; ces lésions ne fixaient pas le FDG [GROHEUX2013].

Dans une autre étude incluant 60 patientes, la sensibilité et la spécificité de la TEP-TDM pour détecter des métastases à distance étaient de 100 % et 98 % respectivement (vs 60 % et 83 % pour l'imagerie conventionnelle) [FUSTER2008] (Tableau 85). La TEP-TDM permettait de diagnostiquer les deux patientes atteintes de métastases hépatiques, alors que l'échographie du foie ne permettait de détecter une atteinte hépatique chez une seule patiente [FUSTER2008]. Par ailleurs, l'échographie hépatique montrait des lésions suspectes chez 5 autres femmes, qui étaient finalement de nature bénigne (3 angiomes et 2 kystes) [FUSTER2008].

Tableau 85 : Principales études évaluant la place de la TEP-TDM au FDG pour le bilan d'extension initial cancer du sein

Référence	Type d'étude	Critères d'inclusion	Nb de patientes	Imagerie conventionnelle effectuée	Résultats de la TEP-TDM
[GROHEUX2008]	P	Cancer du sein de stade II-III	39	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein, radiographie ou TDM du thorax, échographie abdominale ( $\pm$ TDM), scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Découverte de métastases ganglionnaires extra-axillaires chez 8 % des patientes.</li> <li>- Découverte de métastases à distance chez 10 % des patientes.</li> <li>- Modification du stade clinique pour 18 % des patientes.</li> <li>- Modification de la prise en charge thérapeutique pour 13 % des patientes.</li> </ul>
[HEUSNER2008]	R	Cancer du sein non inflammatoire classé T1, T2 ou T3	40	IRM du sein, échographie axillaire, radiographie thoracique, échographie abdominale, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Découverte de métastases ganglionnaires extra-axillaires chez 7,5 % des patientes.</li> <li>- Découverte de métastases à distance chez 7,5 % des patientes.</li> <li>- Modification de la prise en charge thérapeutique pour 12,5 % des patientes.</li> </ul>
[FUSTER2008]	P	cancer du sein large ( $\geq 3$ cm), non inflammatoire	60	IRM du sein, TDM thoracique, échographie abdominale, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilité et spécificité pour détecter l'envahissement axillaire = 70 % et 100 % respectivement</li> <li>- Sensibilité et spécificité pour détecter des métastases à distance = 100 % et 98 % (vs 60 % et 83 % pour l'imagerie conventionnelle).</li> <li>- Modification du stade pour 42 % des patientes.</li> </ul>
[YANG2008]	R	Cancer du sein inflammatoire	24	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Découverte de métastases ganglionnaires extra-axillaires chez 25 % des patientes.</li> <li>- Découverte de métastases à distance chez 38 % des patientes.</li> </ul>
[CARKACI2009]	R	Cancer du sein inflammatoire	41	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein, radiographie de thorax, TDM thoracique et abdominal, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Découverte de métastases ganglionnaires sus claviculaire chez 15 % des patientes.</li> <li>- Découverte de métastases ganglionnaires de la chaîne mammaire interne chez 22 % des patientes.</li> <li>- Découverte de métastases à distance chez 17 % des patientes.</li> </ul>
[ALBERINI2009]	P	Cancer du sein inflammatoire	59	Radiographie de thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse et imagerie conventionnelle guidée par l'examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Découverte de métastases ganglionnaires extra-axillaires chez 56 % des patientes.</li> <li>- Découverte de métastases à distance chez 31 % des patientes.</li> </ul>
[SEGAERT2010]	R	Cancer du sein de stade IIB-III	70	Radiographie de thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilité et spécificité pour détecter l'envahissement axillaire = 62,5 % et 100 % (vs 87,5 % et 100 % pour l'imagerie conventionnelle).</li> <li>- Sensibilité pour détecter l'envahissement de la chaîne mammaire interne = 100 %.</li> <li>- Découverte de métastases à distance chez 7 patientes, malgré un bilan d'imagerie conventionnelle normal.</li> </ul>

Référence	Type d'étude	Critères d'inclusion	Nb de patientes	Imagerie conventionnelle effectuée	Résultats de la TEP-TDM
[AUKEMA2010]	P	Cancer du sein de stade II-III	60	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Découverte de métastases ganglionnaires extra-axillaires chez 17 % des patientes.</li> <li>- Modification du stade clinique pour 17 % des patientes.</li> <li>- Modification de la prise en charge thérapeutique pour 12 % des patientes.</li> </ul>
[KOOLEN2012]	P	Cancer du sein de stade II-III	154	Radiographie de thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Découverte de métastases à distance chez 13 % des patientes.</li> <li>- Modification de la prise en charge thérapeutique pour 8 % des patientes.</li> </ul>
[GROHEUX2012]	P	Cancer du sein de stade II-III	254	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein et imagerie conventionnelle guidée par l'examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modification du stade clinique pour 30 % des patientes.</li> <li>- Découverte de métastases à distance pour 2 % des stades IIA, 11 % des stades IIB, 17 % des stades IIIA, 36 % des stades IIIB, et 47 % des stades IIIC.</li> <li>- La présence de métastases à distance est un facteur indépendant de survie.</li> </ul>
[COCHET2014]	P	Cancer du sein de taille $\geq 2$ cm	142	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein, radiographie de thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse $\pm$ TDM thoracique et/ou abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du stade (up-staged) pour 30 % des patientes (8 % en stade IV).</li> <li>- Diminution du stade (down-staged) pour 16 % des patientes.</li> <li>- Modification de la prise en charge thérapeutique pour 13 % des patientes.</li> <li>- Valeur pronostique supérieure à l'imagerie conventionnelle (<math>p &lt; 0,0001</math>).</li> </ul>
[GROHEUX2013]	P	Cancer du sein localement avancé et inflammatoire	117	Radiographie de thorax $\pm$ TDM thoracique, échographie abdominale $\pm$ TDM abdomino-pelvien, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A l'exception des métastases parenchymateuses pulmonaires, la TEP-TDM est plus performante que l'imagerie conventionnelle pour la détection des métastases osseuses, des métastases pleurales, des ganglions à distance et des lésions hépatiques.</li> </ul>
[JEONG2014]	R	Cancer du sein sans envahissement des ganglions axillaires à l'examen clinique	178	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein, radiographie de thorax, échographie abdominale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Découverte de ganglions extra-axillaires chez 1 % des patientes.</li> <li>- Modification de la prise en charge thérapeutique chez 4 % des patientes.</li> </ul>
[RIEDL2014]	R	Patientes de moins de 40 ans et présentant un cancer du sein de stade I-IIIC	134	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Découverte de ganglions extra-axillaires chez 11 % des patientes.</li> <li>- Découverte de métastases à distance chez 15 % des patientes.</li> <li>- Découverte de métastases à distance pour 5 % des stades I + IIA, 17 % du stade IIB, 31 % du stade IIIA, 50 % des stades IIIB + IIIC.</li> </ul>
[KRAMMER2015]	P	Cancer du sein avec $T \geq T2$ ou envahissement ganglionnaire axillaire	101	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein, radiographie de thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du stade N ou M chez 19 % des patientes.</li> <li>- Modification de la prise en charge thérapeutique chez 11 % des patientes.</li> </ul>

## Annexes

Référence	Type d'étude	Critères d'inclusion	Nb de patientes	Imagerie conventionnelle effectuée	Résultats de la TEP-TDM
[ULANER2016]	R	Patientes présentant un cancer du sein de stade I-IIIc et de phénotype triple négatif	232	L'objectif de cette étude n'est pas de comparer les performances de la TEP à l'imagerie conventionnelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Découverte de métastases à distance pour 30 patientes (13 %) : 0/23 stade I, 4/82 (5 %) stade IIA, 13/87 (15 %) stade IIB, 4/23 (17 %) stade IIIA, 8/14 (57 %) stade IIIB, et 1/3 (33 %) stade IIIC.</li> <li>- En cas de stade IIB, la découverte de métastases entraînait une survie significativement plus courte par rapport aux patientes sans métastases (survie à 3 ans de 0,33 vs 0,97, <math>p &lt; 0,0001</math>).</li> </ul>
[LEBON2017]	R	Patientes ayant un cancer du sein de stade I-III (107 patientes de moins de 40 ans et 107 patientes de plus de 40 ans)	214	L'objectif de cette étude n'est pas de comparer les performances de la TEP à l'imagerie conventionnelle mais d'évaluer les performances de la TEP en fonction de l'âge des patientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le taux de découverte de métastases à distance n'était pas différent entre les femmes de moins de 40 ans et celles de plus de 40 ans (21 % et 22 % respectivement ; <math>p = 1</math>).</li> <li>- Dans l'effectif global, le taux de découverte de métastases à distance était de 8 % en cas de stade I, 11 % en cas de stade IIA, 15 % en cas de stade IIB, et 44 % en cas de stade III.</li> </ul>
[ULANER2017]	R	Patientes présentant un cancer du sein de stade I-IIIc et de phénotype RO+ et HER2+	483 (238 RO+/HER2- et 245 HER2+)	L'objectif de cette étude n'est pas de comparer les performances de la TEP à l'imagerie conventionnelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concernant les 238 patientes RO+/HER2-, découverte de métastases à distance pour 3/71 (4 %) stade IIA, 13/95 (14 %) stade IIB, et 15/57 (26 %) stade III.</li> <li>- Concernant les 245 patientes HER2+, découverte de métastases à distance pour 3/72 (4 %) stade IIA, 13/93 (14 %) stade IIB, et 13/59 (22 %) stade III.</li> <li>- Le taux global de découverte de métastases à distance en cas de stade IIB est 14 %, ce qui est comparable au taux préalablement observé en cas de cancer triple négatif.</li> </ul>

R: rétrospective ; P: prospective ; IRM: imagerie par résonance magnétique

#### **4.1.1 IMPACT DES CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DE LA TUMEUR SUR LE BILAN D'EXTENSION EFFECTUE PAR LA TEP-TDM AU FDG**

Comme discuté précédemment, outre la petite taille tumorale, les principaux facteurs limitant l'imagerie du cancer du sein sont le bas grade, la faible prolifération, la forte expression des récepteurs hormonaux (notamment le phénotype luminal-A) et le type histologique lobulaire [GROHEUX2011].

Dans un groupe de 254 patientes, Groheux *et al.* ont cherché à déterminer si le nombre de métastases détectées à l'aide de la TEP-TDM différait selon le grade et le phénotype de la tumeur primitive [GROHEUX2012]. Les métastases ganglionnaires extra-axillaires étaient plus nombreuses en cas de tumeur de grade 3 qu'en cas de tumeur de bas grade ( $p = 0,004$ ) et pour les tumeurs triple-négatives ou HER2+ comparativement aux tumeurs RO+/HER2- ( $p = 0,01$ ). Le nombre de métastases à distance n'était pas lié au grade ou au phénotype tumoral, ce résultat ayant également été observé par d'autres travaux [RIEDL2014, ULANER2017]. Dans l'étude de Groheux *et al.*, la topographie des lésions différait selon le phénotype ; les tumeurs triple négatives et HER2+ présentaient plus de métastases extra-squelettiques que les tumeurs RO+/HER2-. Par ailleurs, deux études de l'équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) ont montré des performances limitées de la TEP au FDG pour le bilan des cancers de forme histologique lobulaire, l'analyse des images TDM de l'examen TEP-TDM pouvant aider à détecter des lésions fixant peu ou pas le FDG [DASHEVSKY2015, HOGAN2015]. Parmi 146 patientes atteintes d'un carcinome lobulaire infiltrant (CLI), la TEP-TDM a révélé des métastases à distance (confirmées par biopsie) pour 12 femmes (8 %) : 0 sur 8 en cas de stade I initialement, 2 sur 50 (4 %) en cas de stade II et 10 sur 88 (11 %) en cas de stade III [HOGAN2015]. Pour 3 des 12 patientes, les métastases ne fixaient pas le FDG et elles étaient mises en évidence uniquement par la composante TDM de l'imagerie hybride TEP-TDM [HOGAN2015]. Dans une cohorte comparative de 89 femmes présentant un carcinome canalaire infiltrant (CCI) de stade III, la TEP-TDM permettait la détection de métastases chez 22 % (20/89) des patientes. Toutes les métastases étaient avides de FDG. Chez les patientes de stade III, le risque relatif de détection de métastases par la TEP-TDM, était 1,98 fois plus élevé en cas de CCI qu'en cas de CLI (IC95 % = 0,98-3,98 ;  $p = 0,049$ ) [HOGAN2015]. En comptabilisant uniquement les lésions fixant le FDG, le risque relatif de détection de métastases avides de FDG par la TEP-TDM, était 2,82 fois plus élevé en cas de CCI qu'en cas de CLI (IC95 % = 1,26-6,34 ;  $p = 0,007$ ) [HOGAN2015].

#### **4.1.2 PLACE DE LA TEP-TDM AU FDG DANS LE BILAN D'EXTENSION SELON LE STADE CLINIQUE DU CANCER DU SEIN**

Les patientes présentant une petite tumeur  $\leq 2$  cm (T1 de la classification TNM) sont traitées par une chirurgie première associée à l'étude du ganglion sentinelle. La TEP a une résolution spatiale limitée (aux alentours de 5-6 mm) et ses performances sont inférieures à la technique du ganglion sentinelle [COOPER2011]. Par ailleurs, les métastases à distance identifiables en imagerie sont quasiment inexistantes en cas de maladie T1N0 (stade I de l'AJCC). Pour les patientes traitées pour un cancer de stade I, le bilan d'extension risquerait de retarder la prise en charge thérapeutique et/ou d'engendrer une angoisse inutile. Dans une étude multicentrique de 325 femmes atteintes d'un cancer du sein opérable, la TEP au FDG (sans composante TDM) faisait suspecter des métastases à distance chez 13 patientes ; seulement 3 (0,9 %) étaient confirmées comme une maladie métastatique et 10 (3,0 %) correspondaient à des faux positifs [PRITCHARD2012].

Entre le cancer du sein localement avancé et la maladie T1N0, on retrouve différents stades de risque intermédiaire (stades IIA, IIB et atteinte T3N1 du stade IIIA). Pour la plupart de ces patientes, le traitement commence par une chimiothérapie néoadjuvante afin d'augmenter les chances de chirurgie mammaire conservatrice.

Chez 254 patientes atteintes d'un cancer du sein  $> 2$  cm, Groheux *et al.* ont évalué la place de la TEP-TDM dans chacun des sous-groupes suivants : stade IIA, IIB, IIIA, IIIB, et IIIC (le stade clinique initial ayant été déterminé par l'examen clinique, la mammographie, l'IRM du sein, et l'échographie loco-régionale) [GROHEUX2012]. La TEP-TDM a entraîné une modification de la stadification chez 77 des 254 patientes (30,3 %). Elle a montré des adénopathies N3 insoupçonnées (sous ou sus-claviculaires ou mammaires internes) chez 40 femmes et des métastases à distance chez 53 [GROHEUX2012]. Des métastases à distance ont été détectées chez 2,3 % (1/44) des patientes avec un cancer de stade clinique IIA, chez 10,7 % (6/56) en cas de stade IIB, 17,5 % (11/63) en cas de stade IIIA, 36,5 % (27/74) en cas de stade IIIB et chez 47,1 % (8/17) des patientes avec un cancer de stade IIIC. Le stade IIIA est hétérogène. Le taux de métastases occultes en cas de cancer T3N1 (patientes opérables d'emblée du groupe IIIA) était similaire au stade IIB (T2N1/T3N0). Le nombre de patientes métastatiques était

beaucoup plus élevé en cas de maladie N2, proche de celui constaté pour le stade IIIB [GROHEUX2012]. Plusieurs autres études (dont une incluant uniquement des femmes de moins de 40 ans) ont également montré que la TEP-TDM apporte un gain diagnostique significatif chez des patientes traitées pour un cancer du sein de stade clinique IIB [SEGAERT2010, RIEDL2014, ULANER1017, ULANER2016]. C'est le cas aussi de l'étude rétrospective de Lebon *et al.*, avec 15 % de métastases détectées par TEP AU FDG chez les patientes de stade IIB, mais qui trouve cependant un pourcentage non négligeable de métastases chez les patientes de stade IIA (11 %) [LEBON2017].

Dans l'étude de Groheux *et al.*, le stade IIA était essentiellement représenté par des tumeurs classées T2N0. La TEP a montré des foyers pathologiques chez 4,5 % des femmes (2,3 % de métastases à distance et 2,3 % d'adénopathies extra-axillaires). Des études plus larges dans lesquelles les performances de la TEP seraient examinées dans des sous-catégories de patientes atteintes de maladie T2N0, telles que celles avec des grandes tumeurs (> 3 cm) seraient utiles. Par ailleurs, les patientes atteintes d'une maladie T2N0 sont souvent traitées par une chimiothérapie néoadjuvante, et dans ce cas la TEP pré-thérapeutique pourrait être utilisée pour réaliser l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique.

#### 4.2. Conclusions et niveaux de preuve

À l'exception du cerveau, la TEP-TDM au FDG permet d'analyser l'ensemble des organes en une seule exploration, avec des performances supérieures à l'imagerie conventionnelle (TDM thoracique et abdomino-pelvienne, échographie hépatique, scintigraphie osseuse) (niveau de preuve B1).

La TEP-TDM au FDG est utile pour le bilan d'extension initial du cancer du sein, quelle que soit la nature phénotypique de la tumeur primitive (triple négative, luminale ou HER2+) et quel que soit son grade (niveau de preuve B2). La TEP-TDM semble plus performante pour effectuer le bilan d'extension d'une tumeur d'histologie de type canalaire infiltrant (à présent dénommé carcinome infiltrant de type non spécifique) que pour effectuer le bilan d'extension d'une tumeur d'histologie de type lobulaire infiltrant (niveau de preuve B2).

A l'heure actuelle, il semble utile de réaliser un bilan d'extension chez toute patiente à partir du stade clinique IIB (niveau de preuve B1). La TEP-TDM est potentiellement utile pour le bilan d'extension initial chez les femmes ayant un cancer du sein de stade clinique IIA (T1N1 ou T2N0) mais les données sont, à ce jour, insuffisantes pour la recommander systématiquement pour ce sous-groupe (niveau de preuve C). Dans le cadre des tumeurs mammaires cliniquement de stade I (T1N0), la TEP-TDM au FDG ne présente pas de valeur ajoutée suffisante pour le bilan d'extension pré-thérapeutique de la maladie (niveau de preuve A).

#### 4.3. Recommandations

##### Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée pour le bilan d'extension des tumeurs mammaires cliniquement de stade  $\geq$  IIB de préférence avant chirurgie.

La TEP au FDG peut être proposée pour le bilan d'extension des tumeurs mammaires cliniquement de stade IIA (T1N1 ou T2N0) de préférence avant chirurgie.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée pour le bilan d'extension des tumeurs mammaires cliniquement de stade I (T1N0).

## 5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[ALBERINI2009] Alberini JL, Lerebours F, Wartski M, Fourme E, Le Stanc E, Gontier E, *et al.* 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2009;115(21):5038-47.

[AUKEMA2010] Aukema TS, Straver ME, Peeters MJ, Russell NS, Gilhuijs KG, Vogel WV, *et al.* Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II-III breast cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3205-10.

[AVRIL2000] Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, *et al.* Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol*. 2000;18(20):3495-502.

[BERG2011] Berg WA, Madsen KS, Schilling K, Tartar M, Pisano ED, Larsen LH, *et al.* Breast cancer: comparative effectiveness of positron emission mammography and MR imaging in presurgical planning for the ipsilateral breast. *Radiology*. 2011;258(1):59-72.

- [CALDARELLA2014] Caldarella C, Treglia G, Giordano A. Diagnostic performance of dedicated positron emission mammography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in women with suspicious breast lesions: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(4):241-8.
- [CARKACI2009] Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, Mawlawi O, Rohren E, Gonzalez Angulo AM, *et al*. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med*. 2009;50(2):231-8.
- [COCHET2014] Cochet A, Dygai-Cochet I, Riedinger JM, Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Toubeau M, *et al*. (1)(8)F-FDG PET/CT provides powerful prognostic stratification in the primary staging of large breast cancer when compared with conventional explorations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(3):428-37.
- [COOK1998] Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol*. 1998;16(10):3375-9.
- [COOPER2011] Cooper KL, Harnan S, Meng Y, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, *et al*. Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(3):187-98.
- [COOPER2011A] Cooper KL, Meng Y, Harnan S, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, *et al*. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(4):iii-iv, 1-134.
- [CROWE1994] Crowe JP, Jr., Adler LP, Shenk RR, Sunshine J. Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic, and pathological findings. *Ann Surg Oncol*. 1994;1(2):132-40.
- [DASHEVSKY2015] Dashevsky BZ, Goldman DA, Parsons M, Gonen M, Corben AD, Jochelson MS, *et al*. Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on FDG PET/CT: importance of histologic subtype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(11):1666-73.
- [EDGE2010] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
- [FUSTER2008] Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Munoz 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. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4746-51.
- [GIULIANO2017] Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, *et al*. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(4):290-303.
- [GROHEUX2013] Groheux D, Giacchetti S, Delord M, Hindie E, Vercellino L, Cuvier C, *et al*. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging. *J Nucl Med*. 2013;54(1):5-11.
- [GROHEUX2013A] Groheux D, Espie M, Giacchetti S, Hindie E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology*. 2013;266(2):388-405.
- [GROHEUX2011] Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL, Porcher R, Espie M, Lehmann-Che J, *et al*. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(3):426-35.
- [GROHEUX2011A] Groheux D, Giacchetti S, Espie M, Vercellino L, Hamy AS, Delord M, *et al*. The yield of 18F-FDG PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study. *J Nucl Med*. 2011;52(10):1526-34.
- [GROHEUX2012] Groheux D, Hindie E, Delord M, Giacchetti S, Hamy AS, de Bazelaire C, *et al*. Prognostic impact of (18)FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(24):1879-87.
- [GROHEUX2008] Groheux D, Moretti JL, Baillet G, Espie M, Giacchetti S, Hindie E, *et al*. Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(3):695-704.
- [GROHEUX2009] Groheux D, Moretti JL, Giacchetti S, Hindie E, Teyton P, Cuvier C, *et al*. [PET/CT in breast cancer: an update]. *Bull Cancer*. 2009;96(11):1053-70.
- [HEUSNER2009] Heusner TA, Kuemmel S, Hahn S, Koeninger A, Otterbach F, Hamami ME, *et al*. Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(10):1543-50.
- [HEUSNER2008] Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L, Koeninger A, Freudenberg LS, Hauth EA, *et al*. Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography. *J Nucl Med*. 2008;49(8):1215-22.
- [HINDIE2015] Hindie E, Groheux D. Pathological complete response in breast cancer. *Lancet*. 2015;385(9963):114.
- [HINDIE2011] Hindie E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti JL, Espie M. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point. *J Nucl Med*. 2011;52(3):405-14.

- [HOGAN2015] Hogan MP, Goldman DA, Dashevsky B, Riedl CC, Gonen M, Osborne JR, *et al.* Comparison of 18F-FDG PET/CT for Systemic Staging of Newly Diagnosed Invasive Lobular Carcinoma Versus Invasive Ductal Carcinoma. *J Nucl Med.* 2015;56(11):1674-80.
- [JEONG2014] Jeong YJ, Kang DY, Yoon HJ, Son HJ. Additional value of F-18 FDG PET/CT for initial staging in breast cancer with clinically negative axillary nodes. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(1):137-42.
- [KALINYAK2014] Kalinyak JE, Berg WA, Schilling K, Madsen KS, Narayanan D, Tartar M. Breast cancer detection using high-resolution breast PET compared to whole-body PET or PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(2):260-75.
- [KOOLEN2012] Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS, Vogel WV, Oldenburg HS, van der Hage JA, *et al.* 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(1):117-26.
- [KRAMMER2015] Krammer J, Schnitzer A, Kaiser CG, Buesing KA, Sperk E, Brade J, *et al.* (18) F-FDG PET/CT for initial staging in breast cancer patients - Is there a relevant impact on treatment planning compared to conventional staging modalities? *Eur Radiol.* 2015;25(8):2460-9.
- [KUMAR2006] Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98(3):267-74.
- [KUMAR2005] Kumar R, Loving VA, Chauhan A, Zhuang H, Mitchell S, Alavi A. Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2005;46(11):1819-24.
- [LEBON2017] Lebon V, Alberini JL, Pierga JY, Dieras V, Jehanno N, Wartski M. Rate of Distant Metastases on 18F-FDG PET/CT at Initial Staging of Breast Cancer: Comparison of Women Younger and Older Than 40 Years. *J Nucl Med.* 2017;58(2):252-7.
- [LITMANOVICH2009] Litmanovich D, Gourevich K, Israel O, Gallimidi Z. Unexpected foci of 18F-FDG uptake in the breast detected by PET/CT: incidence and clinical significance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(10):1558-64.
- [MORRIS2010] Morris PG, Lynch C, Feeney JN, Patil S, Howard J, Larson SM, *et al.* Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3154-9.
- [PRITCHARD2012] Pritchard KI, Julian JA, Holloway CM, McCready D, Gulenchyn KY, George R, *et al.* Prospective study of 2-[(1)(8)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of regional nodal spread of disease in patients with breast cancer: an Ontario clinical oncology group study. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1274-9.
- [RIEDL2014] Riedl CC, Slobod E, Jochelson M, Morrow M, Goldman DA, Gonen M, *et al.* Retrospective analysis of 18F-FDG PET/CT for staging asymptomatic breast cancer patients younger than 40 years. *J Nucl Med.* 2014;55(10):1578-83.
- [SAMSON2002] Samson DJ, Flamm CR, Pisano ED, Aronson N. Should FDG PET be used to decide whether a patient with an abnormal mammogram or breast finding at physical examination should undergo biopsy? *Acad Radiol.* 2002;9(7):773-83.
- [SCHEIDHAUER1996] Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Gohring UJ, Schomacker K, *et al.* Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(6):618-23.
- [SCHIRRMESTER2001] Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K, *et al.* Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(3):351-8.
- [SEGAERT2010] Segaeert I, Mottaghy F, Ceyssens S, De Wever W, Stroobants S, Van Ongeval C, *et al.* Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer. *Breast J.* 2010;16(6):617-24.
- [TANEJA2014] Taneja S, Jena A, Goel R, Sarin R, Kaul S. Simultaneous whole-body (1)(8)F-FDG PET-MRI in primary staging of breast cancer: a pilot study. *Eur J Radiol.* 2014;83(12):2231-9.
- [UEDA2008] Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N, *et al.* Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:165.
- [UEMATSU2009] Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Comparison of FDG PET and MRI for evaluating the tumor extent of breast cancer and the impact of FDG PET on the systemic staging and prognosis of patients who are candidates for breast-conserving therapy. *Breast Cancer.* 2009;16(2):97-104.
- [ULANER2016] Ulaner GA, Castillo R, Goldman DA, Wills J, Riedl CC, Pinker-Domenig K, *et al.* (18)F-FDG-PET/CT for systemic staging of newly diagnosed triple-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(11):1937-44.
- [ULANER2017] Ulaner GA, Castillo R, Wills J, Gonen M, Goldman DA. (18)F-FDG-PET/CT for systemic staging of patients with newly diagnosed ER-positive and HER2-positive breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(9):1420-7.



[VAN DER HOEVEN2004] van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS, Comans EF, Boom RP, van Geldere D, *et al.* 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1253-9.

[VERONESI2007] Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, *et al.* A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol.* 2007;18(3):473-8.

[WAHL2004] Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG, Group PETS. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):277-85.

[WALKER2012] Walker GV, Niikura N, Yang W, Rohren E, Valero V, Woodward WA, *et al.* Pretreatment staging positron emission tomography/computed tomography in patients with inflammatory breast cancer influences radiation treatment field designs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):1381-6.

[WALTER2003] Walter C, Scheidhauer K, Scharl A, Goering UJ, Theissen P, Kugel H, *et al.* Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions. *Eur Radiol.* 2003;13(7):1651-6.

[YANG2008] Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, Carkaci S, Gonzalez-Angulo AM, Dawood S, *et al.* Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109(3):417-26.

[NCCN2017] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2. 2017.

# QUESTION ANNEXE DU CHAPITRE RADIOTHERAPIE : ÉVALUATION DE LA TOXICITE CARDIAQUE DE DIFFERENTES TECHNIQUES DE RADIOTHERAPIE

## 1. SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

### 1.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et 1<sup>er</sup> le septembre 2018 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

((cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumeur\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malign\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND ((breast[tiab] OR lymphatic[tiab] OR "lymph node\*" [tiab] OR axillary[tiab] OR "internal mammary nodes"[tiab] OR supraclavicular[tiab]) AND (radiotherapy[tiab] OR irradiation[tiab])) AND ((cardiac[tiab] OR heart[tiab]) AND (function[tiab] OR abnormal\*[tiab] OR toxicity[tiab] OR cardiotoxicity[tiab]) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative\*[tiab] OR unresectable\*[tiab] OR inopera\*[tiab]) NOT ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) AND ((Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Review[pt] OR systematic[sb]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND Female[MeSH Terms] AND adult[MeSH])

### 1.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique (n ≥ 50)
- Interventions : radiothérapie asservie ou non à la respiration (schéma normo ou hypofractionné, avec ou sans surimpression), radiothérapie conformationnelle 3D avec ou sans modulation d'intensité (RCMI), protonthérapie, irradiation de la CMI, radiothérapie peropératoire
- Critères de jugement : volume cible prévisionnel, dose moyenne cardiaque, fraction d'éjection ventriculaire gauche, mortalité liée à une cause cardiaque
- Types d'études : revues systématiques, essais randomisés ou non, études prospectives, études rétrospectives, séries de cas, études dosimétrique

### 1.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 39 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 9 références correspondaient aux critères de sélection et ont été lues en texte intégral. 7 références ont été exclues (étude en cours, cas clinique, position décubitus ventral, nombre de patients < 50) et 9 références complémentaires ont été ajoutées. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 11 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

Par ailleurs, 3 références ne sont citées que dans le préambule ; ainsi, 14 références sont citées pour cette question

## 2. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Techniques de radiothérapie	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Asservissement respiratoire	4	[BERG2018] [DAGOSTINO2016] [GIRAUD2012] [SWANSON2013]
RCM	2	[NISSEN2013] [VANPARIJS2012]
Schémas hypofractionnés	1	[CHAN2015]
Protonthérapie	1	[KAMMERER2018]
Radiothérapie peropératoire	1	[VAIDYA2014]
Revue comparant différentes techniques	2	[DROST2018] [TAYLOR2015]

## 3. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

### 3.1. En préambule

Le bénéfice en termes de contrôle local de la radiothérapie mammaire adjuvante ne se traduit pas toujours par une augmentation de la survie globale, du fait du risque de mortalité cardiovasculaire plus élevé, entre autres. En effet, la radiothérapie mammaire augmente le risque de maladies cardiovasculaires, et ce dernier est plus important après irradiation pariétale, du sein gauche et de la chaîne mammaire interne, par rapport à l'irradiation du sein droit seul.

Dans une revue non systématique, Piroth *et al.* se sont intéressés à la dose délivrée au cœur, mais également à la dose moyenne délivrée au ventricule gauche et à l'artère interventriculaire antérieure [PIROTH2019].

Par ailleurs, d'autres facteurs sont à considérer, comme par exemple la prise d'un traitement par anthracyclines, qui accentue ce risque [BOEKEL2016], ou encore le tabagisme (chez des patientes fumeuses de longue durée irradiées, le risque absolu combiné de mortalité cardiaque pourrait l'emporter sur les bénéfices attendus de la radiothérapie en termes de réduction de la mortalité spécifique) [TAYLOR2017].

Enfin, il est important de distinguer les études anciennes des études plus modernes (à partir de 2000), du fait de l'évolution des techniques de radiothérapie et des progrès réalisés pour limiter l'irradiation cardiaque. Également, les modalités de calcul de la dose délivrée au cœur sont variables et ont évolué au cours du temps.

Les études évaluant les bénéfices de l'asservissement respiratoire sont présentées dans le Tableau 120, celles portant sur les autres techniques sont détaillées dans les Tableau 121 et Tableau 122.

### 3.2. Radiothérapie asservie à la respiration

Trois études ont comparé la dose moyenne délivrée au cœur à la suite d'une irradiation mammaire totale en respiration libre ou asservie à la respiration. Pour chacune d'elles (2 études randomisées dont l'étude danoise DBCG HYPO et une série de cas), considérant spécifiquement l'irradiation du sein gauche, le contrôle de la respiration avait significativement réduit la dose cardiaque (Tableau 86) [BERG2018] (NP1) [GIRAUD2012] (NP2) [SWANSON2013] (NP4).

Il est à noter que, au niveau du sein gauche, la couverture du volume cible était supérieure avec asservissement *versus* sans dans l'étude DBCG HYPO. Mais dans l'étude française de Giraud *et al.*, le volume cible prévisionnel était significativement inférieur en cas d'asservissement à la respiration.

Une étude dosimétrique menée par D'Agostino *et al.* a été réalisée chez 50 patientes atteintes d'un cancer du sein gauche et traitées par une dose de 50,4 Gy en 28 fractions. Cette dernière a mis en évidence une réduction significative de la dose médiane au cœur lorsque la radiothérapie était asservie à la respiration (1,9 Gy *versus* 3 Gy avec la radiothérapie conformationnelle 3D et *versus* 4,5 Gy avec la RCM,  $p = 0,001$ ) [DAGOSTINO2016] (NP2).

### 3.3. RCM (asservie à la respiration, par tomothérapie)

A partir d'une série de cas (n = 227 patientes avec irradiation du sein gauche), Nissen *et al.* ont mis en évidence une réduction de la dose moyenne au cœur de 48 % lorsque la RCMI était couplée à un contrôle de la respiration, comparé à la RCMI seule (2,7 Gy *versus* 5,2 Gy,  $p < 0,0001$ ), avec un volume cible clinique comparable [NISSEN2013] (NP4).

La toxicité cardiaque de la tomothérapie avec schéma hypofractionné (sein entier et aires ganglionnaires si N+) et surimpression simultanée a également été étudiée. La fraction d'éjection ventriculaire gauche était comparable à celle de patientes traitées par radiothérapie conventionnelle complétée d'une surimpression (sein entier ou paroi, et irradiation sus-claviculaire si N+) [VANPARIJS2012] (NP1).

**Tableau 86 : Couverture du volume cible et dose délivrée au cœur en fonction du contrôle respiratoire [BERG2018] [GIRAUD2012] [SWANSON2013] [DAGOSTINO2016] [NISSEN2013] [DROST2018]**

Référence	Caractéristiques	Couverture du volume cible (V95% (%) ou volume (cm <sup>3</sup> ))			Dose moyenne cardiaque		
		Sans AR	Avec AR	p	Sans AR	Avec AR	p
BERG2018 (NP1) (DBCG HYPO)	schéma normofractionné (dose tot : 50 Gy)	92,6 %	94,7 %	< 0,001	1,8 Gy	1,5 Gy	< 0,001
	schéma hypofractionné (dose tot : 40 Gy)	91,8 %	94,4 %	< 0,001	1,5 Gy	1,2 Gy	< 0,001
GIRAUD2012 (NP2)	63,5 % sein gauche, dose tot : 46 Gy +/- 10 à 20 Gy en surimpression	742 cm <sup>3</sup> (± 389)	548 cm <sup>3</sup> (± 309)	< 0,00001	1,8 Gy ±1,3	1,4 Gy ±0,9	< 0,0001
SWANSON2013 (NP4)	dose tot : 45 Gy	-	-	-	4,2 Gy	2,5 Gy	< 0,0001
DAGOSTINO2016 (NP2)	dose tot : 50,4 Gy	-	-	-	3 Gy (RT 3D) 4,5 Gy (RCMI)	1,9 Gy	0,001
NISSEN2013 (NP4), <b>RCMI</b>	dose tot : 50 Gy	751 mL	685 mL	NS	5,2 Gy	2,7 Gy	< 0,0001
DROST2018 (NP1)	193 techniques/positions	-	-	-	4,5 Gy	1,7 Gy	< 0,0001

AR : asservissement à la respiration, RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; RT : radiothérapie

### 3.4. Irradiation hypofractionnée

L'étude d'une cohorte de 5 334 patientes (tumeur pTis-T2 N0-2 M0 ou pT3 N0 M0), suivies durant 14,2 ans a démontré que la mortalité cardiaque n'était pas significativement différente entre les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche traité par un schéma d'irradiation standard (45-50,4 Gy/25-28 fractions) et un schéma hypofractionné (40-44 Gy/16 fractions) : 4,2 % *versus* 4,8 %, respectivement. Ces patientes étaient traitées par chirurgie (conservatrice ou mastectomie), et radiothérapie totale ou pariétale, avec ou sans surimpression [CHAN2015] (NP2).

### 3.5. Protonthérapie

Une revue systématique de la littérature a sélectionné 13 études traitant de la protonthérapie pour l'irradiation mammaire ou pariétale et ganglionnaire de cancers du sein localement avancés (4 études seulement ayant rapporté la dose délivrée au cœur). Comparant cette technique à la radiothérapie conventionnelle 3D et à la RCMI, les auteurs ont conclu que la protonthérapie réduisait la dose moyenne au cœur *versus* ces 2 techniques (protonthérapie (1 Gy) *versus* RT 3D (3 Gy) et RCMI (6 Gy)). Néanmoins, ces résultats reposaient sur un faible nombre de patientes ( $\leq 10$ ) dans les études incluses dans cette revue. Des études évaluant les bénéfices mais aussi la toxicité de la protonthérapie sont actuellement en cours [KAMMERER2018] (NP3).

### 3.6. Radiothérapie peropératoire (RTPO)

Dans l'étude TARGIT-A (cf. Question 17) comparant la RTPO (irradiation peropératoire 20 Gy, photons 50 keV, +/- radiothérapie externe en complément) à la radiothérapie externe, les taux de mortalité globale et spécifique étaient comparables, mais la mortalité non liée au cancer (incluant les causes cardiovasculaires) était significativement plus basse dans le bras RTPO (1,4 % *versus* 3,5 % pour le bras radiothérapie externe,  $p = 0,0086$ ) [VAIDYA2014] (NP1).

### 3.7. Revues systématiques d'études comparant différentes techniques (Tableau 122)

Dans leur revue, Drost *et al.* ont analysé 99 études publiées de 2014 à 2017 rapportant une dose délivrée au cœur après différentes techniques de radiothérapie mammaire totale. Comme attendu, la dose au cœur était supérieure lorsque le sein gauche était irradié (3,6 Gy *versus* 1,9 Gy pour le sein droit). En outre, cette dose a diminué de façon continue entre 2014 et 2017 (années de publication des études), comme le montre le Tableau 87.

**Tableau 87 : Dose moyenne délivrée au cœur (irradiation du sein gauche) en fonction des années (de 2014 à 2017) [DROST2018]**

	Années				
	2014	2015	2016	2017	
Techniques/ positions	36	64	46	50	
Dose au cœur (moyenne)	4,6 Gy	3,9 Gy	3,4 Gy	2,6 Gy	$p = 0,003$

L'asservissement respiratoire a significativement permis de réduire cette dose cardiaque : 1,7 Gy *versus* 4,5 Gy sans asservissement,  $p < 0,0001$ . Par ailleurs, les techniques permettant d'épargner le plus le cœur était la radiothérapie classique par faisceaux tangentiels sur la glande mammaire totale (sein gauche) : 2,6 Gy (+ irradiation ganglionnaire : 3,1 Gy) et la radiothérapie conformationnelle 3D (3,3 Gy). Les techniques délivrant les doses au cœur les plus élevées étaient la RCMI (4,5 Gy), la RT classique avec surimpression (4,8 Gy) et la tomothérapie (5,9 Gy) [DROST2018] (NP1).

La revue de Taylor *et al.* a également colligé les doses moyennes délivrées au cœur de 149 études, intégrant de nombreux régimes (techniques / positions différentes) et ce, en présentant les données en cas de CMI irradiée ou non. De façon générale, l'irradiation de la CMI a doublé la dose au cœur (passant de 4,2 Gy à 8,4 Gy,  $p < 0,001$ ). En cas d'irradiation de la CMI, les doses cardiaques les plus basses étaient obtenues avec la protonthérapie (2,6 Gy) et des irradiations tangentielles asservies à la respiration (4,0 Gy). La dose cardiaque délivrée après RCMI était quant à elle de 8,6 Gy [TAYLOR2015] (NP1).

## 4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[BERG2018] Berg M, Lorenzen EL, Jensen I, Thomsen MS, Lutz CM, Refsgaard L, *et al.* The potential benefits from respiratory gating for breast cancer patients regarding target coverage and dose to organs at risk when applying strict dose limits to the heart: results from the DBCG HYPO trial. *Acta Oncol.* 2018;57(1):113-9.

[BOEKEL2016] Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, Russell NS, Poortmans P, Theuws JC, *et al.* Cardiovascular Disease Risk in a Large, Population-Based Cohort of Breast Cancer Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(5):1061-72.

[CHAN2015] Chan EK, Woods R, Virani S, Speers C, Wai ES, Nichol A, *et al.* Long-term mortality from cardiac causes after adjuvant hypofractionated vs. conventional radiotherapy for localized left-sided breast cancer. *Radiother Oncol.* 2015;114(1):73-8.

[D'AGOSTINO2016] D'Agostino GR, Diletto B, Mantini G, Nardone L, Mattiucci GC, Catucci F, *et al.* Reducing heart dose during left breast cancer radiotherapy: comparison among 3 radiation techniques. *Tumori.* 2016;102(2):184-9.

[DROST2018] Drost L, Yee C, Lam H, Zhang L, Wronski M, McCann C, *et al.* A Systematic Review of Heart Dose in Breast Radiotherapy. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(5):e819-e24.

## Annexe

- [GIRAUD2012] Giraud P, Djadi-Prat J, Morvan E, Morelle M, Remmonay R, Pourel N, *et al.* [Dosimetric and clinical benefits of respiratory-gated radiotherapy for lung and breast cancers: results of the STIC 2003]. *Cancer Radiother.* 2012;16(4):272-81.
- [KAMMERER2018] Kammerer E, Guevelou JL, Chaikh A, Danhier S, Geffrelet J, Levy C, *et al.* Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:19-27.
- [NISSEN2013] Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol.* 2013;106(1):28-32.
- [PIROTH2019] Piroth MD, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, *et al.* Heart toxicity from breast cancer radiotherapy : Current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol.* 2019;195(1):1-12.
- [SWANSON2013] Swanson T, Grills IS, Ye H, Entwistle A, Teahan M, Letts N, *et al.* Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(1):24-30.
- [TAYLOR2017] Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, *et al.* Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):1641-9.
- [TAYLOR2015] Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jaggi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(4):845-53.
- [VAIDYA2014] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, *et al.* Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603-13.
- [VAN PARIJS2012] Van Parijs H, Miedema G, Vinh-Hung V, Verbanck S, Adriaenssens N, Kerkhove D, *et al.* Short course radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage I-II breast cancer, early toxicities of a randomized clinical trial. *Radiat Oncol.* 2012;7:80.

## TABLEAUX SUPPLEMENTAIRES DE SYNTHÈSE DE DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

### 1. CHAPITRE 2 : CHIRURGIE

#### 1.1. Question 3

Tableau 88 : Résultats des études évaluant la morbidité et la qualité de vie de la procédure du GS et du CA

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Critères de jugement - résultats
MANSEL2006 (ALMANAC)	étude randomisée multicentrique	1999-2003	1031	12 mois	- groupe GS : 57,4 ans - groupe CA : 57,9 ans	- femmes (0,8% et 0,2% d'hommes), < 80 ans - cancer opérable d'emblée du sein infiltrant cN0 (73% et 72% canalaire), cancer non multicentrique - GS (n=515, détection combinée avec bleu patenté et radio-isotope) ou CA (n=516), selon la randomisation	<p><b>GS vs CA :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- morbidité du bras et de l'épaule : lymphœdème (auto-évaluation) : 5% vs 13%, p&lt;0,001 ; RR=0,37 [0,23-0,60]</li> <li>- déficit sensoriel (auto-évaluation) : 11% vs 31%, p&lt;0,001 ; RR=0,37 [0,27-0,50]</li> <li>- mobilité de l'épaule à 1 mois : - de troubles après GS p=0,004 pour la flexion et p=0,001 pour l'abduction ; mais NS à 3, 6 et 12 mois</li> <li>- indice TOI du questionnaire FACT-B+4: 89,2 vs 87,1, p=0,001</li> <li>- durée moyenne d'hospitalisation : 4,1 jours vs 5,4 jours, p&lt;0,001</li> <li>- recours à un drain : 17% vs 79%, p&lt;0,001</li> <li>- reprise plus rapide d'une activité habituelle après chirurgie, p&lt;0,001 ; mais NS pour la reprise du travail</li> </ul>
ASHIKAGA2010 (NSABP B-32)	étude randomisée multicentrique	1999-2004	3983	3 ans	-	- cancer du sein infiltrant opérable cN0 (T1-T2>97%) - GS (n=2008) ou CA (n=1975)	<p>morbidité</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- déficit abduction épaule ≥10% à 1 semaine : 40,8% vs 75,3%, p&lt;0,001 ; p&lt;0,001 à 2-3 semaines et à 6 mois</li> <li>- engourdissement ≥6 mois : 14,5% vs 48,5%, p&lt;0,001</li> <li>- picotements dans le bras ≥6 mois : 10,4% vs 22,9%, p&lt;0,001</li> <li>- différence volume bras ≥10% ≥6 mois : p&lt;0,001 ; à 36 mois : 7,5% vs 14,3%</li> </ul>
BROMHAM2017	revue systématique (7 études contrôlées randomisées)	jusqu'à 2015	9426	-	-	- cancer du sein opérable - GS ou CA	<p>morbidité</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lymphœdème : OR entre 0,04 et 0,60 sur 3 études avec niveaux de preuve de faible qualité, n=1965</li> </ul>
DEGOURNAY2013	étude prospective multicentrique française	2005-2006	518	6 ans	-	- cancer du sein (infiltrant >82%) - procédure GS ou, CA ou, -GS suivi de CA	<p>taux de récurrence morbidité qualité de vie : BRAS score (items relatifs aux symptômes du bras)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- similaire entre groupes: GS vs CA ou GS+CA</li> <li>- lymphœdème : 0% vs 10,3% (et 7,0% après GS suivi de CA), p&lt;0,0001</li> <li>- <b>score meilleur pour GS vs CA :</b></li> <li>- juste après chirurgie : 12 vs 19, p=0,004 ; - à 6 mois : 13 vs 20, p=0,001</li> <li>- à 12 mois : 11 vs 20, p=0,0001 ; - à 72 mois : 12 vs 23, p=0,0001</li> </ul>

## Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Critères de jugement - résultats
LIU2009	revue systématique	1993-2008	27 études de cohorte	≥ 6 mois	non précisé	- cancer du sein cN0, pas de traitement néoadjuvant - GS	morbidité après GS - prévalence de la douleur ≥ 1 an : 7,5% à 36,0% ; - prévalence de mobilité réduite à 1 an : 6,4% à 31% ; - prévalence de lymphœdème à 6 mois : 3 à 10% ; - prévalence de lymphœdème ≥ 1 an : 6 à 14% ; - présence de lymphœdème à 5 ans chez celles ayant eu GS seule : 6,8% facteurs prédictifs de morbidité après GS délai après chirurgie et âge jeune
GEBRUERS2015	revue systématique	2001-2013	9588 GS- (28 études)	-	-	- cancer du sein - GS	lymphœdème après GS- incidence très large de 0% à 63,4% - ≤ 3 mois : 3,2% à 5% ; - à 6 mois : 2% à 10% - à 12 mois : 3% à 63,4% ; - à 18 mois : 6,6% à 7% - > 18 mois : 6,9% à 8,2%
KOZAK2018	étude observationnelle prospective	2013-2014	104	6 mois	55,4 ans	- cancer du sein cN0 (78% T1 M0 et 22% T2 M0) - GS (détection avec radio-isotope) - traitement adjuvant : radiothérapie du sein et chimiothérapie	morbidité - mobilité réduite de l'articulation de l'épaule, extension/rotation externe et interne/abduction en degré, p≤0,01 ; flexion NS - augmentation circonférence du membre (côté opéré vs côté non opéré) en cm, p<0,01 - douleur (échelle VAS) : 1,2 à 6 mois vs 0,4 un jour avant la chirurgie, p≤0,01

**Tableau 89 : Résultats des études évaluant la survie globale et le taux de récidives axillaires après GS**

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |



Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Critères de jugement - résultats reçus
<b>Survie globale/récidive axillaire</b>							
KRAG2010	étude contrôlée randomisée multicentrique	1994-2009	5611 (dont 3986 GS- avec suivi)	95,6 mois pour les GS-	-	- cancer du sein infiltrant cNO (T1-T2>98%) - selon randomisation : GS + CA (groupe 1) ou, GS (+ CA si GS+) (groupe 2) - détection GS avec bleu pataté et radioisotope - traitement adjuvant entre les 2 groupes, NS	<p>taux de GS- : 71,1% (3989/5611)</p> <p>survie (GS vs CA, n=3986 patientes GS- suivies)</p> <p>- survie globale : 91,8% [90,4-93,3] vs 90,3% [88,8-91,8], NS - survie sans récurrence : 82,4% [80,5-84,4] vs 81,5% [79,6-83,4], NS - décès chez les GS- : 7,8 %</p> <p>récidive axillaire (en 1er événement) : 0,4% vs 0,7%, NS</p>
ANDERSSON2012	étude de cohorte prospective, multicentrique	2000-2004	2195	65 mois	60 ans	- cancer du sein infiltrant <30 mm, unifocal, cNO, GS- et pas de CA - détection GS avec bleu pataté et isotope + lymphoscintigraphie - pas de CTNA, ni RT	<p>survie</p> <p>- sans récurrence à 5 ans = 88,8% (87,5-90,2) - survie globale à 5 ans = 93,1% (92,0-94,2)</p> <p>taux de récurrence axillaire</p> <p>- récurrence isolée : 1% sur suivi médian de 25 mois (4-87 mois) - différence entre centres faisant biopsies GS&lt;150 et ≥150, NS</p>
FRANCISSON2012	revue systématique	2001-2011	7151 (30 études)	45 mois	-	- cancer du sein - GS+ sans CA	<p>taux de récurrence axillaire</p> <p>- chez patientes avec micrométastases et cellules isolées (27 études, n=3468) : 0,3% - chez patientes avec macrométastases (16 études, n=3268) : 0,7%</p>

Tableau 90 : Résultats des études évaluant la procédure du GS en cas de tumeurs multiples, de tumeurs de grande taille ou de tumorectomie antérieure

## Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Critères de jugement - résultats
<b>Tumeurs multiples</b>							
GIARD2010	étude prospective multicentrique française	2006-2007	211	-	55,9 ans	- cancer du sein infiltrant multiple synchrone, cN0 - GS et CA - détection avec bleu patenté ± radio-isotope en sous-aréolaire (61,6% combinée, 37% radio-isotope seul et 1,4% bleu patenté seul)	taux de FN : 13,6% [7%-20%] nombre de ganglions réséqués : - GS : 2,2 (entre 1-8 ± 1,4) - gg axillaires : 12 (entre 4-39 ± 5,7) taille tumorale : - externe vs autres localisations : 17 mm (12-80 mm) vs 34 mm (8-90 mm), p=0,016 facteurs de risque de FN (analyse univariée) : localisation de la tumeur (externe vs autres localisations) : RR=3,38 [1,11-11,54], p=0,049
MOSBAH2015	revue systématique	2000-2014	2212 (26 études)	-	55 ans	- 2212 cancers du sein (782 multifocaux, 737 multicentriques et 693 multiples) - GS	taux de détection : 83,1% taux de FN : 8,2% nombre de ganglions réséqués : 2 (1-9)
<b>Tumeurs de grande taille (≥ 30 mm)</b>							
HOUVENAEGHEL2017	étude de cohorte rétrospective multicentrique française	1999-2013	12415	-	-	- cancer du sein infiltrant cT0, T1 ou T2, cN0 - GS ± CA - pas de CTNA	réalisation du CA : - tumeurs ≤ 20 mm : 26,3%, n=2775 ; - tumeurs > 20 mm et < 30 mm : 62,1%, n=523 ; - tumeurs ≥ 30 mm : 67%, n=501 taux de FN : - tumeurs ≤ 20 mm : 1,8% [1-2,4] ; - tumeurs > 20 mm et < 30 mm : 3,5% [1,8-5,2] - tumeurs ≥ 30 mm : 3,05% [1,3-4,8] ; - <b>tumeurs &gt; 20 mm et &lt; 30 mm vs ≥ 30 mm, NS</b> VPN : - tumeurs ≤ 20 mm : 94% [92,2-95,8] ; - tumeurs > 20 mm et < 30 mm : 80,2% [71,5-88,9] ; - tumeurs ≥ 30 mm : 90% [84,6-95,4] taux de GS+ : - tumeurs ≤ 20 mm : 23,2% ; - tumeurs > 20 mm et < 30 mm : 47% ; - tumeurs ≥ 30 mm : 57,4% facteurs prédictifs de FN (analyse multivariée) : - nombre de ganglions réséqués ≤ 2 vs > 2: OR=2,0 [1,1-3,6], p=0,023 - taille tumorale > 20 mm et < 30 mm vs ≤ 20 mm : OR=2,07 [1,14-2,07], p=0,017 - taille tumorale ≥ 30 mm vs ≤ 20 mm, NS
<b>GS après tumorectomie</b>							
RENAUDEAU2016	étude observationnelle prospective multicentrique française	2006-2012	138	30 jours après la procédure de GS	57,4 ans	- cancer du sein infiltrant (93,5% cT1N0 et 6,5% cT2N0) - tumorectomie puis GS (majoritairement, détection combinée avec bleu patenté + Tc 99m en péri-aréolaire)	taux de détection : 85,5% taux de FN : 6,25% nombre de ganglions réséqués : 1,9 facteurs de risque d'échec de détection (analyse multivariée) : - méthode combinée : OR=9,34 [1,79-48,83], p=0,008 - délai < 36 jours entre les 2 interventions chirurgicales : OR=4,28 [1,25-14,61], p=0,020 - scintigraphie négative en préopératoire : OR=4,12 [1,20-1,41], p=0,024

### 1.2. Question 4

#### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

**Tableau 91 : Présentation et résultats des études ayant évalué les performances des méthodes isotopique, colorimétrique ou combinée pour la détection du GS**

Référence	Type d'étude et période	Effectif et caractéristiques des patientes	Modalités de détection du GS			Critères de jugement				
			Radio-isotope/ colorant	Dose, timing et site d'injection	Réalisation d'une LSG	Taux d'identification	Nombre de ganglions réséqués	Taux de faux négatifs	Autres critères	
KIM2006	Revue systématique avec méta-analyse (69 études, sur données publiées) 1970-2003	8059 patientes, cancer du sein à un stade précoce, ayant eu un GS + CA	RI + bleu, bleu seul ou RI seul	NR	NR	96,35%	1,92 en moyenne (1,0 à 4,1)	7,3% (0% à 29,4%)		
			RI + bleu (34 études)			91,9%		7,0%		
			RI seul (16 études)	NR	NR	89,2%	NR	8,8%		
			Bleu seul (18 études)			83,1%	p=0,007	10,9% p=0,047		
HE2016	Revue systématique avec méta-analyse (24 études prospectives, sur données publiées) jusque 2015	15 462 patientes, cancer du sein, ayant eu un GS	RI + bleu vs RI seul	Superficielle et profonde	LSG positive : 69,3% à 100% (13 études)	OR=2,03 [1,53-2,69], p<0,05 I <sup>2</sup> =64,9%, p<0,05 Pas de différence du taux de détection entre les 2 techniques dans les études avec lymphoscintigraphie (≥90%) : OR=1,41, p>0,05	NR	7,5% [4,8-11,5] au global (12 études) OR=0,76 [0,44-1,29], p>0,05 I <sup>2</sup> =21,0%, p>0,05		
O'REILLY2015	Etude randomisée contrôlée 2010-2012	667 patientes, cancer du sein infiltrant (>83%), cN0, avec 1 à 3 ganglions identifiés sur la LSG	RI + bleu vs RI seul	<u>RI</u> : 20 mBq, 3h avant la chirurgie en moyenne ; péri-aréolaire <u>Bleu</u> : 1 mL, après l'anesthésie, péri-tumorale	100%	100% dans les 2 groupes	1,5 [1-9] vs 1,4 [1-8], NS	NR	Effet indésirable : - réaction allergique : 0,3% - tatouage cutané > 3 mois : 0,6%	
KOUKOURA KI2009	Etude prospective monocentrique 1997-2006	501 patientes, cancer du sein infiltrant (cT1,2 N0 : 58,4%; cT3,4 et/ou N+ : 41,5%)	RI + bleu vs bleu seul	<u>RI</u> : 37-111 mBq (4 mL), le jour précédant ou le jour de la chirurgie ; sub-aréolaire <u>Bleu</u> (isosulfan) : 4 mL, après l'anesthésie, sub-aréolaire	NR		NR	99,3% vs 95,3%, p=0,04 100% vs 93,3%, p=0,02		6% vs 2,9%, NS 6% vs 9%, NS
RODIER2007	Etude prospective, randomisée, multicentrique 2001-2003	459 patientes, cancer du sein infiltrant T0-1, cN0	RI + bleu ; Injection péri-aréolaire vs péri-tumorale	<u>RI</u> : 11-30 mBq (0,2 mL), 12 à 24h avant la chirurgie ; <u>Bleu</u> (patenté) : 2 mL, après l'anesthésie 10 à 15 min avant incision <u>Site d'injection</u> : péri-aréolaire vs péri-tumorale	100%	<u>Injection péri-aréolaire vs péri-tumorale</u> : - identification par LSG : 85,2% vs 73,2%, p=0,03 - identification peropératoire : 99,11% dans les 2 groupes	- identification par LSG : 1,5 vs 1,2, p=0,001 - identification peropératoire : 1,9 vs 1,7, p=0,02	NR	Concordance entre RI et bleu : 95,6% vs 91,5%, p=0,08	

## RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

Annexe

Référence	Type d'étude et période	Effectif et caractéristiques des patientes	Modalités de détection du GS			Critères de jugement			
			Radio-isotope/ colorant	Dose, timing et site d'injection	Réalisation d'une LSG	Taux d'identification	Nombre de ganglions réséqués	Taux de faux négatifs	Autres critères
AHMED2015	Revue systématique avec méta-analyse (13 études, sur données publiées) jusqu'à 2013	Patientes avec cancer du sein	RI +/- bleu	- <u>Superficielle</u> : péri-aréolaire, sub-aréolaire, intradermique, sous-dermique - <u>Profonde</u> : péri-tumorale	Oui, si injection de RI	<u>Injection superficielle vs profonde du RI</u> : - identification par <u>LSG</u> : # tout GS : NS, OR=1,59 [0,79-3,17], I <sup>2</sup> =79% # pour GS extra-axillaire : p<0,001, OR=3,00 [1,92-4,67], I <sup>2</sup> =19% - identification <u>peropératoire</u> : # tout GS : NS, OR=1,27 [0,60-2,68], I <sup>2</sup> =0% <u>Injection superficielle vs profonde du bleu</u> : NS, OR=1,40 [0,83-2,35], I <sup>2</sup> =0%	NR	NR	

Tableau 92 : Présentation et résultats des études ayant évalué les performances du fer magnétique et du vert d'indocyanine pour la détection du GS

Annexe

Référence	Type d'étude et période	Effectif et caractéristiques des patientes	Modalités de détection du GS			Critères de jugement			
			Radio-isotope/ colorant	Dose, timing et site d'injection	Réalisation d'une LSG	Taux d'identification	Nombre de ganglions réséqués	Taux de faux négatifs	Autres critères
MOK2019	Méta-analyse	4244 patientes, cancer du sein	(ICG ou fer magnétique ou Echographie de contraste) vs (Bleu +/- RI)	NR		ICG vs : bleu seul : RR=1,12 (1,07-1,16) p<0,05 RI seul : RR=1,03 (0,99-1,06) p=NS RI+bleu : RR=1,05 (0,96-1,14) p=NS  Fer magnétique vs : bleu seul : RR=1,09 (1,01-1,18) p<0,05 RI seul : RR=0,99 (0,93-1,06) p=NS RI+bleu : RR=1,01 (0,95-1,07) p=NS  Echo. de contraste vs : bleu seul : RR=1,03 (0,98-1,11) p=NS RI seul : RR=0,96 (0,89-1,02) p=NS RI+bleu : RR=0,98 (0,90-1,06) p=NS	NR	NR	
<b>Fer magnétique spécifiquement</b>									
ZADA2016	Revue systématique avec méta-analyse (7 études prospectives, sur données publiées) Jusque 2016	1118 patientes, cancer du sein infiltrant (>87%)	Fer magnétique vs RI +/- bleu	Fer magnétique (FM) : 2 mL, quelque min avant la procédure ; en sub- ou péri-aréolaire (détection par sonde) RI : péri-tumorale, sub- ou péri-aréolaire Bleu : site variable en fonction des centres	dans 4 études	FM vs RI +/- bleu : 97,1 (94,4-98,0) vs 96,8% (94,2-99,0), I <sup>2</sup> =0%, non-infériorité p>0,001	1,8 (1,6-2,0) vs 1,9 (1,6-2,2), I <sup>2</sup> =70% RD (diff. Des risques) = 0,05 (0,03-0,06) p=0,003	8,4% vs 10,9% RD=0,03, NS	Tatouage/décoloration/pigmentation de la peau dans 4 études : de 19% à 47,3%
<b>ICG (vert d'indocyanine)</b>									
LONG2018	Etude prospective, randomisée, monocentrique 2015-2017	471 patientes, cancer du sein infiltrant (>81%) T1-2 (>87%), cNO	ICG + bleu vs RI+ bleu		NR	ICG + bleu vs RI + bleu 99,0% vs 99,6%, NS	NR	5,6% vs 7,5%	Effet indésirable : aucun (2 ans de suivi)
SUGIE2017	Revue systématique avec méta-analyse (12 études, sur données publiées) 2005-2015	1736 patientes, cancer du sein de stade précoce	ICG vs RI	NR	NR	ICG vs RI : 88,6 à 100% vs 85 à 100% ; OR=1,29 (modèles à effets fixes) et OR=1,32 (modèles à effets aléatoires), I <sup>2</sup> =52,5% (p=0,0257)	1,5-3,4 vs 1,35-2,3	NR	

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Annexe

Référence	Type d'étude et période	Effectif et caractéristiques des patientes	Modalités de détection du GS			Critères de jugement			
			Radio-isotope/colorant	Dose, timing et site d'injection	Réalisation d'une LSG	Taux d'identification	Nombre de ganglions réséqués	Taux de faux négatifs	Autres critères
J12017	Etude randomisée, monocentrique 2013-2014	127 patientes, cancer du sein T1-3, cN0	ICG vs ICG + bleu	ICG (0,5%) : 1 mL, avant chirurgie ; en sub-aréolaire Bleu (de méthylène, 1%) : 2 mL, avant chirurgie ; en sub-aréolaire	-	ICG vs ICG + bleu : 95,2% vs 98,5%, NS	2,7 ± 1,2 vs 3,8 ± 1,5, p=0,000	NR	Temps de détection de chaque GS : 5,65 ± 2,95 min vs 3,91 ± 1,87, p=0,000
PAPATHEMELIS 2018	Etude rétrospective, simple bras et monocentrique 2016-2017	104 patientes, cancer du sein	ICG + RI	RI : 50 mBq, le jour précédant la chirurgie ; en péri-aréolaire ICG : 0,5 mL (3,33 mg), 30 min avant chirurgie ; en péri-aréolaire	NR	Sur 220 GS réséqués au total : - par ICG = 97,7% [95,8-99,7%] - par RI= 78,2% [72,7-83,6%] Sur 21 patientes pN+ (histologie) : - ICG = 21 soit 100% - RI= 20 soit 95,2%	2,2 en moyenne	- ICG = 2,3% - RI= 21,8%	

### 1.3. Question 5

Tableau 93 : Présentation des études sur l'examen extemporané du GS

## Annexe

Référence	Type d'étude - Période	Effectif et caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Modalités d'analyse du GS	Critères de jugement - résultats	
<b>Indications et modalités d'analyse de l'examen extemporané du GS</b>					
HOEN2016	Etude rétrospective, monocentrique française 2013-2015	- 293 patientes - âge moyen : 60 ans - cancer du sein pT1, pT2	- examen extemporané (n=289) : coupes congelées + coloration (bleu de toluidine) - examen définitif : coupes semi-sériées avec immuno-marquage (kératine AE1-AE3)	Examen extemporané	GS positif : 12,6% (n=37)
				Examen définitif	GS positif : 26,3% (n=76) : - 17% macrométastases ; - 5,8% micrométastases - 3% cellules isolées ; => ex. extempo : 37 GS+/76 cas définitifs =48,7%
				Taux de faux-négatifs de l'examen extemporané	39 (GS - en extempo et + en définitif)/289 = 13,5%
				Curages réalisés	58 au total : 39 synchrones + 19 dans un second temps
				Modification du traitement grâce à l'ex. extemporané	Chirurgie en 1 temps (CA dans le même temps opératoire) : 12,8% (37/289)
				Nombre moyen de ganglions prélevés	- 2,2 (1-10) GS - 0,2 (0-6) ganglions non sentinelles
LIU2011	Méta-analyse de 1997 à 2008	- 13062 patientes (47 études) - cancer du sein	- examen extemporané : coupes congelées + HE - examen définitif : coupes + HE + IHC	Performance diagnostique de l'examen extemporané	- Se=73% (40% micrométastases/cellules isolées et 94% macrométastases, p<0,0001) ; - Sp=100%
				Taux de GS positif	GS positif : 32%
LOMBARDI2018	Etude rétrospective 2004-2017	- 1453 patientes - âge médian : 57 ans - cancer du sein infiltrant cN0	- examen extemporané (n=1226) : coupes congelées + HE/bleu de toluidine - examen définitif : inclusion en paraffine + IHC	Performance diagnostique de l'examen extemporané	- Se macrométastases/micrométastases : 53,7% (19% micrométastases et 75% macrométastases)
				Taux de CA différé	12%
FALLER2011	Etude rétrospective française 2006-2007 (24 mois)	- 187 patientes - âge moyen : 60 ans - cancer du sein infiltrant unifocal cT1N0	- examen extemporané (n=156) : cytologie (apposition ± grattage) ± coupes congelées - examen définitif : coupes sériées + HE ± IHC - GS+ = macrométastases, micrométastases ou cellules tumorales isolées	Performance diagnostique de l'examen extemporané	<u>par patiente :</u> - Se=35% ; - Sp=100% <u>par GS :</u> - Se=39,6% ; - Sp=100% ; - VPP=100% ; - VPN=88,7% ; - exactitude=89,5%
				Taux de FN de l'examen extemporané	18,3% par patiente et 11,2% par GS

### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Annexe

Référence	Type d'étude - Période	Effectif et caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Modalités d'analyse du GS	Critères de jugement - résultats	
				Risque de FN à l'examen extemporané	- type histologique de la tumeur : canalaire vs lobulaire, NS - expérience du pathologiste, NS - nombre de GS prélevés, NS
				Nombre de ré-interventions	15,4% avec analyse extemporanée et 16,1% sans analyse extemporanée, NS
				Nombre moyen de ganglions prélevés	1,93 GS
PETURSSON2018	Etude rétrospective 2003-2008	- 1227 patientes - âge moyen : 60 ans - cancer du sein cN0 T1- T2-T3 (93,1% infiltrant dont 72,1% canalaire)	- examen extemporané : apposition cytologique + immunocytochimie avec anticorps MNF-116 - examen définitif : coupes sériées + HE	Performance diagnostique de l'examen extemporané	- Se=68,6% ; - Sp=99,8% - Se selon type histologique : 69,7% [63,6%-75,8%] canalaire vs 73,7% [59,7%- 87,7%] lobulaire, NS - augmentation Se entre 2003 et 2008 : 56,3% à 83,1%
				Taux de patientes avec GS positif	22,8% (78,8% macrométastases, 16,8% micrométastases et 4,4% cellules isolées)
				Nombre moyen de ganglions prélevés	1,61 GS
PEREZ- SANCHEZ2010	- , 2001-2004	- 110 patientes - âge médian : 49 ans - cancer du sein de stade I/II cN0 (87,3% infiltrant)	- examen extemporané : apposition cytologique + HE/IHC - examen définitif : coupes sériées + HE/IHC	Performance diagnostique de l'examen extemporané	- Se=70% (82,3% pour macrométastases et 73,6% pour micro/macrométastases) - Sp=100% ; - VPP=100% ; - VPN=92,1% ; - exactitude =93,3% (96% pour macrométastases et 94,4% pour micro/macrométastases)
				Nombre moyen de ganglions prélevés	1,62 GS (1-6)
PETROPOULOU2 017	Etude prospective monocentrique 2011-2013	- 60 patientes - âge moyen : 61,3 ans - cancer du sein infiltrant pT1-3 cN0	- examen extemporané : apposition cytologique vs coupes congelées + IHC	Performance diagnostique de l'examen extemporané	<u>apposition vs coupes congelées, NS :</u> - Se : 90% vs 80% ; - Sp : 100% vs 100% ; - VPP : 100% vs 100% ; - VPN : 98% vs 96,15% ; - exactitude : 98% vs 97%
				Nombre moyen de ganglions prélevés	1,33 GS
				Taille moyenne tumorale	23,4±15,3 mm pour patientes avec GS positif vs 15,8±6,8 mm pour patientes avec GS négatif, p=0,016
				Taux de patientes avec GS positif	16,7%

### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |



## Annexe

Référence	Type d'étude - Période	Effectif et caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Modalités d'analyse du GS	Critères de jugement - résultats	
HOWARD-McNATT2011	Etude rétrospective 1998-2010	- 67 patientes - âge moyen : 60 ans - cancer du sein infiltrant lobulaire	- examen extemporané : apposition cytologique + HE - examen définitif : coupes sériées + HE + IHC	Performance diagnostique de l'examen extemporané entre 2004 et 2011	<u>lobulaire vs canalaire</u> : - Se : 52% à 71% vs 53% à 70% ; - Sp : 100% vs 99% à 98% - exactitude : 82% à 92% vs 85% à 92%
SHI2018	Méta-analyse (par ganglion) 2007-2015	- 6491 GS (18 études prospectives) - moyenne d'âge des patientes : 50-63 ans - cancer du sein	- examen extemporané par biologie moléculaire : OSNA - méthode de référence : apposition cytologique ou coupes congelées	Performance diagnostique de l'examen extemporané	<u>Analyse globale des GS sur 18 études (6491 GS)</u> : - Se=90% ; - Sp=96% ; - aire sous la courbe ROC=98% <u>Analyse GS macrométastatiques sur 12 études (4930 GS)</u> : - Se=85% ; - Sp=98% ; - aire sous la courbe ROC=94%

### 1.4. Question 8

**Tableau 94 : Présentation des principales études comparant la chirurgie conservatrice à la mastectomie, en fonction de différentes caractéristiques des patientes et des tumeurs**

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Age médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Interventions	Résultats
<b>Mastectomie vs CCS</b>								
CHRISTIANSEN2018	Etude de cohorte (base de données danoise)	1995-2012	11,5 ans (estimé)	58 331	-	cancer du sein infiltrant	- M (n=27 143) - CCS (n=26 958)	Survie globale à 10 ans - M : 57% - CCS : 82% - CCS + M : 74%

#### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Age médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Interventions	Résultats
							- CCS puis M dans les 3 mois (n=4 230)	Ratio de mortalité standardisé après ajustement (caractéristiques des patientes, des traitements) - M vs CCS : RR=1,20 [IC95%=1,15-1,25] - CCS + M vs CCS : RR=1,08 [IC95%=1,01-1,15]
HARTMANN-JOHNSEN2015	Etude de cohorte (base de données norvégienne)	1998-2008	7,0 et 7,3 ans	13015	-	tumeur T1-2 N0-1 M0	- M (38%) + RT (30,7%) - CCS (62%) + RT (99,3%)	Survie globale à 10 ans Mortalité globale, M vs CCS : HR=1,65 [IC95%=1,50-1,82] Mortalité spécifique M vs CCS : HR=1,64 [IC95%=1,43-1,88]
<b>Tumeurs multiples</b>								
WINTERS2018	Revue systématique et méta-analyse (24 études rétrospectives retenues, dont 6 incluses dans la méta-analyse)	1988-2015	59,5 mois	2 321	-	tumeur multiple (multifocale ou multicentrique)	- CCS - Mastectomie	Récidive locorégionale RR = 0,94 [IC95%=0,61-1,36], NS ; Hétérogénéité : I <sup>2</sup> =0%, p=0,93
<b>Taille tumorale</b>								
ANWAR2010	Etude rétrospective	1989-1996	167,8 mois (~14 ans)	235	60,6 ans	carcinome lobulaire infiltrant CA réalisé	- M (selon indications suivantes : ratio taille tumorale/sein élevé, maladie multicentrique, tumeur central ou choix de la patiente (66,3%) - CCS (marges saines, sinon reprise) + RT (33,6%)	Récidive locale Survie globale - M : 13,4% - CCS : 34%, p= 0,0005 En analyse multivariée, le seul facteur affectant le taux de récidive locale = le type de chirurgie, RR=2,43, p=0,01 - M : 101,3 mois - CCS : 94,9 mois, p=0,47

### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Age médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Interventions	Résultats
MAZOR2018	Analyse de la National Cancer Database (NCDB) américaine	2004-2011	51,4 mois	37 268	- M : 54 ans - CCS : 53 ans p<0,001	tumeurs cT3 et pT3 (M : 6,7 cm vs CCS : 6,0 cm, p<0,001)	- M - CCS	Facteurs associés à un plus faible taux de CCS - second cancer : OR=0,715 [IC95%=0,60-0,852], p=0,001 - pas de radiothérapie adjuvante : OR=0,259 [IC95%=0,228-0,294], p<0,001 - âge<45 ans, nombre de ganglion analysés et positifs, lobulaire, délai depuis diagnostic  Survie globale (pT3, ajustement des facteurs) HR=0,963 [IC95%=0,889-1,043], NS
<b>Patientes jeunes</b>								
VILA2015	Méta-analyse (6 études)	jusqu'en 2014 (Traitement : 1980-2007)	De 5,7 ans à 9,8 ans	22 598	≤ 40 ans	T1-T2, N0-N+, M0	- CCS + RT - M	Risque de décès  SHR (Summary Hazard Ratio)=0,90 [IC95%=0,81-1,00], NS ; Hétérogénéité : I <sup>2</sup> =34%, p=0,15 (après ajustement notamment du statut ganglionnaire et de la taille tumorale)

CCS : chirurgie conservatrice ; M : mastectomie

### 1.5. Question 9

**Tableau 95 : Présentation des études évaluant la mastectomie avec conservation de l'étui cutané (Skin Sparing Mastectomy : SSM)**

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Age	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Interventions	Résultats
LANITIS2010	Méta-analyse (9 études rétrospectives)	1997-2009	-	3739	-	- groupe SSM : 73,9% cancer infiltrant	- SSM : 29,5%, n=1104 - M conventionnelle : 70,5%, n=2635	Récidive locale (7 études, n=3343, après exclusion des NSM) OR=1,14 [IC95%=0,78-1,68], NS ; Hétérogénéité : I <sup>2</sup> =9,4%, p=0,36

Annexe

	, non randomisées)					- groupe M conventionnelle : 83,8% cancer infiltrant		Récidive à distance (5 études, n=2029, après exclusion des NSM)	8,3% vs 12% ; OR=0,63 [IC95%=0,43-0,92], p=0,02 ; Hétérogénéité : I <sup>2</sup> =0%, p=0,56
DODDI2011	étude rétrospective	1999-2005	58 mois (moyenne)	108	49 ans	cancer du sein (infiltrant=72,2%)	- SSM + RMI	récidive locale	2,78%

**Tableau 96 : Présentation des principales études évaluant la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) (Nipple Sparing Mastectomy : NSM)**

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Age	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Interventions	Résultats
DELACRUZ2015	Méta-analyse (8 études avec groupe contrôle)	jusqu'à 2014	25,3 à 101 mois	4 663	- NSM : 45,5 ans - SSM : 50,6 ans - MRM : 55,6 ans	carcinome canalaire infiltrant	- M avec conservation de la PAM = NSM - M avec conservation de l'étui cutané = SSM - M radicale modifiée = MRM	survie et récurrence  <u>NSM vs MRM/SSM : différence en termes de risque en faveur de la NSM, valeur-p) :</u> - survie globale (7 études) : 3,4%, p=0,073 - survie sans récurrence (5 études) : 9,6%, p=0,056 - récurrence locale (8 études) : 0,4%, p=0,567

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Annexe

SHIMO2016	étude observationnelle monocentrique	2000-2013	46,8 mois	413 patientes (425 NSM)	47,1 ans	cancer du sein (infiltrant=63,5%) taille moyenne des tumeurs infiltrantes=1,6 cm	- NSM (425 NSM chez 413 patientes) - mastectomie totale (878 procédures)	récidive au niveau de la PAM	2,30%
								facteurs de risque de récidive au niveau de la PAM	âge jeune (<40 ans), RO-, surexpression HER2, sous-type HER2 enrichi; statistiquement significatifs
								tendance à un taux de récidive supérieur au niveau de la PAM	- grosse taille tumorale - invasion lymphovasculaire - grade histologique élevé
								sécurité oncologique	- récidive locale : 5,8% NSM vs 5,6% M, p=0,825 - récidive à distance : 7,5% NSM vs 8,8% M, p=0,410 - survie : 96,8% NSM vs 96,4% M, p=0,688
HEADON2015	revue systématique (73 études, 91% études rétrospectives)	1970-2015	38,3 mois (7,9-156 mois)	10935 (12358 procédures)	-	cancer du sein ou mastectomie prophylactique	- NSM	récidive locorégionale	2,38%
								complications	22%
								nécrose mamelonnaire	5,90%
ZHENG2017	revue systématique (7 études : 2 prospectives et 5 rétrospectives)	jusqu'à 2015	-	3692	43-52 ans	cancer du sein ou mastectomie prophylactique	- NSM avec RT vs sans RT	nécrose de la PAM	OR=1,250 [0,481-3,247], p=0,647 ; 5 études
								nécrose du lambeau cutané	OR=2,534 [1,720-3,735], p<0,001; 3 études
								récidive locale	OR=0,564 [0,056-5,710], p=0,627 ; 5 études
WEI2016	étude rétrospective	2005-2011	5 mois	254	- groupe NSM : 44,9 ans - groupe SSM : 45,7 ans	cancer du sein<stade IIB ou mastectomie prophylactique tumeur > 1 cm de la PAM	- NSM (n=52) - SSM (n=202 dont 195 avec reconstruction de la PAM et 7 tatouages)	Qualité de vie : score BREAST-Q	<u>NSM vs SSM (différence de score, valeur-p):</u> - bien-être psychosocial : 7,7, p=0,01 - bien-être sexuel : 8,1, p=0,02

### 1.6. Question 10

**Tableau 97 : Présentation des études évaluant la sécurité oncologique, la couverture du volume cible ou les doses d'irradiation aux organes à risque**

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Age médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Interventions	Résultats
Couverture du volume clinique cible (CTV) et doses d'irradiation aux organes à risque								

Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Age médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Interventions	Résultats
LILJEGREN2014	étude de cohorte rétrospective	2009-2011	-	818	58 ans	Cancer du sein; RT post mastectomie totale sur paroi pariétale ± aires ganglionnaires	- RMI avec implant (n=162) - pas RMI (n=656)	<p>Dose délivrée aux organes à risque (pour le cœur, irradiation calculée pour les tumeurs du sein gauche uniquement)</p> <p><u>RT pariétale :</u> - dose délivrée au poumon : 8,9 vs 8,9 Gy, p=0,96 - dose délivrée au cœur : 3,0 vs 3,4 Gy, p=0,32</p> <p><u>RT pariétale et ganglionnaires :</u> - dose délivrée au poumon : 13,8 vs 14,3 Gy, p=0,05 - dose délivrée au cœur : 3,8 vs 3,5 Gy, p=0,29</p> <p><u>RT pariétale :</u> - volume en cm3 : 629,4 vs 458,4, p&lt;0,001 - V95% : 91,2% vs 91,4%, p=0,83</p> <p><u>RT pariétale et ganglionnaires :</u> - volume en cm3 : 1074,7 vs 787,9, p&lt;0,001 - V95% : 93,7% vs 93,3%, p=0,43</p>
BJOHLE2019	Etude de cohorte appariée rétrospective	2009-2011	5,8 ans	380	46 ans	Cancer du sein (exclusion des carcinomes canaux in situ)	- RMI avec implant (expandeur ou définitif) puis RT (n=128) - RMI sans implant puis RT (n=252)	<p>Couverture du volume cible (exclusion de l'implant dans le volume cible clinique)</p> <p>V95% : 84% vs 92%, p&lt;0,01</p> <p>Récidives - locales : 0,8% vs 1,2% - ganglionnaires : 3,9% vs 1,2%</p> <p>Survie globale Comparable : log rank p=0,096</p>

Tableau 98 : Présentation des principales études évaluant les complications après RMI, en fonction de la radiothérapie

Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Age médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Interventions	Résultats
<b>RMI par implant ou autologue</b>								
JAGSI2018	Etude de cohorte prospective multicentrique	2012-2015	2 ans	2247 (2071 RMI)	50 ans	Cancer du sein ; mastectomie suivie d'une reconstruction immédiate ou différée	- RM avec RT (n=622) dont RMI (83%, n=516) - RM sans RT (n=1625) dont RMI (95,7%, n=1555)	Taux de complication - dans le groupe RT (33,4%) : implant vs autologue : 38,9% vs 25,6% - dans le groupe sans RT (23,5%) : implant vs autologue : 21,8% vs 28,3% Risque de complication avec RT vs sans RT <u>implant</u> : OR= 2,64 [1,77-3,94], p<0,001 pour toute complication et; OR= 3,36 [2,17-5,22], p<0,001 complication majeure <u>autologue</u> : OR= 1,12 [0,66-1,92], p=0,67 pour toute complication et; OR= 0,92 [0,51-1,66], p=0,78 complication majeure Taux d'échec de la reconstruction - dans le groupe RT (11,4%) : implant vs autologue : 18,7% vs 1,0% - dans le groupe sans RT (3,4%) : implant vs autologue : 3,7% vs 2,4%
JAGSI2016	Analyse d'une base de données	1998-2007	-	14894 (5644 RMI)	52 ans	Cancer du sein ; mastectomie	- RMI avec implant +/- RT (n=3007) - RMI autologue +/- RT (n=2637) - pas de RMI dans les 2 premières années +/- RT (n=9250)	RT = facteur significativement associé : - dans les 3 groupes : infections cutanées ou des tissus mous , p<0,001 du 7ème au 24ème mois - dans le groupe RMI avec implant : déplacement de l'implant, p<0,001 du 7ème au 24ème mois - dans le groupe RMI autologue : ré-hospitalisation, p=0,02 durant les 6 premiers mois et p<0,001 du 7ème au 24ème mois ; et cytotéatonecrose, p=0,01 du 7ème au 24ème mois
<b>RMI par implant</b>								
LAM2013	revue systématique	2012	14,2-50 mois	1853 (12 études)	-	Cancer du sein; mastectomie	- RMI en 2 étapes (expandeur puis implant) +/- RT adjuvant	échec de la RMI (= perte de l'implant) RT vs sans RT : - quelle que soit l'étape : 18,6% vs 3,1% ; OR= 5,14 [3,12-8,49], p<0,00001 - étape 1 : 29,7% vs 5% ; OR= 5,87 [3,44-10,01], p<0,00001 - étape 2 : 7,7% vs 1,5% ; OR= 5,32 [2,17-13,05], p<0,0003 si RT : - étape 2 vs étape 1 : 5,6% vs 22,9% ; OR= 0,13 [0,05-0,32], p<0,0001
ERIKSSON2013	étude de cohorte monocentrique	2007-2011	43 mois	725	-	Cancer du sein infiltrant et in situ (in situ=171/754 cas)	- RMI avec implant: RT antérieure (antécédent de cancer, n=64), RT postopératoire (n=304) et sans RT (n=386)	Echec de la RMI 25% vs 15% vs 6% ; p<0,001 <u>En analyse multivariée</u> : RT antérieure vs sans RT : HR= 9,28 [4,48-19,24], p<0,01 RT postopératoire vs sans RT : HR= 3,08 [1,74-5,44], p<0,01 Satisfaction patientes non significatif RT antérieure vs RT postopératoire
GROSS2010			37 mois	141	49,8 ans			Echec de la RMI 22,70%

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Age médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Interventions	Résultats
	étude prospective multicentrique non randomisée	1998-2006				Cancer du sein majoritairement infiltrant (97,9% dont 74,7% canalaire et 23,2% lobulaire); mastectomie	- RMI par technique TE/l suivie de RT	Facteurs prédictifs d'échec (nécessité de réintervention)  <u>analyse univariée :</u> bonnet A ou B: 35,9% vs 16,7%, p=0,009 tabagisme, p=0,0009 tailles tumorales T3-T4, p=0,000016 pN+, p=0,037 <u>analyse en régression multiple (exclusion bonnet pour données manquantes) :</u> si aucun des 3 facteurs présents: 7% si 1 des 3 facteurs présents : 15,7% si 2 des 3 facteurs présents : 48,3% si les 3 facteurs présents : 100%
<b>RMI autologue</b>								
BILLIG2017	étude prospective multicentrique	2012-?	-	175	-	Mastectomie, RM autologue, RT	<u>RM autologue :</u> - immédiate (n=108) - ou différée (n=67) # décision basée sur la préférence de la patiente et du chirurgien # méthodes de reconstruction : TRAM, DIEP, SIEA ou, mixte de 2 méthodes pour les cas bilatéraux	Complications  <u>sur le sein à 1 an :</u> 25,9% vs 26,9%, p=0,540 <u>sur le site donneur à 1 an :</u> 39,8% vs 16,4%, p=0,244 <u>analyse multivariée :</u> timing RM n'impactait pas taux de complications à 1 et 2 ans. IMC≥30 : OR= 2,54 [1,14-5,68], p=0,023 1 an après reconstruction
SCHAVERIEN 2013	revue systématique	1966-2012	-	3916 (25 études)	-	Mastectomie, RM autologue, ± RT (n= 826 avec RT)	- RMI + RT postopératoire - RT post-mastectomie + RM différée - RMI sans RT (n=3090, contrôle)	Complications avec RT  <u>RT après RMI vs RT avant RM différée :</u> - complications globales (n=575, 6 études): OR= 1,13 [0,77-1,65], p=0,53 - cytotostéonécrose (n=522, 7 études): OR= 0,63 [0,29-1,38], p=0,25 - chirurgie de révision (n=245, 4 études): OR= 0,15 [0,05-0,48], p=0,001
STEELE2018	étude rétrospective multicentrique	2000-2013	57 mois	412	Age moyen : de 48 à 52 ans selon les groupes	RM autologue	- RMI + RT postopératoire (n=104) - RT puis RM différée (n=119) - RMI sans RT (n=189)	Complications RM immédiate vs différée  Taux de complications plus élevé pour RMI, p<0,001 <u>Complications majeures :</u> - si lambeau abdominal : 24,44% vs 10,00% - si lambeau grand dorsal : 15,38% vs 3,57% <u>Complications mineures :</u> - si lambeau abdominal : 4,44% vs 4,44% - si lambeau grand dorsal : 30,77% vs 25,00%

Tableau 99 : Présentation des principales études évaluant la reconstruction mammaire immédiate en fonction de l'indication de chimiothérapie



Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Age médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Interventions	Résultats
<b>Impact de la RMI sur le délai de mise en route de la CT adjuvante</b>								
HARMEILING2015	revue systématique	Jusque 2014	-	5270 (14 études)	-	Cancer du sein ; mastectomie ± RMI + CT adjuvante	- RMI + CT (n=1942) - sans RMI + CT (n=3328)	délai entre chirurgie et administration de la CT  Allongement ou non du délai de mise en route de la CT après RMI (vs sans RMI)  - avec RMI : 29 à 61 jours - sans RMI : 21 à 60 jours - délai comparable : 6 études : Δ entre -6 et 3 jours - délai significativement plus court : 1 étude : Δ= -12,6, p=0,039 - délai significativement plus long : 3 études : Δ= 6,6, p<0,0001; Δ= 14, p=0,01; Δ= 14, p=0,05 - pas de test statistique pour 4 études
ECK2015	étude rétrospective	2007-2012	-	352	- 55 ans groupe avec RMI - 69 ans groupe sans RMI p<0,001	Cancer du sein ; mastectomie ± RMI + CT adjuvante	- RMI + CT (n=199) - sans RMI + CT (n=153)	Délai entre RMI et administration de la CT  Délai de mise en route de la CT selon le type de reconstruction (en fonction des complications)  <u>délai sans complications vs délai avec complications :</u> - sans reconstruction : 41 jours vs 47 jours, p=0,027 - expandeur : 41 jours vs 45 jours, p=0,063 - lambeau : 49 jours vs 72 jours, p=0,25
HAMAHATA2015	étude rétrospective	2006-2011	-	116	51,9 ans	Cancer du sein ; mastectomie ± RMI + CT adjuvante	- RMI + CT (n=50) - sans RMI + CT (n=66)	Délai de mise en route de la CT  <u>si RMI, délai selon le type de reconstruction :</u> - délai global : 61 jours vs 58 jours, p=0,25 - expandeur/implant : 60,3 jours - lambeau grand dorsal : 60,7 jours - TRAM : 63,4 jours
<b>Indication de CT néoadjuvante (CTNA) : impact sur les complications post RMI</b>								
SONG2014	méta-analyse (majorité d'études rétrospectives)	Jusque 2013	-	11 études	-	Cancer du sein ; ± CTNA + mastectomie + RMI	- CTNA et RMI - RMI sans CTNA (contrôle)	Complications de la RMI après CTNA  - complications globales (n=829, 5 études) : OR= 0,59 [0,38-0,91] - CTNA puis RM E/I (4 études) : OR= 1,59 [0,91-2,79], p=0,11 - CTNA puis RM autologue (2 études) : non significatif

Tableau 100 : Présentation des études évaluant la séquence inversée (CT -> RT -> M -> RMI)

## Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Age médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Interventions	Résultats
ZINZINDOHOUE2016	étude prospective non comparative, française	2010-2012	2 ans	83	44 ans	Cancer du sein infiltrant ; ± GS/CA + CTNA (anthracyclines et taxanes) + RTNA (mammaire : 50 Gy +/- ganglionnaire) 3-6 semaines après CTNA et 6-8 semaines avant mastectomie avec conservation de l'étui cutanée et de la PAM (NSM) (± CA)	- RMI par lambeau de grand dorsal ± implant	Nécroses cutanées locales à 6 mois 5 cas dont 3<2 cm <sup>2</sup> , 1 entre 2 et 10 cm <sup>2</sup> et, 1>10cm <sup>2</sup>
PAILLOCHER2016	étude rétrospective monocentrique non comparative, française	1997-2012	31,6 mois	111	48 ans	Cancer du sein infiltrant ; RTNA (50 Gy) ± CTNA + mastectomie (94,6% avec conservation de l'étui cutané)	- RMI autologue par lambeau de grand dorsal ± implant (46% avec implant et 54% sans implant)	Complications - complications globales : 66,6% - complications en excluant les séromes : 10,8% - nécroses (lambeau cutané/musculaire) : 5,4% Taux de récurrence récurrence globale : 9% - récurrence locale : 0,9% - récurrence métastatique : 8,1% Taux de survie à 5 ans 98,3%
MONRIGAL2011	étude rétrospective française	1990-2008	8 ans	210	-	Cancer du sein infiltrant; CTNA + RTNA + mastectomie	- RMI # méthodes de reconstruction : TRAM, lambeau musculocutané de grand dorsal avec ou sans implant, implant rétropectoral	Complications - taux de complications précoces (nécrose, sérome, infection, hématome)= 21,9% - complications tardives (contracture capsulaire, infection, dislocation, dégonflage) : RR implant rétropectoral vs autres = 6,4 [2,6-15,6], p=0,0005 - nombre de chirurgie de révision : RR TRAM vs lambeau de grand dorsal= 2,7 [1,4-5,3], p=0,0006 Taux de survie à 5 ans 86,7%
BARROU2017	étude rétrospective multicentrique non comparative, française	2010-2016	66 mois	103	45,9 ans	Cancer du sein ; CTNA + RTNA + mastectomie avec conservation de l'étui cutanée	- RMI par lambeau de grand dorsal ± implant en silicone	Réponse pathologique complète pCR pCR globale : 53,4% pCR dans les sous-types HER2+ et triple négatif vs sous-types luminaux : 69,7% vs 45,7%, p=0,023 pCR dans les sous-types triple négatif : 73,7% [53,9-93,5]

### 1.7. Question 11

Tableau 101 : Résultats des études évaluant les différentes techniques de repérage tumoral

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Age médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Interventions	Résultats	
<b>Repérage peropératoire échographique</b>									
BARENTSZ 2012	Etude de cohorte prospective	199-2000	NR	258	Age moyen : 60,9 ans et 60,3 ans	Cancer du sein infiltrant infraclinique cT1-2 N0	Repérage tumoral par : - échographie peropératoire - harpon (fil métallique)	Réséction in sano Taux de ré-excision Volume réséqué	93,3% vs 93,5%, p=0,958 12,5% vs 11%, p=0,684 62,8 cm3 vs 56,6 cm3, p=0,663
PAN2013	Revue systématique et méta-analyse (13 études dont 8 intégrant des cancers du sein infracliniques)	Jusqu'en 2013	NR	NA	NR	Cancer du sein non palpable : sur 8 études (6 prospectives, 2 rétrospectives) : - 2 études intégrant uniquement des cancers infiltrants - 4 études sur les cancers du sein sans précision - 1 étude sur les CCIS - 1 étude sur les cancers infiltrants avec composante in situ	Repérage tumoral par : - échographie peropératoire - harpon (fil métallique)	Impact de la modalité de repérage sur le statut des marges (études sur cancers infracliniques uniquement, exclusion d'1 étude)	<u>% de marges négatives</u> # 5 études prospectives : - échographie peropératoire : 435/510 =85,3% - harpon : 217/267=81,3% RR=1,26 [1,09-1,46], hétérogénéité : p=0,334 # 2 études rétrospectives (écho vs harpon) : RR=1,45 [0,86-2,43], hétérogénéité : p=0,583
<b>Repérage isotopique préopératoire ROLL/SNOLL</b>									
CHAN2015	Revue Cochrane et méta-analyse (6 études randomisées concernant la technique ROLL)	Jusqu'en 2015	NR	1273	NR	Cancer du sein non palpable (pas de précision sur le type histologique)	Repérage tumoral par : - repérage isotopique (ROLL) - harpon (fil métallique)	Complications lors de la localisation Excision réussie/adéquate de la lésion Marges positives	RR=0,60 [0,16-2,28], hétérogénéité : I <sup>2</sup> =23% (n=869, 6 études) RR=1,00 [0,99-1,01], hétérogénéité : I <sup>2</sup> =0% (n=871, 6 études) RR=0,75 [0,42-1,29], hétérogénéité : I <sup>2</sup> =17% (n=517, 5 études)
GIACALON E2012	Analyse rétrospective d'une série consécutive	Depuis 2006	NR	129	62,7 ans et 61,3 ans	Cancer du sein infiltrant non palpable	Repérage tumoral par : - repérage isotopique + GS (SNOLL) - harpon (fil métallique) + GS	Taux de ré-excision Marges saines (> 9 mm) Taux de détection peropératoire du GS	13,9% vs 31,3%, p=0,02 53,4% vs 33,7%, p=0,03 97,6% vs 93%, p=0,43

### 1.8. Question 12

Tableau 102 : Résultats des études évaluant l'impact du statut des berges

Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Suivi médian	Effectif total	Tranche d'âge/ Age médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Résultats
JAFFRE2013	étude rétrospective	1992-2002	6,2 ans	454	55,4 ans	Carcinome canalaire infiltrant et marges atteintes Traitement conservateur (CCS et RT) 5 catégories définies de berges atteintes : 1. atteinte focale de carcinome infiltrant; 2. atteinte focale de carcinome intracanaulaire; 3. atteinte diffuse de carcinome infiltrant; 4. atteinte diffuse de carcinome intracanaulaire; 5. marges proches ( $\leq 3$ mm)	<p>Facteurs prédictif de maladie résiduelle (analyse multivariée) chez les patientes avec reprise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte diffuse par carcinome intracanaulaire versus marge proche : OR= 4,20 [1,39-12,65], p=0,011</li> <li>- Atteinte focale par carcinome intracanaulaire versus marge proche : OR=3,48 [0,87-13,94], p=0,078</li> </ul> <p>Récidive locale homolatérale (analyse multivariée)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de reprise d'une berge atteinte diffuse par carcinome infiltrant, vs reprise : OR=2,23 [1,04-4,76] p=0,038</li> <li>- Pas de reprise d'une berge atteinte diffuse par carcinome intracanaulaire, vs reprise : OR=6,74 [2,98-15,22] p&lt;0,001</li> </ul> <p>Récidive locale homolatérale chez les patientes <u>sans reprise</u> (analyse multivariée)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berge atteinte diffuse par carcinome infiltrant, vs berge saine : OR=2,59[1,38-4,86] p=0,003</li> <li>- Berge atteinte diffuse par carcinome intracanaulaire, vs berge saine : OR=12,52 [6,49-24,12] p&lt;10<sup>-6</sup></li> </ul>
BODILSEN2016	analyse rétrospective d'une étude de cohorte	2000-2009	4,9 ans	11 900	58,6 ans	Cancer infiltrant unilatéral patientes <75 ans traitées par CCS + RT	<p>Récidive locale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à une marge proche <math>\geq 5</math> mm : <ul style="list-style-type: none"> <li>- berge atteinte (0 mm) : <b>HR=2,51 [1,02-6,23]</b></li> <li>- marge entre &gt;0 et &lt;2 mm : HR=1,54 [0,81-2,93]</li> <li>- marge entre <math>\geq 2</math> et &lt;5 mm: HR=0,95 [0,56-1,62]</li> </ul> </li> </ul> <p>Distance de marge</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Non prédictive de récurrence locale : HR=0,90 [0,79-1,02]</li> </ul>
EDWARDS2016	étude rétrospective	2003-2012	non précisé	655	non précisé	Cancer infiltrant (73,3%) avec taille médiane de 1,3 cm. 60,8% (398/655) CCS; reprise si berges non saines ou proches berges saines=absence de tumeur infiltrant sur berges	<p>impact de la densité mammaire (analyse multivariée)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pas de différence significative selon que la densité soit évaluée par BI-RADS ou mesure de la densité volumétrique</li> </ul>
FITZGERALD2016	étude rétrospective monocentrique	2011-2013	-	533	60 ans	Cancer infiltrant dont 71,1% canalaire - berges atteintes: ink on tumor - marges proches (<1 mm) - berges saines	<p>reprise selon statut des marges</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>95% berges atteintes vs 64% marges proches, p&lt;0,001</li> </ul> <p>taux de maladie résiduelle selon nombre de marges proches/atteintes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>76% pour plusieurs vs 43% pour une seule, p&lt;0,001</li> </ul> <p>risque de maladie résiduelle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OR=6,1 [2,6-14,45] plusieurs marges proches/berges atteintes, p=0,002</li> </ul> <p>taux de maladie résiduelle selon statut/distance des marges</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>57% marges proches vs 60% berges atteintes, p=0,52</li> </ul>

Tableau 103 : Résultats des méta-analyses

## Annexe

Référence	Période	Nombre d'études	Effectif total	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Résultats
HOUSAMI2014	1965-2013	33	28162	- cancer infiltrant du sein (stade I et II clinique ou pathologique ≥90% dans les études) - CCS + RT	<p>Risque de récurrence locale selon statut des berges/marges berges atteinte=cancer infiltrant/in situ sur ink</p> <p>Modèle 1 sur 33 études (n=28162) : 2 groupes saines et atteintes /proches : - Risque de récurrence locale pour berges atteintes/proches vs saines : OR=1,96 [1,72-2,24], p&lt;0,001 - Distance de marge (&gt;0, 1, 2 ou 5 mm) : pas d'impact sur le risque de récurrence locale p=0,12 (référence : 1 mm)</p> <p>Modèle 2 sur 19 études (n=13081): 3 groupes saines, atteintes et proches : - Risque de récurrence locale vs berges saines : # pour marges proches : OR=1,74 [1,42-2,15], p&lt;0,001 # pour berges atteintes : OR=2,44 [1,97-3,03], p&lt;0,001 - Distance de marge (1, 2 ou 3 mm), p=0,90 (référence : 1 mm)</p>
BROUWER2018	2011-2016	27	59 979	carcinomes infiltrant canaux/lobulaires, reprise si marges non saines	<p>Taux de marges non saines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- berge atteinte : 0,11 [0,07-0,16]</li> <li>- berge atteinte &gt; 4 mm : 0,11 [0,05-0,17]</li> <li>- berge atteinte ≤ 4 mm (focalement) : 0,09 [0,08-0,11]</li> <li>- marges proches ≤ 1 mm : 0,29 [0,15-0,46]</li> <li>- marges proches ≤ 2 mm : 0,20 [0,12-0,28]</li> <li>- marges proches de 3-5 mm : 0,36 [0,24-0,50]</li> </ul> <p>Taux de reprise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- berge atteinte : 0,87 [0,57-1,00]</li> <li>- berge atteinte &gt; 4 mm : 0,99 [0,92-1,00]</li> <li>- berge atteinte ≤ 4 mm (focalement) : non précisé</li> <li>- marges proches ≤ 1 mm : 0,97 [0,85-1,00]</li> <li>- marges proches ≤ 2 mm : 0,77 [0,52-0,95]</li> <li>- marges proches de 3-5 mm : 0,88 [0,36-1,00]</li> </ul>

## 2. CHAPITRE 3 : RADIOTHERAPIE

### 2.1. Question 15

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

Tableau 104 : Résultats des études évaluant l'efficacité de la surimpression (ou « boost »)

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation	Contrôle local
BARTELINK2015 <b>Essai Boost No Boost EORTC</b>	Etude randomisée, contrôlée, multicentrique	1989-1996	5318	17,2 ans	54,9 et 54,8 ans	CCS (résection microscopique complète) + CA T1-2, N0-1, M0	Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr : - sans boost - avec boost 16 Gy/8 fr ou implant d'iridium 192 à 0,5 Gy/h	Incidence cumulée de récurrence ipsilatérale à 20 ans [IC 99%] : 16,4% [14,1-18,8] vs 12,0% [9,8- 14,4] HR = 0,65 [0,52- 0,81], p<0,0001 Incidence cumulée de récurrence ipsilatérale à 20 ans en fonction des tranches d'âge [IC 99%], no boost / boost : - ≤ 40 ans : 36,0%[25,8-46,2] vs 24,4%[14,9-33,8] - 41-50 ans : 19,4%[14,7-24,1] vs 13,5%[9,5-17,5] - 51-60 ans : 13,2%[9,8-16,7] vs 10,3%[6,3-14,3] - >60 ans : 12,7%[7,4-18,0] vs 9,7%[5,0-14,4]
LIVI2013	Revue d'une série de cas dans un centre	2000-2008	2093	5,2 ans	57,9 ans	CCS Cancer du sein infiltrant	Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr + boost : Escalade de la dose du boost en fonction des marges : -10 Gy si berges >5mm -16 Gy si berges comprises entre 2 et 5 mm -20 Gy si berges ≤ 2mm ou positives	Dose du boost basée sur les marges : pas d'impact sur le risque de récurrence locale (NS) ; Taux de récurrence locale : - berges >5mm : 1,8% - berges comprises entre 2 et 5 mm : 2,6% - berges ≤ 2mm ou positives : 2,3%
VRIELING2017 <b>Essai Boost No Boost EORTC</b>	Analyse des facteurs pronostiques de récurrence de l'étude de l'EORTC	1989-1996	1616 (revue centralisée des lames)	18,2 ans	54 ans	CCS (résection microscopique complète) + CA ; T1-2, N0-1, M0 Sous-groupe ayant eu une revue pathologique centralisée	Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr : - sans boost - avec boost 16 Gy/8 fr	Age jeune (p<0,001) et présence d'un contingent canalaire in situ (p=0,001) : augmentation significative du risque de récurrence locale Réduction des récurrences ipsilatérales avec le boost pour la population combinant les 2 facteurs de risque (âge≤50 ans et présence d'un contingent canalaire in situ) : de 31% à 15%, HR = 0,37 [0,22 - 0,62], p<0,001
VANWERKHOVE N2011 <b>Essai Boost No Boost EORTC</b>	Analyse (revue pathologique centralisée) de l'étude de l'EORTC	1989-1996	1616 (revue centralisée des lames)	11,5 ans	54 ans	CCS (résection microscopique complète) + CA T1-2, N0-1, M0	Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr : - sans boost - avec boost 16 Gy/8 fr	- Nomogramme pour prédire le risque de récurrence ipsilatérale : 7 facteurs (grade, présence d'un contingent canalaire in situ, taille tumorale, âge, HT, CT, et boost) - 3 facteurs pronostiques plus importants : âge, contingent canalaire in situ et absence de boost
VERHOEVEN2015	Revue rétrospective d'une série collectée prospectivement	2000-2005	1379	8,8 ans	56, 61 et 61 ans	CCS avec ou sans GS et avec ou sans CA	Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr + boost 16 Gy : - boost avec électrons (1052) - boost par curiethérapie (225) - boost par photons (76)	- Récurrences locales et locorégionales : 35 (2,5%) - Contrôle local à 10 ans : 97,5%, 99,3% et 98,7%, NS
RENOULT2014	Etude rétrospective	2002-2008	121	6 ans	67 ans	CCS, pas de CT T1-T2 <3 cm, N0	Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr + boost <u>concomitant</u> 10 Gy/10 fr (2 séances /sem)	Contrôle local à 5 ans : 100% (1 seule récurrence locale apparue à 62 mois)
BANTEMA-JOPPE2013	Séries de cas	2005-2008	752	5 ans	58,4 ans au diagnostic	CCS Berges saines : 85,4% Cancer infiltrant, stade I, II ou III 35,8% CT ; 38,8% HT	Irradiation sein entier 50,4 Gy/28 fr + boost <u>concomitant</u> 2,3 Gy (76%) ou 2,4 Gy	- Contrôle local à 5 ans [IC 95%] : 98,9 % [98,1% - 99,7%] - Contrôle locorégional à 5 ans [IC 95%] : 97,8 % [96,6% - 99,0%]

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; CA : curage axillaire ; GS : ganglion sentinelle ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie

## RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

**Tableau 105 : Incidence des fibroses et résultats cosmétiques**

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation	Toxicité - Résultats cosmétiques
BARTELINK2015 <b>Essai Boost No Boost EORTC</b>	Etude randomisée, contrôlée, multicentrique	1989-1996	5318	17,2 ans	54,9 et 54,8 ans	CCS (résection microscopique complète) + CA T1-2, N0-1, M0	Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr : - sans boost - avec boost 16 Gy/8 fr	Fibrose Incidence cumulée à 20 ans [IC 99%] : 1,8% [1,1- 2,5] vs 5,2% [3,9-6,4] , p<0,0001
BROUWERS2016	Sous-analyse d'une étude randomisée, multicentrique (Young boost trial)	2004-2011	864	4 ans	45 ans	Age < 51 ans pT1-2, pN0-2a, M0	Irradiation sein entier 50 Gy + boost 16 ou 26 Gy	Résultats cosmétiques <u>% de patientes avec des résultats satisfaisants (bons ou excellents) :</u> - <u>Evaluation via logiciel BCCT.core</u> : 61% des patientes - <u>Evaluation par le médecin</u> : 56% des patientes - <u>Evaluation par les patientes</u> : 57% des patientes

**Tableau 106 : Résultats d'efficacité, de toxicité et cosmétiques de la revue Cochrane [KINDTS2017]**

Référence	Type d'étude et période	Nombre d'études	Suivi	Effectif total	Tranche d'âge	Caractéristiques patientes	Traitements	Résultats
KINDTS2017 (comprend l'étude de l'EORTC boost vs no boost)	Revue Cochrane 1966-2017	5 RCT dont EORTC boost vs no boost	3,3 ans, 5 ans, 6,1 ans, 8,5 ans, 17,2 ans,	8325	≥ 70 ans	Hétérogènes selon les études - stade I-II - stade I-II (T1-2, N0-1, M0) et < 70 ans - carcinome canalaire invasif ≤ 3 cm, marges saines et < 70	Chir conservatrice et - RT sein entier (dose biologique équivalence : de 66,7 Gy à 72,1 Gy) - RT sein entier + boost (dose biologique)	Contrôle local 5 études poolées - En faveur du boost : HR=0,64 [0,55-0,75], p<0,00001; I <sup>2</sup> =60% 3 études poolées (exclusion de 2 études car dose de boost plus faible, inclusion de Tis, et risque de biais) - En faveur du boost : HR=0,62 [0,52-0,73], p<0,00001, I <sup>2</sup> =24%

## RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Annexe

ans - T in situ, T1, T2, N0-3 - cancer infiltrant, curage axillaire réalisé	équivalence : de 78,6 Gy à 87,8 Gy)	Survie globale	HR = 1,04 [0,94-1,14], p=0,44, I <sup>2</sup> =44%
		Toxicité à long terme	Evaluation de la rétraction du sein (BRA) : Différence moyenne = 0,38 [-0,18-0,93], p=0,18, I <sup>2</sup> =75%
		Résultats cosmétiques	<u>Evaluation par la patiente :</u> Meilleurs sans administration du boost : OR = 1,41 [1,07-1,86], p=0,01, I <sup>2</sup> =96% (2 études, n=1116) <u>Evaluation pour le médecin :</u> Pas de différence : OR = 1,58 [0,93-2,69], p=0,09, I <sup>2</sup> =0%, 2 études (n=592)

## 2.2. Question 16

**Tableau 107 : Résultats des méta-analyses évaluant les bénéfices des schémas hypofractionnés**

Référence	Type d'étude et période	Nombre d'études de la méta-analyse	Suivi	Effectif total	Age moyen	Caractéristiques patientes	Schémas d'irradiation	Résultats
-----------	----------------------------	--	-------	-------------------	--------------	-------------------------------	-----------------------	-----------



## Annexe

BUDACH2015 (incluant les essais START A et B)	Méta-analyse - jusque 2014	4 RCT	10 ans	7095	50-59 ans	Cancer du sein	- schéma normofractionné : 50 Gy/25 fr, 5 semaines - schémas hypofractionnés : 39 Gy/13 fr, 5 semaines 41,6 Gy/13 fr, 5 semaines 42,5 Gy/16 fr, 3 semaines 42,9 Gy/13 fr, 5 semaines Boost séquentiel : 43% à 75% dans les 3 études START intégrées	Récidive ipsilatérale	8,5% vs 8,4%, HR=1,00 [0,84-1,18], p=0,96
ZHOU2015 (incluant les essais START A et B)	Méta-analyse	19 RCT et non RCT	> 3 ans pour l'efficacité et 30 jours pour la toxicité aiguë	12447	NR	Cancer du sein	- schémas normofractionnés : 1,8 à 2 Gy/fr et total ≥ 45 Gy - schémas hypofractionnés : 2,5 à 6,5 Gy/fr et total > 23 Gy Boost séquentiel possible	Récidive locorégionale	RR=1,03 [0,87-1,23], p=0,72 (9 études, n=9011, 2,5-3 Gy par fraction)
VALLE2017 (incluant les essais START A et B)	Méta-analyse - jusque 2014	13 RCT		8189	NR	T1-T2, N0-1, ou CIS	- schémas normofractionnés : 1,8 à 2 Gy/fr et total ≥ 45 Gy - schémas hypofractionnés : > 2 Gy/fr et total < 45 Gy Boost séquentiel possible	Récidive locale	RR=0,97 [0,78-1,19], I <sup>2</sup> =0%, NS (7 études)
CIS : carcinome in situ									

**Tableau 108 : Présentation et résultats des études évaluant les bénéfices des schémas hypofractionnés**

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation	Efficacité : critères de jugement - résultats
-----------	--------------	---------	-------------------	-----------------	--------------	---	-----------------------	---

Annexe

HAVILAND2013	Etude randomisée, contrôlée, multicentrique	1999-2002	2236 (START A) 2215 (START B)	9,3 ans et 9,9 ans	57 ans dans les 2 études	CCS ou mastectomie, CT : 35% et 22%, HT : 79% et 87% pT1-3a, pN0-1, M0	Irradiation mammaire totale : - START A : 50 Gy/25 fr 5 semaines vs 41,6 Gy/13 fr 5 semaines vs 39 Gy/13 fr 5 semaines Boost séquentiel (10 Gy/5 fr) : 61% - START B : 50 Gy/25 fr 5 semaines vs 40 Gy/15 fr 3 semaines Boost séquentiel (10 Gy/5 fr) : 43%	Récidive locorégionale à 10 ans	# START A : - 50 Gy/25 fr : 7,4% [5,5-10,0] - 41,6 Gy/13 fr : 6,3% [4,7-8,5] - 39 Gy/13 fr : 8,8% [6,7-11,4] Schémas à 41,6 Gy et 39 Gy = NS vs le schéma standard 50 Gy # START B : - 50 Gy/25 fr : 5,5% [4,2-7,2] - 40 Gy/15 fr : 4,3% [3,2-5,9] HR=0,77 [0,51-1,16], p=0,21 NS
WHELAN2010	Etude randomisée, contrôlée, multicentrique	1993-1996	1234	10 ans	< 50 ans : 24,7%	CCS, HT (tamoxifene) : 41,8% et CT adjuvante : 10,9% Carcinome infiltrant <5 cm, N0	- RT standard 50 Gy/25 fr (35 j) - RT hypofractionnée : 42,5 Gy/16 fr (22 j)	Récidive locale à 10 ans	6,7% vs 6,2%, NS
BRUNT2020	Etude randomisée, multicentrique, de non-infériorité	2011-2014	4096	~ 6 ans	< 50 ans : 15,8%	CCS ou mastectomie, CT : 23,7 à 27,1% Carcinome infiltrant pT1-3, pN0-1, M0	Irradiation mammaire totale : - 40 Gy/15 fr (3 sem) - 27 Gy/5 fr (1 sem) - 26 Gy/5 fr (1 sem)	Récidive locale ipsilatérale à 5 ans	- 40 Gy/15 fr : 2,1% [1,4-3,1] - 27 Gy/5 fr : 1,7% [1,2-2,6] - 26 Gy/5 fr : 1,4% [0,9-2,2] Schémas à 27 Gy/5 fr et 26 Gy/5 fr = non-inférieurs au schéma 40 Gy/15 fr
BANE2014	Analyse des facteurs prédictifs de réponse à la radiothérapie hypofractionnée	1993-1996	989 blocs	12 ans		Revue anatomopathologique centralisée	- RT standard 50 Gy/25 fr - RT hypofractionnée : 42,5 Gy/16 fr	Facteurs prédictifs de réponse au schéma hypofractionné	Ni le grade ni le sous-type moléculaire ne sont des facteurs prédictifs de la réponse au schéma hypofractionné

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie

**Tableau 109 : Présentation et résultats des études évaluant la toxicité des schémas hypofractionnés**

Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation	Toxicité : critères de jugement - résultats
HAVILAND 2013	Etude randomisée, contrôlée, multicentrique	1999-2002	2236 (START A) 2215 (START B)	9,3 ans et 9,9 ans	57 ans dans les 2 études	CCS ou mastectomie, CT : 35% et 22%, HT : 79% et 87%) pT1-3a, pN0-1, MO	Irradiation mammaire totale : - START A : 50 Gy/25 fr 5 semaines vs 41,6 Gy/13 fr 5 semaines vs 39 Gy/13 fr 5 semaines Boost séquentiel (10 Gy/5 fr) : 61% - START B : 50 Gy/25 fr 5 semaines vs 40 Gy/15 fr 3 semaines Boost séquentiel (10 Gy/5 fr) : 43%	Toxicité sur le tissu sain à long terme  # START A : Schéma à 41,6 Gy vs 50 Gy : NS Schéma à 39 Gy vs 50 Gy : moins d'induration marquée/sévère du sein (p=0,0034), de téléangiectasies (p=0,003) et d'œdème du sein (p=0,001) # START B : Schéma à 40 Gy vs 50 Gy : moins de rétraction du sein (p=0,015), de téléangiectasies (p=0,032) et d'œdème du sein (p=0,001)
FASTTRIAL 2011 et BRUNT202 0b	Etude randomisée, contrôlée, multicentrique	2004-2007	915	37,3 mois (FASTRI AL2011) et 9,9 ans (BRUNT 2020b)		CCS, résection complète, Patientes ≥ 50 ans, N0	Irradiation mammaire totale : - 50 Gy/25 fr (contrôle) - 30 Gy/5 fr - 28,5 Gy/5 fr	Résultats esthétiques  A 3 ans, taux d'effets indésirables modérés ou marqués au niveau du sein (rétraction, induration, téléangiectasies, œdème, ou autres, évaluation médecin) : Par rapport au taux de 9,5% (50 Gy) : - 17,3% (30 Gy), p<0,001 - 11,1% (28,5 Gy), NS A 10 ans, différences absolues de prévalence d'effets indésirables modérés ou marqués au niveau du sein (rétraction, induration, téléangiectasies, œdème, ou autres, évaluation médecin) par rapport au schéma de 50 Gy : - 9% (30 Gy), p=0,032 - 5% (28,5 Gy), NS A 10 ans, incidence cumulée des effets indésirables modérés ou marqués au niveau du sein (rétraction, induration, téléangiectasies, œdème, ou autres, évaluation médecin) : Par rapport au taux de 33,6% (50 Gy) : - 50,4% (30 Gy), p<0,001 - 47,6% (28,5 Gy), p=0,008
FASTTRIAL 2011	Etude randomisée, contrôlée, multicentrique	2004-2007	915	37,3 mois		CCS, résection complète, Patientes ≥ 50 ans, N0	Irradiation mammaire totale : - 50 Gy/25 fr (contrôle) - 30 Gy/5 fr - 28,5 Gy/5 fr	Résultats esthétiques  Taux d'effets indésirables modérés ou marqués au niveau du sein (rétraction, induration, téléangiectasies, œdème, ou autres, évaluation médecin) : Par rapport au taux de 9,5% (50 Gy) : - 17,3% (30 Gy), p<0,001 - 11,1% (28,5 Gy), NS
JAGSI2015	Etude de cohorte, multicentrique comparative	2011-2014	2309	Visite entre J8 et J210	61,2 ans	CCS, Patientes Tis, T1-4, tout N	Irradiation mammaire totale : - normofractionnée : < 2 Gy (62,9% ayant reçu 1,8 Gy)+ boost (93%), n=1731 - hypofractionnée : fractions > 2Gy (95% ayant reçu 2,6-2,7 Gy) + boost (60%), n=578	Toxicité aiguë  Normofractionné vs hypofractionné : - significativement plus de réactions cutanées (desquamation 28,5% vs 6,6%, p<0,001 ; dermatite grade≥2 62,6% vs 27,4%, p<0,001) - significativement plus de douleurs (p=0,003) - significativement plus de fatigue (p=0,02)

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation	Toxicité : critères de jugement - résultats
SWANICK2016	Etude randomisée, contrôlée, multicentrique	2011-2014	287	24,7 mois	60 ans	CCS avec marges saines Tumeurs Tis-T2, N0-1a, M0	Irradiation mammaire totale : - 50 Gy/25 fr - 42,56 Gy/16 fr +boost en fonction du statut des marges : 10 Gy si marges ≥ 2 mm ou négatives, 14 ou 12,5 Gy si marges < 2 mm	Résultats esthétiques (évaluation médecin)  Comparables entre les 2 bras
CHAN2014	Etude rétrospective	1990-1998	5334	14,2 ans		Chirurgie Tumeur pTis-T2, N0-2, M0 ou pT3, N0, M0	RT totale ou pariétale, avec ou sans boost - RT standard : 45-50 Gy/25 fr ou 50,4 Gy/28 fr - RT hypofractionnée : 40-44 Gy/16 fr	Mortalité liée à une cause cardiaque  Mortalité à 15 ans relative à une cause cardiaque : - cancer du sein gauche : 4,2% vs 4,8%, NS - cancer du sein droit : 3,47% vs 4,94%, NS

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; RT : radiothérapie ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie

### 2.3. Question 17

**Tableau 110 : Présentation et résultats de l'étude évaluant les bénéfices de la radiothérapie partielle externe non accélérée du sein (IPS) [COLES2017]**

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation	Efficacité : critères de jugement - résultats	Complications, toxicité, résultats esthétiques : critères de jugement - résultats
COLES2017 (UK IMPORT Low)	Etude randomisée, multicentrique, de non-infériorité	2007-2010	2018	6 ans (72,2 mois)	62, 63 et 62 ans	Carcinome canalaire infiltrant unifocal, grade I à III, pT1-T2, pN0-1, CCS marges saines (≥2 mm en microscopie)	RT avec modulation d'intensité : - RT mammaire totale (40 Gy/15 fr ; 1 fr par jour) - RT totale dose réduite (36 Gy/15 fr) + RT partielle (40 Gy/15 fr) ; 1 fr par jour - RT partielle (40 Gy/15 fr ; 1 fr par jour)	Récidive à 5 ans  RT totale vs RT partielle : - Taux de récidive locale : 1,1% vs 0,5%, p=0,420 - Taux de récidive locorégional : 1,1% vs 0,8%, p=0,761 - Taux de récidive à distance : 1,4% vs 1,6%, p=0,838	Effets secondaires  Comparables entre les 3 groupes

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; IPS : irradiation partielle du sein ; RCM : radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité ; CCIS : carcinome canalaire in situ ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie

**Tableau 111 : Présentation et résultats des études évaluant les bénéfices de la curiethérapie interstitielle**

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation	Efficacité : critères de jugement - résultats	Complications, toxicité, résultats esthétiques : critères de jugement - résultats
-----------	--------------	---------	----------------	--------------	-----------	---	-----------------------	---	---

#### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

Annexe

STRNAD2016 (GEC-ESTRO)	Etude randomisée, multicentrique, de non-infériorité	2004-2009	1184	6,6 ans	62 ans	Age ≥ 40 ans, pTis ou pT1-2a, pN0/pN1mi, MO CCS avec résection en marges négatives (> 2 mm)	- RT mammaire totale : 50-50,4 Gy/25-28 fr + boost 10 Gy/5 fr - IPS : curiethérapie interstitielle multicathéters soit à débit pulsé (50 Gy,) ou haut débit de dose (30,1 Gy en 7 X 4,3 Gy ou 32 Gy en 8 X 4 Gy)	Récidive locale à 5 ans	0,92% [0,12-1,73] vs 1,44% [0,51-2,38], différence = 0,52% [0,72-1,75], p=0,42	Toxicité à 5 ans	- taux d'effets indésirables cutanés tardifs de grade 2-3 : 5,7% vs 3,2%, p=0,08 - taux d'effets indésirables tissus sous-cutanés tardifs de grade 2-3 : 6,3% vs 7,6%, p=0,53 - Fibrose sévère (grade 3) : 0,2% vs 0%, p=0,46
POLGAR2013	Etude randomisée, monocentrique	1998-2004	258	10,2 ans	58 et 59 ans	Cancer du sein (non lobulaire) pT1, pN0-1 mi, MO, grade 1-2 CCS avec résection en marges négatives	- RT mammaire totale 2D : 42-50 Gy (dose médiane=50 Gy) -IPS : curiethérapie interstitielle multicathéters à haut débit de dose 36,4 Gy (7 X 5,2 Gy) ou électrons 31% des patientes, 50 Gy)	Récidive ipsilatérale à 10 ans  Survie à 10 ans	5,1% vs 5,9%, NS  - survie globale : 82% vs 80% - survie spécifique : 92% vs 94% - survie sans récurrence : 84% vs 85% NS	Résultats esthétiques  -	- excellents/bons : 63% vs 81%, p<0,01
POLGAR2017 (GEC-ESTRO)	Analyse de la toxicité et des résultats esthétiques à 5 ans de l'étude du GEC-ESTRO									Toxicité à 5 ans	- taux d'effets indésirables cutanés tardifs de grade 2-3 : 10,7% vs 6,9%, p=0,02 - taux d'effets indésirables tissus sous-cutanés tardifs de grade 2-3 : 9,7% vs 12,0%, p=0,28 - Fibrose ≥2 : 10,8% vs 12,4%, p=0,55
										Résultats esthétiques à 5 ans	- Evaluation par le médecin, excellents/bons : 91% vs 92%, NS - Evaluation par la patiente, excellents/bons : 90% vs 93%, NS
OTT2016 (GEC-ESTRO)	Analyse de l'observance de l'étude du GEC-ESTRO							Observance	Comparable dans les 2 bras : % de patientes ayant reçu la dose totale =98,2% vs 100% (RT totale vs IPS)		

Tableau 112 : Présentation et résultats des études évaluant les bénéfices de la radiothérapie peropératoire (RTPO)

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation	Efficacité : critères de jugement - résultats	Complications : critères de jugement - résultats
-----------	--------------	---------	----------------	--------------	-----------	---	-----------------------	---	--

Annexe

VAIDYA2014 (TARGIT A)	Etude randomisée, multicentrique, de non-infériorité	2000-2012	3451	2 ans 5 mois	NR	Carcinome canalaire infiltrant Résection en marges saines	- RT externe (RTE) vs TARGIT (irradiation peropératoire 20 Gy, photons 50 keV, +/- RTE de complément), - en prépathologique (simultanément à la chirurgie) - ou en postopératoire (nécessitant une réintervention)	Récidive locale à 5 ans	Non-infériorité si la différence absolue <2,5% entre les 2 bras : - RTE vs TARGIT : 1,3% [0,7-2,5] vs 3,3% [2,1-5,1], diff 2%, p=0,042 - RTE vs TARGIT prépathologique : 1,1% [0,5-2,5] vs 2,1% [1,1-4,2], diff 1%, p=0,31 - RTE vs TARGIT postopératoire : 1,7% [0,6-4,9] vs 5,4% [3,0-9,7], diff 3,7% donc au-delà du seuil de non-infériorité, p=0,069	- Complications au niveau de la cicatrice (à 6 mois) : pas de différence significative - Complications cutanées liées à la RT : 13 (RTE) vs 4 (TARGIT), p=0,029
CORICA2016 (TARGIT A)	Etude randomisée, multicentrique, de non-infériorité	2000-2012	126 patientes de 3 centres australiens	62 et 63 ans		Carcinome canalaire infiltrant Résection en marges saines	idem TARGIT A	Résultats esthétiques à 5 ans (évaluation patientes)	Bons ou excellents, RTE vs TARGIT : 68,4% vs 90%, p=0,042 (analyse univariée)	
ANDERSEN2012 (TARGIT A)	Analyse rétrospective (questionnaire)	2010	238 patientes (Copenhague)	65,22 ans		idem TARGIT A	idem TARGIT A	Qualité de vie	Meilleurs résultats de qualité de vie liée au sein à 6 mois et 1 an	
ANDERSEN2012 (TARGIT A)	Analyse rétrospective (questionnaire)	2010	238 patientes (Copenhague)	65,22 ans		idem TARGIT A	idem TARGIT A	Douleurs persistantes	- Prévalence RTE vs TARGIT A : 33,9% vs 24,6%, p=0,11	
VERONESI2013 (ELIOT)	Etude randomisée, contrôlée, multicentrique	2000-2007	1305	5,8 ans		CCS, Patientes 48-75 ans, diamètre max. de la tumeur =2,5 cm	- RT externe (RTE) : 50 Gy/25 fr + boost 10 Gy/5 fr - RTPO avec électrons (21 Gy, 6-9 MeV)	Récidive ipsilatérale à 5 ans	- RTE : 0,4% [0,0-1,0] - RTPO : 4,4% [2,7-6,1] HR=9,3 [3,3-26,3]p=0,0001	Effets indésirables cutanés : Significativement moindres dans le bras RTPO : érythème (p<0,0001), sécheresse (p=0,04), hyperpigmentation (p=0,0004), prurit (p=0,002)

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; IPS : irradiation partielle du sein ; RCMI : radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité ; CCIS : carcinome canalaire in situ ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie

**Tableau 113 : Présentation et résultats des études évaluant les bénéfices de la radiothérapie partielle externe accélérée du sein (IPAS)**

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation	Efficacité : critères de jugement - résultats	Complications, toxicité, résultats esthétiques : critères de jugement - résultats
-----------	--------------	---------	----------------	--------------	-----	---	-----------------------	---	---

## Annexe

VICINI2019	Etude d'équivalence, randomisée, multicentrique	2005-2013	4125	10, 2 ans	54 ans (médiane)	Stade 0 à II, carcinome infiltrant (76%) ou CCIS (24%), multifocaux non exclus	- RT sein entier (avec ou sans boost) : 50 Gy/25 fr - IPAS : # faisceaux externes (73%) : 38,5 Gy (10 fr/ 5 j) # curiethérapie (27%) : 34 Gy	Récidive ipsilatérale à 10,2 ans (comme 1 <sup>er</sup> évènement)	- RT sein entier : 3% - IPAS : 4% HR = 1,22 [IC 90% : 0,94-1,58], pas d'équivalence (critère d'équivalence : l'IC90% doit être compris entre 0,667 et 1,5)	
OLIVOTTO2013 (RAPID)	Etude randomisée, multicentrique	2006-2011	2135	3 ans	≥ 50 ans : 88%	CCIS ou infiltrant CCS avec résection en marges saines	- RT conformationnelle 3D (sein entier) : 42,5 Gy/16 fr ou 50 Gy/25 fr +/- boost 10 Gy/5 fr - IPAS : RT conformationnelle 3D 38,5Gy/10 fr 2 fois/j	-	-	Résultats esthétiques à 3 ans - Evalués comme mauvais par l'infirmière : 16,5% vs 29,0%, p<0,001 - Evalués comme mauvais par la patiente : 18,5 vs 25,8%, p=0,0022 - Evalués comme mauvais par le médecin : 16,6 vs 35,1%, p<0,001
LIVI2015	Etude randomisée, multicentrique	2005-2013	520	5 ans	Age ≥ 40 ans, CCIS ou infiltrant CCS	- RT conformationnelle sein entier : 50 Gy/25 fr + boost 10 Gy/5 fr - IPAS avec modulation d'intensité RCMI : 30 Gy/5 fr	Récidive ipsilatérale à 5 ans	1,5% dans les 2 bras	Toxicité et résultats esthétiques à 5 ans Significativement meilleurs pour la toxicité aiguë (p=0,0001), tardive (p=0,004) et les résultats esthétiques (p=0,045) dans le bras IPAS	

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; IPS : irradiation partielle du sein ; RCMI : radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité ; CCIS : carcinome canalaire in situ ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie

## 2.4. Question 18

Tableau 114 : Résultats des méta-analyses évaluant les bénéfices de la radiothérapie après CCS

Référence	Période	Nombre d'études de la méta-analyse	Suivi	Effectif total	Tranche d'âge	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	Traitements	Résultats
-----------	---------	------------------------------------	-------	----------------	---------------	---	-------------	-----------

### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

Annexe

CHESNEY2017	1989-2009	4 RCT	5 ans (4 études) et 10 ans (2 études)	2387	≥ 70 ans	Patientes ménopausées, RH+, T1 T2, N0 CCS	- tamoxifene + RT - tamoxifene	Récidive locale	Tam + RT vs Tam : [IC95%] : - à 5 ans : RR=0,18 [0,10-0,34], p<0,001 (hétérogénéité : I <sup>2</sup> =0%, p=0,96) réduction du nb de récives locales à 5 ans : de 60 à 10 [6-20] pour 1000 patientes - à 10 ans : RR=0,27 [0,13-0,54], p<0,001 (hétérogénéité : I <sup>2</sup> =0%, p=0,44) (891 patientes) réduction du nb de récives locales à 10 ans : de 80 à 20 [10-40] pour 1000 patientes
								Survie globale à 5 ans	Tam + RT vs Tam : [IC95%] : - à 5 ans : RR=0,98 [0,79-1,22], p=0,89 (hétérogénéité : I <sup>2</sup> =0%, p=0,63) (2287 patientes)
MATUSCHEK2017	1992-2009	5 RCT	53,8 mois (4,4 ans) à 12,6 ans	3766	≥ 50 ans (3 études), ≥ 65 ans (1 étude) et ≥ 70 ans (1 étude)	Patientes majoritairement âgées, à faible risque (T<3cm, N0, RO+ ou RP+, ménopausées, traitées par Tam) CCS	- tamoxifene + RT - tamoxifene	Récidive locale	Tam + RT vs Tam : Temps avant récive locale significativement plus long, HR=6,8 [IC95% : 4,23-10,93], p<0,0001
								Morts toutes causes	Tam + RT vs Tam : à 5 ou 10 ans Aucune différence significative OR=1,09 [IC95% : 0,81-1,48], p=0,57

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; RT : radiothérapie ; Tam : tamoxifene

Tableau 115 : Résultats des études randomisées et de cohorte évaluant les bénéfices de la radiothérapie après CCS

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Effectif total - Suivi médian	Tranche d'âge - Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation	Critères de jugement -résultats
<b>Etudes randomisées</b>								

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |



## Annexe

TINTERRI2014	Etude randomisée, prospective, multicentrique	2001-2005	Italie	749 - 108 mois 9 ans	55-75 ans	CCS Patientes 55 à 75 ans, ménopausées, 0-3 ganglions atteints	Après CCS : - Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr + 10 Gy boost - Pas de RT	Récidive locale	<u>Incidence cumulée à 9 ans :</u> 3,4% vs 4,4%, NS
								Survie globale	<u>Survie à 9 ans [IC 95%] :</u> 81,4% [77,4% - 85,6%] vs 83,7% [79,8% - 87,8%], NS
KILLANDER2016	Etude randomisée	1991-1997	Suède	1187 - 15,6 ans	60 ans	CCS Patientes < 76 ans, T1-T2, N0, M0	Après CCS : - Irradiation sein entier 48-54 Gy/24-27 fr - Pas de RT	Récidive locale	<u>Incidence cumulée à 15 ans :</u> 11,5% vs 23,9%, p<0,001
								Survie globale	<u>Survie à 15 ans [IC 95%] :</u> 71,1% [67,2% - 74,7%] vs 68,4% [64,4% - 72,1%], NS p=0,68
<b>Etudes de cohorte</b>									
CORRADINI2014	Etude rétrospective sur le registre des cancers de Munich	1998-2012	Munich	30811 - 14 ans	60,9 ans	CCS avec RT (n=260595/30811) ou sans RT CT : 30,1%, HT : 52%	- Irradiation sein entier 50,4 Gy/28 fr + boost 10-16 Gy (schémas alternatifs, comme hypofractionnés rarement utilisés) - Pas de RT	Survie sans récidive locorégionale	<u>Survie sans récidive à 10 ans :</u> - RT : 90,8% - pas de RT : 77,6% , p<0,001
								Survie globale	<u>Survie globale à 10 ans :</u> - RT : 82,2% - pas de RT : 55,2% , p<0,001
								Facteurs prédictifs de l'omission RT	- âge avancé (≥80 ans, OR : 0,082, p<0,001) - taille tumeur pT3/4 (OR : 0,399, p<0,001)
SHOWALTER2013	Analyse de la base SEER	1988-2007	USA	194860 - 12 ans		Stade I		Survie	Chirurgie + RT vs pas RT : HR=0,61 [IC95%=0,58-0,65], p<0,001

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie

**Tableau 116 : Résultats des études non randomisées évaluant les bénéfices de la radiothérapie après CCS**

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Effectif total - Suivi médian	Tranche d'âge - Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation	Critères de jugement -résultats
<b>Etudes non randomisées</b>								

### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Lieu	Tranche d'âge	Age moyen	CCS	Après CCS	Événement	Résultats
MARTELLI2015	Etude prospective, non randomisée	1987-1992	Milan	627 - 15 ans	76 ans	CCS (quadrantectomie) + tamoxifène Patientes ≥70 ans, pT1/2 cN0	Après CCS : - Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr + 10 Gy boost - Pas de RT	Récidive locale  Mortalité liée au cancer	<u>Incidence cumulée à 15 ans [IC 95%] : RT vs no RT</u> - pT1 : 8,1% [2,3%-14,0%] vs 8,1% [5,1%-11,0%] - pT2 : 0,8% [0,0%-2,5%] vs 14,6% [6,5%-22,7%], HR=0,05 [0,01-0,39] p=0,004  <u>Incidence cumulée à 15 ans [IC 95%] : RT vs no RT</u> - pT1 : 11,6% [4,8%-18,5%] vs 10,5% [7,2%-13,8%] - pT2 : 20,2% [12,8%-27,2%] vs 22,5% [13,0%-32,0%] RT vs no RT : HR=0,85 [0,53-1,36] NS pT2 vs pT1 : HR=2,43 [1,52-3,89] p=0,001
ISHITOBI2011	Etude rétrospective, non randomisée	1997-2005	Japon	292 - 5 ans	-	CCS, Anastrozole ou Tamoxifène, avec ou sans RT	Après CCS: - Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr - Pas de RT	Survie sans récurrence	<u>survie sans récurrence à 5 ans :</u> - Tam : 99,3% RT vs 94,4% pas de RT, p=0,08 NS - Ana : 98,8% RT vs 65,7% pas de RT, p<0,0001

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; RT : radiothérapie ; Tam : tamoxifène ; Ana : anastrozole

## 2.5. Question 19

**Tableau 117 : Résultats de la méta-analyse évaluant les bénéfices de l'irradiation pariétale [EBCTCG2014]**

Référence	Période	Nombre d'études de la méta-analyse, suivi	Effectif total	Tranche d'âge	Caractéristiques des patientes	Traitements	Critères de jugement - résultats
EBCTCG2014	1964-1986	22 études Suivi : durée médiane par patiente : 9,4 ans	3786	NP	700 pN0, 1314 pN1-3, 1772 pN4+ CT : 64%, HT : 24%	Mastectomie, CA au moins niveaux I et II, - irradiation pariétale et ganglionnaire (sus-claviculaire et/ou fosse axillaire, CMI) - pas de RT	- <b>700 pN0</b> : pas d'effet significatif de la RT sur les récurrences locorégionales et les récurrences globales à 10 ans, et sur la mortalité liée au cancer à 20 ans; mais RT augmente la mortalité globale RR=1,23 [IC95%=1,02-1,49], log-rank 2p=0,03 - <b>1314 pN1-3</b> : bénéfice significatif de la RT sur - les récurrences locorégionales : 3,8% vs 20,3%, log-rank 2p<0,00001 - les récurrences globales : 34,2% vs 45,7%, RR=0,68 [IC95%=0,57-0,82], log-rank 2p=0,00006 - et la mortalité liée au cancer à 20 ans : 42,3% vs 50,2%, RR=0,80 [IC95%=0,67-0,95], log-rank 2p=0,01 - <b>1772 pN≥4</b> : bénéfice significatif de la RT sur - les récurrences locorégionales : 13,0% vs 32,1%, log-rank 2p<0,00001 - les récurrences globales : 66,3% vs 75,1%, RR=0,79 [IC95%=0,69-0,90], log-rank 2p=0,0003 - et la mortalité liée au cancer à 20 ans : 70,7% vs 80,0%, RR=0,87 [IC95%=0,77-0,99], log-rank 2p=0,04

CT : chimiothérapie, HT : hormonothérapie, CA : curage axillaire, RT : radiothérapie, CMI : chaîne mammaire interne

**Tableau 118 : Résultats des études rétrospectives évaluant les bénéfices de l'irradiation pariétale**

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation pariétal / ganglionnaire	Critères de jugement - résultats
-----------	--------------	---------	----------------	--------------	-----------	---	--	----------------------------------

### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Annexe

KARLSSON2012	Analyse rétrospective de 13 études randomisées poolées de l'IBCSG	1978-1999	8106	15,2 ans		Mastectomie + CA, CT et/ou HT	pas de RT	<p><u>Taux de récurrences locorégionales à 10 ans :</u>            # plus élevé pour la paroi :            - 16,1% chez femmes &lt;40 ans ; 16,5% N+≥4 (6,8% pour N0, 10,3% pour N1-3) ; 15,1% pour 0-7 ganglions non envahis            # Risque de récurrence sus-claviculaire &gt;10% :            - uniquement en cas de N+≥4 (10,2%)            # Risque de récurrence axillaire : &lt;10% :            - 5,2% taille tumeur inconnue ; 5,2% pour 0-7 ganglions non envahis ; 5,1% chez femmes &lt;40 ans ; 4,9% N+≥4</p>
NAGAO2014	Analyse rétrospective d'une série de cas (monocentrique)	1998-2008	589	44,2 mois	54,9 ans	Patientes avec une tumeur ≥ 5 cm, T3N0 ou N+ Mastectomie, CA ou GS, ± CT et/ou HT	- IR pariétale et ganglionnaire (sus-claviculaire, sous-claviculaire et axillaire) 50 Gy/25 fr - Pas d'irradiation	<p><u>Facteurs de risque de récurrence locorégionale (analyse multivariée) :</u>            - N1-3 : invasion pectorale            - N≥4 : étendue de l'invasion lymphatique, RO-, ratio ganglions positifs/réséqués &gt; 0,50  <u>Récurrence locorégionale à 44,2 mois :</u>            8,9% vs 5,2%, NS            Taux global = 6,5% (38/589)</p>

CA : curage axillaire, CT : chimiothérapie, HT : hormonothérapie, RT : radiothérapie, GS : ganglion sentinelle, IR : irradiation

## 2.6. Question 20

Tableau 119 : Résultats des études évaluant les bénéfices de l'irradiation ganglionnaire après curage axillaire

Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation ganglionnaire	Efficacité : critères de jugement - résultats		Toxicité : critères de jugement - résultats	
POORTMA NS2015 EORTC 22922/109 25	Etude randomisée, multicentrique	1996-2004	4004	10,9 ans	54 ans	Tumeur centrale ou médiane pN+ ou pN0 ou tumeur externe pN+, stade I à III CCS (76,1%) ou mastectomie, CA, IR de la glande mammaire ou de la paroi (73,4% après mastectomie) Ttt systémique : 99,0% pour les N+ et 66,3% pour les N0	En plus de l'IR sein entier ou pariétale : - Irradiation des aires ganglionnaires : sus-claviculaire et CMI 50 Gy/25 fr - Pas d'irradiation	Survie globale à 10 ans	82,3% [80,4-83,9] vs 80,7% [78,8-82,5], HR=0,87 [0,76-1,00], p=0,06	Fibrose pulmonaire	4,4% vs 1,7%, p<0,0001
								Survie sans récurrence à 10 ans	72,1% [70,0-74,1] vs 69,1% [66,9-71,2], HR=0,89 [0,80-1,00], p=0,04	Fibrose cardiaque	1,2% vs 0,6%, p=0,06
								Survie sans métastase à 10 ans	78,0% [76,1-79,8] vs 75,0% [73,0-77,0], HR=0,86 [0,76-0,98], p=0,02		
								Mortalité liée au cancer du sein	12,5% vs 14,4%, HR=0,82 [0,70-0,97], p=0,02		
WHELAN20 15	Etude randomisée, multicentrique	2000-2007	1832	9,5 ans	53 et 54 ans	Patientes avec envahissement ganglionnaire ou à haut risque de récurrence CCS et CA (ou GS), Irradiation sein entier 50 Gy/25 fr ± boost 10-16 Gy/5-8 fr	En plus de l'IR sein entier : - IR des aires ganglionnaires : CMI, sus-claviculaire et axillaire 50 Gy/25 fr - Pas d'IR	Survie globale à 10 ans	82,8% vs 81,8% HR=0,91 [0,72-1,13], p=0,38	Pneumonie grade ≥2	1,2% vs 0,2%, p=0,01
								Survie sans récurrence à 10 ans	82,0% [70,0-74,1] vs 77,0% [66,9-71,2], HR=0,76 [0,61-0,94], p=0,01 (pas d'impact de l'envahissement ganglionnaire N0, N1, N2-3, N>3)	Lymphœdème	8,4% vs 4,5%, p=0,001
								Survie sans métastase à 10 ans	86,3% vs 82,4% HR=0,76 [0,60-0,97], p=0,03		
								Survie sans récurrence locorégionale à 10 ans	95,2% vs 92,2% HR=0,59 [0,39-0,88], p=0,009		
HENNEQUI N2013	Etude randomisée, multicentrique	1991-1997	1334	11,3 ans	> 50 ans : 67% et 64%	Tumeur T1T2 >80% des patientes, avec envahissement ganglionnaire ou avec une tumeur centrale ou médiane et N0 ; Mastectomie et CA, IR pariétale et sus-claviculaire 50 Gy/25 fr, CT (61% et 60,7%) et HT (52,08% et 58%)	- IR de la CMI 12,5 Gy/5 fr + 32,5/13 fr - Pas d'IR	Survie globale à 10 ans	62,6% vs 59,3%, p=0,8 (NS aussi pour l'analyse en sous-groupes en fonction de la localisation de la tumeur, du statut N et de la CT)		
								Survie sans récurrence à 10 ans	53,2% vs 49,9%, p=0,35		
THORSEN2 016	Etude de cohorte	2003-2007	3089	8,9 ans	56 ans (médiane)	Patientes avec pN+ macrométastatique(s) CCS ou mastectomie et CA IR mammaire ou pariétale,	- IR de la CMI pour les cancers du sein droit - Pas d'IR de la CMI pour les cancers du sein gauche	Survie globale à 8 ans	75,9% vs 72,2% HR=0,82 [0,72-0,94], p=0,005		
								Survie sans métastase à distance à 8 ans	27,4% vs 29,7% HR=0,98 [0,78-1,01], p=0,07		

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

THÉSAURUS | Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques |

## Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Schémas d'irradiation ganglionnaire	Efficacité : critères de jugement - résultats		Toxicité : critères de jugement - résultats
						cicatrice, sus-et sous-claviculaire et axillaire		Mortalité liée au cancer du sein	20,9% vs 23,4%, HR=0,85 [0,73-0,98], p=0,03	
COURDI2013	Analyse rétrospective d'une série de cas (monocentrique)	1975-2008	1630	154 et 146 mois	NP	Patientes pN0 CSS, CA ou GS et RT mammaire totale ± CT et/ou HT	- IR CMI - Pas d'IR	Survie globale à 20 ans	66,6% vs 61,0% HR=0,99 [IC95%=0,81-1,22], p=0,95 Tumeur interne ou centrale : 80,2% vs 63,3% HR=0,56 [IC95%=0,37-0,85], p=0,0052	
								Survie spécifique à 20 ans	83,1% vs 82,4%, p=0,59 Tumeur interne ou centrale : 89,5% vs 79,1%, p=0,047	
								Taux de cancer controlatéral	Patientes en vie 10 ans après la chirurgie : 7,2% vs 5,3% HR=2,47 [IC95%=1,23-4,95], p=0,008	

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; IR: irradiation ; CA : curage axillaire ; GS : ganglion sentinelle ; Ttt : traitement ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie ; CMI : chaîne mammaire interne

### 2.7. Question annexe

Tableau 120 : Présentation et résultats des études évaluant la dose délivrée au cœur avec la radiothérapie asservie à la respiration

Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Techniques/schémas d'irradiation	Critères de jugement -résultats
<b>RT avec asservissement respiratoire</b>							
BERG2018 (DBCG HYPO)	Etude randomisée, multicentrique	2009-2014	1522	âge moyen : 58 à 60 ans selon les groupes	Chir conservatrice, Cancer du sein (droit ou gauche)	- RT 50 Gy/25 fr - RT hypofractionnée 40 Gy/15 fr soit : - en respiration libre (RL) - ou asservie à la respiration (AR) <u>Sein droit -Respiration libre</u> = groupe contrôle	Couverture du volume cible clinique V95%  Dose moyenne cardiaque  Normofractionné, Droit-RL, Gauche-RL et Gauche-AR : 94,6%, 92,6% et 94,7%, NS entre Gauche-AR et Droit-RL Hypofractionné, Droit-RL, Gauche-RL et Gauche-AR : 94,6%, 91,8% et 94,4%, NS entre Gauche-AR et Droit-RL Dans les 2 groupes (normo et hypofractionnés) : p<0,001 entre Gauche-RL et Gauche-AR  Normofractionné, Droit-RL, Gauche-RL et Gauche-AR : 0,7 Gy, 1,8 Gy et 1,5 Gy, p<0,001 entre Gauche-AR et Droit-RL mais aussi Gauche-RL Hypofractionné, Droit-RL, Gauche-RL et Gauche-AR : 0,6 Gy, 1,5 Gy et 1,2 Gy, p<0,001 entre Gauche-AR et Droit-RL mais aussi Gauche-RL
GIRAUD2012	Etude non randomisée, prospective, multicentrique	2004-2008	233	56 ans (médiane)	Carcinome histologiquement prouvé du sein, nécessitant une irradiation sur sein seul (63,5% sein gauche)	- RT conformationnelle sans contrôle de la respiration - RT asservie à la respiration 46 Gy (+/- 10 à 20 Gy en surimpression)	Volume cible prévisionnel  Volume et dose au cœur 742 cm <sup>3</sup> (+/-389) vs 548 cm <sup>3</sup> (+/-309), p<0,00001  Volume au cœur : 514 cm <sup>3</sup> ±98 vs 483 cm <sup>3</sup> ±101, p<0,00001 V40 : 0,5% ±1,2 vs 0,1% ±0,3, p<0,01 Dmax : 23,2 Gy ±20,7 vs 14,6 Gy ±16,4, p<0,0001 Dmoy : 1,8 Gy ±1,3 vs 1,4 Gy ±0,9, p<0,0001
D'AGOSTINO 2016	Etude prospective, calcul de la dose au cœur	NR	50	53 ans	Cancer du sein gauche	RT sein entier 50,4 Gy/28 fr : - RT 3D conventionnelle - RCMI - RT asservie à la respiration (AR)	Médiane de la dose moyenne au cœur  - RT 3D : 3 Gy - RCMI : 4,5 Gy - AR : 1,9 Gy p=0,001
SWANSON2 013	Série de cas sein gauche	NR	87	49 ans	Cancer du sein gauche, Tis-4, N0-1	RT sein entier 45 Gy : - RT respiration libre - RT asservie à la respiration (AR)	Dose moyenne au cœur  - Respiration libre : 4,2 Gy - Asservissement respiratoire : 2,5 Gy p<0,0001

RT : radiothérapie, RCMI : radiothérapie à modulation d'intensité, NR : non reporté, Dmax : dose maximum au cœur, Dmoy: dose moyenne au cœur

**Tableau 121 : Présentation et résultats des études évaluant la dose délivrée au cœur avec différentes techniques de radiothérapie**

Annexe

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Age moyen	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Techniques/schémas d'irradiation	Critères de jugement -résultats
<b>RCMI par tomothérapie et avec asservissement respiratoire</b>							
NISSEN2013	Série de cas	2010-2011	227		Cancer du sein gauche	RCMI 50 Gy/25 fr : - respiration libre (83 cancers du sein gauche) - blocage en inspiration profonde (AR, 144 cancers du sein gauche)	Volume cible clinique : 751 ml vs 685 ml, NS  Dose au cœur : Respiration libre vs AR : V20 Gy : 7,8% vs 2,3% (- 70%, p < 0,0001) V40 Gy : 3,4% vs 0,3% (- 91%, p < 0,0001) Dose moyenne : 5,2 vs 2,7 Gy (- 48%, p < 0,0001).
<b>RCMI et schéma hypofractionné</b>							
VANPARIJS2012	Etude randomisée, monocentrique	2007-2011	70	55 ans	Cancer du sein T1-3, N0, M0 ou T1-2, N1, M0, chirurgie conservatrice ou mastectomie	- RT conventionnelle 25X2 Gy/25 fr (sein/paroi thoracique, sus-claviculaire si N+) + boost 16 Gy/8 fr - tomothérapie hypofractionnée : 42 Gy/15 fr (+ IR ganglionnaire si N+ et boost si chirurgie conservatrice)	Fraction d'éjection ventriculaire gauche : 4,8% vs 4,6%, NS
<b>Protonthérapie</b>							
KAMMERER2018	Revue systématique		13 études, reportant la dose au cœur avec la protonthérapie			Irradiation mammaire ou pariétale, et ganglionnaire (CMI, sus-claviculaire+/- axillaire) par : - protonthérapie - RCMI - RT 3D	Dose au cœur : Réduction significative de la dose au cœur avec la protonthérapie (1 Gy) vs RCMI (6 Gy) et RT 3D (3 Gy)
<b>Hypofractionnement</b>							
CHAN2014	Etude de cohorte	1990-1998	5334	58 ans (médian)	Chirurgie, et RT totale ou pariétale, avec ou sans boost Tumeur pTis-T2, N0-2, M0 ou pT3, N0, M0	- RT standard : 45-50 Gy/25 fr ou 50,4 Gy/28 fr - RT hypofractionnée : 40-44 Gy/16 fr	Mortalité liée à une cause cardiaque : Mortalité à 15 ans relative à une cause cardiaque : - cancer du sein gauche : 4,2% vs 4,8%, NS - cancer du sein droit : 3,47% vs 4,94%, NS

RCMI : radiothérapie à modulation d'intensité, AR : asservissement respiratoire, RT : radiothérapie

**Tableau 122 : Présentation et résultats des revues systématiques évaluant la dose délivrée au cœur avec différentes techniques de radiothérapie**

## Annexe

Référence	Période	Caractéristiques des patientes et des traitements reçus	Techniques/schémas d'irradiation	Doses de jugement -résultats
DROST2018	2014-2017	99 études reportant la dose au cœur, 231 schémas de RT mammaire totale	Conformationnelle 3D, RCMi, tangentielle (seule +/- ganglionnaire, +/- boost), tomothérapie, Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie	Dose moyenne au cœur - en fonction des techniques, dose la plus faible/plus élevée : - faisceaux tangentiels seuls : 2,6 Gy - faisceaux tangentiels sein + ganglions : 3,1 Gy - tomothérapie : 5,9 Gy - en fonction du contrôle de la respiration : p<0,0001 - asservissement respiratoire : 1,7 Gy - respiration libre : 4,5 Gy
TAYLOR2015	2003-2013	167 études reportant la dose au cœur, 496 schémas de RT (sein gauche : 149 études, 28 schémas ; sein droit : 23 études, 45 schémas)	Avec ou sans irradiation de la CMI : Protonthérapie, curiethérapie, tangentielle (décubitus dorsal, avec et sans asservissement respiratoire ; décubitus ventral ; décubitus latéral), RCMi	Dose moyenne au cœur # sein gauche : 5,4 Gy (<0,1-28,6 Gy) <u>SANS IR de la CMI : 4,2 Gy</u> - RCMi : 5,6 Gy - RT tangentielle asservie à la respiration : 1,3 Gy - RT tangentielle en décubitus latéral : 1,2 Gy - RT par protons : 0,5 Gy # sein droit : 3,3 Gy (0,4-21,6 Gy) <u>AVEC IR de la CMI : 8,4 Gy</u> - RCMi : 8,6 Gy - RT tangentielle asservie à la respiration : 4,0 Gy - RT par protons : 2,6 Gy

RCMI : radiothérapie à modulation d'intensité, RT : radiothérapie, CMI : chaîne mammaire interne, IR : irradiation



---

**TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX DES CANCERS DU SEIN  
INFILTRANTS NON MÉTASTATIQUES**



52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tél.: +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer  
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception: INCa

Réalisation: INCa

ISBN: 978-2-37219-928-5

ISBN net: 978-2-37219-929-2

DEPÔT LÉGAL OCTOBRE 2022

Pour plus d'informations  
**e-cancer.fr**

Institut national du cancer  
52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr