

Place de la radiothérapie postopératoire après mastectomie pour adénocarcinome mammaire pN0

E. TOUBOUL *, F. HUGUET, L. MONNIER, S. HABERER,
C. DELIMANN, E. BAMOGHO, F. DELUEN
(Paris)

Résumé

Les résultats de la méta-analyse du « Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group » 2005 a montré qu'une radiothérapie (RT) après mastectomie et curage axillaire pour un adénocarcinome mammaire pN0 diminue significativement le risque de rechute locorégionale (RLR) à 10 ans de tumeurs ≥ 5 cm de diamètre et/ou classées T4, associée à une augmentation du taux de mortalité spécifique. Les recommandations actuelles sur l'indication de la RT postopératoire reposent sur ces résultats. Cependant, elles restent discutées. Certains auteurs considèrent que le risque de RLR pour des tumeurs ≥ 5 cm de diamètre, en l'absence de RT, est globalement ≤ 10 % et qu'une RT n'aurait qu'un impact relativement faible sur la survie, à contrebalancer avec le risque de toxicité radio-induite bien qu'il ait été considérablement réduit avec les techniques modernes de RT. D'autres auteurs ont rapporté un risque de RLR > 10 % en l'absence de RT lorsqu'au moins 2 facteurs de risques suivants sont présents comme : la présence d'embolies

Hôpital Tenon - Service d'oncologie-radiothérapie - APHP - Groupe hôpitaux universitaires est parisiens (GH HUEP) - Faculté de médecine Pierre et Marie Curie - Université Paris VI - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

* Correspondance : emmanuel.touboul@tnn.aphp.fr

tumoraux intravasculaires, le grade histologique 3, la taille tumorale > 2 cm, une marge de tissu sain insuffisante et l'âge < 50 ans ou un état hormonal préménopausique. Dans ces cas, ils proposent une RT postopératoire. En cas de chimiothérapie néoadjuvante, l'intérêt d'une RT postopératoire est discuté pour des tumeurs classées initialement stade II ou III A (T3, N1) et Y pN0 après chimiothérapie. Lorsqu'une RT postopératoire est proposée, l'indication d'une RT pariétale est consensuelle car la rechute tumorale pariétale est de loin la plus fréquente des RLR. En revanche, l'impact de la RT systématique des aires ganglionnaires sus-claviculaires et mammaire interne reste à prouver. L'ensemble de ces questions non résolues n'aura de réponse que dans le cadre d'études prospectives randomisées.

Mots clés : cancer du sein, mastectomie, radiothérapie postopératoire, pN0

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Bien que les résultats de la méta-analyse du *Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group* (EBCTCG) 2005 [1] ont montré qu'une radiothérapie postopératoire locorégionale après mastectomie pour un adénocarcinome classé pN0 diminue significativement le risque absolu de rechute locorégionale de 4 % à 5 ans et de 4,9 % à 10 ans ($p = 0,0002$), l'irradiation externe postopératoire n'est pas recommandée en routine clinique pour les tumeurs classées pN0, sans extension tumorale cutanée ou pariétale, de moins de 4 ou 5 cm de diamètre selon les guides de recommandation [2-4]. De plus, la méta-analyse du EBCTCG 2005 [1] a révélé une augmentation du taux de mortalité spécifique à 15 ans de 3,6 % dans le groupe irradié ($p = 0,01$), probablement liée à

des techniques d'irradiation obsolètes dont les effets étaient délétères. Quelques résultats publiés suggèrent que certains facteurs, lorsqu'ils sont associés, comme la présence d'embolies tumorales intravasculaires, la taille tumorale > 2 cm, ou une marge de tissu sain < 1 mm chez une femme non ménopausée ou de moins de 50 ans, un grade histologique 3, ou une forme multifocale, augmenteraient le risque de rechute locale et pourraient faire discuter une radiothérapie postopératoire. Les études prospectives randomisées fournissent peu d'informations concernant l'impact d'une radiothérapie postopératoire en présence des facteurs individuels sus-cités après mastectomie pour un adénocarcinome infiltrant mammaire sans extension ganglionnaire axillaire. Nous nous proposons de réaliser une revue de la littérature concernant l'intérêt d'une radiothérapie postopératoire en termes de réduction de rechute tumorale locorégionale et éventuellement sur la survie à partir d'études prospectives randomisées et d'études rétrospectives, retenues selon les critères proposés dans le tableau 1.

Tableau 1 - Critères de qualité pour inclure une étude prospective ou rétrospective dans cette revue de littérature, toutes les patientes ayant eu une mastectomie et un curage ganglionnaire axillaire

- **Étude randomisée** entre radiothérapie postopératoire et pas de radiothérapie postopératoire.
- **Étude prospective ou rétrospective d'une cohorte** dans laquelle **toutes** les patientes ont eu ou n'ont pas eu une radiothérapie postopératoire.
- **Étude rétrospective d'une cohorte dans laquelle certaines patientes** ont reçu une radiothérapie postopératoire selon des critères bien explicités avec une analyse multifactorielle dans laquelle la radiothérapie postopératoire est une co-variable.
- **Quelle que soit l'étude**, la radiothérapie est effectuée en mégavoltage avec une dose totale d'irradiation et un fractionnement conventionnel.

I. PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE APRÈS MASTECTOMIE PREMIÈRE ET CURAGE AXILLAIRE

La plupart des résultats publiés rapportent des taux de rechute locorégionale, sans distinguer la probabilité de risque de rechute locale pariétale et de risque de rechute locorégionale ganglionnaire. Dans la majorité des séries prospectives randomisées ou rétrospectives retenues selon les critères sus-cités, la radiothérapie était effectuée à la fois sur la paroi thoracique et les aires ganglionnaires locorégionales homolatérales :

sus-claviculaire, axillaire et mammaire interne (Tableaux 2 et 3). Bien qu'après mastectomie la paroi thoracique soit le site de rechute locorégionale le plus fréquent dont l'impact sur la survie est défavorable [13], les résultats publiés ne permettent pas d'apprécier avec précision l'impact de la radiothérapie pariétale seule sur le risque de rechute pour des tumeurs relativement rares, généralement classées pT3-4, N0, M0. En effet, si la radiothérapie postopératoire pouvait améliorer la survie globale dans certains sous-groupes à risque élevé de rechute, il est difficile de déterminer à quel volume irradié en reviendrait le bénéfique : irradiation pariétale, sus-claviculaire, mammaire interne, axillaire, ou à la fois pariéto-ganglionnaire ?

Tableau 2 - Études prospectives randomisées retenues ; adénocarcinome mammaire pN0 ; critères d'inclusion, modalités des traitements adjuvants

Études	Recul médian (ans)	n pts	Âge (ans)	Stade	n G. axill. prélevés	Traitement systémique	Volumes irradiés	Dose/fraction/ semaines
Stockholm A 1993, 1995 [5, 6]	16	401	< 71	Opérable	–	–	P, Ax, SC, CMI	45 Gy/25/5
DBCG82b 1997 [7]	9,5	135	Pré-ménopause	T3 > 5 cm T4	Médian 7	CMF	P, Ax, SC, CMI	48-50 Gy/20-22/5-5,5
DBCG82c 1999 [8]	10	132	Post-ménopause < 70	T3 > 5 cm T4	Médian 7	Tam.	P, Ax, SC, CMI	48-50 Gy/20-22/5-5,5

Pts : patientes ; G : ganglions ; P : pariétal ; Ax : axillaire ; SC : sus-claviculaire ; CMI : chaîne mammaire interne ; CMF : cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile ; Tam. : tamoxifène ; DBCG : Danish Breast Cancer Cooperative Group

Tableau 3 - Études de cohorte retenues ; adénocarcinome mammaire pN0 traité par mastectomie et curage axillaire et radiothérapie postopératoire ; critère d'inclusion et modalités de la radiothérapie

Études	Recul médian (ans)	n pts	Âge (ans)	Stade	Traitement systémique		Volumes irradiés	Dose/fraction/ semaines
					CT (%)	HT (%)		
Janni 2000 [9]	10	114	tout	T1-2	0	–	P	50/25/5
Mok 2000 [10]	10	130	tout	–	–	–	P-Ax SC-CMI	45-50/20-25/ 4,5-5
Aksu 2007 [11]	15	147	26-78	T3-4	47	58	P-Ax SC-CMI	45-50/20-25/ 4,5-5
Killander 2007 [12]	20	90	< 71 post-ménopause	T2	0	0	P-Ax SC-CMI	46-50/23-25/ 4,5-5

Pts : patientes ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie

I.1. Impact de la radiothérapie sur la rechute locorégionale

I.1.a. Études prospectives randomisées de phase III

Les trois études prospectives randomisées retenues pour la qualité du traitement et les critères d'inclusion [5-8] confirment les résultats de la méta-analyse du EBCTCG 2005 [1]. Le risque de rechute locorégionale varie de 17 % à 23 % en l'absence de radiothérapie contre 2 % à 6 % après radiothérapie postopératoire, avec un recul médian compris entre 9,5 ans et 16 ans, selon les études (Tableau 4). Une méta-analyse réalisée sur ces trois études montre une réduction du risque de rechute locorégionale à 10 ans de 83 % (RR : 0,17, intervalle de confiance 95 % du risque relatif : 0,09-0,33 ; $p < 0,00001$) [14], pour des tumeurs classées T3 > 5 cm de diamètre ou T4.

Tableau 4 - Études prospectives randomisées retenues ; radiothérapie après mastectomie et curage axillaire pour adénocarcinome du sein pN0 ; impact sur la rechute tumorale locorégionale et la survie

Études	n pts	Recul médian (ans)	Rechute locorégionale (%)		Survie globale (%)	
			RT	sans RT	RT	sans RT
Stockholm A 1993, 1995 [5, 6]	401	16	2	18	69	64
DBC82b 1997 [7]	135	9,5	3	17	82	70
DBC82c 1999 [8]	132	10	6	23	56	55

Pts : patientes ; RT : radiothérapie ; DBCG : Danish Breast Cancer Cooperative Group

I.1.b. Études de cohortes

En l'absence de radiothérapie, le taux global de rechute tumorale locorégionale avec ou sans métastase synchrones à 10 ans est de l'ordre de 6 à 14 % selon les séries et le taux de rechute locorégionale isolée est de l'ordre de 4 à 8 % selon les séries (Tableau 5). Après radiothérapie postopératoire, le taux global de rechute locorégionale avec ou sans métastase synchrones à 10 ans est de l'ordre de 2,3 à 12 % selon les séries (Tableau 6). Le site de rechute tumorale locorégionale le plus fréquent est pariétal, sous la cicatrice de mastectomie : 80 à 100 % des cas pour les rechutes locorégionales isolées [18, 23, 25] et 66 à 86 % des cas pour les rechutes locorégionales avec ou sans métastase synchrones [18, 24, 26].

Tableau 5 - Étude de cohorte ; risque de rechute locorégionale en l'absence de radiothérapie postopératoire après mastectomie et curage axillaire pour les tumeurs pN0

Études	Type	n pts	Âge (ans)	Stade	CT (%)	HT (%)	Définition de la RLR	RLR (%)	Recul (ans)
Ernst 2004 [15]	Rétrospectif	486	Tout	T1-3	0	2	RLR ± méta	11 ^a	10
Buchana 2006 [16]	Prospectif	325	Tout	T1	–	–	RLR ± méta	2	5
Jager 1999 [17]	Prospectif	146	< 70	T1-3	0	0	RLR ± méta	6	10
Jagsi 2005 [18]	Rétrospectif	877	Tout	T1-3	15	23	RLR isolée	4	10
Janni 2000 [9]	Rétrospectif	804	Tout	T1-2	0	–	RLR ± méta	14 ^a	10
Katz 2000 [19]	Prospectif MDAH	141	< 75	T2-3	100	30	RLR RLR ± méta	4 7	10 10
Voogt 2000 [20]	Prospectif EORTC- DBCG	535	< 70	T1-2	–	–	RLR ± méta	10	10
Truong 2005 [21]	Rétrospectif	1 505	Tout	T1-2	21	36	RLR RLR isolée	7,8 5,6	10 10
Karlsson 2007 [22]	Prospectif IBCSG	2 588	Tout	T1-3	67	0	RLR ± méta	10	10
Yildirim 2007 [23]	Rétrospectif	502	< 70	T1-2	56	43	RLR isolée	3 ^a	10
Taghian 2006 [24]	Prospectif NSABP	313	29-74	≥ 5 cm	53	40	RLR ± méta	10	10
Floyd 2006 [25]	Rétrospectif	70	29-87	≥ 5 cm	41	24	RLR isolée	8 ^a	10
Goulart 2011 [26]	Rétrospectif	56	Tout	> 5 cm	46	39	RLR ± méta	8,9 ^a	10

Pts : patientes ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie ; RLR : rechute locorégionale ; a : courbe actuarielle ; méta : métastase

Tableau 6 - Étude de cohorte ; risque de rechute locorégionale après mastectomie et curage axillaire et radiothérapie postopératoire pour les tumeurs pN0

Études	Type	n pts	Âge (ans)	Stade	CT (%)	HT (%)	Définition de la RLR	RLR (%)	Recul (ans)
Janni 2000 [9]	Rétrospectif	114	Tout	T1-2	0	–	RLR ± méta	4 ^a	10
Mok 2000 [10]	Rétrospectif	130	Tout	–	–	–	RLR ± méta	9	10
Aksu 2007 [11]	Rétrospectif	147	26-78	T3-4	47	58	RLR ± méta	12 ^a	15
Killander 2007 [12]	Rétrospectif	90	< 71 Post- ménopause	T2	0	0	RLR ± méta	3	20
Goulart* 2011 [26]	Rétrospectif	44	Tout	> 5 cm	50	64	RLR ± méta	2,3 ^a	10

Pts : patientes ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie ; RLR : rechute locorégionale ; a : courbe actuarielle ; méta : métastase
* 19 pts : RT pariétale et 25 pts : RT pariétoganglionnaire (dose non explicitée)

I.1.c. Facteurs de risque de rechute locorégionale en l'absence de radiothérapie

Après analyse multifactorielle, 5 études ont montré que la présence d'embolies tumorales intravasculaires est un facteur de risque indépendant de rechute tumorale locorégionale. D'autres études ont rapporté que le jeune âge ≤ 50 ans ou l'état préménopausique, le grade histologique 3, la marge de tissu sain insuffisante et la taille de la tumeur peuvent significativement et de manière indépendante augmenter le risque de rechute locorégionale (Tableau 7). Le tableau 8 montre que lorsque plusieurs des facteurs de risque sus-cités sont associés, la probabilité de risque de rechute tumorale locorégionale augmente. Pour les tumeurs classées pT1-3, N0, elle serait de 1 à 8 % en l'absence de facteur de risque associé, de 0 à 16 % avec 1 facteur, de 15 à 20 % avec 2 facteurs et de 19 à 56 % avec 3 facteurs, selon les séries [18, 21, 23, 27, 28]. Bien

Tableau 7 - Facteurs de risque de rechute tumorale locorégionale en l'absence de radiothérapie après mastectomie et curage axillaire pour des tumeurs pN0 ; analyse multifactorielle

Études	Facteur de risque présent/total	Analyse multifactorielle		
		HR ou RR	IC 95 %	Valeur du p
Embolies tumorales intravasculaires				
Jagsi [18]	59/274	3,2	-	0,0088
Karlsson [22]	Préménopause 352/1092	1,81	1,29-2,54	0,007
	Post-ménopause 339/1275	2,46	1,67-3,63	0,0001
Yildirim [23]	68/502	≤ 40 ans 9,0	2,0-41,0	0,004
		> 40 ans 18,0	2,1-135,0	0,007
Floyd [25]	14/69	6,6	-	0,038
Truong [21]	210/768	2,32	1,26-4,27	0,007
Grade histologique				
Yildirim [23]	119/307 grade 3	≤ 40 ans	-	NS
		> 40 ans 7,0	1,2-63,0	0,05
Truong [24]	303/763 grade 3	2,11	1,05-4,28	0,04
Taille tumorale				
Jagsi [18]	461/296/25T1/T2/T3	3,8	-	0,0024
Wallgren [27]	221/173/108 < 2 cm/ 2,1-3/ $> 3 < 40$	5,4	1,2-28,0	0,05
	et ≤ 2 cm contre > 2 cm > 40 ans ;	8,6	1,3-75,0	0,05
	et ≤ 2 cm contre > 3 cm			
Âge/état hormonal				
Jagsi [18]	Pré- contre post-ménopause	3,8	-	0,0051
Karlsson [22]	Préménopause < 40 ans contre > 40 ans	1,56	1,10-2,73	0,0014
Marges de tissu sain				
Jager [17]	< 5 mm contre > 5 mm	0,99	-	NS
Jagsi [18]	< 2 mm contre ≥ 2 mm	2,6	-	0,021

HR : hazard ratio ; RR : risque relatif

que la radiothérapie postopératoire ne soit généralement recommandée qu'aux tumeurs ≥ 5 cm, N0 ou pT4, N0, elle pourrait être évoquée au cas par cas, en présence d'au moins deux facteurs de risque sus-cités. Cependant, cette attitude reste discutée et devrait faire l'objet d'études complémentaires [24, 25].

Tableau 8 - Risque de rechute locorégionale après mastectomie et curage axillaire et association de facteurs de risque

Études	n pts Stade	Facteurs de risque	Rechute locorégionale à 10 ans (%)			
			0	1	2	3
Jagsi 2005 [18] MGH Boston	877 T1-3	Pré-ménopause, marge ≤ 2 mm, Emboles vasculaires, taille > 2 cm	1	10	18	41
Truong 2004 [28] BCCA Vancouver	53 T1-2	Recoupe + et, soit : âge ≤ 50 ans ou T2 ou grade 3 ou emboles vasculaires	-	0	20	-
Truong 2005 [25] BCCA Vancouver	1 505 T1-2	- facteurs autres qu'emboles vasculaires - emboles vasculaires et, soit taille > 2 cm ou pré-ménopause ou grade 3 ou RE négatif	-	< 10	-	-
Wallgren 2003 [27] IBCSG	1 275 T1-3	- pré-ménopause - pré-ménopause et, soit emboles vasculaires ou taille > 2 cm - pré-ménopause et emboles vasculaires et taille > 2 cm - post-ménopause - post-ménopause et emboles vasculaires	- - - 8 -	8 - - - 16	- 15 - - -	- - 19 - -
Yildirim 2007 [23] Ankara	502 T1-2	< 40 ans \pm emboles vasculaires et taille > 2 cm ≥ 40 ans \pm emboles vasculaires et taille > 2 cm et grade 3	- 1	2 -	- -	56 43
Pts : patientes						

I.2. Impact de la radiothérapie sur la survie

Deux études américaines ont évalué l'impact de la radiothérapie postopératoire après mastectomie et curage axillaire pour des tumeurs classées pT3N0 à partir des données du *National Cancer Institute Surveillance and End Results* (SEER). La première reposait sur 1 777 cancers du sein dont 568 ont reçu une radiothérapie postopératoire [29], la seconde concernait 1 844 patientes dont 623 ont eu une radiothérapie postopératoire [30]. Le taux de survie globale pour la première et le taux de survie spécifique pour la seconde n'étaient pas significativement améliorés par la radiothérapie postopératoire. Cependant, l'intérêt de ces deux études est limité par l'absence d'information concernant les rechutes locales, la présence de facteurs pronostiques comme les emboles

tumoraux intravasculaires, les modalités de la radiothérapie et l'administration d'un traitement systémique.

La méta-analyse du EBCTCG 2005 a inclus 1 428 patientes dans 9 études ayant randomisé la radiothérapie postopératoire après chirurgie non conservatrice [1]. La radiothérapie postopératoire avait un impact négatif sur la survie spécifique, avec une réduction absolue à 15 ans de 3,6 % ($p = 0,01$). Cette augmentation significative de la mortalité était probablement liée à l'inclusion d'études randomisées réalisées sur une longue période, de 1964 à 1990, dont 5 ont été effectuées avec une technique de traitement obsolète, en termes d'appareillage et de technique de radiothérapie, de dose totale d'irradiation et de fractionnement, avec un risque significatif de mortalité par toxicité pulmonaire, cardiovasculaire ou par cancers radio-induits.

Une méta-analyse des trois études prospectives randomisées retenues pour la qualité du traitement et les critères d'inclusion [5-8, 14] a montré que la radiothérapie postopératoire entraînait une diminution du risque de mortalité globale à 10 ans de 14 %, mais non significative (RR : 0,86, intervalle de confiance 95 % : 0,69-1,06, $p = 0,16$).

I.3. Quel volume anatomique irradié ?

La paroi thoracique est le site de rechute tumorale locorégionale le plus fréquent. Il est par conséquent logique d'effectuer une radiothérapie pariétale lorsqu'une irradiation postopératoire est proposée, à la dose totale de 45 à 50 Gy à raison de 2 Gy par séance, 5 séances par semaine. Bien que les études prospectives randomisées et la plupart des études de cohorte retenues aient effectué une radiothérapie ganglionnaire axillo-sus-claviculaire et mammaire interne (Tableaux 1 et 2), l'irradiation ganglionnaire postopératoire des tumeurs classées pN0 est difficile à justifier. En effet, le risque de rechute ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale est compris entre 0,7 et 5 % selon les séries [18, 31-33]. Le risque de rechute ganglionnaire axillaire après curage axillaire est faible, de l'ordre de 0,3 à 3 % selon les séries [34-36] et une irradiation externe axillaire après curage axillaire augmente de manière très significative le risque de lymphœdème du membre supérieur [37]. L'intérêt d'une irradiation externe de la chaîne ganglionnaire mammaire interne reste controversé. Pour les tumeurs pN0, le risque d'extension ganglionnaire mammaire interne histologiquement prouvé serait de l'ordre de 4 à 16 % selon les séries : 7 à 20 % pour les tumeurs des quadrants internes, 2 à 12 %, pour les tumeurs centrales et 3 à 13 % pour les quadrants externes [38-43]. L'évaluation chirurgicale systématique de l'état

ganglionnaire mammaire interne a été abandonnée. La lymphoscintigraphie développée pour la recherche du ganglion sentinelle permet d'objectiver la présence ou non d'un drainage lymphatique mammaire interne. Cependant, la visualisation d'un drainage lymphatique mammaire interne ne correspond pas forcément à une atteinte histologique. Une revue sur 6 études prospectives a évalué les résultats de biopsies ganglionnaires mammaires internes, en cas de visualisation du ganglion mammaire interne, après repérage par lymphoscintigraphie avec injection péri-tumorale ou intratumorale [44]. Pour les tumeurs classées pN0, un envahissement ganglionnaire mammaire interne histologiquement prouvé n'a été observé que dans 7,8 % des cas, avec un taux de réussite de la biopsie ganglionnaire mammaire interne compris entre 58 et 93 % et un risque de brèche pleurale ou d'hémorragie par blessure d'un vaisseau mammaire interne de l'ordre de 5 %. Avec cette technique, le taux de faux négatifs n'est pas évaluable. Le taux de rechute ganglionnaire mammaire interne est cliniquement difficile à connaître avec précision. En effet, la sensibilité et la spécificité de l'imagerie tomодensitométrique pour détecter une atteinte ganglionnaire mammaire interne ne sont, respectivement, que de 40 % et 85 % et pour la tomодensitométrie par émission de positons au 18afluoro-déoxyglucose respectivement de 85 % et 90 % [45]. Aucune étude prospective randomisée n'a pu démontrer un impact significatif de la radiothérapie mammaire interne sur la survie dans les formes pN0. L'étude française prospective randomisée de phase III est la seule à avoir évalué l'intérêt de l'irradiation mammaire interne après mastectomie et curage axillaire avec l'inclusion de formes pN0 [46]. L'étude n'a pu démontrer une différence significative de survie à 10 ans, aussi bien dans les formes pN+ que pour les 25 % des patientes ayant une tumeur classée pN0. Les résultats de l'étude randomisée de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer trial*, portant sur 4 000 patientes atteintes d'une tumeur pN+ et/ou de topographie centrale ou interne et évaluant l'impact d'une irradiation externe ganglionnaire mammaire interne et sus-claviculaire, sont attendus. Enfin, l'irradiation externe de la chaîne ganglionnaire mammaire interne peut être à l'origine d'une toxicité radio-induite coronarienne ou myocardique [47] et pulmonaire [48]. Cependant, les techniques modernes d'irradiation ont considérablement réduit le risque de cardiotoxicité et de pneumopathie radio-induite [49].

II. PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE APRÈS MASTECTOMIE ET CURAGE AXILLAIRE PRÉCÉDÉE D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

Malgré l'absence d'étude prospective randomisée de phase III dans le cadre des cancers du sein traités par chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une mastectomie et curage axillaire, l'irradiation externe postopératoire pariéto-ganglionnaire homolatérale est recommandée pour les tumeurs classées stade IIB (cT2N1, cT3N0), stade IIIA (cT0-2, N2 et T3, N1-2), stade IIIB (cT4N0-2) et, a fortiori, stade IIIC (tout cT, N3) au diagnostic et/ou ypN > 3+ [50], pour lesquelles elle améliore le contrôle tumoral locorégional et la survie. Bien qu'il n'y ait que quelques rares études rétrospectives publiées reposant sur un nombre réduit de patientes [51], l'indication d'une radiothérapie postopératoire est discutée et controversée dans les formes en réponse tumorale histologique complète ypT0, N0, initialement classées cT1-2, N0-1 ou cT3, N0-1 (Tableaux 9 et 10). Dans une revue récente réalisée par Fowble *et al.* [51], les auteurs proposent d'effectuer des études prospectives randomisées pour des patientes atteintes d'une tumeur traitée par chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une mastectomie et curage axillaire à faible risque de rechute tumorale locorégionale < 10 %, en l'absence de radiothérapie postopératoire : stades I et II (cT1-2, N0-1, cT3N0), ypT0-N0 ou N1-3+ et stade IIIA (cT3, N1) ypT0, N0, afin d'évaluer de manière objective

Tableau 9 - Rechute locorégionale avec ou sans métastase après chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une mastectomie et curage axillaire avec ou sans radiothérapie postopératoire ; études rétrospectives comparatives, pour des tumeurs ypN0

Études	Stade	n GG Ax (médian)	CT néoadj.	RH	n pts sans RT/RT	Rechute LR %			
						sans RT	RT	Valeur du p	Recul (ans)
Garg 2007 [52] MDA Houston	IIA-III < 35 ans	17,5	Doxo ± Tax	ypN0	9/19	35	15	0,079	5
Mc Guire 2007 [53] MDA Houston	I-III A-C	NS	Doxo ± Tax	ypT0, N0	34/72	10	5	0,4	10
	IIA IIIA-C	NS NS	Idem Idem	ypT0, N0 ypT0, N0	13/1 12/62	0 33	0 7	- 0,04	10 10
Le Seodan 2011 [54] Centre René Huguenin St-Cloud	II-III	12,5	Doxo ± Tax	ypN0	56/78	13	4	> 1,8	10
	T3N1 Stade II		Idem	ypN0	12/38 44/39	10 7	5 3	> 0,2 > 0,4	5 5

GG Ax : ganglion axillaire ; pts : patientes ; RT : radiothérapie ; LR : locorégionale ; RH : réponse histologique ; CT néoadj. : chimiothérapie néoadjuvante ; Doxo : doxorubicine ; Tax : taxane

Tableau 10 - Suivi après chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une mastectomie et curage axillaire avec ou sans radiothérapie postopératoire ; études rétrospectives comparatives, pour des tumeurs ypN0

Études	Stade	n GG Ax (médian)	CT néoadj.	RH	n pts sans RT/RT	Survie spécifique %			
						sans RT	RT	Valeur du p	Recul (ans)
Huang 2004 [55] MDA Houston	I-IV	15	Doxo ± Tax	ypN0	60/141	67	81	0,271	10
Garg 2007 [52] MDA Houston	IIA-III < 35 ans	17,5	Doxo ± Tax	ypN0	33/24	56	67	0,076	5
Mc Guire 2007 [55] MDA Houston	IIIA-C	NS	Doxo ± Tax	ypT0, N0	12/62	40	87	0,0014	10
Le Scodan 2011 [54] Centre René Huguenin St-Cloud	II-III	12,5	Doxo ± Tax	ypN0	56/78	77,2 *	87,7 *	0,15	10
	II			44/39	92,9 *	89,5 *	0,5	5	
	III (T3N1)			12/38	100 *	86,7 *	> 0,2	5	

GG Ax : ganglion axillaire ; CT néoadj. : chimiothérapie néoadjuvante ; RT : radiothérapie ; RH : réponse histologique ; Doxo : doxorubicine ; Tax : taxane
* survie globale

l'impact éventuel d'une radiothérapie postopératoire sur le taux de rechute locorégionale et la survie.

Certains auteurs ont proposé d'effectuer une procédure de prélèvement du ganglion sentinelle et de guider la définition des volumes cibles ganglionnaires à irradier en postopératoire [56]. Cependant, la validité de cette technique et sa place avant ou après la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers localement avancés restent à préciser [56]. La recherche de nouveaux marqueurs biologiques prédictifs de rechute locorégionale après mastectomie et curage axillaire permettrait de mieux apprécier l'intérêt d'une radiothérapie postopératoire [57].

CONCLUSION

Après mastectomie et curage axillaire de première intention pour un adénocarcinome mammaire pN0, le risque de rechute tumorale locorégionale repose sur la présence de facteurs de risque comme la présence d'embolies tumorales intravasculaires, le grade histologique 3, la taille tumorale > 2 cm, une marge de tissu sain insuffisante et l'âge < 50 ans ou un état hormonal préménopausé. Après une chirurgie non conservatrice sans radiothérapie postopératoire, le risque de rechute tumorale locorégionale est ≤ 5 % en l'absence de facteurs de risque

sus-cités, $\leq 10\%$ en présence d'un seul de ces facteurs et $\geq 15\%$ en présence d'au moins deux facteurs. La radiothérapie postopératoire entraînerait globalement une réduction du risque relatif de rechute locorégionale de 83 % à 10 ans et une diminution non significative de la mortalité de 14 % [14]. Les tumeurs classées pT3 ≥ 5 cm ou T4, N0 sont des indications classiques à une irradiation externe pariétale postopératoire. Cependant, l'indication est controversée pour les tumeurs classées pT3 ≥ 5 cm, N0, en l'absence d'autres facteurs de risque associés.

Pour les tumeurs comprises entre 2 et 5 cm, et pour certains auteurs de plus de 5 cm de diamètre, les recommandations pourraient être les suivantes :

- pour une tumeur présentant au moins trois facteurs de risque sus-cités, la radiothérapie externe pariétale homolatérale devrait être recommandée. En revanche, bien que dans les études prospectives randomisées l'irradiation externe était systématiquement à la fois pariétale et ganglionnaire, l'intérêt de l'irradiation ganglionnaire systématique sus-claviculaire et mammaire interne homolatérale reste à prouver ;
- en présence de deux facteurs de risque, l'irradiation externe pariétale pourrait être recommandée ou faire proposer l'inclusion dans une étude prospective randomisée ;
- en présence d'un seul facteur de risque, l'irradiation pariétale ne devrait être considérée que dans le cadre d'une étude prospective ;
- en l'absence de facteur de risque, il n'y a pas d'indication à une radiothérapie pariétale.

Les adénocarcinomes mammaires cliniquement initialement classés stades II et IIIA (cT3, N1), ypN0 après chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une mastectomie et curage axillaire devraient faire l'objet d'études prospectives randomisées afin de connaître l'impact d'une radiothérapie postopératoire pour laquelle l'intérêt de l'irradiation ganglionnaire sus-claviculaire et mammaire interne n'est pas prouvée.

Bibliographie

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery of early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
- [2] Harris JR, Halpin-Murphy P, Mc Neese M. Consensus statement on post mastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:989-90.
- [3] Recht A, Edge SB, Solin LJ *et al.* Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-69.
- [4] Fourquet A, Cutuli B, Luporsi E *et al.* Standards, options et recommandations 2001 pour la radiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique, mise à jour. *Cancer/Radiother* 2002;60:238-58.
- [5] Arriagada R, Rutqvist LE, Mattson A *et al.* Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995;13:2869-78.
- [6] Rutqvist LE, Petterson D, Johansson H. Adjuvant Radiation therapy *versus* surgery alone in operable breast cancer: long term follow-up of a randomised clinical trial. *Radiother Oncol* 1993;26:100-4.
- [7] Overgaard M, Hansen PS, overgaard J *et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *New Engl J Med* 1997;337:949-55.
- [8] Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J *et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG82C randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8.
- [9] Janni W, Dimpfl T, Braun S *et al.* Radiotherapy of the chest wall following mastectomy for early-stage breast cancer: impact on local recurrence and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:967-75.
- [10] Mok TSK, Kwan WH, Yeo WM *et al.* Clinical outcomes of postoperative locoregional radiotherapy in pre-menopausal and post-menopausal Chinese women with breast cancer. *Radiother Oncol* 2000;54:201-8.
- [11] Aksu G, Kucucuk S, Fayda M *et al.* The role of postoperative radiotherapy in node negative breast cancer patients with pT3-4 disease. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:285-93.
- [12] Killander F, Anderson H, Ryden S *et al.* Radiotherapy and tamoxifen after mastectomy in postmenopausal women. 20 year follow-up of the South Sweden Breast Cancer Group randomised trial SSBCG II: I. *Eur J Cancer* 2007;43:2100-8.
- [13] Pierce LJ, Glastein E. Postmastectomy radiotherapy in the management of operable breast cancer. *Cancer* 1994;74:477-85.
- [14] Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systemic review. *Radiother Oncol* 2009;91:23-32.
- [15] Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW *et al.* Using locoregional recurrence as an indicator of the quality of breast cancer treatment. *Eur J Cancer* 2004;40:487-93.
- [16] Buchana CL, Dorn PL, Fey J *et al.* Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg* 2006;203:469-74.
- [17] Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ *et al.* Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 1999;50:267-75.
- [18] Jagsi R, Raad RA, Goldberg S *et al.* Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for post-mastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1035-9.
- [19] Katz A, Strom EA, Buchholz TA *et al.* Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000;18:2817-27.
- [20] Voogd AC, Nielson M, Peterse JL *et al.* Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomised trials. *J Clin Oncol* 2001;19:1688-97.
- [21] Truong PT, Yong CM, Abnoui F *et al.*

Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy. *J Am Coll Surg* 2005;200:912-21.

[22] Karlsson P, Cole BF, Price KN *et al.* The role of the number of uninvolved lymph nodes in predicting locoregional recurrence in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2019-26.

[23] Yildirim E, Berberoglu U. Can a subgroup of node-negative breast carcinoma patients with T1-2 tumour who may benefit from postmastectomy radiotherapy be identified? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1024-9.

[24] Taghian AG, Jeong JH, Mamounas EP *et al.* Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumours 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *J Clin Oncol* 2006;24:3927-32.

[25] Floyd SR, Buchholz TA, Haffty BG *et al.* Low local recurrence rate without post-mastectomy radiation in node-negative breast cancer patients with tumours 5 cm and larger. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:358-64.

[26] Goulart J, Truong P, Woods R *et al.* Outcomes of node-negative breast cancer 5 centimeters and larger treated with or without postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:758-64.

[27] Wallgren, Bonetti M, Gelber RD *et al.* Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group trials through VII. *J Clin Oncol* 2003;21:1205-13.

[28] Truong PT, Oliveto IA, Speers BA *et al.* A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:797-804.

[29] Yu JB, Wilson LD, Dasgupta T *et al.* Postmastectomy radiation therapy for lymph node-negative, locally advanced breast cancer after modified radical mastectomy. Analysis of the NCI Surveillance, Epidemiology, and End results database. *Cancer* 2008;113:38-47.

[30] Mc Cammon R, Finlayson C, Schwer A *et al.* Impact of postmastectomy radiotherapy in T3N0 invasive carcinoma of the breast. A surveillance, Epidemiology, and End Results

Database Analysis. *Cancer* 2008;113:683-9.

[31] Galper S, Recht A, Silver B *et al.* Factors associated with regional nodal failure in patients with early stage breast cancer with 0-3 positive axillary nodes following tangential irradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1157-66.

[32] Chen SH, Chen MF, Hwang TL *et al.* Prediction of supraclavicular lymph node metastasis in breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:614-9.

[33] Strom EA, Woodward WA, Katz A *et al.* Clinical investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1508-13.

[34] Vicini FA, Horwitz EM, Lacema MD *et al.* The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1069-76.

[35] Benson EA, Thorogood J. The effect of surgical technique on local recurrence rates following mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:267-71.

[36] Fodor J, Toth J, Major T *et al.* Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer : value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:281-7.

[37] Larson D, Weinstein M, Goldberg I *et al.* Edema of the arm as a function of the extent axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1575-82.

[38] Handley RS. Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1975;57:59-66.

[39] Donegan WL. The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 1977;39:533-8.

[40] Caceres E. Incidence of metastasis in the internal mammary chain of operable carcinoma of the breast and 5-year results. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1963;19:1566-9.

[41] Urban JA, Marjani MA. Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971;111:130-6.

[42] Livingston SF, Arlen M. The extended extra pleural radical mastectomy: its role in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg*

1974;179:260-5.

[43] Huang O, Wang L, Shen K *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;107:379-87.

[44] Hindié E, Groheux D, Hennequin C *et al.* Lymphoscintigraphy can select breast cancer patients for internal mammary chain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1081-8.

[45] Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J *et al.* 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3516-23.

[46] Romestaing P, Belot A, Hennequin C *et al.* Ten-year results of a randomized trial of internal mammary chain irradiation (IMC-RT) after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3 suppl 1):s1.

[47] Hooning MJ, Botman A, Aleman BM *et al.* Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-75.

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

[49] Hojls I, Overgaard M, Christensen JJ *et al.* Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high risk breast cancer patients after adjuvant post-mastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG82b and 82c randomized trials. *Lancet* 1999;354:1425-30.

[50] Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR *et*

al. Statement of the science concerning loco-regional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute Conference. *J Clin Oncol* 2008;26:791-7.

[51] Fowble BL, Einck JP, Kim DN *et al.* Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:494-503.

[52] Garg AK, Oh JL, Oswald MJ *et al.* Effect of postmastectomy radiotherapy in patients < 35 years old with stage II-III breast cancer treated with doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1478-83.

[53] Mcguire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH *et al.* Postmastectomy radiation improves the outcome of patient with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004-9.

[54] Le Scodan R, Bruant S, Selz J *et al.* Rôle de l'irradiation locorégionale adjuvante en l'absence d'envahissement ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante, mastectomie totale et lymphadénectomie axillaire pour un cancer du sein. *Expérience de l'Hôpital René-Huguenin-Institut Curie. Cancer/Radiother* 2011;15:675-82.

[55] Huang EH, Tucker SL, Strom EA *et al.* Postmastectomy radiation improves loco-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691-9.

[56] Chung A, Giuliano A. Axillary staging in the neoadjuvant setting. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2401-10.

[57] Cheng SH, Horng CF, West M *et al.* Genomic prediction of locoregional recurrence after mastectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4594-602.