

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

THESE N°

**OPTIMISATION DU VOLUME DE SURIMPRESSIION DU LIT
TUMORAL DANS LE CADRE DU TRAITEMENT
CONSERVATEUR DU CANCER DU SEIN**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 21 Octobre 2011

par

Sonia ROUX

née le 17 Octobre 1979, à Orléans

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur P. CLAVERE Président
Mme le Professeur N. TUBIANA-MATHIEU Juge
M. le Professeur Y. AUBARD Juge
Mme le Docteur V. FERMEAUX Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

THESE N°

**OPTIMISATION DU VOLUME DE SURIMPRESSION DU LIT
TUMORAL DANS LE CADRE DU TRAITEMENT
CONSERVATEUR DU CANCER DU SEIN**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 21 Octobre 2011

par

Sonia ROUX

née le 17 Octobre 1979, à Orléans

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur P. CLAVERE Président
Mme le Professeur N. TUBIANA-MATHIEU Juge
M. le Professeur Y. AUBARD Juge
Mme le Docteur V. FERMEAUX Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES – FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur LASKAR Marc

Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques

Monsieur le Professeur PREUX Jean-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

C.S = chef de service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE	
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
CHIRURGICALE	
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARINGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE	
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTE
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE	
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	PEDIATRIE
DENIS François	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESSPORT Jean Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
CHIRURGICALE	
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE	
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
CHIRURGICALE	

PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARINGOLOGIE
STURTZ Franck (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis (C.S)	ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE
CHABLE Hélène	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LE GUYADER Alexandre
VASCULAIRE

MARIN Benoît

MOUNIER Marcelle
HOSPITALIERE

PICARD Nicolas

QUELVEN-BERTIN Isabelle

TERRO Faraj

VERGNE-SALLE Pascale

VINCENT François

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET
PREVENTION

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE-HYGIENE

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

BIOLOGIE CELLULAIRE

THERAPEUTIQUE

PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

A notre Maitre et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE,

Professeur en Cancérologie et Radiothérapie,

Praticien hospitalier.

Vous nous faites le très grand honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour la formation que vous m'avez dispensée et pour la confiance accordée tout au long de mon internat.

Soyez assuré de mon profond respect.

A nos Maîtres et Juges,

Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU,

Professeur des Universités de Cancérologie,

Praticien Hospitalier,

Chef de service.

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.

Vous êtes l'une des personnes qui m'ont orientée vers la Cancérologie et je vous en remercie.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon grand respect.

Monsieur le Professeur Yves AUBARD,

Gynécologie obstétrique,

Professeur des Universités,

Chirurgien des Hôpitaux,

Chef de service.

Nous avons eu le privilège de vous connaître à l'occasion des RCP de Gynécologie.

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude.

A notre future consœur et juge,

Madame le Docteur Véronique FERMEAUX,

Docteur en anatomo-pathologie.

J'ai apprécié travailler à tes côtés dans le service et appris beaucoup de choses pendant les RCP de Gynécologie.

Je suis très honorée que tu aies accepté de juger mon travail.

A mes parents,

A mon papa,

mon modèle de toujours et de tous les jours...

J'apprécie ta sagesse et tes conseils toujours appropriés. Je te remercie de m'avoir toujours soutenue et encouragée dans ma vie personnelle et professionnelle. Ma première dédicace personnelle est pour toi, car je te dois ma réussite...

A ma maman,

Je me souviendrais toujours de ton soutien inconditionnel, de ta gentillesse et de ton amour pour tes enfants. J'espère être à la hauteur du modèle maternel que tu nous as offert, pour Arthur et mes enfants à venir...

Partir étudier loin de la maison n'était pas chose facile, mais tu m'y as encouragée. Ce n'est pas par hasard que j'ai réussi ma première année de médecine et par la suite choisi la cancérologie, et je me plais à croire que rien n'arrive sans raison... Je m'emploierais dans le futur à tout faire pour que tu sois fière de moi...

A Cédric, mon époux,

Mes études de médecine m'auront permis de te rencontrer...

Merci de ton soutien et de tes conseils pendant ces longues années d'internat.

Nous avons accompli de très belles choses ensemble et je souhaite que le meilleur soit à venir.

Je t'aime.

A Arthur, notre plus belle réussite !

Tu es un petit garçon formidable et tu me combles de bonheur au quotidien.

Enfin, Maman va pouvoir s'occuper de toi car elle a fini son « livre » !

A mon grand-père,

Du plus loin que je me souviens, tu as toujours été présent pour moi, et je te remercie pour tous ces moments de bonheur partagés ensemble. Tu es quelqu'un de formidable, toujours de bonne humeur et généreux envers les autres. Sois assuré de mon amour et de mon profond respect.

A mon frère Anthony,

Bon un deuxième docteur dans la famille se profile... Qui eut cru que tu serais le premier ?

Je suis très fière d'avoir la chance d'avoir un frère aussi brillant que toi.

De notre enfance, je n'ai que d'excellents souvenirs et c'est en grande partie grâce à toi. Tu es le frère rêvé, ne change rien...

A Anne et Anthony, merci pour votre aide et de votre patience pour la mise en forme de ce travail !

A ma belle-famille, Marie-Pierre, Sophie, Mathieu,

Merci pour votre affection et votre soutien, je suis honorée de faire partie de votre famille.

A PEB, mon ami de longue date,

A Coco, Manue, Caro, mes copines de « promo » avec lesquelles j'ai souvenir de très bons moments pendant ces longues années d'étude,

A Tess, j'apprécie ton entrain et ta bonne humeur constante !

A mes amis Toulousains, Alice, Gilles, Lolo, Jean-Phi, Mel, Yoyo, Sophie, Marc, Lorie et Filou :

Je suis très heureuse de vous avoir rencontrés, il y a maintenant quelques années déjà ! J'apprécie énormément les week-ends, soirées, et vacances passés avec vous et j'en profite pour vous remercier.

A ma deuxième famille de cœur, Momo, Alain, Véro, Cécile, PA,

Merci de votre soutien et de l'affection dont vous avez fait preuve pendant cette difficile année de P1, et pour toutes les autres qui ont suivies !, et pour votre aide constante en cas de besoin. C'est en grande partie grâce à vous que j'en suis là, merci pour tout.

A mon filleul Jules, qui grandit à toute vitesse et dont je ne peux pas assez profiter...

Au service de Radiothérapie,

A Amira, qui m'a, pour la première fois, fait contourer « une prostate » et qui m'a montré à quel point la radiothérapie pouvait être une spécialité intéressante,

A Franck, Thierry, Djamel, Hao, et aux médecins du service,

A l'équipe de physique, aux manips, aux secrétaires, à Patricia notre infirmière, à Mr Codez, aux agents,

Merci de votre soutien et de votre gentillesse tout au long de ces nombreux semestres dans le service, ce fut un plaisir de venir travailler chaque jour avec vous.

Merci à mes co-internes Mag et Florent, qui m'ont permis d'être disponible pour finir ma thèse...

Au service d'Oncologie du CHU,

A Laurence, Valérie, Sabrina, Olivier, Alexandre, les médecins,

Aux infirmières du secteur d'hospi, de la consultation et de l'HDJ, aux secrétaires,

Merci de votre aide pendant mon internat.

A Sophie Léobon, merci de ton aide précieuse concernant l'élaboration de ma thèse (statistiques et conseils en tous genres) et surtout de ta grande disponibilité, j'ai beaucoup apprécié travailler avec toi.

Au service d'Oncologie de Brive (tout particulièrement Mme Delpy, Mr Leduc, Laure et Aurélien) : merci de m'avoir appris beaucoup de choses, sur l'Oncologie bien sûr, mais surtout de m'avoir fait partager la bonne entente de votre équipe, pendant ce long semestre d'été avec ces aller-retours quotidiens...

Au service d'Anapath (particulièrement à Pierre-Alain et Angélique mes co-internes), qui m'a accueilli et supporté pendant ma grossesse,

Merci à Katia, Christiane, Christelle, Luc, Manu, Fabrice, Olivier, Stéphane et tous les autres que j'oublie de citer, pour ces nombreux instants de convivialité partagés au cours d'un déjeuner, lors d'une soirée ou tout simplement dans le couloir !

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	17
I.	GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN	18
A.	DEFINITION	18
B.	DONNEES ANATOMO-CLINIQUES	18
1.	Données anatomiques	18
2.	Données cliniques	22
C.	EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN	22
D.	FACTEURS DE RISQUE ET PREVENTION.....	24
E.	DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN	30
1.	Dépistage individuel	30
2.	Dépistage organisé	30
F.	BILAN DIAGNOSTIQUE ET BILAN D’EXTENSION.....	34
1.	Bilan diagnostique	34
2.	Bilan d’extension	48
G.	CLASSIFICATION DES CANCERS DU SEIN.....	53
1.	Classification TNM.....	53
2.	Classification histologique.....	57
3.	Classification moléculaire.....	60
H.	FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS	61
1.	Facteurs prédictifs	62
2.	Facteurs pronostiques.....	62
I.	CHIRURGIE	66
1.	Chirurgie conservatrice mammaire.....	66
2.	Chirurgie non conservatrice : mastectomie.....	72

3.	Chirurgie ganglionnaire.....	73
J.	TRAITEMENTS ADJUVANTS.....	77
1.	Radiothérapie.....	78
2.	Chimiothérapie.....	81
3.	Thérapies ciblées.....	83
4.	Hormonothérapie.....	83
5.	Séquencement des traitements.....	84
II.	RADIOTHERAPIE DE LA GLANDE MAMMAIRE APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE DU CANCER DU SEIN NON METASTATIQUE.....	85
A.	INDICATIONS.....	85
1.	Facteurs de récurrence locale.....	85
2.	Radiothérapie de la glande mammaire.....	89
3.	Radiothérapie sur le lit tumoral.....	90
4.	Cas particulier de la patiente âgée.....	99
5.	Innovations et perspectives dans la radiothérapie du lit tumoral.....	103
B.	RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE 3D DANS LE CANCER DU SEIN AU STADE PRECOCE.....	108
1.	Modalités de la radiothérapie 3D conformationnelle.....	108
2.	Toxicités de la radiothérapie.....	115
III.	ETUDE RETROSPECTIVE.....	120
A.	INTRODUCTION.....	120
B.	MATERIELS ET METHODES.....	121
1.	Description des données recueillies et analysées.....	121
2.	Analyse statistique.....	122
C.	RESULTATS.....	123
1.	Première partie : Etude rétrospective.....	123
2.	Deuxième partie : Etude de sous-groupe.....	130

D. DISCUSSION	147
E. CONCLUSION DE L'ETUDE	152
IV. CONCLUSION GENERALE	154
V. ANNEXES	157
VI. BIBLIOGRAPHIE	159
TABLE DES FIGURES	175
TABLE DES TABLEAUX	178

I. INTRODUCTION

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme en France en termes d'incidence et de mortalité.

Grâce au dépistage, son diagnostic est de plus en plus précoce, permettant ainsi la réalisation d'un traitement local conservateur par tumorectomie, ganglion sentinelle ou curage axillaire et radiothérapie complémentaire. Cette dernière consiste en l'irradiation post-opératoire de la glande mammaire en totalité et en la réalisation d'un complément de traitement sur le lit tumoral, appelé volume de surimpression.

L'objectif de ce travail, par l'intermédiaire d'une étude rétrospective sur les patientes traitées en 2010 dans le service de Radiothérapie du CHU de Limoges, est de réaliser un état des lieux sur la prise en charge actuelle et par la suite, d'optimiser la réalisation de ce complément de traitement d'irradiation du lit tumoral.

I. GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN

A. DEFINITION

Le cancer est une tumeur liée à la prolifération à la fois anarchique et infinie d'un clone cellulaire conduisant à la destruction du tissu originel, à l'extension locale, régionale et générale de la tumeur et à la mort de l'individu en l'absence de traitement.

Le cancer du sein est donc dû à une prolifération anormale des cellules dans la glande mammaire. C'est le plus souvent un carcinome né de l'épithélium des glandes proprement dites ou de leurs canaux.

B. DONNEES ANATOMO-CLINIQUES

1. Données anatomiques

Le sein occupe la partie antéro-supérieure de la poitrine, en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la troisième et la septième côte.

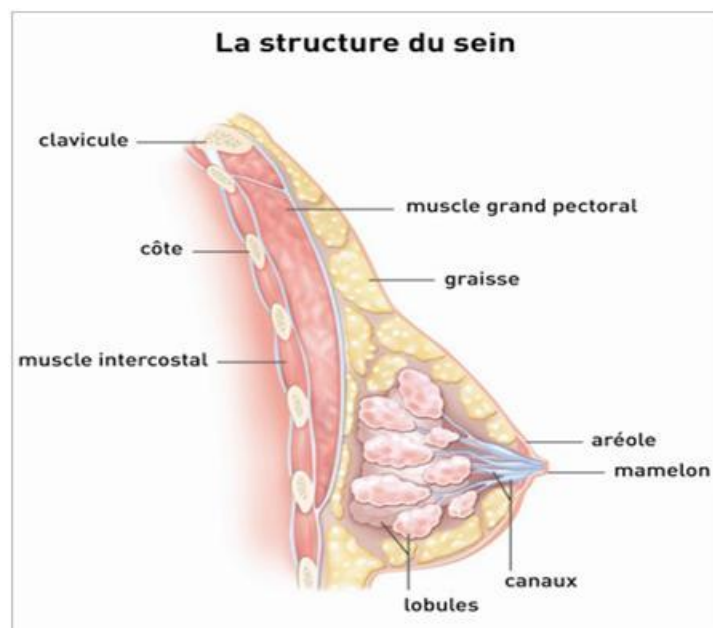


Figure 1: La structure du sein

La glande mammaire est constituée de lobes, séparés par des cloisons conjonctives. Ces lobes sont des ensembles de bourgeons glandulaires (ou acini), drainés par des canaux galactophores, pourvus vers leurs extrémités d'un sinus galactophore, et débouchant séparément au niveau du mamelon. [1]

La glande mammaire est composée de tissu glandulaire, conjonctif et adipeux.

La partie centrale et antérieure du sein est constituée par la plaque aréolomamelonnaire (PAM).

Le corps mammaire sous-jacent ou corpus mammae est entouré par une capsule conjonctive qui émet des prolongements vers le derme en traversant la couche graisseuse antérieure (crêtes de Duret).

La glande mammaire repose sur une lame conjonctive ou fascia superficialis.

Entre ce fascia, l'aponévrose du grand pectoral et celle du grand dentelé, il existe une couche cellulaire, ou bourse séreuse de Chassaignac.

Le sein est maintenu par la peau et les ligaments suspenseurs, qui sont des septa fibreux qui solidarisent la capsule conjonctive pré-mammaire (ou ligament de Cooper) et le fascia superficialis.

La glande mammaire repose pour plus de la moitié sur le fascia du muscle grand pectoral, elle présente un récessus axillaire plus ou moins important le long de son bord supéro-externe.

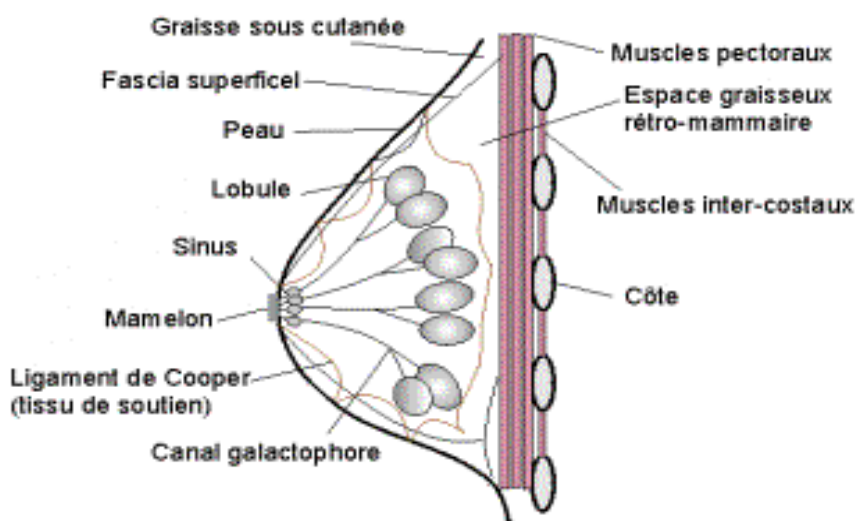


Figure 2: Anatomie de la glande mammaire (coupe sagittale)

Le sein est richement vascularisé.

Au niveau artériel on décrit notamment 3 origines à sa vascularisation :

- l'artère axillaire :

Ces différentes branches participant à la vascularisation du sein sont :

- ✓ l'artère thoracique latérale (éventuellement avec en plus une thoracique latérale accessoire) et l'artère thoraco-acromiale (qui donnera par la suite une branche thoracique médiale dédiée à la glande mammaire),
- ✓ L'artère thoracique externe ou mammaire externe descend verticalement sur la face externe du muscle dentelé antérieur, donne des branches à la paroi thoracique et aux muscles pectoraux. Elle vascularise la partie externe de la glande mammaire ;
- l'artère thoracique interne ou mammaire interne, branche de l'artère sous-clavière qui chemine à la face postérieure des cartilages costaux jusqu'au sixième espace intercostal. Elle vascularise la partie interne de la glande mammaire ;
- les branches latérales des artères intercostales postérieures qui naissent à la partie moyenne de l'espace intercostal et perforent de dedans en dehors les muscles intercostaux. Elles se ramifient sur la paroi thoracique et vascularisent le muscle dentelé antérieur, les muscles pectoraux, la glande mammaire et les téguments de la face latérale du thorax.

La vascularisation du sein s'organise en trois réseaux : antérieur (le plus important), rétroglandulaire, et anastomotique (perpendiculaire aux deux précédents).

Le réseau antérieur cutanéoglandulaire comprend le réseau sous dermique et le réseau pré glandulaire (qui suit les crêtes de Duret), anastomosés entre eux le long des ligaments de Cooper.

La plaque aréolomamelonnaire (PAM) est vascularisée par un cercle anastomotique péri aréolaire ou radiaire, issu du réseau sous dermique et pré glandulaire (ou réseau antérieur).

Au niveau veineux, la vascularisation suit le même trajet que les artères.

Le drainage veineux du sein est organisé en deux réseaux, superficiels et profonds, largement anastomosés entre eux et principalement dirigés vers la veine axillaire, mais aussi partiellement vers les veines thoraciques internes (mammaires internes).

L'innervation du sein se fait par trois groupes de nerfs qui convergent vers la plaque aréolomamelonnaire :

- Le groupe antérieur comprend les branches cutanées antérieures des 2^e, 3^e, 4^e et 5^e nerfs intercostaux.
- Le groupe latéral provient des rameaux cutanés latéraux des 4^e et 5^e nerfs intercostaux.
- Le groupe supérieur provient de la branche sus-claviculaire du plexus cervical superficiel. La peau de la région mammaire correspond aux dermatomes T2, T3, T4 et T5, le mamelon et l'aréole correspondent à T4.

Concernant le drainage lymphatique du sein, les vaisseaux lymphatiques des canaux galactophoriques se jettent dans le plexus aréolaire.

On distingue un drainage par trois voies :

- La voie externe axillaire comprend les groupes ganglionnaires mammaire externe, scapulaire, central, huméral et sous-claviculaire ;
- La voie interne, des espaces intercostaux vers les ganglions mammaires internes. Les ganglions atteints, par ordre de fréquence, se situent dans le deuxième espace intercostal, puis le premier et le troisième espace, exceptionnellement dans les quatrième et cinquième espaces ;
- La voie profonde prend naissance à la face profonde de la glande. Les lymphatiques se jettent dans les ganglions sous-claviculaires et sus-claviculaires et dans les lymphatiques de la glande mammaire controlatérale.

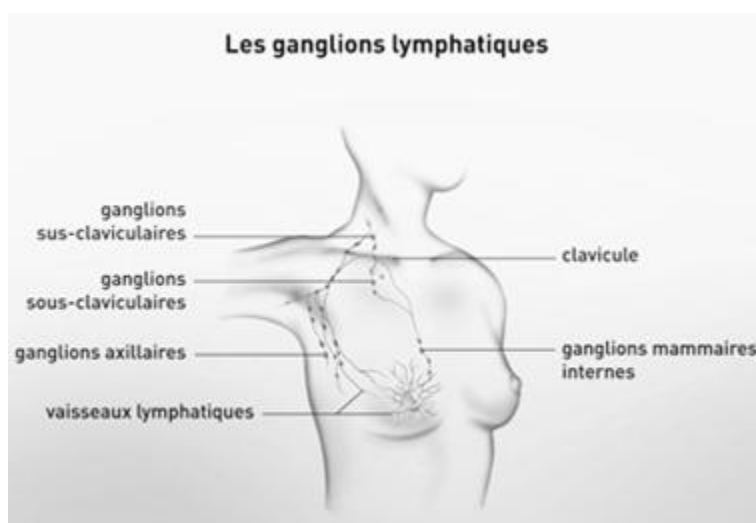


Figure 3: Le drainage lymphatique du sein

2. Données cliniques

Le sein est de forme et de dimension très variables.

Son volume varie en fonction de l'âge et de l'imprégnation hormonale et des caractéristiques staturο-pondérales.

Il repose sur un thorax dont la morphologie peut être également variable, plus ou moins convexe.

On distingue quatre quadrants (supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe, inféro-interne) auxquels on ajoute une zone centrale aréolomamelonnaire.

On peut en décrire les limites : une « racine » interne et une « racine » externe, une limite supérieure et une limite inférieure :

- la limite externe n'est pas toujours identifiable ; elle est en avant (2 à 4 cm) du prolongement inférieur de la paroi postérieure du creux axillaire en décubitus dorsal,
- la limite interne sauf exception est à 3-4 cm en dedans de la ligne médiane sternale,
- la limite supérieure est un peu en dessous (1 à 2 cm) d'un plan horizontal passant par la limite inférieure de l'extrémité interne de la tête de la clavicule,
- la limite inférieure est au-dessus du sillon sous-mammaire.

C. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est un cancer essentiellement féminin puisque seulement 1% des hommes présentent cette pathologie.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme occidentale.

Près de 300 000 personnes vivent aujourd'hui en France avec un cancer du sein.

La probabilité pour une femme française d'avoir un cancer du sein au cours de sa vie est de 10,1 %.

En France, le cancer du sein est le premier cancer féminin en termes de fréquence avec plus de 50 000 nouveaux cas estimés en 2010.

Le cancer du sein représente donc plus du tiers des nouveaux cas de cancers chez la femme. Il est rare avant 30 ans mais extrêmement fréquent entre 60 et 65 ans ; l'âge médian au diagnostic est de 61 ans.

Le nombre de cas a doublé en 20 ans : il est passé de 21 000 cas en 1980 à 42 000 en 2000 ; son incidence a continué à augmenter de manière constante entre 2000 et 2005.

La mortalité par cancer du sein représente plus de 20% des décès féminin par cancer, et 40% des décès prématurés avant 65 ans, il est responsable de 11 300 décès en 2010 chez la femme en France.

Ces dernières années, un écart important s'est creusé entre l'incidence et la mortalité dans le cancer du sein. Alors que le nombre de nouveaux cas de cancers a augmenté régulièrement (+ 60%) entre 1975 et 1995, l'augmentation de la mortalité a été plus modérée (+ 8%).

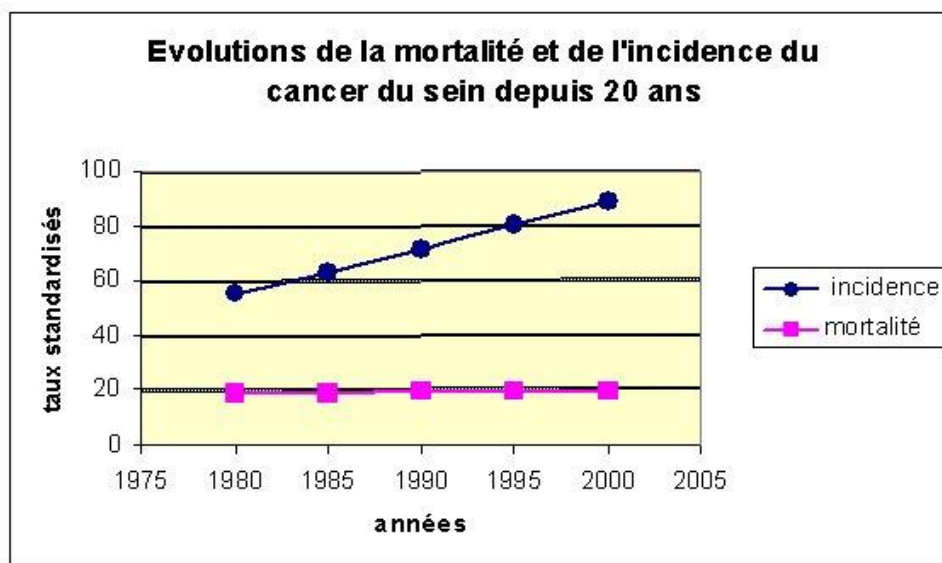


Figure 4: Evolutions de la mortalité et de l'incidence du cancer du sein depuis 20 ans (Chiffres issus du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) n°41-42/2003 de l'INVS)¹

La mortalité par cancer du sein augmente peu, et ceci peut s'expliquer par une plus grande efficacité thérapeutique, un diagnostic précoce ou un dépistage, qui entraînent un pronostic plus favorable pour la patiente. Le diagnostic précoce concerne les cancers « in situ ». En

¹ <http://www.invs.sante.fr>

1980, 5% des femmes traitées présentaient un tel cancer ; aujourd'hui le cancer in situ constitue 15 à 20% des cas traités.

Ce progrès s'explique de plus par deux démarches de prévention primaire :

- la prise en compte du contexte familial et des facteurs de risque génétiques avec la réalisation de mammographies régulières et précoces chez les femmes à risque,
- la mise en place d'un dépistage organisé.

D. FACTEURS DE RISQUE ET PREVENTION

La susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie du cancer du sein.

Les principaux facteurs de risque liés au cancer du sein sont donc :

- **Le sexe féminin :**

99% des cancers du sein surviennent chez la femme, 1% chez l'homme.

- **L'âge :**

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein [2].

La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans.

Le risque augmente entre 50 et 75 ans (âge de près des deux tiers des cancers du sein).

- **Les facteurs hormonaux endogènes :**

- Age précoce des premières menstruations

La survenue des premières règles avant 12 ans et donc l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale augmente le risque de cancer du sein [3-4].

- Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent

précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause [5].

Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes.

- **Les facteurs hormonaux exogènes :**

○ **Contraceptifs oraux**

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux.

Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste [6].

○ **Traitement hormonal substitutif (THS)**

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes.

Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation.

Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35 % [5, 7]. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans, et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour 1000 [5].

Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association oestroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement oestrogénique seul [8].

Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause [5].

- **Les facteurs liés à la reproduction :**

○ Multiparité et âge précoce à la première maternité

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares [9].

○ Allaitement naturel

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible.

Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois [4, 10-13].

L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées.

- **Les facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires :**

○ Histoire familiale et mutations génétiques

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans [14]. Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein.

De 2% à 5% des cancers du sein sont la conséquence d'anomalies génétiques. Parmi les familles où au moins 4 cas de cancers du sein ont été déclarés, des anomalies génétiques ne sont identifiées que dans 20 à 25% des cas.

Deux gènes, BRCA1 et BCRA2, semblent les plus impliqués.

Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé

aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans [15-16].

Deux types d'anomalies génétiques sont décrits :

- ✓ les mutations constitutionnelles (délétions et insertions au sein des exons, mutations non-sens ou touchant un site d'épissage). Ces anomalies aboutissent à la formation de protéines anormales, tronquées. Elles sont associées à un sur-risque de cancer du sein et de l'ovaire,
- ✓ les polymorphismes dont le caractère pathogène est à montrer.

Les mutations du gène BRCA1 présentent un risque cumulé de cancer du sein de 55% à 70 ans. Les caractéristiques histo-pathologiques des cancers du sein des patientes mutées pour BRCA1 sont : carcinomes canaux infiltrants les plus fréquents, forme médullaire dans plus de 20% des cas, haut grade, RH négatifs dans 90% des cas, de type basal, atteinte ganglionnaire, phénotype triple négatif associé [17].

Pour les mutations du gène BRCA2, le risque cumulé de cancer du sein est de 47% à 70 ans ; aucune particularité phénotypique n'a été retrouvée chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA2.

Il convient de proposer une consultation d'oncogénétique dans les situations suivantes : 3 cas de cancers du sein ou de l'ovaire dans une même branche familiale, 2 cas de cancer du sein dont un survenu avant l'âge de 40 ans ou bilatéral dans une même branche familiale.

○ Radiations ionisantes

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations [4]. L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures.

Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy [18-19].

○ Maladies bénignes du sein

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypies cellulaires.

Les lésions sans atypies, prolifératives ou non, n'entraînent pas ou peu de majoration de risque relatif de cancer. En revanche, la présence d'atypies cellulaires augmente ce risque d'un facteur de 4 [4, 20]. L'absence de sur-risque de cancer chez les femmes sans antécédents familiaux qui présentent des lésions non prolifératives (kystes, fibroadénomes) a été confirmée [21].

Les lésions à risque regroupent donc les hyperplasies canalaire atypiques (HCA), les hyperplasies lobulaires atypiques (HLA) et les néoplasies intralobulaires (LIN).

○ Densité mammographique

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie.

La densité mammaire reflète le rapport entre le tissu fibroglandulaire radio-opaque et le tissu graisseux radiotransparent. Cependant, elle est influencée par des facteurs physiologiques et exogènes, notamment hormonaux. La densité optique est fonction de la densité mammaire, mais également des conditions d'acquisition et de lecture. En pratique, une mauvaise qualité d'imagerie (qualité de la compression, puissance des négatoscopes...) peut donner une fausse image de densité mammaire élevée.

Des variations physiologiques sont observées au cours de la vie (âge, cycle menstruel, grossesse, lactation). L'involution mammaire débute dès l'âge de 35 ans. En France, le taux de seins denses pourrait être d'environ 28% chez les femmes de 50 à 74 ans [22].

Wolfe a proposé une évaluation qualitative de la densité mammaire en quatre catégories, correspondant chacune à un risque relatif de cancer du sein [23] :

- N1, seins essentiellement graisseux,
- P1 et P2, seins de densité fibroglandulaire croissante, inférieure au quart du sein (P1) ou supérieure au quart du sein (P2),
- DY, densité mammaire diffuse ou nodulaire.

Les risques de cancer du sein sont importants dans les groupes P2 et DY.

En pratique, la classification actuelle est faite après lecture des clichés de mammographie et est basée sur la classification BI-RADS de l'ACR (American

College of Radiologists), qui propose une classification des seins en 4 types selon leur densité [24-25] :

- BI-RADS 1 : moins de 25% de tissu fibroglandulaire, seins presque entièrement graisseux (N1),
- BI-RADS 2 : entre 25% et 50% de tissu fibroglandulaire (P1),
- BI-RADS 3 : entre 50% et 75% de tissu fibroglandulaire, seins denses et hétérogènes (P2),
- BI-RADS 4 : plus de 75% de tissu fibroglandulaire, seins extrêmement denses (DY).

Une densité mammaire élevée est donc responsable d'une diminution de la sensibilité de la mammographie (risque de cas de faux-négatifs, augmentation des cancers d'intervalle), et de la spécificité (risque de cas de faux-positifs, augmentation des explorations complémentaires).

Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque de cancer du sein est multiplié de deux à six fois [26-30]. Cette augmentation du risque est indépendante de l'effet des autres facteurs de risque. On estime que 30% des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50% par rapport à la moyenne [27]. Le risque des cancers d'intervalle est six fois plus élevé après 50 ans en cas de seins très denses par rapport aux seins graisseux [31].

- **Les facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition :**

o **Obésité et prise de poids**

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein.

L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre [4, 32]. L'excès de tissu adipeux augmente la production et le temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes [33].

Cependant, l'obésité n'augmente pas le risque avant la ménopause ; en raison des cycles menstruels anovulatoires plus fréquents, elle serait même associée à un risque réduit chez les femmes dans les pays économiquement développés [3].

- Activité physique

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées [3]. Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie. Les mécanismes biologiques impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique [34-35].

- Alcool

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour [36-37].

Des études sur d'autres facteurs de risque environnementaux sont menées : lien avec le tabagisme, le stress, l'alimentation...

E. DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN

1. Dépistage individuel

Il s'adresse à une population à risque pour le cancer du sein, ayant des antécédents familiaux ou personnels de cancer du sein, ou un risque génétique identifié. Il justifie des recommandations propres et un suivi personnalisé.

2. Dépistage organisé

Le dépistage systématique s'appuie sur les constatations suivantes: en France, une femme sur dix aura un cancer du sein au cours de sa vie et le cancer du sein bénéficie d'un pronostic à long terme favorable, d'autant plus qu'il est diagnostiqué et pris en charge tôt.

Le dépistage à titre individuel est instauré à partir de 1980, mais c'est à partir de 1989 qu'un dépistage organisé commence à être mis en place.

Depuis 1994, un programme national de dépistage du cancer du sein est instauré, dont la couverture s'étend à tous les départements français depuis 2004.

Ce programme de dépistage est l'une des mesures phares du Plan Cancer. Cette campagne a permis de toucher plus de 2 millions de femmes de 50 à 74 ans et 1 500 000 ont ainsi réalisé leur première mammographie.

Carte 1 : Départements français selon leur ancienneté d'entrée dans le programme de dépistage (état en avril 2004).

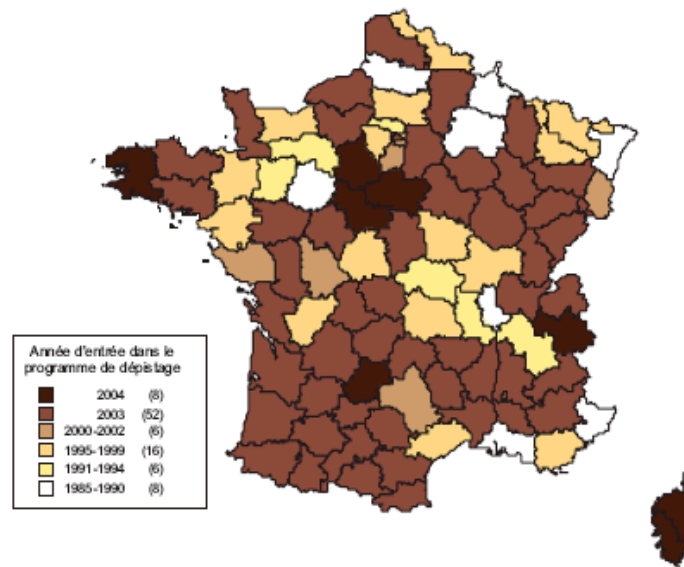


Figure 5: Carte des différents départements français en fonction de leur date d'intégration au programme national de dépistage du cancer du sein (issu du rapport N°1678 de l'Assemblée Nationale)

L'âge du dépistage a été fixé de 50 à 74 ans.

Pour les femmes âgées de 40 à 49 ans, le bénéfice du dépistage semble être modéré, aucun bénéfice n'a été mis en évidence dans une méta analyse de 1995 sur la mortalité à 9 ans et une autre de 1997 a montré une réduction de seulement 16% de la mortalité.

Pour les femmes de 75 ans et plus, il n'y a pas de preuves du bénéfice du dépistage.

Le dépistage organisé concerne donc les femmes de 50 à 74 ans et consiste à réaliser une mammographie avec deux clichés radiologiques par sein (face et oblique externe) avec double lecture (par deux radiologues différents et même en cas de mammographie jugée normale à la première lecture) ainsi qu'un examen clinique mammaire, au rythme d'un rendez-vous tous les deux ans.

Le coût des examens est entièrement pris en charge dans le cadre du tiers payant par l'assurance maladie.

Si les clichés ne sont pas satisfaisants, ils sont suivis par une biopsie.

Le programme garantit un égal accès au dépistage sur l'ensemble du territoire et fait bénéficier chaque femme de la même garantie de qualité et de prise en charge.

En 2010, plus de 2 360 000 femmes ont participé au dépistage dans le cadre du programme, soit 52,0% de la population cible des femmes de 50 à 74 ans.

Après une progression importante du taux de participation dans les premières années (42,5 % en 2004-2005, 46,9 % en 2005-2006, 49,9 % en 2006-2007, 50,9 % en 2007-2008), un palier semble avoir été atteint avec 52,0 % de participation en 2008-2009.

La participation des femmes à ce programme de dépistage reste encore insuffisante ; en effet, le référentiel européen préconise un taux de participation supérieur à 70% et les autorités françaises retiennent un taux minimal de participation de 60% pour mettre en évidence une réduction de la mortalité par cancer du sein.

La participation en fonction de l'âge a été observée au niveau national sur les périodes 2005-2006 à 2009-2010. Quelque soit la période, la participation la plus élevée a concerné les femmes de 60 à 64 ans. Par contre, il existait une diminution régulière du dépistage après 65 ans alors que l'incidence de ce cancer reste très élevée jusqu'à 74 ans.

Le taux de participation des femmes à ce programme varie beaucoup d'un département à l'autre en fonction des pratiques individuelles concomitantes et du caractère rural de la population féminine. Les taux les plus bas sont observés en Corse, en Ile-de-France et en Lorraine. Cependant, 65% des femmes de 50 à 74 ans disent avoir fait une mammographie dans les 2 dernières années (ce qui s'explique par le dépistage individuel).

En 2007, les radiologues premiers lecteurs ont jugé anormales 8 % des mammographies et 40 % d'entre elles ont toujours été jugées anormales après bilan, ce qui correspond à 3,4 % des femmes dépistées.

Ce bilan immédiat a donc permis de reclasser normales 60% des mammographies jugées anormales en première lecture. Les radiologues deuxièmes lecteurs ont relu 96 % de toutes les mammographies et ont rappelé 1,4 % de l'ensemble des femmes pour anomalie.

Pour l'année 2007, le dépistage organisé du cancer du sein a permis la découverte de 14 500 cancers du sein, soit un taux de 6,7 cancers pour 1 000 femmes dépistées.

La deuxième lecture a permis de dépister 9 % de ces cancers.

Les cancers invasifs dépistés par le programme représentent environ 35% des nouveaux cas de cancers invasifs chez des femmes françaises de 50 à 74 ans pour l'année 2005.

Depuis 2003, 9 500 cancers ont été dépistés grâce à ce programme dont 16% de cancers "in situ".

Il est possible de comparer la mortalité par cancer du sein dans les départements bénéficiant du dépistage organisé depuis 1990 et dans ceux sans dépistage organisé. La mortalité est en nette baisse dans les départements bénéficiant d'un dépistage organisé. Il faut toutefois rester prudent car aucune correction n'a été apportée pour prendre en compte l'évolution de l'incidence ou le développement du dépistage individuel².

Le dépistage a donc un effet direct car la taille des lésions tumorales détectées diminue depuis la mise en place du dépistage organisé.

Mais le dépistage a également un effet indirect, puisque cette campagne renforce le dépistage individuel.

Ce type de programme de dépistage a donné des résultats positifs dans d'autres pays. En Suède, aux USA, des études ont permis d'évaluer leur intérêt : un tirage au sort a défini deux groupes de femmes comparables, un groupe bénéficiant du dépistage, l'autre non. En 5 ans, les analyses ont conclu à une diminution de la mortalité par cancer du sein autour de 30%.

L'augmentation importante de l'incidence du cancer du sein est donc en partie liée au dépistage organisé.

Cette augmentation pose le problème du surdiagnostic par le dépistage qui détecte de façon précoce les tumeurs mais le diagnostic est posé, après biopsie, sans tenir compte du caractère évolutif de ces lésions ; d'où de nouveaux cas de cancers, mais facilement guéris et qui n'impliquent pas une augmentation de la mortalité.

² <http://www.invs.sante.fr>

F. BILAN DIAGNOSTIQUE ET BILAN D'EXTENSION

Lorsqu'un symptôme est présent ou qu'une anomalie est décelée lors d'un examen de dépistage, un certain nombre d'examens doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic.

Le bilan diagnostique a pour but d'affirmer le diagnostic de cancer du sein, d'en préciser le type histologique, d'en déterminer l'étendue (le stade), de recueillir les facteurs pronostiques et prédictifs.

1. Bilan diagnostique

a. Diagnostic clinique d'une lésion mammaire

- **Interrogatoire :**

Il s'agit de recueillir les antécédents personnels médicaux, chirurgicaux et familiaux de cancers, en particulier sein et ovaire), le statut gynécologique (âge des premières règles, âge de la ménopause), et l'ensemble des facteurs de risque de cancer du sein.

- **Examen physique :**

L'examen clinique comprend un examen des deux seins, en position assise et allongée, la palpation des creux axillaires et sus-claviculaires bilatéraux.

Il est important de noter le côté du sein concerné (gauche, droit) ainsi que la taille du bonnet du soutien-gorge de la patiente.

Il faut, pour les tumeurs palpables, mesurer la taille tumorale lors de la palpation en décubitus dorsal avec le bras homolatéral relevé, évaluer la mobilité de la tumeur par rapport au plan superficiel cutané et profond (muscle grand pectoral).

La tumeur doit être localisée (quadrant supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe, inféro-interne, région centro-mamelonnaire, rétro-mamelonnaire, para-sternale, prolongement axillaire, sillon sous-mammaire).

Il faut également rechercher des signes d'atteinte cutanée (érythème cutané, œdème, nodules de perméation, bourgeonnement, dépression cutanée).

Une atteinte du mamelon ou de l'aréole doit être recherchée (œdème aréolaire, déformation ou rétraction mamelonnaire, galactorragie, lésion eczématiforme).

La recherche d'une atteinte ganglionnaire doit être systématique par la palpation des régions axillaire homo et controlatérales, sus-claviculaires bilatérales, en appréciant le nombre de ganglions palpés, leur consistance et leur fixité.

Ces données doivent être consignées sur un schéma daté.

Une fois ces éléments cliniques retenus, l'imagerie médicale est un moyen de préciser les données recueillies par le simple examen clinique.

Dans certains cas, l'examen clinique est strictement normal. Dans une situation de tumeur non palpable, ce sont les anomalies présentes sur l'imagerie qui amèneront le diagnostic.

b. Diagnostic radiologique

Afin d'optimiser le traitement conservateur, l'imagerie doit déterminer précisément le nombre de lésions, leur localisation et leur taille.

Le bilan d'extension locale comprend donc une mammographie bilatérale standard avec deux incidences (face et oblique externe), éventuellement complétées par des incidences complémentaires et une échographie (*Standard*, SOR 2001 [38]; *Accord d'experts*, recommandations Saint Paul de Vence 2009 [39]). Afin de préciser le diagnostic, des incidences complémentaires et des agrandissements des échographies mammaires peuvent être envisagés (*Option*, SOR 2001).

- **Mammographie :**

La mammographie est un examen radiologique consacré à la détection des pathologies du sein.

Cet examen s'effectue avec un appareil dédié uniquement à cet usage: le mammographe. Cet appareillage utilise les rayons X pour produire des images de hautes résolutions du sein. Les différences d'absorption des rayons X par le tissu mammaire permettent de former une image qui révèle l'architecture du sein. L'utilité de cet examen se trouve surtout dans la détection de la désorganisation de l'architecture du sein, de masses ou de foyers de microcalcifications qui peuvent révéler la présence d'un cancer.

La mammographie bilatérale est systématique si elle n'est pas à l'origine du diagnostic (dans le cadre du dépistage), avec deux incidences au minimum pour chaque sein : face

(cranio-podale) et profil (oblique externe), à la recherche de signes de multifocalité, d'une atteinte bilatérale. Le profil permet de préciser la topographie d'une anomalie et la morphologie de certaines microcalcifications.

La mammographie bilatérale réalisée peut donc comprendre :

- des incidences de face, oblique externe et profil strict,
- des clichés en compression localisée (asymétrie de densité, distorsion architecturale),
- des clichés en agrandissement (face et profil) pour les microcalcifications.

L'image classique du cancer du sein est une opacité stellaire à contours flous, sans liseré péri-lésionnel, de volume inférieur au volume palpé en cas de tumeur clinique.

En cas de microcalcifications, l'analyse morphologique et l'étude du mode de distribution de celles-ci permettent de leur donner une valeur prédictive de malignité croissante.

Plus les calcifications sont nombreuses, groupées, polymorphes, à disposition canalaire, plus la présomption de malignité est croissante.

90% des carcinomes canaux in situ et 70% des petits cancers infiltrants dont la taille est inférieure à 5 mm sont dépistés par des microcalcifications [40].

La description morphologique des microcalcifications permet de les classer en 5 catégories avec une valeur prédictive de malignité croissante. Cette classification a été établie à partir d'une série de corrélations histo-radiologiques (classification Le Gal la plus utilisée en France) [41]. Le polymorphisme est plus fréquent dans les types 4 et 5. Lorsque les calcifications sont polymorphes, c'est l'élément le plus péjoratif qui est retenu.

Tableau 1: Classification Le Gal des microcalcifications.

Type	Description morphologique	Malignité en %
1	Annulaires à centre clair, cupuliformes ou polyédriques, rhomboédriques	0
2	Punctiformes régulières	19
3	Pulvérulentes	39
4	Punctiformes irrégulières	59
5	Vermiculaires	95

La sensibilité de la mammographie est d'environ 80% ; celle-ci décroît de manière significative avec l'augmentation de la densité mammaire.

Dans une étude américaine [42], 49% des femmes ont des seins denses.

Chez les femmes avec des seins graisseux, la mammographie n'a pas dépisté 2% des cancers, alors que chez les femmes avec des seins denses, elle a échoué dans 52% des cas.

Chez les femmes avec les seins denses, l'échographie de dépistage détecte 42% des cancers invasifs de plus que la mammographie et l'examen physique, ce qui augmente le taux de détection du cancer de 72%.

Donc l'adjonction d'une échographie accroît la détection de petits cancers.

- **Echographie mammaire :**

La réalisation d'une échographie mammaire bilatérale est recommandée en complément de la mammographie, en particulier pour les seins denses de la femme jeune, mais aussi en précisant la nature liquidienne ou pleine d'une masse, en mesurant la taille de l'anomalie et en recherchant des signes de multifocalité.

Le compte-rendu doit préciser la taille de la lésion et sa topographie (rayon horaire, distance par rapport au mamelon, profondeur).

En cas de lésions multiples dans un même quadrant, la distance entre elles doit être mesurée.

L'échographie mammaire sera complétée par une exploration axillaire.

Elle permet aussi de guider les prélèvements (ponction écho-guidée).

Enfin, une échographie de « second look » est parfois réalisée après une IRM.

- **Classification radiologique :**

La classification radiologique (BIRADS de l'ACR), décrite d'abord par les radiologues américains (American College of Radiologists), a été adoptée en France [43].

Elle permet de décrire l'imagerie du sein (mammographie, mais aussi échographie et IRM) en classant les anomalies en fonction de leur aspect (cf. Tableau 2 et 3).

Tableau 2: Classification ACR

ACR1	Seins strictement normaux, sans image même bénigne
ACR2	Seins présentant une ou des images 100% rassurantes et identifiables comme bénignes. La surveillance doit alors être standard (tous les deux ans pour une femme sans antécédent, différente si antécédents particuliers).
ACR3	Présence d'une image d'allure bénigne mais dont la bénignité ne peut être affirmée à 100% (97% seulement). Seule une surveillance pourra affirmer la bénignité sur deux ans. Une biopsie n'est cependant pas nécessaire sauf cas exceptionnels ou si l'image se modifiait. Il est donc proposé un contrôle à 4 mois (images nodulaires) ou 6 mois (microcalcifications).
ACR4	Présence d'une image suspecte qui peut être une lésion bénigne, précancéreuse, ou même un cancer dans 40% des cas environ. Une cytoponction ou biopsie est nécessaire rapidement pour affirmer le diagnostic de façon certaine.
ACR5	Présence d'une image très suspecte (97% de cancers). Une biopsie ou cytoponction est nécessaire pour affirmer le diagnostic et guider le geste opératoire.
ACR0	On ne peut conclure, plus d'éléments sont nécessaires (mammographie insuffisante, pas d'échographie, etc.).

Tableau 3: Classification ACR des anomalies mammographiques

Niveau ACR	Description morphologique combinant l'ACR et la classification de Le Gal
ACR1	La mammographie est normale.
ACR2	<p>La mammographie montre des anomalies bénignes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - masse opaques rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste), - masse opaques ovalaires à centre clair (ganglion intra mammaire), - image de densité graisseuse ou mixte, - cicatrices connues, - macrocalcifications isolées, - microcalcifications de type 1 d'après Le Gal, - calcifications vasculaires.
ACR3	<p>La mammographie montre une anomalie probablement bénigne. La probabilité d'une lésion maligne est inférieure à 5 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> - microcalcifications de type 2 d'après Le Gal, en foyers unique ou diffuses nombreuses, - microcalcifications dispersées groupées au hasard, - masse opaques rondes ou ovales, discrètement polycycliques non calcifiées, bien circonscrites, - asymétries focales de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse.
ACR4	<p>La mammographie montre une anomalie suspecte. La probabilité d'une lésion maligne est comprise entre 10 et 50%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - microcalcifications de type 2 d'après Le Gal en foyers multiples, - microcalcifications de type 3 d'après Le Gal ou de type 4 peu nombreuses, - images spiculées sans centre dense, - masse opaques non liquidiennes rondes ou ovales, à contour microlobulé ou masqué, - distorsions architecturales, - asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limites convexes.
ACR5	<p>La mammographie montre une anomalie évocatrice de cancer. La probabilité d'une lésion maligne est supérieure à 95%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - microcalcifications de type 5 d'après Le Gal ou de type 4 nombreuses et groupées - foyer de microcalcifications de topographie galactophorique quel que soit le type, - calcifications évolutives ou associées à des anomalies architecturales ou à une masse opaque, - masse opaques mal circonscrites à contours flous et irréguliers, - masse opaques spiculées à centre dense.

- **Place de l'IRM**

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est la technique la plus sensible pour la détection d'un cancer du sein.

Sa sensibilité et sa Valeur Prédictive Positive (VPP) sont de 88% selon les études multicentriques récentes concernant plus de 800 femmes [44-45].

Si l'on ne considère que les cancers infiltrants, la sensibilité de l'IRM est de 91% et la VPN de 94%.

Toutefois, pour la population générale, l'IRM n'est pas un bon examen de dépistage en raison de sa faible spécificité et du risque de faux positifs importants.

Actuellement, le seul moyen de diminuer le taux de faux-positifs de l'IRM est de réserver cet examen à des populations ayant un diagnostic de cancer du sein ou présentant un risque élevé d'en développer un, ou de le réaliser dans un contexte d'anomalie radiologique non résolue après un bilan d'imagerie standard complet.

Comme pour la mammographie, un lexique BI-RADS-IRM a été élaboré (1ère édition française en 2004, ACR BI RADS IRM) [43].

Les signes à l'IRM de VPP élevée de cancer sont :

- pour les masses : le contour et un rehaussement hétérogène en cocarde, une cinétique de lavage (« wash out »),
- pour les non-masses : la distribution spatiale, un rehaussement micronodulaire, et l'intensité du rehaussement [45].

Les indications actuelles de l'IRM mammaire sont donc :

- **Suspicion de récurrence locale après un traitement conservateur :**

Dans cette indication, la sensibilité et la spécificité de l'IRM sont élevées (supérieures à 90%) et ses résultats optimaux à un an minimum de la fin du traitement local [46].

Les faux-positifs sont principalement les cytotéatonécroses inflammatoires et les remaniements thérapeutiques en cours de résolution (surtout quand l'IRM est réalisée peu après la fin du traitement).

Le point d'appel à la résolution de l'examen peut être clinique (apparition d'une masse) ou radiologique. La meilleure indication est la différenciation entre des

séquelles fibreuses post-thérapeutiques bénignes et une récurrence dans le site initial du traitement chirurgical.

Certains seins traités sont de surveillance clinique et radiologique difficile ; l'indication d'une IRM sera à discuter en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).

- **Recherche de primitif mammaire dans le cas d'adénopathies axillaires sans tumeur retrouvée à la mammographie ni à l'échographie**

L'IRM permet de retrouver un cancer du sein dans 70% des cas.

- **Bilan d'extension locale d'un cancer du sein :**

Le but de l'IRM est la détection de lésions surnuméraires qui modifieraient la prise en charge thérapeutique locale (traitement conservateur retenu).

L'IRM est l'examen le plus sensible dans la détection de la multifocalité et multicentricité d'un cancer, avec détection de 15% de lésions surnuméraires en comparaison avec l'imagerie standard.

En cas de seins clairs, le gain de sensibilité de l'IRM par rapport à l'imagerie standard disparaît.

Par contre, il existe une différence de sensibilité significative en cas de seins denses avec l'IRM mais pas de différence en termes de VPP.

D'où la nécessité d'obtenir un diagnostic histologique préalable des lésions surnuméraires détectées à l'IRM avant la modification de la prise en charge chirurgicale (faux-positifs) [47].

L'IRM doit donc être réservée à des sous-groupes de population de patientes pour lequel un traitement conservateur est retenu au vu des données cliniques et de l'imagerie standard, et où son impact est significatif pour la prise en charge thérapeutique : suspicion de multifocalité ou de multicentricité en imagerie standard avec confirmation histologique des anomalies retrouvées, suspicion d'envahissement du muscle pectoral ou de la paroi thoracique [48], cancer infiltrant survenant dans un sein dense chez une patiente à haut risque, cancer non visualisé ou non évaluable par l'imagerie standard (surtout en cas de seins denses et pour les cancers lobulaires infiltrants, maladie de Paget du mamelon avec mammographie normale).

- **Chimiothérapie néoadjuvante pour bilan d'extension local avant traitement et évaluation de la réponse au traitement :**

En cas de décision de chimiothérapie néoadjuvante, l'IRM est l'examen d'imagerie le plus performant pour évaluer la maladie résiduelle après traitement et permet d'adapter au mieux le traitement chirurgical.

L'IRM en cours de traitement n'a d'intérêt qu'en cas de suspicion clinique de progression.

L'IRM permet d'évaluer la réponse après chimiothérapie, cependant, elle sous-estime dans 20% des cas la taille des lésions résiduelles [49-50]. Elle permet de décrire la fonte tumorale en cas d'évaluation difficile en imagerie standard : soit centripète, prédisant le succès du traitement chirurgical conservateur, soit à type de fragmentation « dendritique » avec un risque élevé de berges envahies en cas de chirurgie conservatrice.

Actuellement, la spectro-IRM et la diffusion sont en cours d'évaluation et pourraient différencier dès la première cure de chimiothérapie les patientes répondeuses des non répondeuses au traitement [51-52].

- **Surveillance des femmes à risques porteuses d'une mutation du gène BRCA 1 ou BRCA 2 :**

L'utilité de l'IRM de dépistage annuelle est démontrée dans des populations à très haut risque de cancer du sein (mutation génétique prouvée) [53-55].

L'IRM est donc la technique d'imagerie la plus sensible dans la détection d'un cancer du sein ; cependant, sa spécificité et sa Valeur Prédictive Positive modérées doivent conduire à une prescription raisonnée et de préférence décidée en RCP. Elle n'est donc pas recommandée, sauf dans les cas particuliers évoqués précédemment (*niveau de preuve 2, grade B*, recommandations Saint Paul de Vence 2009 [39]).

c. Diagnostic histologique

Le diagnostic de cancer est anatomopathologique.

Que la tumeur soit ou non palpable, le diagnostic de malignité doit être pré thérapeutique, afin de déterminer la stratégie thérapeutique.

Plusieurs techniques peuvent être utilisées :

- **La cytoponction ou ponction cytologique**

Elles sont réservées au cas où les biopsies seraient difficiles, et permettent de mettre en évidence des lésions malignes sans toutefois préciser le caractère in situ ou infiltrant ; de plus, elles s'accompagnent d'un taux élevé de résultats faussement négatifs ou non contributifs. L'examen cytologique présente un intérêt limité : analyse des adénopathies, diagnostic différentiel avec un kyste, diagnostic de multifocalité.

- **Les biopsies percutanées : micro-biopsies et macro-biopsies**

La biopsie permet le recueil des caractéristiques anatomopathologique de la tumeur, à l'inverse de la cytologie. Les micro-biopsies permettent de prélever 3 à 5 échantillons de tissu, sous anesthésie locale, et peut être réalisée soit à l'aide d'un repérage clinique ou échographique en cas de masse, soit sous contrôle mammographique en cas de microcalcifications.

- **Les macro-biopsies**

Celles-ci sont réalisées sur table stéréotaxique (guidage mammographique) et est adaptée aux microcalcifications. Un système utilise la pression sous-vide (Mammotome®) pour aspirer le tissu mammaire dans une aiguille et plusieurs prélèvements sont réalisés (20 à 40 échantillons). Après la biopsie, un marqueur métallique peut être inséré à l'endroit de la biopsie pour permettre au chirurgien de se repérer ultérieurement.

En cas d'échec de ces méthodes, une biopsie chirurgicale est indiquée (*Niveau de preuve B1*, SOR 2001 [38]).

La chirurgie d'emblée peut se discuter dans les cas suivants :

- en cas de limites des techniques de biopsies percutanées liées à la patiente (difficulté de compréhension ou positionnelle, petite taille du sein), à la localisation de la lésion ou au type d'image (distorsion sans centre dense),

- en cas de tumeurs hautement suspectes cliniquement ou ACR5 notamment quand l'évaluation ganglionnaire se ferait par curage en cas de positivité,
- en cas de discordance entre le résultat des biopsies percutanées et le tableau radioclinique.

Dans ces indications, un examen extemporané est réalisé chaque fois qu'il est possible.

- **Examen extemporané**

L'examen extemporané n'est pas indiqué pour le foyer isolé de microcalcifications et pour une tumeur mesurant moins de 10 mm (*standard*, SOR 2001) ; dans les autres cas, il est indiqué lorsqu'il est susceptible de modifier l'attitude chirurgicale (*standard*, SOR 2001).

Il peut être réalisé soit sur la pièce tumorectomie en vue de déterminer si l'exérèse chirurgicale est en marge saine ou non (cf. chapitre chirurgie) et de permettre un complément chirurgical immédiat à type de recoups.

Il peut également être effectué sur le prélèvement du ou des ganglions sentinelles de façon à permettre un geste immédiat à type de curage ganglionnaire axillaire complémentaire.

Sa réalisation ne doit pas compromettre la fiabilité du diagnostic histologique final et l'évaluation de la qualité de l'exérèse (*standard*, SOR 2001 [38]).

- **Compte-rendu histopathologique.**

Le compte-rendu doit comporter les éléments du diagnostic de malignité, les éléments nécessaires à l'établissement du pronostic et la qualité de l'exérèse chirurgicale, c'est-à-dire :

- **le type histologique** de la tumeur ;
- **la taille tumorale** en mm ;
- le grade histologique (**SBR** modifié par Elston-Ellis) ;
- la présence d'une composante tumorale **intracanalair**e **in situ** éventuellement associée et son extension (en %) ;
- la présence d'**emboles** tumoraux ;
- la qualité de l'exérèse chirurgicale en cas de traitement conservateur, en s'attachant à préciser la **marge** (en mm) entre tout foyer de prolifération maligne infiltrant ou in situ et la berge d'exérèse la plus proche.

Les berges latérales seront individualisées de façon spécifique et différenciées des plans postérieurs et antérieurs.

En cas d'atteinte d'une berge d'exérèse, l'importance de cette atteinte sera précisée en mm : atteinte focale (≤ 1 mm), minime (entre 1 et 15mm) ou étendue (≥ 15 mm), de même que son caractère uni-ou multifocal ;

Si la pièce opératoire a intéressé le mamelon, la présence d'une extension au mamelon (en précisant si extension intracanalair, composante infiltrante ou maladie de Paget) ;

- **l'envahissement ganglionnaire** : préciser le nombre de ganglions métastatiques et le nombre de ganglions examinés, l'existence d'une rupture capsulaire et son extension.

Si un seul ganglion est envahi, la présence de micrométastases ≤ 2 mm sera notée spécifiquement.

Concernant le grade histopronostique, son rôle est maintenant largement admis pour les tumeurs carcinomateuses infiltrantes, le système le plus utilisé étant le grade de Scarff Bloom Richardson (SBR).

On utilise couramment le grade SBR modifié d'Elston Ellis qui consiste à évaluer trois paramètres morphologiques (la formation de tubules, le pléomorphisme nucléaire et la fréquence des mitoses).

Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres :

- formation de tubules (ou de glandes) : la majeure partie de la tumeur (plus de 75 % de la surface tumorale) = 1, modérée (10-75%) = 2, faible ou absente (inférieur à 10%) = 3 ;
- pléomorphisme nucléaire (anisonucléose): petits noyaux avec peu de variations de taille, à contours réguliers = 1 ; noyaux plus grands que la normale à nucléoles bien visibles avec des variations modérées de taille et de forme = 2 ; noyaux vésiculeux (nucléoles souvent proéminents avec des variations importantes en taille et en forme), parfois monstrueux = 3 ;
- mitoses : nombre de mitoses pour quelques champs au fort grossissement (une mitose = 1 ; deux à trois mitoses dans la majorité des champs au fort grossissement = 2 ; plus de 2 à 3 mitoses dans la majorité des champs au fort grossissement = 3).

Le grade histologique résulte de l'addition de ces scores (Grade I = score 3 à 5; Grade II = score 6 à 7; Grade III = score 8 à 9).

Il est actuellement recommandé de ne pas limiter l'évaluation du grade aux carcinomes canaux infiltrants mais de l'effectuer pour tous les sous-types histologiques et cela pour deux raisons principales : il est parfois difficile de déterminer si une tumeur est de type canalaire ou d'un autre type, et il peut y avoir des variations morphologiques importantes dans certains sous types histologiques (par exemple dans le carcinome lobulaire infiltrant). En effet, environ 75% des carcinomes lobulaires infiltrants sont de grade II, mais 13% d'entre eux sont donc de grade I et 12% de grade III.

Le grade SBR est un facteur pronostic important comme ceci le sera spécifié ultérieurement.

- **Détection immunohistochimique des récepteurs hormonaux (RH).**

Le dosage des récepteurs d'œstrogènes (RE) et de progestérone (RP) sur des fragments de cancer du sein est actuellement une pratique standard nécessaire au choix thérapeutique des cliniciens.

L'existence des RE et des RP détermine l'hormonodépendance d'une tumeur, c'est à dire sa capacité à répondre ou non à une thérapie hormonale.

Traditionnellement les récepteurs stéroïdiens étaient dosés par les seuls biochimistes.

Actuellement, les anatomopathologistes grâce à une étude immunohistochimique des RE et des RP peuvent fournir rapidement et à un moindre coût une évaluation de ces récepteurs ; cette technique est donc devenue la référence.

L'immunohistochimie permet de visualiser les récepteurs hormonaux (RH), in situ sur les échantillons tissulaires congelés ou fixés mais aussi sur des prélèvements cytologiques congelés, séchés ou fixés. Un chromogène révèle le complexe récepteur-anticorps monoclonal, après différentes étapes techniques. L'évaluation des RH par immunohistochimie peut être réalisée par lecture visuelle directe au microscope ou par analyseur d'images.

De plus elle permet de s'assurer que la tranche de section comporte bien un carcinome invasif et évite ainsi les fausses positivités obtenues par dosage biochimique dues à la présence de récepteurs dans les tissus normaux et dans les structures carcinomateuses intracanaux.

Elle permet une étude des RH pour des tumeurs dont la petite taille ne permet pas de prélèvement pour l'étude des récepteurs en biochimie.

L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives pour les deux récepteurs, œstrogènes (RE) et progestérone (RP). Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués.

Le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal). La valeur de ce seuil est actuellement discuté.

- **Détermination du statut HER2.**

Le gène codant pour la protéine HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) est un proto-oncogène HER2/neu se situant sur le chromosome 17q21.

HER2 est donc une glycoprotéine membranaire impliquée dans la prolifération cellulaire.

Le gène codant pour cette protéine est amplifié dans 20 à 30% des cancers du sein (cette amplification est due à certaines mutations). La surexpression de la protéine HER2 qui en résulte est responsable d'une prolifération des cellules cancéreuses.

Ces tumeurs dites « HER2+ » sont donc de plus mauvais pronostic (prolifération plus rapide, moins bonne sensibilité à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie, potentiel métastatique plus élevé).

Les trois méthodes actuellement recommandées en routine pour la détermination du statut HER2 sont l'immunohistochimie (IHC) (utilisation d'anticorps spécifiques anti-HER2) et les techniques d'Hybridation In Situ CISH (Chromogenic In Situ Hybridization) et FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).

Il n'y a actuellement pas de place en routine pour la PCR ou le Western Blot.

Concernant l'IHC, des tests standardisés sont utilisés et c'est la première méthode de détermination du statut HER2. En cas de résultat 2+, une technique d'hybridation in situ (FISH ou CISH) est utilisée en complément.

Les scores de positivité définis par l'ASCO sont :

- Pour l'IHC, une valeur seuil de 30% de cellules marquées (donc 3+) ;
- Pour La FISH, les cas sont amplifiés pour un ratio HER2/chr17 supérieur ou égal à 2,2 et non amplifié pour un ratio inférieur à 1,8. Entre ces deux valeurs, le statut génique d'HER2 est indéterminé et la prise en charge des patientes doit être évaluée au cas par cas en statuant sur les différents tests, les conditions de fixation et les scores de réponse.

Tableau 4: Recommandations SOR 2001 [38] concernant le statut HER2

Critères de positivité du statut HER2 (niveau 1, grade A, SOR)

Seuil de positivité (>30 %) (recommandations ASCO selon Wolff 2007 [56])

Intensité de marquage IHC :

- 3+ (marquage intense et complet >30 %)
- 2+ (marquage d'intensité moyenne et complet > 30 %)
- 1+ (marquage incomplet)

FISH/CISH : comptage d'au moins 40 cellules

Amplification

- FISH monosonde ≥ 6 copies
- FISH double sonde HER2/CHR17 ≥ 2.2
- CISH nombre de copies de HER2 ≥ 6

Cas ambigus

- FISH monosonde compris entre 4 et 6 copies
- FISH double sonde HER2/CHR17 compris entre 1.8 et 2.2
- CISH nombre de copies de HER2 compris entre 4 et 6 copies

2. Bilan d'extension

Seuls 6% des cancers du sein sont d'emblée métastatiques, le risque de maladie métastatique dépend de l'importance de l'extension locale et régionale de la tumeur.

Ce pourcentage va en diminuant, le cancer du sein étant diagnostiqué à un stade de plus en plus précoce.

Chez les patientes asymptomatiques, le seul facteur de risque d'atteinte métastatique synchrone est le stade de la maladie [57-59].

Au moment du diagnostic, pour les petites tumeurs, la fréquence des métastases osseuses est le plus souvent inférieure à 10 % [60], et dans l'étude de Pauwels, elle est de 2,9 % [61].

Pour les tumeurs accessibles à une chirurgie conservatrice d'emblée (T1T2 N0N1), le taux de métastases synchrones est inférieur à 2 % pour les métastases osseuses et à 0.5 % pour les métastases hépatiques et pulmonaires.

Arbitrairement, un seuil de risque de 1 % a été proposé pour recommander la réalisation d'une scintigraphie osseuse [57-58] et par extension pour les autres localisations.

Pour les tumeurs non palpables, aucun bilan d'extension n'est donc recommandé avant la chirurgie (*Standard*, SOR 2001).

Si une mastectomie est envisagée (tumeur de petite taille), le bilan d'extension pourra être fait en préopératoire afin d'éviter une mutilation à une femme déjà métastatique, même si le risque est faible (*Recommandation*, SOR 2001).

Après la chirurgie, aucun bilan supplémentaire n'est nécessaire en cas de carcinome in situ, quelque soit la taille ou le grade (*Standard*, SOR 2001).

En cas de carcinome infiltrant, le bilan sera fonction des critères pronostics histologiques et donc des facteurs de risque métastatique (*Recommandation*, SOR 2001).

Pour toute lésion N+, un bilan d'extension est souhaitable. Ce bilan comporte une radiographie thoracique, une échographie hépatique, une scintigraphie osseuse et un bilan biologique. Tout autre examen n'est justifié qu'en cas d'anomalie (SOR 2001).

Concernant le bilan biologique, en l'absence d'études spécifiques publiées, il n'est pas recommandé d'effectuer une biologie générale et hépatique dans le bilan d'extension pré thérapeutique. Leur médiocre spécificité et sensibilité font rejeter ces examens dans la recherche d'une dissémination métastatique.

Ils sont toutefois effectués dans le cadre d'un bilan pré thérapeutique (chirurgical et/ou médical). Il s'agit dans ce cas d'un bilan biologique complet avec numération formule sanguine, fonction rénale et hépatique, ionogramme sanguin avec calcémie.

a. Recherche de métastases osseuses.

La méthode la plus sensible pour détecter des métastases osseuses est la scintigraphie osseuse au pyrophosphate de technétium. Le pourcentage de détection pour des patientes atteintes de cancer mammaire dit débutant est de 2,3 à 34 % [62]. Il n'est que de 3 % dans la série de *Calle* [63]. Le pourcentage de détection est plus élevé pour des tumeurs localement évoluées (30 à 40 % de scintigraphies positives).

Les radiographies du squelette sont orientées, soit par la symptomatologie, soit par la scintigraphie osseuse.

La TDM osseuse n'est effectuée que ciblée sur une localisation pour laquelle le diagnostic de métastases ne peut être affirmé par les méthodes radiologiques simples.

L'IRM osseuse est également une aide au diagnostic de métastases, lorsque celui-ci ne peut être porté par les méthodes précédentes. Du fait de sa très bonne sensibilité, sa place doit être évaluée par rapport à la scintigraphie. La TDM et l'IRM sont utiles pour préciser les extensions nerveuses des lésions osseuses métastatiques et en particulier pour rechercher les compressions médullaires.

b. Recherche de métastases hépatiques.

Concernant les explorations hépatiques, l'échographie est l'examen de première intention et sa sensibilité est de l'ordre de 75 à 88 %. En cas d'anomalies cliniques ou biologiques, l'examen échographique doit être réalisé.

L'examen scanographique n'est pas proposé comme examen de première intention. Lors de la découverte d'une lésion focale unique du foie à l'occasion d'une recherche systématique, il faut compléter le bilan par un prélèvement cytologique ou histologique sur cette lésion à cause de la fréquence des faux positifs échographiques [64].

L'examen tomodensitométrique sans et avec injection de produit de contraste apporte un élément diagnostique complémentaire en cas de suspicion, et peut permettre la réalisation d'une biopsie sous scanner.

Le coût de l'IRM reste important, sa sensibilité et sa spécificité restent à déterminer.

La recherche systématique, au-delà de l'examen clinique, des métastases hépatiques au moment du bilan préopératoire est considérée comme inutile [65] et ne devra être faite qu'en cas de risque élevé de dissémination métastatique.

c. Recherche de métastases pulmonaires.

Concernant les explorations pulmonaires, pour un cancer du sein jugé cliniquement opérable, la radiographie thoracique a très peu de chance de mettre en évidence une lésion médiastinale, pulmonaire, pleurale ou pariétale.

Pour les lésions débutantes, l'examen scanographique est donc plus sensible que l'examen radiographique standard [66-67].

La rareté des métastases au bilan initial d'un cancer cliniquement localisé ne justifie pas la recherche systématique de lésions métastatiques pleuro-pulmonaires, mais il est parfois nécessaire d'avoir un examen de référence, car il peut exister une pathologie associée cardio-vasculaire et ce type d'examen peut être rendu nécessaire par le bilan pré-anesthésique.

Le scanner thoracique, la fibroscopie bronchique et la ponction pleurale ne seront réalisés qu'en cas d'anomalie sur la radiographie simple du thorax.

d. Place de la TEP dans le bilan diagnostique et d'extension du cancer du sein.

Une méta-analyse a évalué la place de la TEP-TDM au 18-FDG (Tomographie à Emission de Positons au fluorodésoxyglucose marqué au fluor-18 couplé avec la tomodensitométrie) pour le diagnostic de malignité d'une lésion suspecte chez des patientes avec une mammographie anormale ou une masse palpable [68]. Les sensibilités et spécificités poolées de l'examen TEP-FDG ont été respectivement de 88% (IC 95% : 83-92) et 79% (IC95% : 71-85), mais le risque de faux-négatifs est de l'ordre de 12%.

Pour le bilan d'extension initial du cancer mammaire, on retrouve selon les études une efficacité globale variant de 77 à 89%, une sensibilité de 79 à 100% et une spécificité de 66 à 96% [69-74].

La réalisation d'une biopsie reste donc la référence pour l'affirmation du diagnostic de lésion maligne et l'examen TEP-FDG n'est donc pas indiqué pour le diagnostic de malignité des tumeurs mammaires (*Standard, niveau de preuve A, SOR 2001*).

L'examen TEP-FDG est indiqué en option dans le bilan d'extension locorégionale et métastatique des tumeurs avancées lors du bilan initial du cancer du sein (*niveau de preuve B2, SOR*) [75-77].

La TEP-FDG ne permet pas la détection de la maladie microscopique ganglionnaire et ne peut pas se substituer à l'étude du ganglion sentinelle et/ou au curage chirurgical (*Standard, niveau de preuve B2, SOR*) [77].

Toutefois, si en dehors des recommandations officielles, la TEP est réalisée pour le bilan d'extension initial d'une tumeur mammaire de petite taille (cT1 cN0) et qu'elle montre un

hypermétabolisme au niveau d'un ganglion axillaire, il a été proposé de surseoir à l'étude du ganglion sentinelle et de programmer d'emblée un curage axillaire [78].

Réalisée en raison de l'augmentation d'un marqueur (CA 15.3 et/ou ACE) ou à cause d'un signe d'appel clinique ou radio clinique, la 18F-FDG TEP-TDM est un examen très performant en termes de sensibilité et de spécificité pour mettre en évidence la récurrence d'un cancer du sein [79].

Ainsi, l'examen doit être proposé en cas de suspicion de récurrence locale ou métastatique (*Option, niveau de preuve A, SOR*) [77].

Cette technique reste donc en cours d'évaluation et ses indications doivent être précisées par des études prospectives multicentriques et comparatives (*Accord d'experts, SOR*) [77].

Ainsi, dans l'évaluation après chimiothérapie néoadjuvante, l'utilisation de la TEP ne constitue pas un standard.

Par contre, elle semble être un examen prometteur dans l'évaluation de la réponse précoce après chimiothérapie en phase métastatique (*Accord d'experts, SOR*) [77].

e. Diagnostic biologique : place des marqueurs tumoraux

Le CA 15-3 est plus sensible que l'ACE.

Le marqueur CA 15-3 est en moyenne d'autant plus élevé que le stade est avancé, mais sa sensibilité reste faible. Au stade diagnostique, le CA 15.3 comme les autres marqueurs ne doivent donc pas être utilisés (*niveau de preuve B2, SOR : cancers du sein infiltrants non métastatiques. FNCLCC : John Libbey, 2001*) [80]. A un stade plus avancé, leurs taux sont souvent élevés, cependant, ils ne sont d'aucune aide diagnostique.

Aucune étude ne démontre un rôle pronostique indépendant de la positivité des marqueurs tumoraux.

Il n'y a pas de consensus sur la place des marqueurs sériques au niveau du bilan diagnostique et pré thérapeutique. Leur dosage n'est donc pas un standard mais une option, puisque les marqueurs tumoraux sont toutefois utilisés comme dosages de référence en présence de facteurs pronostiques péjoratifs [81-82].

Tout dosage de marqueur non spécifique est à proscrire, tels que le CA 125, le CA 19-9.

G. CLASSIFICATION DES CANCERS DU SEIN

1. Classification TNM

Au terme du bilan pré-thérapeutique, le cancer du sein doit être classé dans un système qui permette de constituer des groupes de pronostic homogènes.

Le système TNM est le plus utilisé et comprend deux types de classifications :

- une classification clinique d'usage courant, appelée cTNM ;
- une classification histologique postopératoire appelée pTNM.

Tableau 5 : Classification TNM (UICC 1997, révisée en 2002)

Tumeur primitive (T) (cT pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomopathologique, yT en cas de chimiothérapie néoadjuvante)

Tx	Détermination de la tumeur primitive impossible
T0	Pas de signe de tumeur primitive (non palpable)
Tis	Carcinome in situ : carcinome intracanalair, ou carcinome lobulaire in situ, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
Tis(DCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis (LCIS)	Carcinome lobulaire in situ
Tis(Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable.
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mic	Micro-invasion $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur $> 0,1$ cm et $< 0,5$ cm dans sa plus grande dimension
1b	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
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique(a) ou à la peau (b) Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Œdème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	A la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire (2)

Adénopathies régionales (N) (détectées à l'examen clinique ou radiologique)

- 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 homolatéraux suspects mobiles
- N2 Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
- N2a Ganglions axillaires homolatéraux fixés
- N2b Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques
- N3 Ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)
- N3a Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux
- N3b Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects
- N3c Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

Adénopathies régionales (étude anatomopathologique pN)

Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et le problème des micrométastases.

- pNx Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
- pN0 Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées
- pN0(i-) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie
- pN0(i+) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement < 0,2 mm
- pN0(mol-) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)
- pN0(mol+) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)
- pN1Mi Présence de micrométastases (> 0,2 mm, aucune > 2 mm)

- pN1 Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires int avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
- pN1a Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires
 - pN1b Métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement
 - pN1c Métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
- pN2 Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
- pN2a Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm)
 - pN2b Métastase ganglionnaire mammaire interne clinique en l'absence d'envahissement axillaire
- pN3 Métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III), ou envahissement mammaire interne homolatéral et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ou ganglion sus-claviculaire envahi
- pN3a Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement > 2 mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire
 - pN3b Ganglion mammaire interne homolatéral suspect avec envahissement d'au moins 1 ganglion axillaire ou d'au moins 3 ganglions axillaires avec envahissement mammaire interne détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
 - pN3c Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

Métastases (M)

- Mx Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 Absence de métastases à distance
- M1 Présence de métastase(s) à distance

Notes du Tableau 5 :

1. La micro-invasion représente l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer supérieur à 0,1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il s'agit de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que du plus grand pour la classification. La présence de multiples foyers de micro-invasion doit être notée comme c'est le cas lors d'un carcinome invasif avec multiples foyers.
2. 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 cancer primitif localisé 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 la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

Tableau 6: Classification du cancer du sein par stades

STADE	TNM
Stade 0	Tis N0 M0
Stade I	T1 N0 M0
Stade IIA	T0 ou T1 N1 M0 et T2 N0 M0
Stade IIB	T2 N1 M0 et T3 N0 M0
Stade IIIA	T0, T1, T2, T3 N1 M0 et T3 N2 M0
Stade IIIB	T4, N0, N1, N2 M0
Stade IIIC	Tous T, N3
Stade IV	Tous T, tous N, M1

2. Classification histologique.

Les carcinomes représentent 98% des tumeurs malignes du sein. On distingue les carcinomes non infiltrants des carcinomes infiltrants.

Les carcinomes non infiltrants (15%) regroupent :

- **Les carcinomes intracanaux** (ou galactophoriques in situ) n'infiltrent pas la membrane basale et le tissu conjonctif. Ils sont souvent considérés comme une maladie diffuse de tout l'arbre galactophorique et sont caractérisés par leur multicentricité (= lésions disséminées dans les différents quadrants du sein).
- **Les carcinomes lobulaires in situ** sont une prolifération bénigne d'excellent pronostic (qui fait réfuter par certains le terme de carcinome). Les lésions sont fréquemment multicentriques et bilatérales, découvertes sur pièces de biopsie pour d'autres lésions.

Le diagnostic de carcinome in situ est difficile : il ne faut pas méconnaître un éventuel carcinome micro-invasif ou invasif.

Les carcinomes infiltrants (75 %) regroupent :

- Les **carcinomes canaux infiltrants** (cf. Figure 6), qui sont retrouvés dans 70 % des cas ; ils peuvent être plus ou moins différenciés.
- Les **carcinomes lobulaires infiltrants** (cf. Figure 7), qui sont retrouvés dans 5 à 15 % des cas, et sont fréquemment associés à des foyers de carcinome lobulaire in situ.

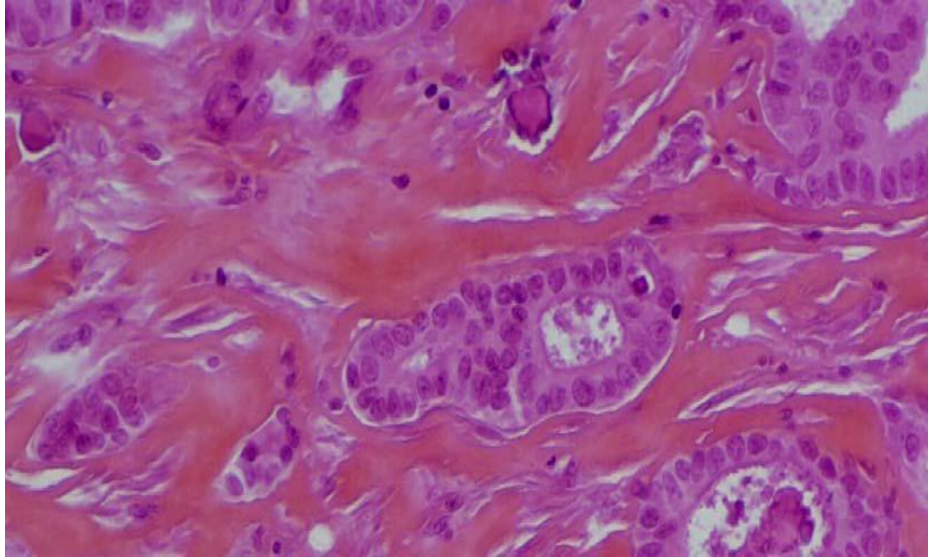


Figure 6: Carcinome canalaire infiltrant

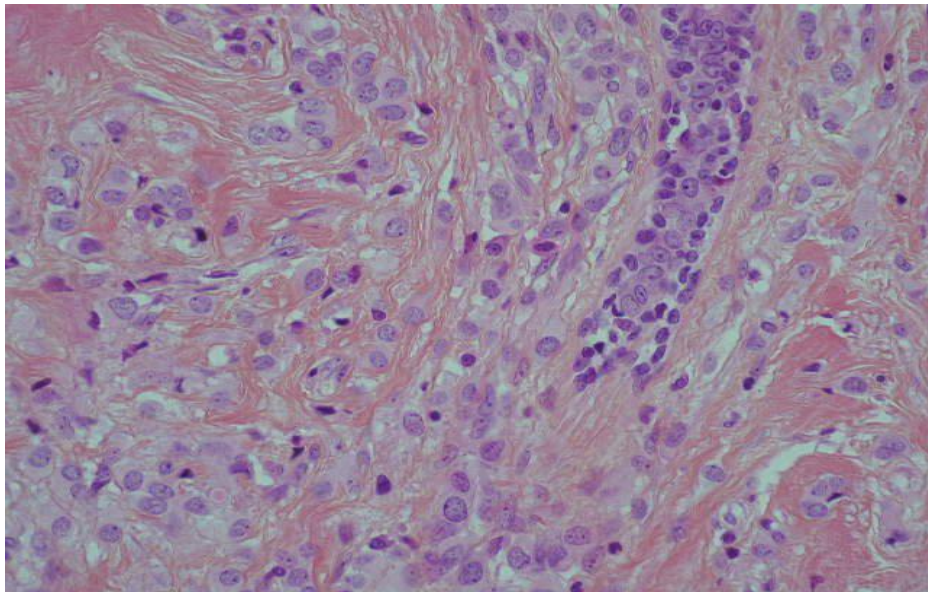


Figure 7: Carcinome lobulaire infiltrant :
«Cellules non cohésives se disposant isolément ou en file indienne» selon la définition OMS 2003.
Les cellules sont de petite taille, régulières, mucosécrétantes, pas d'expression de la
cadhérine E

Tableau 7: Classification histologique des cancers du sein selon l'OMS 2002-2003

Tumeurs épithéliales non infiltrantes :

Carcinome canalaire in situ ou intracanaire (CCIS)

Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Tumeurs épithéliales infiltrantes :

Carcinome infiltrant de type non spécifique (canaire TNS) : Carcinome de type mixte, carcinome pléomorphe, carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques, carcinome avec aspects choriocarcinomateux, carcinome avec aspects mélanocytaires.

Carcinome lobulaire infiltrant

Carcinome tubuleux

Carcinome cribriorme infiltrant

Carcinome médullaire

Carcinome produisant de la mucine : carcinome mucineux, cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes, carcinome à cellules en bague à chaton.

Tumeurs neuroendocrines du sein : carcinome neuroendocrine de type solide, carcinoïde atypique, carcinome à petites cellules, carcinome neuroendocrine à grandes cellules.

Carcinome papillaire infiltrant

Carcinome micropapillaire infiltrant

Carcinome apocrine

Carcinome métaplasique : carcinome métaplasique de type épithélial pur (carcinome épidermoïde, adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes, carcinome adénosquameux, carcinome mucoépidermoïde) ou carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive.

Carcinome à cellules riches en lipides

Carcinome sécrétant

Carcinome oncocytique

Carcinome adénoïde kystique

Carcinome à cellules acineuses

Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)

Carcinome sébacé

Carcinome inflammatoire

Maladie de Paget du mamelon

Autres tumeurs malignes du sein :

tumeurs phyllodes, sarcomes mammaires et lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein.

3. Classification moléculaire

La classification histologique citée précédemment est avant toute chose une classification morphologique, basée sur des traits phénotypiques précis (comme les mutations de l'E-cadhérine pour les carcinomes lobulaires).

Cette approche morphologique est actuellement remise en question par des données issues d'études de micro-arrays sur puces ADN et confirmées par des études sur le profil protéique.

Les premières études d'expression génique dans les cancers du sein ont montré l'hétérogénéité moléculaire de la maladie, déjà suspectée au vue des données cliniques et histologiques.

Cinq sous-types majeurs ont été identifiés sur la base de l'expression transcriptionnelle d'un millier de gènes [83-84] :

- **Le sous-type luminal :**

Les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux peuvent être différenciées en deux sous-groupes, **luminal A et luminal B**, qui présentent des variations importantes en expression génique et pronostique. Le profil luminal concerne les patientes présentant une réceptivité hormonale importante et exprimant les cytokératines lumineales 8, 18 et 19, et le gène GATA3, qui est impliqué dans le contrôle de la croissance et le maintien de la différenciation des tumeurs RE+. Le récepteur aux oestrogènes alpha est moins exprimé dans la classe lumineale B. Les tumeurs lumineales B seraient donc de moins bon pronostic et devraient bénéficier de l'introduction de la chimiothérapie.

- **Le sous-type basal :**

Les tumeurs mammaires de phénotype basal doit exprimer une partie des marqueurs « basaux », soit pour les plus connus les cytokératines 5/6, 17, 14, EGF-R, c-kit, et ces tumeurs sont généralement mutées pour p53 [85].

De plus, les cancers basaux n'expriment ni les récepteurs hormonaux ni HER2, elles font donc partie des tumeurs dites « triple négatives » (RE-, RP-, HER2-).

En pratique courante, il s'agit de rechercher dans les tumeurs triple négatives celles qui expriment CK 5/6 et/ou EGF-R.

Ce sous-type basal est de mauvais pronostic car il est en effet associé à une survie sans récurrence et une survie globale inférieure aux autres types de tumeurs, en rapport notamment avec un délai de survenue de métastases plus court [86].

- **Le sous-type HER2 :**

Ces tumeurs se caractérisent par une forte expression de HER2 et des gènes de l'unité d'amplification 17q12 autour de HER2 [83].

L'amplification de myc est associée à une amplification de HER2 et à une importante prolifération tumorale (Ki67 élevé) [87].

Ce sous-type était corrélé à un mauvais pronostic avec un risque de rechute plus élevé, jusqu'à l'apparition des traitements ciblés, type anticorps monoclonal anti-HER2 comme le trastuzumab.

- **Le sous-type normal-like :**

Les tumeurs dites « normal-like » expriment les constituants habituels de la glande mammaire et se répartissent dans les trois autres catégories.

Cette classification permet de dégager des groupes de pronostic différents.

Les différents profils de tumeurs mammaires apparaissent dès le stade des carcinomes « in situ » et sont constants au cours du processus métastatique. Il s'agit donc d'un phénomène biologique fort, significatif et stable.

Cependant, cette classification présente certaines limites. En effet, des tumeurs triples négatives comme les carcinomes adénoïdes kystiques et les carcinomes médullaires sont d'excellent pronostic malgré leur phénotype basal [88]. Il reste également des tumeurs qui ne correspondent à aucune catégorie, et en particulier des tumeurs triples négatives non basales, pour lesquelles les ressources thérapeutiques sont limitées, mais qui ne seraient pas de moins mauvais pronostic que les triples négatives de phénotype basal [89].

H. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS

Un facteur prédictif est un facteur qui permet d'individualiser des patientes à forte ou faible probabilité de réponse à un traitement donné.

Un facteur pronostique permet de définir le niveau de risque de rechute et de décès dans une population donnée.

1. Facteurs prédictifs

Les deux seuls facteurs prédictifs consensuels retenus unanimement sont la positivité des récepteurs hormonaux et la surexpression ou l'amplification de HER2.

- **Facteurs prédictifs de réponse à l'hormonothérapie :**

L'expression des récepteurs hormonaux, récepteur aux œstrogènes ou à la progestérone, est prédictive de réponse à l'hormonothérapie. L'hormonothérapie adjuvante n'apporte aucun bénéfice quand elle est prescrite face à une tumeur n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (niveau 1).

- **Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie :**

Les patientes avec un index mitotique tumoral élevé ($Ki67 \geq 20\%$) bénéficieraient plus de la chimiothérapie adjuvante.

- **Facteurs prédictifs de réponse au trastuzumab (anti HER2) :**

La surexpression de HER2 est un facteur prédictif de réponse au traitement par anti-HER2 (anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur HER2) (trastuzumab ou lapatinib). L'arrivée de ces thérapies ciblées a modifié le pronostic défavorable des tumeurs surexprimant HER2.

2. Facteurs pronostiques

Dans le cadre du cancer du sein, les principaux facteurs pronostiques actuellement reconnus sont :

- **L'âge :**

Le rôle de l'âge comme facteur pronostique indépendant a été mis en évidence dans de larges études [90]. Avant la ménopause, le pronostic est d'autant plus mauvais que la patiente est jeune. Après la ménopause, le risque de décès lié au cancer augmente après 70 ans.

- **La taille tumorale :**

Mesurée par l'anatomo-pathologiste sur la pièce opératoire, celle-ci reste un facteur pronostique important. Une taille tumorale élevée est un facteur de mauvais pronostic et est le principal facteur de risque d'envahissement ganglionnaire (*Standard, niveau de preuve B1, SOR 2001*) [91].

- **L'envahissement ganglionnaire :**

Concernant l'envahissement ganglionnaire axillaire, un curage axillaire homolatéral est toujours associé à l'exérèse d'un cancer infiltrant, en raison du caractère pronostique fondamental de l'envahissement ganglionnaire axillaire.

Le pronostic de l'atteinte ganglionnaire axillaire est influencé par l'atteinte ganglionnaire clinique, l'atteinte ganglionnaire histologique et le nombre de ganglions envahis [91-92].

Trois groupes pronostiques sont généralement admis : pas d'atteinte ganglionnaire (pN0 ou N-), un à trois ganglions atteints (pN1 ou 1 à 3 N+), quatre ganglions atteints ou plus (pN2 ou > 4 N+).

L'effraction capsulaire est un élément pronostique discuté.

Concernant l'atteinte ganglionnaire mammaire interne, la survie globale est corrélée avec celle-ci [93].

- **Le grade histopronostique :**

L'intérêt pronostique du grade SBR est retrouvé par de nombreux auteurs, et ce grade permet d'ailleurs de classer les tumeurs en trois groupes pronostiques [94-95].

Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade, quel que soit le système de grading utilisé [96-97].

- **Le type histologique :**

Certaines formes histologiques, rares, ont classiquement un meilleur pronostic: il s'agit des carcinomes mucineux, tubuleux, médullaires et papillaires.

Une absence de différenciation est, dans une étude, un facteur pronostique péjoratif [98].

Les cancers lobulaires et les cancers canaux infiltrants semblent avoir un pronostic semblable ; toutefois, la répartition des sites métastatiques des cancers lobulaires est différente de celle des cancers de type canaux [99].

- **L'existence d'embolies péri-lymphatiques et péri-vasculaires ainsi que l'infiltration des filets nerveux** auraient une valeur pronostique péjorative [100].

- **Si l'envahissement des marges d'exérèse** est un facteur de récurrence locale après traitement conservateur du sein, il est également pour certains un facteur de risque métastatique [101].

- **Les marqueurs de prolifération tumorale (Ki-67) :**

Le Ki-67 est un antigène présent au niveau de protéines nucléaires des cellules en voie de prolifération ; il est donc présent dans les noyaux des cellules en phase proliférative (phases G1, S, G2 et M).

Il est détecté par un anticorps par méthode d'immunohistochimie et immunofluorescence. En pratique, l'index de marquage représente le pourcentage de noyaux colorés par l'anticorps Ki-67, donc de cellules en cours de prolifération.

C'est donc un facteur pronostic puisqu'un taux élevé se traduit par une agressivité plus grande au niveau tumoral [102].

Actuellement, il n'y a pas de seuil pronostic défini du Ki-67.

- **Les récepteurs hormonaux :**

La positivité d'un ou des deux types de récepteurs hormonaux est un facteur de bon pronostic, en plus d'être un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie. En effet, en l'absence d'atteinte ganglionnaire, la présence de RE et RP positifs est associée à un meilleur taux de survie globale et de survie sans récurrence [103].

- **L'oncogène HER2/neu :**

L'activation de l'oncogène c-erbB-2 (Her2/Neu) dans le cancer du sein est induite par une amplification génique. L'amplification/surexpression de c-erbB-2 (tous types de cancers confondus) varie de 15 à 30 % des cas.

La valeur pronostique de la surexpression de c-erbB-2 reste controversée chez les patientes sans atteinte ganglionnaire [104].

Chez les patientes avec atteinte ganglionnaire, la majorité des études ont montré en analyse multivariée, une corrélation significative entre c-erbB-2 et la diminution de la

survie sans rechute et de la survie globale, mais souvent de moindre importance par rapport aux facteurs pronostiques classiques, en particulier, le grade histologique [105].

- **Les biomarqueurs uPA/PAI1 :**

uPA (l'activateur du plasminogène de type urokinase) et PAI1 (inhibiteur principal du plasminogène) sont deux protéines impliquées dans les interactions entre la tumeur et son microenvironnement. Elles jouent un rôle important dans l'invasion tumorale via la dégradation de la matrice extracellulaire d'une part, la prolifération, l'adhésion et la migration cellulaire d'autre part. Elles sont associées au développement de la néoangiogenèse tumorale.

uPA et PAI-1 permettent de classer les patientes sans atteinte ganglionnaire en groupes pronostiques distincts selon les recommandations sur les biomarqueurs de l'ASCO 2007 [106].

La valeur pronostique d'uPA/PAI-1 est acquise avec un niveau de preuve élevé.

En appliquant les seuils de 3 ng/mg de protéine cytosolique pour uPA et/ou 14 ng/mg de protéine cytosolique pour PAI-1, 56 % des femmes avec un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire peuvent être classées dans un groupe à faible risque. Le taux de rechute à 3 ans y est de 6,7 % contre 14,7 % pour le groupe à risque élevé ($p = 0,006$) [107]. En utilisant les valeurs d'uPA-PAI-1 en tant que variables continues, conduisant à 5 sous-groupes chez les patientes sans atteinte ganglionnaire, les résultats à 10 ans montrent une différence entre le sous-groupe à risque le plus fort de récurrence et le groupe à risque le plus faible, en termes de survie globale et de survie sans récurrence. Un sous-groupe de 20 % des patientes de pronostic particulièrement favorable selon le score uPA/PAI-1 a donc pu être identifié. Pour ce groupe, la survie globale à 10 ans et la survie sans récurrence étaient respectivement de 87,2 % et de 76,9 % [108].

Chez les patientes avec atteinte ganglionnaire, un large sous-groupe à pronostic particulièrement péjoratif a pu être identifié (40 % des patientes N+). Il se caractérise par une survie sans récurrence à 10 ans inférieure à 30 %.

Toutes les études publiées montrent que des taux élevés d'uPA et de PAI1 sont prédictifs de la survenue de métastases à distance et de rechute, en particulier chez les patientes sans envahissement ganglionnaire, où ces facteurs ont une valeur pronostique indépendante de la taille tumorale et du grade.

L'efficacité pronostique du test n'a pas été comparée, dans le cadre d'essais prospectifs, aux marqueurs conventionnels tels que le statut HER-2, le statut du récepteur aux oestrogènes et les marqueurs de prolifération. Toutefois, le test permettrait notamment d'affiner le pronostic des patientes sans envahissement ganglionnaire, post ménopausées, RE+, HER-2, grade SBR II, taille de la tumeur inférieure à 2 cm pour lesquelles les indications de chimiothérapie restent discutables à l'heure actuelle.

I. CHIRURGIE

L'obtention d'un diagnostic anatomopathologique préopératoire de carcinome mammaire par biopsie est souhaitable, avec évaluation du statut tumoral hormonal et du statut HER2.

1. Chirurgie conservatrice mammaire

a. Principes

Une chirurgie conservatrice est possible si la taille tumorale est inférieure à 3 cm. Ceci est à pondérer en fonction de la taille du sein car il faut tenir compte du rapport volume tumoral/volume du sein pour obtenir un résultat esthétique satisfaisant.

Le principe fondamental de la chirurgie conservatrice est une exérèse complète en marges saines (*standard*, SOR 2001) car la persistance d'un résidu tumoral est le premier facteur de risque de récurrence locale.

En cas de chirurgie conservatrice, le résultat esthétique doit être acceptable par la patiente (*standard*, SOR 2001).

Les traitements conservateurs par tumorectomie suivis de radiothérapie donnent des résultats équivalents à la mastectomie, tant en termes de récurrence locale qu'en termes de survie (*standard, niveau de preuve A*, SOR 2001).

b. Chirurgie conservatrice des lésions infracliniques³

³ recommandations chirurgie du sein ANAES 2002

Les lésions infracliniques sont repérées par le radiologue avant la chirurgie pour faciliter leur prélèvement. Le repérage radiologique consiste pour le radiologue en la mise en place de repères métalliques (harpons) dans les 24 heures qui précèdent l'intervention, à une distance inférieure à 10 mm de la lésion, permettant de repérer les lésions telles que les microcalcifications. La position du repère est ensuite contrôlée sur clichés orthogonaux. Il peut également s'agir d'un repérage cutané simple à l'encre en face de l'anomalie radiologique. Par la suite, le prélèvement chirurgical doit être économique mais suffisant pour obtenir une exérèse complète.

En cas de repérage par hameçon, ce dernier n'est pas perceptible par la palpation opératoire de la glande. Lorsque le tissu glandulaire est souple, sa situation peut être recherchée par des tractions douces sur le fil, déprimant la zone d'insertion du repère. L'incision glandulaire est faite de préférence au bistouri froid au moins 10 à 15 mm au-delà du siège présumé de l'hameçon, jusqu'au plan pectoral. Si la ligne de section rencontrait le repère, sa direction serait aussitôt modifiée. La face postérieure de la glande est ensuite libérée, ce qui permet sa palpation bidigitale et, par appui sur le fil, la sensation de l'hameçon par les doigts en rétroglandulaire, et sa localisation précise. La zone d'exérèse glandulaire maintenue entre deux doigts est extériorisée et sectionnée à vue. Elle est définie par le siège de l'hameçon et sa situation par rapport à l'image.

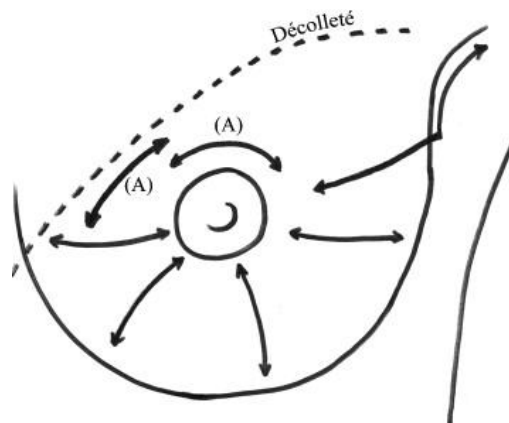
La procédure de résection glandulaire est identique en cas de repérage cutané associé à une injection de colorant. La zone d'exérèse est seulement repérée par la marque sur la peau et par la tache sous-cutanée du liquide coloré injecté avant l'incision. La radiographie de la pièce opératoire est indispensable pour vérifier que l'exérèse chirurgicale a bien été complète.

c. Chirurgie conservatrice des lésions palpables

Plusieurs types d'incision et voies d'abord chirurgical sont possibles (abord direct, abord indirect) en fonction de la morphologie de la lésion, de sa topographie et de son volume, mais aussi de la forme et du volume du sein.

L'incision cutanée par abord direct est soit radiaire soit arciforme, emportant le plus souvent la peau en regard de la tumeur (cf. Figure 8).

La tumorectomie est réalisée de la superficie à la profondeur en «coque de bateau». La glande est alors rapprochée (capitonée) par des points séparés de fil résorbable. Il n'y a pas de décollement et le lit tumoral se trouve directement sous la cicatrice.



**Figure 8: Schématisation des incisions par abord direct.
Les incisions arciformes (A) intéressent préférentiellement les tumeurs situées dans les quadrants supéro-internes**

L'incision par abord indirect périaréolaire est hémi circonférentielle avec parfois un trait de refend perpendiculaire pour améliorer le jour opératoire si le diamètre de l'aréole est réduit. Un large décollement cutanéoglandulaire est ensuite effectué, dépassant le niveau tumoral. La tumorectomie est ensuite réalisée soit en forme de triangle soit en forme de cube. Un second décollement dans le plan pectoro glandulaire permet alors d'obtenir des lambeaux de glissement pour combler le défaut de la tumorectomie. La cicatrice n'est, par définition, pas en regard de la zone d'exérèse et les deux plans de décollement peuvent déplacer les berges du lit tumoral par rapport à sa localisation préopératoire.

Les techniques d'oncoplastie avancées, de plus en plus utilisées dans ce contexte de chirurgie conservatrice, remodelent profondément le sein et réduisent son volume, imposant le plus souvent une chirurgie de symétrisation sur le sein controlatéral [109].

La méthode la plus couramment pratiquée pour les réductions mammaires, décrite par *Pitanguy*, concerne des tumeurs des quadrants inférieurs sur des seins hypertrophiques ou ptosés [110].

La résection tumorale concerne un monobloc cutanéoglandulaire inférieur. La reconstruction consiste en une ascension de la plaque aréolomamelonnaire, puis un rapprochement des deux piliers externe et interne formant une cicatrice en « T-inversé ».

En fin d'intervention, la plaque aréolomamelonnaire n'a plus la position initiale, le sein est plus petit et la glande est profondément remodelée.

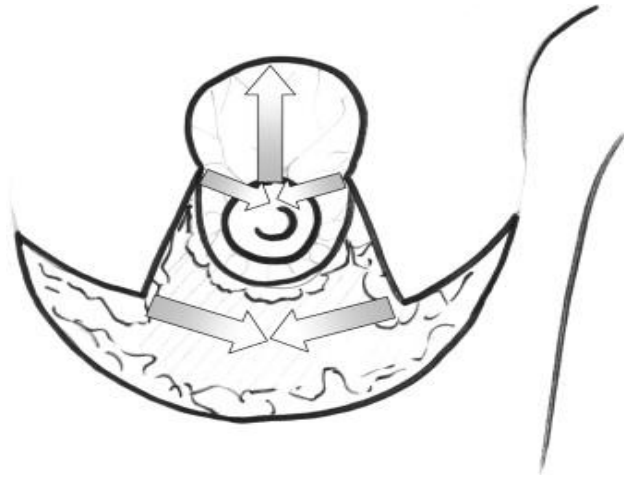


Figure 9: Technique de Pitanguy : rapprochement des piliers latéraux et ascension de la plaque aréolomamelonnaire après résection cutanéoglandulaire en monobloc

Si des voies dites «esthétiques » (périaréolaire, sousmammaire) sont possibles, l'incision choisie doit toujours permettre un accès aisé à la lésion et autoriser une exérèse au large, sans fragmentation de la pièce opératoire, ainsi qu'un remodelage glandulaire dans de bonnes conditions.

La recherche permanente d'une amélioration des résultats esthétiques ne doit jamais compromettre la qualité du résultat carcinologique, facteur essentiel de la guérison. Dans le cas où une mastectomie secondaire pourrait s'avérer nécessaire, la cicatrice de prélèvement doit s'inscrire dans l'aire de résection cutanée de la mastectomie.

La chirurgie conservatrice peut se faire sous différentes modalités :

- tumorectomie (exérèse chirurgicale de la tumeur avec une marge suffisante de glande avoisinante),
- quadrantectomie (exérèse chirurgicale de la tumeur avec une marge macroscopique de 2 cm minimum, ce qui correspond le plus souvent à l'ablation d'un quadrant, en incluant les canaux galactophores entre la tumeur et le mamelon).

Une exérèse cutanée n'est souvent pas nécessaire, sauf en cas de tumeur adhérent ou envahissant la peau.

Les tumeurs centrales (rétro-aréolaires) peuvent être traitées de façon conservatrice sous réserve d'une exérèse complète (nécessitant parfois l'exérèse de la plaque aréolomamelonnaire) (*option*, SOR 2001).

Le choix entre quadrantectomie et tumorectomie repose sur le principe d'une exérèse complète avec un préjudice esthétique minimal acceptable par la patiente, tout en sachant qu'il est recommandé que l'exérèse macroscopique passe latéralement à plus de 10 millimètres des contours de la tumeur palpée.

d. Marges d'exérèse

Lors d'un traitement conservateur, l'exérèse tumorale en marges saines est primordiale, puisque le principal facteur de risque de récurrence locale après tumorectomie est la persistance d'un résidu tumoral.

Afin que l'anatomopathologiste soit en mesure d'apporter des précisions sur l'atteinte éventuelle des berges d'exérèse, la pièce opératoire de tumorectomie non ouverte doit donc être orientée dans l'espace par plusieurs repères, puis faire l'objet d'un encrage de la surface de la coupe. Ceci doit être réalisé quelque soit le procédé de chirurgie conservatrice (tumorectomie ou zonectomie, quadrantectomie ou résection par procédé d'oncoplastie).

L'orientation de la pièce opératoire doit permettre de localiser les berges d'exérèse vers le mamelon, vers la superficie et la profondeur, vers le haut et le bas, et vers la partie interne ou externe. Lorsque l'exérèse est réalisée de la peau ou du tissu sous-cutané jusqu'au muscle pectoral, l'analyse des berges sera concentrée sur les berges latérales, puisque l'atteinte des berges latérales n'a pas le même impact [111].

Le statut des berges d'exérèse après chirurgie conservatrice initiale représente le facteur prédictif prépondérant de la présence de résidu tumoral lors d'une ré-excision [112-121]. Le taux de reliquat tumoral en cas de berges envahies se situe entre 29% et 70% selon les études.

Le caractère focal ou diffus de l'atteinte des berges a également un impact sur le taux de résidu tumoral lors d'une ré-excision. Le taux de reliquat tumoral en cas de berges saines mais insuffisantes se situe entre 0 et 36%.

Le taux de récurrence locale en cas de berge envahie apparaît supérieur dans la majorité des études en comparaison avec des berges saines : les différences sont d'autant plus marquées que le suivi est long en particulier avec 10 ans de recul [101, 122-132].

Le taux de récurrence locale et le délai de survenue apparaissent différents en fonction des caractéristiques des berges positives (atteinte focale ou diffuse [123, 125-126, 128, 133-134])

et selon qu'il s'agisse d'une atteinte par du carcinome invasif ou in situ [128]. En effet, le taux de récurrence locale en cas de berges positives diffuses est multiplié par un facteur de 2 à 3 en comparaison avec une atteinte focale.

Il n'y a actuellement pas de consensus sur le nombre de millimètres requis pour considérer une marge comme suffisante.

La présence d'un reliquat tumoral lors d'une ré-excision apparaît cependant d'autant plus fréquente que la marge minimale est faible, par extension inférieure à 1 mm et/ou 2 mm [112-115]. Par ailleurs, la localisation de la marge minimale considérée comme insuffisante semble avoir un impact sur le taux de reliquat tumoral lors de la ré-excision, ainsi que sur le taux de récurrence locale [111]. Le taux de récurrence locale est plus important lorsque les marges minimales sont faibles et en particulier jusqu'à 2 mm [113, 129, 135-139]. Par ailleurs, le taux de récurrence locale avec un délai de suivi de 10 ans serait divisé par un facteur de 2 à 3 lorsque la marge est supérieure à 2 mm par rapport à une marge inférieure à 2 mm.

Un complément chirurgical immédiat peut être réalisé en cas d'analyse de la pièce de tumorectomie par examen extemporané par l'anatomopathologiste.

Il dépend d'un résultat formel de l'éventuelle étude microscopique extemporanée, de la pièce de tumorectomie et/ou du ou des ganglions sentinelles.

Il s'agit donc d'une résection complémentaire du lit de tumorectomie (en orientant la ou les recoupes par rapport à la tumorectomie initiale), ou par un curage axillaire homolatéral.

e. Repérage du lit tumoral par le chirurgien

Le repérage du lit tumoral en vue de la surimpression de radiothérapie, par mise en place per opératoire de clip(s) est souhaitable⁴.

L'intérêt et les modalités de repérage par clips seront développés dans le chapitre concernant la radiothérapie.

f. Remodelage du sein

⁴ SOR 2001, recommandations ANAES 2002

Le remodelage glandulaire après tumorectomie doit être systématique : l'absence de comblement donne un mauvais résultat esthétique, et fait courir le risque de collection.

Le principe du remodelage est de confectionner deux lambeaux glandulaires, qui comblent la zone de tumorectomie par rapprochement.

La préparation de ces lambeaux glandulaires se fait par un large décollement sous-cutané, et peut s'étendre si besoin à la plaque aréolo-mamelonnaire. Ce décollement pré-glandulaire est complété par un large décollement rétro-glandulaire. On confectionne ainsi deux lambeaux qui sont suturés l'un à l'autre et comblent la loge d'exérèse sans rétraction cutanée.

Tableau 8: Recommandations pour la réalisation de la chirurgie conservatrice (Accord d'experts, recommandations Saint Paul de Vence 2007)

Repérage préopératoire des lésions infracliniques

Exérèse glandulaire du tissu sous-cutané au fascia prépectoral avec une zone de tissu sain latéral de 1 cm (macroscopique ou radiologique) autour de la lésion

Radiographie per opératoire de la pièce pour lésions non palpables

Orientation de la pièce par le chirurgien selon un protocole pré établi (chirurgien-pathologiste)

Repérage du lit tumoral par clips

Comblement du défaut glandulaire

2. Chirurgie non conservatrice : mastectomie.

a. Indications

La mastectomie radicale modifiée (ablation chirurgicale d'un sein incluant le mamelon et le tissu cutané et des ganglions axillaires sans enlever le muscle pectoral) donne les mêmes résultats que la mastectomie radicale (ablation chirurgicale d'un sein, du muscle pectoral et des ganglions lymphatiques axillaires) en termes de contrôle local et de survie (*standard*, SOR 2001 [38]).

Une mastectomie radicale modifiée est donc indiquée :

- en première intention en cas de tumeurs multifocales,

- pour certaines localisations centrales ou rétro-aréolaires,
- pour les tumeurs de taille supérieure à 3 cm sans traitement néo-adjuvant envisagé,
- en cas de réduction tumorale insuffisante après traitement néo-adjuvant,
- après chirurgie conservatrice à berges envahies,
- en cas de tumeur inflammatoire (T4d).

La reconstruction immédiate n'est pas recommandée si une irradiation complémentaire est envisagée, du fait des conséquences esthétiques.

La mastectomie sous cutanée (exérèse de la glande mammaire à l'exception de l'aréole et de la région rétro-aréolaire) ne peut être proposée en cas de cancer du sein, qu'il soit infiltrant ou non (*Recommandation, accord d'experts, SOR 2001*).

b. Réalisation de la mastectomie

L'exérèse glandulaire doit être macroscopiquement totale.

Le plan de résection passe au niveau des ligaments de Cooper et préserve le tissu adipeux et le réseau vasculaire sous dermique.

La dissection cutanéoglandulaire est plus laborieuse et plus longue en cas d'importante économie de peau et le risque de reliquat glandulaire plus élevé⁵.

3. Chirurgie ganglionnaire.

a. Curage axillaire

Le curage ganglionnaire axillaire homolatéral est réalisé lors du traitement primaire de la majorité des cancers invasifs du sein, à l'exception de certains cancers localement avancés ou métastatiques. Il assure à la fois le traitement local des éventuelles adénopathies axillaires et l'identification du principal facteur de pronostic représenté par l'étude histologique des ganglions.

⁵ recommandations ANAES 2002

Pour les tumeurs classées T1b, T1c et les T2 < 30 mm, le risque d'envahissement ganglionnaire est de 15 à 30%.

Son intérêt est encore incertain en cas de cancers micro-invasifs ou de cancers intracanaux de haut grade et pour les cancers invasifs des sujets âgés ou porteurs d'affections chroniques graves.

Le curage axillaire expose à des complications précoces et bénignes (lymphocèle, hématome, infection) mais surtout à des séquelles tardives (trouble de la sensibilité du bras, douleur et limitation fonctionnelle de l'articulation de l'épaule, lymphoedème). Ce dernier est plus fréquent en cas de curage radical et d'irradiation complémentaire des aires lymphatiques, il peut se manifester plusieurs années après le traitement primaire.

La voie d'abord du curage est variable selon le type de chirurgie :

- En cas de mastectomie, l'abord axillaire utilise la partie externe de l'incision périmammaire (en général horizontale), que le curage soit réalisé avant ou après la mastectomie,
- En cas de chirurgie conservatrice, la voie d'abord est distincte de celle de la tumorectomie sauf s'il s'agit de tumeurs du prolongement axillaire.

Son axe est soit horizontal curviligne, soit vertical. L'incision doit rester à distance du sommet de l'aisselle en arrière du bord externe du grand pectoral.

La voie d'abord verticale en Z ou légèrement oblique permet un accès plus facile au premier relais ganglionnaire.

La veine axillaire et sa gaine, le pédicule scapulaire inférieur, le nerf brachial cutané interne, le nerf du grand dorsal, le nerf du grand dentelé, les nerfs pectoraux et en particulier l'anse des pectoraux et les rameaux qui en sont issus, mais aussi les rameaux antérieurs des vaisseaux scapulaires destinés au muscle grand dentelé doivent être conservés.

On tentera de conserver les nerfs perforants intercostaux, essentiellement le deuxième (nerf intercostobrachial) participant à la sensibilité de la face interne du bras.

Le curage classique intéresse le niveau 1 (sous le petit pectoral) et la partie sous-veineuse du niveau 2 (en arrière du petit pectoral) de l'aisselle.

Les ganglions les plus bas de l'aisselle (au contact du prolongement axillaire du sein) doivent être prélevés.

Le nombre de ganglions identifiés par l'anatomopathologiste doit être supérieur ou égal à 10.

En cas de volumineuse tumeur ou d'adénopathies macroscopiques du 2e ou du 3e niveau, un curage radical incluant le 3e niveau est justifié. Ce dernier impose exceptionnellement la section du muscle petit pectoral avantageusement remplacée par l'élévation du bras au-dessus de la tête qui permet de détendre les muscles pectoraux.

Le curage radical s'efforce d'éliminer tout reliquat tumoral macroscopique.

Quelle que soit l'étendue du curage un repère métallique (agrafes vasculaires) placé à la limite supérieure de l'évidement pourra guider la délimitation des champs en cas d'irradiation.

En conclusion, un évidement optimal doit comporter un minimum de 10 ganglions (*standard, niveau de preuve B1, SOR 2001*). Cet objectif est en général atteint par l'évidement des deux premiers étages de BERG (*standard, niveau de preuve B1, SOR 2001*).

La reprise axillaire est donc obligatoire, en l'absence de contre-indications chirurgicales, pour un curage comportant moins de 5 ganglions.

La pièce de l'évidement ganglionnaire doit être orientée, au minimum à une extrémité (*standard, SOR 2001*).

b. Ganglion sentinelle axillaire

Le curage axillaire peut, dans certaines indications, être remplacé par le prélèvement du (des) ganglion(s) sentinelle(s) (GS). Celui-ci est le premier ganglion dans lequel se draine la tumeur, et il est situé dans l'aisselle dans la très grande majorité des cas.

La technique du ganglion sentinelle permet de connaître le statut ganglionnaire, et donc d'éviter 70 à 85 % de curages inutiles en cas d'absence d'atteinte du ganglion sentinelle (*recommandation, niveau de preuve B1, SOR 2001*).

Son repérage fait appel à l'injection préopératoire d'un « traceur » lymphophile qui migre du sein vers le GS. Deux types de traceurs sont disponibles : colorant et radioisotope.

La technique combinée, associant l'injection d'un radioisotope et d'un colorant, semble préférable pour les équipes qui débutent leur apprentissage, même si, pour des équipes entraînées, l'utilisation d'un seul de ces traceurs a démontré son efficacité.

L'apprentissage de cette technique est primordial : tout chirurgien qui pratique la technique du GS doit avoir au préalable réalisé une série de 30 à 50 prélèvements suivis d'un curage axillaire et avoir vérifié que ses résultats en termes de taux d'identification et de faux négatifs

sont conformes aux recommandations internationales (taux d'identification supérieur à 85% et faux négatifs inférieurs à 5%). Ces aspects techniques et d'apprentissage sont en cours d'évaluation par l'ANAES.

L'analyse histologique du GS nécessite que le ganglion soit inclus en totalité en paraffine après avoir été sectionné en tranches sériées. Elle nécessite des coupes histologiques sériées avec analyse immunohistochimique.

Le prélèvement du GS est actuellement indiqué :

- en cas de tumeur unifocale,
- de taille histologique inférieure à 20 mm,
- dans le cadre d'un cancer infiltrant,
- en l'absence de traitement préopératoire,
- en l'absence de chirurgie mammaire homolatérale préalable (en particulier pas de biopsie chirurgicale),
- en l'absence d'adénopathie axillaire suspecte.

Il est effectué par un chirurgien ayant validé sa courbe d'apprentissage [140].

En cas d'envahissement du GS, affirmé par examen extemporané (congélation ou apposition) ou après inclusion en paraffine, un curage axillaire doit être réalisé.

En effet, le taux de ganglions non sentinelles envahis en cas de macrométastase (supérieure à 2 mm) du ou des ganglions sentinelles est important, globalement de 50%.

Par contre, dans 40 à 50% des cas environ, l'atteinte des ganglions sentinelles se fait sur un mode de nanométastase (inférieure à 0.2 mm) ou de micrométastase (entre 0.2 et 2mm) [141].

Dans ce cas, le taux d'envahissement des ganglions non sentinelles est peu élevé par rapport au taux observé pour les macrométastases, globalement de 13 à 18% [142-144].

Alors que l'impact du curage axillaire en termes de morbidité est indéniable et très documenté, l'impact de la technique du GS par rapport au curage axillaire sur le contrôle régional de la maladie et sur la survie ne sera réellement établi qu'après la publication des essais randomisés en cours.

Le curage axillaire est donc encore à ce jour indiqué en cas de résultat positif du ou des ganglions sentinelles, que ce soit sous la forme de nano, micro ou macrométastase. Ainsi,

lorsque le ganglion sentinelle est positif, un évidement complémentaire doit être réalisé de façon systématique, sauf dans le cadre d'un essai.

De cette façon, on ne prend pas le risque de récurrence axillaire, ou de sous traitement par non-indication de chimiothérapie ou par non-indication d'irradiation de la chaîne mammaire interne ou sus-claviculaire.

Afin de diminuer la fréquence des effets secondaires liés au curage axillaire, une désescalade thérapeutique pourrait être proposée, lorsque le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles est minime, ceci avec une information éclairée de la patiente et dans le cadre d'une étude prospective.

J. TRAITEMENTS ADJUVANTS

La chirurgie assure en majeure partie le contrôle local de la maladie.

Pourtant, surtout dans le cadre d'une chirurgie conservatrice, elle ne suffit pas à garantir l'absence de récurrence locale.

D'où la nécessité d'associer par la suite des traitements, appelés traitements adjuvants (ou post-opératoires), tels que la radiothérapie.

De plus, dans certains cas, le risque d'évolutivité de la maladie et en particulier de récurrence métastatique fait indiquer certains traitements comme la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie.

L'indication du ou des traitements adjuvants est discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en présence des spécialistes concernés par la prise en charge du cancer du sein (chirurgien, anatomopathologiste, oncologue médical, radiologue, radiothérapeute).

La décision de traitement est prise en fonction des critères cités précédemment (facteurs prédictifs et pronostiques notamment).

Les différents traitements adjuvants qui peuvent être indiqués seuls ou en association sont : la radiothérapie, la chimiothérapie (avec ou sans thérapie ciblée) et l'hormonothérapie.

1. Radiothérapie

a. Radiothérapie de la glande mammaire après chirurgie conservatrice

Après chirurgie conservatrice du sein, une radiothérapie mammaire doit toujours être délivrée, à la dose minimale de 50 Gy en 25 fractions (*standard, niveau de preuve A, SOR 2001 [38]*).

L'irradiation du sein après chirurgie conservatrice diminue significativement le risque de récurrence locale quel que soit le stade initial de la maladie (*standard, niveau de preuve A, SOR 2001*).

Chez les femmes de moins de 50 ans, une surimpression doit être systématiquement délivrée dans le lit tumoral, y compris lorsque les berges sont saines (*standard, niveau de preuve B, SOR 2001*).

Les principes et les indications de ce traitement seront développés en détail dans le prochain chapitre.

b. Radiothérapie après mastectomie

Plusieurs essais ont comparé la chirurgie par mastectomie seule versus mastectomie et radiothérapie locorégionale, en grande majorité pour des tumeurs avec atteinte des ganglions axillaires (pN+), chez des patientes recevant toutes de la chimiothérapie adjuvante.

La méta analyse de ces essais publiée en 2000 [145] a retrouvé une réduction significative du risque de récurrence locorégionale de 75% (RR : 0,25 ; IC 95% : 0,19-0,34) sur 13 essais et une réduction significative du risque de mortalité de 17% (RR : 0,83 ; IC 95% : 0,74-0,94) par la radiothérapie. Elle suggère d'ailleurs que la mise en route de la radiothérapie au-delà de six mois augmenterait la mortalité.

Dans la méta analyse d'Oxford [146], l'EBCTCG a montré que la radiothérapie locorégionale après mastectomie, le plus souvent de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires, réduisait le risque de récurrence locorégionale d'environ 70% et celui de la mortalité par cancer du sein de 15% environ [147].

La réduction du risque était également proportionnelle après mastectomie, avec cependant une ampleur moins importante dans tumeurs classées pN0 traitées par mastectomie (pas

d'augmentation de la survie globale chez ces patientes). Le faible nombre de patientes incluses dans ces études pourrait expliquer cette discordance.

Les indications actuelles de la radiothérapie de la paroi après chirurgie par mastectomie prennent en compte les facteurs de risque de récurrence locale qui sont principalement l'envahissement ganglionnaire axillaire et la taille tumorale [38].

Après mastectomie, l'irradiation de la paroi diminue d'autant plus le risque qu'il existe des facteurs de récurrence locale (*standard, niveau de preuve A, SOR 2001*).

c. Radiothérapie des aires ganglionnaires

Après réalisation d'un curage axillaire et en cas d'atteinte ganglionnaire prouvée histologiquement, il y a indication à une irradiation du creux sus-claviculaire, surtout si le nombre de ganglions atteints est supérieur à 3, que ce soit après chirurgie conservatrice ou mastectomie (recommandations SOR 2001 [38], INCA 2008⁶, Saint Paul de Vence 2009 [39]).

En effet, l'irradiation des ganglions sus- et sous-claviculaires est indiquée en présence d'envahissement ganglionnaire axillaire (*standard, niveau de preuve B, SOR 2001*). L'absence d'irradiation des aires ganglionnaires, comme définie précédemment, ne peut se concevoir que dans le cadre d'essais thérapeutiques contrôlés (*standard, accord d'experts, SOR 2001*).

L'irradiation du creux axillaire est très rarement indiquée en raison du risque de complication d'une irradiation locale après curage axillaire (lymphoedème axillaire) (recommandations SOR 2001, INCA 2008). En effet, après évidement axillaire, les indications de l'irradiation de l'ensemble de l'aisselle doivent être réduites au maximum car elles majorent le taux de complications locorégionales (*standard, niveau de preuve C, SOR 2001*).

Elle se discute en cas de curage incomplet (moins de 5 ganglions examinés) et d'atteinte ganglionnaire axillaire confirmée (recommandation *grade B*, Saint Paul de Vence 2009) ou en cas d'impossibilité de réaliser un traitement chirurgical chez des patientes âgées ou avec comorbidités (*grade B*, Saint Paul de Vence 2009).

⁶ <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations>

L'irradiation de la Chaîne Mammaire Interne (CMI) est aujourd'hui largement discutée en raison des complications cardio-vasculaires survenues à long terme chez certaines patientes. Les indications se sont donc réduites aux patientes avec une atteinte ganglionnaire axillaire, surtout en cas de localisation tumorale dans le quadrant interne (recommandations SOR 2001, Saint Paul de Vence 2009), en attendant les résultats de l'essai EORTC.

Tableau 9: Recommandations de la SFRO concernant la radiothérapie des aires ganglionnaires (SOR 2001) [38]

Tumeurs des quadrants externes :

- **Si N0** : Le comité d'experts recommande de ne pas irradier les aires ganglionnaires ;
- **Si N ≤ 3** : Le comité d'experts recommande l'irradiation de la CMI mais ne recommande pas l'irradiation du creux axillaire, en totalité. Une tendance se dégage en faveur de l'irradiation du creux sus-claviculaire et du sommet du creux axillaire (5 experts sur 8) ;
- **Si N > 3** : Le comité d'experts recommande d'irradier la CMI, le creux sus-claviculaire et le sommet du creux axillaire.

Tumeurs des quadrants internes ou centrales :

- **Si N0** : Le comité d'experts recommande de ne pas irradier le creux axillaire en totalité. Une tendance se dégage pour l'irradiation de la CMI et pour ne pas irradier le creux sus-claviculaire et le sommet de l'aisselle (6 experts sur 8) ;
- **Si N ≤ 3** : Le comité d'experts recommande d'irradier la CMI et de ne pas irradier le creux axillaire en totalité. Une tendance se dégage pour l'irradiation du creux sus-claviculaire et du sommet du creux axillaire (6 experts sur 8) ;
- **Si N > 3** : Le comité d'experts recommande de ne pas irradier le creux axillaire en totalité et d'irradier la CMI, le creux sus-claviculaire et le sommet du creux axillaire.

2. Chimiothérapie

a. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie (CT) adjuvante est recommandée si elle permet une amélioration de la survie sans rechute à 10 ans d'au moins 5 % en valeur absolue (*accord d'experts*, SOR 2001, Recommandations Saint Paul de Vence 2007).

Pour les tumeurs hormonosensibles, le bénéfice de la chimiothérapie doit être mis en balance avec le bénéfice apporté par l'hormonothérapie. Certaines études montrent un bénéfice plus faible de la chimiothérapie si la tumeur est hormonosensible. Il est donc utile de consulter le site internet « Adjuvant on line » qui permet de donner une indication sur la diminution du risque de Survie Sans Récidive avec la chimiothérapie.

Concernant la chimiothérapie adjuvante des tumeurs sans surexpression ou amplification d'HER2, quel que soit le statut hormonal :

- Pour les tumeurs N+, il est recommandé une chimiothérapie associant anthracyclines et taxanes de manière séquentielle ou concomitante (*niveau 1, grade A*) [148-149] ou un schéma avec taxanes et sans anthracyclines (*niveau 2, grade B*) [150].
- Pour les tumeurs N-, il est recommandé un schéma avec anthracyclines et sans taxanes (*niveau 1, grade A*). Un schéma avec taxanes sans anthracyclines (*niveau 2 grade B*) ou associant taxanes et anthracyclines (*niveau 3, grade C*) peut être proposé. En effet, les taxanes ont pour l'instant été principalement explorés dans des tumeurs avec atteinte ganglionnaire axillaire. Une seule étude publiée avec taxanes a inclus 49 % de tumeurs de mauvais pronostic sans atteinte ganglionnaire axillaire [150].

Pour la chimiothérapie adjuvante des tumeurs avec surexpression ou amplification d'HER2, quel que soit le statut hormonal, il est recommandé un schéma séquentiel associant anthracyclines et taxanes pour diminuer la dose cumulée d'anthracyclines avant la prescription du trastuzumab (*accord d'experts*).

Tableau 10: Recommandations Saint Paul de Vence 2007 concernant la chimiothérapie adjuvante

Tumeurs sans surexpression ou amplification d'HER2, quel que soit le statut hormonal :

Schéma association anthracyclines et taxanes :

6 TAC

3 FEC 100 + 3 docetaxel 100

4 AC + 12 paclitaxel 80 hebdomadaire

4 AC + 4 docétaxel 100

pour les N+ : niveau 1, grade A ;

pour les N- : niveau 3, grade C.

Schéma avec anthracyclines sans taxanes :

pour les N- : niveau 1, grade A

6 FEC 100

4 AC

Schéma avec taxanes sans anthracyclines : niveau 2, grade B

4 TC

Tumeurs avec surexpression ou amplification d'HER2, quel que soit le statut hormonal :

Schéma séquentiel associant anthracyclines et taxanes : accord d'experts

b. Chimiothérapie néoadjuvante

Dans certains cas précis, une chimiothérapie peut donc être réalisée après le diagnostic et avant toute chirurgie. Il s'agit donc de chimiothérapie néoadjuvante.

Il s'agit surtout de patientes avec une tumeur de taille élevée (T3 ou T4) et/ou d'atteinte ganglionnaire initiale (N2). Le traitement est alors réalisé dans le but de pouvoir faire un traitement chirurgical conservateur dans un second temps (dans le but de conservation mammaire) et/ou d'améliorer la survie de la patiente avec un traitement systémique précoce (comme dans le cas des patientes avec amplification HER2).

Les protocoles de chimiothérapie correspondants sont à base d'anthracyclines plus ou moins de taxanes (avec ou sans association de trastuzumab selon le statut HER2).

3. Thérapies ciblées

Un traitement anti-HER2 est indiqué dès lors qu'il existe une surexpression tumorale de HER2 (IHC 3+ et/ou FISH/CISH+ ou IHC 2+ et FISH/CISH +) (*niveau 1, grade A, recommandations Saint Paul de Vence 2007*).

Le seul traitement indiqué à ce jour en phase adjuvante est le trastuzumab, qui est donc administré en concomittant des taxanes lors de la chimiothérapie adjuvante.

4. Hormonothérapie

Un traitement adjuvant par hormonothérapie est indiqué dès lors que la tumeur exprime les récepteurs hormonaux aux oestrogènes (RE) ou à la progestérone (RP) et que le bénéfice est jugé suffisant (amélioration de la survie sans rechute à 10 ans d'au moins 5%).

Pour les patientes non ménopausées, une hormonothérapie par tamoxifène est recommandée (EBCTCG 2005) (*niveau 1*).

L'association d'un analogue de la LHRH au tamoxifène n'a pas été comparée au tamoxifène seul ; cette association est donc une option (*niveau 4, grade C*).

Pour les patientes ménopausées, une hormonothérapie comportant un Inhibiteur de l'Aromatase (IA) est recommandée, en respectant les AMM respectives : anastrozole [151], letrozole [152], exemestane [153] (*niveau 1*).

La prolongation de l'hormonothérapie chez les patientes ayant déjà eu 5 ans de tamoxifène par un IA est recommandée pour les patientes à mauvais pronostic [154] (*niveau 1*).

Pour les patientes à très bon pronostic, le bénéfice supplémentaire des IA par rapport au tamoxifène est faible.

Le tamoxifène pendant 5 ans reste une option pour ces patientes (*accord d'experts*). Le tamoxifène pendant 5 ans reste également une option en cas de contre-indication ou d'intolérance aux IA.

L'association d'IA et analogues n'est pas recommandée en dehors d'essai thérapeutique.

**Tableau 11: Recommandations concernant l'hormonothérapie adjuvante
(Saint Paul de Vence 2007)**

Tumeurs hormonosensibles quel que soit le statut HER2 :

Patientes non ménopausées

- Castration quelle que soit la méthode : *niveau 1, grade A* ;
- Tamoxifène : *niveau 1, grade A* ;
- Castration + tamoxifène : *niveau 4, grade C*.

Patientes ménopausées

- IA d'emblée (letrozole, anastrozole) : *niveau 1, grade A* ;
- Si non rechute après 2 ans de tamoxifène : exemestane *niveau 1, grade A*, ou anastrozole *niveau 2, grade B* ;
- Prolongation de l'hormonothérapie après 5 ans de tamoxifène par un IA pour les patientes à mauvais pronostic (N+): letrozole *niveau 1, grade A*, anastrozole *niveau 2, grade B* ;
- Le tamoxifène pendant 5 ans reste une option pour les patientes à très bon pronostic (*accord d'experts*).

5. Séquencement des traitements

Le traitement complémentaire est décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Si une chimiothérapie est indiquée, elle sera mise en place avant le 30^{ème} jour post-opératoire (en l'absence de chimiothérapie néoadjuvante) et précède habituellement la radiothérapie. Par la suite, le traitement par radiothérapie ne doit pas débuter au-delà de 6 mois après la chirurgie et au-delà de 5 semaines après la chimiothérapie (recommandations INCA 2008⁷).

Si une radiothérapie seule est envisagée, elle doit être débutée idéalement dans les 8 semaines suivant l'intervention [38] et le délai de mise en route ne doit pas dépasser 12 semaines (Recommandations INCA 2008).

L'hormonothérapie est toujours débutée après la fin de la radiothérapie, en dehors d'essais thérapeutiques.

⁷ <http://www.e-cancer/soins/recommandations.fr>

II. RADIOTHERAPIE DE LA GLANDE MAMMAIRE APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE DU CANCER DU SEIN NON METASTATIQUE

A. INDICATIONS

La place de la radiothérapie est fondamentale dans le cadre du traitement conservateur d'un cancer du sein, en termes de réduction du risque de récurrence locale et donc d'augmentation de la survie globale.

1. Facteurs de récurrence locale

La récurrence locorégionale est un facteur de risque indépendant de survenue de métastases à distance et de mortalité par cancer. C'est par conséquent une des complications les plus redoutées après traitement conservateur [155].

De nombreux paramètres cliniques et histologiques ont été jusqu'à présent décrits comme facteurs de risque de récurrence locale [156-158]. Les principaux facteurs de risque actuellement reconnus sont:

- L'âge :

Le risque de récurrence est quatre fois plus élevé chez les femmes de moins de 35 ans que chez les femmes de plus de 55 ans [159-161].

Le risque de récurrence locale rapporté à l'âge a récemment été publié à partir des données de l'essai de référence de l'EORTC [161]. Les patientes de moins de 40 ans ont donc un taux de récurrence locale plus élevé, d'après les résultats à 10 ans (cette augmentation de risque a même été mise en évidence dès les premiers résultats de l'essai publiés avec un suivi médian de 5 ans [162]). En effet, les patientes jeunes sont plus souvent atteintes de

tumeurs de plus grande taille, sans récepteurs aux œstrogènes, avec une composante intracanaulaire de haut grade plus fréquente.

L'analyse multifactorielle a confirmé l'indépendance de l'âge qui est le seul facteur statistiquement lié à la récurrence locale.

- **L'état des berges d'exérèse :**

Une marge insuffisante avec atteinte des berges par des cellules tumorales infiltrantes ou in situ augmente le risque de récurrence locale [100, 163-164]. Il a été montré qu'à partir de 2 mm de marges, le risque de récurrence diminuerait (ceci est à pondérer en fonction de l'existence d'une composante intra-canaulaire extensive où les limites exactes de la lésion sont plus difficiles à définir) [165].

- **Les embolus tumoraux sanguins ou lymphatiques :**

La présence de ces embolus augmente le risque de récurrence [163, 166].

- **La présence d'une composante intracanaulaire :**

Le risque de récurrence est lié pour les carcinomes canauxaires infiltrants à l'importance de la composante intracanaulaire.

Une composante intracanaulaire de haut grade de plus de 30% majorerait le risque de récurrence locale avec un risque relatif à 4,1 [1, 167].

- **La taille tumorale :**

Une tumeur palpable et/ou mesurant plus de 2 cm a été retrouvée significativement associée à un risque de récurrence locale [168].

- D'autres facteurs de risque ont été mis en évidence et sont en cours d'exploration : un grade histologique élevé, le type histologique (carcinome lobulaire infiltrant), le caractère multifocal de la lésion, la petite taille du sein (geste chirurgical moins large avec des marges plus difficilement suffisantes) [169-172].

Toutefois, aucun des paramètres cités précédemment ne permet actuellement d'individualiser une population à haut risque de récurrence locale.

C'est pourquoi des outils ont été créés pour tenter d'identifier la population qui bénéficierait le plus d'un traitement par radiothérapie après traitement conservateur. Par exemple, le programme IBTR (ou Ipsilateral Breast Tumour Recurrence) permettrait d'estimer le risque de récurrence locale à 10 ans avec ou sans réalisation de radiothérapie adjuvante. Les critères suivants doivent être renseignés : âge, taille tumorale, grade, marges, emboles, chimiothérapie, hormonothérapie. Il s'avère que cet outil s'avère utile uniquement pour la population à faible risque de récurrence [173-174].

- Paramètres biologiques

Certains facteurs biologiques peuvent également rentrer en compte : il est certain que la présence de récepteurs hormonaux est liée à un moindre taux de rechute locale dans la mesure où une hormonothérapie adjuvante est prescrite.

Les carcinomes mammaires surexprimant c-erb-B2 ont un risque de récurrence locorégionale beaucoup plus important, et la tendance serait la même pour le profil basal-like [175].

La variabilité du taux de récurrence locale, en fonction du sous-type tumoral biologique, a été mise en évidence dans une étude [176]. Celui-ci était de 3,8% pour le sous-type luminal A, 8,7% pour le luminal B, 9,6% pour le basal, et 7,6% pour les tumeurs HER2. Cette étude a permis de mettre en parallèle les facteurs classiques et les marqueurs biologiques. Ainsi, il existe cinq facteurs significatifs de récurrence locale avec dans l'ordre : les marges positives (Hazard ratio (HR) 4,4), le grade SBR 3 (HR 3), le sous-type triple-négatif (HR 2,2), le sous-type basal (HR 2,18), et le sous-type luminal B (HR 2,13) [177].

Le développement des classifications moléculaires et des signatures génomiques devraient permettre d'individualiser une population à haut risque de récurrence [178]. Ces signatures moléculaires sont appelées test Oncotype DX™ (signature 21 gènes) ou MammaPrint® (signature 70 gènes).

Le test Oncotype DX™ consiste en une analyse en RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) du profil d'expression des gènes de la tumeur sur un échantillon tumoral inclus en paraffine après fixation au formol. Ce test 21-gènes est dédié à la stratification des patientes sans envahissement ganglionnaire et RE+, de façon à évaluer le bénéfice à la chimiothérapie.

Le test MammaPrint®, ou signature moléculaire 70-gènes, repose sur une analyse par puces à ADN du profil d'expression des gènes de la tumeur à partir de tissu tumoral congelé⁸.

Ainsi le test Oncotype DX™, qui définit un score de récurrence systémique, permet d'évaluer le risque de récurrence locale. Dans une analyse rétrospective des essais du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 et B-20, les taux de récurrence loco-régionale à 10 ans étaient respectivement de 4,3%, 7,2% et 15,8% pour les groupes de faible, intermédiaire et haut risques définis selon ce test et traités par tamoxifène adjuvant [179].

La surexpression ou la sous-expression de certains gènes de réparation (RAD51, MRE 11) a également été impliquée dans la survenue de récurrence locale [180-181].

Ainsi, le développement de tests multigéniques pourrait permettre d'orienter la prise en charge du cancer du sein au stade précoce [182].

En fait, chacun des facteurs précédents pris isolément n'a qu'une faible valeur prédictive positive. Aucun ne peut prédire seul et de manière sûre une récurrence locale. En considérant l'ensemble de la littérature, aucun des paramètres cités n'a une sensibilité et une spécificité supérieures à 50%. L'identification optimale des tumeurs à haut risque réclame une combinaison des facteurs précédents, mais aucun système prédictif n'est actuellement validé. Cependant, en se basant sur les facteurs classiques de récurrence, il est possible de définir trois groupes de tumeurs selon que leur risque de récurrence locale est élevé, intermédiaire ou faible, comme définis par l'ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) [183] et par l'ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) [184]. Ces catégories restent encore très empiriques, certaines séries rapportant autant de récurrences locales dans les groupes à faible et haut risque [185]. La définition de groupes pronostiques doit encore être précisée et validée par les résultats des études à venir, ce qui justifie la poursuite des essais prospectifs.

⁸ <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations>

2. Radiothérapie de la glande mammaire.

Depuis de nombreuses années, le traitement de référence des cancers du sein de stade précoce est le traitement conservateur par tumorectomie, ganglion sentinelle ou curage axillaire et irradiation postopératoire de l'ensemble de la glande mammaire de 50 Gy en 25 fractions et 5 semaines [186].

Dans le cadre d'un traitement conservateur, l'irradiation doit concerner l'ensemble de la glande mammaire, y compris ses prolongements axillaires et sous-claviculaires [1].

En effet, il peut exister des foyers à distance de la tumeur primitive et donc du site de tumorectomie. L'incidence de ces foyers est inversement proportionnelle à la distance par rapport au lit tumoral. Une marge chirurgicale de 2 cm laisse des foyers tumoraux chez 41% des patientes, une marge de 4 cm réduit le taux de risque à 10% [187].

En traitant donc ces foyers résiduels, de nombreuses études ont montré l'intérêt de la radiothérapie de la glande mammaire sur le risque de récurrence locale et sur la survie globale. En effet, de nombreux essais ont en effet comparé traitement conservateur (tumorectomie et radiothérapie adjuvante) et chirurgie par mastectomie et ne montrent aucun bénéfice à la chirurgie en termes de survie globale à 20 ans [122, 188-191]. Une méta-analyse de ces essais avec un recul moyen de 14,7 ans, constate l'absence de différence significative sur la survie globale [192]. La radiothérapie adjuvante des cancers de petit stade joue un rôle majeur dans le contrôle local en réduisant le risque de récurrence locale.

L'actualisation récente de la **méta-analyse d'Oxford** (faite par l'EBCTCG, Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group, qui a rassemblé les investigateurs principaux des essais concernés par les méta-analyses) a confirmé l'impact de la radiothérapie adjuvante sur les taux de contrôle local et de survie spécifique à long terme [146, 193].

Cet effet a été marqué quel que soit le type de chirurgie, qu'elle soit conservatrice ou qu'il s'agisse de mastectomie. Cette méta-analyse a concerné 32 800 femmes incluses dans des essais comparant une chirurgie avec ou sans radiothérapie. Après chirurgie conservatrice et curage axillaire, la radiothérapie du sein, associée ou non à une irradiation des aires ganglionnaires selon les études, a réduit le risque relatif de récurrence locorégionale de 69%, soit une réduction absolue à 5 ans de 19%.

L'apport majeur des méta-analyses d'Oxford a été de montrer que cette réduction du risque de récurrence locale dans les cinq premières années était corrélée avec une diminution de la mortalité à long terme, qui ne devenait significative qu'à partir de la dixième année de suivi (réduction du risque relatif de mortalité de 17%, réduction du risque absolu à 15 ans de 5,4%). Cet effet est proportionnel et indépendant de l'atteinte ganglionnaire axillaire.

Tableau 12: Impact de la radiothérapie sur la récurrence locale et la mortalité [38]

	Récurrences % à 5 ans	Locales % à 10 ans	Mortalité % à 5 ans	spécifique % à 15 ans
pN0				
Sans RT	22.9	29.2	8.9	31.2
Avec RT	6.7	10	8	26.1
pN+				
Sans RT	41.1	46.5	24.3	55
Avec RT	11	13.1	20.9	36.5

Le bénéfice absolu du traitement, en termes de récurrence locale et de mortalité, sera d'autant plus élevé que le risque de base est faible et inversement.

Ainsi, il existe une réduction significative du risque de récurrence locorégionale et de la mortalité à long terme, quel que soit le nombre de ganglions atteints (un à trois ou plus de trois).

Ces méta-analyses ont montré que l'effet de la radiothérapie était indépendant de l'âge et des autres facteurs de risque, ainsi que de l'administration ou non de traitements systémiques (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) [145-146, 192, 194].

3. Radiothérapie sur le lit tumoral

Les taux de rechute tumorale locale à 5 ans après un traitement radio-chirurgical conservateur pour les cancers du sein de petit volume sont compris entre 3, 5 et 12% selon les séries et 75% surviennent dans le lit d'exérèse tumoral ou au voisinage [195-201].

Dans l'essai EORTC [168], 47% des récurrences locales surviennent dans le lit tumoral initial, 10% au niveau de la cicatrice, 29% en dehors du lit tumoral et 13% sont diffuses.

Pour certains, la rechute locale pourrait avoir un impact sur le risque de rechute métastatique [199, 202-203].

De plus, le traitement local de rattrapage repose le plus souvent sur la mastectomie, qui n'est pas sans conséquence psychologique pour la patiente.

Un complément localisé d'irradiation est donc souvent prescrit après une irradiation de la totalité du volume mammaire quand un traitement chirurgical conservateur a été réalisé pour un cancer du sein localisé.

L'objectif de ce complément d'irradiation encore appelé « boost » est de diminuer le risque de rechute tumorale locale.

Il paraît donc important de faciliter et d'améliorer la qualité du complément d'irradiation par une appréciation la plus précise possible de la topographie des contours du volume-cible.

a. Techniques de repérage « classique » du complément d'irradiation et ses limites

Jusqu'à présent, le radiothérapeute s'aidait d'une part des données cliniques préopératoires décrivant la tumeur en place quand elle était palpable, des données radiologiques (mammographiques et échographiques) d'autre part.

De plus, celui-ci tenait compte du repérage clinique effectué lors du centrage, avec la palpation du défaut mammaire, et avec le repérage de la cicatrice.

Seulement, les tumeurs dépistées sont souvent non palpables car infra centimétriques et le défaut mammaire n'est pas toujours palpable en raison des remaniements postopératoires.

Par ailleurs, la mammographie ne permet pas toujours de fournir des informations topographiques suffisamment précises et ses données sont, de plus, difficilement superposables aux données de la scannographie réalisée lors du centrage.

Enfin, les techniques chirurgicales d'oncoplastie se développant pour des raisons esthétiques, la cicatrice n'est pas toujours en regard de la zone tumorale initiale.

De nombreuses études ont ainsi montré que le positionnement du volume-cible du complément d'irradiation déterminé à l'aide de la méthode dite « classique » n'était pas suffisamment précis et ne permettait pas un traitement optimal du lit de tumorectomie [204-207].

b. Techniques d'amélioration du repérage du complément d'irradiation

Plusieurs méthodes ont donc été proposées pour aider le radiothérapeute à mieux définir la topographie du complément d'irradiation.

La première technique développée a consisté à repérer la cavité de tumorectomie avec des **ultrasons** [208].

Une étude a comparé les limites du volume du complément d'irradiation déterminées par la palpation, la mammographie pré et postopératoire et la cicatrice, à celles définies par l'échographie, pour des patientes traitées par curiethérapie exclusive après chirurgie conservatrice.

La méthode classique sous-estimait le volume dans 87% des cas et la profondeur était insuffisante dans 90% des cas [208].

Cette insuffisance du repérage échographique avec une sous-estimation de la profondeur du volume et des dimensions transverses et longitudinales a été retrouvée dans 80% des cas dans l'étude de *Rabinovitch et al.* [209]. Ainsi, dans cette dernière étude, le volume du complément d'irradiation déterminé par échographie a été comparé au volume déterminé grâce aux clips chirurgicaux placés par le chirurgien dans la cavité opératoire repérés par des clichés radiologiques standards orthogonaux. Ils ont ainsi conclu que les clips chirurgicaux permettaient de mieux estimer le volume à traiter que l'échographie.

Depuis plus de 15 ans, l'intérêt s'est donc porté sur la méthode des **clips chirurgicaux** sans que cette méthode ait fait l'objet d'une évaluation comparative dans une étude randomisée.

De nombreuses études ont démontré l'importance de l'utilisation de clips chirurgicaux pour mieux définir le lit tumoral pour la mise en place d'un traitement complémentaire par radiothérapie. Cette méthode consiste en la mise en place de clips chirurgicaux radio-opaques au niveau des berges de la zone de tumorectomie.

La mise en place de clips conduirait à modifier la topographie du volume du complément d'irradiation déterminé par la méthode classique dans 10 à 88% des cas selon les auteurs [204, 209-213].

Il a été notamment mis en évidence que le risque d'erreur topographique était plus important pour les seins de gros volume et en cas de localisation dans le quadrant supéro-externe [213].

D'après les auteurs, les erreurs de positionnement du volume-cible étaient liées aux variations de la topographie tumorale par rapport au mamelon en fonction de la position du bras (position différente lors de la chirurgie et de la radiothérapie) et à la compression mammaire selon l'incidence des clichés de mammographie.

Des déplacements des clips ont été mis en évidence, surtout en cas d'augmentation de l'intervalle de temps entre la chirurgie et le début de la radiothérapie en cas de réalisation de chimiothérapie. En effet, un déplacement moyen des clips de 3 mm dans les trois dimensions a été constaté, en réalisant des scanners fait à 27 jours d'intervalle [214], ce qui peut facilement être pris en compte en appliquant une marge de 5 mm pour le CTV.

Bien qu'il soit admis que la mise en place de clips chirurgicaux radio-opaques permette de mieux préciser la topographie du volume-cible pour le complément d'irradiation et donc d'améliorer la qualité de la radiothérapie, l'impact de ces clips sur le contrôle tumoral local est discuté.

Une seule étude a comparé le taux de récurrence locale à 5 ans entre les patientes « clippées » et celles non « clippées », pour lesquelles un traitement conservateur avec complément d'irradiation avait été effectué [215]. Cette étude a concerné 1364 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I ou II et traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie adjuvante. Il n'est pas retrouvé de différence en termes de contrôle local entre les deux groupes avec un recul de 60 mois. Seules la qualité de l'exérèse chirurgicale (et donc l'existence de marges saines) et l'administration d'un traitement systémique adjuvant (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) avaient un impact sur le contrôle tumoral local.

La réalisation d'un **scanner dosimétrique** pour la mise en place du traitement par radiothérapie (RT 3D) permet une bonne visualisation dans les trois dimensions de la cavité de tumorectomie permettant une délimitation du volume-cible plus précise par rapport à l'utilisation de clichés radiologiques standards orthogonaux.

La détermination du volume-cible pour le complément d'irradiation est améliorée par la réalisation d'une scanographie (modification du plan de traitement dans 80% des cas par rapport à la méthode « classique » dans une étude concernant 45 patientes [212]). En effet, la réalisation d'images scanographiques permet de mieux visualiser la cavité opératoire dans la plupart des cas, ceci sous la forme d'un surcroît de densité en rapport avec les remaniements inflammatoires postopératoires ou lié à la présence d'un hématome.

La détermination du lit tumoral est donc plus précise puisque le repérage du complément d'irradiation à l'aide des clips seuls sous-estimerait les dimensions du lit tumoral [216].

L'association de clips chirurgicaux dans le lit d'exérèse et la réalisation d'un scanner pour la mise en place de la radiothérapie permet donc de déterminer au mieux le volume du complément d'irradiation [216-218].

Par ailleurs, le scanner est le plus performant pour visualiser la cavité de tumorectomie s'il est réalisé entre le 31ème et le 60ème jour postopératoire, d'après une étude randomisée comparant la qualité du repérage par scanner et celle par échographie [219]. Cependant, dans ce contexte postopératoire, la zone de surcroît de densité au scanner n'est pas toujours superposable strictement au foyer opératoire en raison notamment de la présence fréquente d'hématomes.

De plus, en rapport avec le développement des techniques d'oncoplastie, il existe de plus en plus fréquemment un décalage entre le clip pectoral et la zone de surdensité associée aux clips des berges. Ces décalages peuvent être expliqués par la position de traitement, sein au repos, qui diffère de la position lors de l'intervention.

Pour résumer, il est maintenant établi que le repérage classique du lit de tumorectomie par la méthode dite « classique » (repérage clinique, mammographie et compte-rendu opératoire) n'est pas suffisamment précis. La précision du repérage du volume-cible pour le complément de radiothérapie dans le lit de tumorectomie peut être améliorée par la mise en place de clips chirurgicaux radio-opaques dans le lit d'exérèse tumorale. Cependant, l'impact de l'optimisation de l'irradiation du complément d'irradiation sur le contrôle tumoral local reste à prouver.

c. Dose du boost

Plusieurs études ont évalué l'intérêt d'une irradiation du lit tumoral en complément de la radiothérapie externe de la glande mammaire en totalité et son impact éventuel sur le taux de contrôle local.

Le tableau suivant résume les principaux essais randomisés évaluant l'intérêt du complément d'irradiation (ou boost) après une chirurgie conservatrice du cancer du sein.

Tableau 13: Doses et fractionnement du boost dans les principaux essais randomisés et impact sur le taux de récurrence locale

Essai	Nombre de patientes	RT sein en totalité (dose/ nb de fractions)	Boost (dose/ nombre de fractions)	Taux de récurrence locale %	Suivi médian (en années)
Bartelink et al. [168]	2657	46-50 Gy/25 F	Non	10,2	10
	2661	50 Gy/25 F	16 Gy/8 F	6,2	
Romestaing et al. [201]	503	47-50 Gy/20 F	10 Gy/4 F	3,6	3,3
	521	50 Gy/20 F	Non	4,5	
Teissier et al. [220]	327	48-50 Gy/25 F	Non	6,8	6,1
	337	50 Gy/25 F	10 Gy/5 F	4,3	
Polgar et al. [221]	103	49-50 Gy/25 F	Non	15,5	5,3
	104	50 Gy/25 F	12-16GY/3-8F	6,7	
Nagykalnai et al. [222]	55	50 Gy/25 F	Non	10,7	3,8
	56	50 Gy/25 F	10 Gy/20 Gy	5,4	

Les deux études principales, qui ont démontré une réduction du taux de rechute locale, sont deux essais de phase III randomisés, celui de l'EORTC 22881-10882 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [168] et celui de Lyon [201].

L'étude de **Lyon** de *Romestaing et al.* [201] est un essai randomisé mené sur 1024 patientes ayant un cancer du sein stade I et II entre 1986 et 1992. Il compare la réalisation d'un complément d'irradiation de 10 Gy en électrons (en 4 fractions de 2,25 Gy) après la radiothérapie du sein en totalité (groupe de 521 patientes) à l'irradiation de la glande mammaire seule (50 Gy en 25 fractions de 2 Gy) chez 503 patientes.

Il confirme la réduction de récurrences locales après un boost de 10 Gy, avec un suivi médian de 3,3 ans. En effet, les taux de récurrence locale estimés à cinq ans étaient de 4,5% sans boost et de 3,6% avec boost ($p = 0,044$). Le risque relatif (RR) de récurrence locale est donc moins élevé dans le groupe avec boost (12,4% versus 5,9% en cas de boost).

Concernant les toxicités, la survenue de télangiectasies grades 1 et 2 est plus marquée en cas de boost (12,4% versus 5,9% sans boost) mais il n'y pas de différence significative en terme de résultat esthétique entre les deux groupes (avec un recul de deux ans).

L'essai de l'EORTC de *Bartelink et al.* [168] a inclus 5569 patientes entre 1989 et 1996, atteintes d'un cancer du sein de stade I et II, de moins de 70 ans, qui ont été opérées et ont donc bénéficié par la suite d'une radiothérapie externe dans le cadre d'un traitement conservateur. Parmi ces patientes, 251 d'entre elles étaient en exérèse chirurgicale incomplète et ont fait l'objet d'une randomisation particulière qui sera détaillée plus loin.

Les 5318 patientes restantes, en exérèse complète microscopiquement ont donc toutes bénéficié d'une irradiation de la glande mammaire en totalité (dose totale 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy chacune).

Elles ont été randomisées en deux groupes : un groupe de 2661 patientes recevant par la suite un complément d'irradiation (boost) de 16 Gy en 8 fractions (2 Gy par fraction) et un groupe de 2657 patientes ne recevant pas de boost. L'âge médian des patientes était de 55 ans.

Le but de l'étude était de montrer que la réalisation d'un boost en complément de l'irradiation de la glande mammaire en totalité diminuait la récurrence locale.

Les premiers résultats publiés à 5 ans [161] (avec un suivi médian de 5,1 ans) ont retrouvé un taux de récurrence locale significativement plus faible dans le groupe avec boost (4,3% versus 7,3% dans le groupe sans boost), et ont montré un bénéfice plus important du boost chez les patientes jeunes (moins de 40 ans) avec un taux de récurrence locale à 5 ans de 10,2% avec boost et de 19,5% sans boost.

Les résultats définitifs à 10 ans (suivi médian de 10,8 ans) ont confirmé les résultats précédents avec un taux de récurrence locale plus faible dans le groupe avec boost (6,2% soit 165 patientes) que dans le groupe sans boost (10,2% soit 278 patientes) ($p < 0,0001$). Le Hazard Ratio (HR) concernant la récurrence locale est en faveur du boost à 0,59 (0,46-0,76).

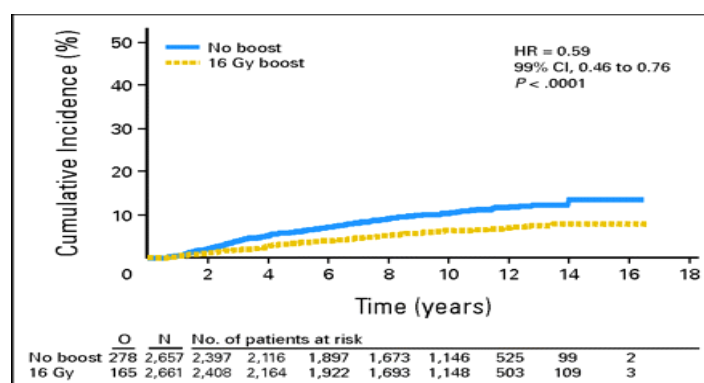


Figure 10 : Incidence cumulée des récurrences tumorales dans le sein homolatéral en fonction du temps, après une irradiation de 50 Gy (en bleu) et une irradiation de 50 Gy et boost 16 Gy (en jaune). HR= Hazard ratio, O= occurrences, N= nombre de patientes à risque [168]

L'étude EORTC a démontré un contrôle local à cinq ans de 82% pour les patientes de moins de 35 ans ayant bénéficié d'une irradiation avec boost, de 85% pour les patientes entre 36-40 ans, de 92% pour les patientes entre 41-50 ans, de 96% pour les patientes entre 51-60 ans et de 97% pour les patientes de plus de 60 ans (cf. Figure N°11).

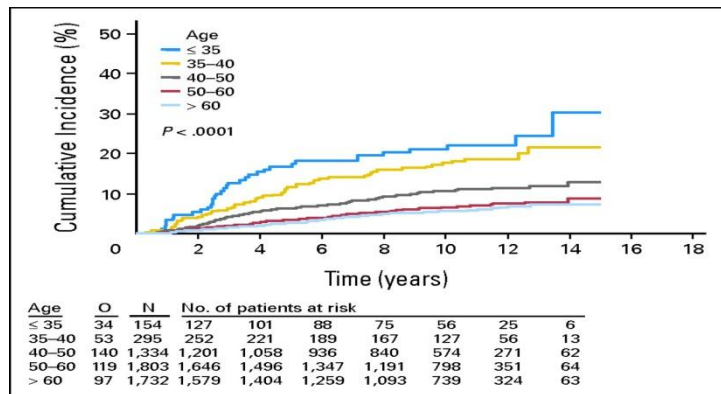


Figure 11 : Incidence cumulée des récidives tumorales dans le sein homolatéral suivant l'âge des patientes en cas d'irradiation du sein à 50 Gy et irradiation du sein à 50 Gy et boost de 16 Gy [168]

Les récidives locales ont eu lieu dans 47% des cas dans le lit tumoral initial, dans 10% des cas au niveau de la cicatrice, dans 29% des cas en dehors du quadrant initial de la tumeur et étaient diffuses dans 13% des cas.

La réduction du risque absolu à 10 ans par groupe d'âge était plus important pour les moins de 40 ans, comme le suggéraient les premiers résultats à 5 ans : 23,9% versus 13,5%. Le bénéfice du boost est ainsi retrouvé dans chaque groupe d'âge mais moins marqué que chez les patientes jeunes : pour les patientes entre 41 et 50 ans : 12,5% (avec boost) versus 8,7% (sans boost) ; pour celles de 51 à 60 ans : 7,8% versus 4,9% ; pour les plus de 60 ans : 7,3% versus 3,8%.

En diminuant le taux de récidives locales avec la réalisation d'un complément d'irradiation, le nombre de mastectomies de rattrapage a ainsi été diminué de 41% en comparaison avec le groupe sans boost.

Par contre, la survie globale est identique dans les deux groupes (81,7% à 10 ans).

Concernant les toxicités, le taux de fibroses sévères ou grade 4 est augmenté significativement dans le groupe avec boost (4,4% à 10 ans versus 1,6% sans boost) ; il en est de même pour le taux de fibroses modérées ou grade 3 (28,1% à 10 ans versus 13,2%).

Le boost est responsable d'une altération modérée de l'aspect esthétique, avec 71% de résultats esthétiques considérés comme bons à excellents dans le groupe avec boost, comparé à 86% pour le groupe sans boost [223] (cf. Figure N°12).

La toxicité tardive en particulier cutanée est en effet augmentée avec la dose du boost. Cependant, la réalisation du boost n'est pas le seul facteur ; d'autres ont été mis en évidence (tumeur des quadrants inférieurs, taille tumorale, volume de la pièce d'exérèse, survenue d'infection et/ou hématome).

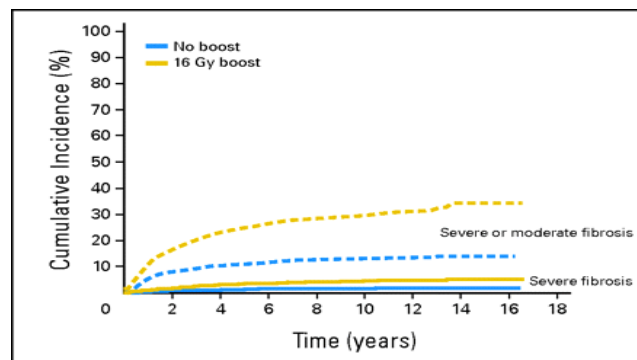


Figure 12 : Incidence cumulée de fibrose modérée et sévère avec ou sans boost [168]

Donc l'essai de l'EORTC permet de conclure que la réalisation d'un boost de 16 Gy permet de diminuer le taux de récurrence locale à 10 ans chez les patientes en exérèse microscopique complète.

Concernant les patientes en exérèse microscopique incomplète (251 patientes de l'essai EORTC), une étude complémentaire a été menée concernant l'intérêt d'augmenter la dose du complément d'irradiation dans ce cas précis [224].

Après irradiation de la glande mammaire en totalité (dose totale 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy), une randomisation a été réalisée chez ces patientes entre un boost de 10 Gy et un boost de 26 Gy.

Les résultats à 10 ans montrent une diminution du taux de récurrence locale avec augmentation de la dose du boost (17,5% avec boost de 10 Gy versus 10,8% avec boost de 26 Gy, $p > 0,1$).

Il n'est pas mis en évidence de différence de bénéfice selon l'âge (échantillon de patientes faible), mais les récurrences surviennent plus tôt chez les patientes jeunes.

Par contre, le taux de fibroses sévères est significativement augmenté avec la dose du boost (14,4% de fibrose grade 4 à 10 ans dans le groupe ayant reçu 26 Gy versus 3,3% dans le groupe ayant reçu 10 Gy). La survie globale est identique dans les deux groupes.

L'augmentation de la dose du complément fait actuellement l'objet d'un essai européen multicentrique comparant 18 Gy et 26 Gy, chez des patientes de moins de 50 ans, atteintes d'un adénocarcinome invasif classé pT1-2, pN0-2a et traitées par tumorectomie et irradiation (*Young Boost Trial* : Essai de phase 3 randomisé évaluant l'augmentation de dose du lit tumoral, chez des femmes jeunes ayant un cancer du sein⁹).

4. Cas particulier de la patiente âgée

Après avoir démontré l'intérêt de réaliser un complément d'irradiation et même d'augmenter la dose chez la patiente jeune, nous allons maintenant évoquer l'intérêt et les modalités de la radiothérapie du sein et en particulier du boost chez la patiente âgée.

Actuellement, les études de projection concernant l'incidence du cancer du sein chez les femmes âgées de plus de 70 ans montrent une nouvelle augmentation après 2010. La prise en charge du cancer du sein de la femme âgée constitue ainsi un problème de santé publique majeur.

La patiente âgée est définie dans ce cas précis, non pas par les patientes âgées de plus de 65 ans, mais par celles de plus de 70 ans, la plupart des essais thérapeutiques ayant exclu les patientes au-delà de cet âge.

Il est certain que la prise en charge de ces patientes dites « âgées » doit passer comme dans les autres pathologies cancéreuses par une évaluation spécialisée oncogériatrique, l'âge chronologique de la patiente n'étant pas toujours en accord avec l'état physiologique ou « âge fonctionnel ».

Le cancer du sein de la patiente âgée est souvent découvert à un stade plus avancé, car c'est une population qui n'est plus concernée par le dépistage de masse, et qui est pour le moment moins sensibilisée au dépistage individuel.

Il est malgré tout réputé moins agressif que chez la femme jeune, car il est proportionnellement plus souvent de faible grade, récepteurs hormonaux positifs et HER-2 négatif.

D'autre part, il faut considérer d'autres paramètres d'études chez ces patientes, notamment les toxicités et surtout une survie tenant compte de la qualité de vie (en particulier tenir

⁹ <https://www.e-cancer.fr/les-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques>)

probablement moins compte du résultat cosmétique et intégrer les contraintes liées au traitement, surtout liées aux trajets, ainsi que le contexte fréquent de polyopathologies associées).

Tous les essais randomisés comparant les traitements conservateurs avec ou sans radiothérapie ont montré que cette dernière permettait de diminuer le risque de récurrence locale de 25-35% à 5-10%.

Le bénéfice absolu est plus important pour les femmes de moins de 50 ans, mais est significatif dans tous les groupes d'âge, y compris les plus de 70 ans [186].

Ainsi, il est admis que le traitement conservateur du cancer du sein au stade précoce a des résultats équivalents à ceux de la mastectomie, et qu'il doit consister en la réalisation d'une large tumorectomie avec analyse ganglionnaire (ganglion sentinelle suivi d'un curage axillaire si besoin), complétée d'une irradiation postopératoire de la glande mammaire.

Le traitement de radiothérapie conventionnel délivre donc 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy chacune pendant 5 semaines.

Quant à la réalisation d'une surimpression du lit tumoral, les deux essais randomisés évoqués précédemment ayant montré son intérêt à la dose de 10 Gy ou 16 Gy ne comportent pas de données pour les patientes de 70 ans et plus. Cependant, le taux de rechute locale après surimpression était diminué dans tous les groupes, y compris pour les patientes de plus de 60 ans, même si le taux de rechute était déjà sans traitement inférieur à celui des patientes plus jeunes [161, 168, 201, 225].

En effet, dans une série ancienne n'ayant pas utilisé de radiothérapie [226], les taux de récurrence locale à 47 mois et 51 mois étaient de 20% et 38% respectivement chez les patientes alors que ce taux passe à seulement 5.4% dans une série plus récente chez 183 patientes de 60 ans et plus [227].

Dans trois études récentes [228-230], ayant utilisé la radiothérapie après chirurgie conservatrice chez les patientes âgées de plus de 70 ans, les résultats en termes de contrôle local sont de moins de 5% de rechutes à 4 ans et cela tant avec un schéma classique qu'hypofractionné.

Dans une étude franco-italienne qui a inclus 927 patientes, il apparaît que le risque métastatique est corrélé comme chez les patientes plus jeunes significativement à

l'envahissement ganglionnaire, à la taille tumorale, mais également à la survenue d'une récurrence locale (29.2% sans radiothérapie versus 8.2% avec radiothérapie) [228].

Smith et al. [183] ont suivi plus de 11 500 patientes de plus de 70 ans et ont montré un gain de 15% sur la survie grâce à la radiothérapie.

D'autres études ont observé l'impact d'un traitement conservateur avec ou sans radiothérapie adjuvante chez des patientes âgées et ont mis en évidence une baisse significative de la survie corrélée à une augmentation des récurrences locales dans le groupe sans radiothérapie [231-232].

Toute la problématique réside donc dans le risque de sous-traitement de ces patientes âgées [233].

Dans l'étude de *Livi et al.*, cet impact est observé jusqu'à 75 ans mais pas au-delà [234].

Trois essais randomisés ont étudié l'efficacité de la radiothérapie après traitement conservateur chez des patientes de plus de 50 ans [235] ou plus de 70 ans [236-237]. La radiothérapie externe diminue significativement dans tous les cas la rechute locale, qui passe de 5-7% à 0,4-0,6%.

Un traitement par radiothérapie hypofractionné (augmentation de la dose par fraction et donc réduction du nombre de séances) paraît donc être particulièrement adapté à la patiente âgée en palliant l'inconvénient majeur représenté par le nombre de déplacements.

L'hypofractionnement consiste donc à diminuer le nombre de fractions ou séances en augmentant la dose par fraction donc par séance, tout en réduisant la dose totale, et en conservant ou non la même durée totale ou étalement (traitement accéléré ou non).

L'intérêt est donc d'une part économique, mais aussi sur le plan technique, dans des cas où le repositionnement des patientes peut être difficile et un bénéfice en terme de toxicité à long terme en rapport avec la diminution de la dose totale.

L'essai randomisé **START A** a évalué deux schémas d'hypofractionnement de la totalité du sein, avec possibilité de surimpression, 41,6 Gy en 13 fractions sur 5 semaines et 39 Gy en 13 fractions sur 5 semaines [238]. Les résultats à 5 ans retrouvent une efficacité et une toxicité superposables à celles du schéma classique d'irradiation.

La méta-analyse de *Haviland et al.* a montré, de plus, l'absence d'effet défavorable de l'hypofractionnement dans les carcinomes de haut grade [239].

Trois études rétrospectives françaises ont évalué un schéma avec 32,5 Gy avec 6,5 Gy par séance, une fois par semaine, pendant 5 semaines [228-229, 240]. Le contrôle local est satisfaisant, mais la toxicité tardive paraît plus élevée.

Les premiers résultats de l'essai **FAST** comparant 30 ou 28,5 Gy avec une séance par semaine de 6 ou 5,7 Gy pendant 5 semaines versus un traitement conventionnel RTC3D (Radiothérapie conformationnelle en trois Dimensions) ou IMRT (radiothérapie par modulation d'intensité) sont concluants et montrent une efficacité comparable de ces schémas à 3 ans de suivi [241].

La radiothérapie hypofractionnée accélérée (42,5 Gy en 16 fractions et 3 semaines) sans surimpression donne des résultats satisfaisants à 5 ans et à 12 ans superposables au schéma classique d'irradiation [242-243].

L'essai **START B** a concerné le sein, avec possibilité de surimpression, la paroi et les aires ganglionnaires (40 Gy en 15 fractions et 3 semaines) [244] et les résultats à 5 ans sont positifs.

La radiothérapie dans le cadre d'un traitement conservateur est donc une référence, même si le niveau de preuve est moins évident pour les femmes âgées qui sont sous-représentées dans les études.

L'hypofractionnement de la glande mammaire seule est à réserver à une population à faible risque de récurrence locale, donc âgée, atteintes de cancer classé T1N0 exprimant des récepteurs hormonaux.

L'objectif chez la patiente âgée est donc d'éviter le surtraitement dans certains cas de cancers de petit stades, lentement évolutifs et donc de bon pronostic chez des patientes avec des comorbidités et donc une espérance de vie réduite, tout en évitant le sous-traitement des maladies avec des critères histologiques négatifs chez les patientes en bon état général avec une longue espérance de vie. Plusieurs études rapportent en effet les conséquences du sous-traitement chez ces patientes avec notamment des conséquences sur la mortalité à long terme [245].

5. Innovations et perspectives dans la radiothérapie du lit tumoral

Actuellement, des schémas différents de la radiothérapie standard à fractionnement classique (2Gy par séance) sont en cours d'étude, notamment l'hypofractionnement accéléré, dont une faible population de patientes à faible risque de récurrence pourrait bénéficier.

Il s'agit notamment de l'**IPAS** (Irradiation Partielle Accélérée du Sein), qui consiste à n'irradier que le pourtour de la cavité de tumorectomie.

Cette technique s'appuie sur la constatation que la majorité des récurrences locales ont lieu dans la zone atteinte initialement. L'irradiation focalisée, dans un volume réduit, permet l'hypofractionnement (fraction supérieure à 2 Gy) et donc l'accélération du traitement.

Les protocoles en cours ont pour objectifs de montrer que l'IPAS offre, en un temps plus court, une efficacité antitumorale équivalente au schéma standard avec une morbidité moindre.

L'irradiation partielle du sein est réalisée pendant l'opération ou dans les suites immédiates de l'acte chirurgical en utilisant la curiethérapie interstitielle, le dispositif avec ballonnet ou « MammoSite® », la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC3D) ou des faisceaux de protons.

a. L'irradiation per-opératoire

Elle se fait dans le même temps que la chirurgie d'exérèse.

La totalité de la dose est délivrée en une seule séance par un faisceau direct et en utilisant plusieurs types de rayonnements. Elle est en moyenne de 20 Gy quand il s'agit d'une irradiation exclusive et de l'ordre de 10 Gy quand il s'agit d'un boost suivi d'une irradiation de la glande mammaire en postopératoire.

Le traitement est délivré par un accélérateur linéaire mobile ou situé dans le bloc opératoire.

La technique d'électronthérapie per-opératoire a retrouvé, après une dose unique de 10 Gy, des taux de récurrences locales très faibles chez des patientes sélectionnées et de bon pronostic avec de résultats cosmétiques à long terme excellents [246]. Un essai de phase II a ainsi comparé une irradiation avec une dose unique de 21 Gy chez les patientes de plus de 65 ans atteintes de cancer du sein de bon pronostic (tumeurs de moins de 2 cm, sans atteinte axillaire ganglionnaire [247]). Les résultats cosmétiques sont bons et il n'y a pas d'augmentation du

risque de récurrence avec un recul de 30 mois. Les résultats d'un essai prospectif randomisant une irradiation à dose unique de 21 Gy délivrée par électrons en péri-opératoire avec une irradiation standard (50 Gy + boost de 10 Gy) en postopératoire sont en attente. Les données de toxicité tardives sont donc insuffisantes et le facteur limitant à cette technique reste le fait de ne pas avoir de résultat anatomo-pathologique définitif (statut ganglionnaire et surtout évaluation des marges chirurgicales).

La photonothérapie X peropératoire a été développée à Londres et utilise des rayons X de basse énergie (50 kV, Intrabeam[®]). La dose prescrite est de 5 Gy à 1 cm autour des bords de la cavité, ce qui équivaut à 20 Gy à la surface de l'applicateur. L'irradiation est délivrée par un dispositif sphérique placé pendant l'intervention chirurgicale dans la loge de tumorectomie. Le chirurgien réalise une « bourse » autour du dispositif pour permettre une irradiation conformationnelle du lit opératoire. Les résultats d'une étude de phase III randomisée comparant cette technique et une irradiation classique de la totalité du sein sont en attente mais la qualité dosimétrique de cette technique est très critiquée.

b. Les techniques postopératoires

Elles comprennent « la curiethérapie interstitielle » et la radiothérapie externe.

La **curiethérapie** peut être réalisée à bas ou haut débit de dose par l'intermédiaire de tubes plastiques, d'aiguilles rigides ou d'un ballonnet appelé MammoSite[®].

La dose totale peut atteindre 50–55 Gy en utilisant à bas débit de dose alors qu'elle se situe entre 30 à 45 Gy à haut débit de dose (huit à dix fractions à raison de deux séances par jour espacées de six heures).

Le MammoSite[®] consiste en l'introduction d'un cathéter muni d'un ballonnet dans la cavité opératoire. Une source d'iridium 192 de haut débit de dose est projetée à travers le cathéter, puis positionnée au centre du ballonnet pour délivrer en quelques minutes la dose totale de 34 Gy à 1 cm autour de la surface du ballonnet (en 10 fractions pendant 5 jours). Les premiers résultats cosmétiques ont été jugés bons à excellents dans 80 % des cas [248]. Quels que soient le type d'implantation (dispositif MammoSite[®] ou curiethérapie interstitielle classique) et les débits utilisés, le dispositif doit être séparé de 7 mm de la surface cutanée pour réduire la toxicité cutanée (télangiectasies) [249].

La RTC3D (Radiothérapie externe Conformationnelle triDimensionnelle) permet de délivrer des doses variant de 34 à 38,5 Gy en dix fractions à raison de deux séances par jour espacées de six heures pendant cinq jours. L'irradiation se fait par de multiples faisceaux de photons, d'électrons et depuis peu de protons. L'équipe de Boston a évalué une irradiation de 32 Gy en fractions de 4 Gy deux fois par jour espacées de six heures, qui a été délivrée par deux ou trois faisceaux de photons et un faisceau direct en électrons. Le volume d'intérêt comprenait une expansion uniforme de 15 à 20 mm autour de la cavité opératoire [250]. Cette technique est plus simple, non invasive, mais doit tenir compte des erreurs liées aux incertitudes thérapeutiques et aux mouvements du patient.

Weed et al. [251] ont comparé les résultats de différentes techniques d'IPAS chez 30 patientes: la curiethérapie interstitielle de haut débit de dose, la curiethérapie par la technique du MammoSite® et la RTC3D.

Les résultats figurent dans le Tableau 14.

Tableau 14: Résultats de l'essai comparant les trois techniques d'IPAS

	Curiethérapie interstitielle	MammoSite®	RTC3D
% volume mammaire recevant 100% dose prescrite	10	5	24
% volume mammaire recevant 50% dose prescrite	26	18	48
% PTV recevant 100% de la dose prescrite	58	76	100
% PTV recevant 90% de dose prescrite	68	91	100
V20 poumon homolatéral	0	0	5

Les pourcentages de volume mammaire recevant entre 100% et 50 % de la dose prescrite étaient donc plus grands avec la RTC3D. Cependant, la couverture du volume cible prévisionnel (pourcentages du volume cible recevant 100 % et 90% de la dose prescrite) était meilleure avec la RTC3D (100 % et 91%), sans toutefois de différence significative entre la technique du MammoSite® et la RTC3D pour le deuxième critère d'évaluation. En revanche, l'irradiation du poumon homolatéral était inexistante avec les deux techniques de curiethérapie.

Les critères d'éligibilité pour la technique d'IPAS restent discutés.

Suite aux résultats d'une étude qui a montré des taux de récurrence plus élevés en cas de CLI et de tumeurs de plus de 2 cm en cas de traitement par IPAS, ces deux critères semblent être une contre-indication à cette technique [252]. Les patientes chez lesquelles des facteurs de mauvais pronostics et facteurs de récurrence locale ont été identifiés, tels que la présence d'une composante intracanalair extensiv ou d'embolies, ne devraient également pas être éligibles à cette technique.

En résumé, les critères d'éligibilité pour la mise en place de cette technique partielle sont un âge de plus de 60 ans, une taille tumorale inférieure à 20 mm, un CCI sans composante intracanalair, un curage axillaire négatif, une cavité de résection chirurgicale de plus de 3 cm avec des marges saines.

Un consensus de l'ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) [183] et un autre du GEC-ESTRO [184] ont été publiés en 2009 et 2010 concernant la sélection rigoureuse des patientes pour la technique d'IPAS (cf. Tableau suivant).

Tableau 15 : Critères de sélection des patientes pour une irradiation partielle du sein : comparaison des critères de l'American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) et de l'European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)

	ASTRO	ESTRO
Groupe à haut risque		
<i>Facteurs cliniques</i>		
Age	< 50 ans	≤ 40 ans
Mutation BRCA1/2	Présente	/
<i>Facteurs histologiques</i>		
Taille tumorale	>3 cm	>3 cm
Stade T	T3-T4	pT3-pT4
Marges	Atteintes	atteintes
Embolies vasculaires	Nombreux	présents
Multicentricité	Présente	présente
Multifocalité	Présente	présente
DCIS pur	Si > 3 cm	présente
Statut ganglionnaire	N1 à N3	pN2a (> 4 ganglions+)
Traitements néoajuvants	utilisés	oui
Groupe intermédiaire		
<i>Facteurs cliniques</i>		
Age	50-59 ans	40-50 ans

<p><i>Facteurs histologiques</i></p> <p>Taille tumorale Stade T Marges Emboles vasculaires Récepteurs hormonaux Multicentricité Multifocalité</p> <p>Histologie DCIS pur Composante intracanalalaire Lobulaire in situ Traitement néoadjuvant</p>	<p>2-3 cm T0 à T2 Limites (< 2 mm) Rares Absents</p> <p>Cliniquement unifocale et taille 2-3 cm Lobulaire invasif ≤ 3 cm ≤ 3 cm</p> <p>Non</p>	<p>≤ 3 cm</p> <p>Limites (< 2 mm)</p> <p>Présents ou absents Unicentrique Multifocal dans les 2 cm de la lésion index Lobulaire autorisé Non Non Autorisé Non autorisé</p>
<p>Groupe à faible risque</p> <p><i>Facteurs cliniques</i></p> <p>Age Mutation BRCA ½</p> <p><i>Facteurs histologiques</i></p> <p>Taille tumorale Stade T Marges Grade Emboles vasculaires Multicentricité Multifocalité</p> <p>Histologie DCIS pur Composante intracanalalaire Récepteurs hormonaux Stade N Traitement néoadjuvant</p>	<p>≥ 60 ans Absente</p> <p>≤ 2 cm T1 >2 mm Tous Absents Non</p> <p>Cliniquement unifocal et taille ≤ 2 cm Canalaire Non Non</p> <p>pN0 non</p>	<p>Tous</p> <p>Lobulaire non autorisé</p> <p>Présents ou absents pN0 non autorisé</p>

B. RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE 3D DANS LE CANCER DU SEIN AU STADE PRECOCE

L'indication de radiothérapie a été posée conformément aux bonnes pratiques cliniques, notamment dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), avec remise d'un plan personnalisé de soins (PPS) à la patiente avant la mise en traitement.

L'oncologue radiothérapeute qui prend en charge la patiente assure la définition des volumes d'intérêt, la prescription des doses, coordonne et dirige l'ensemble du traitement en liaison avec le radiophysicien et les autres membres de l'équipe soignante de radiothérapie.

Aujourd'hui, dans le cadre du traitement du cancer du sein et même lors de tout traitement de radiothérapie, la réalisation d'un examen scanographique est recommandée pour une détermination des volumes-cibles la plus précise possible et également pour épargner au maximum les organes sains environnant. Nous évoquerons uniquement la radiothérapie tridimensionnelle (3D) conformationnelle et ne parlerons pas de la radiothérapie dite «conventionnelle » 2D.

1. Modalités de la radiothérapie 3D conformationnelle

a. Positionnement de la patiente et acquisition des images pour la planification de l'irradiation 3D conformationnelle (RC3D)

La reproductibilité du positionnement est un élément indispensable pendant toute la durée du traitement en radiothérapie.

La position standard de traitement de la patiente consiste à placer celle-ci en décubitus dorsal sur un plan incliné, les deux bras relevés au-dessus de la tête . En effet, la ptose en arrière du sein vers la région sus-claviculaire et la paroi thoracique très inclinée vers l'arrière obligent l'utilisation d'un plan incliné pour horizontaliser la paroi thoracique et repositionner le sein dans son ensemble en situation pré-pectorale [253].

Une alternative pour les patientes avec seins volumineux est le traitement en décubitus latéral, pour épargner au maximum le poumon et le cœur [254-255].

La tomodynamométrie est utilisée pour acquérir les données anatomiques de la patiente, pour repérer le ou les volume(s) à traiter, et pour localiser les organes à risque [256].

Un scanner dosimétrique sans injection de produit de contraste est donc réalisé en position de traitement avec des coupes tous les 2 à 4 mm, allant de la mandibule jusqu'aux coupes diaphragmatiques.

Avant la réalisation des coupes scanographiques, il est utile de repérer cliniquement à l'aide de fils radio-opaques les volumes à traiter : en l'occurrence, le pourtour de la glande mammaire, les limites du lit d'exérèse chirurgical repérées à l'aide de la palpation et éventuellement de la cicatrice.

b. Radioanatomie du sein et du lit de tumorectomie. Détermination des volumes cibles

La définition des volumes cibles a été précisée de façon très claire dans les dernières recommandations de l'ICRU (International Commission of Radiation Units) [257-259].

On distingue le volume tumoral macroscopique, le volume-cible anatomoclinique, le volume-cible prévisionnel et le volume prévisionnel des organes à risque.

- **La glande mammaire**

Le volume mammaire est défini cliniquement et radiologiquement.

Les contours du sein sont repérés par la palpation et matérialisés par des fils radio-opaques, repères utiles facilitant la délimitation de la glande mammaire sur les coupes scanographiques [260].

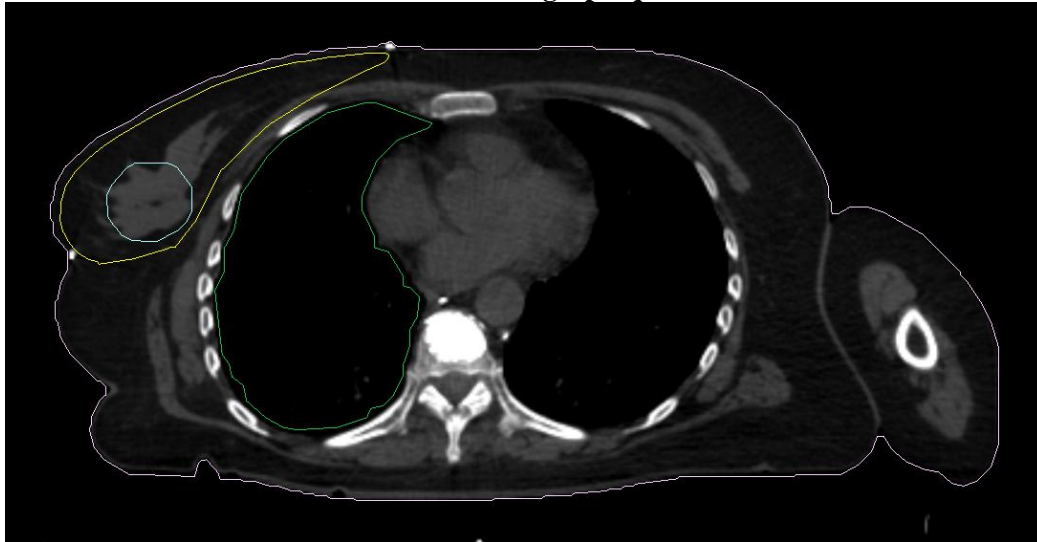
Après chirurgie conservatrice, le volume tumoral macroscopique ou GTV (Gross Tumor Volume) est sans objet ; on prend donc en considération le volume-cible anatomoclinique ou CTV (Clinical Target Volume).

Le **CTV** est délimité par :

- En haut, la limite supérieure clinique et prolongement axillaire de la glande mammaire (matérialisée par un fil radio-opaque),
- En bas, la limite inférieure clinique et sillon sous-mammaire,
- En dedans, la racine interne clinique et radiologique,
- En dehors, la racine externe clinique et radiologique,
- En avant, 5mm en arrière du contour cutané,
- En arrière, la face supérieure du muscle pectoral et des côtes.

Le volume-cible prévisionnel ou **PTV** (Planning Target Volume) tient compte des incertitudes liées aux mouvements respiratoires et liées au positionnement de la patiente. Il s'agit d'une expansion du CTV de 5mm dans toutes les directions de l'espace [261].

Figure 13 : Limites de contours de la glande mammaire (sein droit) sur coupe axiale scanographique



- **Le lit de tumorectomie**

Le lit tumoral est préférablement repéré sur la scanographie dosimétrique par l'existence d'une cavité de sérum postopératoire et préférentiellement par la mise en place de clips chirurgicaux placés aux quatre extrémités du lit de tumorectomie [262-264].

- **Détermination des organes à risque**

Deux organes à risque principaux sont à considérer dans le cadre d'un traitement par radiothérapie adjuvante d'un cancer du sein localisé sans atteinte ganglionnaire : le cœur et le poumon homolatéral.

Le contour du cœur est délimité en haut par la coupe passant par l'artère pulmonaire et en bas sur la coupe passant par la pointe cardiaque. La localisation de l'artère coronaire gauche ascendante doit être précisée.

Le poumon homolatéral doit être délimité en totalité.

c. Planification du traitement

- **Fractionnement, dose totale et étalement**

Selon les recommandations de Saint Gallen et de Saint Paul de Vence, après traitement chirurgical conservateur des cancers du sein de petit stade, une irradiation de l'ensemble de la glande mammaire de 50 Gy et un complément d'irradiation du lit tumoral de 10 à 16 Gy sont indispensables, étalés sur six semaines et demi à sept semaines.

Le fractionnement est de 1,8 à 2 Gy par séance, cinq séances par semaine.

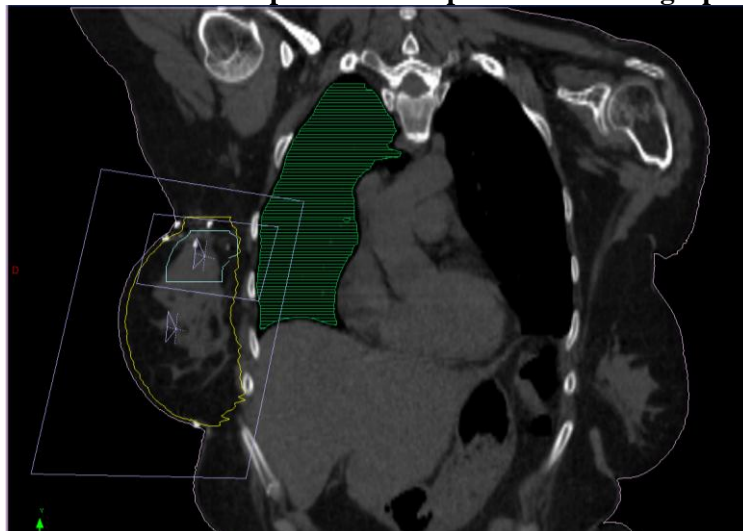
- **Balistique**

L'irradiation du sein se fait par deux faisceaux tangentiels opposés (Tangentiel Interne et Tangentiel Externe), en technique distance source-peau (DSP) ou distance source-axe (DSA) dont la balistique est adaptée et personnalisée en prenant en compte les contraintes dosimétriques énoncées ci-dessus.

Les limites des faisceaux tangentiels sont :

- En haut : l'extrémité inférieure de la clavicule,
- En bas : 1 à 2 cm sous la glande mammaire,
- En dehors : 1 cm en dehors de la racine externe de la glande mammaire,
- En dedans : 1 cm en dedans de la racine interne de la glande mammaire.

Figure 14 : Limites du champ TGI sur coupe frontale scanographique



Le complément d'irradiation sur le lit de tumorectomie est délivré, soit par deux faisceaux tangentiels de photons, opposés ou non, en technique DSP ou DSA, ou par un faisceau

direct d'électrons. L'utilisation de faisceaux tangentiels de photons réduits est préconisée dans certains cas (quadrants inférieurs, seins volumineux).

La taille du faisceau et l'énergie des électrons sont fonction des caractéristiques et du siège de la tumeur.

L'étude balistique avec mise en place des faisceaux d'irradiation passe par plusieurs étapes permettant une détermination de l'énergie des photons de haute énergie, entre 4 et 10 MV, le plus couramment. Des énergies plus importantes sont utilisées pour les glandes mammaires de grand volume, avec une pondération appropriée.

Pour optimiser le plan de traitement, et ainsi homogénéiser la distribution des doses dans le ou les volumes cibles, réduire la dose délivrée aux organes à risque et surtout pour éviter les zones de surdosage, des filtres sont utilisés.

L'interposition des filtres en coin, réels ou virtuels, leur sens, leur angulation et leur contribution par rapport à la dose totale sont déterminés sur une représentation graphique des doses résultantes par ordinateur (TPS) sur le plan principal, ainsi que sur les plans parallèles correspondant aux niveaux de coupes.

Figure 15 : Champ TGI sur coupe axiale scanographique

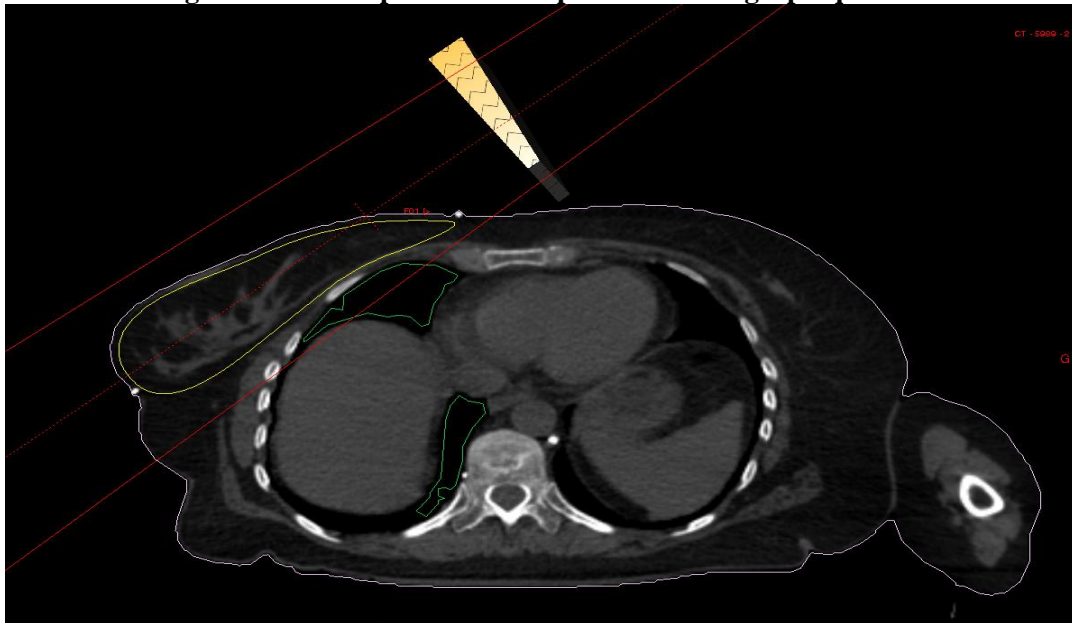


Figure 16 : Champ TGE sur coupe axiale scanographique



- **Validation de la dosimétrie**

La validation de la dosimétrie est faite après lecture et analyse des Histogrammes Dose Volume (HDV) qui représentent la dose reçue par le volume d'un organe.

Les prescriptions de dose sont standardisées (normes ICRU) (*standard, niveau de preuve A, SOR 2001*).

Les volumes cibles, selon les contraintes de doses ICRU [265], doivent recevoir entre 95% et 107% de la dose prescrite et l'hétérogénéité des doses à l'intérieur du volume mammaire ne doit pas dépasser 15 %. La dose minimum au niveau du volume cible ne doit donc pas être inférieure à 95% de la dose de référence (dose prescrite) et la dose maximum ne doit pas être supérieure à 107% de la dose de référence.

La dose totale est calculée à l'intersection des faisceaux, soit au point de l'ICRU de 1978 (International Commission Units and Measurements points 1978) [8].

Concernant les organes à risque, les contraintes de doses sont définies par la SFRO (Guide des procédures de radiothérapie 2007).

Lors d'une planification tridimensionnelle conformationnelle, le volume du poumon homolatéral qui reçoit plus de 20 Gy doit être inférieur à 15% du volume pulmonaire (V20 <15%) et le volume qui reçoit une dose égale ou supérieure à 30 Gy inférieure à 10% (V30 <10%).

En ce qui concerne l'irradiation cardiaque, il est primordial que la dose moyenne et maximale soit la plus faible possible [256]. Les contraintes de doses sont un $V_{35\text{ Gy}} \leq 30\%$, en limitant au maximum le volume de cœur qui reçoit 40 Gy et une épaisseur inférieure à 1 cm [256].

Le foie pourra être un organe à risque dans le cas d'une irradiation du sein droit. La dose de 30 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume du foie ($V_{30} \leq 50\%$).

La validation du plan de traitement est réalisée conjointement par le médecin et le radiophysicien.

Figure 17 : Histogramme Dose Volume (HDV)

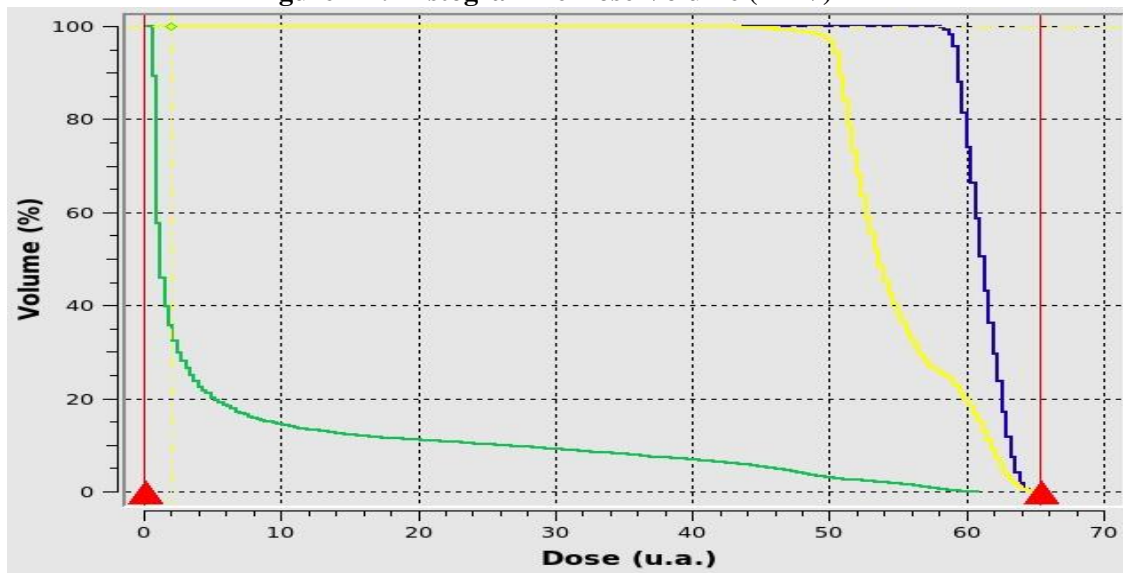


Figure 18 : Doses délivrés aux volumes-cibles

Statistiques				
	1	2	3	4
Structure	Contours externes	Boost	Glande mammaire	Poumon D
Vol. Géom. (cm3)	0.0	38.0	602.3	991.0
Points Aléatoires	0	4736	6998	7668
Dose Min. (u.a.)	0.00	57.46	39.12	0.44
Dose Max. (u.a.)	0.00	64.55	65.40	60.99
Dose Med. (u.a.)	0.00	61.02	53.48	1.09
Dose Moy. (u.a.)	0.00	61.12	54.85	6.60
Ecart Type	0.00	1.39	4.21	13.46
Borne Dose Min. (u.a.)	0.00	0.00	0.00	0.00
Borne Dose Max. (u.a.)	65.40	65.40	65.40	65.40
Vol. sélection (cm3)	0.0	38.0	602.3	990.9
Vol. sélection (%)	0.0	100.0	100.0	100.0
Dose à 95% (u.a.)	0.00	59.08	50.23	
Dose à 2% (u.a.)	0.00	63.86		53.96

La mise en place sous la machine de traitement par l'oncologue-radiothérapeute est l'ultime étape avant de débiter le traitement. Elle permet de vérifier la totalité des paramètres d'irradiation par une imagerie portale de contrôle ou par film en début de traitement pour chaque faisceau.

Un contrôle hebdomadaire par imagerie et une consultation médicale sont recommandés tout au long du traitement.

2. Toxicités de la radiothérapie.

L'ensemble des toxicités est classé à l'aide de l'échelle de toxicité CTCAE v4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0).

a. Toxicités aiguës

Les toxicités aiguës de la radiothérapie surviennent dans les 6 mois qui suivent la fin du traitement et touchent principalement les tissus à renouvellement rapide.

- **Toxicités cutanées**

La toxicité aiguë est essentiellement cutanée sous la forme d'érythème qui survient à partir d'une dose de 25 à 30 Gy, rarement plus sévère à type de desquamation humide ou sèche [1, 266] et n'entraîne qu'exceptionnellement une perte de substance.

Le maximum de dépôt de dose pour les rayonnements de haute énergie est situé à 0.5 cm et 4 cm de la surface cutanée.

Une épithélite exsudative peut survenir au niveau des plis (sillon sous-mammaire et creux axillaire) d'autant plus que le sein est volumineux et ptosé et que la dose prescrite est importante.

Les réactions au niveau du mamelon dépendent des mêmes facteurs.

Cette réaction cutanée peut être aggravée par des lésions cutanées pré existantes (mycoses) ou par l'application de produits cosmétiques.

Un œdème du sein peut apparaître assez tôt en cours d'irradiation. Il est le plus souvent modéré, parfois aggravé par la persistance d'un certain degré d'œdème après la chirurgie du sein.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations concernant la prise en charge de cette toxicité aigüe, que ce soit en situation préventive ou curative [267]. La Biafine® ne semble pas prévenir l'apparition des effets secondaires de la radiothérapie d'après l'étude 97-13 du RTOG [268]. Seule l'étude menée par *Pommier et al.* a montré l'efficacité du *Calendula officinalis* dans la prévention des toxicités de grades 2 et 3 [269]. Récemment, un essai de phase III a mis en doute l'efficacité de l'acide hyaluronique sous forme de crème en traitement curatif des radioépithelites de grades 1 et 2 [270].

- **Toxicités digestives**

Lors de l'irradiation de la chaîne mammaire interne et du sus-claviculaire, la patiente peut se plaindre d'une dysphagie, généralement aux solides. Cet effet survient au bout de 2 à 3 semaines de traitement et dure quelques jours.

Un pansement œsophagien combiné à un anesthésique local et un antalgique léger sera efficace.

- **Toxicités pulmonaires**

La pneumopathie radique est une complication rare de l'irradiation des cancers du sein.

Les principaux symptômes sont la survenue de symptômes respiratoires tels que la toux, la fièvre, la dyspnée, dans un délai de 1 à 6 mois après la fin de l'irradiation (en moyenne 3 mois), avec l'apparition à la radiographie pulmonaire et/ou au scanner thoracique de condensations parenchymateuses avec un aspect en verre dépoli dans le territoire pulmonaire irradié.

Le diagnostic de pneumopathie radique est un diagnostic d'élimination, et le traitement repose sur la corticothérapie.

b. Toxicités tardives

- **Facteurs de risque de survenue d'effets secondaires tardifs**

Différents facteurs sont impliqués dans la genèse de ces complications tardives radio-induites.

Ils sont soit dépendants du patient (génétiques, en cas de déficit de réparation de l'ADN [271-272] ou peuvent être liés à des comorbidités préexistantes telles que l'obésité, les

anomalies de la vascularisation (hypertension artérielle, diabète) ou maladies du collagène, et enfin l'âge de la patiente.

Il existe également des facteurs de risque liés au traitement, tels que les modalités de l'irradiation (dose totale, dose par fraction, volume traité [273-277], les antécédents de chirurgie, et l'association concomitante de chimiothérapie ou hormonothérapie [278-280].

- **Toxicité cutanée et sous-cutanée**

La toxicité cutanée et sous-cutanée est de type télangiectasies, hyperpigmentation ou dépigmentation.

Les facteurs de risque sont essentiellement une dose totale et des doses par fraction élevées dans un large volume mammaire.

Elle peut se manifester par de la fibrose sous-cutanée et/ou graisseuse, pouvant aller de la simple induration du lit de tumorectomie à une rétraction de la glande mammaire.

Le taux d'incidence de cette fibrose radio-induite dépend essentiellement du degré d'hétérogénéité au niveau du volume mammaire, allant de 6% chez les patientes ayant un faible volume mammaire à 39% chez les patients ayant un volume mammaire important [281].

Des déformations et des rétractions du sein peuvent survenir plusieurs années après le traitement, entraînant d'une part un préjudice esthétique et d'autre part un préjudice fonctionnel avec un sein déformé et douloureux.

Les télangiectasies surviennent après une toxicité cutanée sévère telle que la desquamation exsudative et sont très souvent localisées dans le sillon sous-mammaire [266].

La radiothérapie peut favoriser la survenue de cytotéatonecrose (15-25%) en induisant des lésions des petits vaisseaux avec occlusion de la lumière centrale et induire ainsi des lésions ischémiques des tissus avoisinants. Cependant, la survenue de cytotéatonecrose est multifactorielle, associant le traumatisme chirurgical et la radiothérapie [282].

- **Toxicité cardiovasculaire**

La toxicité cardiovasculaire survient essentiellement après irradiation des cancers du sein gauche [283].

Cette toxicité se manifeste par divers symptômes : péricardite chronique obstructive, myocardite, atteinte coronarienne, valvulopathies, troubles de la conduction et survient dans un délai médian de 10-15 ans [284].

La méta-analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) a rapporté que l'excès de mortalité cardiaque secondaire à la radiothérapie est estimé à 4% après un recul de plus de 15 ans. Toutefois, cette estimation a été faite chez des patientes traitées dans les années 1980 avec des techniques d'irradiation qui sont de nos jours dépassées [186].

Cet excès de mortalité cardiaque sera probablement inférieur grâce à l'avènement des nouvelles technologies (RTCT 3D, IMRT) [285].

La toxicité cardiaque est directement liée au volume cardiaque irradié, à la dose délivrée, à la technique de traitement, à l'énergie et à l'association de chimiothérapie [256].

- **Toxicité pulmonaire**

La toxicité pulmonaire, sous forme de fibrose qui apparaît 6 mois à 24 mois après le traitement s'accompagne d'une réduction limitée mais irréversible de la fonction respiratoire [286]. L'incidence varie de 9 à 30% avec, comme principaux facteurs favorisants, la fonction respiratoire avant la radiothérapie, le territoire pulmonaire irradié et l'antécédent de chimiothérapie [287-288]. Le volume pulmonaire peut être réduit de façon importante par une technique adaptée à la morphologie de la patiente par la technique de modulation d'intensité avec ou sans collimateur multilames [289].

- **Autres toxicités**

La complication la plus fréquente de l'irradiation de l'aire axillaire est le lymphœdème du bras, qui survient toutefois dans moins de 8% des cas.

Cet œdème est majoré après association chirurgie/radiothérapie axillaire [290-291] mais son taux de survenue est moindre en cas de biopsie ganglionnaire par rapport au curage ganglionnaire.

Une autre complication est la plexite brachiale. La plexite radique est une complication possible de l'irradiation axillaire et sus-claviculaire. Elle peut se traduire par différents symptômes : troubles sensitifs isolés, association de troubles sensitifs et d'un déficit moteur, voire monoplégie brachiale (< 0,1%) [292]. Ces complications ne se voient que

pour des doses supérieures à 50 Gy et le plus souvent en cas de problèmes techniques (recoupes de champs).

- **Cancers secondaires**

L'incidence des cancers radio-induits est rarissime (<2/1000) et se caractérise par l'apparition d'un nouveau cancer de type histologique différent du cancer primitif dans les territoires irradiés.

La dernière méta-analyse d'Oxford de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) a montré une augmentation du risque de second cancer après radiothérapie, avec une augmentation de l'incidence des cancers controlatéraux (rapport de risque annuel [RRA]= 1,18 ; $p=0,002$), mais aussi des cancers du poumon (RRA= 1,61 ; $p=0,0007$), de cancer de l'œsophage (RRA= 2,06 ; $p=0,05$), de sarcome des tissus mous (RRA= 2,34 ; $p=0,03$), de leucémies (RRA= 1,71 ; $p= 0,04$) [147, 186, 293].

Tableau 16: Risques de toxicité à long terme de la radiothérapie (méta-analyse d'Oxford 2000)

	Rapport de Risque Annuel	p
Cancer controlatéral (1er évènement)	1,18	0,002
Incidence de deuxièmes cancers	1,20	0,001
Cancers du poumon	1,61	0,0007
Cancers de l'œsophage	2,06	0,05
Sarcomes	2,34	0,03
Leucémies	1,71	0,04
Mortalité non liée au cancer du sein	1,12	0,001
Mortalité par maladies cardiovasculaires	1,25	0,00003

III. ETUDE RETROSPECTIVE

A. INTRODUCTION

Il a été mis en évidence précédemment l'intérêt du complément d'irradiation du lit tumoral, et en particulier de la précision de ce volume d'irradiation, d'autant plus que la tendance actuelle est à l'augmentation des doses voire même à l'irradiation du lit tumoral seul.

Les recommandations concernant les indications de la radiothérapie externe du lit tumoral en cas de chirurgie conservatrice sont à l'heure actuelle bien définies, mais celles sur les doses et les volumes-cibles restent imprécis.

Le travail de délimitation du volume de surimpression du lit tumoral par le radiothérapeute est donc souvent difficile. Il a été mis en évidence, dans les études, une grande variabilité dans les volumes contourés entre les différents oncologues-radiothérapeutes, notamment pour la délimitation du lit tumoral avec une déviation standard atteignant 49% [294].

Les doses et les volumes cibles dans le cadre d'une radiothérapie de la glande mammaire et du lit tumoral restent donc variables d'un médecin radiothérapeute à un autre, pourtant il est important d'homogénéiser au maximum la planification du traitement.

Le but de ce travail est donc d'améliorer la prise en charge en radiothérapie des patientes ayant un cancer du sein et bénéficiant d'un traitement conservateur, en optimisant et en uniformisant autant que possible le traitement par radiothérapie externe, et en particulier le volume de surimpression du lit tumoral ou « boost ».

L'objectif primaire est donc de faire un état des lieux sur la prise en charge en 2010 des patientes au CHU de Limoges et en particulier dans le service de Radiothérapie.

L'objectif secondaire est la rédaction d'une procédure destinée aux différents spécialistes intervenant dans la prise en charge des patientes qui vont bénéficier d'un traitement conservateur pour un cancer du sein.

B. MATERIELS ET METHODES

La première partie de ce travail est une étude descriptive, rétrospective, concernant les patientes traitées par radiothérapie externe dans le cadre d'un traitement conservateur d'un cancer du sein dans le service de Radiothérapie du CHU de Limoges.

Cette étude a été réalisée sur une période allant du 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2010. Au total, 134 patientes ont bénéficié, après chirurgie conservatrice pour une néoplasie mammaire, d'un traitement par radiothérapie externe au niveau de la glande mammaire avec surimpression du lit tumoral avec ou sans irradiation ganglionnaire associée.

La seconde partie du travail est une étude de sous-groupe réalisée à partir d'une population de patientes sélectionnées dans le groupe initial. Ce travail a consisté à faire délimiter le volume de surimpression tumorale par deux onco-radiothérapeutes du service de Radiothérapie du CHU de Limoges avec pour objectif de comparer les variations de contourage du volume de surimpression, dans le cas où des clips chirurgicaux sont présents et dans le cas contraire.

1. Description des données recueillies et analysées

Les différentes données concernant les caractéristiques des patientes et du cancer du sein, la chirurgie, les traitements adjuvants et en particulier la radiothérapie ont été recueillies.

Pour chaque patiente, il a été noté :

- **les données cliniques :**

Nom de la patiente, date de naissance, date de diagnostic, côté du sein, quadrant concerné.

- **les données chirurgicales :**

Le lieu de la chirurgie (CHU Limoges ou autre), le type de chirurgie (incision directe, indirecte, oncoplastie), la réalisation de recoupes systématiques, la pose de clips chirurgicaux (description dans le compte-rendu, nombre de clips, position des clips), la réalisation d'un remodelage glandulaire, la nécessité d'une reprise chirurgicale pour limites non saines.

- **les données anatomo-pathologiques :**

L'histologie, la classification TNM post opératoire (pT et pN), la taille tumorale de la composante infiltrante en mm, le volume de la composante infiltrante en cm³, l'existence d'une composante in situ associée, le volume de la pièce opératoire en cm³.

- **les données concernant la radiothérapie adjuvante :**

Le nom du radiothérapeute référent, la dose totale et la dose du boost en Gray (Gy), le nombre de clips et la position des clips sur la scanner dosimétrique, le volume du boost en cm³, les dimensions du champ d'irradiation en mm.

- **les données concernant les autres traitements adjuvants :**

La prescription d'une chimiothérapie, d'une hormonothérapie, d'un traitement par trastuzumab.

Concernant l'étude de sous-groupe, il s'agissait de trois patientes avec des clips (5 clips) et de deux patientes qui n'avaient pas de clips chirurgicaux sur le scanner dosimétrique.

Les patientes 1, 2 et 3 avaient donc sur le scanner dosimétrique cinq clips en place dans la cavité opératoire, situés au niveau du pectoral et des berges de la cavité.

Pour les patientes 4 et 5, il n'a pas été retrouvé de clips sur le scanner. Ces deux patientes ont donc, lors de la réalisation du scanner dosimétrique le jour du centrage, eu un repérage clinique du lit tumoral avec la mise en place de fils radio-opaques, repérant la cavité opératoire définie par la palpation et la cicatrice. De plus, les données concernant les examens radiologiques pré-opératoires ont été rendus disponibles (mammographie, échographie et IRM mammaire dans les deux cas).

Un protocole de contourage a été remis et recommandait :

- la création d'un premier volume, appelé CTV lit tumoral, délinéé à partir des données disponibles pour chaque patiente, et des clips disponibles sur le scanner, ou des repères cliniques visualisés sur les coupes scanner et des données radiologiques,
- une expansion automatique de 10 mm autour du CTV dans toutes les directions pour créer le PTV lit tumoral.

Les volumes délinéés ont été nommés CTV RT1 et PTV RT1 (pour CTV et PTV du radiothérapeute N°1) et CTV RT2 et PTV RT2 (pour CTV et PTV du radiothérapeute N°2).

Les volumes ainsi délinéés ont pu être comparés entre eux et au volume déjà existant sur le scanner dosimétrique, appelé PTV de référence.

2. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies et enregistrées dans un tableur Excel. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 2.10.1). Les variables quantitatives

sont exprimées en nombre, moyenne ou médiane, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage. Les moyennes des différents paramètres étudiés ont été comparées au moyen de tests T de Student et les proportions au moyen de tests du Chi². Pour étudier les relations entre deux variables quantitatives, nous avons utilisé un test de nullité de la corrélation de Pearson, lorsqu'il s'agissait d'examiner la relation entre une variable quantitative et une variable qualitative binaire, nous avons effectué un test T de Student. Le seuil de significativité retenu pour chaque analyse a été fixé à 5%.

C. RESULTATS

1. Première partie : Etude rétrospective

Au total, 134 patientes ont été prises en charge dans le service Radiothérapie du CHU de Limoges au cours de l'année 2010. Toutes ont bénéficié d'un traitement par radiothérapie externe de la glande mammaire en totalité avec surimpression au niveau du lit tumoral après chirurgie conservatrice.

L'analyse statistique a concerné 136 variables puisque deux patientes ont été prises en charge pour un cancer du sein bilatéral.

L'âge médian de ces patientes au moment du diagnostic était de 57 ans (28-84).

Concernant les **données cliniques** des patientes, les caractéristiques des patientes sont résumées dans le tableau n°16.

La plupart ont donc été prises en charge pour une néoplasie mammaire gauche (72 patientes), et les tumeurs sont principalement situées dans les quadrants supérieurs (68% des patientes : QSE 42%, QSI 16% et UQS 10%).

Tableau 17: Caractéristiques cliniques des patientes (n=134)

	Nombre de patientes	%
Néoplasie mammaire Gauche	72	53
Néoplasie mammaire Droite	64	47
Quadrant supéro-externe	57	42
Quadrant inféro-externe	13	10
Quadrant supéro-interne	22	16
Quadrant inféro-interne	8	6
Union des quadrants externes	13	10
Union des quadrants internes	10	6
Union des quadrants supérieurs	13	10

Concernant la **chirurgie**, la plupart des patientes ont été prises en charge au CHU Limoges (71% soit 97 patientes).

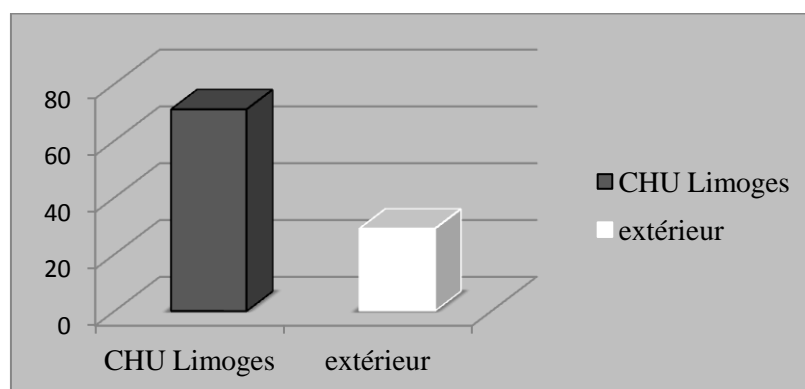


Figure 19: Lieu de la prise en charge chirurgicale (n=134)

Seules les données des compte-rendus opératoires des patientes opérées au CHU ont été analysées, ce qui concerne 97 patientes.

Le type de chirurgie le plus fréquemment réalisé était une incision cutanée par abord direct (59% des patientes) ; 40% des patientes ont eu une incision indirecte péri-aréolaire et 41% au total ont donc bénéficié de techniques d'oncoplastie.

Un remodelage glandulaire a été effectué dans 63% des cas.

Dans 68% des compte-rendus opératoires analysés, la mise en place de clips chirurgicaux n'était pas décrite.

Dans 32% des cas (soit chez 31 patientes), la pose de clips était précisée dans le compte-rendu opératoire. Chez ces patientes, un nombre moyen de 2,654 clips (1-4) a été posé.

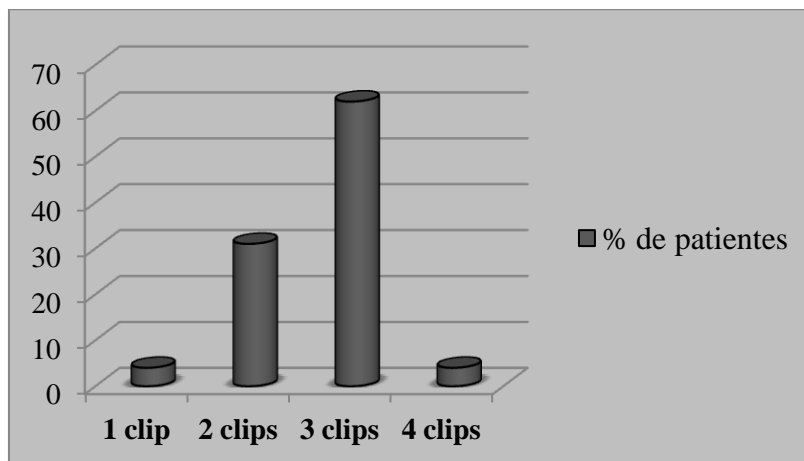


Figure 20: Nombre de clips posés (n=97)

Des recoupes systématiques ont été réalisées chez 51% des patientes et 12% des patientes ont bénéficié d'une reprise chirurgicale pour marges non saines.

Concernant les **données anatomo-pathologiques**, l'histologie la plus fréquemment rencontrée était le carcinome canalaire infiltrant (CCI).

Chez 5 patientes (4%), il s'agissait d'un carcinome in situ (intra-canalaire de haut grade ou grade intermédiaire avec nécrose).

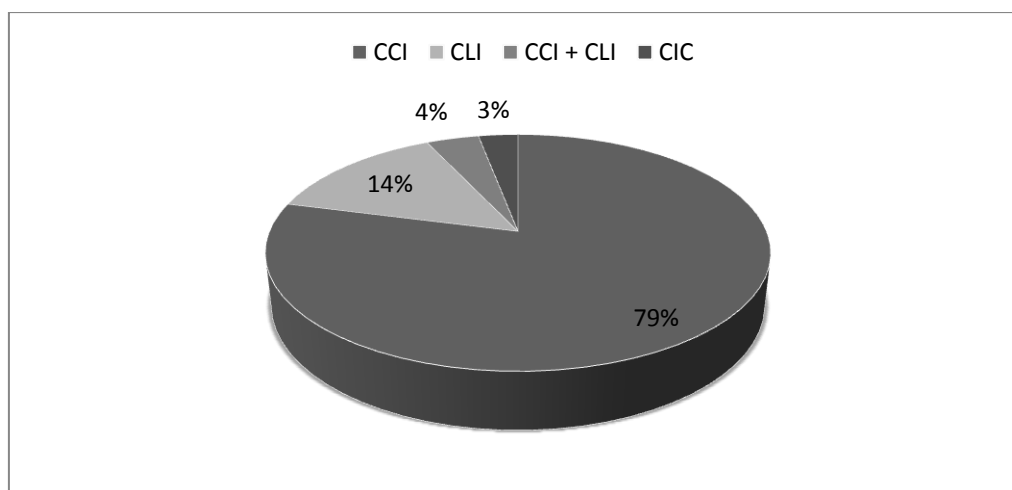


Figure 21 : Histologie (n=136)

Quant à la classification TNM, toutes les patientes avaient un cancer du sein traité par chirurgie conservatrice et n'étaient donc pas métastatiques (M0).

Sur les 136 variables étudiées, 61% des tumeurs étaient classées pT1.

76% des patientes n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire axillaire et était classées pN0.

Tableau 18: Classification TNM de la tumeur (T) (n=136)

Classification Tumeur (T)	Nombre de patientes	%
Tis	5	4
T1a	4	3
T1b	35	26
T1c	39	29
T1 (non précisé)	4	3
T2	49	35

Les données histologiques concernant la pièce opératoire sont rapportées dans le tableau ci-dessous (taille du carcinome infiltrant, volume du carcinome infiltrant, et volume de la pièce opératoire).

Tableau 19: Données histologiques

	Nombre de données analysées	moyenne	médiane	minimum	maximum
Taille infiltrant (mm)	126	18,18	17,5	3	45
Volume infiltrant (cm³)	126	7,378	3,3	0,027	91,125
Volume pièce opératoire (cm³)	91	116,6	72	9	1218

La présence d'une composante in situ associée a été retrouvée dans 56% des cas (chez 66 patientes sur 118 données disponibles).

Concernant les **traitements adjuvants**, sur les 134 patientes, 54% des patientes ont reçu de la chimiothérapie et 8% d'entre elles (soit 11 patientes) ont été traitées par chimiothérapie néoadjuvante.

Une hormonothérapie a été indiquée dans 84% des cas (pour les 114 patientes dont les récepteurs hormonaux étaient positifs) et un traitement par trasztuzumab a été réalisé chez 9% des patientes (12 d'entre elles) ayant une tumeur surexprimant HER2.

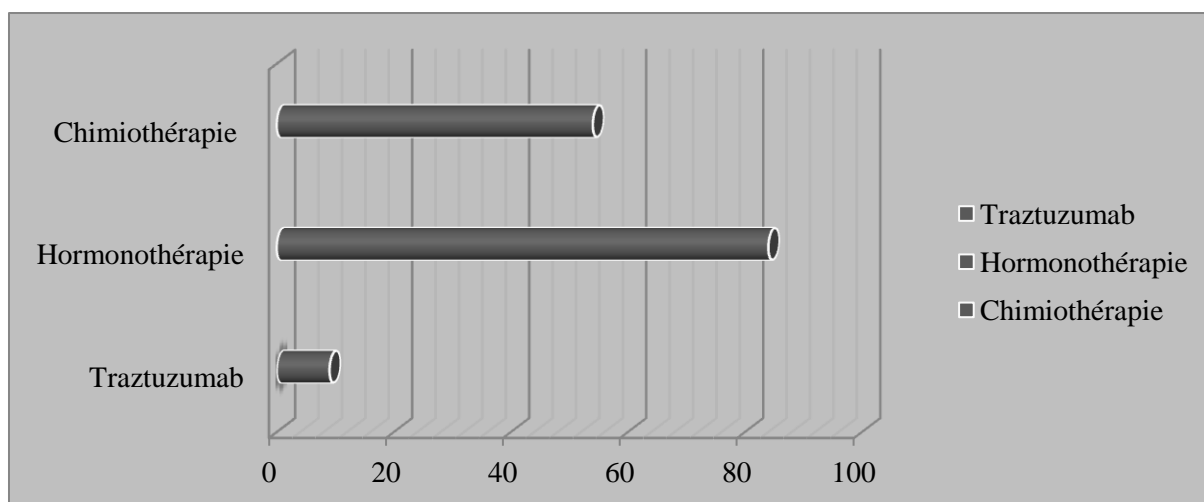


Figure 22: Données concernant les traitements adjuvants reçus (n=134)

Concernant la **radiothérapie externe**, la dose reçue au niveau de la glande mammaire en totalité était de 50 Gy pour les patientes qui ont eu un fractionnement classique à 2 Gy par séance (soit 133 patientes sur 134).

Une patiente a donc reçu un traitement hypofractionné (dose totale 30 Gy en 5 fractions hebdomadaires de 6 Gy chacune) au niveau du sein en totalité (patiente âgée de 81 ans).

Concernant la dose reçue au niveau du lit tumoral, la dose moyenne de surimpression était de 12 Gy (6-16) et 32% des patientes (soit 46 sur 134) ont reçu une dose de 16 Gy au niveau du lit tumoral.

Tableau 20: Données concernant la dose du boost (n=136)

Dose du boost (Gy)	Nombre	%
6	1	1
8	5	4
10	80	59
12	1	1
14	6	4
16	43	32

Les patientes qui ont reçu 16 Gy avaient toutes un âge inférieur à 65 ans.

La majorité des patientes ont donc reçu une dose de 10 Gy pour le boost (59% des 134 patientes).

Sur le scanner dosimétrique (136 variables), des clips chirurgicaux étaient présents dans 63% des cas.

Le nombre moyen de clips par patiente sur le scanner différait en cas de prise en charge chirurgicale sur le CHU ou à l'extérieur.

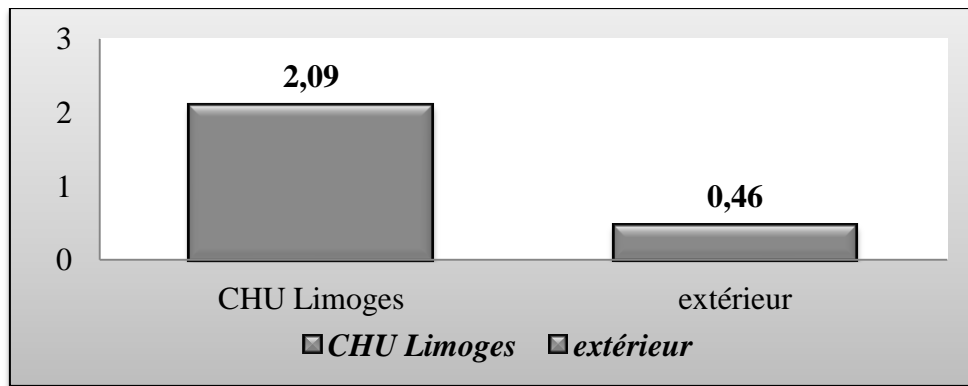


Figure 23: Nombre moyen de clips posés en fonction du lieu de prise en charge (n=136)

Le nombre moyen de clips par patiente quelque soit le lieu de la chirurgie était de 1,625 (0-5) et le nombre le plus fréquent de clips était de 2 ou 3 (43% des patientes).

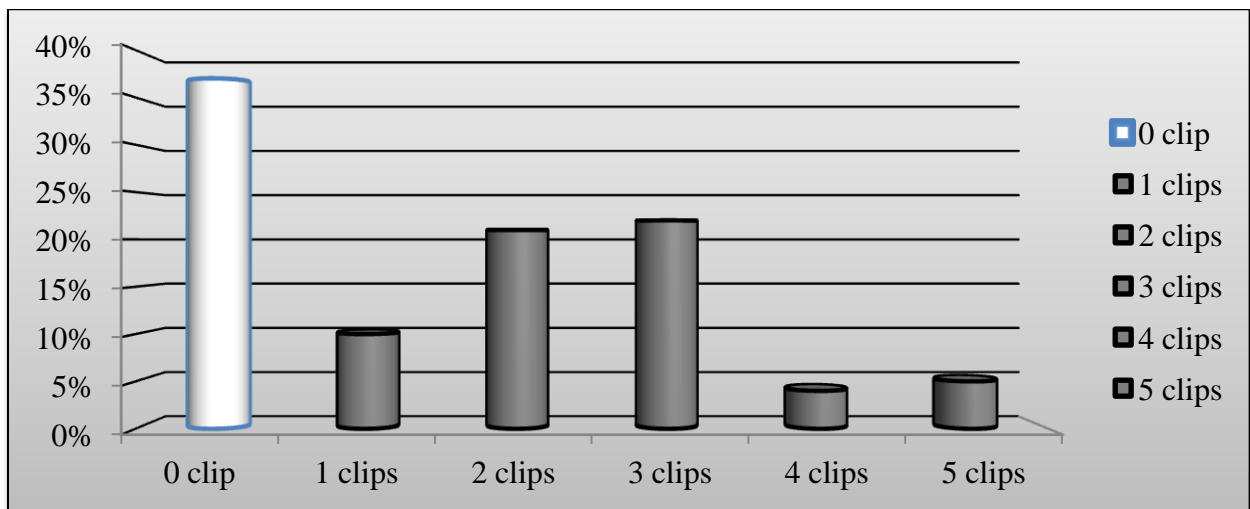


Figure 24: Nombre moyen de clips et répartition entre les patientes (n=136)

Quand les clips étaient présents (sur 86 scanners dosimétriques), la localisation des clips la plus fréquente était au niveau du muscle pectoral (95% des cas).

Dans 31% des cas, des clips sur les berges de la cavité d'exérèse chirurgicale étaient associés au clip sur le pectoral. Dans les cas restants (5% des cas), il s'agissait de clips au niveau des berges ou au centre de la cavité.

Concernant les volumes d'irradiation et dimensions du champ, les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 21: Données concernant les volumes traités (n=136)

	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
Volume du boost en cm³	35,81	26,350	1,01	199,53
Dimension du champ d'irradiation (plus grande dimension) en mm	59,9	59,50	38	106
Dimension du champ d'irradiation (plus petite dimension) en mm	51,26	50	33	85

Nous avons ensuite comparé les données afin de mettre en évidence une relation entre le nombre de clips présents dans la cavité d'exérèse chirurgicale et les données concernant l'irradiation du boost (volume d'irradiation, dimensions du champ).

Il a donc été recherché une relation entre le volume de l'infiltrant et le volume de la pièce opératoire, puis entre ce dernier et le volume du boost, en fonction du nombre de clips chirurgicaux présents.

Tableau 22: Résultats des tests de corrélation

Variables	Corrélation r	p-value
Volume infiltrant et volume de pièce opératoire	0,4877	1.434e-06
Volume de la pièce opératoire et volume du boost	0,3534	0.0005887
Taille infiltrant et dimensions champ d'irradiation	0,2624	0.002984
Volume du boost et nombre de clips	-0.0738	0,3931 (NS)

Les variables « volume de l'infiltrant » et « volume de la pièce opératoire » sont significativement corrélées de manière positive, de même que les variables « volume de la pièce opératoire » et « volume de boost », ainsi que les variables « taille de l'infiltrant » et

« dimensions du champ d'irradiation ». Toutes ces corrélations sont statistiquement significatives au seuil de 5%.

En revanche, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre les variables « volume de boost » et « nombre de clips sur scanner ».

2. Deuxième partie : Etude de sous-groupe

a. Données concernant les patientes sélectionnées

Les patientes sélectionnées dans la population de l'étude étaient donc au nombre de cinq (trois patientes avec cinq clips chirurgicaux sur le scanner dosimétrique et deux patientes sans clips). Parmi les patientes avec des clips, le volume mammaire était le principal critère les différenciant.

Tableau 23: Caractéristiques cliniques des patientes

Patiente	Age au diagnostic	Côté du cancer	Quadrant concerné	Volume du sein (cm ³)
1	55	Droit	QSE	600
2	66	gauche	QSE	333
3	57	droit	UQI	1237
4	58	droit	QIE	815
5	49	droit	QSE	996

Tableau 24: Données histologiques des patientes

Patiente	Histologie	Taille infiltrant (mm)	in situ associé	T	N	Volume pièce opératoire (cm ³)
1	CCI	15	oui	T1c	0	17,5
2	CCI	12	non	T1c	0	60
3	CCI	4	oui	T1a	0	67,5
4	CCI	15	oui	T1c	0	72
5	CLI	7	oui	T1b	0	144

Tableau 25: Données chirurgicales des patientes

Patiente	Type d'incision	Remodelage	Recoupes systématiques	Recoupes pour limites saines
1	directe	oui	non	non
2	directe	oui	oui	non
3	directe	oui	oui	non
4	directe	oui	non	non
5	directe	oui	non	non

b. Contourages réalisés

- Patiente N°1

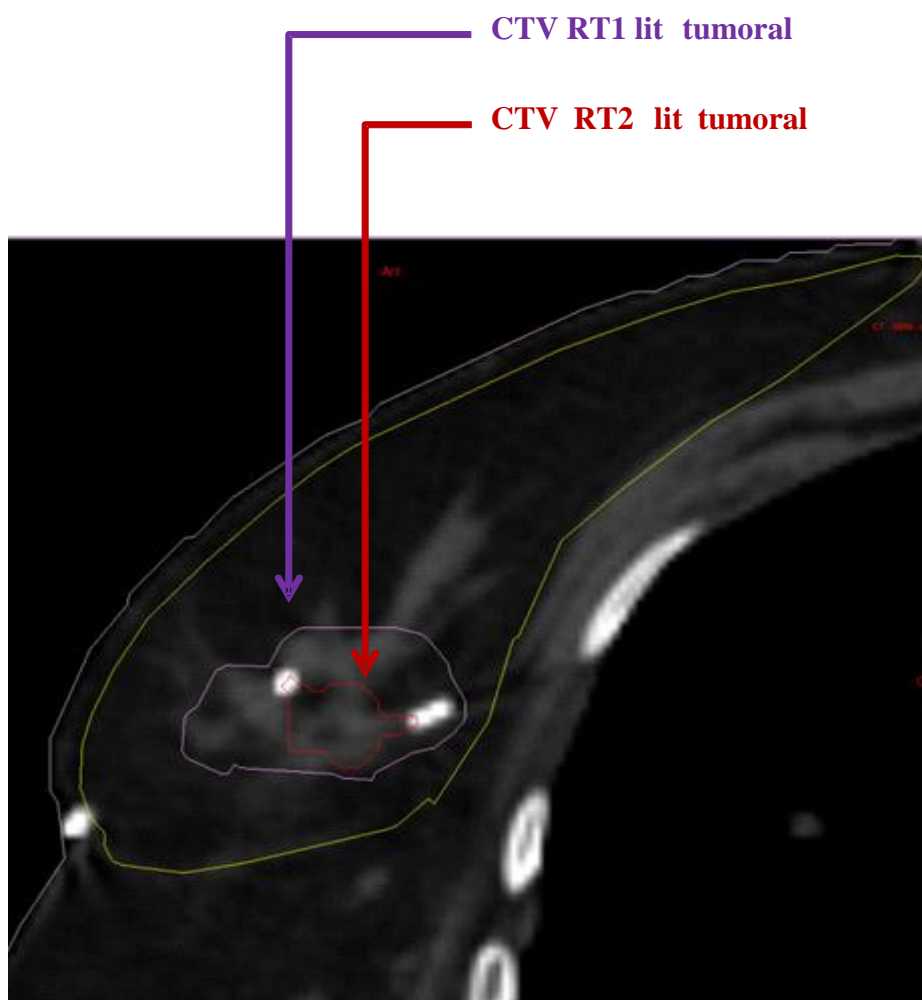


Figure 25 : Contours du CTV lit tumoral sur coupe axiale scanographique (patiente n°1)

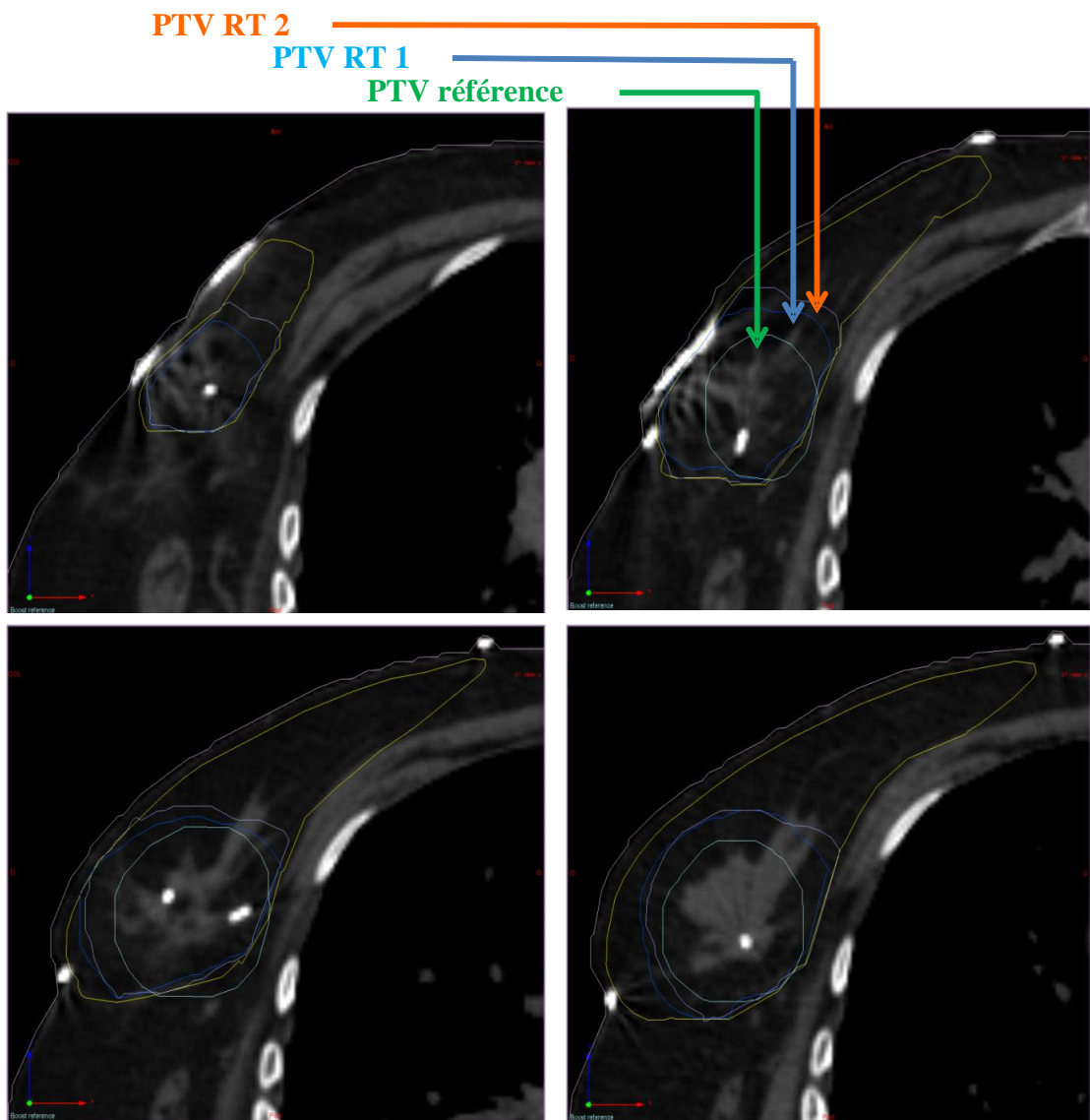


Figure 26 : Contours du PTV lit tumoral sur coupe axiale scanographique (patiente n°1)

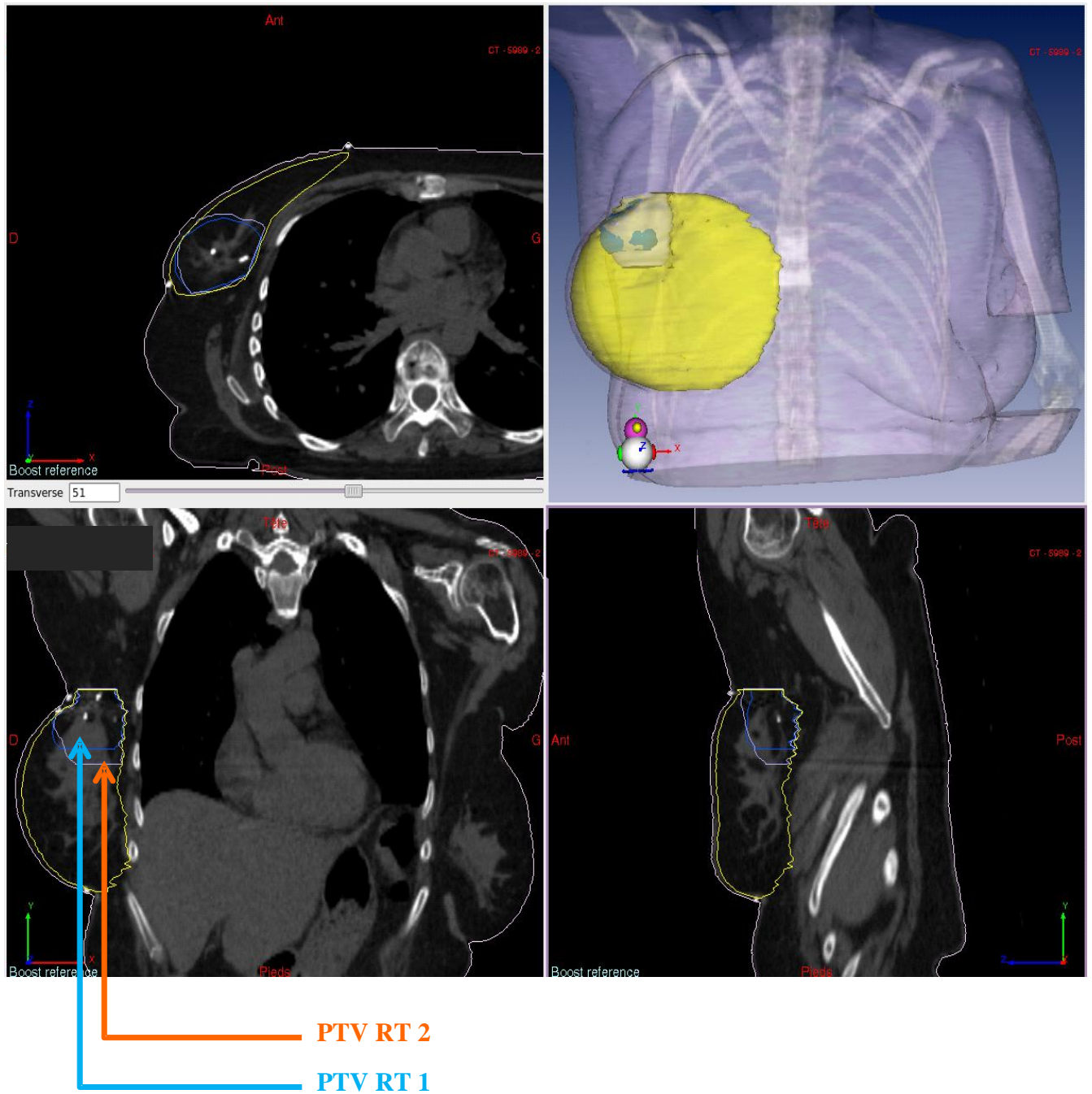


Figure 27 : Visualisation des PTV RT1 et PTV RT2 en coupes scanographiques axiale (en haut à gauche), sagittale et coronale (en bas) et en reconstruction en trois dimensions (en haut à droite) (patiente n°1)

- Patiente N°2

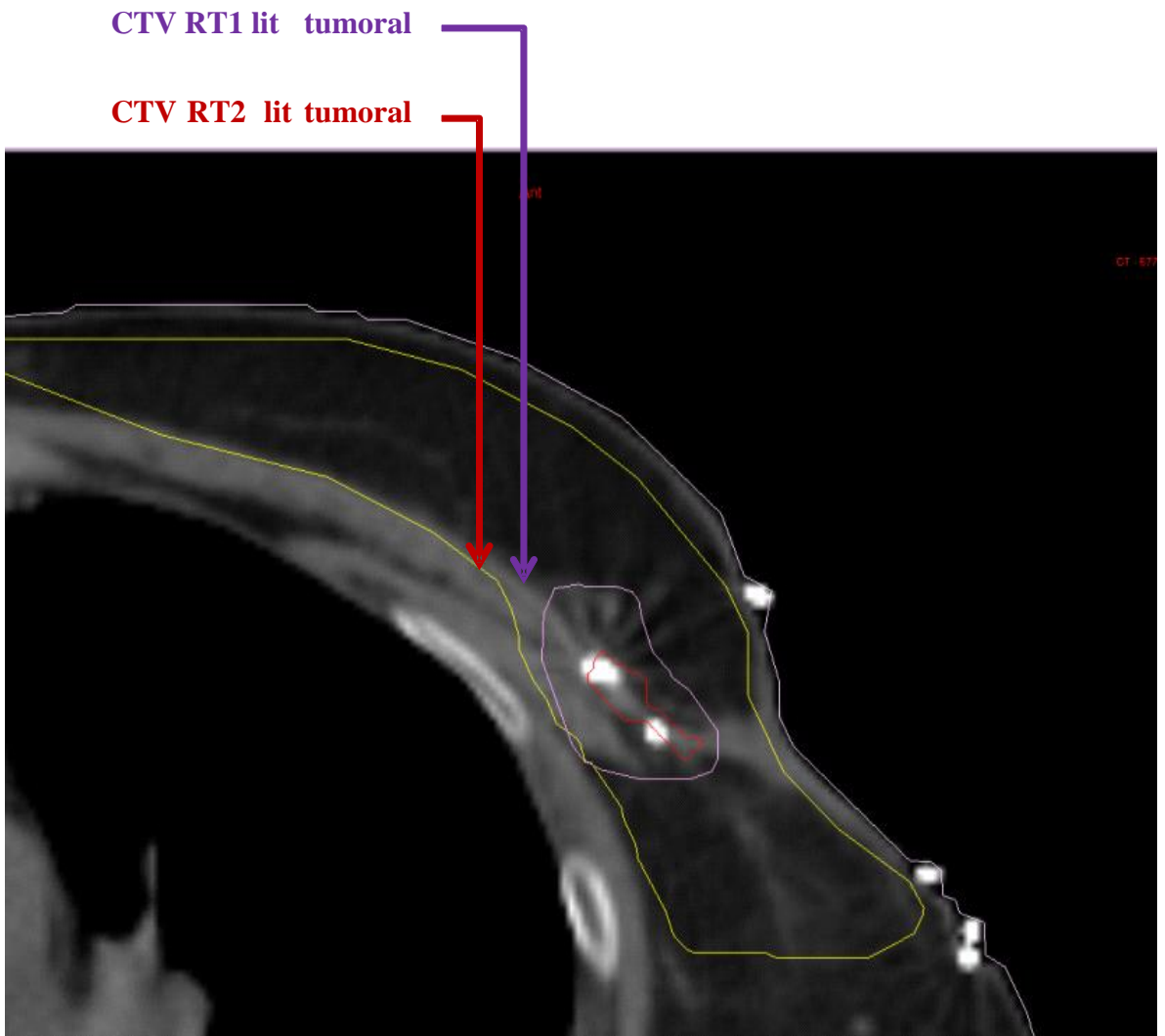


Figure 28 : Contours du CTV lit tumoral (patiente n°2)

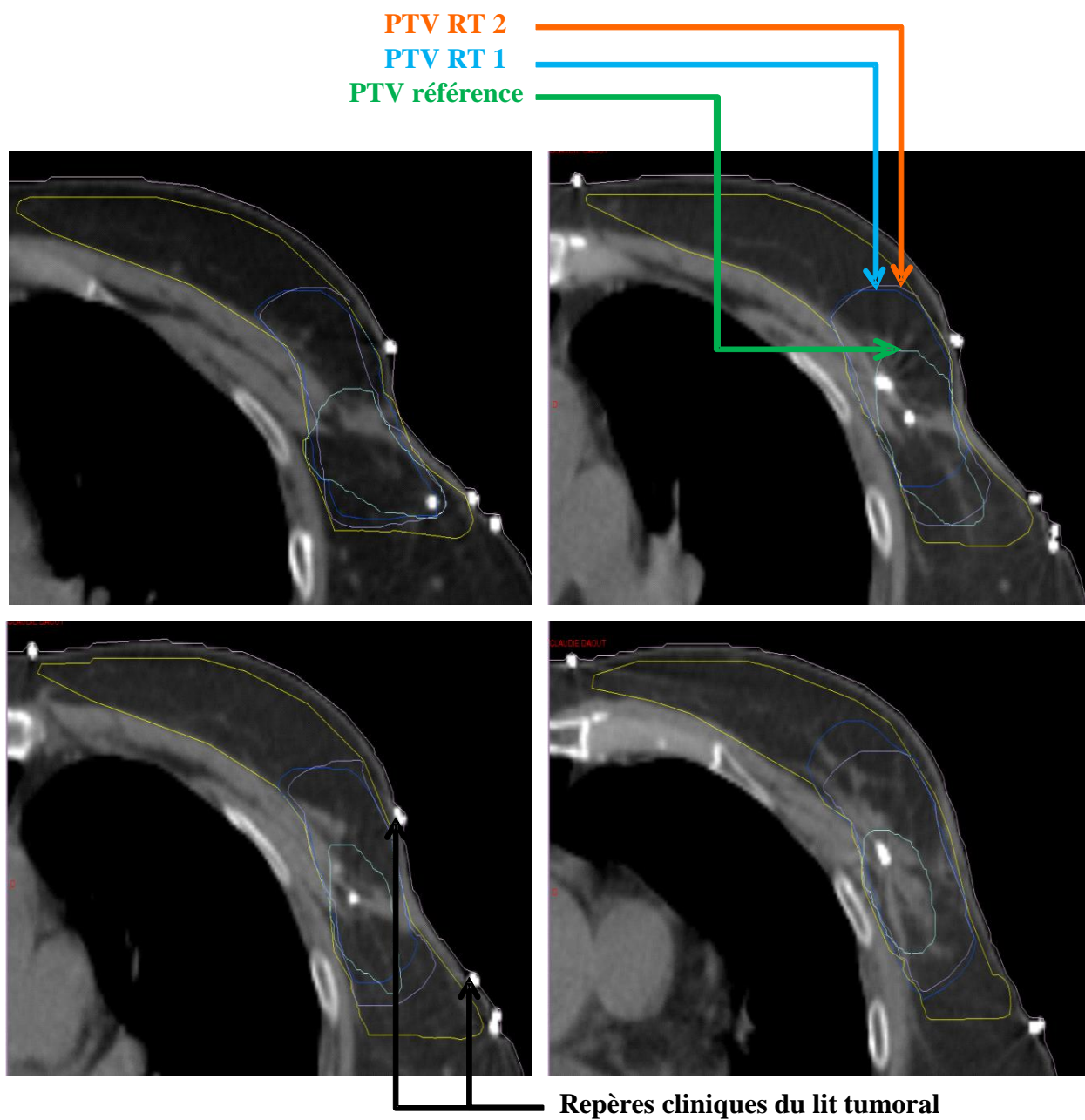


Figure 29 : Contours du PTV lit tumoral sur coupe axiale scanographique (patiente n°2)

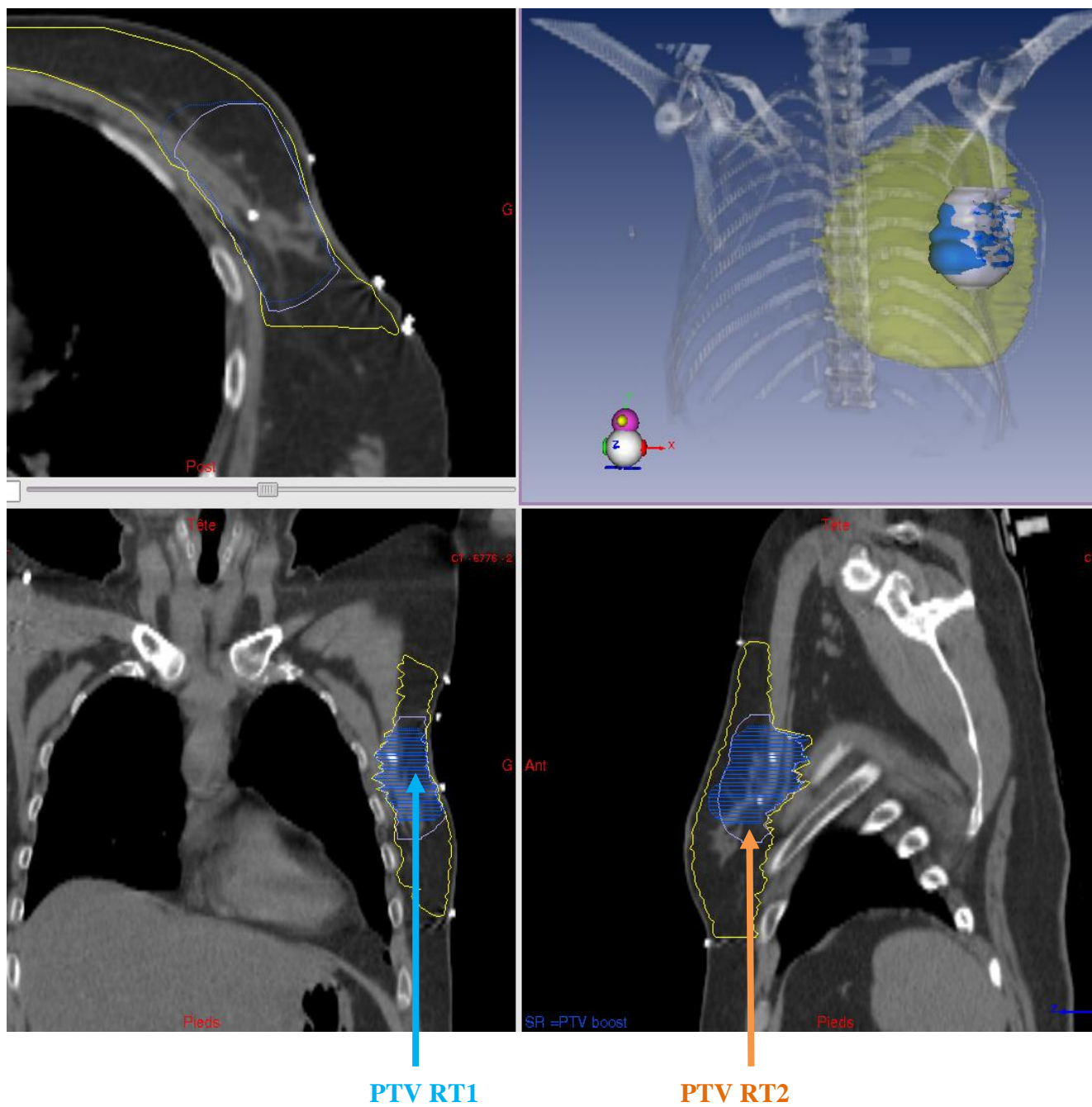


Figure 30 : Visualisation des PTV RT1 et PTV RT2 en coupes scanographiques axiale (en haut à gauche), sagittale et coronale (en bas) et en reconstruction en trois dimensions (3D) (en haut à droite) (patiente n°2)

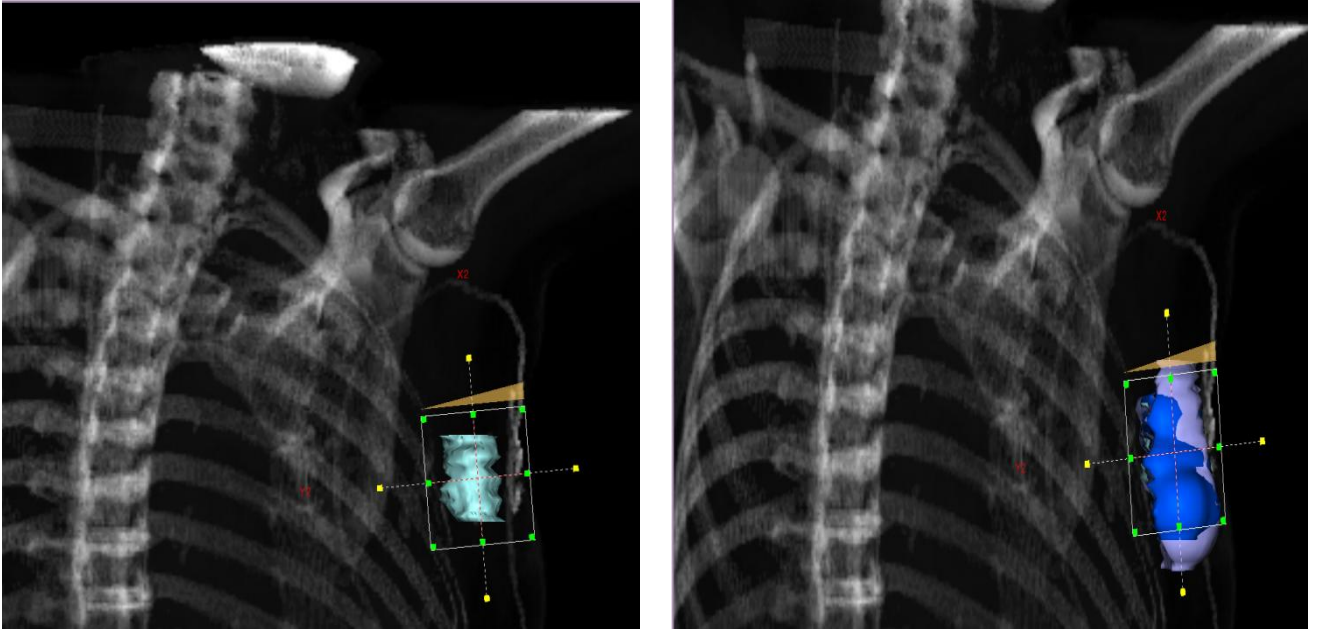


Figure 31 : Projection du champ d'irradiation du faisceau TGI réduit. PTV référence et champ initial à gauche et PTV RT1 (bleu) et RT2 (en violet) à droite (patiente n°2)

- Patiente N°3

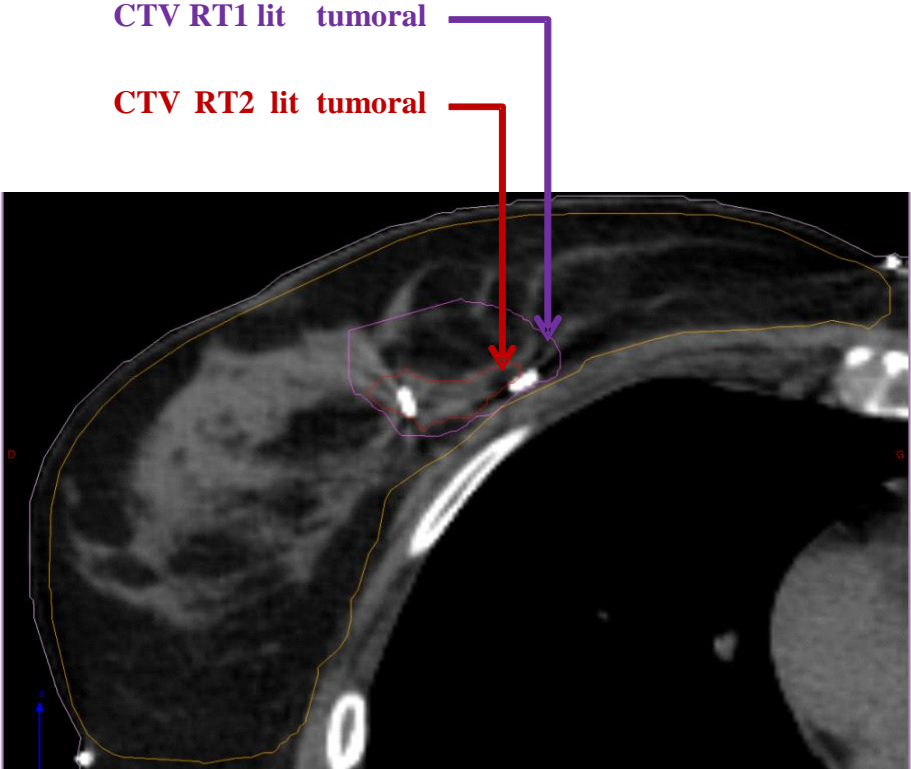


Figure 32 : Contours du CTV lit tumoral sur coupe axiale scanographique (patiente n°3)

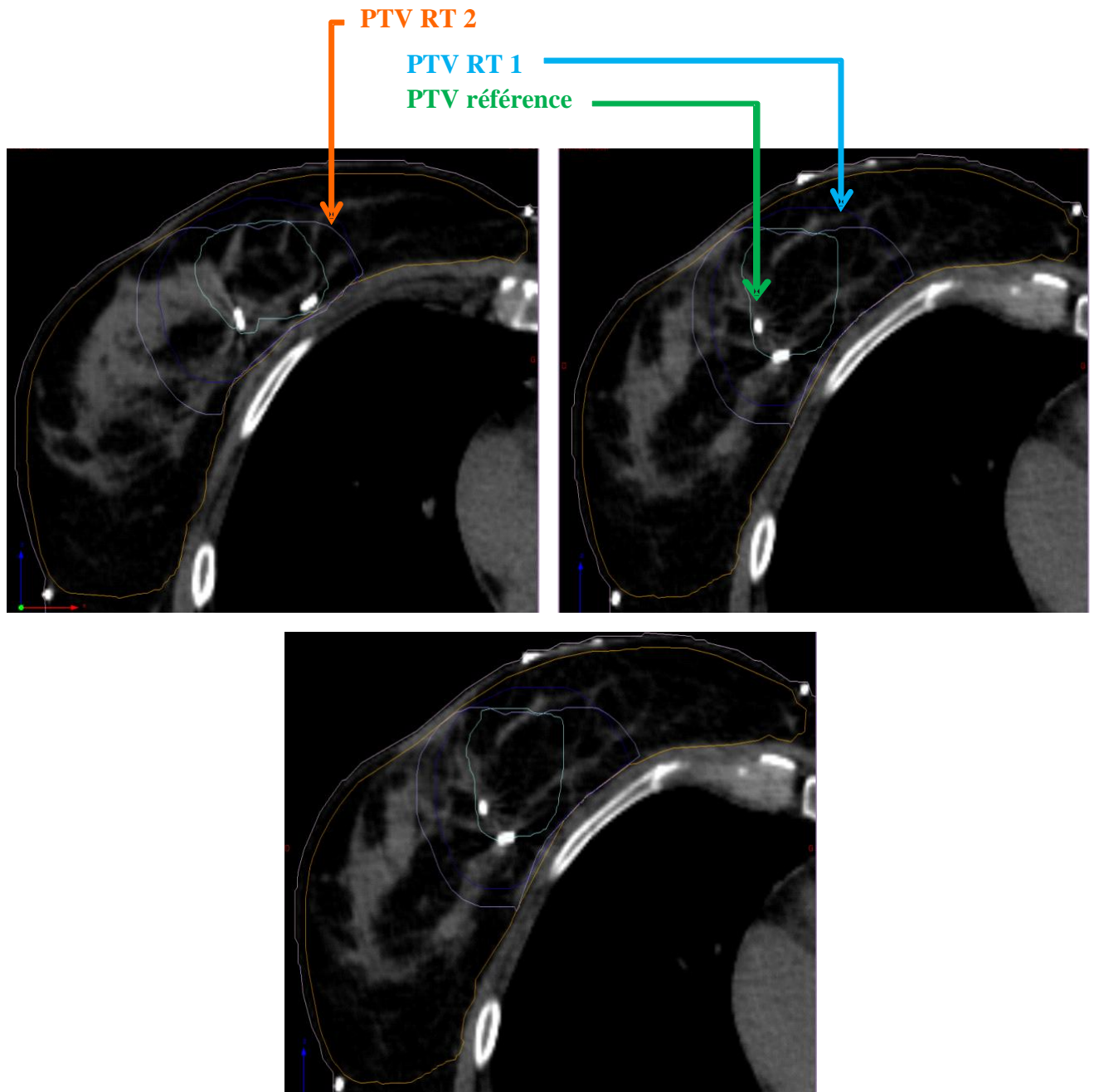


Figure 33 : Contours du PTV lit tumoral (patiente n°3)

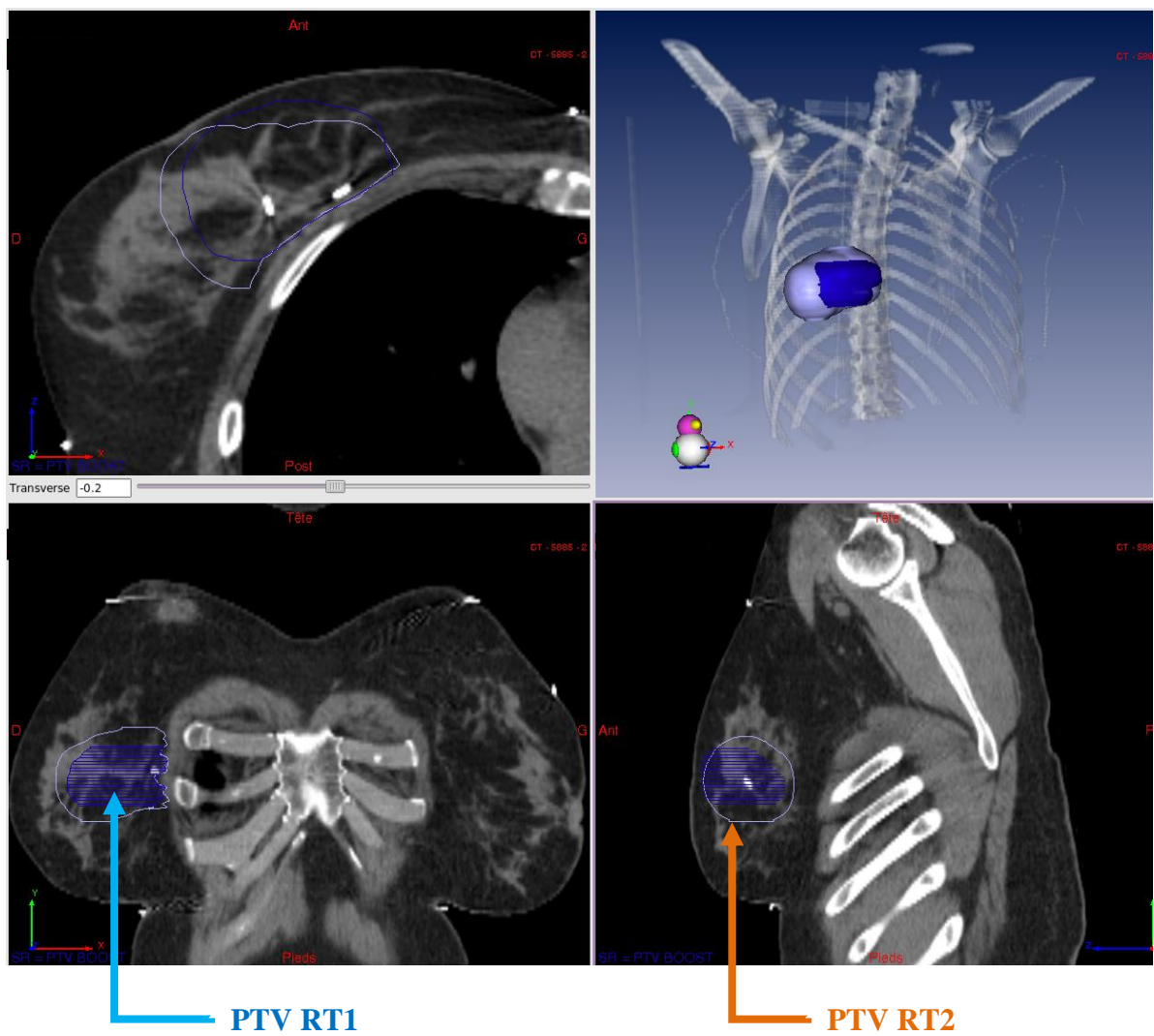


Figure 34 : Visualisation des PTV RT1 et PTV RT2 en coupes scanographiques axiale (en haut à gauche), sagittale et coronale (en bas) et en reconstruction en trois dimensions (3D) (en haut à droite) (patiente n°3)

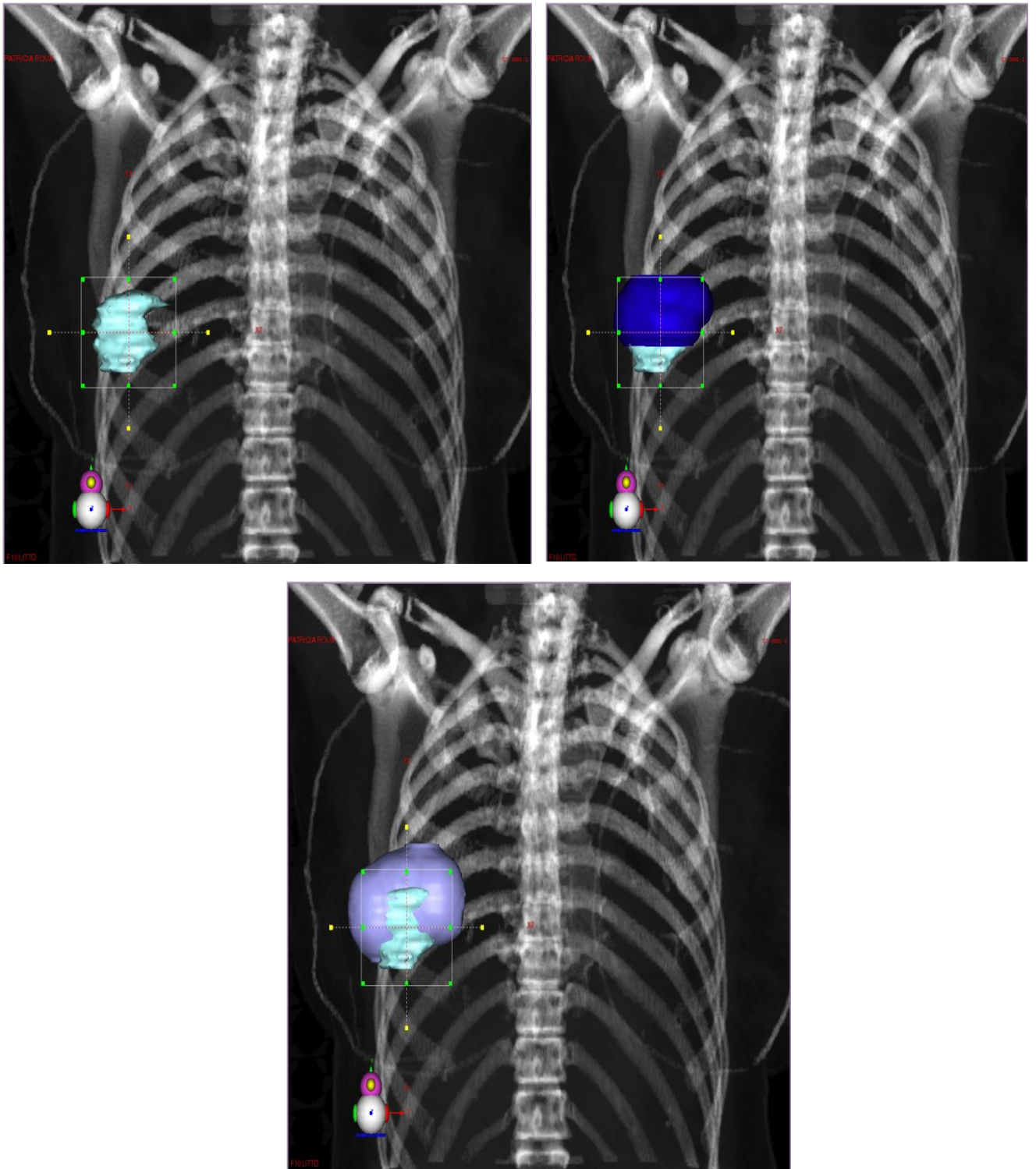


Figure 35 : Projection du champ d'irradiation du faisceau TGI réduit. En haut : Champ et PTV de référence à gauche et Champ et PTV RT1 à droite. En bas : Champ et PTV RT2 (patiente n°3)

- Patiente 4

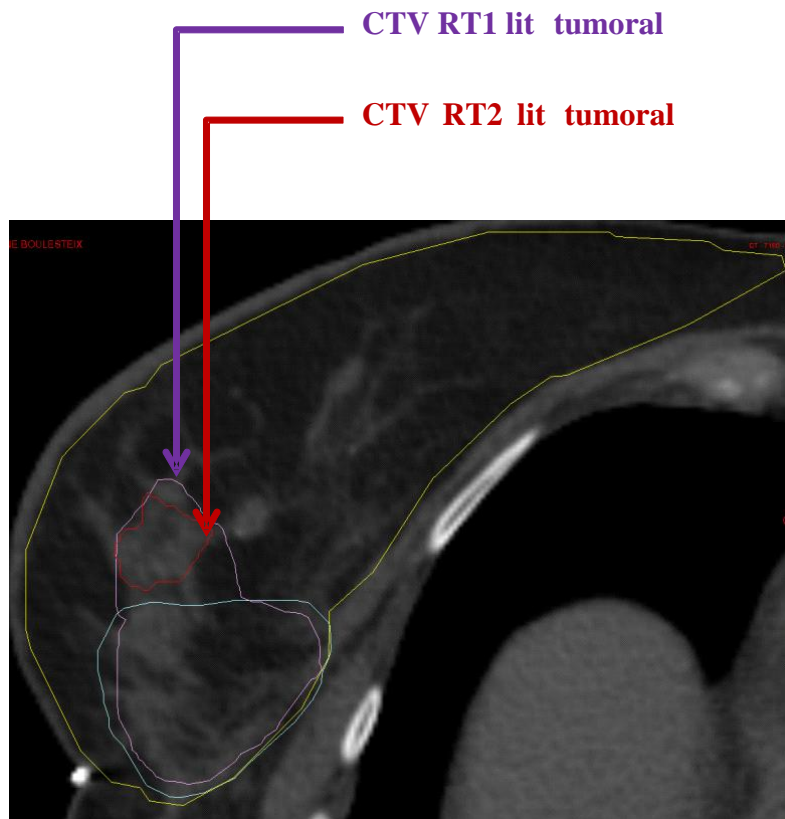


Figure 36 : Contours du CTV lit tumoral sur coupe axiale scanographique (patiente n°4)

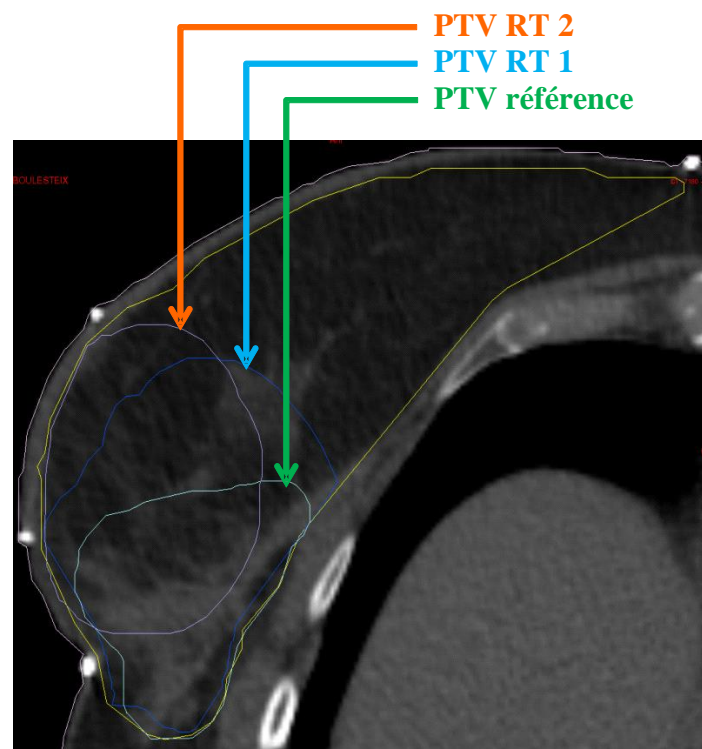


Figure 37 : Contours du PTV lit tumoral (patiente n°4)

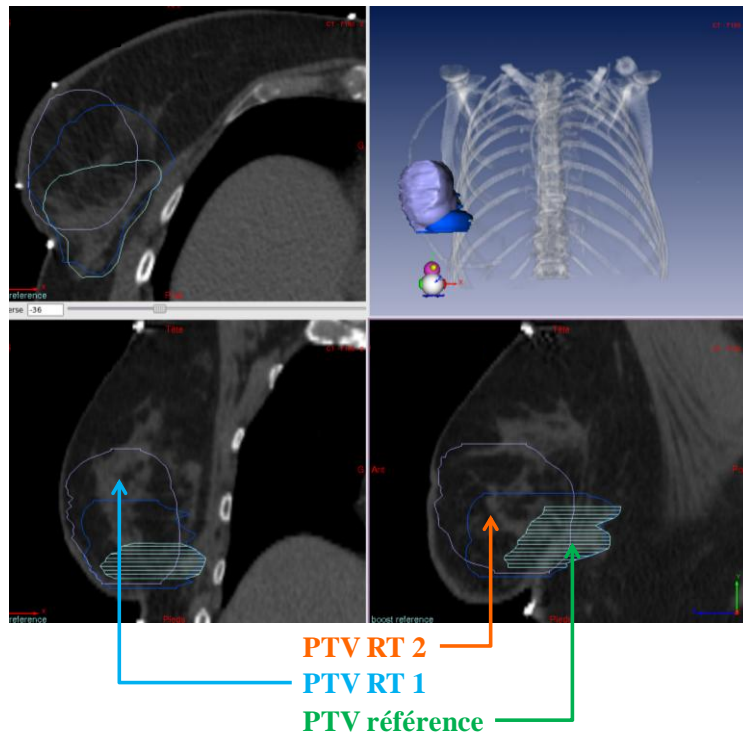


Figure 38 : Visualisation des PTV RT1 et PTV RT2 en coupes scanographiques axiale, sagittale et coronale et en reconstruction en trois dimensions (3D) (patiente n°4)

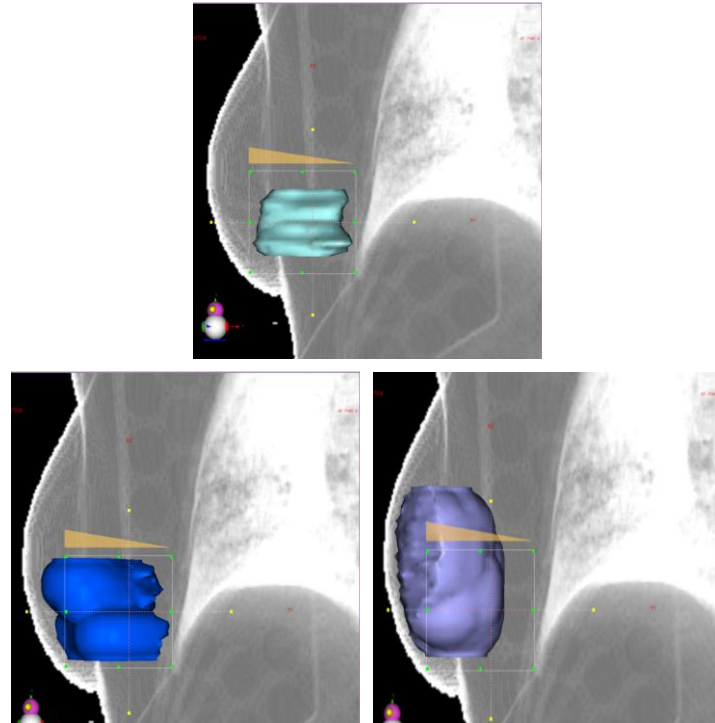


Figure 39 : Projection du champ d'irradiation du faisceau TGI réduit. En haut : Champ avec PTV de référence. En bas : Champ avec PTV RT1 à gauche et Champ avec PTV RT2 à droite (patiente n°4)

- Patiente 5

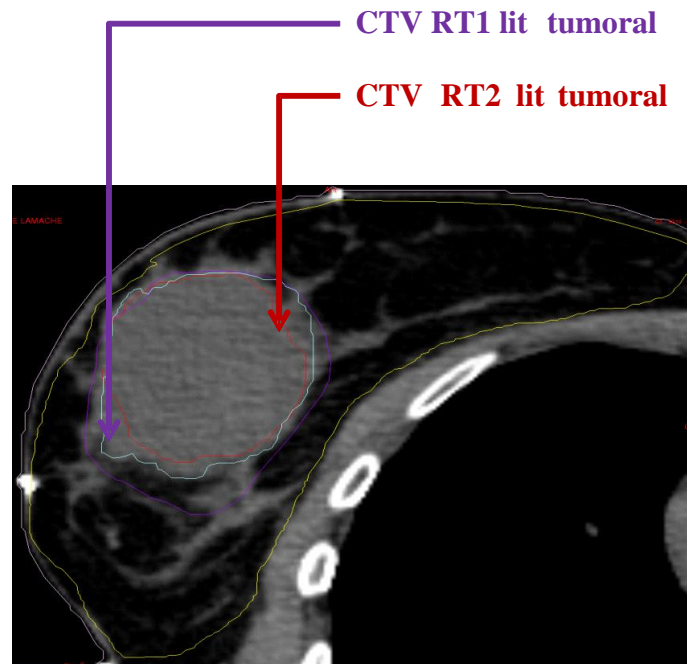


Figure 40 : Contours du CTV lit tumoral sur coupe axiale scanographique (patiente n°5)

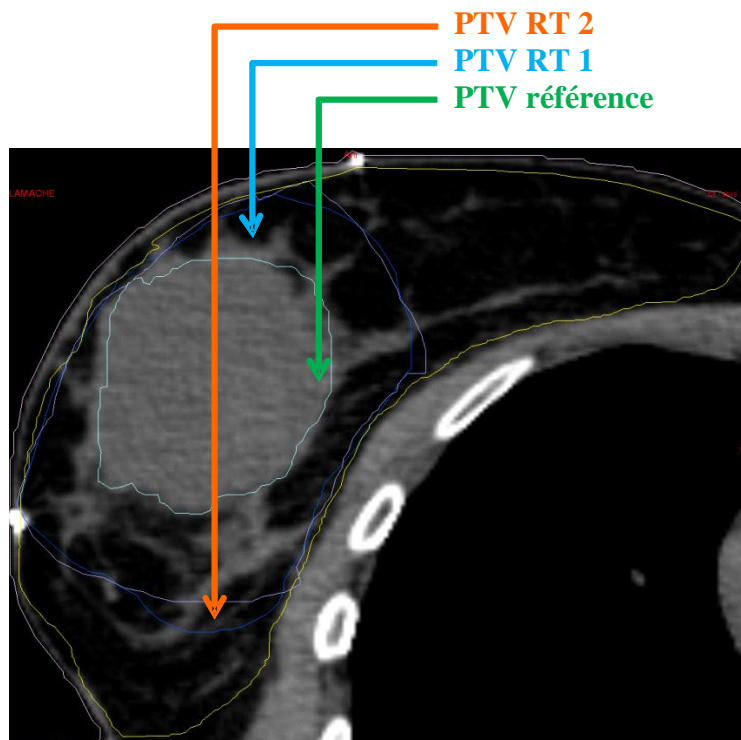


Figure 41 : Contours du PTV lit tumoral (patiente n°5)

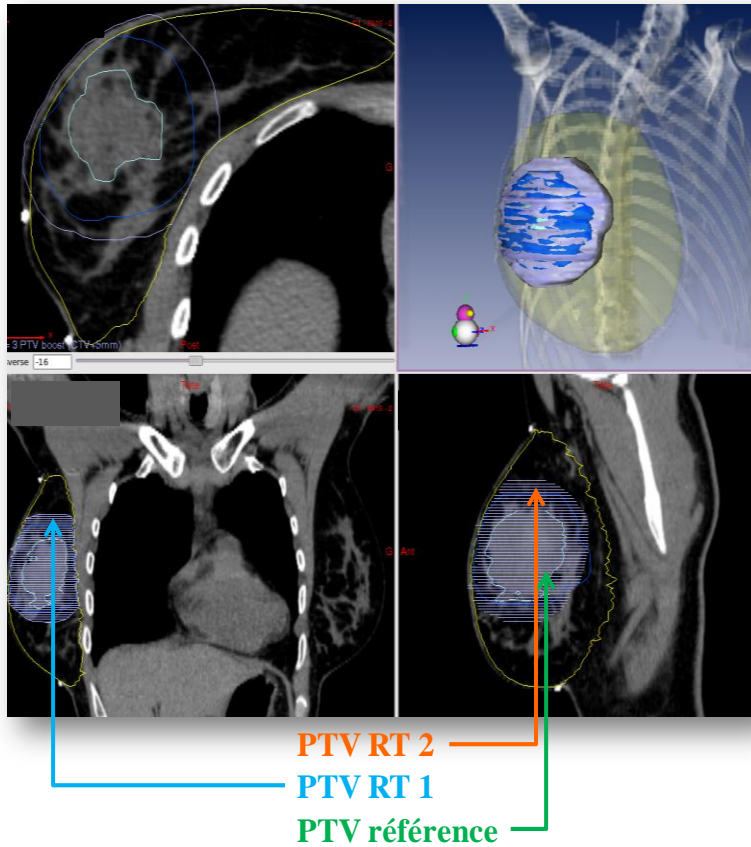


Figure 42 : Visualisation des PTV RT1 et PTV RT2 en coupes scanographiques axiale, sagittale et coronale et en reconstruction en trois dimensions (patiente n°5)

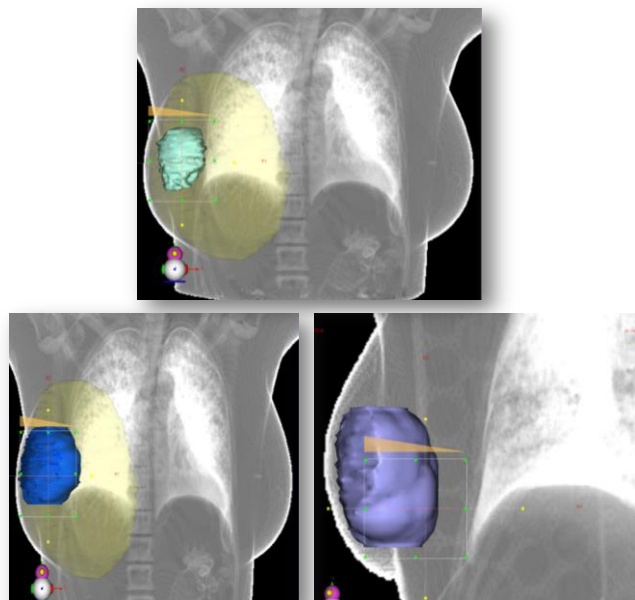


Figure 43 : Projection du champ d'irradiation du faisceau TGI réduit. En haut : Champ avec PTV de référence. En bas : Champ avec PTV RT1 à gauche et champ avec PTV RT2 à droite (patiente n°5)

Les données concernant les différents volumes-cibles sont résumés dans le Tableau 26:

Tableau 26 : Données concernant les différents volume-cibles des patientes

Patientes	Volume pièce opératoire (cm³)	PTV référence	PTV RT1	PTV RT2	Dimensions du champ d'irradiation en mm (X/Y)
Patiente 1	17,5	38,03	57,29	70,39	46/55
Patiente 2	60	18,46	66,28	75,61	50/45
Patiente 3	67,5	39,89	83,13	117,35	60/55
Patiente 4	72	47,09	111,77	158,62	50/57
Patiente 5	144	106,44	266,91	358,44	83/73

c. Analyse des contourages

Sur le scanner dosimétrique, les repères cliniques ou fils radio-opaques étaient très variables. Ceux repérant la glande mammaire étaient toujours présents en raison de l'aide qu'ils représentaient pour le contourage de la glande mammaire dans son ensemble (contourage automatique par le logiciel grâce à la détection des repères). Par contre, les repères autour du lit opératoire n'étaient pas retrouvés systématiquement ou alors incomplets (fils de chaque côté de la cicatrice de tumorectomie ou de chaque côté du défaut à la palpation mammaire, mais pas de fils délimitant la partie supérieure ou inférieure de la cavité chirurgicale).

Les volumes-cibles ont été délimités différemment par les deux radiothérapeutes participant aux contourages de l'étude, malgré la mise à disposition d'un protocole.

Le premier a délimité un CTV (appelé CTV RT1) à partir des clips chirurgicaux (visualisés sur le scanner dosimétrique) et du surcroît de densité scanographique visible autour des clips pour les trois premières patientes (patientes 1 à 3). Dans le cas des patientes sans clips (patientes 4 et 5), il s'est aidé des repères cliniques existant sur le scanner, des examens radiologiques disponibles et du surcroît de densité dans le quadrant du sein concerné. Il a ainsi appliqué une expansion automatique de 10 mm dans toutes les directions, réduite au volume intra-mammaire, pour créer le PTV RT1.

Le second radiothérapeute a moins tenu compte dans ses contourages des modifications de densité présentes sur le scanner. Chez les patientes 1 à 3, il a ainsi contouré un premier

volume à partir des clips seuls (CTV RT2) puis lui a appliqué une expansion automatique de 15 mm dans toutes les directions, puis de 5 mm pour créer le PTV RT2. Quant aux patientes sans clips, il a tenu compte des mêmes éléments que le RT1 (y compris du surcroît de densité visible) et a appliqué les mêmes marges que chez les patientes d'avant (CTV RT2 + 15 mm + 5mm = PTV RT2).

Quant au volume-cible de référence (contouré par le médecin ayant pris la patiente en charge et déjà présent sur le scanner dosimétrique), appelé PTV, était toujours contouré directement (sans contourage préliminaire de CTV).

Globalement, en terme de volumes, le PTV référence était inférieur au PTV RT1 qui était inférieur au PTV RT2. Ceci est principalement dû aux marges d'expansion volumique appliquées à partir du CTV (aucune pour le PTV référence, 10 mm pour le PTV RT1 et 20 mm au total pour le PTV RT2).

Pour les patientes 1 à 3, donc celles avec 5 clips sur le scanner dosimétrique, les trois volumes contourés (PTV référence, PTV RT1 et PTV RT2) étaient assez uniformes dans leur localisation, et étaient donc centrés sur les clips.

Pour les patientes 4 et 5 (patientes sans clips chirurgicaux), les volumes délinés étaient beaucoup plus variables, non seulement en termes de dimension, mais aussi en termes de localisation.

Pour la 4^{ème} patiente, les trois PTV se situaient dans le même quadrant mammaire mais leur localisation était très variable en terme de profondeur (le PTV RT 1 était plus profond que le PTV RT2 et le PTV référence était au centre). Cela s'explique principalement par l'absence de surcroît de densité franc dans la cavité opératoire (délai de réalisation du scanner dosimétrique plus long en raison de traitement par chimiothérapie après l'intervention) et par les différences d'interprétation et de transposition sur le scanner des données des examens radiologiques préopératoires.

Pour la 5^{ème} patiente, les trois PTV étaient au contraire totalement superposables. Par contre, les volumes des PTV RT1 et PTV RT2 étaient largement supérieurs au volume de la pièce opératoire (auquel par contre le PTV de référence était concordant). En effet, il existait sur le scanner un surcroît de densité franc au niveau de la cavité opératoire, probablement en rapport avec un hématome ou avec des remaniements postopératoires immédiats (délai de réalisation

du scanner dosimétrique court car la patiente n'avait pas eu de chimiothérapie). La localisation de la cavité opératoire était donc aisée. Cependant, le PTV référence contourné (correspondant au surcroît de densité sans marges d'expansion) était déjà volumineux (106,44 cm³) alors que le volume de la pièce opératoire était de 144 cm³ pour une taille d'infiltrant de 7 mm ! (volume d'exérèse important en raison de carcinome in situ associé). Avec les marges d'expansion volumique appliquées, le volume d'irradiation du lit tumoral dans le cas du PTV RT2 était supérieur au tiers du volume mammaire (31%).

D. DISCUSSION

Notre étude a porté sur une évaluation des pratiques à Limoges dans la prise en charge des patientes dans le cadre d'un traitement conservateur du cancer du sein.

Le principal objectif de la radiothérapie dans le traitement dit « conservateur » du cancer du sein (qui s'oppose donc à la mastectomie) est le contrôle local de la maladie et donc d'éviter la survenue d'une récurrence locale, en particulier dans le lit tumoral initial (localisation la plus fréquente des récurrences). Le principal facteur de risque de récurrence locale est d'ailleurs la persistance d'un résidu tumoral microscopique. La première étape pour atteindre cet objectif thérapeutique est donc la réalisation d'une chirurgie optimale, c'est-à-dire une exérèse tumorale en marges saines.

La deuxième étape consiste en la réalisation d'un traitement adjuvant de radiothérapie au niveau de la zone tumorale initiale et donc de la cavité d'exérèse chirurgicale. La radiothérapie doit donc être aussi précise que possible dans la définition du volume de surimpression du lit tumoral (localisation, dimension).

Les techniques de repérage du lit tumoral ont évolué ces dernières années. La plupart des auteurs s'accordent pour reconnaître les limites de la méthode de repérage dite « classique ». Celle-ci est basée sur les données cliniques (pré-opératoires et prises lors du centrage) et sur les données radiologiques (mammographie et échographie mammaire initiales). Cependant, celle-ci peut rester utile en l'absence d'autres repères (absence de clips chirurgicaux), et en cas d'incision chirurgicale dite directe (en regard de la tumeur). Dans notre étude, le repérage clinique n'était pas toujours effectué avec précision lors du centrage, alors que des clips chirurgicaux n'étaient pas présents sur 37% des scanners dosimétriques. Par contre, le développement des techniques d'oncoplastie, et du remodelage glandulaire, actuellement de

plus en plus fréquents dans un but esthétique, rend de plus en plus difficile la palpation clinique du défaut glandulaire et de moins en moins fiable la position de la cicatrice (souvent péri aréolaire alors que la tumeur n'est pas centrale).

Depuis plus de 15 ans, l'intérêt s'est donc porté sur la méthode des clips chirurgicaux, qui ont montré leur utilité pour délimiter le volume du boost plus précisément. Malgré cela, dans l'étude de *Fein et al*, il a été montré qu'il n'y avait pas de différence en termes de récurrences avec ou sans clips si les limites de résection étaient saines [215]. Donc l'absence de marges saines est un facteur de risque de récurrence locale qui ne peut être compensé par le placement de clips [215-216, 295] et reste le fondement d'un traitement conservateur de qualité.

Dans notre étude, les patientes opérées au CHU de Limoges avaient plus fréquemment des clips chirurgicaux dans la cavité opératoire que les patientes opérées à l'extérieur, mais globalement le nombre de clips moyens posés était inférieur au nombre recommandé (1,625 en moyenne, 2 ou 3 clips le plus souvent). La localisation la plus fréquente était donc sur le muscle pectoral systématiquement, ce qui ne permettait d'évaluer la situation en profondeur de la tumeur, et les clips au niveau des berges étaient peu fréquents.

La mise en place de clips chirurgicaux est actuellement recommandée pour le repérage du lit tumoral en vue d'une radiothérapie (recommandations Inca 2008, Saint Paul de Vence 2007, SOR 2001, ANAES 2002). Par contre, il n'existe pas de recommandations précises sur le nombre de clips à poser et sur leur localisation dans la cavité opératoire.

Dans la plupart des études, les clips étaient au nombre de 4 ou 5 et disposés de cette façon : 4 clips sur le pourtour de la cavité (4 pour les limites cranio-caudales et médio-latérales) et un clip au centre indiquant la profondeur [296]. En effet, la profondeur de la cavité a été évaluée avec une plus grande précision en cas de pose de clips [210]. La présence de clips permet donc une délimitation plus précise de la cavité opératoire (69% de concordance en présence de clips entre les contourages de différents radiothérapeutes dans l'étude de *Dzhugashvili et al*. [263]) et les clips doivent être placés au minimum aux quatre extrémités du lit de tumorectomie [263-264].

Concernant la planification de la radiothérapie, l'indication du complément d'irradiation au niveau du lit tumoral est actuellement un standard. Par contre, la dose recommandée n'est pas stricte et est de 10 à 16 Gy en fractionnement classique. Toutefois, d'après l'étude de l'EORTC [168], le bénéfice du boost de 16 Gy est présent dans tous les groupes de patientes, y compris dans le groupe des patientes âgées de 60 ans à 70 ans (réduction du risque absolu

de récurrence locale à 10 ans de 7,3% avec le boost versus 3,8% sans boost), avec une toxicité cutanée acceptable (il faut noter que le fractionnement dans l'étude était de 2,25 Gy par séance, alors que celui prescrit à Limoges est couramment de 2 Gy par séance). Dans notre étude, la dose la plus fréquemment prescrite était de 10 Gy (59% des patientes) et la dose de 16 Gy n'était prescrite que chez un tiers d'entre elles.

Par ailleurs, la méthode de délimitation du volume de surimpression n'est pas définie précisément et seuls le tracé systématique d'un CTV basé sur les clips et l'addition d'une marge pour créer le PTV sont recommandés dans le cadre d'un traitement par RTC3D¹⁰ (Radiothérapie Conformationnelle en trois Dimensions). Cela explique en partie les différences de délimitation entre les différents radiothérapeutes constatées dans notre étude, comme dans la littérature [294].

Dans notre étude, les volumes contournés initialement sur le scanner dosimétrique (PTV de référence) étaient toujours contournés directement (sans CTV tracé au préalable et donc sans marges d'expansion volumique à partir de celui-ci).

Dans le cas des trois premières patientes où des clips étaient présents, la localisation au niveau de la glande mammaire des PTV contournés par les différents radiothérapeutes est uniforme.

Dans la plupart des études, concernant le contournage du CTV, il a été préférentiellement repéré sur la scanographie dosimétrique par l'existence d'un remodelage cicatriciel intramammaire post-opératoire et/ou par l'existence d'une cavité séreuse post-opératoire et par la mise en place de clips chirurgicaux dans le lit de tumorectomie.

En l'absence de clips, les PTV contournés sont variables en termes de localisation dans le sein et de dimension.

En effet, les modifications post-opératoires et en particulier le surcroît de densité sont les principaux éléments sur lesquels le radiothérapeute va s'appuyer pour contourner le CTV. Dans le cas de patientes avec des seins plutôt denses (comme la patiente N°4), la visualisation sur le scanner de la cavité opératoire peut s'avérer difficile en l'absence de clips, surtout en cas de remodelage glandulaire. Dans l'étude de *Dzhugashvili et al.* [263], la variabilité des contournages sur le scanner en fonction de la densité mammaire a été mise en évidence.

¹⁰ Guide des procédures de radiothérapie externe de la SFRO 2007

De plus, le délai de la réalisation du scanner dosimétrique par rapport à la chirurgie influe sur la visualisation des modifications post-opératoires locales. Elles sont moins visibles à distance de l'acte chirurgical, surtout en cas de chimiothérapie adjuvante (et donc précédant la radiothérapie). Par contre, en cas d'hématome post-opératoire, un scanner réalisé précocement ne permet pas de définir précisément les dimensions de la cavité opératoire et surestime le volume cible (cas de la patiente N°5). Le délai optimal pour le scanner dosimétrique serait donc de 31 à 60 jours après la chirurgie [219].

Comme dans le cas de la patiente N°4, la profondeur du lit tumoral est l'élément souvent le plus difficile à déterminer, sauf si celle-ci a été repérée par un clip [210]. En l'absence de ce repère, il peut s'avérer utile de s'aider du compte-rendu radiologique initial (la profondeur tumorale est souvent décrite à l'échographie mammaire).

Les volumes-cibles de l'étude restent très variables en raison des différentes marges appliquées pour le PTV (aucune pour le contour de référence, expansion de 10mm à partir du CTV contouré à partir des clips et des modifications scanographiques pour le RT1, expansion de 15 mm+ 5mm supplémentaires à partir du CTV comprenant uniquement les clips pour le RT2).

Il est recommandé d'appliquer une marge d'expansion au volume-cible contouré (CTV) dans le cadre d'un traitement par RC3D, correspondant aux mouvements des organes et aux erreurs de positionnement quotidiens¹¹.

Dans l'étude, en présence de clips, donc pour les trois premières patientes, le volume-cible le plus proche en termes de dimensions du volume de la pièce opératoire est le PTV RT1, comprenant une marge d'expansion de 10 mm. Dans la plupart des études, en présence de clips, une marge de 10 à 20 mm a été appliquée au CTV en présence de clips pour définir le PTV du volume de surimpression [206, 212, 217, 295, 297-299]. La marge est souvent augmentée dans ces études à 30 mm en cas de marges non saines. Dans l'étude de *Kirova et al.*, un scanner pré-opératoire est réalisé et une fusion d'images est réalisée avec le scanner dosimétrique, ce qui permet de diminuer la marge d'expansion appliquée au CTV à 5 mm [300].

Pour définir la marge d'expansion à appliquer au CTV, il semble important de tenir compte:

¹¹ Guide des procédures de radiothérapie externe de la SFRO 2007

- des caractéristiques cliniques de la patiente (plus grande variabilité de la position du volume de surimpression en cas de seins volumineux ou de localisation dans les quadrants externes),
- des données histologiques concernant la taille de la composante tumorale infiltrante et le volume de la pièce opératoire,
- de l'existence ou non de facteurs augmentant le volume du CTV initial contourné sur le scanner (hématome, position aberrante d'un clip et donc migration probable du clip),
- enfin, la marge appliquée doit dépendre de la reproductibilité du traitement au quotidien (technique de positionnement utilisée et technique de contrôle d'imagerie de positionnement).

De cette façon, une marge d'expansion de 10 ou 20 mm pourrait être appliquée au CTV pour traiter au mieux le lit tumoral. Toutefois, en raison de l'actuelle tendance à augmenter la dose du volume de surimpression, il paraît utile d'éviter d'augmenter plus que nécessaire le facteur volume (principal facteur responsable de toxicités tardives, en particulier cutanées).

E. CONCLUSION DE L'ETUDE

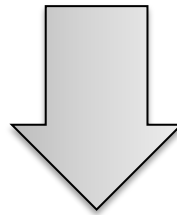
L'objectif de ce travail était de réaliser un état des lieux sur la prise en charge des patientes dans le cadre d'un traitement conservateur du cancer du sein au CHU de Limoges.

La radiothérapie du volume de surimpression du lit tumoral doit être précise pour être efficace et nécessite de coordonner différentes données pour localiser le volume- cible le plus précisément possible (données cliniques, radiologiques, histologiques et chirurgicales).

L'objectif secondaire est donc de proposer une procédure de repérage du lit tumoral (cf. Figure 44, page suivante), destinée aux différents intervenants dans la prise en charge des patientes (radiologues, anatomo-pathologistes et chirurgiens), puisque différents éléments sont indispensables aux radiothérapeutes pour déliméer avec précision le volume de surimpression.

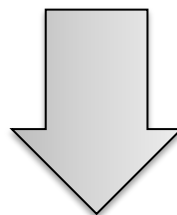
Premier temps = Repérage radiologique:

- Patiente en position de traitement (bras relevés)
- La localisation tumorale doit comporter:
 - le rayon horaire,
 - la distance par rapport au mamelon,
 - la profondeur tumorale (distance peau-centre de la tumeur et distance centre de la tumeur-plan profond= muscle pectoral)



Deuxième temps = Repérage chirurgical:

- Mise en place de clips chirurgicaux systématiquement au sein du lit tumoral après réalisation de l'exérèse tumorale (et après recoupes éventuelles) et avant tout geste de remodelage,
- Disposition des clips proposée: 1 clip sur l'aponévrose pectorale au fond du lit tumoral et 4 clips de berges sur les quatre faces de la tumorectomie (1 côté mamelon, 1 côté périphérie, et 1 sur chaque berge latérale restante),
- Description dans le compte-rendu opératoire du nombre de clips posés et de leur localisation.



Troisième temps = Repérage anatomopathologique:

- Paramètres histologiques habituels (taille tumorale, grade SBR, MARGES SAINES, etc...),
- Evaluation de la distance de la tumeur (composante infiltrante) par rapport au plan profond et au plan superficiel,
- Volume de la pièce opératoire en mm³ ou cm³ (taille en mm ou cm dans les trois dimensions),
- Volume de la composante infiltrante en mm³ (taille en mm dans les trois dimensions).

Figure 44 : Procédure de repérage du lit tumoral

IV. CONCLUSION GENERALE

La radiothérapie du lit tumoral en complément de l'irradiation mammaire est donc une référence après traitement chirurgical conservateur du cancer du sein, car la réalisation de ce traitement améliore le taux de contrôle local et la survie sans récurrence des patientes. Il est important d'identifier la population de patientes qui bénéficierait le plus de ce traitement et en particulier de l'augmentation des doses, pour éviter de surtraiter celles dont le risque de récurrence est faible.

La localisation précise du lit tumoral est le fondement de ce traitement. La mise en place systématique de clips chirurgicaux radio-opaques, visibles sur le scanner dosimétrique, doit donc être systématique, de façon à faciliter la délimitation du lit tumoral par le radiothérapeute. La procédure élaborée dans ce travail sera donc distribuée aux différents spécialistes intervenant dans la prise en charge de ces patientes.

De plus, un protocole concernant la radiothérapie du cancer du sein, comprenant une partie sur la délimitation du volume de surimpression, est en cours de rédaction et sera soumis à la validation des différents radiothérapeutes du service dans le cadre de l'Assurance Qualité, aujourd'hui élément princeps dans un service de Radiothérapie. Il aura donc pour but d'uniformiser les pratiques de chaque médecin et d'optimiser la prise en charge des patientes. Ces bases sont : le recueil d'informations nécessaires pour la mise en place de la radiothérapie (en particulier, les données cliniques initiales, les données radiologiques, histologiques et chirurgicales) et la mise en place de repères cliniques radio-opaques lors du centrage (surtout en cas d'incision directe chirurgicale et d'absence de remodelage glandulaire).

Par ailleurs, la délimitation du CTV du lit tumoral est fondée sur la localisation des clips en tenant compte des modifications scanographiques (à pondérer en cas d'hématome et/ou de migration de clip). L'obtention du PTV se fera par une expansion volumique de 10 à 20 mm dans toutes les directions de l'espace (en tenant compte d'une part du volume mammaire de la patiente, de l'état des berges d'exérèse, de la taille du carcinome infiltrant, du volume de la pièce opératoire...) (cf. Figure 45).

Le suivi de cette procédure de repérage et de ce protocole de radiothérapie pourrait ainsi faciliter l'inclusion de patientes dans les protocoles de recherche clinique en cours dans le service, comme l'étude SHARE (Standard or Hypofractionated RT versus APBI for bReast canCEr ou étude RTS 02/0110), protocole dans lequel la présence de quatre ou cinq clips chirurgicaux est requise dans les critères d'inclusion, ainsi qu'une délinéation bien précise par l'oncologue-radiothérapeute du volume-cible de surimpression.

Par la suite, il pourrait être envisagé d'appliquer, dans le service de Radiothérapie du CHU de Limoges, un protocole mis en place à l'IGR (Institut Gustave Roussy) pour améliorer le repérage radiologique du lit tumoral. Il consiste à réaliser une imagerie pré-opératoire (scanner) chez des patientes présélectionnées, suivi d'un scanner dosimétrique à 4 semaines en post-opératoire. Le contourage du volume de surimpression est donc fait à partir de la fusion d'images entre ces deux examens, qui permet de délimiter un GTV, et à l'aide des clips posés pendant l'intervention chirurgicale. Cela permettrait une délinéation plus précise du volume-cible, et la marge d'expansion volumique pour créer le PTV pourrait ainsi être réduite à 5 ou 10 mm [300].

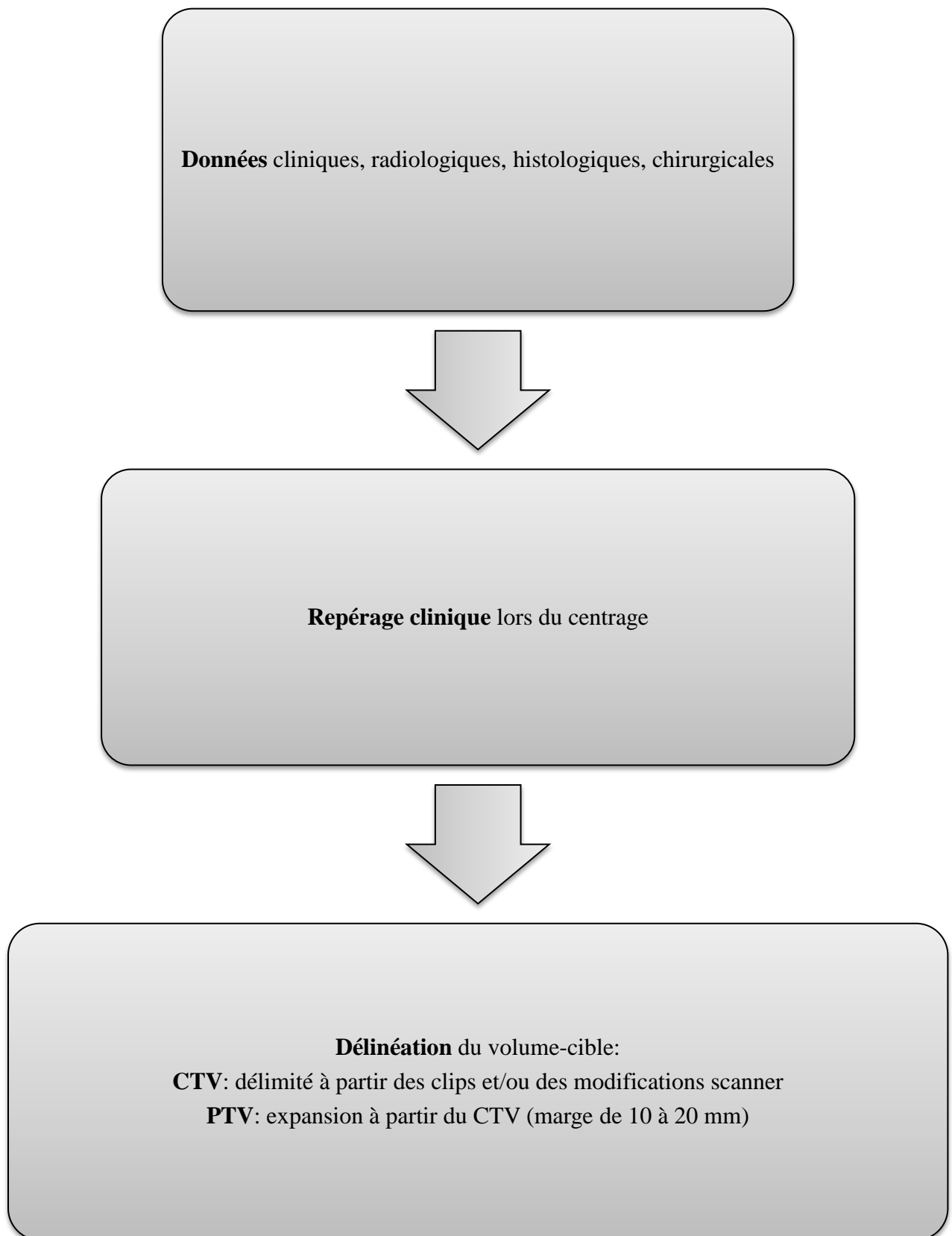


Figure 45 : Bases du protocole de délinéation du volume de surimpression destiné aux Radiothérapeutes

V. ANNEXES

NIVEAUX DE PREUVES ET GRADE DES RECOMMANDATIONS

La définition des Standards, Options et Recommandations des SOR [38]

Standards	Interventions pour lesquelles les résultats sont connus et qui sont considérées comme bénéfiques à l'unanimité.
Options	Interventions pour lesquelles les résultats sont connus et qui sont considérées comme bénéfiques par la majorité. Les options sont toujours accompagnées de recommandations.
Recommandations	Elles ont pour but, lorsqu'il existe plusieurs options, de hiérarchiser ces options en fonction du niveau de preuve. Les recommandations permettent également aux experts d'exprimer des jugements et des choix concernant notamment des situations d'exception et indications spécifiques ainsi que l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques.

La définition des niveaux de preuve des SOR [38]

Niveau A	Il existe une (des) méta-analyses de « bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés de « bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.
Niveau B	Il existe des preuves de « qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.
Accord d'experts	Il n'existe pas de données pour la méthode concernée mais l'ensemble des experts est unanime.

Niveaux de preuve et grades des recommandations d'après ANAES 2000

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	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	Grade A = preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	Grade B = présomption scientifique
Niveau 3 Etudes cas-témoins Essais comparatifs avec série historique	Grade C = faible niveau de preuve
Niveau 4 Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Série de cas Etudes épidémiologiques descriptives	Grade C = faible niveau de preuve

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Dilhuydy, J.M., E. Bussieres, and P. Romestaing, *[Radiotherapy of the breast and chest wall: treatment volume]*. Cancer Radiother, 2001. **5**(5): p. 550-9.
2. Kelsey, J.L. and L. Bernstein, *Epidemiology and prevention of breast cancer*. Annu Rev Public Health, 1996. **17**: p. 47-67.
3. *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. 1997, World cancer research Fund/ American Institute for cancer research: Washington DC.
4. Key, T.J., P.K. Verkasalo, and E. Banks, *Epidemiology of breast cancer*. Lancet Oncol, 2001. **2**(3): p. 133-40.
5. *Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer*. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 1997, Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer: Lancet. p. 1047-59.
6. *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*. 1996, Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. p. 1713-27.
7. *Risks and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized controlled trial*. 2002, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Lancet. p. 321-33.
8. *Breast cancer and hormone: replacement therapy in the Million Women study*. 2003, Million Women Study Collaborators: Lancet. p. 419-27.
9. Layde, P.M., et al., *The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer*. Cancer and Steroid Hormone Study Group. J Clin Epidemiol, 1989. **42**(10): p. 963-73.
10. *Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without breast cancer*. 2002, Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. p. 187-95.
11. Kennedy, K.I., *Effects of breastfeeding on women's health*. Int J Gynaecol Obstet, 1994. **47** Suppl: p. S11-20; discussion S20-1.
12. Key, T.J. and M.C. Pike, *The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer*. Eur J Cancer Clin Oncol, 1988. **24**(1): p. 29-43.
13. Petrakis, N.L., et al., *Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implications for breast cancer risk*. Int J Cancer, 1987. **40**(5): p. 587-91.
14. Pharoah, P.D., et al., *Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. Int J Cancer, 1997. **71**(5): p. 800-9.
15. Ford, D., et al., *Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium*. Am J Hum Genet, 1998. **62**(3): p. 676-89.
16. Wolpert, N., et al., *Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada*. Clin Breast Cancer, 2000. **1**(1): p. 57-63; discussion 64-5.
17. Atchley, D.P., et al., *Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(26): p. 4282-8.

18. Boice, J.D., Jr., *Cancer following irradiation in childhood and adolescence*. Med Pediatr Oncol Suppl, 1996. **1**: p. 29-34.
19. Little, M.P., et al., *Relative risks of radiation-associated cancer: comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors*. Radiat Environ Biophys, 1999. **38**(4): p. 267-83.
20. Dupont, W.D. and D.L. Page, *Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer*. Am J Epidemiol, 1987. **125**(5): p. 769-79.
21. Hartmann, L.C., et al., *Benign breast disease and the risk of breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(3): p. 229-37.
22. Seradour, B., *Impact de la densité mammaire sur le dépistage*. 2004, XXVIèmes journées de la Société Française de Sénologie et Pathologie Mammaire: Nancy. p. 168-74.
23. Wolfe, J.N., *Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer*. AJR Am J Roentgenol, 1976. **126**(6): p. 1130-7.
24. *Breast imaging reporting and data system (BI-RADSTM)*. 2003, American College of Radiology ACR.
25. Carney, P.A., et al., *Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography*. Ann Intern Med, 2003. **138**(3): p. 168-75.
26. Boyd, N.F., et al., *Mammographic densities and breast cancer risk*. Breast Dis, 1998. **10**(3-4): p. 113-26.
27. Boyd, N.F., et al., *Mammographic densities and breast cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1998. **7**(12): p. 1133-44.
28. Vachon, C.M., et al., *Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction*. Breast Cancer Res, 2007. **9**(6): p. 217.
29. Tabar, L. and P.B. Dean, *Mammographic parenchymal patterns. Risk indicator for breast cancer?* JAMA, 1982. **247**(2): p. 185-9.
30. Vacek, P.M. and B.M. Geller, *A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004. **13**(5): p. 715-22.
31. Mandelson, M.T., et al., *Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(13): p. 1081-7.
32. Wenten, M., et al., *Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women*. Ann Epidemiol, 2002. **12**(6): p. 435-4.
33. Kirschner, M.A., et al., *Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(2): p. 473-9.
34. Friedenreich, C.M., *Physical activity and cancer: lessons learned from nutritional epidemiology*. Nutr Rev, 2001. **59**(11): p. 349-57.
35. Friedenreich, C.M., K.S. Courneya, and H.E. Bryant, *Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer*. Epidemiology, 2001. **12**(6): p. 604-12.
36. *Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64 534 women with breast cancer and 131 348 women without breast cancer*. 2002, Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer.
37. Feigelson, H.S., et al., *Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States)*. Cancer Causes Control, 2001. **12**(10): p. 895-902.

38. Fourquet, A., et al., [*"Standards, Options and Recommendations 2001" for radiotherapy in patients with non-metastatic infiltrating breast cancer. Update. National Federation of Cancer Campaign Centers (FNCLCC)*]. *Cancer Radiother*, 2002. **6**(4): p. 238-58.
39. *Cancers du sein*. 2009, Recommandations Saint Paul de Vence 2009, Oncologie.
40. Mauriac, L., et al., [*Standards, options and recommendations for the management of patients with infiltrating non metastatic breast cancer (2nd edition, 2001)--summary version*]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2003. **31**(3): p. 284-315.
41. Le Gal, M., G. Chavanne, and D. Pellier, [*Diagnostic value of clustered microcalcifications discovered by mammography (apropos of 227 cases with histological verification and without a palpable breast tumor)*]. *Bull Cancer*, 1984. **71**(1): p. 57-64.
42. Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, *Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations*. *Radiology*, 2002. **225**(1): p. 165-75.
43. *ACR Breast imaging reporting and data system, Breast Imaging Atlas*. 2003, American College of Radiology: Reston
44. Bluemke, D.A., et al., *Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy*. *JAMA*, 2004. **292**(22): p. 2735-42.
45. Schnall, M.D., et al., *Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study*. *Radiology*, 2006. **238**(1): p. 42-53.
46. Gilles, R., et al., [*Diagnosis of local breast cancer recurrences by magnetic resonance imaging*]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1995. **24**(8): p. 788-93.
47. Berg, W.A., et al., *Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer*. *Radiology*, 2004. **233**(3): p. 830-49.
48. Morris, E.A., et al., *Evaluation of pectoralis major muscle in patients with posterior breast tumors on breast MR images: early experience*. *Radiology*, 2000. **214**(1): p. 67-72.
49. Rosen, E.L., et al., *Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy*. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. **181**(5): p. 1275-82.
50. Wasser, K., et al., *Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with high temporal resolution*. *Eur Radiol*, 2003. **13**(1): p. 80-7.
51. Kwock, L., et al., *Clinical role of proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: brain, breast, and prostate cancer*. *Lancet Oncol*, 2006. **7**(10): p. 859-68.
52. Rubesova, E., et al., *Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study*. *J Magn Reson Imaging*, 2006. **24**(2): p. 319-24.
53. Kriege, M., et al., *Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(5): p. 427-37.
54. Kuhl, C.K., et al., *Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(33): p. 8469-76.
55. Warner, E., et al., *Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination*. *JAMA*, 2004. **292**(11): p. 1317-25.
56. Wolff, A.C., et al., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer*. *Arch Pathol Lab Med*, 2007. **131**(1): p. 18-43.
57. Schneider, C., et al., *Frequency and distribution pattern of distant metastases in breast cancer patients at the time of primary presentation*. *Arch Gynecol Obstet*, 2003. **269**(1): p. 9-12.

58. Myers, R.E., et al., *Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline*. CMAJ, 2001. **164**(10): p. 1439-44.
59. Puglisi, F., et al., *Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications*. Ann Oncol, 2005. **16**(2): p. 263-6.
60. Lagrange, J.L., et al., [*Should systematic bone scintigraphy be carried out on breast cancer patients with small tumors?*]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1990. **19**(6): p. 701-8.
61. Pauwels, E.K., J.M. Heslinga, and A. Zwaveling, *Value of pre-treatment and follow-up skeletal scintigraphy in operable breast cancer*. Clin Oncol, 1982. **8**(1): p. 25-32.
62. Galasko, C.S., *Skeletal metastases*. Clin Orthop Relat Res, 1986(210): p. 18-30.
63. Calle, R., et al., [*Carcinoma of the breast: diagnosis of sub-clinical bone metastases. Predictive value of isotope bone scan (author's transl)*]. Bull Cancer, 1980. **67**(3): p. 313-7.
64. Bruneton, J.N., et al., *Indications for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow-up*. Breast Cancer Res Treat, 1996. **37**(2): p. 115-21.
65. Clark, C.P., 3rd, et al., *Efficacy of peroperative liver function tests and ultrasound in detecting hepatic metastasis in carcinoma of the breast*. Surg Gynecol Obstet, 1988. **167**(6): p. 510-4.
66. Moskovic, E., et al., *The role of diagnostic CT scanning of the brachial plexus and axilla in the follow-up of patients with breast cancer*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1992. **4**(2): p. 74-7.
67. Moskovic, E., C. Parsons, and M. Baum, *Chest radiography in the management of breast cancer*. Br J Radiol, 1992. **65**(769): p. 30-2.
68. Samson, D.J., et al., *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): p. 773-83.
69. Adler, L.P., et al., *Axillary lymph node metastases: screening with [¹⁸F]-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET*. Radiology, 1997. **203**(2): p. 323-7.
70. Avril, N., et al., *Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose*. J Clin Oncol, 1996. **14**(6): p. 1848-57.
71. Crippa, F., et al., *Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer*. J Nucl Med, 1998. **39**(1): p. 4-8.
72. Nieweg, O.E., et al., *Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer*. Cancer, 1993. **71**(12): p. 3920-5.
73. Nieweg, O.E., et al., *Positron emission tomography of glucose metabolism in breast cancer. Potential for tumor detection, staging, and evaluation of chemotherapy*. Ann N Y Acad Sci, 1993. **698**: p. 423-8.
74. Utech, C.I., C.S. Young, and P.F. Winter, *Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry*. Eur J Nucl Med, 1996. **23**(12): p. 1588-93.
75. Eubank, W.B., et al., *Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(2): p. 479-86.
76. van der Hoeven, J.J., 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): p. 1253-9.
77. Bourguet, P., et al., [*Synthesis bulletin of 2005 surveillance. Clinical practice recommendations: the use of PET-FDG in cancers of the breast, ovary and uterus*]. Bull Cancer, 2006. **93**(4): p. 385-90.
78. Veronesi, U., 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): p. 473-8.

79. Isasi, C.R., R.M. Moadel, and M.D. Blaufox, *A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases*. Breast Cancer Res Treat, 2005. **90**(2): p. 105-12.
80. Basuyau, J.P., et al., [*Standards, Options and Recommendations (SOR) for tumor markers in breast cancer. SOR Working Group*]. Bull Cancer, 2000. **87**(10): p. 723-37.
81. *Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 1996. **14**(10): p. 2843-77.
82. Bast, R.C., Jr., et al., *2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 2001. **19**(6): p. 1865-78.
83. Charafe-Jauffret, E., et al., [*Towards an integrated cellular and molecular: definition of breast cancers*]. Med Sci (Paris), 2007. **23**(6-7): p. 626-32.
84. Sorlie, T., et al., *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(19): p. 10869-74.
85. Carey, L.A., et al., *Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study*. JAMA, 2006. **295**(21): p. 2492-502.
86. Carey, L.A., et al., *The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(8): p. 2329-34.
87. Park, K., et al., *c-myc amplification is associated with HER2 amplification and closely linked with cell proliferation in tissue microarray of nonselected breast cancers*. Hum Pathol, 2005. **36**(6): p. 634-9.
88. Weigelt, B., et al., *Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types*. J Pathol, 2008. **216**(2): p. 141-50.
89. Cheang, M.C., et al., *Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(5): p. 1368-76.
90. Adami, H.O., et al., *The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer*. N Engl J Med, 1986. **315**(9): p. 559-63.
91. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, *Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases*. Cancer, 1989. **63**(1): p. 181-7.
92. Rosen, P.R., et al., *A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma*. J Clin Oncol, 1989. **7**(3): p. 355-66.
93. Veronesi, U., et al., *Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes*. Ann Surg, 1985. **202**(6): p. 702-7.
94. Bloom, H.J. and W.W. Richardson, *Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years*. Br J Cancer, 1957. **11**(3): p. 359-77.
95. Elston, C.W. and I.O. Ellis, *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**(5): p. 403-10.
96. Contesso, G., et al., *The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1,010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy*. J Clin Oncol, 1987. **5**(9): p. 1378-86.
97. Zafrani, B., [*Is histologic "grading" of breast cancer still useful?*]. Ann Pathol, 1991. **11**(1): p. 1-3.
98. Rosner, D. and W.W. Lane, *Predicting recurrence in axillary-node negative breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat, 1993. **25**(2): p. 127-39.

99. Harris, M., et al., *A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast.* Br J Cancer, 1984. **50**(1): p. 23-30.
100. Zafrani, B., et al., *Conservative treatment of early breast cancer: prognostic value of the ductal in situ component and other pathological variables on local control and survival. Long-term results.* Eur J Cancer Clin Oncol, 1989. **25**(11): p. 1645-50.
101. Borger, J., et al., *Risk factors in breast-conservation therapy.* J Clin Oncol, 1994. **12**(4): p. 653-60.
102. de Azambuja, E., et al., *Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients.* Br J Cancer, 2007. **96**(10): p. 1504-13.
103. Fisher, B., et al., *Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06.* J Clin Oncol, 1988. **6**(7): p. 1076-87.
104. Andrulis, I.L., et al., *neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group.* J Clin Oncol, 1998. **16**(4): p. 1340-9.
105. Slamon, D.J., et al., *Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.* Science, 1987. **235**(4785): p. 177-82.
106. Harris, L., et al., *American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer.* J Clin Oncol, 2007. **25**(33): p. 5287-312.
107. Janicke, F., et al., *Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1.* J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(12): p. 913-20.
108. Look, M.P., et al., *Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients.* J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(2): p. 116-28.
109. Clough, K.B., et al., *Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas.* Ann Surg, 2003. **237**(1): p. 26-34.
110. Pitanguy, I., *Surgical treatment of breast hypertrophy.* Br J Plast Surg, 1967. **20**(1): p. 78-85.
111. McIntosh, A., et al., *Recurrence rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer.* Am J Clin Oncol, 2007. **30**(2): p. 146-51.
112. Gwin, J.L., et al., *Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy.* Ann Surg, 1993. **218**(6): p. 729-34.
113. Pittinger, T.P., et al., *Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma.* Surgery, 1994. **116**(4): p. 605-8; discussion 608-9.
114. Rubin, P., et al., *Tumour bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma.* Eur J Surg Oncol, 1996. **22**(1): p. 23-6.
115. Wazer, D.E., et al., *The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **38**(2): p. 291-9.
116. Haga, S., et al., *Histopathological study of local residual carcinoma after simulated lumpectomy.* Surg Today, 1995. **25**(4): p. 329-33.
117. Smitt, M.C., et al., *Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(4): p. 979-85.
118. Beron, P.J., et al., *Pathologic and mammographic findings predicting the adequacy of tumor excision before breast-conserving therapy.* AJR Am J Roentgenol, 1996. **167**(6): p. 1409-14.

119. Papa, M.Z., et al., *Positive margins of breast biopsy: is reexcision always necessary?* J Surg Oncol, 1999. **70**(3): p. 167-71.
120. Saarela, A.O., et al., *Determinants of positive histologic margins and residual tumor after lumpectomy for early breast cancer: a prospective study with special reference to touch preparation cytology.* J Surg Oncol, 1997. **66**(4): p. 248-53.
121. Beck, N.E., et al., *Detection of residual disease following breast-conserving surgery.* Br J Surg, 1998. **85**(9): p. 1273-6.
122. van Dongen, J.A., et al., *Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial.* J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(14): p. 1143-50.
123. Park, C.C., et al., *Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence.* J Clin Oncol, 2000. **18**(8): p. 1668-75.
124. Clarke, D.H., et al., *Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985. **11**(1): p. 137-45.
125. Gage, I., et al., *Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy.* Cancer, 1996. **78**(9): p. 1921-8.
126. Peterson, M.E., et al., *Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **43**(5): p. 1029-35.
127. Wazer, D.E., et al., *Factors determining outcome for breast-conserving irradiation with margin-directed dose escalation to the tumor bed.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **40**(4): p. 851-8.
128. Cowen, D., et al., *Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(2): p. 305-12.
129. Dewar, J.A., et al., *Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institut Gustave Roussy 1970-1982).* IGR Breast Cancer Group. Cancer, 1995. **76**(11): p. 2260-5.
130. Freedman, G., et al., *Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **44**(5): p. 1005-15.
131. Kini, V.R., et al., *Long term results with breast-conserving therapy for patients with early stage breast carcinoma in a community hospital setting.* Cancer, 1998. **82**(1): p. 127-33.
132. Smitt, M.C., et al., *The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation.* Cancer, 1995. **76**(2): p. 259-67.
133. Schnitt, S.J., et al., *The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy.* Cancer, 1994. **74**(6): p. 1746-51.
134. Wazer, D.E., et al., *Extent of margin positivity as a predictor for local recurrence after breast conserving irradiation.* Radiat Oncol Investig, 1999. **7**(2): p. 111-7.
135. Assersohn, L., et al., *Local relapse in primary breast cancer patients with unexcised positive surgical margins after lumpectomy, radiotherapy and chemoendocrine therapy.* Ann Oncol, 1999. **10**(12): p. 1451-5.

136. Horiguchi, J., et al., *Surgical margin and breast recurrence after breast-conserving therapy*. *Oncol Rep*, 1999. **6**(1): p. 135-8.
137. Kunos, C., et al., *Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates*. *Breast J*, 2006. **12**(1): p. 28-36.
138. Renton, S.C., et al., *The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer*. *Eur J Surg Oncol*, 1996. **22**(1): p. 17-22.
139. Schmidt-Ullrich, R., et al., *Tumor margin assessment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. **17**(4): p. 733-8.
140. Schwartz, G.F., A.E. Giuliano, and U. Veronesi, *Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania*. *Cancer*, 2002. **94**(10): p. 2542-51.
141. Houvenaeghel, G., et al., *Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(12): p. 1814-22.
142. Houvenaeghel, G., et al., *A nomogram predictive of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a sentinel lymph node micrometastasis*. *Eur J Surg Oncol*, 2009. **35**(7): p. 690-5.
143. Cserni, G., et al., *Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer*. *Br J Surg*, 2004. **91**(10): p. 1245-52.
144. Viale, G., et al., *Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy*. *Ann Surg*, 2005. **241**(2): p. 319-25.
145. Whelan, T.J., et al., *Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(6): p. 1220-9.
146. Fourquet, A., et al., *[Meta-analyses of the effects of radiotherapy in breast cancer: the ultimate evidence?]*. *Cancer Radiother*, 2008. **12**(6-7): p. 554-8.
147. *Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(22): p. 1444-55.
148. Martin, M., et al., *Life-threatening complications from doxorubicin-docetaxel chemotherapy for breast cancer*. *JAMA*, 2005. **294**(17): p. 2166; author reply 2166-7.
149. Roche, H., et al., *Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(36): p. 5664-71.
150. Jones, S.E., et al., *Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(34): p. 5381-7.
151. Howell, A., et al., *Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer*. *Lancet*, 2005. **365**(9453): p. 60-2.
152. Coates, A.S., et al., *Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(5): p. 486-92.
153. Coombes, R.C., et al., *Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2007. **369**(9561): p. 559-70.

154. Goss, P.E., et al., *Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(17): p. 1262-71.
155. Vicini, F.A., et al., *Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy?* Cancer, 2003. **97**(4): p. 910-9.
156. Arriagada, R., et al., *Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer*. Ann Oncol, 2002. **13**(9): p. 1404-13.
157. Arriagada, R., et al., *Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients*. Ann Oncol, 2003. **14**(11): p. 1617-22.
158. Huston, T.L. and R.M. Simmons, *Locally recurrent breast cancer after conservation therapy*. Am J Surg, 2005. **189**(2): p. 229-35.
159. Antonini, N., et al., *Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882*. Radiother Oncol, 2007. **82**(3): p. 265-71.
160. Elkhuisen, P.H., et al., *Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **40**(4): p. 859-67.
161. Bartelink, H., et al., *Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1378-87.
162. Vrieling, C., et al., *Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients?* Eur J Cancer, 2003. **39**(7): p. 932-44.
163. Borger, J.H., *The impact of surgical and pathological findings on radiotherapy of early breast cancer*. Radiother Oncol, 1991. **22**(4): p. 230-6.
164. Park, S., et al., *The impact of a focally positive resection margin on the local control in patients treated with breast-conserving therapy*. Jpn J Clin Oncol, 2011. **41**(5): p. 600-8.
165. Houvenaeghel, G., et al., *[Margin status in invasive breast cancer]*. Bull Cancer, 2008. **95**(12): p. 1161-70.
166. Fisher, E.R., et al., *Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants*. Cancer, 1993. **71**(8): p. 2507-14.
167. Voogd, A.C., et al., *Histological determinants for different types of local recurrence after breast-conserving therapy of invasive breast cancer. Dutch Study Group on local Recurrence after Breast Conservation (BORST)*. Eur J Cancer, 1999. **35**(13): p. 1828-37.
168. Bartelink, H., et al., *Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial*. J Clin Oncol, 2007. **25**(22): p. 3259-65.
169. Clarke, *Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave Roussy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985. **11**: p. 137-45.
170. Fisher, B., et al., *Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy*. Lancet, 1991. **338**(8763): p. 327-31.
171. Fourquet, A., et al., *Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989. **17**(4): p. 719-25.

172. Locker, A.P., et al., *Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer*. Br J Surg, 1989. **76**(9): p. 890-4.
173. Sanghani, M., et al., *Validation of a web-based predictive nomogram for ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving therapy*. J Clin Oncol, 2010. **28**(5): p. 718-22.
174. Truong, P.T., *Independent validation of IBTR! A computer-based tool to predict ipsilateral breast recurrence in women with invasive breast cancer treated with breast conserving surgery*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **72**(S1): p. 203.
175. Haffty, B.G., et al., *Evaluation of HER-2 neu oncoprotein expression as a prognostic indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: a case-control study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **35**(4): p. 751-7.
176. Millar, E.K., et al., *Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel*. J Clin Oncol, 2009. **27**(28): p. 4701-8.
177. Belkacemi, Y., et al., *[The use of breast cancer subtype classification to predict local and distant recurrence. A review]*. Cancer Radiother, 2008. **12**(6-7): p. 577-83.
178. Nuyten, D.S., et al., *Predicting a local recurrence after breast-conserving therapy by gene expression profiling*. Breast Cancer Res, 2006. **8**(5): p. R62.
179. Mamounas, E.P., et al., *Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20*. J Clin Oncol, 2010. **28**(10): p. 1677-83.
180. Le Scodan, R., et al., *DNA repair gene expression and risk of locoregional relapse in breast cancer patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **78**(2): p. 328-36.
181. Soderlund, K., et al., *Intact Mre11/Rad50/Nbs1 complex predicts good response to radiotherapy in early breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(1): p. 50-8.
182. Miyamoto, D.T. and J.R. Harris, *Molecular predictors of local tumor control in early-stage breast cancer*. Semin Radiat Oncol, 2011. **21**(1): p. 35-42.
183. Smith, B.D., et al., *Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(4): p. 987-1001.
184. Polgar, C., et al., *Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009)*. Radiother Oncol, 2010. **94**(3): p. 264-73.
185. Patel, R.R., et al., *Clinical outcome analysis in "high-risk" versus "low-risk" patients eligible for national surgical adjuvant breast and bowel B-39/radiation therapy oncology group 0413 trial: five-year results*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(4): p. 970-3.
186. Clarke, M., et al., *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2087-106.
187. Holland, R., et al., *The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast*. J Clin Oncol, 1990. **8**(1): p. 113-8.
188. Fisher, B., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*. N Engl J Med, 2002. **347**(16): p. 1233-41.

189. Veronesi, U., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(16): p. 1227-32.
190. Poggi, M.M., et al., *Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial*. *Cancer*, 2003. **98**(4): p. 697-702.
191. Arriagada, R., et al., *Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group*. *J Clin Oncol*, 1996. **14**(5): p. 1558-64.
192. Jatoi, I. and M.A. Proschan, *Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results*. *Am J Clin Oncol*, 2005. **28**(3): p. 289-94.
193. Azria, D. and C. Hennequin, *[Impact of radiotherapy modalities on local control and survival in adjuvant breast cancer treatment]*. *Cancer Radiother*, 2009. **13**(5): p. 434-45.
194. Vinh-Hung, V. and C. Verschraegen, *Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality*. *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(2): p. 115-21.
195. Gage, I., et al., *Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. **33**(2): p. 245-51.
196. Pierquin, B., et al., *Conservative treatment for breast cancer: long-term results (15 years)*. *Radiother Oncol*, 1991. **20**(1): p. 16-23.
197. Pierquin, B., et al., *Radical radiation therapy of breast cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1980. **6**(1): p. 17-24.
198. Touboul, E., et al., *Early breast cancer: influence of type of boost (electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy*. *Radiother Oncol*, 1995. **34**(2): p. 105-13.
199. Touboul, E., et al., *Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **43**(1): p. 25-38.
200. Vicini, F.A., et al., *Long-term outcome with interstitial brachytherapy in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **37**(4): p. 845-52.
201. Romestaing, P., et al., *Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(3): p. 963-8.
202. Fortin, A., et al., *Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(1): p. 101-9.
203. Koscielny, S. and M. Tubiana, *The link between local recurrence and distant metastases in human breast cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **43**(1): p. 11-24.
204. Machtay, M., et al., *Inaccuracies in using the lumpectomy scar for planning electron boosts in primary breast carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. **30**(1): p. 43-8.
205. Denham, J.W. and M.L. Carter, *Location of the excision site following segmental mastectomy for accurate postoperative irradiation*. *Aust N Z J Surg*, 1986. **56**(9): p. 685-8.
206. Recht, A. and J.R. Harris, *To boost or not to boost, and how to do it*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. **20**(1): p. 177-8.

207. Denham, J.W., R.W. Sillar, and D. Clarke, *Boost dosage to the excision site following conservative surgery for breast cancer: it's easy to miss!* Clin Oncol (R Coll Radiol), 1991. **3**(5): p. 257-61.
208. DeBiose, D.A., et al., *The use of ultrasonography in the localization of the lumpectomy cavity for interstitial brachytherapy of the breast.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **38**(4): p. 755-9.
209. Rabinovitch, R., et al., *Radiographic evaluation of surgical clips is better than ultrasound for defining the lumpectomy cavity in breast boost treatment planning: a prospective clinical study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(2): p. 313-7.
210. Harrington, K.J., et al., *Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **34**(3): p. 579-84.
211. Deniaud-Alexandre, E., et al., *[Breast-conserving surgery and irradiation for early breast cancer: value of surgical clips in the surgical cavity].* Cancer Radiother, 2001. **5**(3): p. 255-61.
212. Messer, P.M., et al., *CT planning of boost irradiation in radiotherapy of breast cancer after conservative surgery.* Radiother Oncol, 1997. **42**(3): p. 239-43.
213. Sedlmayer, F., et al., *Quality assurance in breast cancer brachytherapy: geographic miss in the interstitial boost treatment of the tumor bed.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **34**(5): p. 1133-9.
214. Weed, D.W., et al., *The validity of surgical clips as a radiographic surrogate for the lumpectomy cavity in image-guided accelerated partial breast irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(2): p. 484-92.
215. Fein, D.A., et al., *Does the placement of surgical clips within the excision cavity influence local control for patients treated with breast-conserving surgery and irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **34**(5): p. 1009-17.
216. Goldberg, H., et al., *Definition of postlumpectomy tumor bed for radiotherapy boost field planning: CT versus surgical clips.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(1): p. 209-13.
217. Regine, W.F., et al., *To boost, why and how.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **20**(1): p. 179.
218. Regine, W.F., et al., *Computer-CT planning of the electron boost in definitive breast irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **20**(1): p. 121-5.
219. Smitt, M.C., R.L. Birdwell, and D.R. Goffinet, *Breast electron boost planning: comparison of CT and US.* Radiology, 2001. **219**(1): p. 203-6.
220. Teissier, E., *Boost in conservative treatment: 6 years results of randomized trial.* Breast Cancer Res Treat, 1998. **50**: p. 345.
221. Polgar, C., et al., *High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(4): p. 1173-81.
222. Nagykalnai, T., *Effectivity of boost radiotherapy on the local recurrence rate following breast conserving surgery plus whole breast irradiation.*, in *Proceedings of the second European Congress on Senology.* 1994. p. 591-596.
223. Vrieling, C., et al., *The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial.* EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol, 2000. **55**(3): p. 219-32.
224. Poortmans, P.M., et al., *Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial.* Radiother Oncol, 2009. **90**(1): p. 80-5.

225. Jones, H.A., et al., *Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial*. J Clin Oncol, 2009. **27**(30): p. 4939-47.
226. Reed, M.W. and J.M. Morrison, *Wide local excision as the sole primary treatment in elderly patients with carcinoma of the breast*. Br J Surg, 1989. **76**(9): p. 898-900.
227. Gruenberger, T., et al., *It is possible to omit postoperative irradiation in a highly selected group of elderly breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat, 1998. **50**(1): p. 37-46.
228. Cutuli, B., et al., *Breast conserving treatment (BCT) for stage I-II breast cancer in elderly women: analysis of 927 cases*. Crit Rev Oncol Hematol, 2009. **71**(1): p. 79-88.
229. Ortholan, C., et al., *Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(1): p. 154-62.
230. Vlastos, G., et al., *Breast conservation therapy as a treatment option for the elderly. The M. D. Anderson experience*. Cancer, 2001. **92**(5): p. 1092-100.
231. Livi, L., et al., *The management of elderly patients with T1-T2 breast cancer treated with or without radiotherapy*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(5): p. 473-8.
232. Martelli, G., et al., *Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen: fifteen-year results of a prospective study*. Cancer, 2008. **112**(3): p. 481-8.
233. Bouchardy, C., et al., *Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment*. J Clin Oncol, 2007. **25**(14): p. 1858-69.
234. Livi, L., et al., *Breast cancer in the elderly: treatment of 1500 patients*. Breast J, 2006. **12**(4): p. 353-9.
235. Fyles, A.W., et al., *Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer*. N Engl J Med, 2004. **351**(10): p. 963-70.
236. Hughes, K.S., et al., *Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer*. N Engl J Med, 2004. **351**(10): p. 971-7.
237. Potter, R., et al., *Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(2): p. 334-40.
238. Bentzen, S.M., et al., *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial*. Lancet Oncol, 2008. **9**(4): p. 331-41.
239. Haviland, J.S., et al., *Evaluation of a method for grading late photographic change in breast appearance after radiotherapy for early breast cancer*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2008. **20**(7): p. 497-501.
240. Kirova, Y.M., et al., *Breast-conserving treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **75**(1): p. 76-81.
241. *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): p. 93-100.
242. Whelan, T., et al., *Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(15): p. 1143-50.
243. Whelan, T.J., D.H. Kim, and J. Sussman, *Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer*. Semin Radiat Oncol, 2008. **18**(4): p. 257-64.
244. Bentzen, S.M., et al., *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial*. Lancet, 2008. **371**(9618): p. 1098-107.

245. Truong, P.T., et al., *Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer*. *Am J Surg*, 2006. **191**(6): p. 749-55.
246. Lemanski, C., et al., *Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **64**(5): p. 1410-5.
247. Lemanski, C., et al., *Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(3): p. 698-703.
248. Belkacemi, Y., et al., *Partial breast irradiation as sole therapy for low risk breast carcinoma: early toxicity, cosmesis and quality of life results of a MammoSite brachytherapy phase II study*. *Radiother Oncol*, 2009. **90**(1): p. 23-9.
249. Vicini, F.A., et al., *First analysis of patient demographics, technical reproducibility, cosmesis, and early toxicity: results of the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy trial*. *Cancer*, 2005. **104**(6): p. 1138-48.
250. Taghian, A.G., et al., *Initial dosimetric experience using simple three-dimensional conformal external-beam accelerated partial-breast irradiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **64**(4): p. 1092-9.
251. Weed, D.W., et al., *Accelerated partial breast irradiation: a dosimetric comparison of three different techniques*. *Brachytherapy*, 2005. **4**(2): p. 121-9.
252. Ribeiro, G.G., et al., *Conservation of the breast using two different radiotherapy techniques: interim report of a clinical trial*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1990. **2**(1): p. 27-34.
253. Thilmann, C., et al., *The use of a standardized positioning support cushion during daily routine of breast irradiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **41**(2): p. 459-63.
254. Fourquet, A., et al., *Breast irradiation in the lateral decubitus position: technique of the Institut Curie*. *Radiother Oncol*, 1991. **22**(4): p. 261-5.
255. Campana, F., et al., *Breast radiotherapy in the lateral decubitus position: A technique to prevent lung and heart irradiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(5): p. 1348-54.
256. Das, I.J., et al., *Lung and heart dose volume analyses with CT simulator in radiation treatment of breast cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **42**(1): p. 11-9.
257. Chavaudra, J., *[Last ICRU recommendations for the prescription, recording and reporting of external beam therapy]*. *Cancer Radiother*, 1998. **2**(5): p. 607-14.
258. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. 1993, ICRU report n°50: Bethesda, Maryland.
259. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. 1999, ICRU report n°62: Bethesda, Maryland.
260. Fong, A., et al., *Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy techniques and standard wedged tangents for whole breast radiotherapy*. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2009. **53**(1): p. 92-9.
261. Ghorbel, I., et al., *[Early breast cancer without axillary lymph node involvement]*. *Cancer Radiother*, 2010. **14 Suppl 1**: p. S127-35.
262. Al Uwini, S., et al., *The influence of the use of CT-planning on the irradiated boost volume in breast conserving treatment*. *Radiother Oncol*, 2009. **93**(1): p. 87-93.
263. Dzhugashvili, M., et al., *Surgical clips assist in the visualization of the lumpectomy cavity in three-dimensional conformal accelerated partial-breast irradiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(5): p. 1320-4.
264. Jalali, R., S. Singh, and A. Budrukhar, *Techniques of tumour bed boost irradiation in breast conserving therapy: current evidence and suggested guidelines*. *Acta Oncol*, 2007. **46**(7): p. 879-92.

265. *Does specification for reporting external beam therapy with photons and electrons.* 1978, ICRU (International Commission on Radiation United and measurements): Washington.
266. Fernando, I.N., et al., *Factors affecting acute skin toxicity in patients having breast irradiation after conservative surgery: a prospective study of treatment practice at the Royal Marsden Hospital.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 1996. **8**(4): p. 226-33.
267. Chargari, C., I. Fromantin, and Y.M. Kirova, [*Importance of local skin treatments during radiotherapy for prevention and treatment of radio-induced epithelitis*]. Cancer Radiother, 2009. **13**(4): p. 259-66.
268. Fisher, J., et al., *Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **48**(5): p. 1307-10.
269. Pommier, P., et al., *Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer.* J Clin Oncol, 2004. **22**(8): p. 1447-53.
270. Kirova, Y.M., et al., *Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial.* Radiother Oncol, 2011.
271. Cesaretti, J.A., et al., *ATM sequence variants are predictive of adverse radiotherapy response among patients treated for prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(1): p. 196-202.
272. Iannuzzi, C.M., et al., *ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(3): p. 606-13.
273. Dubray, B., [*Late complications of radiotherapy. Role of the time factor*]. Bull Cancer Radiother, 1995. **82**(2): p. 98-100.
274. Huchet, A., et al., [*Volume-effect and radiotherapy [II]. Part II: volume-effect and normal tissue*]. Cancer Radiother, 2003. **7**(5): p. 353-62.
275. Singletary, S.E., et al., *Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer.* J Clin Oncol, 2002. **20**(17): p. 3628-36.
276. Stone, H.B., et al., *Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms.* Lancet Oncol, 2003. **4**(9): p. 529-36.
277. Thames, H.D., et al., *The high steepness of dose-response curves for late-responding normal tissues.* Radiother Oncol, 1989. **15**(1): p. 49-53.
278. Azria, D., et al., *Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients.* Br J Cancer, 2004. **91**(7): p. 1251-60.
279. Dubray, B., S. Delanian, and J.L. Lefaix, [*Late effects of mammary radiotherapy on skin and subcutaneous tissues*]. Cancer Radiother, 1997. **1**(6): p. 744-52.
280. Lartigau, E., B. Dubray, and F. Mornex, [*Biological mechanisms of late effects of ionizing radiations*]. Cancer Radiother, 1997. **1**(6): p. 669-76.
281. Moody, A.M., et al., *The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity.* Radiother Oncol, 1994. **33**(2): p. 106-12.
282. Delay, E., et al., [*Post-treatment sequelae after breast cancer conservative surgery*]. Ann Chir Plast Esthet, 2008. **53**(2): p. 135-52.
283. Gagliardi, G., et al., *Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer.* Radiother Oncol, 1998. **46**(1): p. 63-71.
284. Giraud, P. and J.M. Cosset, [*Radiation toxicity to the heart: physiopathology and clinical data*]. Bull Cancer, 2004. **91 Suppl 3**: p. 147-53.

285. Hojris, I., et al., *Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials*. *Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group*. *Lancet*, 1999. **354**(9188): p. 1425-30.
286. Gagliardi, G., et al., *Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **46**(2): p. 373-81.
287. Hernberg, M., et al., *Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **52**(1): p. 128-36.
288. Hardenbergh, P.H., et al., *Treatment-related toxicity from a randomized trial of the sequencing of doxorubicin and radiation therapy in patients treated for early stage breast cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **45**(1): p. 69-72.
289. Li, J.G., et al., *Breast-conserving radiation therapy using combined electron and intensity-modulated radiotherapy technique*. *Radiother Oncol*, 2000. **56**(1): p. 65-71.
290. Recht, A. and M.J. Houlihan, *Axillary lymph nodes and breast cancer: a review*. *Cancer*, 1995. **76**(9): p. 1491-512.
291. Sarrazin, D., et al., *Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy*. *Cancer*, 1984. **53**(5): p. 1209-13.
292. Pierquin, B., J.J. Mazeron, and D. Glaubiger, *Conservative treatment of breast cancer in Europe: report of the Groupe Europeen de Curietherapie*. *Radiother Oncol*, 1986. **6**(3): p. 187-98.
293. *Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials*. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*, 2000. **355**(9217): p. 1757-70.
294. Li, X.A., et al., *Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **73**(3): p. 944-51.
295. Benda, R.K., et al., *Breast boost: are we missing the target?* *Cancer*, 2003. **97**(4): p. 905-9.
296. Solin, L.J., et al., *A practical technique for the localization of the tumor volume in definitive irradiation of the breast*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985. **11**(6): p. 1215-20.
297. Bedwinek, J., *Breast conserving surgery and irradiation: the importance of demarcating the excision cavity with surgical clips*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. **26**(4): p. 675-9.
298. Lichter, A.S., *Conservative treatment of primary breast cancer: how much is required?* *J Natl Cancer Inst*, 1992. **84**(9): p. 659-61.
299. Yang, Z., et al., *Planning the breast boost: how accurately do surgical clips represent the CT seroma?* *Radiother Oncol*, 2010. **97**(3): p. 530-4.
300. Kirova, Y.M., et al., *How to boost the breast tumor bed? A multidisciplinary approach in eight steps*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **72**(2): p. 494-500.

TABLE DES FIGURES

Figure 1: La structure du sein.....	18
Figure 2: Anatomie de la glande mammaire (coupe sagittale).....	19
Figure 3: Le drainage lymphatique du sein	21
Figure 4: Evolutions de la mortalité et de l'incidence du cancer du sein depuis 20 ans (Chiffres issus du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) n°41-42/2003 de l'INVS)	23
Figure 5: Carte des différents départements français en fonction de leur date d'intégration au programme national de dépistage du cancer du sein (issu du rapport N°1678 de l'Assemblée Nationale).....	31
Figure 6: Carcinome canalaire infiltrant	58
Figure 7: Carcinome lobulaire infiltrant :.....	58
Figure 8: Schématisation des incisions par abord direct.	68
Figure 9: Technique de Pitanguy : rapprochement des piliers latéraux et ascension de la plaque aréolomamelonnaire après résection cutanéoglandulaire en monobloc	69
Figure 10 : Incidence cumulée des récurrences tumorales dans le sein homolatéral en fonction du temps, après une irradiation de 50 Gy (en bleu) et une irradiation de 50 Gy et boost 16 Gy (en jaune). HR= Hazard ratio, O= occurrences, N= nombre de patientes à risque [168]	96
Figure 11 : Incidence cumulée des récurrences tumorales dans le sein homolatéral suivant l'âge des patientes en cas d'irradiation du sein à 50 Gy et irradiation du sein à 50 Gy et boost de 16 Gy [168]	97
Figure 12 : Incidence cumulée de fibrose modérée et sévère avec ou sans boost [168]	98
Figure 13 : Limites de contours de la glande mammaire (sein droit) sur coupe axiale scanographique.....	110
Figure 14 : Limites du champ TGI sur coupe frontale scanographique.....	111
Figure 15 : Champ TGI sur coupe axiale scanographique	112
Figure 16 : Champ TGE sur coupe axiale scanographique	113
Figure 17 : Histogramme Dose Volume (HDV)	114
Figure 18 : Doses délivrés aux volumes-cibles	114
Figure 19: Lieu de la prise en charge chirurgicale (n=134)	124
Figure 20: Nombre de clips posés (n=97)	125

Figure 21 : Histologie (n=136).....	125
Figure 22: Données concernant les traitements adjuvants reçus (n=134).....	127
Figure 23: Nombre moyen de clips posés en fonction du lieu de prise en charge (n=136) ...	128
Figure 24: Nombre moyen de clips et répartition entre les patientes (n=136).....	128
Figure 25 : Contours du CTV lit tumoral sur coupe axiale scanographique (patiente n°1)...	131
Figure 26 : Contours du PTV lit tumoral sur coupe axiale scanographique (patiente n°1) ...	132
Figure 27 : Visualisation des PTV RT1 et PTV RT2 en coupes scanographiques axiale (en haut à gauche), sagittale et coronale (en bas) et en reconstruction en trois dimensions (en haut à droite) (patiente n°1).....	133
Figure 28 : Contours du CTV lit tumoral (patiente n°2).....	134
Figure 29 : Contours du PTV lit tumoral sur coupe axiale scanographique (patiente n°2) ...	135
Figure 30 : Visualisation des PTV RT1 et PTV RT2 en coupes scanographiques axiale (en haut à gauche), sagittale et coronale (en bas) et en reconstruction en trois dimensions (3D) (en haut à droite) (patiente n°2).....	136
Figure 31 : Projection du champ d'irradiation du faisceau TGI réduit. PTV référence et champ initial à gauche et PTV RT1 (bleu) et RT2 (en violet) à droite (patiente n°2).....	137
Figure 32 : Contours du CTV lit tumoral sur coupe axiale scanographique (patiente n°3)...	137
Figure 33 : Contours du PTV lit tumoral (patiente n°3)	138
Figure 34 : Visualisation des PTV RT1 et PTV RT2 en coupes scanographiques axiale (en haut à gauche), sagittale et coronale (en bas) et en reconstruction en trois dimensions (3D) (en haut à droite) (patiente n°3).....	139
Figure 35 : Projection du champ d'irradiation du faisceau TGI réduit. En haut : Champ et PTV de référence à gauche et Champ et PTV RT1 à droite. En bas : Champ et PTV RT2 (patiente n°3).....	140
Figure 36 : Contours du CTV lit tumoral sur coupe axiale scanographique (patiente n°4)...	141
Figure 37 : Contours du PTV lit tumoral (patiente n°4)	141
Figure 38 : Visualisation des PTV RT1 et PTV RT2 en coupes scanographiques axiale, sagittale et coronale et en reconstruction en trois dimensions (3D) (patiente n°4).....	142
Figure 39 : Projection du champ d'irradiation du faisceau TGI réduit. En haut : Champ avec PTV de référence. En bas : Champ avec PTV RT1 à gauche et Champ avec PTV RT2 à droite (patiente n°4).....	142
Figure 40 : Contours du CTV lit tumoral sur coupe axiale scanographique (patiente n°5)...	143
Figure 41 : Contours du PTV lit tumoral (patiente n°5)	143

Figure 42 : Visualisation des PTV RT1 et PTV RT2 en coupes scanographiques axiale, sagittale et coronale et en reconstruction en trois dimensions (patiente n°5)	144
Figure 43 : Projection du champ d'irradiation du faisceau TGI réduit. En haut : Champ avec PTV de référence. En bas : Champ avec PTV RT1 à gauche et champ avec PTV RT2 à droite (patiente n°5).....	144
Figure 44 : Procédure de repérage du lit tumoral.....	153
Figure 45 : Bases du protocole de délimitation du volume de surimpression destiné aux Radiothérapeutes	156

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification Le Gal des microcalcifications.....	36
Tableau 2: Classification ACR.....	38
Tableau 3: Classification ACR des anomalies mammographiques	39
Tableau 4: Recommandations SOR 2001 [38]concernant le statut HER2.....	48
Tableau 5 : Classification TNM (UICC 1997, révisée en 2002).....	53
Tableau 6: Classification du cancer du sein par stades	56
Tableau 7: Classification histologique des cancers du sein selon l'OMS 2002-2003	59
Tableau 8: Recommandations pour la réalisation de la chirurgie conservatrice (Accord d'experts, recommandations Saint Paul de Vence 2007).....	72
Tableau 9: Recommandations de la SFRO concernant la radiothérapie des aires ganglionnaires (SOR 2001) [38]	80
Tableau 10: Recommandations Saint Paul de Vence 2007 concernant la chimiothérapie adjuvante	82
Tableau 11: Recommandations concernant l'hormonothérapie adjuvante	84
Tableau 12: Impact de la radiothérapie sur la récurrence locale et la mortalité [38].....	90
Tableau 13: Doses et fractionnement du boost dans les principaux essais randomisés et impact sur le taux de récurrence locale	95
Tableau 14: Résultats de l'essai comparant les trois techniques d'IPAS	105
Tableau 15 : Critères de sélection des patientes pour une irradiation partielle du sein : comparaison des critères de l'American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) et de l'European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)	106
Tableau 16: Risques de toxicité à long terme de la radiothérapie.....	119
Tableau 17: Caractéristiques cliniques des patientes (n=134)	124
Tableau 18: Classification TNM de la tumeur (T) (n=136).....	126
Tableau 19: Données histologiques.....	126
Tableau 20: Données concernant la dose du boost (n=136).....	127
Tableau 21: Données concernant les volumes traités (n=136).....	129
Tableau 22: Résultats des tests de corrélation.....	129
Tableau 23: Caractéristiques cliniques des patientes	130
Tableau 24: Données histologiques des patientes	130
Tableau 25: Données chirurgicales des patientes.....	131
Tableau 26 : Données concernant les différents volume-cibles des patientes	145

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

OPTIMISATION DU LIT TUMORAL DANS LE CADRE DU TRAITEMENT CONSERVATEUR DU CANCER DU SEIN

RESUME DE LA THESE :

La radiothérapie adjuvante est l'un des fondements du traitement conservateur du cancer du sein. Elle consiste en l'irradiation de la glande mammaire en totalité et en la réalisation d'un complément de traitement au niveau du lit tumoral, dans le but d'augmenter la survie sans récurrence des patientes, dont le principal site de récurrence locale est le lit tumoral initial. Actuellement, la réalisation d'un volume de surimpression au niveau du lit tumoral de 10 à 16 Gy en fractionnement classique est recommandée. Ce volume-cible doit donc être le plus précis possible, et pour cela la mise en place de clips chirurgicaux dans la cavité opératoire est indispensable.

Une étude rétrospective a donc été réalisée chez 134 patientes traitées par radiothérapie externe (RTE) au CHU de Limoges en 2010. Le nombre moyen de clips par patiente était de 1,625 (0-5) et 37% de celles-ci n'avaient pas de clip en place. La dose moyenne de surimpression était de 12 Gy (6-16).

L'étude de sous-groupe effectuée chez 5 patientes sélectionnées a mis en évidence la variabilité des contourages par les différents radiothérapeutes, en particulier en l'absence de clips.

Une procédure de repérage du lit tumoral, destinée aux différents spécialistes (radiologues, anatomo-pathologistes et chirurgiens) a donc été élaborée et par la suite, un protocole de contourage sera rédigé pour les radiothérapeutes du service, dans le but d'optimiser le volume-cible du boost.

MOTS-CLES : CANCER DU SEIN, LIT TUMORAL, RADIOTHERAPIE

OPTIMIZATION OF TUMOR BED IN BREAST CANCER CONSERVATIVE TREATMENT

ABSTRACT

Adjuvant radiotherapy is one of the foundations of conservative treatment of breast cancer. It involves in whole breast and tumor bed irradiation, in order to increase disease-free survival of patients, the main site of local recurrence is initial tumor localization. Currently, the recommended dose on the tumor bed is 10 to 16 Gy in conventional fractionation. The target volume must be as accurate as possible, and that is why surgical clips placed in the tumor bed are essentials.

A retrospective study has been performed in 134 patients treated with external beam radiotherapy at the University Hospital of Limoges in 2010. The average number of clips per patient was 1.625 (0-5) and 37% of them had no clips. The mean dose of surimpression was 12 Gy (6-16).

The study subgroup performed in five selected patients showed variability in contouring by the various radiation therapists, especially in the absence of clips.

A procedure for identifying the tumor bed, for the various specialists (radiologists, pathologists and surgeons) was developed and subsequently a contouring protocol will be developed for radiation therapists in order to optimize the boost's volume target.

KEY WORDS : BREAST CANCER, RADIOTHERAPY, BOOST

DOCTORALE SPECIALISATION: RADIOTHERAPIE

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de médecine de Limoges
2 rue du Docteur Marcland
87025 Limoges