



HAL
open science

Irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques pour le cancer du sein

M. Rogé, S. Thureau, J. Dampierre, B. Dubray, S. Rivera

► **To cite this version:**

M. Rogé, S. Thureau, J. Dampierre, B. Dubray, S. Rivera. Irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques pour le cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*, 2019, 23, pp.904 - 912. 10.1016/j.canrad.2019.08.006 . hal-03488992

HAL Id: hal-03488992

<https://hal.science/hal-03488992>

Submitted on 21 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques pour le cancer du sein

★

Prophylactic nodal radiotherapy for breast cancer

Maximilien ROGÉ ^{a,*}, Sébastien THUREAU ^a, Justine DAMPIERRE ^b, Bernard DUBRAY ^a,
Sofia RIVERA ^{c,d}

^a Département d'oncologie radiothérapie, centre Henri-Becquerel, 1 rue d'Amiens, 76000 Rouen, France.

^b Service de pneumologie oncologie thoracique et soins intensifs respiratoires, centre hospitalier universitaire de Rouen, 1 rue de Germont, 76000 Rouen, France.

^c Gustave-Roussy Cancer Campus, 114 rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

^d Université Paris-Sud, 114 rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France.

*Auteur correspondant ; e-mail : maximilien.roge@gmail.com

*Cet article a fait l'objet d'une conférence lors du congrès de la Société française de radiothérapie oncologique le vendredi 11 octobre 2019 (session commune SFRO–SFjRO : irradiation prophylactique ganglionnaire).

Mots clé

Radiothérapie ; prophylaxie ; ganglions ; cancer du sein

Keywords

Radiotherapy; prophylaxis; lymph node; breast cancer

Résumé

La radiothérapie adjuvante est un élément central de la prise en charge des cancers du sein localisés. Les méta-analyses de l'Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG) ont démontré une diminution du risque de rechute locorégionale et de décès après une radiothérapie mammaire. Le traitement des aires ganglionnaires en prophylactique dans le cancer du sein a également montré un bénéfice dans plusieurs grands essais randomisés. A l'heure de la radiothérapie tridimensionnelle et avec modulation d'intensité, la question des volumes est essentielle et il est nécessaire d'harmoniser les pratiques pour pouvoir évaluer et comparer les résultats de la radiothérapie tant en termes d'efficacité que de toxicité. Par ailleurs, le choix de l'irradiation des aires ganglionnaires reste difficile et nécessite d'évaluer la balance bénéfice/risque pour chaque patient car, en augmentant le volume irradié, le risque de toxicités radio-induites augmente. La sélection des patientes qui relèvent de ce traitement est primordiale. L'objectif de cet article est de présenter la définition des volumes des aires ganglionnaires, les indications de leur irradiation, les bénéfices attendus et les effets secondaires potentiels au décours de celle-ci.

Summary

Adjuvant radiotherapy is a key treatment in early-stage breast cancer. The meta-analysis by the Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG) has demonstrated a decreased risk of locoregional relapse and death after whole-breast radiotherapy. Prophylactic lymph nodes irradiation in breast cancer has also proven to be beneficial in several therapeutic trials. At a time when three-dimensional conformal radiotherapy has become the standard procedure and with the development of intensity-modulated radiation therapy, defining nodal volumes is essential and practices should be harmonized to assess and compare the efficiency and toxicity of radiotherapy. Furthermore, the indication of lymph nodes irradiation has to take into account the risk/benefit balance as expanding the irradiated volume can increase radio-induced toxicity. Selection of patients receiving this treatment is essential. The aim of this update is to define nodal volumes, to precise the indications of their irradiation and to present the expected benefits as well as the potential side effects.

1. Introduction

La radiothérapie adjuvante est un élément central de la prise en charge des cancers du sein. Lors d'une tumorectomie, la radiothérapie adjuvante intéresse l'ensemble de la glande mammaire. Elle peut également intéresser la paroi thoracique après une mastectomie en cas de présence de facteurs de risque de récurrence ou en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire retrouvée lors du curage. Le bénéfice de la radiothérapie dans ces deux situations a été démontré dans deux méta-analyses. La première, publiée en 2011 par l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) s'est intéressée

au bénéfice de la radiothérapie après tumorectomie (1). Elle portait sur 10 801 femmes provenant de 17 essais randomisés. Le statut ganglionnaire était connu pour 8337 d'entre elles (7287 des cancers étaient pN0 et 1050 pN+). Le risque de décès par cancer du sein à 15 ans était de 25,2 % pour une prise en charge par tumorectomie seule contre 21,4 % pour une prise en charge par tumorectomie et radiothérapie, soit une réduction du risque absolu de 3,8 % ($2p = 0,00005$). Si le cancer était de stade N0, le gain était de 3,3 % ($2p=0,005$), tandis que s'il était de stade N+, il était de 8,5 % ($2p = 0,01$). Le risque de récurrence locorégionale ou à distance à 10 ans était de 35,0 % contre 19,3 %, soit une réduction du risque absolu de 15,7 % ($2p < 0,00001$) chez les patientes ayant eu une radiothérapie. Si le cancer était de stade N0, le gain était de 15,4 % ($2p < 0,00001$), tandis que s'il était de stade N+, celui-ci était de 21,2 % ($2p < 0,00001$). Le risque de décès toutes causes confondues à 15 ans était de 37,6 % contre 34,6 %, soit une réduction du risque absolu de 3 % ($2p = 0,00005$) chez les patientes ayant reçu une radiothérapie.

La seconde méta-analyse, publiée en 2014 par l'EBCTCG, s'est intéressée au bénéfice de la radiothérapie après mastectomie (2). Elle portait sur 8135 femmes provenant de 22 essais cliniques randomisés. Le statut ganglionnaire était connu pour 7415 (92 %) d'entre elles (1594 cancers étaient pN0 (20 %) et 5821 pN+ (72 %)). Pour les patientes atteintes de cancer pN0 qui avaient eu un curage axillaire ($n=700$), l'étude ne mettait pas en évidence de gain en ce qui concerne la rechute locorégionale ou à distance à 10 ans ($2p>0,1$) ou sur le risque de décès par cancer du sein à 20 ans ($2p>0,1$). Pour les patientes avec un ganglion sentinelle pN0 ($n=870$) sans curage axillaire, la radiothérapie réduisait à 10 ans le risque absolu de rechute locorégionale ($2p<0,00001$) et de rechute locorégionale ou à distance ($2p < 0,0003$) mais ne réduisait pas le risque de décès par cancer du sein à 20 ans ($2p > 0,1$). Parmi les patientes atteintes de cancer pN+ (3131 après un curage axillaire et 2541 ou un ganglion sentinelle), la radiothérapie réduisait le risque de rechute locorégionale, de rechute locorégionale ou à distance et de décès spécifique par cancer du sein, quel que soit le nombre de ganglions atteints.

Ces données ont permis de retenir l'indication systématique de la radiothérapie du sein après une tumorectomie mais également de la radiothérapie de paroi après une mastectomie en cas d'invasion ganglionnaire macroscopique ; en revanche, si le cancer est N- après la mastectomie, l'indication reste discutée en fonction des autres facteurs de risque et du rapport bénéfice/risque.

Mais qu'en est-il du bénéfice de l'irradiation des aires ganglionnaires en prophylactique ? L'objectif de l'analyse de la littérature ci-après est de faire le point sur la définition des volumes des aires ganglionnaires, les indications de leur irradiation, les bénéfices attendus et les effets secondaires potentiels au décours de celle-ci.

2. Définition des volumes des aires ganglionnaires

Avant les années 2000, les faisceaux de radiothérapie étaient basés sur des repères osseux définis sur la radiographie : il s'agissait de la radiothérapie bidimensionnelle. Il n'y avait donc pas d'étape de délimitation des volumes cibles. L'arrivée de la scanographie de mise en place a profondément modifié les pratiques. La radiothérapie bidimensionnelle s'est ainsi transformée en radiothérapie tridimensionnelle conformationnelle basée sur la définition des volumes au sein de laquelle s'est développée la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI). Ces avancées technologiques ont permis de conformer la dose aux volumes cibles, de mieux l'homogénéiser, et de réduire la dose aux organes à risque. Elles nécessitent néanmoins de se pencher sur la question des volumes. En effet, des erreurs ou des approximations dans leur définition peuvent contrebalancer les bénéfices de ces nouvelles techniques. Il apparaît également nécessaire d'harmoniser les volumes pour pouvoir évaluer et comparer les résultats de la radiothérapie tant en efficacité qu'en toxicité.

C'est pour cela que plusieurs recommandations ont été publiées. Les plus récentes, actuellement utilisées en Europe, sont celles de l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), publiées en novembre 2014 (3). Elles ont été mises à jour en janvier 2016, présentant ainsi leur version 1.1. (4). Ces recommandations proposent des volumes basés sur des repères vasculaires, ce qui fait sens d'un point de vue anatomique, les vaisseaux lymphatiques suivant en effet les veines. Comparativement à ceux de la radiothérapie bidimensionnelle, les volumes proposés sont plus réduits, ce qui pourrait diminuer la toxicité.

L'étude de Nielsen *et al.* portant sur un total de 101 récurrences ganglionnaires chez des patientes prises en charge de 2000 à 2013 a mis en évidence que les récurrences ganglionnaires après curage axillaire et radiothérapie survenaient principalement dans le volume irradié. Il n'y a donc pas d'argument à ce jour pour proposer une augmentation en taille des volumes cibles ganglionnaires (5). Les recommandations de l'ESTRO prennent en compte ces sites de récurrence dans la définition des volumes et sont résumées dans le tableau 1 (4).

2.1. Niveau I selon les recommandations de l'ESTRO

Les limites du niveau I sont détaillées dans le tableau 1. La limite supérieure comprend ainsi la partie supérieure de l'artère axillaire au moment où celle-ci croise le bord externe du petit pectoral. Sa limite inférieure est au niveau de la 4^e-5^e côte. De par sa limite postérieure, l'espace graisseux entre le grand dorsal et les intercostaux où cheminent l'artère et la veine thoracodorsales est donc exclu du volume devant un très faible risque de rechute à ce niveau (5). La limite externe inclut les clips chirurgicaux et le lymphocèle s'il en existe un. Le niveau I est en continuité avec le niveau II et le niveau interpectoral.

2.2. Niveau II et interpectoral selon les recommandations de l'ESTRO

Le niveau interpectoral est également nommé aire de Rotter. Les limites des niveaux I et interpectoral sont détaillées dans le tableau 1. Les niveaux II et interpectoral possèdent tous les deux les mêmes limites supérieures, inférieures, internes et externes. Leur limite inférieure est la limite inférieure du petit pectoral, ou la limite supérieure du curage axillaire (clips chirurgicaux). Les niveaux II et interpectoral sont en continuité avec les niveaux I et III.

2.3. Niveau III selon les recommandations de l'ESTRO

Ce niveau est souvent appelé aire sous-claviculaire. Les limites du niveau III sont détaillées dans le tableau 1. La limite supérieure correspond à l'endroit où la veine sous-claviculaire quitte le thorax, en croisant la ligne imaginaire verticale entre le bord externe de la clavicule et la première côte, en devenant ainsi l'artère axillaire. Sa limite inférieure correspond à 5 mm en dessous de la veine axillaire, quand celle-ci croise la partie interne du petit pectoral. Elle est également limitée par la partie supérieure des clips chirurgicaux. Le niveau III est en continuité avec les niveaux II, interpectoral et IV.

2.4. Niveau IV selon les recommandations de l'ESTRO

Ce niveau est souvent appelé aire sus-claviculaire. Les limites du niveau IV sont détaillées dans le tableau 1. Sa limite supérieure comprend la veine sous-claviculaire avec une marge de 5 mm, permettant ainsi de prendre l'artère sous-claviculaire (les recommandations de l'ESTRO préconisent de prendre une coupe au-dessus de l'artère sous-claviculaire). Le niveau IV est en continuité avec le niveau III et la partie supérieure de la chaîne mammaire interne.

2.5. Chaîne mammaire interne selon les recommandations de l'ESTRO

L'anatomie de la chaîne mammaire interne a été décrite par Stibbe en 1918 (6). Les ganglions lymphatiques sont classiquement au nombre de quatre ou cinq, répartis dans les trois premiers espaces intercostaux mais peuvent être individualisés jusqu'au sixième espace intercostal. Entre 20 et 60 ans, leur nombre est quasi constant, et involue ensuite avec l'âge. Les limites de la chaîne mammaire interne sont détaillées dans le tableau 1. La limite inférieure peut être étendue à la partie supérieure de la cinquième côte selon les recommandations (4). La chaîne mammaire interne est séparée de la plèvre par le muscle transverse thoracique pour les deuxième et troisième espaces intercostaux et par le fascia costosternal pour les quatrième et cinquième espaces. Concernant les limites interne et externe : les recommandations de l'ESTRO préconisent de prendre une marge fixe de 5 mm autour des vaisseaux mammaires internes. En effet, la position des ganglions par rapport aux vaisseaux est variable. Les ganglions sont situés respectivement dans 88 % et 76 % des cas à la partie interne des vaisseaux pour le premier et le deuxième espace intercostal, tandis qu'ils sont classiquement (80 %) à l'extérieur des vaisseaux dans le troisième espace (6).

2.6. Aire axillaire et aire sus et sous-claviculaire

Ces termes renvoient aux anciennes définitions des volumes de radiothérapie bidimensionnelle. L'aire axillaire correspond au niveau I, à la partie inféroexterne du niveau II et au niveau interpectoral, souvent emportés par le curage axillaire. La partie inférieure de l'aire I est habituellement couverte par les faisceaux tangentiels du sein ou de la paroi. L'aire sus- et sous-claviculaire correspond quant à elle à la partie interne des niveaux II et III ainsi qu'au niveau IV.

3. Ganglion sentinelle et curage axillaire

Avant l'arrivée de la technique du ganglion sentinelle dans les années 1990, le curage axillaire était le standard pour l'exploration ganglionnaire. La technique du ganglion sentinelle a remplacé le curage axillaire pour les tumeurs de stade T1 ou T2 unifocales, et N0 cliniquement et à l'échographie [42]. (7,8). Dès 2015, les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) ont étendu l'indication de la technique du ganglion sentinelle pour les tumeurs de stade T3 (9). Le résultat de l'essai du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) 32 a confirmé la possibilité de surseoir au curage axillaire en cas de ganglion sentinelle négatif (10). Cet essai a randomisé 3986 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé avec ganglion sentinelle négatif, entre le curage axillaire (n=1975) ou la surveillance (n=2011). A 8 ans, il n'y avait pas de différence significative sur les taux de survie globale (91,8 % pour le curage axillaire contre 90,3 % pour la surveillance ; $p=0,12$), de survie sans progression (82,4 % contre 81,5 % ; $p=0,54$) et le risque de rechute locorégionale. Les données de l'analyse de survie actualisée à 10 ans ne montraient pas de différence significative (11).

Le stade pN0(i+), correspond à une atteinte métastatique de moins de 0,2 mm ou de moins de 200 cellules tumorales, on parle alors d'atteinte par cellules tumorales isolées. Le stade pN1mi correspond à une atteinte métastatique de taille supérieure à 0,2 mm et inférieure à 2 mm, on parle de micrométastase dans ce cas. Le stade pN1, correspond à une atteinte macroscopique métastatique du ganglion sentinelle de taille supérieure à 2 mm.

L'étude de Pepels *et al.* a inclus 2680 patientes atteintes de tumeur de stade T1 ou T2 ayant bénéficié de la procédure du ganglion sentinelle (12). Trois cohortes rétrospectives multicentriques ont été individualisées en fonction de l'atteinte du ganglion sentinelle : pN0 (n=850), pN0(i+) (n=795) et pN1mi (n=1028). En ce qui concerne les patientes atteintes de cancer pN0(i+), 345 d'entre elles ont eu un curage axillaire tandis que 450 ont eu une surveillance simple. Le risque de rechute locorégionale à 5 ans dans cette cohorte a été de 2,0 % avec la seule surveillance, contre 0,9 % avec le curage axillaire, soit un *hazard ratio* (HR) non significatif de 2,39 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,67 – 8,48).

L'essai de l' *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) 23-01, de phase III, randomisé et multicentrique, a inclus 934 patientes atteintes de tumeur de stade T2 avec au moins un ganglion sentinelle atteint par une ou plusieurs micrométastases (pN1mi) ou par des cellules tumorales isolées (pN0(i+)) (13). Les patientes ont été randomisées entre le curage axillaire (n= 464) ou la surveillance (n=467). Parmi celles-ci, 97,4 % ont reçu une radiothérapie adjuvante, dont 70 % par faisceaux tangentiels, et 96 % un traitement systémique. Cette étude a démontré à 5 ans, une non-infériorité de la surveillance par rapport au curage axillaire concernant les taux survie sans progression (84,4 % contre 87,8 % ; $p=0,042$) et de survie globale (97,5 % contre 97,6 % ; $p=0,73$).

L'essai de l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) 048/13/2000 de phase III, randomisé et multicentrique, est une étude ayant inclus 247 patientes atteintes de tumeur de moins de 3,5 cm et micrométastatique du ganglion sentinelle (pN1mi) (14). Les patientes ont été randomisées entre la surveillance (n=112) ou le curage axillaire (n=121). Après un suivi moyen de 5 ans, l'étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant la survie sans progression ($p=0,330$).

En cas d'atteinte du ganglion sentinelle, le standard thérapeutique jusqu'aux années 2010 était de compléter systématiquement par un curage axillaire. Ce standard s'est modifié avec l'essai de l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 (15). Cet essai de phase III randomisé, de non-infériorité et multicentrique, a inclus 891 patientes (sur les 1900 initialement prévues) suivies pour des tumeurs de stade T1 ou T2, cN0, M0 avec un maximum de deux ganglions sentinelles atteints. Après la technique du ganglion sentinelle, les patientes ont été randomisées entre la surveillance simple (n=446) ou le curage axillaire (n=445) et ont reçu quasiment toutes un traitement adjuvant (96,5 %). A 5 ans, il n'y avait pas de différence significative de survie sans progression (83,9 % contre 82,2 %, $p=0,14$) ou de risque de rechute locorégionale (1,6 % contre 3,1 %, $p=0,11$). La mise à jour de l'étude en 2016, s'intéressant uniquement à la rechute locorégionale, n'a pas montré de différence significative à 10 ans sur ce risque (5,6 % dans le groupe curage axillaire contre 3,8 % dans le groupe surveillance, $p=0,13$) (16). Cette étude a profondément modifié les pratiques, entraînant une désescalade thérapeutique chirurgicale, permettant ainsi de réduire les effets indésirables liés à la chirurgie. Les recommandations des différentes sociétés savantes concernant la prise en charge chirurgicale selon l'atteinte du ganglion sentinelle sont résumées dans le tableau 2.

4. Principaux essais d'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires de drainage du sein

4.1. Intérêt de l'irradiation ganglionnaire prophylactique

L'essai de l'European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC) 22-922 est une étude multicentrique ayant inclus, de 1996 à 2004, 4004 patientes atteintes d'une tumeur de stade T1 à

T3, de localisation médiale ou centrale (avec atteinte ganglionnaire ou non), ou externe avec atteinte ganglionnaire. Les patientes étaient prises en charge par tumorectomie ou mastectomie et un curage axillaire en cas de ganglion sentinelle atteint était réalisé (à noter que cette étude était menée avant les résultats de l'étude de l'ACOSOG Z0011, le curage axillaire était donc systématique en cas de cancer pN1). Elles étaient ensuite randomisées entre une radiothérapie des aires ganglionnaires et sein/paroi thoracique (n= 2002) ou une radiothérapie du sein/paroi thoracique seul (n=2002). Les aires ganglionnaires concernées étaient les sus- et sous-claviculaire et mammaire interne avec ou sans l'aire axillaire. Tous les volumes recevaient la dose de 50 Gy en 25 fractions sur cinq semaines. L'aire sus/sous-claviculaire était limitée en externe par la moitié de la clavicule, en interne par une ligne imaginaire située à 1 cm en dehors de la ligne médiane et en supérieur par la tête de la clavicule et 3 cm. Celle-ci était prolongée en bas par l'aire de la chaîne mammaire interne. L'aire de la chaîne mammaire interne était limitée en bas par le bord inférieur de la quatrième côte, pouvant être étendue au cinquième espace intercostal en cas de tumeur inféro-interne (17). L'aire axillaire était irradiée dans 8,3 % des cas dans le groupe expérimental et 7,4 % dans le groupe contrôle. A 10 ans, il existait un gain de survie sans progression (72,1 % dans le groupe expérimental contre 69,1 % dans le groupe témoin, $p=0,04$), de survie sans métastases (78 % contre 75 %, $p=0,02$), de taux de rechute locorégionale ou à distance (19,4 % contre 22,9 %, $p=0,02$) et de risque de décès par cancer du sein (12,5 % contre 14,4 %, $p=0,02$). Le nombre de patientes à traiter pour éviter une rechute locorégionale ou à distance était respectivement de 30 et de 39 pour éviter un décès par cancer du sein. On ne notait pas de bénéfice en termes de survie globale (82,3 % contre 80,7 %, $p=0,06$). Des données actualisées ont été communiquées oralement en 2018 (18). A 15 ans, on notait toujours un bénéfice en termes de risque de décès par cancer du sein (15,8 % dans le groupe expérimental contre 19,7 % dans le groupe témoin, $p=0,005$) et de risque de rechute locorégionale ou à distance (24,5 % contre 27,1 % $p=0,024$). Il n'y avait pas de bénéfice sur le taux de survie globale (73,2 % contre 70,8 %, $p=0,358$).

L'essai MA.20 est une étude randomisée multicentrique ayant inclus, de 2000 à 2007, 1832 patientes prises en charge par tumorectomie pour un cancer avec une atteinte ganglionnaire lors du curage axillaire ou de stade N0 mais présentant des facteurs de risque de récurrence locorégionale. Les facteurs de risque retenus étaient les suivants : tumeurs de stade T3, de stade T2 et moins de dix ganglions retirés lors du curage axillaire, grade III, récepteurs hormonaux non exprimés, embolies vasculaires ou lymphatiques. Les patientes étaient randomisées entre radiothérapie de la glande mammaire (n=916) et radiothérapie de la glande mammaire et des aires ganglionnaires (n=916). Toutes les patientes recevaient un traitement systémique (chimiothérapie et/ou hormonothérapie). Les aires ganglionnaires concernées étaient la chaîne mammaire interne, les aires IV et III (sus et sous-claviculaire) avec ou sans les aires II et I. Tous les volumes recevaient 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines. L'irradiation de la chaîne mammaire interne était limitée aux trois premiers espaces intercostaux. L'aire IV et l'aire III étaient limitées en interne par la tête de la clavicule, en externe par le processus coracoïde, en

inférieur par le bord supérieur des faisceaux tangentiels du sein ; la limite supérieure incluait la fosse sus-claviculaire. L'aire II et l'aire I étaient également irradiées chez les patientes avec moins de dix ganglions retirés lors du curage axillaire, soit 303 patientes (33,1 %) dans le groupe témoin et 294 (32,1 %) dans le groupe expérimental, ou plus de trois ganglions atteints ; soit 47 patientes (5,1 %) dans le groupe témoin et 50 (5,5 %) dans le groupe expérimental. A 10 ans, il n'existait pas de différence de survie globale (82,8 % contre 81,8 % dans le groupe témoin, $p=0,38$) ni de survie spécifique (12,3 % contre 10,3 %, $p=0,11$). On notait en revanche un gain de survie sans progression (82 % dans le groupe expérimental contre 77 % dans le groupe témoin, $p=0,01$), de survie sans rechute métastatique (86,3 % contre 82,4 %, $p=0,03$) et de survie sans rechute locorégionale (95,2 % contre 92,2 %, $p=0,009$).

4.2. Chaîne mammaire interne

Le drainage par la chaîne mammaire interne dépend de la localisation tumorale et son risque d'atteinte métastatique, de la taille tumorale ou de la présence d'un envahissement axillaire. La série chirurgicale de Estourgie *et al.* a permis de décrire les aires ganglionnaires de drainage pour chaque quadrant grâce à la détection scintigraphique d'un traceur radiomarqué injecté au niveau du site tumoral (19). Dans cette étude, la chaîne mammaire interne était identifiée comme aire de drainage dans 21,8 % des cas. Elle l'était dans 23,7 % des cas pour les tumeurs centrales (premier à cinquième espace intercostal), dans 52 % des cas pour les tumeurs inféro-internes (deuxième à cinquième espace intercostal) et dans 32,4 % pour les tumeurs supéro-internes (deuxième à quatrième espace intercostal). On retrouvait une atteinte histologique de la chaîne mammaire interne dans 13 % des cas, tous quadrants confondus.

La série chirurgicale de Heuts *et al.* avec une méthodologie similaire confirmait les résultats ci-dessus en retrouvant un drainage par la chaîne mammaire interne dans 20 % des cas et une atteinte métastatique de celle-ci dans 22 % des cas (parmi les malades ayant pu avoir une biopsie de la chaîne mammaire interne) (20).

L'étude de Huang *et al.* était rétrospective et a inclus sur 1679 patientes prises en charge pour un cancer du sein par mastectomie, curage axillaire et curage de la chaîne mammaire interne I. Parmi elles, 260 avaient une atteinte métastatique de la chaîne mammaire interne. L'âge, la taille tumorale, la localisation tumorale et l'atteinte axillaire étaient des facteurs de risques significatifs en analyse univariée, tandis qu'uniquement l'âge, la localisation tumorale et l'atteinte axillaire ressortaient comme facteurs de risques en analyse multifactorielle. Les auteurs renaient comme facteurs de risques d'atteinte métastatique de la chaîne mammaire interne, avec une incidence supérieure à 20 %, la présence de plus de quatre ganglions axillaires atteints, une localisation interne avec atteinte axillaire (peu importe le nombre de ganglions atteints), une tumeur classée T2 de localisation interne, ou une tumeur T3 chez une patiente de moins de 35 ans (21).

Comme l'ont démontré les résultats de deux essais prospectifs de l'EORTC 22-922 et MA.20, il existe un bénéfice à l'irradiation des aires ganglionnaires incluant la chaîne mammaire interne (22,23).

Cependant, le bénéfice spécifique de l'irradiation de la chaîne mammaire interne n'a pas été étudié dans ces deux essais. Les résultats des études rétrospectives réalisées pour étudier spécifiquement le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne sont divergents (24–26).

L'étude de Fowble *et al.* ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes (irradiation de la chaîne mammaire interne (n=114) contre pas d'irradiation de la chaîne mammaire interne (n=1269)) en ce qui concerne la récurrence tumorale homolatérale, la récurrence ganglionnaire, la rechute à distance métastatique ou la probabilité de survie globale à 5 et 10 ans. L'étude ne retrouvait pas de différence en fonction de l'atteinte ganglionnaire axillaire ou de la localisation de la tumeur (24).

L'étude de Courdi *et al.* ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes (irradiation de la chaîne mammaire interne (n=489) contre pas d'irradiation de la chaîne mammaire interne (n=1141)) en termes de probabilité de survie globale à 10 ans (85 % contre 86 %) et à 20 ans (66,6 % contre 61 %, $p=0,95$). Néanmoins, dans la sous-population de patientes atteintes de tumeur centrale ou médiales, on notait une amélioration de la probabilité de survie globale à 10 ans (92,5 % contre 87,2 %), à 20 ans (80,2 % contre 63,3 %, $p=0,0052$) et de la survie spécifique du cancer du sein à 20 ans (89,5 % contre 79,1 %, $p=0,047$) (25).

L'étude de Chang *et al.* retrouvait après analyse de 396 patientes traitées par mastectomie un bénéfice à l'irradiation de la chaîne mammaire interne (n=197) en termes de probabilité de survie sans progression à 10 ans (65 % contre 57 %, $p=0,05$). Il n'y avait pas de différence significative de taux de survie globale (72 % contre 66 % $p=0,62$) (26).

Deux essais prospectifs ont tenté de répondre à la question du bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne. L'essai français de Hennequin *et al.*, multicentrique, a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein et prises en charge par mastectomie et curage axillaire ayant montré un envahissement et/ou une pour une tumeur de localisation médiale ou interne (27). Elles ont toutes reçu une radiothérapie de la paroi, de l'aire sus-claviculaire et, en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire, de la partie supérieure de l'aire axillaire (niveaux I, II, III et interpectoral selon les recommandations actuelles de l'European Society of Medical Oncology, ESMO). Il existait une atteinte axillaire (pN+) chez 500 patientes (76 %) dans le bras témoin et 503 dans le groupe expérimental (75 %). Selon le bras de randomisation, les patients recevaient (n=672) ou non (n=662) une irradiation de la chaîne mammaire interne. La dose et le fractionnement étaient variables de 50 Gy en normofractionnement dans la plupart des centres, à 26 Gy en six fractions sur 15 jours pour un centre ayant traité 365 patientes. Cet essai était négatif sur son critère de jugement principal, la probabilité de survie globale à 10 ans, ne retrouvant pas de différence significative entre les deux groupes (59,3 % dans le groupe

témoin contre 62,6 % dans le groupe expérimental, $p=0,08$). Néanmoins, cet essai souffre de plusieurs limites. En effet, il a été sous-dimensionné avec une sous-estimation dans l'hypothèse statistique du risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne. Par ailleurs, il n'y avait pas de contrôle qualité systématique de la radiothérapie dans cet essai avec un taux de déviation du protocole estimé à 8 %. On remarque également que le taux de survie globale étaient nettement inférieurs (environ 20 %) par rapport aux essais de l'EORTC 22-922 (22) et MA.20 (23). Cela peut être expliqué en partie par le fait que les patientes étaient atteintes de tumeurs plus évoluées : il y avait en effet 53 % de tumeurs de stade T2 dans cet essai contre 44,7 % dans l'essai MA.20 et 35,7 % dans l'essai de l'EORTC 22-922. Il y avait également plus d'atteintes de plus de quatre ganglions avec 31,1 % contre 5,3 % dans l'essai MA.20 et 12,5 % dans celui de l'EORTC 22-922.

Le deuxième essai prospectif, est celui de Thorsen *et al.* (28). Il s'agissait d'une étude prospective de cohorte, non randomisée. Les patientes étaient séparées en deux groupes entre cancer du sein droit avec irradiation de la chaîne mammaire interne ($n=1492$) et cancer du sein gauche sans irradiation de la chaîne mammaire interne ($n=1597$). Elles étaient prises en charge par mastectomie ou tumorectomie et avaient un curage axillaire positif. La radiothérapie incluait la paroi ou le sein, les aires ganglionnaires sus-claviculaires et sous-claviculaires. A 8 ans, la probabilité de survie globale était significativement plus élevée dans le groupe où la chaîne mammaire interne était irradiée (75,9 %) par rapport au groupe où elle ne l'était pas (72,2 %, $p=0,005$). Il existait également un gain concernant le taux cumulé de décès par cancer du sein (20,9 % contre 23,4 %, $p=0,03$). Sur le risque cumulé de métastases, la différence n'était pas significative (27,4 % contre 29,7 %, $p=0,07$). Cet essai a bénéficié d'un contrôle qualité montrant que la couverture de la chaîne mammaire interne était satisfaisante même en cas de radiothérapie bidimensionnelle (29).

Les caractéristiques et résultats des quatre principaux essais prospectifs rapportés ci-dessus sont résumés dans le tableau 3.

4.3. Niveau I

Comme indiqué précédemment, il existait un faible risque de récurrence axillaire chez les patientes ne recevant pas de curage axillaire dans les essais de l'ACOSOG Z0011 et de l'IBCSG 23-01 (13,15). Cela pourrait être expliqué par l'adjonction de traitement systémique et par le fait que l'irradiation du sein par faisceaux tangentiels irradierait également une partie de l'aire axillaire. L'étude de Reed *et al.* avait évalué la couverture de l'aire I et II chez des patientes traitées par irradiation tridimensionnelle conformationnelle par faisceaux tangentiels après tumorectomie (30). La couverture moyenne des aires I et II (définies par le volume couvert par l'isodose 95 % de la dose prescrite) était estimée dans cette étude à 55 % (23-87 %). L'étude de Reznik *et al.* évaluait également la couverture des différents niveaux axillaires lors d'une radiothérapie tridimensionnelle du sein par faisceaux tangentiels (31). La couverture moyenne (définie comme le volume recevant au moins 95 % de la dose prescrite au niveau

du sein) était de 51 % au niveau de l'aire I et de 26 % au niveau de l'aire II. Par ailleurs, on peut penser que cette couverture « incidentelle » de l'aire axillaire est moins importante en cas d'irradiation par modulation d'intensité ou en cas d'irradiation en décubitus ventral. Certaines recommandations, comme celles de l'ESMO, précisent d'ailleurs que la radiothérapie doit être délivrée par faisceaux tangentiels si l'on décide de surseoir au curage axillaire lors d'une atteinte macrométastatique du ganglion sentinelle (8).

L'essai multicentrique AMAROS a inclus 1425 patientes atteintes de tumeur de stade T1 ou T2, avec un ganglion sentinelle pN1 (32). Les patientes, prises en charge par tumorectomie, étaient randomisées entre le curage axillaire et la radiothérapie du sein/paroi (n=744) ou l'absence de curage axillaire et la radiothérapie du sein/paroi et des aires ganglionnaires (sus-claviculaire et axillaire, n=681). Le curage axillaire devait concerner les niveaux I et II et retirer au moins dix ganglions. Une radiothérapie axillaire pouvait également être réalisée dans ce groupe s'il y avait au moins quatre ganglions atteints. La radiothérapie concernait les niveaux I, II et III et la partie interne de la fosse sus-claviculaire (qui correspond au niveau IV) à la dose de 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines. Le risque de rechute locorégionale était de 0,43 % après curage contre 1,19 % après radiothérapie. Compte tenu du faible nombre d'évènements, le test de non-infériorité défini a priori n'était pas statistiquement réalisable.

Pour l'atteinte pN0(i+) et pN1mi, tout comme il n'y a pas d'indication à un curage axillaire, il n'y a pas de place pour une radiothérapie axillaire. Pour l'atteinte pN1, la question reste ouverte. Elle peut se discuter à la place du curage axillaire compte tenu des résultats de l'essai AMAROS. Elle est également indiquée dans la plupart des recommandations lors d'une atteinte massive de l'aire axillaire ou d'un curage jugé incomplet.

5. Synthèse des recommandations françaises, européennes et américaines

Les recommandations d'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires en cas de N0(i-), N0(i+) ou N1mi sont détaillées dans le tableau 4, tandis que celles en cas de N1 sont détaillées dans le tableau 5.

6. Effets secondaires potentiels de l'irradiation des aires ganglionnaires

Les effets secondaires décrits dans la littérature sont le plus souvent en rapport avec une radiothérapie normofractionnée, la plupart du temps tridimensionnelle conformationnelle, parfois bidimensionnelle selon les études. Elles ont été décrites principalement pour des doses entre 46 et 50 Gy avec des fractions de 1,8 à 2 Gy. On distingue, ici comme ailleurs en radiothérapie, les effets secondaires aigus qui sont le plus souvent réversibles et la toxicité tardive qui l'est nettement moins. Ces effets secondaires peuvent concerner principalement la peau, le réseau lymphatique (lymphœdème), le plexus brachial, les poumons, la thyroïde, le cœur et le péricarde. Le tableau 6 résume les principaux

effets secondaires rapportés dans la littérature et de leur incidence lors de l'irradiation des aires ganglionnaires.

7. Conclusion

Les différentes études présentées ci-dessus restent assez hétérogènes en termes de technique de radiothérapie, de volume, de dose et de fractionnement. Tout cela rend complexe l'interprétation et l'extrapolation des résultats. L'harmonisation des pratiques apparaît essentielle.

Il existe maintenant des recommandations européennes définissant les volumes des différents niveaux ganglionnaires, celles-ci doivent être utilisées. A l'heure actuelle, la radiothérapie sénologique doit être basée sur la définition des volumes et non plus des champs. L'implémentation des recommandations de délimitation nécessite d'être évaluée prospectivement dans le cadre des essais actuels et futurs.

Ces dernières années ont également été marquées par une désescalade thérapeutique au niveau du creux axillaire. Avec l'essai de l'ACOSOG Z0011, le curage axillaire n'est plus systématique en cas d'atteinte macrométastatique du ganglion sentinelle.

L'extrapolation des résultats aux nouvelles techniques, comme la RCMI, doit être prudente. Par exemple, il semblerait que l'irradiation incidentelle de l'aire axillaire lors de l'utilisation de faisceaux tangentiels pour l'irradiation du sein délivre une dose supérieure à ce niveau qu'une radiothérapie par modulation d'intensité n'incluant pas spécifiquement cette région.

Il existe maintenant un bon niveau de preuve sur le bénéfice de l'irradiation des aires ganglionnaires avec un gain démontré dans différents grands essais prospectifs. Néanmoins, il semble également exister une majoration de la toxicité pour une radiothérapie classique tridimensionnelle ou bidimensionnelle.

De ce fait, la sélection des patientes et la standardisation des pratiques est essentielle. L'utilisation de scores prédictifs associant données cliniques, anatomopathologiques ou biologiques, comme plus récemment la présence de cellules tumorales dans la moelle osseuse (38), paraît être une piste intéressante à valider dans les futurs essais.

Contribution des auteurs

MR, ST, JD, BD, SR : rédaction du manuscrit

Pas de conflit d'intérêts

Bibliographie

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707–16.
2. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383(9935):2127–35.
3. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2015;114(1):3–10.
4. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol* 2016;118(1):205–8.
5. Nielsen HM, Offersen BV. Regional recurrence after adjuvant breast cancer radiotherapy is not due to insufficient target coverage. *Radiother Oncol* 2015;114(1):1–2.
6. Stibbe EP. The internal mammary lymphatic glands. *J Anat* 1918; 52(Pt 3): 257–264.
7. Vincent L, Margueritte F, Uzan J, Owen C, Seror J, Pouget N, et al. Synthèse des recommandations nationales et internationales concernant les indications de la technique du ganglion sentinelle et du curage axillaire complémentaire après ganglion sentinelle positif dans la prise en charge des cancers du sein. *Bull Cancer* 2017;104(4):356–62.
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.
9. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Breast Cancer* 2019;215.
10. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010 Oct;11(10):927–33.

11. Julian TB, Anderson SJ, Krag DN, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, et al. 10-yr follow-up results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2013;31(15_suppl):1000–1000.
12. Pepels MJ, de Boer M, Bult P, van Dijck JA, van Deurzen CH, Menke-Pluymers MB, et al. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. *Ann Surg* 2012;255(1):116–21.
13. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):297–305.
14. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):120–7.
15. Giuliano AE. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569.
16. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2016;264(3):413–20.
17. Lievens Y, Poortmans P, Van den Bogaert W. A glance on quality assurance in EORTC study 22922 evaluating techniques for internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in breast cancer. *Radiother Oncol* 2001;60(3):257–65.
18. Poortmans P, Collette S, Struikmans H, De Winter K, Van Limbergen E, Kirkove C, et al. Fifteen-year results of the randomised EORTC trial 22922/10925 investigating internal mammary and medial supraclavicular (IM-MS) lymph node irradiation in stage I-III breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):504–504.
19. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJTh, Kroon BBR. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004;239(2):232–7.

20. Heuts EM, van der Ent FWC, von Meyenfeldt MF, Voogd AC. Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer – A study on 1008 patients. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(3):252–7.
21. Huang O, Wang L, Shen K, Lin H, Hu Z, Liu G, et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(3):379–87.
22. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):317–27.
23. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015 ;373(4):307–16.
24. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):883–94.
25. Courdi A, Chamorey E, Ferrero J-M, Hannoun-Lévi J-M. Influence of internal mammary node irradiation on long-term outcome and contralateral breast cancer incidence in node-negative breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2013;108(2):259–65.
26. Chang JS, Park W, Kim YB, Lee IJ, Keum KC, Lee CG, et al. Long-term survival outcomes following internal mammary node irradiation in stage II-III breast cancer: results of a large retrospective study with 12-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(5):867–72.
27. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois J-B, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(5):860–6.
28. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(4):314–20.
29. Thorsen LBJ, Thomsen MS, Overgaard M, Overgaard J, Offersen BV, on behalf of the Danish Breast Cancer Cooperative Group Radiotherapy Committee. Quality assurance of conventional non-CT-based internal mammary lymph node irradiation in a prospective Danish Breast Cancer Cooperative Group trial: The DBCG-IMN study. *Acta Oncol* 2013;52(7):1526–34.

30. Reed DR, Lindsley SK, Mann GN, Austin-Seymour M, Korssjoen T, Anderson BO, et al. Axillary lymph node dose with tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):358–64.
31. Reznik J, Cicchetti MG, Degasse B, Fitzgerald TJ. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):163–8.
32. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303–10.
33. Shaitelman SF, Chiang Y-J, Griffin KD, DeSnyder SM, Smith BD, Schaverien MV, et al. Radiation therapy targets and the risk of breast cancer-related lymphedema: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162(2):201–15.
34. Wen G, Tan Y-T, Lan X-W, He Z-C, Huang J-H, Shi J-T, et al. New clinical features and dosimetric predictor identification for symptomatic radiation pneumonitis after tangential irradiation in breast cancer patients. *J Cancer* 2017;8(18):3795–802.
35. Dess RT, Liss AL, Griffith KA, Marsh RB, Moran JM, Mayo C, et al. Ischemic cardiac events following treatment of the internal mammary nodal region using contemporary radiation planning techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(5):1146–53.
36. Wolny-Rokicka E, Tukiendorf A, Wydmański J, Roszkowska D, Staniul B, Zembroń-Łacny A. Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(10):4577–81.
37. Kanyilmaz G, Aktan M, Koc M, Demir H, Demir LS. Radiation-induced hypothyroidism in patients with breast cancer: a retrospective analysis of 243 cases. *Med Dosim* 2017;42(3):190–6.
38. Mignot F, Loirat D, Dureau S, Bataillon G, Caly M, Vincent-Salomon A, et al. Disseminated tumor cells predict efficacy of regional nodal irradiation in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(2):389–96.
39. Rivera S, Louvel G, Rivin Del Campo E, Boros A, Oueslati H, Deutsch É. Radiothérapie axillaire prophylactique des cancers du sein. *Cancer Radiother* 2015;19(4):253–60.
40. Cottu P, Delalogue S et al. Référentiel Remagus: attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2019-2021. 129.

41. Cong B-B, Cao X-S, Cao L, Zhu H, Yu Y-S, Yu J-M, et al. Internal mammary lymph nodes radiotherapy of breast cancer in the era of individualized medicine. *Oncotarget* 2017;8(46):81583-81590

42. Hennequin C, Guillerm S, Quéro L. The sentinel lymph node of breast cancer and the radiation oncologist. *Cancer Radiother* 2018;22(6-7):473-477.

Tableau 1. Irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques pour le cancer du sein : limites des aires ganglionnaires d'après les recommandations de l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Adapté d'après Offeresen et al. et de Rivera et al. (3,4,39).

Volume cible anatomoclinique	Limite supérieure	Limite inférieure	Limite antérieure	Limite postérieure	Limite interne	Limite externe
Niveau I	5 mm au-dessus de la veine axillaire (inclut l'artère axillaire) Distance minimale de 1 cm avec le bord inférieur de la tête humérale	Au niveau de la 4 ^e -5 ^e côte	Partie latérale du muscle grand et petit pectoral	Ligne imaginaire entre le muscle grand dorsal et les muscles intercostaux	Limite externe du niveaux II et interpectoral Pari thoracique	Ligne imaginaire entre les muscles grand pectoral et deltoïde (en haut) ou grand dorsal (en bas)
Niveau II	5 mm au-dessus de la veine axillaire (inclus l'artère axillaire)	Limite inférieure du muscle petit pectoral	Muscle petit pectoral	Côtes et muscles intercostaux	Limite interne du muscle petit pectoral	Limite externe du muscle petit pectoral
Interpectoral	5 mm au-dessus de la veine axillaire (inclut l'artère axillaire)	Limite inférieure du muscle petit pectoral	Muscle grand pectoral	Muscle petit pectoral	Limite interne du muscle petit pectoral	Limite externe du muscle petit pectoral
Niveau III	5 mm au-dessus de la veine sous claviculaire (inclut l'artère sous claviculaire)	5 mm en dessous de la veine sous claviculaire	Partie postérieure du muscle grand pectoral et de la clavicule	Muscles intercostaux et côtes	Clavicule et jonction entre l'artère sous clavière et la veine jugulaire interne Soit la limite externe du niveau IV	Muscle petit pectoral
Niveau IV	5 mm au-dessus de la veine sous claviculaire (inclut l'artère sous claviculaire)	5 mm en dessous de la veine sous claviculaire	Partie postérieure du muscle sterno-cléido-mastoïdien, du muscle sterno-thyroïdien et de la clavicule	Plèvre	Inclut la veine jugulaire interne en excluant la carotide et la glande thyroïde	Limite interne du niveau III, (inclut le tissu conjonctif situé entre la partie antérieure du muscle scalène et la clavicule)

Chaîne mammaire interne	Limite inférieure du niveau IV	Partie supérieure de la 4 ^e côte	Limite antérieure des vaisseaux mammaires internes	Plèvre	5 mm en interne des vaisseaux mammaires internes	5 mm en externe des vaisseaux mammaires internes
-------------------------	--------------------------------	---	--	--------	--	--

Tableau 2. Irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques pour le cancer du sein :

recommandations de curage axillaire en fonction du statut du ganglion sentinelle (8,9,40).

Stade	ESMO 2019	NCCN 2019	REMGUS 2019-2021
pN0(i+)	Pas de curage	Pas de curage	Pas de curage
pN1mi	Pas de curage	Pas de curage	Pas de curage
pN1	Pas de curage si : - 1 ou 2 ganglions atteints + radiothérapie postopératoire par faisceaux tangentiels +traitement adjuvant systémique	Pas de curage si : - tumeur de stade T1 ou T2 + 1 ou 2 ganglions atteints +tumorectomie + radiothérapie du sein + pas de chimiothérapie néoadjuvante	Pas de curage si : - tumorectomie + tumeur de stade T1 ou T2 + 1 ou 2 ganglions atteints +pas de rupture capsulaire +traitement adjuvant systémique +radiothérapie du sein + pas de traitement néoadjuvant

ESMO : European Society of Medical Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network ;
 pN0(i+) : atteinte métastatique de moins de 0,2 mm ou de moins de 200 cellules tumorales ; pN1mi :
 atteinte métastatique de taille supérieure à 0,2 mm et inférieure à 2 mm ; pN1 : atteinte
 macroscopique métastatique du ganglion sentinelle de taille supérieure à 2 mm.

Tableau 3. Irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques pour le cancer du sein :
synthèse des quatre essais prospectifs d'irradiation prophylactique ganglionnaire (d'après Cong
et al. (41)).

	Essai EORTC 22-922, Poortmans <i>et al.</i> , 2015 (22)	Essai MA.20, Whelan <i>et al.</i> , 2015 (23)	Hennequin <i>et al.</i> , 2013 (27)	Thorsen <i>et al.</i> , 2016 (28)
<i>Type de l'étude</i>	Randomisée	Randomisée	Randomisée	Prospective de cohorte
<i>Période d'inclusion</i>	1996 - 2004	2000 - 2007	1991 - 1997	2003 - 2007
<i>Critères d'inclusion</i>	Tumeur externe avec atteinte ganglionnaire Ou tumeur médiale ou centrale	Atteinte ganglionnaire au curage axillaire Ou N0 avec facteurs de risque ¹	Atteinte ganglionnaire au curage axillaire Ou tumeur médiale ou interne	Atteinte ganglionnaire au curage axillaire. Sein droit avec irradiation de la chaîne mammaire interne Sein gauche sans irradiation de la chaîne mammaire interne
<i>Nombre de patientes</i>	4004	1832	1334	3089
<i>Age moyen</i>	54 ans [19 – 75 ans]	54 [29 – 84 ans]	57 ans	56 [22 – 70 ans]
<i>Type de chirurgie</i>	Tumorectomie (76 ,1 %) Mastectomie (23,9 %)	Tumorectomie (100 %)	Mastectomie (100 %)	Tumorectomie (35 %) Mastectomie (65 %)
<i>Taille tumorale</i>				
< 2cm	60, 1%	50,1 % - 54,7 %	32 % - 34 %	41 % – 42 %
Entre 2 et 5 cm	35,7 %	44,7 % - 48,4 %	52 %-53 %	27 %– 28 %
> 5cm	3,5 %	6 % - 13 %	8 % – 9%	6 % – 7 %
<i>Statut ganglionnaire axillaire</i>				
N0	44,4 %	9,7 %	24,8 %	0 %
N 1-3+	43,1 %	85 %	44,1 %	58,9 %
N ≥ 4N+	12,5 %	5,3 %	31,1 %	41 ,1 %
<i>Traitement systémique adjuvant</i>	Chimiothérapie (25 %) Hormonothérapie (30 %)	Chimiothérapie (91 %) Hormonothérapie (76 %)	Chimiothérapie (61 %) Hormonothérapie (52 %)	Chimiothérapie (19 %) Les deux (47 %)
<i>Volumes cibles</i>				

Groupe témoin	Sein/paroi	Sein	Paroi + aire sus-claviculaire + partie supérieure de l'aire axillaire (si ganglions atteints)	Sein/paroi + aires sus- et sous claviculaire si sein gauche (aire I si plus de 6 ganglions atteints)
Groupe expérimental	Sein/paroi + aires sus claviculaire + chaîne mammaire interne	Sein + chaîne mammaire interne + aire III + aire IV Aire I et II si plus de 3 ganglions atteints ou moins de 10 ganglions retirés au curage	Paroi + aire sus claviculaire + partie supérieure de l'aire axillaire (si ganglions atteints) + chaîne mammaire interne	Sein/paroi + aires sus et sous claviculaire + chaîne mammaire interne si sein droit (aire I si plus de 6 ganglions atteints)
<i>Dose et fractionnement</i>				
Sein/paroi	50 Gy en 25 fractions	50 Gy en 25 fractions +/- surimpression 10 à 16 Gy en 5 à 10 fractions	Selon le centre	48 Gy en 24 fractions
Aires ganglionnaires	50 Gy en 25 fractions	45-50 Gy en 25 fractions	Selon le centre	48 Gy en 24 fractions
<i>Suivi moyen</i>	10,9 ans	9,5 ans	11,3 ans	8,9 ans
<i>Gain en survie globale</i>	1,6 % (p=0,06) à 10 ans	1 % (p=0,38) à 10 ans	3,3 % (p=0,8) à 10 ans	3,7 % (p=0,005) à 8 ans
<i>Gain en survie sans progression</i>	3 % (p=0,04) à 10 ans	5 % (p=0,01) à 10 ans	3,3 % (p=0,35) à 10 ans	NA
<i>Gain sur les autres critères de jugement</i>	Survie sans métastase à 10 ans : 3 % (p=0,02) Taux de rechute locorégionale ou à distance à 10 ans : 3,5 % (p=0,02) à 10 ans Décès par cancer du sein à 10 ans : 1,9 % (p=0,02)	Survie sans métastase à 10 ans : 3,9 % (p=0,03) Survie sans rechute locorégionale à 10 ans: 3 % (p=0,009) Décès par cancer du sein à 10 ans : 2,0 % (p=0,11)	NA	Décès par cancer du sein à 8 ans : 2,5 % (p=0,03) Taux de rechute à distance à 8 ans : 2,3 % (p=0,07)

¹ Tumeurs T3, tumeurs T2 et moins de dix ganglions retirés au curage axillaire, grade III, pas d'expression des récepteurs hormonaux, présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques.

Tableau 4. Irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques pour le cancer du sein : synthèse des recommandations en cas de cancer de stade N0(i-), N0(i+) ou N1mi (8,9,40).

	REMGUS 2019-2021	ESMO 2019	NCCN 2019
Irradiation des niveaux II, III, IV et interpectoral	Non Mais optionnelle pour la partie non opérée des niveaux ganglionnaires en cas de tumeur centrale ou interne avec au moins deux critères : - âge \leq 40 ans - taille > 2cm - embolés	Non précisé	En cas de tumeur centrale ou interne Ou tumeur de plus de 2 cm avec la présence de facteurs de risque (jeune âge, embolés vasculaires ou lymphatiques) à discuter en cas de mastectomie pour une tumeur de plus de 5 cm
Irradiation de la chaîne mammaire interne	Non Mais optionnelle en cas de tumeur centrale ou interne avec au moins deux critères : - âge \leq 40 ans - taille > 2cm - embolés	Non précisé	Si tumeur centrale ou interne Ou tumeur de plus de 2 cm avec la présence de facteurs de risque (jeune âge, embolés vasculaires ou lymphatiques) à discuter en cas de mastectomie pour une tumeur de plus de 5 cm
Irradiation du niveau I	Non Mais optionnelle pour la partie non opérée du niveau I en cas de tumeur centrale ou interne avec au moins deux critères : - âge \leq 40 ans - taille > 2cm - embolés	Jamais	Jamais

ESMO : European Society of Medical Oncology ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network

Tableau 5. Irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques pour le cancer du sein : synthèse des recommandations en cas de cancer de stade N1 (8,9,40).

	REMACUS 2019-2021	ESMO 2019	NCCN 2019
Irradiation des niveaux II, III, IV et interpectoral	Oui Mais l'irradiation des niveaux III et IV peut être optionnelle si les quatre critères suivants sont présents : -moins de 3 ganglions atteints, -tumeur externe, -luminal A + hormonothérapie - âge > 50 ans	Oui	Oui
Irradiation de la chaîne mammaire interne	Irradiation de la chaîne mammaire interne si tumeur centrale ou interne ou indication à une irradiation du niveau III et IV	Oui	Oui
Irradiation du niveau I	En cas d'atteinte massive de l'aisselle (plus de 50 % de ganglions atteints) ou curage incomplet (moins de 6 ganglions examinés)	« En cas de maladie résiduelle axillaire »	« Toute partie à risque du lit axillaire »

ESMO : European Society of Medical Oncology ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network

Tableau 6. Irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques pour le cancer du sein : résumé des effets indésirables rapportés et de leur incidence.

Toxicité	Irradiation du sein/paroi seul(e)	Irradiation du sein/paroi et des aires ganglionnaires	Différence entre les deux groupes
<i>Cutanée</i>			
Radiodermite aiguë	40,1 % ¹	49,5 % ¹	+9,4 % (p<0,001) ¹
Atrophie/télangiectasies	4,9 % ¹	6,9 % ¹	+2 % (p=0,02) ¹
Fibrose	2,0 % ¹	4,1 % ¹	+ 2,1 % (p=0,01) ¹
Tous types et grades	12,7 % ²	13,6 % ²	+0,9 % (p=0,37) ²
<i>Lymphœdème</i>			
	4,1 % après ganglion sentinelle ³	5,7 % après ganglion sentinelle ³	+1,6 % ³ OR : 1,58 ; IC 95 % [0,54-4,66]
	9,4 % après curage axillaire ³	18,2 % après curage axillaire ³	+8,8 % ³ OR : 2,74 ; IC 95 % [1,38-5,44]
	4,5 % ¹	8,4 % ¹	+3,9 % (p=0,001) ¹
	7,3 % ²	8,3 % ²	+1 % (non significatif) ²
<i>Plexite radique</i>	1,8 % ¹	2,5 % ¹	+0,7 % (p=0,42) ¹
<i>Pulmonaire</i>			
Pneumopathie radique aiguë	0,2 % ¹	1,2 % ¹	+1 % (p=0,01) ¹
Fibrose radique	Grade 2 : 2,3 % ⁴ 1,7 % ² 0,3 % ¹	Grade 2 : 5 % ⁴ 4,4 % ² 0,4 % ¹	+2,7 % ⁴ +2,7 % (p<0,01) ² +0,1 % (p=0,72) ¹
<i>Cardiaque</i>			
Fibrose cardiaque	0,6 % ²	1,2 % ²	+0,6 % (p=0,06) ²
Accidents ischémiques	3,4 % ⁵	3,2 % ⁵	-0,2 % (p=0,73) ⁵
Toutes causes	5,6 % ² 0,4 % ¹	6,5 % ² 0,9 % ¹	+0,9 % (p=0,25) ² +0,5 % (p=0,26) ¹
<i>Hypothyroïdie</i>			
à 2 ans	NA ⁶ 3 % ⁷	6 % ⁶ 10 % ⁷	NA (p=0,009) ⁶ +7 % (p=0,003) ⁷
à 3 ans	8 % ⁷	22 % ⁷	+14 % (p=0,003) ⁷
à 4 ans	27 % ⁷	40 % ⁷	+13 % (p=0,003) ⁷

OR : odds ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

¹ Essai MA.20 (23).

² Essai EORTC 22-922 (22)

³ Méta-analyse de Shaitelman et al. (33)

⁴ Wen et al. (34)

⁵ Dess et al. (35)

⁶ Wolny-Rokicka et al. (36)

⁷ Kanyilmaz et al. (37).