

JUIN 2022

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX DES CANCERS DU SEIN INFILTRANTS NON MÉTASTATIQUES / thésaurus partie 2

TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX DES CANCERS DU SEIN INFILTRANTS NON MÉTASTATIQUES

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

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

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

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

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

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

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

Ce document doit être cité comme suit: © Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques / Thésaurus partie 2, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022.

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

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

NOTE AUX LECTEURS

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

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

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

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

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

THÉSAURUS 2 (publication en octobre 2022) :

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

Une **synthèse de ces deux documents** est également proposée au téléchargement et à la commande sur e-cancer.fr

SOMMAIRE

SOMMAIRE	4
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
IDENTIFICATION DES BESOINS	13
OBJECTIFS ET CIBLES.....	15
METHODE	16
STRATEGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	16
CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE	16
CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL.....	17
RELECTURE NATIONALE.....	17
DISPOSITIF DE PREVENTION DES CONFLITS D'INTERETS.....	18
ORGANISATION DE L'EXPERTISE.....	19
PREAMBULE	20
RAPPEL DES QUESTIONS CLINIQUES	20
DEFINITIONS GENERALES	22
CHAPITRE 4 : EN CAS DE CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE A BUT DE REDUCTION TUMORALE	24
QUESTIONS TRAITEES DANS CE CHAPITRE	24
DEFINITIONS GENERALES	24
INTRODUCTION	25
SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE	26
QUESTION 21 : QUEL BILAN RADIOLOGIQUE INITIAL RECOMMANDER ? (MAMMOGRAPHIE, ECHOGRAPHIE, IRM).....	32
QUESTION 22 : QUAND ET COMMENT EVALUER LA REPONSE (MAMMAIRE ET GANGLIONNAIRE) A LA CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE (EVALUATION CLINIQUE, RADIOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE) ?	37
QUESTION 23 : QUELLES SONT LES INDICATIONS DU TRAITEMENT CONSERVATEUR EN FONCTION DE LA REPONSE A LA CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE ?.....	53
QUESTION 24 : QUEL TRAITEMENT DU CREUX AXILLAIRE RECOMMANDER EN CAS DE CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE ? (GS AVANT OU APRES LA CTNA ET CA EN FONCTION DU RESULTAT DU GS)	61
QUESTION 25 : QUELLE EST LA PLACE DE L'IRRADIATION MAMMAIRE APRES CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE ET CHIRURGIE CONSERVATRICE ?	70

QUESTION 26 : QUELLE EST LA PLACE DE L'IRRADIATION PARIETALE APRES CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE ET MASTECTOMIE ?	76
QUESTION 27 : QUELLE EST LA PLACE DE L'IRRADIATION GANGLIONNAIRE APRES CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE ET CHIRURGIE ?	85
ARBRES DE DECISION DU CHAPITRE 4	91
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	93
CHAPITRE 5 : SURVEILLANCE.....	101
QUESTIONS TRAITEES DANS CE CHAPITRE	101
SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE	101
QUESTION 28 : QUELLE SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS LOCOREGIONAUX RECOMMANDER ?	105
QUESTION 29 : QUELLES SONT LES MODALITES DE SURVEILLANCE APRES UN PREMIER CANCER DU SEIN TRAITE (CLINIQUE, IMAGERIE) ?	139
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	170
CHAPITRE 6 : TRAITEMENT DE LA RECIDIVE LOCALE ET/OU REGIONALE	176
INTRODUCTION	176
QUESTIONS TRAITEES DANS CE CHAPITRE	176
SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE	176
QUESTION 30 : QUELLE EST LA PLACE DE L'IMAGERIE DANS LE BILAN D'EXTENSION LOCOREGIONALE ET A DISTANCE DE LA RECIDIVE ?	180
QUESTION 31 : QUELLE GESTION DE L'AISELLE RECOMMANDER ?	189
QUESTIONS 32 ET 33 : QUEL EST LE TRAITEMENT CHIRURGICAL MAMMAIRE (MASTECTOMIE DE RATTRAPAGE ET 2 ^{EME} TRAITEMENT CONSERVATEUR) ET QUELLE EST LA PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE CAS DE LA RECIDIVE ?	203
ARBRES DE DECISION DU CHAPITRE 6	223
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	226
REMERCIEMENTS	229
GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION.....	229
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	229
INSTITUT NATIONAL DU CANCER	230
RELECTURE NATIONALE (N = 99)	230
PRINCIPAUX RESULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE.....	233
ANNEXES.....	236
TABLEAUX D'EVIDENCE DES ETUDES INCLUSES	243
CLASSIFICATIONS BI-RADS	285
ÉLÉMENTS COMPLEMENTAIRES SUR LES PERFORMANCES DE LA TEP	286

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations	17
Tableau 2 : Echelle Residual Cancer Burden (RCB) recommandée au niveau international [SYMMANS2007]	25
Tableau 3 : Analyse du coefficient de diffusion (ADC) de l'IRM de diffusion pré-CTNA comme facteur prédictif de la réponse complète post-CTNA	34
Tableau 4 : Aire sous la courbe ROC (AUC ROC) des modèles radiomiques prédictifs de la réponse à la CTNA	34
Tableau 5 : Synthèse des études présentant les performances de la TEP-TDM après CTNA	41
Tableau 6 : Synthèse des études ayant comparé les performances de l'IRM à celles des examens du bilan standard pour détecter la pCR	43
Tableau 7 : Synthèse des études ayant comparé les performances de l'IRM à celles de la TEP-TDM pour détecter la pCR	45
Tableau 8 : Choix du traitement chirurgical en fonction de l'IRM et de l'examen anatomopathologique final [CHEN2009]	46
Tableau 9 : Taux de survie et de récurrence chez des patientes ayant eu un traitement conservateur après CTNA et selon le fait qu'elles aient atteint ou non la réponse pathologique complète après CTNA (d'après la méta-analyse de Li <i>et al.</i> [LI2017])	54
Tableau 10 : Synthèse des études présentant des résultats de sécurité oncologique à 5 ans après traitement conservateur ou mastectomie après CTNA (traitement conservateur versus mastectomie)	55
Tableau 11 : Synthèse des études présentant les taux de pCR et de traitement conservateur selon le type histologique de la tumeur	56
Tableau 12 : Taux de traitement conservateur et de pCR en fonction du sous-type biologique des tumeurs dans l'étude de Boughey <i>et al.</i> [BOUGHEY2014]	57
Tableau 13 : Taux de pCR et de traitement conservateur en fonction du sous-type biologique des tumeurs dans l'étude de Straver <i>et al.</i>	57
Tableau 14 : Taux de pCR et de survie sans récurrence locorégionale à 5 ans en fonction du sous-type biologique des tumeurs dans l'étude de Swisher <i>et al.</i> [SWISHER2016]	58
Tableau 15 : Taux de pCR et succès du traitement conservateur chez les patientes avec tumeur triple négative, d'après l'étude de Golshan <i>et al.</i> [GOLSHAN2015]	58
Tableau 16 : Taux d'éligibilité au traitement conservateur pré et post CTNA et taux de pCR chez les patientes avec tumeur triple négative, d'après l'étude de Golshan <i>et al.</i> [GOLSHAN2020]	59
Tableau 17 : Taux de pCR, de traitement conservateur et de survie sans récurrence locale (à 3 ans) en fonction de la multifocalité/multicentricité des tumeurs, d'après l'étude d'Ataseven <i>et al.</i> [ATASEVEN2015]	59
Tableau 18 : Taux de détection et taux de faux négatifs de la procédure du GS en cas de réalisation post CTNA chez des patientes cNO initialement	62
Tableau 19 : Survie après GS en post chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes initialement cNO	62
Tableau 20 : Evaluation de la faisabilité de réaliser deux GS, avant et après CTNA	63
Tableau 21 : Taux de détection du GS et taux de faux négatifs (FN) chez les patientes pN+ avant CTNA	65

Tableau 22 : Études évaluant l'intérêt du marquage d'un ganglion envahi en pré CTNA en vue d'une évaluation post CTNA chez des patientes pN+.....	66
Tableau 23 : Taux de détection et de faux négatifs de la procédure du GS chez les patientes avec envahissement ganglionnaire initial et réponse clinique complète axillaire post CTNA	67
Tableau 24 : Taux de survie chez des patientes avec envahissement ganglionnaire initial et réponse clinique complète axillaire selon la réalisation ou le résultat du GS.....	68
Tableau 25 : Survie après chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie conservatrice et irradiation mammaire	72
Tableau 26 : Contrôle locorégional et survie à 5 ans, avec et sans surimpression du lit tumoral, après réponse complète à la CTNA [CHO2019]	73
Tableau 27 : Études rétrospectives évaluant l'administration d'une surimpression par RTPO	74
Tableau 28 : Récidive locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante et irradiation pariétale (+/-ganglionnaire) chez les patientes ypN0 après CTNA.....	78
Tableau 29 : Récidive locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante et irradiation pariétale (+/- ganglionnaire) chez les patientes ypN1 après CTNA.....	79
Tableau 30 : Récidive locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante et irradiation pariétale (+/- ganglionnaire) chez les patientes ypN2-3 après CTNA.....	79
Tableau 31 : Survie globale à 5 ans après CTNA et irradiation pariétale (+/- ganglionnaire) chez les patientes ypN0	81
Tableau 32 : Survie globale à 5 ans après CTNA et irradiation pariétale (+/- ganglionnaire) chez les patientes ypN1	82
Tableau 33 : Survie globale à 5 ans après CTNA et irradiation pariétale (+/- ganglionnaire) chez les patientes ypN2-3	83
Tableau 34 : Survie après irradiation ganglionnaire <i>versus</i> sans irradiation ganglionnaire chez des patientes ypN0 après chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie conservatrice	87
Tableau 35 : Synthèse des études évaluant les facteurs de risque de survenue d'évènements cardiovasculaires chez les patientes avec cancer du sein ayant bénéficié de radiothérapie	114
Tableau 36 : Taux d'incidence des complications pulmonaires après radiothérapie	118
Tableau 37: synthèse des études évaluant les complications thyroïdiennes post-radiques	121
Tableau 38 : synthèse des études évaluant la prévalence de la douleur persistante après chirurgie mammaire	124
Tableau 39 : synthèse des études évaluant les facteurs de risques de la douleur persistante après chirurgie mammaire	128
Tableau 40 : Synthèse des performances de l'échographie pour la détection de récidive	153
Tableau 41 : Synthèse des performances de l'IRM pour la détection de récidive.....	156
Tableau 42 : Comparaison des performances de l'IRM, de la mammographie, de l'échographie, et des combinaisons de la mammographie avec l'échographie ou l'IRM.....	159
Tableau 43 : Synthèse des niveaux d'adhésion aux recommandations d'imagerie en fonction du temps écoulé depuis le traitement du cancer du sein primaire	162
Tableau 44 : Comparaison des performances de la TEP-TDM avec celles de la TEP, de la TDM avec injection, de la scintigraphie osseuse et de la combinaison de la TDM avec la scintigraphie osseuse	182

Tableau 45 : Comparaison des performances de la TEP-TDM au FDG avec celle de l'imagerie conventionnelle (IRM, radiographie thoracique, TDM thoracique, TDM abdomino-pelvienne, échographie du foie, scintigraphie osseuse, mammographie et/ou échographie mammaire).....	183
Tableau 46 : Synthèse des performances de la TEP / TEP-TDM au FDG pour la détection d'une récidive	186
Tableau 47 : Synthèse des résultats de la seconde chirurgie axillaire en fonction des chirurgies mammaire et axillaire initiales.	192
Tableau 48 : Impact de la radiothérapie antérieure sur la visualisation du drainage lymphatique efficace ou aberrant	194
Tableau 49 : Synthèse des résultats sur les faux négatifs du second ganglion sentinelle	196
Tableau 50 : Synthèse de l'état pathologique des ganglions après biopsie des ganglions sentinelles ou curage axillaire	196
Tableau 51 : Synthèse des résultats oncologiques liés à la seconde récidive.....	198
Tableau 52 : Synthèse des facteurs associés à la qualité d'un drainage lymphatique normal ou aberrant et à la détection des ganglions sentinelles.....	200
Tableau 53 : Synthèse des modifications de stratégie thérapeutique après un second ganglion sentinelle.	201
Tableau 54 : Synthèse des résultats comparant CCS sans RT <i>versus</i> M sans RT	206
Tableau 55 : Synthèse des résultats comparant la CCS + RT <i>versus</i> M sans RT	207
Tableau 56 : Synthèse des résultats comparant M ± RT <i>versus</i> CCS ± RT	208
Tableau 57 : Synthèse des résultats des études comparant la CCS + RT <i>versus</i> CCS sans RT	210
Tableau 58 : Escalade de dose de radiothérapie après résection chirurgicale de la récidive après mastectomie première.....	211
Tableau 59 : Synthèse des résultats des études comparant la chirurgie conservatrice sans RT <i>versus</i> mastectomie sans RT.....	212
Tableau 60 : Synthèse des résultats comparant l'incidence cumulée et taux de seconde récidive en cas de CCS + RT vs M sans RT	213
Tableau 61 : Synthèse des résultats sur les facteurs de risque de la seconde récidive et/ou de mauvais pronostic.....	215
Tableau 62 : Synthèse de la toxicité cardiaque après radiothérapie en fonction de la durée de suivi	243
Tableau 63 : Méta-analyse sur données individuelles évaluant les performances de l'IRM après CTNA (Q22).....	250
Tableau 64 : Autres méta-analyses ou revues systématiques évaluant les performances de l'IRM et/ou de la TEP après CTNA (Q22).....	251
Tableau 65 : Etudes prospectives présentant les performances de l'IRM et/ou de la TEP-TDM pour l'évaluation de la réponse après CTNA (Q22)	254
Tableau 66 : Etudes rétrospectives présentant les performances de l'IRM et/ou de la TEP pour l'évaluation de la réponse après CTNA (Q22)	257
Tableau 67 : Etudes évaluant les performances de différentes modalités d'imagerie pour l'évaluation du statut ganglionnaire après CTNA (Q22)	260
Tableau 68 : Études incluses pour la question sur les indications de traitement conservateur après CTNA (Q23).....	262

Tableau 69 : Méta-analyses sur la place du ganglion sentinelle et du curage axillaire en cas d'indication de CTNA (Q24)	268
Tableau 70 : Etudes individuelles sur la place du ganglion sentinelle et du curage axillaire en cas d'indication de CTNA (Q24)	269
Tableau 71 : Études présentées dans la question sur la place de l'irradiation ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante	280
Tableau 72 : classification BI-RADS (Breast Imaging-Reporting And Data System) de l'ACR (American College of Radiology) pour les anomalies sur mammographie, échographie, IRM – 5 ^{ème} édition, utilisé pour le dépistage.....	285
Tableau 73 : classification BI-RADS pour la densité mammaire – 5 ^{ème} édition	285

LISTE DES ABREVIATIONS

ACOSOG : *American college of surgeons oncology group*

ADC : coefficient de diffusion apparent

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

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

AFSOS : Association francophone pour les soins oncologiques de support

AJCC : *American joint committee on cancer*

AUC ROC : aire sous la courbe ROC

BI-RADS : *Breast imaging-reporting and data system*

BPI : *Brief pain inventory*

CA : curage axillaire

CCIS : carcinome canalaire *in situ*

CCS : chirurgie conservatrice du sein

CMI : chaîne mammaire interne

cN : classification N clinique et/ou d'imagerie

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

CT : chimiothérapie

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante

DPI : déclarations publiques d'intérêts

EBCTCG : *Early breast Cancer trialists' collaborative group*

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

ESTRO : *European society for therapeutic radiology and oncology*

FDG : fluorodéoxyglucose

FFOM : Fédération française des oncologues médicaux

FHF cancer : Fédération hospitalière de France cancer

FN : faux négatif

GEC : Groupe européen de curiethérapie

GS : ganglion sentinelle

Gy : Gray

HAS : Haute autorité de santé

HER2 : human epidermal growth factor receptor 2

HT : hormonothérapie

HR : *hazard ratio*

IMC : indice de masse corporelle

INCa : Institut national du cancer

IRM : imagerie par résonance magnétique

Liste des abréviations

NCCN : *National comprehensive cancer network*

NP : niveau de preuve

NRPS : *Numerical pain rating scale*

NS : non significatif

NSM : mastectomie avec conservation de la plaque aréolomamelonnaire

OR : *odds ratio*

pN : classification N pathologique

pCR : réponse pathologique complète

PDPC : phase de détection préclinique

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RO : récepteur aux œstrogènes

RP : récepteur à la progestérone

RPC : recommandations pour la pratique clinique

RT : radiothérapie

RTPM : radiothérapie post-mastectomie

RTPO : radiothérapie peropératoire

SEER : *Surveillance, epidemiology, and end results*

SFC : Société française du cancer

SFCO : Société française de chirurgie oncologique

SFCP : Société française de cancérologie privée

SFG : Société française de gynécologie

SFMN : Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire

SFP : Société française de pathologie

SFFPO : Société française et francophone de psycho-oncologie

SFR : société française de radiologie

SFRO : Société française de radiothérapie oncologique

SFSPM : Société française de sénologie et de pathologie mammaire

SIFEM : Société d'imagerie de la femme

SOFCPRE : Société française de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

TDM : tomodensitométrie

TEP : tomographie par émission de positons

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le plus fréquent en termes d'incidence chez la femme. En France, les projections estiment à 58 459 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2018². Selon une étude publiée en 2018 à partir des données des registres français³, sur la période 2009-2012, 59 % des cancers du sein diagnostiqués l'étaient à un stade local limité (correspondant à un stade pT1-3 N0 M0). Seuls 0,5 % l'étaient à un stade local étendu (pT4 N0 M0), 29 % à un stade régional (pTx N1-2 M0) et 12 % à un stade avancé (stades métastatiques au diagnostic ou cancers non réséqués avec pronostic semblable, d'après les stades ENCR (European network of cancer registries)).

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

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

L'Institut national du cancer met donc à disposition des professionnels de santé des recommandations de bonnes pratiques cliniques actualisées sur les traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques. Suite à la première partie publiée en novembre 2021, présentant les recommandations sur le bilan initial, la chirurgie, la radiothérapie et le lymphoedème, cette deuxième partie présente les recommandations en cas de chimiothérapie néoadjuvante, sur la surveillance après un premier cancer du sein traité, et sur le traitement de la récurrence locale et/ou régionale. Ces nouvelles recommandations abordent donc l'ensemble du parcours de soins des patientes diagnostiquées d'un cancer du sein infiltrant non métastatique, hors traitements médicamenteux, qui seront évalués dans un projet ultérieur.

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

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

IDENTIFICATION DES BESOINS

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

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

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

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

Les sociétés savantes consultées ont été⁴ :

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

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

⁴ Les représentants ont été désignés par leurs sociétés savantes.

Identification des besoins

L'Intergroupe national UCBG, le Groupe Nice-St Paul, la Société française de cancérologie privée (SFCP), la Société française de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française et francophone de psycho-oncologie (SFFPO), la Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire (SFMN), la Société française du cancer (SFC), la Fédération française des oncologues médicaux (FFOM), l'Association d'enseignement et de recherche des internes en oncologie (AERIO), l'Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques (AFAQAP), l'Association francophone pour les soins oncologiques de support (AFSOS) et la Fédération hospitalière de France cancer (FHF cancer) ont été conviés mais n'ont pas été représentés.

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

OBJECTIFS ET CIBLES

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

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

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

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

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

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

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

METHODE

Ces recommandations ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique (méthode RPC citée infra⁵). Il s'agit d'une méthode mixte reposant à la fois sur les données de la littérature et sur l'avis argumenté de cliniciens.

STRATEGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Plusieurs équations de recherche ont été élaborées sur la base des questions cliniques. Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre novembre 2008 et mai 2021 (dates précisées pour chaque question-équation dans la partie décrivant la sélection bibliographique de chaque chapitre). Quelques références majeures plus récentes ont pu être ajoutées. La stratégie de sélection bibliographique est détaillée au début de chaque chapitre et présente les équations utilisées et les critères de sélection retenus. Les types d'études recherchés ont été les suivants : méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques, essais randomisés, essais contrôlés (prospectifs ou rétrospectifs), études prospectives ou rétrospectives non comparatives. En cas d'identification de publications itératives d'une série croissante de patientes dans des revues différentes ou d'inclusion d'une série croissante d'études dans des méta-analyses sur données publiées (avec pour conséquence une redondance des données évaluées sur les mêmes patientes), seule la dernière publication portant sur le plus grand nombre de patientes a été retenue. La stratégie de recherche a été limitée aux publications en français et en anglais. Les éditoriaux, lettres, cas rapportés, études *in vitro*, études publiées sous forme de résumés (abstracts) exclusivement et études menées chez l'animal ont été éliminés de la stratégie de recherche. La bibliographie a également été complétée par des références fournies par les experts du groupe de travail.

CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE

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

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

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

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

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

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

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

CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

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

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

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

RELECTURE NATIONALE

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

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

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

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

Méthode

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

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

Le thésaurus a été adressé aux relecteurs en 2 phases pour évaluer dans un premier temps les chapitres n°1, 2, 3 et 7 (du 4 décembre 2020 au 31 janvier 2021) puis les chapitres n°4, 5 et 6 (du 12 avril au 9 mai 2022).

Une grille de relecture a été utilisée, permettant à chaque relecteur une appréciation générale du document, de chaque question traitée et de chaque recommandation accompagnée, le cas échéant, de son (ses) arbre(s) de décision, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). Pour la partie 2, les membres du groupe de travail reverront les commentaires colligés afin de finaliser le document lors d'une réunion programmée le 30/05/2022. La liste des relecteurs sera présentée à la fin de ce document.

DISPOSITIF DE PREVENTION DES CONFLITS D'INTERETS

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

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

- la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et autres produits de santé ;
- la charte de l'expertise sanitaire, décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ;
- l'avis du Comité de déontologie et d'éthique N°2016-02 du 9 novembre 2016 relatif à la prévention et à la gestion des conflits d'intérêts ;
- le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à l'Institut⁶.

L'Institut s'est assuré, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts disposaient de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur

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

l'analyse de leurs déclarations d'intérêts, et des informations les concernant disponibles dans la base « Transparence santé »⁷.

L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts, a analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise, et a tracé cette analyse. Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 8 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC⁸. La Commission des expertises a rendu un avis motivé au président de l'INCa qui a décidé de la nomination des experts. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTE⁹.

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

ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

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

⁸ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

⁹ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

PREAMBULE

RAPPEL DES QUESTIONS CLINIQUES

1. CHAPITRE 1 : BILAN INITIAL

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

2. CHAPITRE 2 : CHIRURGIE

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

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

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

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

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

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

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

- **Traitement chirurgical mammaire**

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

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

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

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

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

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

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

3. CHAPITRE 3 : RADIOTHERAPIE

- **Irradiation mammaire après chirurgie conservatrice**

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

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

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

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

- **Irradiation pariétale après mastectomie**

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

- Irradiation ganglionnaire

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

4. CHAPITRE 4 : EN CAS DE CHIMIOTHÉRAPIE NEOADJUVANTE A BUT DE REDUCTION TUMORALE

- Bilan

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

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

- Chirurgie mammaire

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

- Creux axillaire

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

- Radiothérapie

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

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

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

5. CHAPITRE 5 : SURVEILLANCE

Question 28 Quelle surveillance des complications des traitements locorégionaux recommander ?

Question 29 Quelles sont les modalités de surveillance après un 1^{er} cancer du sein traité (clinique, imagerie) ?

6. CHAPITRE 6 : TRAITEMENT DE LA RÉCIDIVE LOCALE ET/OU RÉGIONALE

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

Question 31 Quelle gestion du creux axillaire recommander ?

Questions 32 et 33 : Quel est le traitement chirurgical mammaire (mastectomie, 2^{ème} traitement conservateur) et quelle est la place de la radiothérapie dans le cas de la récurrence ?

7. CHAPITRE 7 : LYMPHŒDÈME

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

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

DEFINITIONS GENERALES

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

Atteinte des berges

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

Pour rappel, la tumorectomie doit répondre aux règles carcinologiques : elle est réalisée de l'espace sous-cutané jusqu'au muscle pectoral, en berges saines. Dans ce cas, les berges profondes et superficielles ne peuvent donc techniquement pas faire l'objet d'une reprise chirurgicale, sauf résection cutanée ou musculaire. Les berges latérales sont considérées comme positives en cas d'atteinte « at ink » (tumeur en contact avec l'encre) pour la composante infiltrante et la composante *in situ* éventuellement associée. Les berges latérales sont considérées comme saines en cas d'absence d'encre au contact de la tumeur (« no ink on tumor » dans la littérature) pour la composante infiltrante et la composante *in situ* éventuellement associée. En cas de carcinome *in situ* seul, se référer aux recommandations : INCa 2015¹⁰ (berges atteintes quand marges microscopiques <2mm et berges saines quand marges microscopiques ≥ 2mm).

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

Curage axillaire

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

Classification utilisée

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

Irradiation partielle accélérée ou non

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

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

Multifocalité/multicentricité

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

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

¹⁰ Recommandations de prise en charge du carcinome canalaire *in situ* (CCIS) - questions d'actualité, INCa, septembre 2015)

Surpoids/obésité

Le surpoids est défini par un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 25 kg/m² et l'obésité par un IMC ≥ 30 kg/m².

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

QUESTIONS TRAITEES DANS CE CHAPITRE

- **Bilan**

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

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

- **Chirurgie mammaire**

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

- **Creux axillaire (en cas de chimiothérapie néoadjuvante)**

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

- **Radiothérapie après chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie**

Question 25 Quelle est la place de l'irradiation mammaire après chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie conservatrice ?

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

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

DEFINITIONS GENERALES

Évaluation histologique de la réponse au traitement :

Bien qu'il existe aujourd'hui de multiples systèmes de classification de la réponse tumorale, la définition faisant actuellement consensus au niveau international pour la réponse pathologique complète est l'absence de carcinome infiltrant, avec un reliquat *in situ* admis, et l'absence de métastase ganglionnaire axillaire. La réponse pathologique complète (pCR) est classée ypT0/is ypN0/0(i-). Les tumeurs pN0(i+) sont exclues d'une réponse histologique ganglionnaire complète [AJCC2017].

Parallèlement, il est important de quantifier la taille résiduelle histologique de la tumeur. Parmi les différents systèmes existants, c'est l'échelle « Residual Cancer Burden » (RCB) qui est recommandée au niveau international [SYMMANS2007].

Tableau 2 : Echelle Residual Cancer Burden (RCB) recommandée au niveau international [SYMMANS2007]

Score RCB après traitement NA	Importance de la maladie résiduelle	Réponse pathologique à la CTNA	Seuil RCB	Incidence cumulative de la récurrence à 5 ans	Pronostic à 5 ans
RCB-0	Pas de trace de maladie résiduelle	Complète	= 0	5,4%	Bon pronostic
RCB-I	Maladie résiduelle minime	Bonne	≤ 1,36	2,4%	
RCB-II	Maladie résiduelle modérée	Partielle	> 1,36	16,2%ND	Pronostic intermédiaire
RCB-III	Maladie résiduelle étendue	Chimiorésistance	> 3,28	53,60%	Mauvais pronostic

RCB : Residual Cancer Burden ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; ND : non déterminé

Par ailleurs, il existe une échelle spécifique pour les tumeurs RH+/HER2- : le Clinical Pathologic Score - Estrogen Grade (CPS-EG) qui inclut le stade clinique pré-traitement, le stade pathologique post-traitement, le statut du RE pré-traitement et le grade nucléaire pré-traitement [MITTENDORF2011]¹¹.

INTRODUCTION

La chimiothérapie néoadjuvante a été développée afin de réduire le volume des grosses tumeurs, dans le but de rendre les patientes éligibles à une chirurgie conservatrice. L'arrivée de nouveaux médicaments plus efficaces a complété cet objectif initial à la recherche d'une réponse pathologique complète. En effet, plusieurs études ont mis en évidence que ce critère était prédictif d'une meilleure survie à long terme [VONMINCKWITZ2012]¹². De ce fait, avant d'aborder la lecture de ce chapitre, il est important d'avoir en tête que les études disponibles sur la situation post chimiothérapie néoadjuvante sont très hétérogènes ; les critères d'inclusion sont très variables d'une étude à l'autre.

Ce chapitre porte sur les traitements locorégionaux à recommander aux patientes en cas de traitement néoadjuvant. Les indications de traitements médicamenteux ne sont pas abordées dans ces recommandations et feront l'objet d'un autre projet.

La situation après hormonothérapie néoadjuvante (HTNA) n'est pas traitée dans ce chapitre.

¹¹ [MITTENDORF2011] Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, Kolli A, Newman LA, Gonzalez-Angulo AM *et al.* Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2011 May 20;29(15):1956-62.

¹² [VON MINCKWITZ2012] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, *et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2012;30(15):1796-804.

SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

1. QUESTION 21

1.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 14 février 2010 et le 17 novembre 2020 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur l'équation de recherche suivante :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumeur[tiab] OR tumeurs[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[Mesh]) AND (Neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR Preoperative[tiab] OR "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) AND (chemotherapy[tiab] OR "Drug Therapy"[tiab]) AND (MRI[tiab] OR "magnetic resonance imaging" [tiab] OR "MR imaging" [tiab]) AND (predict[tiab] OR predictive[tiab] OR diagnose[tiab] OR diagnostic[tiab] OR pretreatment[tiab]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2010/02/14"[PDat] : "2020/11/17"[PDat])

1.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein et ayant été traitées par chimiothérapie néoadjuvante (effectif ≥ 100)
- Interventions : imagerie par résonance magnétique (IRM) pré-CTNA
- Types d'études retenus : revues systématiques et méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études prospectives, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : facteurs prédictifs de la réponse complète post-CTNA, impact sur la prise de décision chirurgicale

1.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 246 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 23 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. À la lecture du texte intégral, 12 références ont été exclues car les résultats présentés ne répondaient finalement pas à la question posée. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 11 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

2. QUESTION 22

2.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2009 et le 16 décembre 2020 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur une 1^{ère} équation de recherche large, et une seconde spécifique à l'impact de l'ajout de l'IRM sur la décision chirurgicale :

1^{ère} équation :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumeur[tiab] OR tumeurs[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[MeSH]) AND ((Neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR Preoperative[tiab] OR "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) AND (chemotherapy[tiab] OR "Drug Therapy"[tiab])) AND (mammography[tiab] OR ultrasonography[tiab] OR echography[tiab] OR ultrasound[tiab] OR "magnetic resonance imaging" [tiab] OR MRI[tiab] OR "MR imaging"[tiab] OR "diagnostic imaging" [Subheading] OR (response[tiab] AND (assessment[tiab] OR evaluation[tiab]))) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR

Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Cohort studies"[mesh]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2009/03/29"[PDat] : "2020/12/16"[PDat]) NOT (("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative*[tiab] OR unresectable*[tiab] OR inoperable*[tiab]) OR ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]))

2^{de} équation :

((cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumeur*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[MeSH])) AND (((Neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR Preoperative[tiab]) AND (chemotherapy[tiab] OR "Drug Therapy"[tiab])) OR "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) AND ("magnetic resonance imaging" [tiab] OR MRI[tiab]) AND ("surgical planning"[tiab] OR "surgical recommendation"[tiab] OR "surgical management"[tiab] OR "surgical procedure"[tiab]))

2.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique et ayant été traitées par chimiothérapie néoadjuvante (effectif ≥ 40)
- Interventions : imagerie par résonance magnétique (IRM), tomographie par émission de positon-tomodensitométrie (TEP-TDM), échographie, échographie axillaire, mammographie, examen clinique, échelle Residual Cancer Burden (RCB)
- Types d'études retenus : revues systématiques et méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études prospectives, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : performances intrinsèques (sensibilité, spécificité), extrinsèques (valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), précision diagnostique, impact sur la prise de décision chirurgicale

2.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 820 références issues de la 1^{ère} équation de recherche bibliographique, 87 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. Parmi les 34 références issues de la seconde équation, spécifique à l'impact de l'IRM sur la décision chirurgicale, 5 références ont été retenues. Par ailleurs, 4 références bibliographiques supplémentaires issues de la bibliographie des études identifiées ou issues de la recherche bibliographique d'autres questions du projet ont été ajoutées. À la lecture du texte intégral, 48 références ont été exclues car, soit elles ne portaient que sur une évaluation précoce, soit leurs résultats d'intérêt étaient intégrés dans des méta-analyses plus récentes. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 48 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

3. QUESTION 23

3.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2009 et le 7 décembre 2020 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur l'équation suivante:

((cancer [tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumeur[tiab] OR tumeurs[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[MeSH]) AND ("conservative treatment" [tiab] OR "breast conserving"[tiab] OR "breast conservation"[tiab] OR "conservative surgery"[tiab] OR BCT[ti] OR "conserving surgery"[tiab] OR quadrantectomy[ti] OR tumorectomy[ti] OR tumourectomy[ti] OR lumpectomy[ti] OR radiotherapy[tiab] OR irradiation[tiab] OR radiation[tiab]) AND ((Neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR Preoperative[tiab] OR "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) AND (chemotherapy[tiab] OR "Drug Therapy"[tiab])) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational

Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Cohort studies"[mesh]) AND (English[lang] OR French[lang]) NOT (("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative*[tiab] OR unresectable*[tiab] OR inopera*[tiab]) OR ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti])) AND ("2009/05/15"[PDat] : "2020/12/07"[PDat])

3.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein et ayant été traitées par chimiothérapie néoadjuvante (effectif ≥ 100)
- Interventions : chirurgie conservatrice, mastectomie
- Types d'études retenus : revues systématiques et méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études prospectives, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : taux de récurrence locale, locorégionale, à distance, survie globale, survie sans récurrence, facteurs pronostiques, taux de réponse à la CTNA

3.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 712 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 39 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. Par ailleurs, 1 référence issue de la bibliographie des études identifiées a été ajoutée. À la lecture du texte intégral, 21 références ont été exclues car, soit les résultats présentés ne répondaient finalement pas à la question posée, soit les résultats d'intérêt étaient intégrés dans des méta-analyses plus récentes. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 19 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

4. QUESTION 24

4.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Pubmed®, sur la période comprise entre le 18 septembre 2009 et le 11 décembre 2020 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur une 1^{ère} équation de recherche assez large, et une seconde pour se focaliser plus sur les références concernant le curage axillaire :

1^{ère} équation:(((cancer [tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab]OR tumeur[tiab] OR tumeurs[tiab]OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[MeSH]) AND ("sentinel lymph node"[tiab] OR "sentinel lymph node"[Mesh] OR "sentinel lymph node biopsy"[Mesh] OR "mammary sentinel node"[tiab]) AND ((Neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR Preoperative[tiab] OR "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) AND (chemotherapy[tiab] OR treatment[tiab] OR "Drug Therapy"[tiab])) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Cohort studies"[mesh])AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2009/09/18"[PDat] : "2020/12/11"[PDat]) NOT (("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative*[tiab] OR unresectable*[tiab] OR inopera*[tiab]) OR ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]))

2^{nde} équation:

((cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumeur*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR breast neoplasm[Mesh])) AND (((Neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR Preoperative[tiab]) AND (chemotherapy[tiab] OR "Drug Therapy"[tiab])) OR "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) AND (("sentinel"[tiab] OR "sentinel lymph node"[Mesh] OR "sentinel lymph node biopsy"[Mesh]) AND (metastatic[tiab] OR positive[tiab])) AND ("lymph node excision*" [tiab] OR "axillary lymph node dissection*" [tiab] OR "Axillary Dissection*" [tiab] OR "lymph node excision"[Mesh]) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative*[tiab] OR unresectable*[tiab] OR inopera*[tiab]) NOT ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt])

OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Cohort studies"[mesh]) AND ("2009/09/18"[PDat] : "2020/12/11"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND Female[MeSH] AND adult[MeSH])

4.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein (effectif ≥ 100 sauf pour la partie sur la réponse axillaire avec effectif ≥ 50 dans cette situation)
- Interventions : procédure du ganglion sentinelle, curage axillaire
- Types d'études retenus : méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études prospectives et rétrospectives
- Critères de jugement retenus : taux de détection du ganglion sentinelle, taux de faux négatifs de la procédure du ganglion sentinelle, survie globale et survie sans récurrence

4.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 346 références issues de la 1^{ère} équation de recherche bibliographique, 29 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. La seconde équation a permis d'identifier 10 références non ressorties avec la première équation. Parmi elles, 1 référence a été sélectionnée. À la lecture du texte intégral, 10 références ont été exclues car les résultats d'intérêt étaient intégrés dans des méta-analyses plus récentes. Par ailleurs, 3 références bibliographiques supplémentaires issues de la bibliographie des études identifiées ont été ajoutées. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 23 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

5. QUESTION 25

5.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Pubmed, sur la période comprise entre le 09 janvier 2010 et le 05 octobre 2020 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumeur[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[Mesh]) AND ((Neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR Preoperative[tiab] OR "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) AND (chemotherapy[tiab] OR "Drug Therapy"[tiab])) AND (irradiation[tiab] OR radiation[tiab] OR radiotherapy[tiab]) AND (((conservative[tiab] OR conserving[tiab]) AND (surgery[tiab] OR resection[tiab] OR excision[tiab] OR exeresis[tiab])) OR "lumpectomy"[tiab]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2010/01/09"[PDat] : "2020/10/05"[PDat])

5.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique et ayant été traitées par chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie conservatrice (N ≥ 20)
- Interventions : CTNA, chirurgie conservatrice, radiothérapie mammaire totale, surimpression du lit tumoral
- Types d'études : études prospectives, études rétrospectives
- Critères de jugement : taux de contrôle locorégional, survie sans récurrence, survie globale

5.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 203 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 9 références correspondaient aux critères de sélection car elles répondaient aux critères de sélection et ont été lues en texte intégral. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

6. QUESTION 26

6.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 9^{er} janvier 2010 et le 7 octobre 2020 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur l'équation de recherche suivante :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumeur[tiab] OR tumeurs[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[Mesh]) AND (Neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR Preoperative[tiab] OR "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) AND (chemotherapy[tiab] OR "Drug Therapy"[tiab]) AND (irradiation[tiab] OR radiation[tiab] OR radiotherapy[tiab]) AND (mastectomy[tiab] OR postmastectomy[tiab] OR Mastectomy[Mesh]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2010/01/09"[PDat] : "2020/10/07"[PDat])

6.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique et ayant été traitées par chimiothérapie néoadjuvante puis mastectomie (N ≥ 100)
- Interventions : chimiothérapie néoadjuvante, mastectomie, radiothérapie post mastectomie
- Types d'études : études prospectives, études rétrospectives
- Critères de jugement : taux de contrôle locorégional, survie sans récurrence, survie globale

6.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 463 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 15 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. Par ailleurs, une référence publiée après la période de recherche et connue du groupe de travail a été ajoutée ultérieurement. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

7. QUESTION 27

7.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed, sur la période comprise entre le 14 février 2010 et le 09 septembre 2020 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur l'équation de recherche ci-dessous :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumeur[tiab] OR tumeurs[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[Mesh]) AND (neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR Preoperative[tiab] OR "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) AND (chemotherapy[tiab] OR therapy[tiab]) AND (radiotherapy[tiab] OR irradiation[tiab] OR radiation[tiab]) AND (node[tiab] OR nodes[tiab] OR nodal[tiab] OR ganglion[tiab]) AND (axillary[tiab] OR supraclavicular[tiab] OR mammary[tiab] OR regional[tiab] OR elective[tiab]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2010/02/14"[PDat] : "2020/09/09"[PDat])

7.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein (effectif ≥ 100 , sauf pour une étude sur l'irradiation sus-claviculaire avec $n = 98$)
- Interventions : CTNA, mastectomie ou chirurgie conservatrice, exérèse du ganglion sentinelle ou curage axillaire, radiothérapie incluant les régions ganglionnaires
- Types d'études retenus : revues systématiques, essais randomisés contrôlés, études prospectives, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : survie sans récurrence locorégionale (ou taux de récurrence locorégionale), survie sans récurrence, survie globale

7.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 248 références issues de la 1^{ère} équation de recherche bibliographique, 11 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. Par ailleurs, 1 référence bibliographique supplémentaire connue des membres du groupe de travail, issue de la bibliographie des études identifiées ou issue de la recherche bibliographique d'autres questions du projet a été ajoutée. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 12 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

QUESTION 21 : QUEL BILAN RADIOLOGIQUE INITIAL RECOMMANDER ? (MAMMOGRAPHIE, ECHOGRAPHIE, IRM)

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Facteurs prédictifs de la réponse à la CTNA	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Prédiction par IRM de perfusion	4	[BAE2016] [EUN2018] [KANG2013] [MOLIERE2019]
Prédiction par IRM de diffusion	4	[BUFI2015] [PREVOS2012] [RICHARD2013] [SUROV2020]
Signatures radiomiques combinant différents paramètres	3	[BIAN2020] [LIU2019] [XIONG2020]

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

2.1. En préambule

Les objectifs du bilan préthérapeutique en cas d'indication de chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) sont en partie communs à ceux d'un bilan préthérapeutique en situation de chimiothérapie adjuvante : il s'agit notamment de l'évaluation de l'extension locorégionale et à distance. Les éléments présentés dans le chapitre 1 restent donc valables pour cette question. Un objectif complémentaire à la situation néoadjuvante pourrait être la prédiction de l'opérabilité par traitement conservateur après CTNA pour des tumeurs non éligibles avant CTNA, puisqu'il s'agit de l'objectif principal de la CTNA.

Les recommandations de la question 1, sur le bilan initial de manière générale, rappellent que le bilan d'extension locale repose sur la mammographie bilatérale et l'échographie mammaire bilatérale et axillaire. Il ne paraît donc pas opportun de rechercher plus d'information pour ces deux examens sur la situation spécifique en cas d'indication de CTNA. L'IRM n'est en revanche pas recommandée systématiquement. Les éléments présentés dans cette question sont donc focalisés sur l'intérêt particulier de l'IRM en préthérapeutique en cas d'indication de CTNA. Il est à noter que dans son rapport sur la place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein de 2010, la HAS recommandait de réaliser une IRM en cas d'indication de CTNA¹³, sur la base des données disponibles à l'époque. Le NCCN (version 2.2022) propose quant à lui l'IRM de manière optionnelle en cas d'indication de CTNA. Une revue de la littérature a été effectuée pour réaliser un état des lieux actualisé.

L'IRM pourrait avoir un intérêt particulier dans deux situations :

- si l'IRM est recommandée pour évaluer la réponse à la CTNA, alors il est indispensable de réaliser cet examen également en bilan préthérapeutique afin de pouvoir avoir un élément de comparaison. L'intérêt de l'IRM pour l'évaluation de la réponse à la CTNA est traité en question 22 ;
- pour prédire la sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie. C'est donc sur cet aspect que la recherche de la littérature s'est focalisée.

2.2. Prédiction avec l'IRM de perfusion

Plusieurs études rétrospectives ont évalué quelles caractéristiques des résultats d'IRM pré-chimiothérapie néoadjuvante étaient associées à la réponse au traitement post CTNA au niveau de la glande mammaire.

Dans l'étude rétrospective de Eun *et al.* de 2018 portant sur 221 patientes avec cancer du sein de stade II-III prouvé histologiquement et ayant bénéficié d'une CTNA, les facteurs en pré traitement associés au taux de faux

¹³ HAS. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, mars 2010.

positifs de l'IRM pour prédire la réponse pathologique complète en post CTNA étaient la présence d'un œdème péri-tumoral (OR = 3 [IC95% = 1,1-8,0]), et le statut HER2 amplifié (OR = 3,4 [IC95% = 1,2-9,9]) (analyse multivariée). Les facteurs en pré traitement associés au taux de faux négatifs de l'IRM en post CTNA étaient la présence d'un tissu fibro glandulaire dense (OR = 10,8 [IC95% = 1,1-105,2]), la présence d'un rehaussement périphérique (OR = 7,5 [IC95% = 1,2-38,3]), et le statut RE+ (OR = 6,3 [IC95% = 1,2-32,5]) (analyse multivariée) [EUN2018] (NP4).

Bae *et al.*, sur une population de 132 patientes avec un cancer du sein triple négatif de stade II-III, n'ont pas mis en évidence de caractéristique de l'IRM pré CTNA associée significativement à la réponse pathologique complète. Cependant, la présence d'un œdème péri-tumoral pré-CTNA était associée à une moindre survie sans récurrence ($p = 0,001$) [BAE2016] (NP4). À l'inverse, selon l'étude rétrospective de Molieri *et al.* portant sur 102 patientes dont 96 % de stade II-III, ni le rehaussement quantitatif du parenchyme, ni la taille de la tumeur, mesurés par IRM en pré CTNA n'étaient significativement associés, en analyse multivariée, au risque de récurrence [MOLIERE2019] (NP4).

Kang *et al.* ont analysé rétrospectivement les caractéristiques de l'IRM de perfusion pré CTNA chez 107 patientes (Tis-3 N0-3). Selon cette étude, aucun des paramètres de l'IRM de perfusion (courbe de prise de contraste en phase initiale, type de courbe en phase tardive, hypervascularisation ipsilatérale du sein, taille de la tumeur) n'était associé significativement à la réponse à la CTNA (réponse partielle ou totale *versus* non réponse). Seul le type de tumeur (RP et RE) était associé significativement à la réponse à la CTNA ($p = 0,044$). Il est à noter que dans cette étude, deux paramètres étaient associés à la réponse à la CTNA pour l'IRM de suivi (courbe de prise de contraste en phase initiale, type de courbe en phase tardive) [KANG2013] (NP4).

2.3. Prédiction avec un paramètre spécifique à l'IRM de diffusion (IRM DWI)

Le groupe de travail souligne que la performance des séquences de diffusion est en cours d'évaluation.

Plusieurs études ont évalué la valeur du coefficient de diffusion apparent (ADC), mesuré par IRM de diffusion en amont du début du traitement, pour prédire la réponse de la tumeur à la CTNA. Dans une revue de la littérature de 2012 incluant 3 études sur ce critère, Prevos *et al.* ont considéré que les très petits effectifs des études (31, 21 et 53 patientes) ne permettaient pas de conclure, même si 2 d'entre elles avaient mis en évidence des résultats prometteurs [PREVOS2012] (NP4).

Une récente méta-analyse a porté sur 22 études (11 prospectives et 11 rétrospectives) pour un total de 1 827 patientes. L'objectif de cette méta-analyse était justement d'évaluer la valeur du coefficient de diffusion apparent (ADC) pour prédire la réponse à la CTNA. D'après les résultats poolés, les valeurs d'ADC pré CTNA étaient de 0,98 [IC95% = 0,94-1,03] pour le sous-groupe des patientes répondeuses à la CTNA et de 1,05 [IC95% = 1,00-1,10] pour le sous-groupe des non-répondeuses. Les intervalles de confiance des deux groupes se chevauchaient donc, laissant supposer qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes [SUROV2020] (NP3).

Par ailleurs deux études ont présenté des données selon le sous-type moléculaire de cancer du sein (Tableau 3) :

- Dans l'étude de Bufi *et al.* ayant rétrospectivement inclus 225 patientes avec cancer du sein de stade II-IV (80 % de stade II et IIIA), l'atteinte de la réponse pathologique complète n'était pas associée à une variation significative de l'ADC ($p = 0,23$). Les analyses en sous-groupes ont néanmoins montré une différence de l'ADC à la limite de la significativité pour les tumeurs de type triple négatif ($p = 0,06$; AUC ROC = 0,766) et de type HER2 amplifié ($p = 0,05$ et AUC ROC = 0,813) alors qu'aucune différence n'a été mise en évidence pour les tumeurs de type luminal ($p = 0,59$) ou hybride ($p = 0,53$). Cependant, le nombre restreint de patients dans chaque sous-groupe rend l'interprétation difficile ($n = 37$ pour TN et $n = 17$ pour HER2 amplifié) [BUFI2015] (NP4).
- De même, l'étude rétrospective de Richard *et al.* n'a pas montré de différence significative de l'ADC entre les patients ayant atteint la réponse complète et les autres en analyse globale ($p = 0,6$). Elle a cependant montré, en analyse en sous-groupes, que la différence était à la limite de la significativité pour les tumeurs de type triple négatif ($p = 0,047$), et non significative pour les tumeurs de types Luminal A, Luminal B et HER2 amplifié [RICHARD2013] (NP4).

Tableau 3 : Analyse du coefficient de diffusion (ADC) de l'IRM de diffusion pré-CTNA comme facteur prédictif de la réponse complète post-CTNA

Référence	Type d'étude	Effectif et caractéristiques	Type d'IRM	ADC chez pCR vs non pCR
BUFI2015 (NP4)	rétrospective	n = 225 Stade II-IV (80% II-IIIa)	IRM de diffusion	tous groupes confondus : ADC = 1,132 vs 1,092 ; p = 0,23 groupe Luminal : ADC = 1,157 vs 1,077 ; p = 0,59 groupe Hybride : ADC = 1,036 vs 1,079 ; p = 0,53 groupe Triple négatif : ADC = 1,034 vs 1,114 ; p = 0,06 groupe HER2 amplifié : ADC = 1,101 vs 1,232 ; p = 0,05
RICHARD2013 (NP4)	rétrospective	n = 118 90% stade II-III	IRM de diffusion	tous groupes confondus : ADC = 1,055 vs 1,061 ; p = 0,600 groupe Luminal A : ADC = 1,055 vs 0,999 ; p = 0,706 groupe Luminal B : ADC = 1,057 vs 0,070 ; p = 0,2957 groupe HER2 amplifié : ADC = 1,043 vs 1,238 ; p = 0,1424 groupe Triple négatif : ADC = 1,060 vs 1,227 ; p = 0,047

ADC : coefficient de diffusion apparent ; IRM : Imagerie par résonnance magnétique ; pCR : réponse pathologique complète

2.4. Prédiction avec des signatures radiomiques combinant différents paramètres

Plusieurs recherches récentes ont été consacrées à l'élaboration de modèles prédictifs notamment sur la base des résultats d'IRM en utilisant des algorithmes d'intelligence artificielle. Ainsi, ces algorithmes ont été élaborés à partir d'un jeu de données d'entraînement, qui ont permis d'ajuster au fur et à mesure les paramètres à intégrer (issus d'IRM +/- cliniques) afin de déterminer une signature radiomique optimale. Ces modèles ont ensuite été validés sur un autre jeu de données de test, au sein des mêmes populations.

Des premiers résultats ont été publiés ces dernières années. Il est à noter que ces études étant indépendantes les unes des autres, les modèles obtenus sont différents et les variables prises en compte également. Les résultats des 3 études retenues sont présentés dans le Tableau 4. Les valeurs des AUC ROC sont bonnes pour ces modèles, cependant il est à noter que :

- la composante histologique est importante également puisque dans Xiong *et al.* le modèle incluant les paramètres histologiques (statut HER2 et Ki67) donnait de meilleurs résultats que le modèle uniquement basé sur les données radiomiques, et que les résultats différaient selon le sous-type moléculaire dans Liu *et al.* ;
- dans 2 études sur 3, les résultats étaient moins bons dans la cohorte de validation que dans la cohorte d'entraînement ayant permis d'élaborer les modèles.

Tableau 4 : Aire sous la courbe ROC (AUC ROC) des modèles radiomiques prédictifs de la réponse à la CTNA

Référence	Type d'étude	Effectif et caractéristiques	Type d'IRM	AUC ROC du modèle prédictif pré-CTNA de l'atteinte de la pCR post-CTNA
BIAN2020 (NP4)	rétrospective	n = 152 (70% cohorte d'entraînement et 30% cohorte test)	IRM multiparamétrique (diffusion et perfusion)	AUC ROC cohorte d'entraînement = 0,91 AUC ROC cohorte de test = 0,91
LIU2019 (NP4)	rétrospective	n = 586 (128 cohorte d'entraînement et 99, 107 et 80 pour 3 cohortes test)	IRM multiparamétrique (diffusion et perfusion)	AUC ROC cohorte d'entraînement = 0,79 AUC ROC cohorte de test 1 = 0,70 AUC ROC cohorte de test 2 = 0,68 AUC ROC cohorte de test 3 = 0,79 <u>sous groupe HR+ et HER2- :</u> AUC ROC cohorte d'entraînement = 0,81 AUC ROC cohorte de test 1 = 0,78 AUC ROC cohorte de test 2 = 0,71 AUC ROC cohorte de test 3 = 0,87 <u>sous groupe HER2 amplifié :</u> AUC ROC cohorte d'entraînement = 0,70 AUC ROC cohorte de test 1 = 0,79 AUC ROC cohorte de test 2 = 0,58 AUC ROC cohorte de test 3 = 0,62

				<u>sous groupe TN :</u> AUC ROC cohorte d'entraînement = 0,96 AUC ROC cohorte de test 1 = 0,79 AUC ROC cohorte de test 2 = 0,82 AUC ROC cohorte de test 3 = 0,84 <u>modèle radiomique seul :</u> AUC ROC cohorte d'entraînement = 0,916 AUC ROC cohorte de test = 0,83 <u>modèle radiomique et clinique :</u> AUC ROC cohorte d'entraînement = 0,986 AUC ROC cohorte de test = 0,935
XIONG2020 (NP4)	rétrospective	n = 125 (50% cohorte d'entraînement et 50% cohorte test)	IRM multiparamétrique (diffusion et perfusion)	

AUC ROC : aire sous la courbe ROC ; IRM : Imagerie par résonance magnétique ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante

3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Concernant l'éventuel intérêt de l'IRM pour prédire la réponse à la CTNA, la littérature est de faible niveau de preuve (NP4) et n'apporte pas de réponse claire. Les paramètres de l'IRM évalués sont différents d'une étude à l'autre et aucun ne ressort de manière concordante entre les études (NP4).

Concernant plus spécifiquement l'IRM de diffusion, le coefficient de diffusion apparent n'est pas significativement associé à la réponse à la CTNA dans une récente méta-analyse (NP3). Une différence significative n'apparaît que dans les sous-groupes de tumeurs triple négatives (2 études) (NP4) voire HER2 amplifié (1 étude) (NP4).

Enfin, des études préliminaires sur des algorithmes prédictifs de signatures radiomiques intégrant plusieurs paramètres de l'IRM ont montré de bons résultats (AUC ROC de l'ordre de 0,9, dans 2 des 3 études retenues) pour la prédiction de la réponse ou de la sensibilité à la chimiothérapie, qui cependant restent améliorés par l'intégration de données histologiques complémentaires (statut HER2, Ki67) (NP4).

4. RECOMMANDATIONS

Bilan d'extension locale

Recommandations question 21 :

L'indication de chimiothérapie néoadjuvante n'est pas en elle-même une indication d'IRM/angiomammographie systématique (**Avis d'experts**).

Le bilan d'extension locale, locorégionale et à distance de la tumeur primitive a été traité dans la Question 1.

Il est rappelé que le bilan d'extension locale repose :

- sur la mammographie bilatérale¹⁴ et l'échographie mammaire bilatérale et axillaire ;
- en dehors des situations à haut risque^{15,16}, l'IRM est recommandée en cas de discordance du triplet clinique/mammographie/échographie, ou de difficulté d'évaluation de la taille tumorale ou du nombre de lésions si un traitement conservateur est envisagé, ou d'atteinte axillaire isolée. L'angiomammographie, qui présente des performances quasi similaires à l'IRM, est une alternative dans ces mêmes indications (cf Question 1 – **Grade C**).

¹⁴ HAS. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, mars 2010.

¹⁵ Thésaurus- Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

¹⁶ Synthèse – Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Haute Autorité de Santé. Mars 2014.

En l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible d'émettre de recommandations sur l'utilisation de critères prédictifs de réponse à la chimiothérapie (diffusion, perfusion, aspect en imagerie, signatures radiomiques).

Bilan d'extension à distance

Sont rappelées ci-dessous les conduites à tenir issues de la question 1 du chapitre 1 (bilan initial/extension à distance).

Quels que soient le phénotype tumoral et le grade histologique, il est recommandé d'effectuer un bilan d'extension à distance à partir de la classification cT2N1Mx ou $\geq$ T3 quel que soit le N (**Grade B**).

Un bilan d'extension n'est pas recommandé systématiquement pour les tumeurs cT1-T2 N0 ou cT1 N1 (**Grade C**). Il doit être discuté pour les formes à haut risque (grade élevé, femme jeune, tumeur triple négative, HER2 amplifié) (**Avis d'experts**).

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

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

QUESTION 22 : QUAND ET COMMENT EVALUER LA REPONSE (MAMMAIRE ET GANGLIONNAIRE) A LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE (EVALUATION CLINIQUE, RADIOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE) ?

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères/ sous-types évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Évaluation histologique	9	[AJCC2017] [BOSSUYT2015] [CORTAZAR2014] [MARANGONZALE2019] [PEINTINGER2015] [PROVENZANO2015] [SYMMANS2007] [SYMMANS2017] [YAU2022]
Évaluation clinique et radiologique de la taille de la tumeur résiduelle		
Échographie	1	[VRIENS2016]
IRM	4	[CHAREHBILI2014] [MARINOVICH2015] [MUKHTAR2013] [NAKAHARA2011]
Angiomammographie	1	[IOTTI2017]
Comparaison des différentes méthodes	7	[DOESCHWARZ2010] [IOTTI2017] [MARINOVICH2015] [NAKAHARA2011] [PARK2018] [SCHEEL2018] [VRIENS2016]
Évaluation clinique et radiologique de la réponse pathologique complète		
Performances absolues de l'IRM	4	[CHENG2020] [GU2017] [PARTRIDGE2018]
Performances absolues de la TEP-TDM	5	[DOESCHWARZ2010] [GARCIAGARCIAESQUINAS2014] [GARCIAVICENTE2016] [SASADA2018] [SHEIKHBAHAEI2016]
Performances absolues de l'angiomammographie	1	[TANG2020]
Performances absolues de la tomosynthèse	1	[PARK2018]
Comparaison des différentes méthodes	11	[CHEN2017] [DOESCHWARZ2010] [GU2017] [HAYASHI2019] [HYLTON2012] [IWASE2018] [PARK2018] [SCHEEL2018] [SHEIKHBAHAEI2016] [TANG2020] [VRIENS2016]
Facteurs influençant les performances de l'imagerie	11	[BOUZON2019] [CHEN2008] [CHEN2014] [DELOSSANTOS2013] [KO2013] [LOO2011] [MOON2013] [NEGRAO2019] [PARTRIDGE2018] [VRIENS2016] [YU2019]
Impact IRM sur prise de décision traitement	3	[CHEN2009] [DELOSSANTOS2013] [JOCHELSON2015]
Évaluation clinique et radiologique de la réponse ganglionnaire axillaire	14	[BANYSPALUCHOWSKI2020] [BOUGHEY2015] [GARCIAGARCIAESQUINAS2014] [GARCIAVICENTE2016] [HA2017] [HUYN2016] [JAVID2010] [LEPETROSS2018] [MOO2019] [MORENCY2019] [MORGAN2020] [SCHWENTZER2017] [STEIMAN2016] [YOU2015]

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

2.1. En préambule

L'évaluation de la réponse à la CTNA répond à deux objectifs :

- évaluer l'éligibilité de la patiente à un traitement conservateur (notamment pour celles qui ne l'étaient pas avant CTNA) ;
- planifier l'ensemble des traitements adjuvants dans le respect des délais, dont la radiothérapie et le traitement systémique (pour les tumeurs triple négatives ou HER2 amplifié) post chirurgie.

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante peut avoir lieu à plusieurs moments : en cours de traitement (évaluation précoce) ou en fin de traitement. L'évaluation précoce est actuellement réalisée surtout à des fins de recherche et a encore peu d'intérêt en pratique clinique. Le principal intérêt, d'un point de vue clinique, est donc l'évaluation en fin de traitement qui a pour but d'orienter notamment le choix du traitement chirurgical et de radiothérapie. Par conséquent, l'évaluation précoce qui permettrait de moduler le protocole de traitement de chimiothérapie néoadjuvante, n'est pas abordé dans ce projet mais le sera au cours d'un projet ultérieur sur les traitements systémiques des cancers du sein. C'est pourquoi, pour cette question, n'ont été conservées que les références présentant des résultats en fin de traitement (au moins).

Le bilan préthérapeutique recommandé à la question 21 sert de base pour l'évaluation de la réponse, avec une mammographie bilatérale et une échographie mammaire bilatérale et axillaire. La recherche bibliographique pour cette question s'est centrée sur l'apport d'autres techniques (IRM, angiommammographie, tomosynthèse, TEP) pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

2.2. Évaluation histologique - définition

L'évaluation de la réponse au traitement par des méthodes cliniques ou radiologiques doit être comparée au gold standard histologique afin d'en apprécier sa performance. Il s'agit de l'objectif recherché mais pour le moment il n'existe aucun examen radiologique permettant de prédire la réponse au traitement.

Bien qu'il existe aujourd'hui de multiples systèmes de classification de la réponse tumorale, la définition faisant actuellement consensus au niveau international pour la réponse pathologique complète est l'absence de carcinome infiltrant, avec un reliquat *in situ* admis, et l'absence de métastase ganglionnaire axillaire. La réponse pathologique complète est classée ypT0/is ypN0/0(i-). Les tumeurs pN0(i+) sont exclues d'une réponse histologique ganglionnaire complète [AJCC2017]. Selon l'étude du groupe international « CTNeoBC » (Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast cancer), ayant analysé 12 essais randomisés internationaux de chimiothérapie néoadjuvante avec suivi à long terme, il n'y aurait pas de différence de survie sans événement ou de survie globale entre les patients ypT0/is ypN0 et les patients ypT0ypN0 [CORTAZAR2014] (NP2).

Au niveau français et international, plusieurs organismes ont recommandé l'utilisation de cette classification pour évaluer la réponse pathologique à la chimiothérapie afin d'uniformiser l'évaluation de la réponse pathologique [MARANGONZALEZ2019, BOSSUYT2015, PROVENZANO2015].

Parallèlement, il est important d'évaluer histologiquement la « charge » de la tumeur résiduelle. Parmi les différents systèmes existants, c'est l'échelle « Residual Cancer Burden » (RCB) qui est recommandée au niveau international. Cette échelle a été développée en 2007 à partir de l'analyse anatomopathologique du cancer de 382 patientes afin d'éviter la dichotomisation de « réponse » versus « non-réponse » et ainsi proposer une variable continue prenant en compte plusieurs variables tels que la taille et la cellularité de la composante infiltrante et *in situ* de la tumeur primitive, l'envahissement ganglionnaire [SYMMANS2007]. Par la suite, cette échelle a montré une très bonne reproductibilité de classification du RCB évaluée par 5 pathologistes indépendants sur la base de la revue de 100 dossiers médicaux [PEINTINGER2015] (NP4). La très bonne valeur pronostique sur la survie sans récurrence à long terme, y compris pour les tumeurs triple négatives ou HER2 amplifié, a également été montrée à partir de la revue des dossiers médicaux de 5 cohortes de patientes traitées par CTNA et suivies prospectivement pour évaluer leur survie [SYMMANS2017] (NP3), ainsi que par une étude rétrospective multicentrique regroupant 5161 patientes traitées par CTNA entre 1994 et 2019, en analyse multivariée [YAU2022] (NP3).

Il est à noter que dans la littérature décrite dans la suite de cette question, l'évaluation clinique et/ou radiologique de la réponse au traitement est, dans la quasi-totalité des articles, comparée à la réponse pathologique complète. Cependant, la définition de ce que recouvre la réponse pathologique complète est hétérogène entre études : réponse au niveau mammaire et ganglionnaire le plus souvent mais parfois seule la réponse au niveau mammaire était considérée dans l'article, exclusion ou non de composante *in situ* pour la réponse complète. C'est pourquoi cet élément est précisé pour chaque étude citée dans les tableaux annexes en fin de document.

2.3. Évaluation clinique et radiologique de la taille de la tumeur résiduelle

2.3.1. ÉCHOGRAPHIE

D'après une étude prospective portant sur 182 patientes, Vriens *et al.* ont montré que l'échographie estimait correctement (différence ≤ 10 mm) la taille de la tumeur résiduelle pour 63 % des patientes ; elle surestimait la taille de la tumeur résiduelle de plus de 10 mm notamment pour les patientes avec une tumeur triple négative (35 %) [VRIENS2016] (NP3).

2.3.2. IRM

Selon une méta-analyse sur données individuelles de 300 patientes, l'IRM mesurait précisément la taille tumorale résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) puisque la différence moyenne poolée entre la taille mesurée par l'IRM et la taille anatomopathologique était de 0,0 cm ($\pm 3,8$ cm). Selon les études incluses, l'IRM pouvait surestimer comme sous-estimer la taille tumorale résiduelle. Cependant, cette méta-analyse porte sur des études publiées jusqu'en 2011 au plus tard et par conséquent, beaucoup de patientes n'ont pas reçu les chimiothérapies actuellement utilisées (seulement 60 % des patientes ont eu anthracyclines + taxanes). Par ailleurs, il est à noter que le taux de mastectomie était particulièrement élevé (56 %) [MARINOVICH2015] (NP3)

Variations selon le phénotype tumoral

Une étude prospective menée chez 198 patientes a mis en évidence que la concordance entre la taille mesurée par l'IRM et la taille tumorale réelle était plus élevée pour les sous-types triple négatifs (79 %) et HER2 amplifié (63 % à 68 %), par rapport au phénotype HER2- RH+ (50 %), $p = 0,004$ [MUKHTAR2013] (NP3) (Tableau 65).

Deux études rétrospectives (Tableau 66) ont également montré que :

- Pour les patientes HER2-, les performances de l'IRM pour évaluer la réponse tumorale mammaire à la CTNA semblaient faibles et notamment chez les patientes RE+ par rapport aux patientes RE- (corrélation taille IRM par rapport à la taille réelle : $r = 0,50$, $p < 0,001$ versus $r = 0,76$, $p < 0,001$ pour RE+ et RE- respectivement) [CHAREHBILI2014] (NP4).
- De la même façon, concernant les tumeurs triple négatives, Nakahara *et al.* ont montré une meilleure corrélation ($r = 0,92$; $p < 0,001$) entre la taille estimée par l'IRM et la taille réelle par rapport aux autres phénotypes tumoraux [NAKAHARA2011] (NP4).

2.3.3. ANGIOMMAMMOGRAPHIE

D'après une petite étude prospective portant sur 46 patientes ayant reçu une CTNA, l'angiomammographie avait tendance à sous estimer la taille de la tumeur résiduelle comparé à la taille histologique (sous estimation de 4,1 mm). Cependant, l'estimation de la taille était toutefois bien corrélée à la taille histologique (coefficient de lien de 0,81) [IOTTI2017] (NP3).

2.3.4. COMPARAISON DES PERFORMANCES DES DIFFERENTES METHODES

L'ensemble des études prises en compte comparent, sur ce critère, les performances de l'IRM avec celles de l'échographie, de la mammographie, de la tomosynthèse, de l'examen clinique ou de l'angiomammographie. Il est à noter que les modalités cliniques n'étaient pas décrites dans les études de Doseschwarz *et al.*, Scheel *et al.* et Marinovich *et al.*

Tout d'abord, selon la méta-analyse de Marinovich *et al.* sur données individuelles de 300 patientes, l'IRM mesurait plus précisément la taille tumorale après chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) par rapport à l'échographie, la mammographie ou l'examen clinique (Tableau 63). Parmi les études comparant l'IRM avec l'échographie, la différence avec la taille réelle était +0,1 cm pour l'IRM et -0,3 cm pour l'échographie ($p = 0,10$) ; parmi celles comparant l'IRM à la mammographie, la différence avec la taille réelle était +0,1 cm pour l'IRM et 0,0 cm pour la mammographie ($p = 0,59$) ; parmi celles comparant l'IRM à l'examen clinique, la différence avec la taille réelle était 0,0 cm pour l'IRM et -0,8 cm pour l'examen clinique ($p = 0,006$). Par ailleurs, dans cette même

méta-analyse, parmi les patientes en réponse pathologique complète, la proportion d'écart de mesure important (> 5 cm) par rapport à la taille réelle était significativement plus importante avec la mammographie qu'avec l'IRM ($p = 0,05$) [MARINOVICH2015] (NP3).

De plus, trois études prospectives ont calculé la corrélation entre la taille de la tumeur évaluée par imagerie ou examen clinique et la taille réelle de la tumeur résiduelle à l'anatomopathologie [DOSESCHWARZ2010, SCHEEL2018, VRIENS2016] (NP3) (Tableau 65). D'après ces trois études, les corrélations entre imagerie et taille réelle étaient similaires pour l'IRM et l'échographie [DOSESCHWARZ2010, VRIENS2016] (NP3) mais plus faibles pour la mammographie ou l'examen clinique [DOSESCHWARZ2010, SCHEEL2018] (NP3).

Enfin, une étude rétrospective portant sur 88 patientes [NAKAHARA2011] (NP4) a présenté les corrélations entre taille évaluée par l'IRM ou l'échographie et taille réelle histologique en fonction du phénotype tumoral (Tableau 66). Pour les deux examens, les corrélations variaient en fonction du phénotype tumoral, avec une corrélation maximale pour les tumeurs triple négatives.

D'après l'étude prospective de Park et al., portant sur 51 patientes, la différence moyenne de taille résiduelle entre l'imagerie et la taille mesurée sur la pièce anatomopathologique était de 21,8 mm ($\pm 21,54$) pour la mammographie, 10,8 mm ($\pm 16,49$) pour l'échographie, 16,6 mm ($\pm 17,86$) pour la tomosynthèse et 5,4 mm ($\pm 15,15$) pour l'IRM. Par ailleurs, pour 15,7 % des patientes, l'IRM a permis une mesure exacte de la taille résiduelle (contre 13,7 % pour la mammographie et la tomosynthèse et 7,9 % pour l'échographie). En revanche, le taux de sous-estimation (plus de 11 mm) était le plus élevé pour la tomosynthèse (21,6 %) et le plus faible pour l'IRM (1,9 %) ; le taux de surestimation (plus de 11 mm) était le plus élevé pour l'échographie (41,1 %) et le plus faible pour la tomosynthèse (17,6 %) [PARK2018] (NP3).

D'après l'étude de Iotti et al., sur 46 patientes, l'angiomammographie semblait mesurer plus précisément la taille de la tumeur résiduelle que l'IRM (coefficient de Lin = 0,81 *versus* 0,59), même si aucun test statistique n'a été réalisé. Par ailleurs, la sous-estimation de la taille de la tumeur résiduelle semblait plus marquée avec l'IRM (7,5 mm) qu'avec l'angiomammographie (4,1 mm) [IOTTI2017] (NP3).

2.4. Évaluation clinique et radiologique de la réponse pathologique complète (pCR)

Un examen clinique régulier doit être réalisé tout au long de la CTNA pour détecter une éventuelle non-réponse ou progression à la CTNA. Il est rappelé que la mammographie et l'échographie sont considérées comme les examens de base d'évaluation de la réponse radiologique à la CTNA (pour comparaison avec les images avant CTNA) et leurs performances absolues ne sont donc pas présentées ici.

2.4.1. PERFORMANCES ABSOLUES DE L'IRM

Plusieurs méta-analyses sur données publiées ont synthétisé les performances de l'IRM pour détecter la réponse pathologique complète après chimiothérapie néoadjuvante (Tableau 64).

La récente méta-analyse de Cheng et al. a porté sur 18 études (969 patientes), avec une définition de la réponse pathologique assez large, incluant la composante *in situ* mais également la possibilité d'avoir des lésions résiduelles minimales (volume < 1 cm³, disparition de plus de 90 % de la lésion, résidu microscopique non mesurable). La sensibilité (Se) de l'IRM pour détecter les patientes répondant au traitement était de 80 % [IC95%=70-88], la spécificité (Spe) de 84 % [IC95%=79-88] et l'aire sous la courbe ROC (AUC ROC) de 0,89 [IC95%=86-91]. Dans cette méta-analyse, les performances de l'IRM étaient plus élevées en évaluation précoce (sensibilité de 83 % et spécificité de 80 %) par rapport à une évaluation en fin de traitement (sensibilité de 71 % et spécificité de 86 %). Cependant, l'aire sous la courbe ROC était similaire aux deux temps d'évaluation (0,89 *versus* 0,87). Une analyse restreinte aux 14 études prenant en compte la réponse pathologique complète (composante *in situ* admise) a mis en évidence des performances un peu améliorées (Se = 83 % ; Spe = 85 % ; AUC ROC = 0,90) [CHENG2020] (NP3).

La méta-analyse de Gu et al. de 2017 a mis en évidence des performances un peu différentes avec, sur 54 études, une sensibilité de 63 % [IC95%=56-70], une spécificité de 92 % [IC95%=89-94] et une aire sous la courbe ROC similaire de 0,88 [IC95%=85-90] [GU2017] (NP3).

Intérêt des séquences de diffusion

Quelques études se sont intéressées à l'intérêt de l'IRM de diffusion. Le groupe de travail souligne cependant que la performance des séquences de diffusion est en cours d'évaluation.

La méta-analyse sur données publiées de Gu *et al.* de 2017 a montré que, parmi les 5 études ayant évalué l'IRM avec séquence dynamique après injection de produit de contraste comparé aux séquences de diffusion, l'IRM de perfusion avait une meilleure spécificité (84 % vs 75 %) mais une moins bonne sensibilité (68 % vs 79 %) pour la détection de la pCR. Cependant, aucun test statistique n'a été réalisé pour tester ces différences et les intervalles de confiance fournis se chevauchent [GU2017] (NP3) (Tableau 64).

Par ailleurs, une étude prospective ayant porté sur 242 patientes a montré de meilleures performances de l'IRM de diffusion en fin de traitement de CTNA (AUC ROC = 0,61) par rapport à une évaluation précoce (AUC ROC = 0,53) [PARTRIDGE2018] (NP3) (Tableau 65).

2.4.2. PERFORMANCES ABSOLUES DE LA TEP-TDM

Assez peu d'études récentes se sont penchées sur les performances de la TEP après traitement par CTNA, la plupart étant centrées sur les performances en évaluation précoce.

Tout d'abord, la méta-analyse sur données publiées de Sheikbahaei *et al.* de 2016, portant sur 10 études (1 027 patientes) a montré que les performances de la TEP-TDM pour détecter la pCR étaient meilleures que celles de la TEP seule (sensibilité de 82 % vs 43 % et spécificité de 79 % vs 73 %) [SHEIKHBAHAEI2016] (NP3) (Tableau 64).

Une méta-analyse [SHEIKHBAHAEI2016] (NP3) et 3 études prospectives [GARCIAGARCIAESQUINAS2014, DOSESCHWARZ2010, GARCIAVICENTE2016] (NP3) ont été retenues pour l'évaluation des performances de la TEP-TDM après traitement par CTNA. Les résultats sont synthétisés dans le Tableau 5. Les études sont concordantes avec une sensibilité de l'ordre de 55 % à 79 % selon les études, plus faible que la spécificité (de l'ordre de 63 % à 97 % selon les études).

Tableau 5 : Synthèse des études présentant les performances de la TEP-TDM après CTNA

Référence	Type d'étude	population	définition pCR	Se	Spe	VPP	VPN	Précision
SHEIKHBAHAEI 2016	méta-analyse	n = 1 027 (10 études)	hétérogénéité selon les études	0,71 [0,42-0,89]	0,88 [0,73-0,95]	-	-	-
SASADA2018	prospective	n = 47	ypT0	TEP mammaire dédiée : 77,1 % TEP corps entier : 54,3 %	TEP mammaire dédiée : 83,3 % TEP corps entier : 83,3 %	-	-	TEP mammaire dédiée : 78,7 % TEP corps entier : 61,7 %
GARCIAGARCIA ESQUINAS2014	prospective	n = 43	ypT0 NO	78,6 [53,5-100]	96,6 [88,2-100]	91,7 [71,9-100]	90,3 [78,4-100]	90,7 [80,8-100]
GARCIAVICENTE 2016	prospective	n = 113	ypT0 NO	55%	63%	72%	45%	-
DOSESCHWARZ 2010	prospective	n = 99	ypT0/is NO, + résidu <= 2 mm	57,5%	62,5%	87,5%	24,4%	58,4%

pCR : réponse pathologique complète ; Se : Sensibilité ; Spe : Spécificité ; VPP : valeurs prédictives positive; VPN : valeurs prédictives négative

Par ailleurs, il est à noter que les performances de la TEP-TDM variaient selon le timing d'évaluation. En effet dans la méta-analyse de Sheikbahaei *et al.*, la sensibilité en évaluation précoce était supérieure à celle de l'évaluation en fin de traitement (Se = 91 % versus 71 %) alors que la spécificité en évaluation précoce était moins bonne qu'en fin de traitement (Spe = 69% versus 88 %) [SHEIKHBAHAEI2016] (NP3) (Tableau 64). Les résultats de l'étude prospective de Garcia Vicente *et al.* sur la comparaison des performances de la TEP-TDM entre évaluation précoce et évaluation en fin de traitement étaient concordants avec ceux de la méta-analyse (Se = 92 % vs 55 % ; Spe = 11 % vs 63 %) [GARCIAVICENTE2016] (NP3) (Tableau 65).

Enfin, une étude prospective sur 45 patientes a montré que la TEP mammaire dédiée avait de meilleures performances diagnostiques que la TEP corps entier, avec une sensibilité de 77,1 % *versus* 54,3 %, une spécificité égale à 83,3 %, et une précision de 78,7 % *versus* 61,7 %. Toutefois, aucun test statistique n'a été réalisé sur ces comparaisons [SASADA2018] (NP3).

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

2.4.3. PERFORMANCES ABSOLUES DE L'ANGIOMMAMMOGRAPHIE

D'après la méta-analyse de Tang *et al.* la sensibilité et la spécificité de l'angiomammographie pour détecter la pCR étaient de 0,83 [IC95% = 0,66-0,93] et 0,82 [IC95% = 0,68-0,91] respectivement. Par ailleurs, l'aire sous la courbe ROC était de 0,89 [TANG2020] (NP3).

2.4.4. PERFORMANCES ABSOLUES DE LA TOMOSYNTHESE

D'après l'étude prospective de Park *et al.*, portant sur 51 patientes, la tomosynthèse avait, pour détecter la pCR, une sensibilité de 44,7 %, une spécificité de 97,6 %, une valeur prédictive positive de 85,7 % et une valeur prédictive négative de 93,2 %. Par ailleurs, l'aire sous la courbe ROC était pour la tomosynthèse de 0,84 [PARK2018] (NP3).

2.4.5. COMPARAISON DES PERFORMANCES DES DIFFERENTES METHODES

2.4.5.1 IRM *versus* échographie, mammographie ou examen clinique (Tableau 6)

2.4.5.1.1 IRM *versus* échographie

Une méta-analyse sur données publiées portant sur 10 études (7 prospectives et 3 rétrospectives), ainsi que 3 études prospectives ont comparé les performances de l'IRM à l'échographie pour la détection de la pCR [GU2017, VRIENS2016, DOSESCHWARZ2010, PARK2018] (NP3).

D'après la méta-analyse de Gu *et al.*, l'IRM de perfusion avait une meilleure sensibilité (0,61 *vs* 0,43) que l'échographie et les deux examens avaient des spécificités comparables (0,93 *vs* 0,93). L'aire sous la courbe ROC était également plus élevée pour l'IRM par rapport à l'échographie (0,93 *vs* 0,66) [GU2017] (NP3). Il est à noter que les intervalles de confiance ne se chevauchaient pas pour l'AUC ROC, laissant penser que la différence pouvait être significative. Les résultats des études prospectives de Park *et al.* et Dose-Schwarz *et al.* [DOSESCHWARZ2010, PARK2018] (NP3) étaient concordants avec ceux de Gu *et al.*, même si les valeurs des performances étaient assez différentes dans l'étude de Dose-Schwarz *et al.*, mais la définition de la pCR dans cette étude était assez différente de celle des autres études.

Enfin, l'étude de Vriens *et al.* a montré que les résultats pouvaient être variables selon le phénotype tumoral [VRIENS2016] (NP3).

2.4.5.1.2 IRM *versus* mammographie

Une méta-analyse sur données publiées portant sur 4 études (3 prospectives et 1 rétrospective), et 3 études prospectives ont comparé les performances de l'IRM (de perfusion) à la mammographie pour la détection de la pCR [GU2017, SCHEEL2018, DOSESCHWARZ2010, PARK2018] (NP3).

D'après la méta-analyse de Gu *et al.*, les performances de l'IRM de perfusion et de la mammographie étaient similaires en termes de sensibilité et spécificité (valeurs proches et intervalles de confiance se chevauchant) ; en revanche l'AUC ROC était nettement plus élevée pour l'IRM par rapport à la mammographie [GU2017] (NP3). Les résultats des études prospectives [DOSESCHWARZ2010, PARK2018, SCHEEL2018] (NP3) étaient concordants avec ceux de Gu *et al.*

2.4.5.1.3 IRM versus examen clinique

Trois études prospectives ont comparé les performances de l'IRM à l'examen clinique pour la détection de la pCR [SCHEEL2018, DOSESCHWARZ2010, HYLTON2012] (NP3).

Les résultats de ces études étaient globalement concordants, avec une meilleure précision de l'IRM (AUC ROC ou précision diagnostique) par rapport à l'examen clinique pour détecter la pCR.

2.4.5.1.4 IRM seule versus couplée à l'échographie

Une étude rétrospective portant sur 1 274 patientes a évalué les performances de l'IRM seule et couplée à une échographie ultérieure pour évaluer la réponse complète au niveau mammaire (ypT0/is). Les sensibilité, spécificité, et VPP de l'IRM seule étaient de 84,8 %, 95,1 % et 79,4 % respectivement, tandis qu'elles étaient de 66,6 %, 97,3 % et 86,8 % lorsque l'IRM était couplée à une échographie. Il est à noter qu'avec cette combinaison, les performances étaient plus faibles pour le groupe RE+/HER2- ; cependant aucun test statistique n'a été réalisé [HAYASHI2019] (NP4).

De manière similaire, une autre étude rétrospective a montré, sur 201 patientes, que, pour détecter la réponse complète au niveau mammaire (ypT0/is), les performances de l'IRM étaient meilleures lorsque couplée à une échographie secondaire *versus* seule : sensibilité de 86,4 % *versus* 82,4 % ; spécificité de 76,9 % *versus* 72,2 % ; VPP de 94 % *versus* 92,1 % ; VPN de 57,7 % *versus* 51 %. La sensibilité était par ailleurs meilleure pour le type de tumeurs triple négatif ; cependant aucun test statistique n'a été réalisé [IWASE2018] (NP4).

Tableau 6 : Synthèse des études ayant comparé les performances de l'IRM à celles des examens du bilan standard pour détecter la pCR

Référence	Type d'étude	Population	Définition pCR	Résultats comparatifs (IRM vs autre examen)
IRM versus échographie				
GU2017 (NP3)	Méta-analyse	10 études	hétérogénéité selon les études	Se = 0,61 [IC95%=0,39-0,79] vs 0,43 [0,31-0,56] Spe = 0,93 [IC95%=0,89-0,96] vs 0,93 [0,84-0,97] aire sous la courbe ROC = 0,93 [IC95%=0,90-0,95] vs 0,66 [0,62-0,70]
VRIENS2016 (NP3)	Prospective	n = 182	ypT0/is	RH+ : VPP = 92% vs 92 % ; VPN = 26 % vs 33 % RH- : VPP = 80 % vs 75 % ; VPN = 58 % vs 78 %
DOSESCHWARZ2010 (NP3)	Prospective	n = 99	ypT0/is N0, + résidu <= 2 mm	IRM mammaire : Se = 97,6%; Spe = 40,0%; VPP = 93,0 % ; VPN = 66,7%; précision = 91,3% échographie : Se = 92,0%; Spe = 37,5%; VPP = 90,2 % ; VPN = 42,9%; précision = 84,5%
PARK2018 (NP3)	Prospective	n = 51	ypT0/is N0	Se = 77,8 % vs 22,2 % Spe = 97,6 % vs 95,2 % VPP = 87,5 % vs 50,0 % VPN = 95,3 % vs 85,1 % aire sous la courbe ROC = 0,92 vs 0,75 (p = 0,06)
IRM versus mammographie				
GU2017 (NP3)	Méta-analyse	4 études	hétérogénéité selon les études	Se = 0,27 [IC95%=0,17-0,39] vs 0,38 [0,26-0,50] Spe = 0,97 [IC95%=0,93-0,99] vs 0,91 [0,86-0,95] aire sous la courbe ROC = 0,99 vs 0,53 + grande taille par mammographie : aire sous la courbe ROC = 0,68 [0,58-0,78]
SCHEEL2018 (NP3)	Prospective	n = 174	ypT0/is N0	+ grande taille par IRM : aire sous la courbe ROC = 0,75 [0,66-0,84] volume fonctionnel par IRM : aire sous la courbe ROC = 0,69 [0,61-0,76]
DOSESCHWARZ2010 (NP3)	Prospective	n = 99	ypT0/is N0, + résidu <= 2 mm	mammographie : Se = 92,5%; Spe = 57,1%; VPP = 92,5 % ; VPN = 57,1%; précision = 87,2% IRM mammaire : Se = 97,6%; Spe = 40,0%; VPP = 93,0 % ; VPN = 66,7%; précision = 91,3%
PARK2018 (NP3)	Prospective	n = 51	ypT0/is N0	Se = 77,8 % vs 44,7 % Spe = 97,6 % vs 97,6 % VPP = 87,5 % vs 85,7 %

				VPN = 95,3 % vs 93,2 % aire sous la courbe ROC = 0,92 vs 0,72 (p = 0,01)
IRM versus examen clinique				
SCHEEL2018 (NP3)	Prospective	n = 174	ypT0/is N0	+ grande taille par IRM : aire sous la courbe ROC = 0,75 [0,66-0,84] volume fonctionnel par IRM : aire sous la courbe ROC = 0,69 [0,61-0,76] + grande taille par examen clinique : aire sous la courbe ROC = 0,70 [0,63-0,77] pas de différences selon phénotype tumoral
DOESCHWARZ2010 (NP3)	Prospective	n = 99	ypT0/is N0, + résidu ≤ 2 mm	IRM mammaire : Se = 97,6%; Spe = 40,0%; VPP = 93,0 %; VPN = 66,7%; précision = 91,3% examen clinique : Se = 91,5%; Spe = 52,9%; VPP = 90,4 %; VPN = 56,3%; précision = 84,8%
HYLTON2012 (NP4)	Prospective	n = 216	ypT0/is N0	AUC ROC avec taille par IRM : 0,75 [IC95%=0,67-0,83] AUC ROC avec taille mesurée par examen clinique : 0,68 [IC95%=0,61-0,75]

AUC ROC : aire sous la courbe ROC ; pCR : réponse pathologique complète ; Se : Sensibilité ; Spe : Spécificité ; VPP : valeur prédictive positive; VPN : valeur prédictive négative

2.4.5.2 IRM versus angiommammographie

La méta-analyse de Tang *et al.* a, quant à elle, comparé les performances de l'IRM à celles de l'angiommammographie pour détecter la pCR sur 24 études (6 ayant évalué l'angiommammographie). D'après cette méta-analyse les performances des deux examens étaient comparables, même si l'AUC ROC était un peu plus élevée pour l'IRM par rapport à l'angiommammographie [TANG2020] (NP3).

2.4.5.3 IRM versus tomosynthèse

D'après l'étude de Park *et al.*, l'aire sous la courbe ROC ne différait pas significativement entre l'IRM et la tomosynthèse (0,84 versus 0,92 ; p = 0,3749) [PARK2018] (NP3).

2.4.5.4 IRM versus TEP-TDM (Tableau 7)

Trois méta-analyses sur données publiées et une étude prospective ont comparé les performances de l'IRM et de la TEP-TDM pour détecter la pCR après la fin de la CTNA [GU2017, CHEN2017, SHEIKHBAHAEI2016, DOESCHWARZ2010] (NP3).

Les trois méta-analyses, portant sur 3 à 5 études, n'ont pas obtenu les mêmes résultats. Celle de Chen *et al.* de 2017, dont l'objectif principal était de comparer les performances de la TEP-TDM et de l'IRM, n'a conservé que les études avec comparaison directe des 2 examens. Aucun des critères retenus (sensibilité, spécificité, aire sous la courbe ROC) n'était statistiquement différent entre les 2 examens [CHEN2017] (NP3). Les méta-analyses de Gu *et al.*, Sheikhabaei *et al.* et l'étude prospective de Dose-Schwarz *et al.* ont obtenu des résultats plus contrastés mais discordants, l'IRM ayant une meilleure sensibilité et une moins bonne spécificité que la TEP-TDM chez Sheikhabaei *et al.* ainsi que chez Dose-Schwarz *et al.*, à l'inverse des résultats de Gu *et al.* [GU2017, SHEIKHBAHAEI2016, DOESCHWARZ2010] (NP3).

Par ailleurs, deux méta-analyses ont également présenté les données de comparaison de performances en évaluation précoce en cours de CTNA [CHEN2017, SHEIKHBAHAEI2016] (NP3). D'après la méta-analyse de Chen *et al.*, un seul des critères de jugement (sensibilité, spécificité, aire sous la courbe ROC) était statistiquement significativement différent entre les deux examens, quel que soit le délai d'évaluation. Seule la spécificité de la TEP en évaluation précoce (0,94) était statistiquement supérieure à celle de l'IRM (0,83 ; p = 0,015) [CHEN2017] (NP3).

Dans l'autre méta-analyse, les résultats semblaient plus tranchés avec une sensibilité de l'IRM supérieure à celle de la TEP-TDM en fin de traitement (0,88 vs 0,71), mais une spécificité inférieure (0,63 vs 0,88). En revanche, en évaluation précoce, la TEP-TDM était plus performante que l'IRM (Se = 0,89 vs 0,91 ; Spe = 0,42 vs 0,69) [SHEIKHBAHAEI2016] (NP3).

Tableau 7 : Synthèse des études ayant comparé les performances de l'IRM à celles de la TEP-TDM pour détecter la pCR

Référence	Type d'étude	Population	Définition pCR	Se (IRM vs TEP-TDM)	Spe	VPP	VPN	AUC ROC
Après CTNA								
GU2017 (NP3)	Méta-analyse	3 études	hétérogénéité selon les études	0,60 [0,36-0,81] vs 0,90 [0,74-0,98]	0,97 [0,90-0,99] vs 0,40 [0,31-0,49]	-	-	0,96 vs 0,99
CHEN2017 (NP3)	Méta-analyse	5 études	non précisé	0,85 [0,68-0,94] vs 0,89 [0,77-0,96] p = 0,400	0,83 [0,70-0,92] vs 0,80 [0,53-0,93] p = 0,585	-	-	0,91 [0,88-0,93] vs 0,90 [0,87-0,93] p = 0,798
SHEIKHBAHAEI 2016 (NP3)	Méta-analyse	4 études	hétérogénéité selon les études	0,88 [0,71-0,96] vs 0,71 [0,42-0,89]	0,63 [0,51-0,74] vs 0,88 [0,73-0,95]	-	-	-
DOSESCHWARZ 2010 (NP3)	Prospective	n = 99	ypT0/is, + résidu <= 2 mm	0,976 vs 0,575	0,40 vs 0,625	0,930 vs 0,875	0,667 vs 0,244	Précision : 0,913 vs 0,584
En cours de CTNA (évaluation précoce)								
CHEN2017 (NP3)	Méta-analyse	4 études	non précisé	0,73 [0,53-0,87] vs 0,71 [0,35-0,92] p = 0,753	0,83 [0,64-0,93] vs 0,94 [0,78-0,98] p = 0,015	-	-	0,85 [0,81-0,88] vs 0,92 [0,89-0,94] p = 0,163
SHEIKHBAHAEI 2016 (NP3)	Méta-analyse	3 études	hétérogénéité selon les études	0,89 [0,66-0,97] vs 0,91 [0,86-0,95]	0,42 [0,20-0,68] vs 0,69 [0,25-0,93]	-	-	-

AUC ROC : aire sous la courbe ROC ; pCR : réponse pathologique complète ; Se : Sensibilité ; Spe : Spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

2.5. Facteurs influençant les performances des examens radiologiques (IRM et échographie)

Les facteurs influençant les performances des examens d'imagerie (notamment IRM et échographie) sont multiples.

2.5.1. VARIATIONS SELON LES SOUS-TYPES DE CANCER

Plusieurs études ont montré que les performances diagnostiques de l'IRM variaient en fonction du sous-type moléculaire ou histologique (Tableau 66).

D'après Chen *et al.*, la précision diagnostique de l'IRM était supérieure pour les cancers canalaux (82,4 %) par rapport aux cancers lobulaires (53,8 % ; p = 0,03) [CHEN2014] (NP4). Cependant, dans une étude rétrospective sur 204 patientes, le sous-type histologique n'était pas associé à la précision diagnostique de l'IRM [BOUZON2019] (NP4).

D'après De Los Santos *et al.* et Negrao *et al.*, les performances étaient variables selon le phénotype tumoral (RH+, HER2 amplifié, triple négatif), avec des résultats discordants entre ces deux études [DELOSSANTOS2013, NEGRAO2019] (NP4). D'après l'étude prospective de Vriens *et al.* (n = 182 patientes) les performances de l'IRM et de l'échographie variaient selon le statut RH+ ou RH- des tumeurs avec, pour les deux examens une VPP un peu plus élevée pour les tumeurs RH+ que RH- (92 % *versus* 80 % et 75 %) mais une VPN beaucoup plus faible pour les tumeurs RH+ que RH- (26 % et 33 % *versus* 58 % et 77 %) [VRIENS2016] (NP3). D'après l'étude de Loo *et al.*, sur 188 patientes, les performances de l'IRM pour détecter la réponse à la CTNA étaient significativement associées, en analyse multivariée, au phénotype tumoral, avec de meilleures performances pour les sous-types triple négatif et HER2 que pour les RE+/HER2- [LOO2011] (NP3). Dans l'étude rétrospective de Bouzon *et al.*, les statuts RH+ et HER2 amplifié n'étaient pas significativement associés à la précision diagnostique de l'IRM [BOUZON2019] (NP4). Dans une étude prospective sur 242 patientes, l'AUC ROC de l'IRM de diffusion différait également selon le phénotype tumoral, la valeur la plus élevée étant retrouvée pour les tumeurs triple négatives [PARTRIDGE2018] (NP3). Une autre étude rétrospective a également montré, en univarié, que la meilleure précision de mesure de la taille tumorale résiduelle par l'IRM était obtenue pour les tumeurs triple négatives [KO2013] (NP4) (Tableau 65).

Enfin, les auteurs d'une récente revue systématique de la littérature ayant inclus 10 études (regroupant 2 310 patientes) avaient souhaité initialement effectuer une méta-analyse sur les performances de l'IRM selon les sous-types moléculaires. Les performances poolées n'ont cependant pas été calculées compte tenu de la forte hétérogénéité entre études [YU2019] (NP4) (Tableau 64).

2.5.2. VARIATIONS SELON LE TYPE DE TRAITEMENT SYSTEMIQUE REÇU

Dans le contexte spécifique de l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, le type de traitement systémique reçu pourrait impacter la fiabilité de l'IRM.

Dans l'étude prospective de Moon *et al.* regroupant 463 patientes ayant passé une IRM pour évaluer la réponse à la CTNA, le statut HER2 amplifié était à la limite de la significativité statistique dans l'analyse des facteurs associés aux performances de l'IRM en post CTNA pour l'évaluation de la taille de la tumeur résiduelle (par rapport à la taille histologique). Cependant, la possible association disparaissait complètement après analyse secondaire restreignant la population aux patientes n'ayant pas reçu d'anticorps monoclonaux recombinants spécifiques des récepteurs HER2. Ceci laissait donc penser que l'utilisation de ces traitements pourrait influencer les performances de l'IRM [MOON2013] (NP3). Dans une autre petite étude portant sur 51 patientes, Chen *et al.* ont mis en évidence que la précision diagnostique de l'IRM pour détecter la réponse pathologique complète variait selon le type de traitement systémique reçu. Cependant, le traitement étant lui-même fonction du sous-type moléculaire des tumeurs (pour le trastuzumab notamment) et les analyses réalisées n'étant pas en multivarié, il est difficile de conclure sur ce point [CHEN2008] (NP4).

2.6. Impact de l'ajout de l'IRM sur la prise de décision chirurgicale

Selon une étude rétrospective réalisée chez 76 patientes et basée sur l'avis de deux chirurgiens experts [CHEN2009] (NP4) (Tableau 8) :

- les résultats de l'IRM post-CTNA ont fait évoluer le choix chirurgical des 2 chirurgiens participant à l'étude d'une mastectomie vers une chirurgie conservatrice (CCS) pour 22 cas (sur les 43 cas faisant consensus, soit 51,2 %). Pour 2 de ces 22 cas (9,1 %), au regard des résultats des examens anatomopathologiques, les chirurgiens considéraient qu'une mastectomie aurait dû être recommandée à ces patientes (en raison d'une maladie résiduelle multifocale étendue, avec amas de cellules dispersées non détectées par l'IRM) ;
- parmi les 21 cas pour lesquels le choix d'une mastectomie a été maintenu après l'IRM post-CTNA, les chirurgiens estimaient, avec les résultats pathologiques et de façon consensuelle, qu'une CCS aurait été plus appropriée pour 7 patientes (19 %) ;
- au final, parmi les cas pour lesquels l'IRM post-CTNA a changé la recommandation de traitement des chirurgiens pour une CCS, seulement 8 patientes (36 %) ont accepté cette proposition, et 25 % (2 patientes) d'entre elles avaient des marges d'exérèse positives [CHEN2009] (NP4).

Tableau 8 : Choix du traitement chirurgical en fonction de l'IRM et de l'examen anatomopathologique final [CHEN2009]

Décision des chirurgiens* après IRM		Le choix de la chirurgie était-il le plus approprié ?	CCS finalement réalisée (après choix de la patiente)	CCS avec marges positives
pré-CTNA	post-CTNA	Avis des 2 chirurgiens, rétrospectivement, sur la base des résultats anatomopathologiques de la pièce opératoire, pour chaque cas		
M : 51	M : 21	M → M : la recommandation finale aurait dû être une CCS pour n=7 et n=10 patientes (selon le chirurgien)	29 %, n=6	16,7 %, (n=1/6)
	CCS : 22	M → CCS : la recommandation finale aurait dû être une M pour n=2 patientes Fiabilité : 20/22= 90,9 %	36 %, n=8	25 %, (n=2/8)
CCS : 22	CCS : 22		64 %, n=14	14,3 %, (n=2/14)

*Ne sont comptabilisés que les cas faisant consensus entre les 2 chirurgiens participant à cette étude (n=65 après IRM post-CTNA).

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; M : mastectomie

La fiabilité de l'IRM post-CTNA pour prédire les patientes éligibles à une chirurgie conservatrice était de 88 % (53 patientes éligibles d'après l'anatomopathologie sur les 60 éligibles d'après l'IRM) dans l'étude rétrospective de Jochelson *et al.* (Tableau 66). Parmi les patientes éligibles à une chirurgie conservatrice (n = 60) sur les résultats de l'IRM post-CTNA, des microcalcifications diffuses ont été observées chez deux patientes sur la mammographie, ainsi la fiabilité de l'IRM associée à une mammographie était de 92 % (55/60). Cependant, cette différence de fiabilité n'était pas statistiquement significative (p = 0,479). Notons que toutes les patientes présentaient une réponse au moins partielle à la CTNA (une réduction de la taille tumorale ou pas de progression tumorale) et ont eu une IRM pré-CTNA et post-CTNA. Dans cette étude, les patientes avec un cancer RH- étaient sur-représentées (77 % des cas) [JOHELSON2015] (NP4).

Enfin, dans l'étude rétrospective de De Los Santos *et al.* (Tableau 66), les auteurs ont conclu que, si la réponse radiologique par IRM était associée significativement à celle par mammographie ou échographie, une réponse radiologique à l'IRM + mammographie n'augmentait pas la capacité à détecter la réponse pathologique complète par rapport à l'IRM seule [DELOSSANTOS2013] (NP4).

2.7. Évaluation clinique et radiologique de la région ganglionnaire axillaire

Les caractéristiques et résultats des études présentées dans cette sous-partie sont détaillés dans le Tableau 67.

2.7.1. INTERET DE L'ECHOGRAPHIE AXILLAIRE ET DE LA PALPATION

Une analyse rétrospective de l'étude multicentrique, prospective SENTINA a pointé les insuffisances diagnostiques de la palpation et de l'échographie axillaire pour évaluer la réponse à la CTNA chez 715 patientes cN1 avant traitement néoadjuvant. Pour prédire le statut ganglionnaire axillaire par rapport à l'évaluation pathologique, la sensibilité et la spécificité étaient, respectivement, de 8,3 % et 94,8 % pour la palpation, de 23,9 % et 91,7 % pour l'échographie et de 24,4 % et 91,4 % pour la combinaison des deux [SCHWENTNER2017] (NP3).

Cependant, dans une récente étude rétrospective portant sur 78 patientes cN+ avant traitement par CTNA, les performances de l'échographie axillaire étaient sensiblement meilleures avec une sensibilité évaluée à 78,3 %, une spécificité à 78,2 % et une précision diagnostique à 78,2 % [MORGAN2020] (NP4).

Par ailleurs, une récente revue systématique de la littérature a tenté de synthétiser les performances de l'échographie axillaire pour détecter la réponse ganglionnaire axillaire. La méthodologie de cette revue de la littérature est assez peu décrite, néanmoins, elle inclut quelques études citées ci-dessus et a rapporté, sur la base de 13 études retenues, une sensibilité de l'échographie axillaire comprise entre 37 et 100 %, une spécificité comprise entre 69 et 92 %. Par ailleurs, les auteurs ont relevé que la précision diagnostique était supérieure avec l'échographie axillaire par rapport à l'examen clinique seul [BANYSPALUCHOWSKI2020] (NP4).

De plus, deux références issues de l'étude ACOSOG Z1071, dont l'objectif principal était d'évaluer la technique du GS chez des patientes N+ traitées par CTNA, apportent quelques résultats complémentaires. Ces études portent sur une population de 611 patientes cT0-4 N1-2 M0 traitées par CTNA. L'étude de Boughey *et al.* de 2015 a montré que le taux de faux négatifs avec ganglion sentinelle était de 12,6 % sans utilisation du résultat de l'échographie axillaire contre 9,8 % après triage par échographie axillaire. De plus, 56,5 % des échographies normales se révélaient finalement avoir une histologie normale alors que 71,8 % des échographies anormales se révélaient avoir effectivement une histologie anormale (p < 0,001) [BOUGHEY2015] (NP3). L'étude de Le-Petross *et al.* a permis d'identifier les caractéristiques morphologiques du ganglion sur échographie significativement associées à la maladie résiduelle. Il s'agissait d'une plus grande longueur du grand axe ainsi que celle du petit axe, un épaississement cortical > 3 mm et une absence de hile graisseux [LEPETROSS2018] (NP3).

Enfin, une analyse secondaire issue de l'essai SN FNAC, dont l'objectif premier était d'évaluer les performances du ganglion sentinelle post CTNA, a permis d'évaluer les performances de l'échographie ainsi que de la palpation pour déterminer le statut ganglionnaire après CTNA. Les 115 patientes incluses étaient pour 18 % d'entre elles cN0 au diagnostic et pour 75 % d'entre elles cN1. La sensibilité et la spécificité étaient de 52,8 % [IC95% = 42,4-63,2] et 78,3 % [66,3-90,2] pour l'échographie, et de 22,3 % [13,9-30,8] et 94 % [87,4-100] pour la palpation. Les VPP et VPN étaient quant à elles de 82,4 % [72,6-92,3] et 46,2 % [35,1-57,2] pour l'échographie, et de 87,5 % [74,3-100] et 39,2 % [30,4-47,9] pour la palpation. Enfin la précision diagnostique était de 47,2 % [39,1-55,4] pour

la palpation et de 61,5 % [63,3-69,7] pour l'échographie. Ainsi, même si aucun test statistique n'a été réalisé, les intervalles de confiance de la palpation et de l'échographie axillaire ne se chevauchant pas pour la sensibilité et presque pas pour la précision, cela laisse penser qu'elles pourraient être significativement différentes [MORENCY2019] (NP3).

2.7.2. INTERET DE LA TEP-TDM

Deux études prospectives ont présenté les performances de la TEP-TDM en fin de traitement par CTNA pour évaluer la réponse ganglionnaire, avec des résultats discordants. Dans ces deux études, la sensibilité de la TEP-TDM était de 80,0 % et 37 % et la spécificité de 78,6 % et 85 % [GARCIA GARCIA ESQUINAS2014, GARCIA VICENTE2016] (NP3). Par ailleurs, dans l'étude de Garcia Vicente *et al.*, les résultats variaient selon le timing de l'évaluation (en cours ou en fin de traitement) [GARCIA VICENTE2016] (NP3).

2.7.3. INTERET DE L'IRM

Plusieurs études rétrospectives ont mis en évidence des performances modérées de l'IRM pour l'évaluation ganglionnaire après CTNA :

- Une étude rétrospective a reporté des performances modérées de l'IRM dans l'évaluation ganglionnaire après CTNA avec une sensibilité de 85,7 % et une spécificité de 89 % chez des patientes N+ avant traitement [JAVID2010] (NP4).
- Huyn *et al.* ont reporté chez 115 patientes avec envahissement ganglionnaire prouvé avant CTNA une sensibilité de 50,8 %, une spécificité de 98,2 %, un taux de faux négatifs de 49,2 %, une VPP de 96,8 %, une VPN de 65,5 % [HUYN2016] (NP4).
- Par ailleurs, Steiman *et al.* ont montré chez 135 patientes de stade clinique II-III que l'IRM avait une sensibilité de 39 %, une spécificité de 88 %, une VPP de 93 % et une VPN de 26 %. La précision globale était de 48 %. La sensibilité était meilleure pour les cancers de type triple négatif (68 %) [STEIMAN2016] (NP4).
- L'étude rétrospective de Moo *et al.* a mis en évidence chez 182 patientes cN+ avant traitement des performances encore plus faibles avec une sensibilité de 38 % et une spécificité de 76 % [MOO2019] (NP4).

2.7.4. COMPARAISON DES METHODES DIAGNOSTIQUES

L'étude rétrospective de You *et al.* a évalué les performances diagnostiques de l'échographie, l'IRM et la TEP-TDM, ainsi que la combinaison de plusieurs de ces modalités, pour l'évaluation du statut ganglionnaire axillaire chez 139 patientes avec un envahissement ganglionnaire confirmé par cytoponction ou biopsie avant traitement néoadjuvant. 28 % des patientes ont eu une conversion ganglionnaire NO après CTNA. La sensibilité et spécificité de l'échographie était de 50 % et 77 % respectivement, de 72 % et 54 % pour l'IRM, et de 22 % et 85 % pour la TEP-TDM. La combinaison de ces 3 modalités d'imagerie était associée à la sensibilité la plus élevée (81 %). La combinaison échographie + TEP-TDM avait l'aire sous la courbe ROC la plus élevée (0,634), suivie de l'échographie seule (0,626) et la combinaison échographie + IRM + TEP-TDM (0,617). Parmi les facteurs histopathologiques testés en analyse multivariée, seule la taille des dépôts tumoraux dans le ganglion était indépendamment associée aux performances diagnostiques de l'échographie ($p = 0,001$) et de la TEP-TDM ($p = 0,016$) [YOU2015] (NP4).

Menée rétrospectivement sur 157 patientes ayant bénéficié d'une CTNA (dont 75 % ayant un envahissement ganglionnaire pré-CTNA), l'étude de Ha *et al.* a évalué les performances diagnostiques de l'échographie axillaire, de l'IRM, et de la combinaison des deux pour la détection de résidu ganglionnaire post-CTNA. La sensibilité, spécificité, VPP, VPN pour l'échographie étaient respectivement de 60,00 %, 60,47 %, 72,58 % et 46,43 %, tandis que pour l'IRM elles étaient de 57,33 %, 72,09 %, 78,18 % et 49,21 %. La combinaison de ces deux modalités offrait une sensibilité de 65,33 %, une spécificité de 60,47 %, une VPP de 74,24 % et une VPN de 50,00 %. Il s'avère que ces trois modalités ne présentaient pas de différence significative de leur capacité diagnostique ($p = 0,6072$ pour l'IRM *versus* échographie ; $p = 0,125$ pour la combinaison des deux *versus* échographie ; $p = 1,0000$ pour la combinaison des deux *versus* IRM) [HA2017] (NP4).

3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Le groupe de travail précise qu'aucun examen clinique ou radiologique ne permet de déterminer précisément la réponse pathologique complète. L'intérêt est donc plutôt de déterminer la taille de la lésion résiduelle pour déterminer le type d'intervention possible après la CTNA (traitement conservateur *versus* mastectomie). Cependant, dans la littérature, c'est surtout la prédiction de la réponse pathologique complète qui a été évaluée.

3.1. Évaluation histologique

L'évaluation de la réponse au traitement par des méthodes cliniques ou radiologiques doit être comparée au gold standard histologique afin d'en apprécier sa performance.

La définition faisant actuellement consensus au niveau international pour la réponse pathologique complète est l'absence de carcinome infiltrant, avec un reliquat *in situ* admis, et l'absence de métastase ganglionnaire axillaire. La réponse pathologique complète est classée ypT0/is ypN0/0(i-). Les tumeurs pN0(i+) sont exclues d'une réponse histologique ganglionnaire complète.

Parallèlement, il est important d'évaluer histologiquement la « charge » de la tumeur résiduelle. Parmi les différents systèmes existants, c'est l'échelle « Residual Cancer Burden » (RCB) qui est recommandée au niveau international.

3.2. Évaluation clinique et radiologique de la taille de la tumeur résiduelle

3.2.1. PERFORMANCES ABSOLUES DE L'ÉCHOGRAPHIE, L'IRM ET L'ANGIOMAMMOGRAPHIE

D'après une étude prospective, l'échographie estime correctement (différence ≤ 10 mm) la taille de la tumeur résiduelle pour 63 % des patientes (NP3).

D'après une méta-analyse sur données individuelles, l'IRM permet une mesure précise de la taille tumorale résiduelle proche de la taille histologique sur la pièce opératoire notamment pour les tumeurs triple négatives (NP3). En revanche, pour les autres phénotypes, il peut y avoir des variations importantes allant jusqu'à 4 cm (NP3).

D'après une petite étude prospective, l'estimation de la taille de la tumeur résiduelle par l'angiomammographie était bien corrélée à la taille histologique (NP3).

3.2.2. COMPARAISON DES PERFORMANCES DES DIFFÉRENTES MÉTHODES

D'après une méta-analyse sur données individuelles, l'IRM est plus performante que l'examen clinique pour mesurer la taille de la tumeur résiduelle (NP2).

Les performances de l'IRM, de l'échographie et de la mammographie sont comparables pour l'évaluation de la taille tumorale, avec cependant des variations plus larges pour la mammographie que pour les 2 autres techniques (NP2).

D'après une méta-analyse et une étude prospective l'IRM a tendance à sous estimer la taille de la tumeur résiduelle, tandis que l'échographie a tendance à la surestimer, dans les deux cas avec une différence inférieure à 10 mm avec la taille histologique (NP3).

D'après une petite étude prospective, la tomosynthèse a une évaluation de la taille tumorale similaire à l'IRM et à la mammographie mais meilleure que l'échographie. En revanche, avec la tomosynthèse, le taux de sous-estimation de la taille de la tumeur résiduelle était plus élevé que pour les autres techniques (NP3).

D'après une petite étude prospective, les performances de l'angiomammographie semblent prometteuses par rapport à celles de l'IRM pour la mesure de la taille résiduelle mais nécessitent d'être confirmées (NP3).

3.3. Évaluation clinique et radiologique de la réponse pathologique complète (pCR)

Un examen clinique régulier doit être réalisé tout au long de la CTNA pour détecter une éventuelle non-réponse ou progression à la CTNA. Il est rappelé que la mammographie et l'échographie sont considérées comme les examens de base d'évaluation de la réponse radiologique à la CTNA (pour comparaison avec les images avant CTNA) et leurs performances absolues ne sont donc pas présentées ici.

3.3.1. PERFORMANCES ABSOLUES DES EXAMENS

3.3.1.1 IRM

L'IRM a une sensibilité de l'ordre de 63 % à 83 % et une spécificité de l'ordre de 85 % à 92 % pour prédire la réponse pathologique complète (NP3).

Une méta-analyse a montré que l'IRM de perfusion avait une meilleure spécificité mais une moins bonne sensibilité que l'IRM de diffusion pour la détection de la pCR (NP3). Le groupe de travail souligne cependant que l'IRM de diffusion est en cours d'évaluation.

Les performances diagnostiques de l'IRM pour détecter la pCR varient en fonction du sous-type histologique et moléculaire, avec une forte hétérogénéité selon les études (NP4).

3.3.1.2 TEP-TDM

La TEP-TDM a une sensibilité de l'ordre de 55 % à 79 % et une spécificité de l'ordre de 63 % à 97 % pour détecter la pCR après traitement par CTNA (NP3).

Il est à noter que cette technique présente cependant de meilleures performances en évaluation précoce qu'en évaluation de fin de traitement (NP3).

3.3.1.3 Angiomammographie

D'après une méta-analyse, la sensibilité et la spécificité de l'angiomammographie pour détecter la pCR sont de l'ordre de 83 % et 82 % respectivement (NP3).

3.3.1.4 Tomosynthèse

D'après une étude prospective, la tomosynthèse a une sensibilité de l'ordre de 44,7 % et une spécificité de l'ordre de 97,6 %, pour détecter la pCR (NP3).

3.3.2. COMPARAISON DES PERFORMANCES DES DIFFERENTES METHODES

3.3.2.1 IRM *versus* échographie, mammographie et examen clinique

L'IRM a une sensibilité plus élevée et une spécificité comparable à celles de l'échographie pour la détection de la pCR, ces résultats pouvant être variables selon le phénotype tumoral (NP3). Par ailleurs, selon deux études rétrospectives, les performances diagnostiques de l'IRM semblent améliorées lorsque couplée à une échographie (NP4).

L'IRM a une meilleure précision pour détecter la pCR que la mammographie, même si les valeurs de sensibilité et spécificité semblent proches (NP3).

L'IRM est plus précise que l'examen clinique pour détecter la pCR d'après deux études prospectives (NP3).

3.3.2.2 IRM *versus* angiomammographie ou tomosynthèse

D'après une méta-analyse sur 6 études, l'IRM et l'angiomammographie ont des performances proches pour détecter la pCR (NP3).

D'après une petite étude prospective, l'IRM et la tomosynthèse ont des performances équivalentes pour détecter la pCR (NP3).

3.3.2.3 IRM *versus* TEP-TDM

Les résultats sur la comparaison des performances de l'IRM et de la TEP-TDM en fin de traitement pour prédire la réponse complète sont discordants entre études (NP3). Néanmoins, la seule méta-analyse ayant réalisé une comparaison statistique de ces performances n'a pas montré de différence significative entre les deux examens (NP3).

Il est à noter que si l'on considère l'évaluation précoce de la réponse à la CTNA, les deux méta-analyses prises en compte montrent une spécificité supérieure de la TEP-TDM par rapport à l'IRM (NP3).

3.4. Facteurs influençant les performances de l'IRM et de l'échographie

Les facteurs influençant les performances des examens d'imagerie (notamment IRM et échographie) sont multiples.

Une discordance entre la taille de la tumeur résiduelle mesurée en imagerie et la taille mesurée en histologie est principalement retrouvée pour les tumeurs RH+ (NP3). À l'inverse, la précision de l'IRM semble meilleure pour les tumeurs triple négatives (NP3). L'impact du statut HER2 est plus discutable (NP3).

L'impact des traitements administrés est également un facteur pouvant impacter la fiabilité de l'imagerie post CTNA, mais avec des données encore limitées (NP3).

3.5. Impact de l'ajout de l'IRM sur la prise de décision chirurgicale

S'il a été démontré que l'IRM peut fournir des informations faisant évoluer la décision du chirurgien vers une chirurgie conservatrice (NP4) avec une bonne fiabilité par rapport aux résultats histopathologiques finaux, l'absence d'études comparatives avec et sans IRM ne permet pas de quantifier cet effet.

3.6. Évaluation clinique et radiologique de la réponse ganglionnaire axillaire

3.6.1. INTERET DE L'ECHOGRAPHIE AXILLAIRE ET DE LA PALPATION

La palpation a des performances médiocres pour détecter la réponse ganglionnaire avec une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 8 % et 95 % respectivement pour la palpation (NP3). Les performances de l'échographie axillaire sont assez variables selon les études avec une sensibilité comprise entre 37 et 100 %, une spécificité comprise entre 69 et 92 % (NP3).

Cependant, une étude semble montrer que la prise en compte du résultat d'échographie axillaire augmenterait le taux de faux négatifs lors de la procédure du ganglion sentinelle (NP3).

3.6.2. INTERET DE LA TEP-TDM

D'après deux études prospectives, la sensibilité de la TEP-TDM était de 80,0 % et 37 % et la spécificité de 78,6 % et 85 % pour détecter la réponse ganglionnaire en fin de traitement par CTNA (NP3). Par ailleurs, il est à noter que les performances varient selon le timing de l'évaluation (NP3).

3.6.3. INTERET DE L'IRM

D'après quatre études rétrospectives, l'IRM a une sensibilité comprise entre 38 % et 85,7 % et une spécificité comprise entre 76 % et 98,2 % pour détecter la réponse pathologique ganglionnaire post CTNA (NP4).

3.6.4. COMPARAISON DES METHODES DIAGNOSTIQUES

D'après une étude rétrospective, la combinaison échographie + TEP-TDM était la plus performante pour détecter la réponse ganglionnaire post CTNA, suivie de l'échographie seule et de la combinaison échographie + IRM + TEP-TDM (0,617) (NP4).

D'après une autre étude rétrospective, les performances de l'IRM, de l'échographie et de la combinaison IRM + échographie pour détecter la réponse ganglionnaire n'étaient pas statistiquement différentes (NP4).

4. RECOMMANDATIONS

La pCR (mammaire et axillaire) est le meilleur indicateur pronostique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) (**Grade B**).

En début de CTNA, la pose de clip sur la lésion principale est recommandée en cas de traitement conservateur et elle peut être discutée en cas de mastectomie afin de guider l'examen anatomocytopathologique (**Avis d'experts**).

Il est nécessaire de réaliser une surveillance clinique tout au long de la CTNA, avec mesure de la diminution de la taille tumorale. En cas de progression, un bilan d'imagerie locorégional et à distance (mammographie, échographie et TEP-TDM) et un avis RCP sont recommandés (**Avis d'experts**). Il n'est pas recommandé de réaliser d'IRM en milieu de traitement en dehors d'études cliniques, l'évaluation précoce de la réponse à la CTNA étant pour l'instant de l'ordre de la recherche clinique (**Avis d'experts**).

Pour déterminer le type de chirurgie, une évaluation clinique et radiologique est recommandée au plus proche de la fin de CTNA sans retarder la prise en charge chirurgicale (**Avis d'experts**).

Évaluation de la réponse mammaire

Il est rappelé que l'imagerie post CTNA a pour objectif de définir au mieux la taille résiduelle de la lésion index et le type de réponse (concentrique ou fragmentée) afin de proposer une prise en charge chirurgicale adaptée.

Pour le bilan post CTNA, une mammographie et une échographie sont recommandées et un examen avec injection de produit de contraste (IRM/angiomammographie) peut être proposé en complément s'il a été réalisé initialement, l'ensemble devant être systématiquement comparé au bilan préthérapeutique initial et à l'examen clinique (**Avis d'experts**).

L'évaluation par examen avec injection n'est pas recommandée si un projet de mastectomie avait été retenu initialement ou en cas de masse clinique résiduelle ne permettant pas un traitement conservateur (**Avis d'experts**).

La chirurgie est systématiquement recommandée pour réaliser l'évaluation de la réponse histologique complète après CTNA. En l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible d'émettre de recommandations concernant l'évaluation de la réponse histologique complète (pCR) par un examen ou une combinaison d'examen paracliniques.

Une radiographie de la pièce opératoire est recommandée en cas de traitement conservateur. Elle peut être proposée en cas de mastectomie, surtout en cas de réponse clinique complète (**Avis d'experts**).

La TEP-TDM n'est pas recommandée pour la recherche de la maladie résiduelle au niveau mammaire en fin de chimiothérapie néoadjuvante (**Grade C**).

Évaluation de la réponse axillaire

Aucun examen d'imagerie n'est recommandé pour évaluer la réponse axillaire, faute de performances suffisantes (**Grade C**).

L'évaluation de la réponse axillaire n'est pas prise en compte pour le moment dans les indications thérapeutiques (chirurgie), des études sont en cours.

Évaluation histologique

Il est recommandé d'évaluer la réponse histologique aux niveaux mammaires et ganglionnaires par le RCB (Residuel Cancer Burden) (**Grade B**).

QUESTION 23 : QUELLES SONT LES INDICATIONS DU TRAITEMENT CONSERVATEUR EN FONCTION DE LA REPONSE A LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE ?

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères/ sous-types évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Taux de récurrence/survie en fonction de la réponse à la CTNA	10	[CARRARA2017] [CEBRECOS2010] [CRISCITIELLO2018] [FITZAL2011] [ISHITOB2012] [LI2017] [MAMOUNAS2012] [MIN2011] [SUN2017] [VALACHIS2018]
Selon le type histologique	2	[PETRELLI2013] [TRUIN2016]
Selon le sous-type biologique (HER2 amplifié, triple négatif)	6	[BOUGHEY2014] [DEBLED2015] [GOLSHAN2015] [GOLSHAN2020] [STRAVER2010] [SWISHER2016]
Tumeurs multiples	1	[ATASEVEN2015]

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

2.1. En préambule

Pour les tumeurs de stade localement avancé inopérables d'emblée ou nécessitant une mastectomie, le principal intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) est de permettre une réduction de la taille tumorale afin de pouvoir réaliser un traitement conservateur. Une revue de la littérature a été menée afin d'évaluer les résultats du traitement conservateur après CTNA, notamment en fonction de la réponse à cette dernière, afin d'en préciser les indications.

Les descriptions détaillées des études citées ci-dessous sont présentées dans le Tableau 68.

2.2. Taux de récurrence, survie sans récurrence ou globale

2.2.1. APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR, EN FONCTION DE LA REPONSE A LA CTNA

2.2.1.1 Méta-analyse

La revue systématique avec méta-analyse de Li *et al.* (16 études dont 5 randomisées, n = 4 639) a mis en évidence que les résultats oncologiques après traitement conservateur étaient meilleurs pour les patientes en réponse pathologique complète (pCR), évaluée après CTNA, par rapport à celles qui ne le sont pas (Tableau 9). En effet :

- les taux de récurrence locale et à distance après traitement conservateur étaient inférieurs chez les patientes atteignant une réponse pathologique complète (pCR) après CTNA par rapport à celles n'ayant pas de pCR après CTNA :
 - taux de récurrence locale avec pCR vs sans pCR : 3,9 % vs 8,1 % ; RR = 0,59 [0,38-0,92], $I^2 = 7\%$, (11 études) ;
 - taux de récurrence à distance : 3,5 % vs 21,5 % RR = 0,27 [0,13-0,55], $I^2 = 2\%$, (4 études).
- les résultats concernant la survie sans récurrence et la survie globale en fonction de la pCR après CTNA reposaient quant à eux sur un nombre d'études très faible (2 études) mais montraient également une meilleure survie sans récurrence chez les patientes en réponse pathologique complète.

Cette méta-analyse avait certaines limites, notamment une définition de la pCR légèrement différente selon les études (définition uniquement au niveau mammaire ou au niveau mammaire et ganglionnaire), et un traitement adjuvant (RT, CT) différent entre les 2 groupes (pCR et pas de pCR) [LI2017] (NP3).

Tableau 9 : Taux de survie et de récurrence chez des patientes ayant eu un traitement conservateur après CTNA et selon le fait qu'elles aient atteint ou non la réponse pathologique complète après CTNA (d'après la méta-analyse de Li *et al.* [LI2017])

Survie globale	Survie sans récurrence	Survie sans récurrence locale	Survie sans récurrence à distance
RR = 0,36 [0,03-3,90] (2 études)	RR = 0,09 [0,04-0,25] (2 études)	RR = 0,59 [0,38-0,92] (11 études, n=2 197)	RR = 0,27 [0,13-0,55] (4 études, n=674)

RR : risque relatif (intervalles de confiance à 95 % en crochet), exprimé pour patientes avec pCR *versus* patientes sans pCR ;
pCR : réponse pathologique complète

Enfin, la méta-analyse de Criscitiello *et al.* regroupant 17 études randomisées a mis en évidence une absence de lien entre taux élevé de pCR et taux élevé de traitement conservateur ($p = 0,34$ en analyse univariée et $p = 0,82$ après ajustement des statuts HER2 amplifié et ganglionnaire). Dans cette méta-analyse, les facteurs prédictifs de traitement conservateur étaient le statut ganglionnaire clinique (association négative significative entre cN+ et taux de traitement conservateur) et le statut HER2 amplifié (association négative significative entre statut HER2 amplifié et taux de traitement conservateur). Il est à noter que les études incluses étaient significativement hétérogènes entre elles pour les analyses réalisées [CRISCITIELLO2018] (NP3).

2.2.1.2 Études individuelles

De même, l'étude de cohorte observationnelle et rétrospective de Carrara *et al.* a montré que le traitement conservateur après CTNA avait de bons résultats à long terme, chez 98 patientes avec une tumeur localement avancée (majoritairement de stade III, T3-T4, taille tumorale moyenne = 5,3 cm, N1-N2) et répondant à la sélection suivante : résection complète, en marges saines, radiothérapie adjuvante. Une pCR a été atteinte après CTNA chez 27,6 % des patientes, toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur en marges saines, la survie globale à 5 ans atteignait 81,2 %. Après un suivi médian de 64,1 mois (un peu plus de 5 ans), le taux de récurrence ipsilatérale s'élevait à 11,2 % et celui de récurrence locorégionale à 15,3 %. Les patientes ne répondant pas à la CTNA (maladie stable, évaluation de la réponse avec les critères RECIST-breast) avaient un risque de récurrence locorégionale 17 fois plus élevé par rapport à celles avec une réponse complète (OR = 16,93 [IC95%=2,37-120,84] [CARRARA2017] (NP4).

À l'inverse une étude rétrospective (non incluse dans la méta-analyse ci-dessus) portant sur 251 patientes avec tumeur de stade II ou III et ayant bénéficié d'un traitement conservateur en marges saines après CTNA, n'a pas mis en évidence, en analyse univariée, de différence significative de survie sans récurrence locale ou locorégionale selon l'atteinte ou non de la réponse pathologique complète (au niveau mammaire et ganglionnaire). Il est à noter que dans cette étude, toutes les patientes ont bénéficié d'une radiothérapie postopératoire [MIN2011] (NP4).

Il est intéressant de noter que ces deux dernières études (Carrara *et al.* et Min *et al.*) portent véritablement sur des cancers du sein localement avancés, à la différence des études randomisées intégrant des tumeurs T1 et T2.

Également, l'étude rétrospective de Cebrecos *et al.* (non incluse dans la méta-analyse ci-dessus), portant sur 221 patientes avec cancer du sein invasif sans atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic, et ayant bénéficié d'une CTNA suivie d'un traitement conservateur, a montré que la réponse complète (au niveau mammaire et ganglionnaire) était atteinte chez 23,1 % des patientes, mais celle-ci n'était pas associée, en analyse univariée, au taux de survie sans récurrence locorégionale à 5 ans (pCR : 92,9 % *versus* non pCR : 95,5 %, $p = 0,954$) [CEBRECOS2010] (NP4).

De manière similaire, une autre étude rétrospective (non incluse dans la méta-analyse ci-dessus) sur 375 patientes avec cancers du sein, dont 80 % cT2 et 95 % cN0-1, ayant bénéficié d'une CTNA suivie d'un traitement conservateur, n'a pas mis en évidence de différence significative de survie sans récurrence locale à 4 ans selon l'atteinte de la pCR ou non (respectivement 100 % *versus* 95,7 %, $p = 0,0993$, analyse univariée) [ISHITOBI2012] (NP4).

2.2.2. APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR *VERSUS* MASTECTOMIE, EN FONCTION DE LA REPONSE A LA CTNA

Les principaux résultats de cette sous-partie sont résumés dans le Tableau 10.

Une méta-analyse, publiée en 2017, a comparé les résultats du traitement conservateur par rapport à la mastectomie chez des patientes ayant un cancer du sein localement avancé et une bonne réponse (cf échelle RCB Tableau 2) à la CTNA. Aucune différence n'a été rapportée concernant le taux de récurrence locale (OR = 0,83 [0,60-1,15]). Par contre, le taux de récurrence régionale ($p = 0,03$), de récurrence à distance ($p < 0,00001$), la survie sans récurrence ($p < 0,00001$) et la survie globale ($p < 0,0001$) étaient en faveur du traitement conservateur par rapport à la mastectomie, dans cette situation de bonne réponse à la CTNA. Cette méta-analyse a regroupé 16 études, soit au total 3 531 patientes, et n'a inclus aucune étude randomisée. Par conséquent, le choix du traitement a été fait selon les facteurs de risque de chaque patiente et il est possible que les patientes les plus à risque de récurrence soient celles qui aient le plus souvent bénéficié de mastectomie [SUN2017] (NP3).

Dans une étude rétrospective (non prise en compte dans cette méta-analyse), regroupant 221 patientes avec indication de mastectomie avant CTNA, Fitzal *et al.* ont comparé 2 groupes de patientes (traitement conservateur ($n = 110$) *versus* mastectomie ($n = 111$)), selon que les patientes avaient ou non répondu à la CTNA. Dans cette étude, la réponse pathologique complète n'était pas distinguée de la réponse partielle (diminution d'au moins 50 % de la taille de la tumeur après la CTNA).

- De même que dans la méta-analyse de Sun *et al.*, en cas de réponse à la CTNA, la survie sans récurrence locale n'était pas significativement différente entre les deux groupes, alors que la survie globale était significativement meilleure pour les patientes ayant finalement eu un traitement conservateur.
- En cas de non réponse à la CTNA, la survie sans récurrence locale était significativement plus élevée après mastectomie qu'après traitement conservateur [FITZAL2011] (NP4).

Tableau 10 : Synthèse des études présentant des résultats de sécurité oncologique à 5 ans après traitement conservateur ou mastectomie après CTNA (traitement conservateur versus mastectomie)

Référence	Récurrence locale	Récurrence régionale	Récurrence à distance	Survie sans récurrence	Survie globale
Chez patientes en réponse (complète, ou complète et partielle sans distinction, selon l'étude)					
SUN2017 ¹ (NP3)	OR = 0,83 [0,60-1,15]	OR = 0,56 [0,33-0,93]	OR = 0,51 [0,42-0,63]	OR = 2,35 [1,84-3,01]	OR = 2,12 [1,51-2,98]
FITZAL2011 ² (NP4)	Survie : 81 % vs 91 % $p = 0,78$	-	Survie : 78 % vs 61 % $p = 0,05$	-	89 % vs 77 % $p = 0,03$
Chez patientes ne répondant pas à la CTNA (c'est-à-dire sans réponse complète ni réponse partielle)					
FITZAL2011 ² (NP4)	Survie : 66 % vs 90 % $p = 0,04$	-	-	-	-

OR : odds ratio pCR : réponse pathologique complète

¹ : Réponse = pCR ; ² : Réponse = pCR ou pPR

2.2.3. FACTEURS PRONOSTIQUES DU RISQUE DE RECURRENCE LOCALE OU LOCOREGIONALE

2.2.3.1 Chez les patientes traitées par traitement conservateur

Une méta-analyse sur données individuelles a regroupé 4 125 patientes traitées par chirurgie conservatrice puis radiothérapie après CTNA et issues de 9 cohortes. Dans cette étude, les auteurs ont également proposé un score de risque basé sur des points attribués aux facteurs de risque significativement associés aux récurrences locales et locorégionales et ont déterminé 3 groupes : groupe à faible risque, groupe à risque intermédiaire et groupe à haut risque. Les facteurs pris en compte et les seuils de nombre de points étaient différents pour les récurrences locales ou locorégionales.

Les auteurs ont mis en évidence que :

- 6,5 % des patientes ont développé une récurrence locale à 10 ans. Les facteurs pronostiques associés significativement étaient : une tumeur RE- et la présence de ganglions envahis avant et après CTNA. Selon les 3 groupes de risque, le taux de récurrence locale à 10 ans était de 4,0 %, 7,9 % et 20,4 % pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé respectivement ($p < 0,001$) ;

- 10,3 % des patientes ont développé une récurrence locorégionale à 10 ans. Les facteurs pronostiques associés significativement étaient : une tumeur RE-, une tumeur cT3-T4 au diagnostic, l'absence de pCR mammaire après CTNA et la présence de ganglions envahis avant et après CTNA. Selon les 3 groupes de risque, le taux de récurrence locorégionale à 10 ans était de 3,2 %, 10,1 % et 24,1 % pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé respectivement ($p < 0,001$) [VALACHIS2018] (NP2).

2.2.3.2 Comparaison entre traitement conservateur et mastectomie

À partir d'une analyse des données issues de 2 essais et regroupant 3 088 patientes, l'étude de Mamounas *et al.* avait déjà mis en évidence des résultats comparables à ceux de la méta-analyse de Valachis *et al.* : l'âge, la taille de la tumeur avant CTNA, l'envahissement ganglionnaire avant CTNA et la réponse aux niveaux mammaire et ganglionnaire étaient des facteurs prédictifs de récurrence locorégionale. Les analyses ont également été réalisées séparément chez les patientes ayant été traitées par mastectomie +/- radiothérapie ou chirurgie conservatrice suivie de radiothérapie, avec des résultats globalement similaires pour les deux types de chirurgie :

- pour les patientes traitées par chirurgie conservatrice + radiothérapie postopératoire : l'âge, l'envahissement ganglionnaire avant CTNA et la réponse au niveau ganglionnaire étaient des facteurs prédictifs indépendants de récurrence locorégionale. La taille de la tumeur avant CTNA ne l'était pas ;
- pour les patientes traitées par mastectomie +/- radiothérapie : la taille de la tumeur avant CTNA, l'envahissement ganglionnaire avant CTNA et la réponse au niveau ganglionnaire étaient des facteurs prédictifs indépendants de récurrence locorégionale. L'âge ne l'était pas [MAMOUNAS2012] (NP3).

2.3. Réponse à la CTNA et type de chirurgie selon le sous-type de tumeur

2.3.1. SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE

Les résultats des deux références conservées sur ce point sont synthétisés dans le Tableau 11.

La revue systématique avec méta-analyse de Petrelli *et al.* a montré que les carcinomes canaux infiltrants avaient 3 fois plus de chances d'obtenir une pCR par rapport aux carcinomes lobulaires infiltrants (OR = 3,1 [IC95% = 2,48-3,87] ; faible hétérogénéité entre les études $I^2 = 0\%$), et 2 fois plus de chances de pouvoir bénéficier d'un traitement conservateur (OR = 2,1 [IC95% = 1,8-2,45] ; $I^2 = 4\%$). Cette méta-analyse incluait 17 études (1 étude randomisée contrôlée, 3 études prospectives et 13 études rétrospectives), soit plus de 14 000 patientes [PETRELLI2013] (NP3).

De façon concordante, l'étude de Truin *et al.* a également montré que la pCR était moins souvent observée en cas de carcinome lobulaire *versus* canalaire (4,9 % vs 20,2 %, $p < 0,0001$) et le traitement conservateur était également moins fréquemment réalisé (24,4 % vs 39,4 %, $p < 0,0001$). Cette étude a été menée prospectivement via le registre des cancers hollandais ($n = 466$ carcinomes lobulaires infiltrants et $n = 3 622$ carcinomes canaux infiltrants). La définition de la pCR n'a pas été précisée dans cet article [TRUIN2016] (NP2).

Tableau 11 : Synthèse des études présentant les taux de pCR et de traitement conservateur selon le type histologique de la tumeur

Référence	Type étude	Effectif	taux de pCR (canaux vs lobulaires)	taux de TC (canaux vs lobulaires)
PETRELLI2013 (NP3)	méta-analyse	$n = 14 409$ (dont 12 645 canaux et 1 764 lobulaires)	16,7 % [13,5-20,5] vs 5,9 % [3,6-9,4] OR = 3,1 [2,48-3,87]	54,8 % [45,5-63,9] vs 35,4 % [26,5-45,5] OR = 2,1 [1,8-2,45]
TRUIN2016 (NP2)	cohorte prospective	$n = 4 088$ (dont 3 622 canaux et 466 lobulaires)	20,2 % vs 4,9 % ; $p < 0,0001$	39,4 % vs 24,4 % ; $p < 0,0001$

OR : odds ratio ; pCR : réponse pathologique complète ; TC : traitement conservateur

2.3.2. SELON LE SOUS-TYPE MOLECULAIRE

2.3.2.1 Comparaison taux de traitement conservateur et de pCR selon les sous-types TN, HER2 amplifié et RH+/HER2-

D'après l'analyse complémentaire de l'étude prospective, multicentrique ACOSOG Z1071, les patientes avec une tumeur triple négative ou HER2 amplifié étaient celles ayant les taux de traitement conservateur et de pCR (mammaire et axillaire) les plus élevés après CTNA. Par ailleurs, le taux de réopération (parmi l'ensemble de la population, traitement conservateur et mastectomie confondus) était plus faible pour les patientes avec une tumeur triple négative ou HER2 amplifié qu'avec une tumeur RH+, HER2- (Tableau 12). Enfin, en analyse multivariée, les facteurs prédictifs de succès de traitement conservateur étaient l'âge, le stade de la tumeur avant CTNA et la biologie de la tumeur (les tumeurs triple négatives ou HER2 amplifié étant associées à un taux plus important de succès). Cette analyse a porté sur 694 patientes avec une tumeur T0-T4 N1-N2 M0, dont la taille médiane était de 4,0 cm avant CTNA et de 1,4 cm après CTNA [BOUGHEY2014] (NP3).

Tableau 12 : Taux de traitement conservateur et de pCR en fonction du sous-type biologique des tumeurs dans l'étude de Boughey *et al.* [BOUGHEY2014]

	Total (n = 694)	Triple négatives (n = 170)	HER2 amplifié (n = 207)	RH+, HER2- (n = 317)	p (comparaison 3 groupes)
pCR, mammaire et axillaire	28,1 %	38,2 %	45,4 %	11,4 %	< 0,0001
Chirurgie finale : % de traitement conservateur	40,0 %	46,8 %	43,0 %	34,5 %	0,019
Taux de réopération (traitement conservateur et mastectomie confondus)	7,3 %	3,5 %	6,8 %	9,8 %	0,039

pCR : réponse pathologique complète

Dans une étude rétrospective portant sur 251 patientes T1-3 N0-1 classées selon le type biologique de la tumeur, la réponse complète au niveau mammaire et axillaire différait significativement entre les groupes ($p < 0,001$). En analyse multivariée, parmi les variables d'âge, de ménopause, de stade tumoral et nodal, de type histologique et de type de récepteurs, seul le type de récepteur était un facteur prédictif de réponse complète à la CTNA ($p = 0,004$; OR triple négative *versus* RH+, HER2- = 14,8 [IC95% = 2,79-78,4]). En revanche, le pourcentage de patientes converties au traitement conservateur parmi celles n'y étant initialement pas éligibles ne différait pas de manière significative entre les groupes ($p = 0,11$) (Tableau 13) [STRAVER2010] (NP4).

Tableau 13 : Taux de pCR et de traitement conservateur en fonction du sous-type biologique des tumeurs dans l'étude de Straver *et al.*

	Total (n = 251)	Triple négatives (n = 57)	HER2 amplifié (n = 56)	RH+, HER2- (n = 138)	p (comparaison des 3 groupes)
pCR, mammaire et axillaire	12 %	28 %	18 %	2 %	< 0,001
pCR, mammaire	18 %	35 %	29 %	7 %	-
% éligibles au TC pré CTNA (dont ayant eu in fine un TC)	21 %	21 % (100 %)	21 % (100 %)	21 % (100 %)	-
parmi les NON éligibles à la TC pré CTNA, % ayant eu in fine un TC (après réopérations)	37 %	24 %	45 %	39 %	0,11

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; pCR : réponse pathologique complète ; TC : traitement conservateur

2.3.2.2 Comparaison des taux de pCR et de récurrence locorégionale selon les sous-types TN, HER2 amplifié et RH+/HER2-

L'analyse rétrospective de Swisher *et al.* portant sur 751 patientes (78 % de stade II, 19 % de stade III) ayant bénéficié d'une CTNA suivie d'une chirurgie conservatrice et d'une irradiation mammaire totale (+/- ganglionnaire) a montré que la pCR différait significativement entre les sous-types moléculaires ($p < 0,001$), mais

pas la survie sans récurrence locorégionale à 5 ans ($p = 0,44$). Les tumeurs triple négatives étaient les seules à montrer une différence significative en termes de récurrence locorégionale selon atteinte ou non de la pCR ($p = 0,007$) (Tableau 14). En analyse multivariée, les facteurs significativement associés à la récurrence locorégionale étaient le type triple négatif ($HR = 2,2$ [IC95% = 1,1-4,4]), le stade III clinique ($HR = 3,7$ [IC95% = 1,9-7,3]), et l'absence de pCR après CTNA ($HR = 8,9$ [IC95% = 2,1-37,1]) [SWISHER2016] (NP4).

Tableau 14 : Taux de pCR et de survie sans récurrence locorégionale à 5 ans en fonction du sous-type biologique des tumeurs dans l'étude de Swisher *et al.* [SWISHER2016]

	Total (n=751)	Triple négatives (n=219)	RH+, HER2 amplifié (n=105)	RH+, HER2- (n=369)	RH-, HER2 amplifié (n=58)	p (comparaison des 4 groupes)
pCR, mammaire et axillaire	32,3%	42,0%	45,7%	16,5%	72,4%	$p < 0,001$
Survie sans récurrence locorégionale à 5 ans	95,4%	93,5%	96,1%	97,2%	94,4%	$p = 0,44$
total		98,6%	100,0%	100,0%	97,4%	
groupe pCR		89,9%	94,6%	95,3%	86,7%	
groupe non pCR		$p = 0,007$	$p = 0,07$	$p = 0,10$	$p = 0,11$	
p entre pCR et non pCR						

pCR : réponse pathologique complète

2.3.2.3 Survie après traitement conservateur chez les patientes ayant une tumeur HER2 amplifié

L'analyse rétrospective basée sur la pratique de l'Institut Bergonié de Bordeaux, a montré que, après CTNA pour une tumeur HER2 amplifié non opérable de façon conservatrice initialement (T2-T4, >3 cm) chez 165 patientes, un traitement conservateur a pu être réalisé chez 71 % des patientes opérées. Pour ces patientes, le contrôle local était très bon puisque la survie sans récurrence locale à 4 ans atteignait 97,1 % [DEBLED2015] (NP4).

2.3.2.4 Taux de pCR et de traitement conservateur chez les patientes ayant une tumeur triple négative

Concernant les tumeurs triple négatives, selon l'étude prospective CALGB 40603, la réponse à la CTNA a été complète (pCR) chez 54 % des patientes, permettant au final un traitement conservateur chez 47 % d'entre elles, avec un taux de réussite (résection en marges saines) de 93 %. De plus, le taux de pCR était plus élevé pour les patientes éligibles à un traitement conservateur avant CTNA que pour celles ne l'étant pas. Enfin, le taux de réussite de traitement conservateur était similaire que l'indication ait été posée avant ou après la CTNA (94 % vs 91 % respectivement) (Tableau 15). Cette étude randomisée, de phase 2, menée chez 404 patientes avec une tumeur triple négative opérable, de stade II et III avait pour objectif principal de comparer différents protocoles de CTNA [GOLSHAN2015] (NP2).

Tableau 15 : Taux de pCR et succès du traitement conservateur chez les patientes avec tumeur triple négative, d'après l'étude de Golshan *et al.* [GOLSHAN2015]

	Taux de pCR	Succès de la chirurgie conservatrice (marges saines)
Total (n=404)	54%	93%
TC --> TC (n=197)	60%	94%
M --> TC (n=78)	58%	91%
M --> M (n=107)	41%	-
TC --> M (n=22)	50%	-

M : mastectomie ; pCR : réponse pathologique complète ; TC : traitement conservateur

Selon l'essai clinique de phase 3 BrightNess, dont l'objectif primaire était l'étude de trois protocoles de CTNA chez des patientes avec des tumeurs triple négatives de stade clinique II-III, 76,5 % des patientes étaient éligibles au traitement conservateur avant CTNA, et 92,8 % d'entre elles le sont restées après CTNA. La CTNA a permis de

convertir 53,2 % des patientes initialement non éligibles au traitement conservateur (Tableau 16). Au total, 83 % des patientes étaient finalement éligibles au traitement conservateur. Les taux de réponse complète au niveau mammaire et ganglionnaire ne différaient pas significativement entre les patientes qui sont restées éligibles au traitement conservateur et celles nouvellement éligibles au traitement conservateur après CTNA (55,3 % *versus* 49,3 %, $p = 0,38$) [GOLSHAN2020] (NP3).

Tableau 16: Taux d'éligibilité au traitement conservateur pré et post CTNA et taux de pCR chez les patientes avec tumeur triple négative, d'après l'étude de Golshan et al. [GOLSHAN2020]

Éligibilité pré CTNA (% des patientes)	Éligibilité post CTNA (% des patientes)	Taux de pCR (mammaire et ganglionnaire)
TC (76,5%)	TC (92,8 %)	55,3 %
	M (6,8 %)	32,3 %
M (23,5 %)	TC (53,2 %)	49,3 %
	M (46,8 %)	36,4 %

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; M : mastectomie ; pCR : réponse pathologique complète ; TC : traitement conservateur

2.3.3. SELON LA MULTICENTRICITE/MULTIFOCALITE

Selon l'étude de Ataseven *et al.*, la survie sans récurrence locale, la survie sans récurrence et la survie globale n'étaient pas différentes après traitement conservateur en cas de pCR (au niveau mammaire et ganglionnaire) ou de résection en marges saines, que la tumeur soit unifocale, multifocale (au moins 2 lésions dans un quadrant) ou multicentrique (au moins 2 lésions dans 2 quadrants différents). Cette étude est basée sur l'analyse rétrospective de 3 essais prospectifs, randomisés (GeparTrio, GeparQuattro, GeparQuinto) évaluant la CTNA chez 6 134 patientes. Il est à noter que les taux de pCR et de traitement conservateur étaient différents selon le type de tumeur [ATASEVEN2015] (NP4) (Tableau 17).

Tableau 17 : Taux de pCR, de traitement conservateur et de survie sans récurrence locale (à 3 ans) en fonction de la multifocalité/multicentricité des tumeurs, d'après l'étude d'Ataseven et al. [ATASEVEN2015]

	Total (n = 6 134)	Unifocale (n = 4 733)	Multifocale (n = 820)	Multicentrique (n = 581)	p (unifocale vs multifocale)	p (unifocale vs multicentrique)
pCR	18,6 %	19,4 %	16,5 %	14,4 %	= 0,05	0,004
% de chirurgie conservatrice (en marges saines)	66,0 %	71,6 %	58,5 %	30,0 %	< 0,001	< 0,001
Survie sans récurrence locale (à 3 ans) :					Entre les 3 groupes comparés (en univarié) :	
Total	93,0 %	92,9 %	95,1 %	90,4 %	0,002	
Groupe avec CCS	94,4 %	94,3 %	95,8 %	92,0 %	NS	
Groupe avec pCR	97,4 %	97,2 %	98,5 %	97,6 %	NS	
Groupe CCS avec pCR	97,5 %	97,4 %	98,8 %	96,7 %	NS	
Groupe CCS sans pCR	93,5 %	93,4 %	95,0 %	90,8 %	NS	

CCS : chirurgie conservatrice ; NS : non significatif ; pCR réponse pathologique complète

3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

3.1. Tous types de tumeurs confondus

Après traitement conservateur, le taux de récurrence (locale, à distance) ainsi que la survie sans récurrence, sont significativement plus favorables lorsque la réponse à la CTNA est complète (pCR) par rapport à une absence de pCR (NP3). Cependant une méta-analyse d'essais randomisés n'a pas mis en évidence une corrélation entre taux élevé de pCR et taux élevé de traitement conservateur (NP3).

D'après une méta-analyse basée sur des études observationnelles, en cas de bonne réponse (cf échelle RCB Tableau 2) à la CTNA, par rapport à la mastectomie, le traitement conservateur est associé à un taux de récurrence

locale comparable, un moindre taux de récurrence régionale, à distance, et une meilleure survie (sans récurrence, globale) (NP3). Par ailleurs, en cas d'absence de réponse à la CTNA (c'est à dire en cas de réponse ni complète ni partielle), la survie sans récurrence locale est plus élevée après mastectomie qu'après traitement conservateur. Il faut néanmoins souligner que les études incluses n'étaient pas randomisées et qu'il est possible que les patientes les plus à risque de récurrence soient celles qui aient le plus souvent bénéficié de mastectomie (NP4).

Dans une méta-analyse sur données individuelles de patientes ayant été traitées par traitement conservateur après CTNA, la réponse à la CTNA au niveau ganglionnaire et le statut RE- de la tumeur étaient des facteurs pronostiques indépendants de récurrence locale. Pour la récurrence locorégionale, s'ajoutaient la taille de la tumeur au diagnostic et la réponse à la CTNA au niveau mammaire (NP2). Les facteurs pronostiques de récurrence locorégionale semblent similaires, que le traitement soit un traitement conservateur ou une mastectomie (NP3).

3.2. Selon le sous-type de tumeur

En dépit d'une littérature relativement pauvre pour les différents sous-types moléculaires des tumeurs, les données suggèrent que, après CTNA :

- les patientes avec un carcinome infiltrant canalaire ont 3 à 4 fois plus de chances d'atteindre une pCR que celles avec un carcinome lobulaire et ont bénéficié d'un traitement conservateur 1,5 à 2 fois plus souvent (NP2) ;
- les patientes avec une tumeur triple négative ou HER2 amplifié sont celles ayant les taux de pCR les plus élevés après CTNA (NP4) ;
- chez les patientes avec une tumeur HER2 amplifié à un stade localement avancé, un traitement conservateur est faisable chez 71 % d'entre elles, avec un très bon contrôle local à 4 ans (NP4) ;
- chez les patientes avec une tumeur triple négative de stade II ou III, un traitement conservateur est faisable chez 47 % d'entre elles, avec un taux de réussite de 93 % (marges saines), ce taux de réussite étant similaire que l'indication de traitement conservateur ait été posée avant ou après CTNA (NP3). Une autre étude suggère que 83 % des patientes avec une tumeur triple négative de stade II ou III étaient éligibles à un traitement conservateur après CTNA (NP3). Par ailleurs, l'absence de réponse complète au niveau mammaire et axillaire est un facteur de risque de récurrence locorégionale chez ces patientes (NP4).

Selon une étude rétrospective, après traitement conservateur, les survies (sans récurrence locale, sans récurrence et globale) ne sont pas différentes selon le type de la tumeur – unifocale, multifocale (au moins 2 lésions dans un quadrant) ou multicentrique (au moins 2 lésions dans 2 quadrants différents), à la fois dans le groupe de patientes avec pCR et aussi dans celui sans pCR mais avec résection en marges saines (NP4).

4. RECOMMANDATIONS

S'il est possible et non contre-indiqué (cf mêmes critères que Q8), le traitement conservateur est recommandé après la chimiothérapie néoadjuvante, quelle que soit la taille de la tumeur initiale (**Avis d'experts**).

Les lésions lumineuses, lobulaires ou multifocales ne sont pas une contre-indication au traitement conservateur après chimiothérapie néoadjuvante (**Grade C**).

En cas de non-réponse ou de réponse insuffisante à la chimiothérapie néoadjuvante pour réaliser un traitement conservateur, une mastectomie est recommandée (**Avis d'experts**).

QUESTION 24 : QUEL TRAITEMENT DU CREUX AXILLAIRE RECOMMANDER EN CAS DE CHIMIOTHÉRAPIE NEOADJUVANTE ? (GS AVANT OU APRES LA CTNA ET CA EN FONCTION DU RESULTAT DU GS)

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

En fonction du statut ganglionnaire axillaire	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
cN0	8	[CLASSE2019] [FERNANDEZGONZALEZ2018] [GENG2016] [KUEHN2013] [NOGI2017] [VANDERHEIDENVANDERLOO2015] [VRIENS2017] [ZETTERLUND2017A]
Atteinte ganglionnaire prouvée	10	[BOILEAU2015] [BOUGHEY2013] [BOUGHEY2015A] [BOUGHEY2016] [CAUDLE2016] [CLASSE2019] [DONKER2015] [TEE2018] [SIMONS2019] [SIMONS2019A]
Réponse axillaire post-CTNA	7	[CARRERA2016] [ENOKIDO2016] [GALIMBERTI2016] [KANG2017] [KUEHN2013] [LAWS2019] [OZMEN2010]

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

2.1. En préambule

L'utilisation de la procédure du ganglion sentinelle a permis une désescalade de la chirurgie du creux axillaire pour les patientes sans indication de traitement néoadjuvant (voir chapitre Chirurgie). Dans le contexte de la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA), les questions du moment de réalisation de cette procédure (avant ou après la CTNA) et des indications du curage axillaire complémentaire se posent.

Le moment de réalisation de la procédure du ganglion sentinelle (avant ou après la CTNA) est débattu et a plusieurs implications. L'intérêt de réaliser la procédure du ganglion sentinelle avant CTNA est de connaître le statut ganglionnaire avant chimiothérapie. À l'inverse, réaliser la procédure du ganglion sentinelle après CTNA pourrait permettre d'éviter un curage axillaire et sa morbidité associée aux patientes en réponse à la CTNA au niveau ganglionnaire. Cette stratégie est bien sûr conditionnée à l'assurance des performances de la procédure du ganglion sentinelle dans cette indication (taux de détection et de faux négatifs acceptables).

Dans la littérature deux situations sont distinguées : celles des patientes cN0 avant chimiothérapie néoadjuvante, et celles des patientes pN+ avant chimiothérapie, et parmi elles, un focus peut également être fait sur celles pour lesquelles il y a conversion ganglionnaire post CTNA vers une réponse complète axillaire (à l'examen clinique ou imagerie).

Les descriptions détaillées des études citées dans cette question sont présentées dans les Tableau 69 et Tableau 70.

2.2. En cas de tumeur cN0 avant CTNA

2.2.1. PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT LA PROCÉDURE DU GANGLION SENTINELLE (GS) APRES CTNA

2.2.1.1 Taux de détection et taux de faux négatifs

Plusieurs études ont évalué les performances de la procédure du ganglion sentinelle en post CTNA dans le cas d'une tumeur cliniquement cN0 avant CTNA (Tableau 18).

La méta-analyse de Geng *et al.* de 2016 regroupe les résultats de 16 études (et 1 456 patientes) publiées sur la période 1993-2015, dont l'étude française GANEA1. L'absence d'atteinte ganglionnaire en pré-CTNA était déterminée cliniquement. Le taux de détection du GS poolé était de 96 % [IC95% = 95-97], avec une

hétérogénéité modérée entre les études ($I^2 = 45,6\%$). Une analyse selon la méthode de détection du GS employée (radioisotope, colorant bleu ou combinaison), n'a pas mis en évidence de différence significative. Le taux de faux négatifs poolé était de 6 %, [IC95% = 2-8] avec une faible hétérogénéité entre les études ($I^2 = 27,5\%$). Ce taux n'était pas statistiquement différent selon que l'immunohistochimie était utilisée ou non pour l'analyse du GS [GENG2016] (NP2).

L'étude clinique prospective multicentrique GANEA 2 a été publiée après cette méta-analyse. Elle regroupait 896 patientes, dont 589 étaient cN0 selon une évaluation par échographie, avec réalisation de la procédure du ganglion sentinelle après CTNA et d'un curage complémentaire dans le cas d'un GS positif uniquement. Le taux de détection était de 97,6% [96,0-98,7%], similaire à celui de la méta-analyse de Geng *et al.* Le taux de faux négatifs n'a pas pu être estimé car le curage axillaire n'a pas été réalisé systématiquement chez toutes les patientes [CLASSE2019] (NP2).

Tableau 18 : Taux de détection et taux de faux négatifs de la procédure du GS en cas de réalisation post CTNA chez des patientes cN0 initialement

Référence	Type d'étude	Caractéristiques et effectif	Méthode de détermination du statut ganglionnaire pré-CTNA	Taux de détection du GS	Taux de faux négatifs
GENG2016 (NP2)	Méta-analyse (16 études)	cN0, n = 1 456	Examen clinique ou imagerie	96 % [95-97]	6 % [3-8]
CLASSE2019 (NP2)	Prospective, multicentrique (GANEA2)	T1-T3, Groupe cN0 : n = 589	Examen clinique et échographie ; cytoponction en cas de suspicion	97,6 % [96,0-98,7]	Non estimé

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; GS : ganglion sentinelle

2.2.1.2 Taux de survie

Deux études ont estimé la survie de patientes sans envahissement ganglionnaire initial et ayant bénéficié de la procédure du GS après la CTNA (Tableau 19).

Dans l'étude GANEA2, parmi les 589 patientes sans envahissement ganglionnaire clinique au diagnostic, 419 ont eu un résultat négatif de GS en post CTNA, sans autre geste axillaire ultérieur. Chez ces patientes, à 3 ans, la survie globale était de 97,2 % [IC95% = 94,7-98,5] et la survie sans événement de 97,8 % [IC95% = 95,4-98,9] [CLASSE2019] (NP2).

Dans une étude rétrospective, 183 patientes sans atteinte ganglionnaire initiale (palpation +/- échographie, IRM et scanner) ont bénéficié d'une procédure de GS en post CTNA (taux de détection de 99,5 %), complétée par un curage axillaire uniquement si le GS était positif. Chez ces patientes, les taux de survie globale, sans récidive axillaire et sans récidive à distance à 5 ans étaient très élevés, du même ordre que ceux de l'étude GANEA2 (survie globale : 99,3 % [IC95% = 95,3-99,9], survie sans récidive à distance : 96,1% [IC95% = 91,4-98,2], survie sans récidive axillaire : 100 %). Il est à noter que ces taux de survie sont donnés pour l'ensemble des patientes avec réalisation d'un GS post CTNA et non spécifiquement pour celles ayant eu un GS négatif. Par ailleurs, dans cette étude, ce groupe de patientes était comparé à un groupe témoin de patientes sans indication de CTNA et ayant par conséquent eu une procédure de GS d'emblée. Bien que les caractéristiques des patientes des deux groupes étaient assez différentes (tumeurs de meilleur pronostic dans le groupe sans CTNA), les survies globale, sans récidive à distance et sans récidive axillaire étaient comparables dans les deux groupes [NOGI2017] (NP4).

Tableau 19 : Survie après GS en post chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes initialement cN0

Référence	Type d'étude	Caractéristiques et n	Survie globale	Survie sans récidive
CLASSE2019 (NP2)	Prospective, multicentrique (GANEA2)	T1-T3, cN0 avec GS- en post CTNA : n=419	à 3 ans : 97,2% [94,7-98,5]	survie sans événement à 3 ans : 97,8% [95,4-98,9]
		T0-3, cN0 et GS post CTNA : n=183	à 5 ans : 99,3% [95,3-99,9]	sans récidive à distance, à 5 ans : 96,1% [91,4-98,2] sans récidive axillaire, à 5 ans : 100%
NOGI2017 (NP4)	Rétrospective	T0-3, cN0 et GS sans CTNA : n=996	à 5 ans : 98,9 [97,8-99,5] p vs gpe post CTNA=0,77	sans récidive à distance, à 5 ans : 97,5% [95,9-98,5], p vs gpe post CTNA=0,19 sans récidive axillaire, à 5 ans : 99,2% [98,3-99,7], p vs gpe post CTNA=0,28

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; GS : ganglion sentinelle

2.2.2. REALISATION DU GANGLION SENTINELLE AVANT *VERSUS* APRES LA CTNA

2.2.2.1 Réalisation de 2 procédures du GS, avant et après la CTNA

Deux études ont testé la possibilité de faire une première procédure du GS avant puis une seconde procédure après CTNA, chez les patientes sans atteinte ganglionnaire initiale. Les résultats sont synthétisés dans le Tableau 20.

Dans l'étude prospective multicentrique SENTINA, le bras B consistait en la réalisation de 2 procédures de GS. Toutes les patientes étaient initialement cN0 sur la base de l'examen clinique et de l'échographie axillaire ; un premier GS a été réalisé avant CTNA et s'est avéré positif, une seconde procédure du GS (complétée par un CA) a donc été réalisée après CTNA. Le bras A était composé de patientes également cN0 initialement, avec un GS négatif en pré CTNA, et donc sans geste axillaire après la CTNA. Le taux de détection du GS était de 99,1 % avant CTNA en combinant les bras A+B, mais de seulement 60,8 % en post CTNA dans le bras B. Le taux de faux négatifs ne pouvait être calculé que dans le bras B, et il s'élevait à 51,6 % ; il était d'autant plus élevé que le nombre de ganglions prélevés était faible (56,7 % avec 1 seul GS, 53,8 % avec 2 GS), mais restait élevé même avec 5 GS prélevés (18,2 %) [KUEHN2013] (NP2).

Dans l'étude prospective multicentrique de Zetterlund *et al.*, sur la partie concernant les patientes cN0 initialement (à l'examen clinique et l'échographie axillaire), 98 des 224 patientes ont eu deux procédures du GS, avant et après CTNA. De manière concordante avec les résultats de l'étude SENTINA, les performances en termes de taux de détection et taux de faux négatifs du GS étaient mauvaises pour le deuxième GS, réalisé en post CTNA (taux de détection pré CTNA vs 2^{ème} GS en post CTNA : 100 % vs 69,4 % ; taux de faux négatifs : 7,4 % vs 25,0 %) [ZETTERLUND2017] (NP2).

Tableau 20 : Evaluation de la faisabilité de réaliser deux GS, avant et après CTNA

Référence	Type d'étude	Caractéristiques et n	Taux de détection du GS	Taux de faux négatifs
KUEHN2013 (NP2)	Prospective, multicentrique (SENTINA)	bras A : cN0->GS->pN0->CTNA, n=662 bras B : cN0->GS->pN1->CTNA->2ème GS+CA	GS pré CTNA (bras A+B) : 99,1% 2ème GS post CTNA (bras B) : 60,8%	2ème GS post CTNA (bras B) : 51,6%
ZETTERLUND2017 (NP2)	Prospective, multicentrique	T1-T4d cN0 avec GS pré CTNA (n=224) + 2ème GS post CTNA pour une partie (n=98)	GS pré CTNA : 100% 2ème GS post CTNA : 69,4%	GS pré CTNA : 7,4% 2ème GS post CTNA : 25,0%

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; GS : ganglion sentinelle

2.2.2.2 Impact du timing de la réalisation du GS

Fernandez-Gonzalez *et al.*, dans une étude rétrospective comprenant 172 patientes T1c-3 cN0, ont montré que le taux de détection du GS était le même avant (n = 122) ou après CTNA (n = 50) : 100 % vs 98 %, p = 0,118. Le taux de GS positif était plus élevé en pré CTNA qu'en post CTNA (41,7 % vs 12 %, p = 0,002). Le taux de faux négatifs n'a pas pu être calculé car toutes les patientes n'ont pas eu de curage axillaire (uniquement celles avec un GS+). La survie sans récurrence était également similaire entre les deux groupes (p = 0,85). Par ailleurs, le taux de réponse pathologique complète et le taux de chirurgie conservatrice étaient similaires entre les 2 groupes avec GS avant ou après CTNA (p = 228 et 0,882 respectivement). Il est à noter que dans cette étude, les 2 groupes ont été constitués sur des périodes différentes, puisque l'étude s'appuie sur les changements de pratique dans l'hôpital où se déroulait l'étude (transition de réalisation du GS en pré CTNA vers post CTNA). De plus, le délai de suivi était court avec seulement 16 mois de recul dans l'un des deux groupes [FERNANDEZGONZALEZ2018] (NP4).

En revanche, une étude néerlandaise sur chaînage de registres portant sur 1 183 cancers primitifs cN0 a mis en évidence un taux de détection un peu plus faible après CTNA qu'avant (98 % vs 95 %, p = 0,03). Le taux de GS négatifs était plus important en post CTNA qu'en pré CTNA. Par ailleurs, le taux de mastectomie était plus important dans le groupe ayant eu un GS après CTNA alors que les patientes ayant eu un GS avant CTNA ont eu plus de curages axillaires complémentaires et plus de radiothérapie adjuvante. Il faut cependant noter que les patientes ayant eu un GS après CTNA avaient en moyenne une plus grosse tumeur que celles ayant eu un GS avant CTNA [VANDERHEIDENVANDERLOO2015] (NP3).

De même dans une réanalyse de 2 essais de phase III, Vriens *et al.* ont montré que parmi 439 patientes initialement cN0, le timing de réalisation du GS (avant versus après CTNA) n'était pas significativement associé à la réponse pathologique complète au niveau axillaire [VRIENS2017] (NP4).

2.3. En cas d'atteinte ganglionnaire prouvée avant CTNA (pN+)

Parmi les études analysées, aucune n'a évalué les performances du GS avant CTNA dans cette indication.

2.3.1. PRINCIPALES ETUDES EVALUANT LE GS APRES CTNA

Un grand nombre d'études ont évalué ce critère. Ne sont présentés dans cette partie que les résultats des principales études prospectives multicentriques publiées sur le sujet depuis 10 ans, ainsi que ceux de 2 méta-analyses récentes, prenant en compte notamment ces grandes études (Tableau 21).

Trois essais ou études multicentriques majeurs ont été publiés sur ce sujet depuis 10 ans (SN FNAC, ACOSOG Z1071 et GANEA2) :

- Dans l'essai SN FNAC de Boileau *et al.*, menée sur 153 patientes T0-3 N1-2 M0, avec confirmation histologique du statut N+ initial, le taux de détection du GS était de 87,6 % [I95% = 82,2-93,0%]. Le taux de faux négatifs était de 8,4 % [IC95% = 2,4-14,4]. Aucun facteur n'était significativement associé à ce taux, même s'il variait selon la méthode de détection du GS (16,0 % avec la méthode isotopique et 5,2 % avec la technique combinée, $p = 0,190$) et selon le nombre de ganglions prélevés (18,2 % pour un GS et 4,9 % à partir de deux GS prélevés, $p = 0,076$). La définition retenue pour caractériser la positivité du GS semblait également faire varier le taux de faux négatifs (8,4 % en global, 13,3 % avec un seuil à 0,2 mm et 16,9 % avec un seuil à 2 mm). Il est à noter que les inclusions de cet essai ont été arrêtées précocement, avant d'atteindre le nombre de sujets nécessaires ($n = 230$), en partie à cause des résultats de l'essai ACOSOG Z1071, ayant le même objectif et les mêmes caractéristiques [BOILEAU2015] (NP3).
- L'essai ACOSOG Z1071 incluait 701 patientes T0-4 N1-2 M0, avec un envahissement ganglionnaire prouvé cytopathologiquement avant la chimiothérapie néoadjuvante. Le taux de détection du GS était de 92,7 % [IC95% = 90,5-94,6] et variait en fonction du stade ganglionnaire clinique au moment du diagnostic : 92,9 % [IC95% = 90,7-94,8] chez les patientes cN1 et 89,5 % [IC95% = 75,2-97,1] chez celles initialement cN2. Le taux de faux négatifs était estimé séparément pour les patientes cN1 et cN2, chez lesquelles au moins 2 GS avaient été réséqués. Chez les patientes cN1 ($n = 525$), le taux de faux négatifs était de 12,6 % [IC95% = 9,8-16,0] et variait significativement selon la méthode de détection du GS et le nombre de ganglions prélevés. L'effectif de patientes cN2 était plus réduit ($n = 26$) ; aucun faux négatif n'était retrouvé parmi elles [BOUGHEY2013] (NP2). Dans une étude publiée secondairement sur les données de cet essai, Boughey *et al.* ont montré que le seul facteur associé significativement à l'échec de détection du GS était, en multivarié, la méthode de détection du GS (taux de d'échec de détection = 21,4 % avec colorant bleu seul, 8,6 % avec radioisotope seul et 6,2 % avec la double détection) [BOUGHEY2015A] (NP3).
- L'étude prospective multicentrique GANEA2 a inclus 896 patientes parmi lesquelles 307 avaient un envahissement ganglionnaire prouvé à la biopsie initialement. Parmi elles, le taux de détection du GS était de 79,5 % [IC95% = 74,5-83,9] et le taux de faux négatifs était de 11,9 % [IC95% = 7,3-17,9], et variait en fonction du nombre de GS prélevés : 19,3 % pour un GS et 7,8 % si au moins deux GS étaient réséqués ($p = 0,04$). Cependant, en analyse multivariée, le nombre de ganglions prélevés n'était pas associé au risque de résidu axillaire en cas de GS indemne de métastases ; seules la taille du résidu tumoral mammaire ≥ 5 mm et une invasion lymphovasculaire étaient significativement associées à un risque de faux négatifs [CLASSE2019] (NP2)

Deux méta-analyses récentes, de Simons *et al.* en 2019 et Tee *et al.* en 2018, se basant sur des études communes, sont parvenues aux mêmes résultats avec des taux de détection de 89 % et 90 % et des taux de faux négatifs de 17 % et 14 % respectivement, avec une hétérogénéité importante entre les études pour le taux de détection et modérée pour le taux de faux négatifs. Dans ces deux méta-analyses, le taux de faux négatifs était significativement associé au nombre de GS prélevés, tandis que l'utilisation d'une double détection semblait diminuer le taux de faux négatifs par rapport à l'utilisation d'une méthode unique, sans toutefois que la différence ne soit significative [TEE2018] (NP2) [SIMONS2019] (NP3).

Tableau 21 : Taux de détection du GS et taux de faux négatifs (FN) chez les patientes pN+ avant CTNA

Référence	Type d'étude	Effectif et caractéristiques des patientes	% de réponse pathologique complète axillaire	Taux de détection du GS	Taux de FN	Facteurs impactant le taux de FN
Essais cliniques						
BOILEAU2015 (NP2)	Essai clinique prospectif de phase II (SN FNAC)	T0-3 ; n=153	34,5%	87,6% [82,2-93,0]	8,4% [2,4-14,4]	- Nombre de GS prélevés : 1 GS : 18,2% ; ≥ 2 GS : 4,9% ; p=0,076 - Méthode de détection du GS : Double détection : 5,2% ; radioisotope seul : 16,0% ; p=0,190
BOUGHEY2013 (NP2)	Essai clinique prospectif de phase II (ACOSOG Z1071)	T0-4 ; n=701	cN1 : 41,0% cN2 : 46,1%	total : 92,7% [90,5-94,6] cN1 : 92,9% [90,7-94,8] cN2 : 89,5% [75,2-97,1]	cN1 : 12,6% [9,85-16,05] ¹ cN2 : 0% ¹	- Nombre de GS prélevés ² : 2 GS : 21,1% ; ≥ 3 GS : 9,1% ; p=0,007 - Méthode de détection du GS ² : Double détection : 10,8% ; Méthode unique: 20,3% ; p=0,052
Etude prospective						
CLASSE2019 (NP2)	Etude de cohorte prospective multicentrique (GANE2)	T1-3 ; n=307	34,4%	79,5% [74,5-83,9]	11,9% [7,3-17,9]	- Nombre de GS prélevés : 1 GS : 19,3% ; ≥ 2 GS : 7,8% ; p=0,041 - Résidu tumoral mammaire ≥ 5 mm vs < 5 mm - Invasion lymphovasculaire
Méta-analyses						
TEE2018 (NP2)	Revue systématique et méta-analyse	n=1921 (13 études)	26% à 47,6%	90,0% [87-93]	14% [11-17]	- Nombre de GS prélevés : 1 GS : 20% ; 2 GS : 12% ; 3 GS : 4% - Méthode de détection du GS : Double détection : 11% ; Méthode unique: 19%
SIMONS2019 (NP2)	Revue systématique et méta-analyse	n=2002 (17 études)	37% ³	89% [87-92]	17% [14-20]	- Nombre de GS prélevés : < 3 : 22% ; ≥ 3 : 8% ; p=0,0001 - Méthode de détection du GS : Double détection : 13% ; Méthode unique: 16% ; p=0,53 - Réponse axillaire post-CTNA : ycN0 : 14% ; ycN+ : 18% ; p=0,14

¹ : estimé chez les patientes avec au moins 2 GS prélevés ; ² : parmi les patientes cN1 avec au moins 2 GS prélevés

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; FN : Faux négatif ; GS : Ganglion sentinelle

2.3.2. INTERET DU MARQUAGE D'UN GANGLION ATTEINT AU MOMENT DU DIAGNOSTIC EN VUE DE LA REALISATION DU GS APRES CTNA

Afin d'améliorer le taux de faux négatifs sur un GS réalisé après CTNA chez des patientes pN+ initialement, trois études prospectives et une étude rétrospective ont évalué l'intérêt de marquer, par clip ou grains d'iode, un ganglion envahi en préthérapeutique, dans le but de l'évaluer en plus ou parmi les GS en post CTNA (Tableau 22).

Dans une analyse secondaire de l'essai ACOSOG Z1071, sur une sous-population de 170 patientes ayant eu un ganglion envahi marqué par un clip avant la CTNA, la présence du ganglion avec clip dans les GS faisait baisser le taux de faux négatifs de 13,4 % à 6,8 % [BOUGHEY2016] (NP3). Les deux autres études prospectives ont également montré un taux de faux négatifs inférieur à 7 % dans le cas où le ganglion marqué faisait partie de ceux évalués en post CTNA [CAUDLE2016, DONKER2015] (NP3). Enfin, une récente étude rétrospective a montré que l'intégration d'un ganglion marqué permettait d'augmenter significativement la proportion de lésions résiduelles détectées en post CTNA par rapport à la réalisation de la procédure du GS seule [SIMONS2019A] (NP4).

Il est à noter que 2 études prospectives multicentriques sont en cours sur cette thématique (étude RISAS, NCT02800317 et GANEA3, NCT03630913).

Tableau 22 : Études évaluant l'intérêt du marquage d'un ganglion envahi en pré CTNA en vue d'une évaluation post CTNA chez des patientes pN+

Référence	Type d'étude	Effectif et caractéristiques des patientes	Type de marquage	Taux de FN
BOUGHEY2016 (NP3)	Essai clinique prospectif de phase II (ACOSOG Z1071)	T0-4 ; n=170	clip	GS sans clip : 13,4% [9,1-18,8] si clip parmi les GS (n=107) : 6,8% [1,9-16,5] si clip parmi CA (n=34) : 19,0% [5,4-41,9] si clip de localisation inconnue (n=29) : 14,3% [3,0-36,3] différence entre les groupes : p=0,20
CAUDLE2016 (NP3)	prospective monocentrique	pN+ ; n=191	clip	clip seul : 4,2% [1,4-9,5] GS seul : 10,1% [4,2-19,8] GS + ganglion avec clip : 1,4% [0,03-7,3] (p=0,03 avec GS seul)
DONKER2015 (NP3)	prospective	T1-2, pN+ ; n=100	grain d'iode	ganglion avec clip : 7% [2-16]
SIMONS2019A (NP4)	rétrospective	pN+ ; n=139	clip ou grain d'iode	détection de lésion résiduelle ganglion marqué : 56,1% GS : 48,9% combinaison GS + ganglion marqué : 63,3% p GS vs ganglion marqué = 0,100 p GS vs combinaison <0,001 p ganglion marqué vs combinaison = 0,002

CA : curage axillaire ; FN : faux négatif ; GS : ganglion sentinelle

2.4. En cas d'atteinte ganglionnaire avant CTNA (pN+ ou cN+) et de réponse clinique axillaire complète à la CTNA

2.4.1. TAUX DE DETECTION ET TAUX DE FAUX NEGATIFS

Quatre études ont évalué les performances de détection du GS et le taux de faux négatifs chez des patientes avec envahissement ganglionnaire initial et présentant une réponse clinique ou radiologique complète au niveau axillaire après CTNA (ycN0) (Tableau 23). Il est à noter que dans ces 4 études, le taux de réponse pathologique complète axillaire variait de 26 % à 52,3 % ; la méthode d'évaluation (clinique ou radiologique) était sensiblement différente selon les études.

Dans l'étude prospective multicentrique SENTINA, le bras C incluait 592 patientes initialement cN+ et qui ne présentaient plus d'envahissement ganglionnaire clinique post CTNA (ycN0). Le taux de détection du GS était de 80,1 % et le taux de faux négatifs de 14,2 %. Une analyse multivariée a montré que, dans ce bras de l'étude, le seul facteur associé au taux de détection du GS était la méthode de détection (radioisotope seul : 77,4 % vs double détection : 87,8 % ; p = 0,046), alors que les caractéristiques initiales de la tumeur, la taille du centre ayant traité la patiente ou la réponse mammaire à la CTNA n'étaient pas significativement associés. De même, le seul facteur associé au taux de faux négatifs était le nombre de GS prélevés (1 GS : 24,3 % ; 2 GS : 18,5 % ; 3 GS ou + : < 8 % ; p = 0,008). [KUEHN2013] (NP2).

Dans les autres études, de plus faibles effectifs mais avec validation histologique ou cytologique du statut N+ initial, le taux de détection était plus élevé, variant entre 83,3 % et 92 %, et le taux de faux négatifs, compris entre 9,7 % et 37,8 % était cohérent avec celui de l'étude SENTINA pour 3 études sur 4 (taux de faux négatifs compris entre 9,7 % et 16 %) [ENOKIDO2016, CARRERA2016] (NP3) [OZMEN2010] (NP4), et plus élevé (37,8 %) dans l'étude rétrospective de Laws *et al.* [LAWS2019] (NP4). Par ailleurs, dans ces études également, ces critères pouvaient varier :

- le taux de détection était associé :

- à la taille de la tumeur post CTNA (T0-2 : 96,8 %, T3-4 : 73,3 % ; $p = 0,002$) dans l'étude d'Ozmen *et al.* [OZMEN2010] (NP4) ;
- au taux de macrométastases ganglionnaires dans l'étude de Laws *et al.* (68,9 % pour les patientes avec échec d'identification du GS *versus* 43,8 % pour les patientes avec 1 ou 2 GS identifiés, 40,6 % pour les patientes avec au moins 3 GS identifiés, $p = 0,04$) [LAWS2019] (NP4) ;
- le taux de faux négatifs était associé :
 - au statut ganglionnaire initial (cN1 : 4,5 % cN2 : 20,7 % ; $p = 0,04$) dans l'étude d'Ozmen *et al.* [OZMEN2010] (NP4) ;
 - au sous-type moléculaire de la tumeur dans l'étude d'Enokido *et al.*, les tumeurs lumineuses ayant un taux de faux négatifs plus élevé que les autres ($p = 0,002$) [ENOKIDO2016] (NP3) ;
 - au volume ganglionnaire résiduel post CTNA, les cellules tumorales isolées ou micrométastases ayant un taux de faux négatifs significativement plus élevé que les macrométastases (66,7 % *versus* 18,1 % ; $p = 0,005$) [LAWS2019] (NP4) ;
 - à un stade histologique élevé, en analyse univariée ($p < 0,001$) [LAWS2019] (NP4).

Tableau 23 : Taux de détection et de faux négatifs de la procédure du GS chez les patientes avec envahissement ganglionnaire initial et réponse clinique complète axillaire post CTNA

Référence	Type d'étude	Caractéristiques et effectif	Méthode d'évaluation statut ganglionnaire pré-CTNA	Méthode d'évaluation statut ganglionnaire post-CTNA	taux de réponse pathologique axillaire complète	Taux de détection du GS	Taux de faux négatifs
KUEHN2013 (NP3)	Prospective, multicentrique (SENTINA)	Tous stades T, Groupe cN1-2-> ycN0 ; n = 592	Examen clinique et échographique ; validation par cyto ou histo recommandée mais non obligatoire	Examen clinique et échographique	52,3 %	80,1%	14,2%
ENOKIDO2016 (NP3)	Prospective, multicentrique	T3N1M0 ; n = 143	Examen clinique et échographie axillaire : validation par cytologie	Echographie axillaire	47,6 %	90,9%	16,0%
CARRERA2016 (NP3)	Prospective, multicentrique	T1-3 N1-2 ; n = 53	Examen clinique et échographique ; validation par biopsie	IRM	35,4 %	90,5%	9,7%
LAWS2019 (NP4)	Rétrospective	cT1-3 cN1 -> ycN0 ; n = 96	Examen clinique ou radiologique non précisé ; validation par biopsie	Examen clinique (palpation) +/- imagerie (IRM, échographie) non obligatoire	37,5%	83,3%	37,8%
OZMEN2010 (NP4)	Rétrospective	Stade II-III, cN1-2 ; n = 77	examen clinique ou radiologique non précisés puis validation par cytoponction échoguidée	Examen clinique (palpation)	26,0%	92,2%	13,7%

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; GS : ganglion sentinelle ; IRM : imagerie par résonance magnétique

2.4.2. SURVIE

Deux études ont analysé la survie des patientes avec envahissement ganglionnaire initial et réponse clinique complète au niveau axillaire, avec réalisation post CTNA de GS, et CA complémentaire uniquement en cas de GS+ (Tableau 24).

L'étude rétrospective de Galimberti *et al.* incluait 396 patientes cT1-T4 cN0-N2 (249 cN0 et 147 cN+ au diagnostic sur examen clinique complété par cytologie ou TEP en cas de suspicion) et ycN0 (examen clinique, échographie ou TEP). Dans cette étude, un CA n'a été réalisé qu'en cas de GS positif (36,9 % chez les patients cN0 et 52,4 % chez les patientes cN+). Sur l'ensemble de la population, les survies à 5 ans (globale, sans récurrence et sans récurrence à distance) étaient comparables entre les groupes cN0 et cN+. L'analyse selon les résultats du GS a montré une

survie globale et sans récurrence à distance significativement plus faibles dans le groupe avec GS positif et CA complémentaire par rapport au groupe avec GS négatif, et ce dans l'échantillon total et dans le sous groupe des cN0 au diagnostic. Cette différence existait également dans le groupe des cN+ au diagnostic, sans être significative [GALIMBERTI2016] (NP4).

Dans une autre étude rétrospective, Kang *et al.* ont comparé, parmi des patientes avec envahissement ganglionnaire initial, deux sous groupes : 428 patientes ont bénéficié d'une prodécure de GS complétée par un CA en cas de résultat positif du GS, 819 patientes ont eu un CA d'emblée. La survie sans récurrence et sans récurrence axillaire n'était pas significativement différente entre ces 2 groupes [KANG2017] (NP4).

Tableau 24 : Taux de survie chez des patientes avec envahissement ganglionnaire initial et réponse clinique complète axillaire selon la réalisation ou le résultat du GS

Référence	Type d'étude	Caractéristiques et effectif	Méthode de détermination statut ganglionnaire pré-CTNA	Méthode de détermination statut ganglionnaire post-CTNA	Survie
GALIMBERTI2016 (NP4)	Rétrospective	T1-4, cN0 (63%) ou cN1-2 (37%) ycN0 n = 396	Examen clinique ; cytoponction ou TEP-scan en cas de suspicion	Examen clinique et échographique ± TEP-scan (patients initialement cN+)	survie globale, à 5 ans : - global : 90,7% [87,7-93,7] - cN0 : 93,3% ; cN+ : 86,3% ; NS - cN1-2 selon GS+ ou GS- : NS survie sans récurrence, à 5 ans : - cN0 : 80,6% ; cN+ : 75,8% ; NS Survie sans récurrence à distance, à 5 ans : - cN0 : 85,9% ; cN+ : 80,2% ; NS - cN1-2 selon GS+ ou GS- : NS récurrence régionale, à 5 ans : - cN1-2 selon GS+ ou GS- : NS
KANG2017 (NP4)	Rétrospective, multicentrique	T1-4, N1-3 ycN0 n = 1247 dont 428 ont eu GS +/- CA et 819 CA d'emblée en post CTNA	Microbiopsie ou cytoponction ganglionnaire ou au -2 examens d'imagerie avec atteinte axillaire	Palpation et imagerie	survie sans récurrence axillaire, à 4 ans gpe GS : 97,8%, groupe CA : 99,0% ; NS survie sans récurrence axillaire, à 4 ans NS entre groupe GS versus CA

CA : curage axillaire ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; GS : ganglion sentinelle ; NS : non significatif

3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

3.1. En cas de tumeur cN0 avant CTNA

Le GS, réalisé en post CTNA uniquement, chez des patientes sans ganglion suspect initialement à la palpation et à l'imagerie, présente de bonnes performances avec un taux de détection de plus de 96 % et un taux de faux négatifs de l'ordre de 6 % (NP2). En cas de négativité du GS sans geste axillaire complémentaire, les survies globale et sans récurrence sont également très bonnes dans cette situation, estimée à plus de 95 % à 3 ans (NP2).

La réalisation du GS en pré ou post CTNA ne semble pas impacter significativement le taux de détection (NP4). En revanche, le taux de GS négatif étant plus élevé en post CTNA qu'en pré CTNA, les taux de curage axillaire et de radiothérapie adjuvante semblent plus faibles quand le GS est réalisé en post CTNA (NP3).

Enfin, la réalisation d'un 2^{ème} GS en post CTNA après un premier GS positif en pré CTNA présente de mauvaises performances, avec un taux de détection abaissé entre 60 et 70 % et un taux de faux négatifs augmenté entre 25 et 50 % selon les études (NP2).

3.2. En cas d'atteinte ganglionnaire prouvée avant CTNA (pN+)

Dans le cas de patientes présentant une atteinte ganglionnaire prouvée avant CTNA, la réalisation du GS en post CTNA présente un taux de détection compris entre 80 % et 92 % selon les études et un taux de faux négatifs compris entre 8,4 % et 17 % (NP2). Le taux de faux négatifs était associé au nombre de ganglions prélevés ; plus le nombre prélevé étant important, plus le taux de faux négatifs étant faible (NP2).

L'intégration d'un ganglion envahi marqué avant CTNA par clip ou grain d'iode semble permettre de diminuer le taux de faux négatifs sous le seuil des 10 % (NP3).

3.3. En cas d'atteinte ganglionnaire avant CTNA (pN+ ou cN+) et de réponse clinique axillaire complète à la CTNA

Dans le cas où l'évaluation clinique ou par imagerie a révélé une réponse axillaire complète chez des patientes avec envahissement ganglionnaire initial, les performances du GS sont similaires à celles présentées plus haut (sans information sur la réponse axillaire). Le taux de détection du GS en post CTNA était compris entre 80,1 % et 92,2 % (NP3). Le taux de faux négatifs était compris entre 9,7 % et 16 % (NP3) sauf dans une étude rétrospective (37,8 %).

Dans cette situation clinique, dans deux études rétrospectives, les taux de survie globale et sans récurrence n'étaient pas statistiquement différents selon que les patientes avaient eu un GS +/- CA *versus* un CA d'emblée en post CTNA (NP4) ou selon que le résultat du GS post CTNA était positif avec réalisation d'un CA complémentaire *versus* un résultat négatif du GS post CTNA sans traitement chirurgical complémentaire de l'aisselle (NP4).

4. RECOMMANDATIONS

En cas de cN0 clinique et radiologique (avec ou sans biopsie négative), en l'absence de bénéfice démontré de le réaliser avant et de son éventuel impact négatif sur le score RCB après CTNA, le prélèvement du ganglion sentinelle est recommandé après la chimiothérapie néoadjuvante (**Grade B**). En cas d'atteinte histologique du ganglion sentinelle (micrométastatique ou macrométastatique), un curage axillaire complémentaire est recommandé (**Grade B**).

En cas d'atteinte ganglionnaire histologiquement prouvée sur biopsie avant la chimiothérapie néoadjuvante, un curage axillaire est recommandé d'emblée en dehors d'étude clinique (**Avis d'experts**).

QUESTION 25 : QUELLE EST LA PLACE DE L'IRRADIATION MAMMAIRE APRES CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE ET CHIRURGIE CONSERVATRICE ?

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Concernant l'irradiation mammaire totale		
Taux de contrôle local et/ou survie après irradiation mammaire	3	[HAFFTY2019] [RUSTHOVEN2016] [MAMOUNAS2012]
Omission de la radiothérapie mammaire +/- ganglionnaire en cas de réponse complète à la CTNA	1	[MANDISH2020]
Concernant spécifiquement la surimpression du lit tumoral		
Efficacité boost <i>versus</i> pas de boost après réponse complète ypCR	1	[CHO2019]
RT peropératoire (RTPO) <i>versus</i> irradiation externe	4	[FASTNER2015] [KOLBERG2017] [JKOLBERG2017A] [KOLBERG2017B]

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

2.1. En préambule

Les recommandations françaises actuelles (recommandations INCa de 2012¹⁷) préconisent, après chimiothérapie néoadjuvante et traitement conservateur, l'irradiation de la glande mammaire avec surimpression du lit tumoral. La recherche bibliographique pour ces recommandations de 2012 s'était étendue sur la période 2000-2011 et seule une référence avait été retenue pour les patientes ayant eu une chirurgie conservatrice après CTNA, celle-ci ayant évalué l'intérêt de la radiothérapie ganglionnaire après chirurgie conservatrice. Ainsi aucune étude ne portait spécifiquement sur la question de l'irradiation de la glande mammaire.

Une recherche bibliographique a donc été menée afin d'évaluer l'intérêt de la radiothérapie mammaire et de la surimpression tumorale.

2.2. Taux de contrôle local et de survie avec irradiation mammaire

Comme rappelé ci-dessus, d'après les recommandations actuelles françaises et internationales, après CTNA et chirurgie conservatrice, la radiothérapie mammaire est recommandée. Par conséquent, la quasi-totalité des études ont un protocole qui impose la radiothérapie mammaire totale après CTNA et chirurgie conservatrice, en posant la question de l'intérêt de la surimpression du lit tumoral (partie de cette question) ou de l'irradiation ganglionnaire (cf. Question 27). Néanmoins, quelques études, dont l'objectif initial était d'évaluer l'intérêt de la radiothérapie ganglionnaire complémentaire, permettent d'estimer les taux de contrôle local et de survie dans cette situation, en distinguant les patientes en réponse complète ou non après la CTNA (Tableau 25).

Trois études ont été retenues. L'étude de Mamounas *et al.* s'est basée sur les données des essais NASBP B-18 et NASBP B-27 et a inclus 1 890 patientes cT1-3 N0-1 M0 qui ont eu une chirurgie conservatrice après CTNA. Dans cet essai, le protocole imposait la radiothérapie mammaire et interdisait la radiothérapie ganglionnaire après chirurgie conservatrice du sein. Rusthoven *et al.* ont quant à eux analysé les données issues de la National Cancer Database américaine et ont inclus 2 491 patientes cT1-3 N1 M0 avec CCS après CTNA qui ont eu une radiothérapie mammaire et pas de radiothérapie ganglionnaire. Enfin, Haffty *et al.* ont réanalysé les données de

¹⁷ Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Synthèse Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.

l'essai ACOSOG Z1071 à partir de 118 patientes cT0-4 N1-2 M0 ayant eu une CCS après CTNA, avec une RT mammaire mais pas de RT ganglionnaire [MAMOUNAS2012, RUSTHOVEN2016, HAFFTY2019] (NP3). Il est à noter que les schémas de radiothérapie n'étaient pas précisés dans ces études.

Dans 2 études, les survies globale, sans récurrence et locorégionale à 5 et 10 ans étaient bonnes (comprises entre 74,5 % et 94,6 %), et meilleures en cas de réponse complète à la CTNA au niveau ganglionnaire (ypN0 ; 90,0 % à 94,6 %) (Tableau 25). Cependant, l'objectif de ces études n'étant pas la comparaison de ces résultats, aucun test statistique n'a été réalisé pour tester cette différence [RUSTHOVEN2016, HAFFTY2019] (NP3). Par ailleurs, dans l'étude de Mamounas *et al.*, les résultats exprimés en taux de récurrence locorégionale étaient cohérents. Une analyse multivariée a également montré que l'âge (≥ 50 ans versus < 50 ans), le statut ganglionnaire pré CTNA (cN0 versus cN+) et la réponse à la chimiothérapie au niveau mammaire (ypT0 versus ypT+) étaient des facteurs significativement associés au risque de récurrence locorégionale (chez des patientes ayant eu une CTNA puis une CCS puis une radiothérapie mammaire seule). Les résultats stratifiés entre les différents sous-groupes sont présentés dans le Tableau 25 [MAMOUNAS2012] (NP3).

Tableau 25 : Survie après chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie conservatrice et irradiation mammaire

Référence	Type d'étude; effectif et caractéristiques	Survie sans récidive locorégionale à 5 ans		Survie sans récidive à 5 ans		Survie globale à 5 ans	
		ypN0	ypN+	ypN0	ypN+	ypN0	ypN+
MAMOUNAS2012 (NP3)	Analyse rétrospective de 2 essais (NSABP B-18 et NSABP B-27) n = 1 890 avec chirurgie conservatrice; protocole imposant RT mammaire mais interdisant RT ganglionnaire cT1-3 N0-1 M0	LRR (intra-mammaire et ganglionnaire) à 10 ans pour ≥ 50 ans et < 50 ans	LRR (intra-mammaire et ganglionnaire) à 10 ans pour ≥ 50 ans et < 50 ans	-	-	-	-
		<u>groupe cN0</u> ypT0 pN0 : 5,2 % et 6,9 % (intra-mammaire) / 1,1 % et 0,7 % (ganglionnaire) ypT+ pN0 : 6,8 % et 8 % (intra-mammaire) / 1,5 % et 0,5 % (ganglionnaire)	<u>groupe cN0</u> 6,7% et 10,5% (intra-mammaire) / 0,5% et 2,3% (ganglionnaire)				
		<u>groupe cN+</u> ypT0 pN0 : 6,5 % et 7 % (intra-mammaire) / 0 % et 1,8 % (ganglionnaire) ypT+ pN0 : 8,7 % et 10 % (intra-mammaire) / 0 % et 2,4 % (ganglionnaire)	<u>groupe cN+</u> 7,2 % et 13,6 % (intra-mammaire) / 7,5 % et 8,7 % (ganglionnaire)				
RUSTHOVEN2016 (NP3)	Analyse rétrospective de la cohorte du National Cancer Database n = 2 491 avec chirurgie conservatrice et uniquement RT mammaire cT1-3 N1 M0	-	-	-	-	90,0 %	82,3 %
HAFFTY2019 (NP3)	Analyse rétrospective de l'essai ACOSOG Z1071 n = 118 cT0-4 N1-2 M0	94,6 %	90,7 %	93,3 %	74,5 %	91,5 %	79,8 %

LRR : récidive locorégionale

2.3. Impact de l'omission de l'irradiation mammaire +/- ganglionnaire

Dans une analyse des données de la cohorte de la National Cancer Database, parmi 5 383 patientes ayant eu une réponse complète au niveau mammaire et ganglionnaire après CTNA, 364 n'ont pas bénéficié de radiothérapie mammaire +/- ganglionnaire. En cas d'irradiation mammaire, une surimpression du lit tumoral était également effectuée chez 81 % des patientes. L'omission de l'irradiation (mammaire +/- ganglionnaire) n'a pas eu d'effet significatif sur la survie globale à 5 ans, après pondération avec un score de propension (93 % *versus* 93,6 % ; HR = 1,33 [IC95% = 0,76-2,31] en analyse multivariée). Dans cette étude, l'omission de la radiothérapie était associée à un âge supérieur à 70 ans, une distance élevée entre le domicile et le lieu de traitement, une origine hispanique, un cancer de grade 1 (*versus* grade 3), un cancer de taille T4 (*versus* T0-T1), ainsi qu'à l'omission d'autres traitements (hormonothérapie ou immunothérapie). Cette étude présente plusieurs limites : le suivi était relativement court (27,9 mois de médiane), ne permettant peut-être pas de mettre en évidence de différence significative dans cette population avec forte représentation des cancers peu avancés (23 % de cT0/1 et 65 % de cT2) [MANDISH2020] (NP3).

2.4. Intérêt de la surimpression du lit tumoral

2.4.1. OMISSION DE LA SURIMPRESSION APRES REPONSE COMPLETE A LA CTNA

Dans l'étude rétrospective de Cho *et al.* réalisée chez 180 patientes ayant eu une réponse complète à la CTNA (mammaire et ganglionnaire, ypT0/isN0), l'omission de la surimpression du lit tumoral (sur un faible effectif, n = 22) n'a pas eu d'impact sur le contrôle locorégional (p = 0,467), la survie sans récurrence (p = 0,3) et la survie globale (p = 0,628) à 5 ans de suivi (analyse univariée, Tableau 26). Également, en analyse multivariée, l'omission de la surimpression n'était pas un facteur pronostique significatif pour le contrôle ou la survie (sans récurrence, globale). En revanche, un stade clinique N avancé (cN2-3, p = 0,028), une chirurgie en marge positive ou proche (< 1 mm, p = 0,001) et une procédure du GS seule (p = 0,018) étaient des facteurs pronostiques pour la survie sans récurrence [CHO2019] (NP4).

Tableau 26 : Contrôle locorégional et survie à 5 ans, avec et sans surimpression du lit tumoral, après réponse complète à la CTNA [CHO2019]

Référence	Type d'étude	Effectif et caractéristiques des patientes	Traitements	Critères évalués, à 5 ans	Pas de surimpression (n = 22)	Surimpression (n = 158)	p
CHO2019 (NP4)	Rétrospective	n = 180 patientes N+, ypT0/isN0 (réponse complète à la CTNA)	- CTNA ; chirurgie conservatrice	Taux de contrôle locorégional	100 %	97,4 %	0,467
			- CA : 86,1 % (GS seul : 13,9 %)	Survie sans récurrence	100 %	95,5 %	0,3
			- RT mammaire totale : 45-56 Gy (1,8-2 Gy/fr), avec ou sans boost : 9-14 Gy (1,8-3,5 Gy/fr) - RT ganglionnaire : 47,8 % des patientes - CT adjuvante : 50 % des patientes	Survie globale	100 %	99,3 %	0,628

CA : curage axillaire ; CT : chimiothérapie ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; GS : ganglion sentinelle ; RT : radiothérapie

2.4.2. ADMINISTRATION DE LA SURIMPRESSION PAR RADIOTHERAPIE PEROPERATOIRE

2.4.2.1 Données générales (Tableau 27)

Parmi les études retenues, deux études rétrospectives ont comparé la radiothérapie peropératoire (RTPO) à la surimpression conventionnelle (externe), toutes deux complétant une irradiation mammaire totale, après chirurgie conservatrice, en cas de CTNA. Parmi les patients, 4 % à 31,1 % avaient atteint une réponse complète (mammaire et ganglionnaire). Dans ces deux études, la surimpression par RTPO était au moins aussi efficace que la surimpression conventionnelle sur le taux de récurrence et les survies sans récurrence et globale [KOLBERG2017, FASTNER2015] (NP4).

Tableau 27 : Études rétrospectives évaluant l'administration d'une surimpression par RTPO

Référence	Type d'étude	Effectif	Traitements	Délai	Critères évalués	RT peropératoire	Surimpression par RT externe	p
KOLBERG 2017 (NP4)	Rétrospective	n = 116	- CTNA + chirurgie conservatrice + CA si N+ - RT mammaire totale : 50 Gy/25 fr + boost par RT peropératoire ou RT externe - RT ganglionnaire (sus-claviculaire) si ≥ 4N+	5 ans (estimation par Kaplan-Meier)	Taux de réponse complète ypT0/ypN0	20 Gy, n=61 31,1 %	10 Gy/5 fr ou 16 Gy/8 fr, n=55 23,6 %	0,41
					Taux de récurrence (toute récurrence)	11,5 %	22,5 %	0,69
					Survie sans récurrence	88,5 %	71 %	0,18
					Survie globale	96,7 %	81,7 %	0,016
FASTNER 2015 (NP4)	Rétrospective	n = 107, stade II et III	- CTNA + chirurgie conservatrice + CA - RT mammaire totale : 51-57 Gy (1,7-1,8 Gy/fr) + boost par RT peropératoire ou RT externe - RT ganglionnaire (sus-claviculaire) : 38 et 39 % des patientes - CT adjuvante : 7 et 37 % des patientes	6 ans (estimation par Kaplan-Meier)	Taux de réponse complète ypT0/ypN0	électrons, 9 Gy, n=81 17 %	électrons ou photons, 12 Gy, 2 Gy/fr, n=26 4 %	
					Taux de contrôle locorégional	97,2 %	88,1 %	0,3
					Survie sans récurrence	89,2 %	92 %	NS
					Survie globale	86,4 %	92 %	NS

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; RT : radiothérapie ; CT : chimiothérapie ; NS : non significatif ; RTPO : la radiothérapie peropératoire

2.4.2.2 Selon les caractéristiques des tumeurs

Kolberg *et al.* ont réalisé deux études en sous-groupes à partir de l'étude présentée ci-dessus. L'objectif de ces études était d'évaluer les performances de la surimpression par RTPO selon les caractéristiques des tumeurs. Il est à noter que ces études portent sur de très petits effectifs ; les résultats sont donc présentés à titre indicatif.

La première étude était centrée sur les tumeurs RH+ HER2-, avec 21 patientes ayant reçu la radiothérapie peropératoire comparées à 25 patientes ayant eu une surimpression conventionnelle (externe). La survie sans récurrence et le taux de mortalité spécifique au cancer du sein n'étaient pas différents entre les 2 groupes ($p = 0,316$ et $p = 0,350$ respectivement). En revanche, la mortalité non liée au cancer du sein (16 % *versus* 0 %, $p = 0,047$) et la mortalité globale (21 % *versus* 0 %, $p = 0,028$) étaient significativement plus faibles avec la RTPO qu'avec la surimpression conventionnelle [KOLBERG2017A] (NP4).

La deuxième étude portait sur les tumeurs HER2 amplifié et triple négatives (TN), avec 40 patientes ayant reçu la radiothérapie peropératoire (24 HER2 amplifié et 16 TN) comparées à 30 patientes ayant eu une surimpression conventionnelle externe (18 HER2 amplifié et 12 TN). Les survies globale et sans récurrence étaient similaires avec les deux types de surimpression et dans les deux sous-groupes de tumeurs (HER2 amplifié ou TN) [KOLBERG2017B] (NP4).

3. CONCLUSIONS

D'après plusieurs études rétrospectives basées sur les données d'essais prospectifs ou sur la cohorte du National Cancer Database, après chirurgie conservatrice et irradiation mammaire totale, les survies (globale, sans récurrence et sans récurrence locorégionale) à 5 et 10 ans sont bonnes et comprises entre 74,5 % et 94,6 %. Elles sont, par ailleurs, meilleures en cas de réponse complète à la CTNA au niveau ganglionnaire (NP3).

Dans une analyse des données de la cohorte de la National Cancer Database, chez des patientes ayant une réponse complète au niveau mammaire et ganglionnaire après CTNA, l'omission de l'irradiation mammaire avec

surimpression du lit tumoral +/- ganglionnaire ne semble pas impacter la survie globale à 5 ans. Le recul court de l'étude n'était cependant pas suffisant pour pouvoir montrer de différence significative (NP3).

Une étude rétrospective suggère que l'omission de la surimpression du lit tumoral (évaluée chez un faible effectif de patientes, n = 22 sur les 180 de l'étude) après réponse complète à la CTNA n'a pas d'impact sur le contrôle locorégional, la survie sans récurrence et la survie globale à 5 ans (NP4).

Après CTNA et chirurgie conservatrice, en cas de radiothérapie mammaire totale, l'administration de la surimpression du lit tumoral par radiothérapie peropératoire semble au moins aussi efficace sur le taux de récurrence et la survie (sans récurrence, globale) que la surimpression conventionnelle par irradiation externe, d'après deux études rétrospectives (NP4).

4. RECOMMANDATIONS

Après chimiothérapie néoadjuvante et en cas de traitement conservateur, l'irradiation mammaire est recommandée (**Grade C**).

En l'absence d'études sur le sujet, après chimiothérapie néoadjuvante, il est recommandé que la surimpression du lit tumoral respecte les mêmes indications que pour les traitements adjuvants, même en cas de réponse pathologique complète (**Avis d'experts**).

QUESTION 26 : QUELLE EST LA PLACE DE L'IRRADIATION PARIETALE APRES CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE ET MASTECTOMIE ?

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Taux de récurrence locorégionale après CTNA et irradiation pariétale (+/- ganglionnaire)	10	[CHEN2018] [CHO2019A] [HAFFTY2019] [HUANG2020] [KRUG2019] [LESCODAN2012] [MIYASHITA2019] [SHIM2014] [WANG2018] [WANG2020]
Taux de survie globale après CTNA et irradiation pariétale (+/- ganglionnaire)	13	[ALMAHARIQ2020] [CHO2019A] [FAYANJU2020] [HAFFTY2019] [HAQUE2021] [HUANG2020] [KANTOR2017] [LESCODAN2012] [LIU2016] [MIYASHITA2019] [RUSTHOVEN2016] [SHIM2014] [WANG2020]

Une revue systématique conduite en 2018 de Krug *et al.* intégrait en partie les études citées ci-dessus ([KANTOR2017], [LIU2016], [LESCODAN2012], [RUSTHOVEN2016], [SHIM2014]), mais ne présentait pas d'analyse combinée des résultats et n'a, par conséquent, pas été retenue.

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

2.1. En préambule

En cas de chirurgie première, la radiothérapie post-mastectomie (irradiation pariétale et/ou ganglionnaire) réduit significativement les récurrences locorégionales et globales, et la mortalité liée au cancer chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire. L'irradiation pariétale est donc recommandée en cas de tumeurs pN+ (cf. Question 19).

Chez des patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, les recommandations françaises actuelles (recommandations INCa de 2012¹⁸) préconisent également l'irradiation pariétale en cas de non-réponse complète ganglionnaire à la chimiothérapie (ypN+). Elle est recommandée s'il y avait une indication à l'irradiation (tumeurs cT3-T4 ou N+) avant la CTNA en cas de réponse complète ganglionnaire à la CTNA (ypN0).

Cependant, depuis ces recommandations, qui se sont basées sur 3 références, plusieurs études ont été publiées ; une recherche de la littérature a donc été menée afin de faire le point sur l'état des connaissances. La question de l'intérêt de l'irradiation pariétale se pose notamment en cas de réponse complète à la CTNA, avec une atteinte clinique ganglionnaire initiale (cN+ ou pN+) ayant disparu après CTNA (ypN0). L'atteinte ganglionnaire après CTNA ainsi que d'autres facteurs de mauvais pronostic pourraient faire partie des critères permettant d'orienter la décision d'irradier ou non.

Il est important de noter que le bénéfice spécifique de l'irradiation pariétale est difficile à évaluer car celle-ci est le plus souvent associée à une irradiation ganglionnaire concomitante. En effet, la sélection bibliographique a permis d'identifier une seule étude évaluant le bénéfice de l'irradiation pariétale seule, comparée à l'abstention totale d'irradiation. Les autres études retenues présentaient l'irradiation pariétale le plus souvent couplée à une irradiation ganglionnaire (constituant alors la radiothérapie post-mastectomie – RTPM), comparée à aucune irradiation.

Par ailleurs, la totalité des références citées sont des études observationnelles. De ce fait, dans la majorité des populations étudiées, le groupe de patientes avec radiothérapie était à risque plus élevé de récurrence que celles sans radiothérapie (stade cTNM plus élevé à l'inclusion, sans réponse complète à la CTNA notamment).

¹⁸ Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Synthèse Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.

Deux essais en cours pourront apporter des éléments de réponse plus robustes dans les années à venir :

- essai NSABP B-51/RTOG 1304 : dans le sous-groupe des patientes traitées par mastectomie, après réponse complète ganglionnaire à la CTNA (cN1 ypN0), randomisation selon radiothérapie pariétale + ganglionnaire *versus* pas de radiothérapie ;
- essai Alliance A011202 : dans le sous-groupe des patientes traitées par mastectomie, après absence de réponse complète ganglionnaire à la CTNA (cN1 ypN+), randomisation selon radiothérapie pariétale + ganglionnaire *versus* curage axillaire.

2.2. Résultats sur la récurrence locorégionale

2.2.1. PATIENTES EN REPONSE COMPLETE A LA CTNA AU NIVEAU GANGLIONNAIRE (YPN0) (TABLEAU 28)

Cinq études ont montré que la radiothérapie post-mastectomie (RTPM) n'avait pas d'impact sur la récurrence locorégionale à 5 ou 10 ans chez les patientes ypN0 après CTNA [MIYASHITA2019] (NP3) [LESCODAN2012, SHIM2014, CHO2019A, WANG2020] (NP4).

À l'inverse, l'étude Krug *et al.* a montré, en analyse multivariée, un bénéfice significatif de la RTPM sur le taux de récurrence locorégionale chez les patientes ypN0 après CTNA (n = 335 ; HR = 0,20 [IC95% = 0,06-0,62]). Ce bénéfice était particulièrement marqué chez les patientes cN+ avant CTNA et ypN0 après (n = 158 ; HR = 0,19 [IC95% = 0,04-0,97]). Il est cependant à noter que les données de cette étude ont été poolées à partir de celles de 3 essais visant à évaluer des traitements systémiques de CTNA ; ainsi, bien que recueillies prospectivement, les données sur la radiothérapie sont hétérogènes, d'autant plus que les recommandations pour la radiothérapie adjuvante différaient entre les essais [KRUG2019] (NP4).

Par ailleurs, chez les patientes ypN0 ayant un cancer de stade II ou III :

- L'étude de Le Scodan *et al.* n'a pas montré de bénéfice de la RTPM, non seulement chez les patientes ayant un cancer de stade II, mais aussi chez les patientes ayant un cancer de stade III [LESCODAN2012] (NP4).
- En accord avec le résultat de Le Scodan *et al.*, Wang *et al.* n'ont pas montré d'impact significatif de la RTPM sur la récurrence locorégionale chez les patientes atteintes de cancer de stade II [WANG2020] (NP4).
- L'étude de Huang *et al.* a en revanche montré, en analyse multivariée, un bénéfice significatif de la RTPM sur la survie sans récurrence locorégionale chez des patientes initialement cT1-4 N1-2 [HUANG2020] (NP4).
- Enfin, chez les patientes cN+ ypN0, l'étude de Cho *et al.* a mis en avant l'efficacité de la RTPM sur le taux de récurrence locorégionale à 5 ans spécifiquement pour les cancers de sous-type luminal (RE- ou RP-), mais pas pour les sous-types HER2 amplifié et triple négatifs. Il est à noter que dans cette étude le seul facteur significativement différent entre les groupes avec et sans RTPM était le cT initial avec une proportion significativement plus importante de tumeurs cT3-4 initiales dans le groupe RTPM chez les patientes avec une tumeur de sous-type luminal (cette différence n'était pas significative pour les autres sous-types) [CHO2019A] (NP4).

Tableau 28 : Récidive locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante et irradiation pariétale (+/-ganglionnaire) chez les patientes ypN0 après CTNA

Référence	Effectif et caractéristiques patientes	Caractéristiques RTPM	Récidive locorégionale à 5 ans
Population avec patientes cN+ initial			
CHO2019A (NP4)	n = 189 cT1-4 cN1-3 ypN0 après CTNA CA (91 %) ou GS (9 %)	n = 111 avec RTPM RT : paroi thoracique +/- ganglions (51,9%)	RTPM- vs RTPM+ : 95,1 % vs 87,6 % ; HR = 1,306 [0,424-4,023], p = 0,641 <u>sous-type luminal</u> : RTPM+ : 5,8 % vs RTMP- : 16,9 %, p = 0,046 (univarié) <u>sous-type HER2</u> : RTPM+ : 6,2 % vs RTMP- : 6,7 %, p = 0,930 (univarié) <u>sous-type triple négatif</u> : RTPM+ : 6,7 % vs RTMP- : 11,8 %, p = 0,750 (univarié)
HUANG2020 (NP4)	n = 490 cT1-4 N1-2 M0 ypN0 après CTNA CA pour toutes, CTA pour 81,7 %	n = 231 avec RTPM RT : paroi thoracique seule (1,3 %) ou paroi thoracique + ganglions susclaviculaires (87,2 %)	RTPM+ vs RTPM- : HR = 3,239 [1,080-9,713]
WANG2020 (NP4)	n = 142 cT1-2 N1, stade II ypN après CTNA CA pour toutes	n = 110 avec RTPM RT : paroi thoracique + ganglions sus claviculaires	RTPM- vs RTPM+ : NS
Population avec patientes stade II/III initial			
LESCODAN2012 (NP4)	n = 134 stade II/III ypN0 après CTNA	n = 78 avec RTPM RT : paroi thoracique + ganglions	HR RTPM+ vs RTPM- : 0,37 [0,09-1,61], p = 0,185 <u>Patientes stade II</u> : RTPM+ : 97,4 % vs RTMP- : 92,9 %, p = NS <u>Patientes stade III</u> : RTPM+ : 94,7 % vs RTMP- : 90,9 %, p = NS
SHIM2014 (NP4)	n = 151 cT1-4 cN0-2, stade II/III ypN0 après CTNA 93,4 % avec CA	n = 105 avec RTPM RT : paroi thoracique + ganglions sus claviculaires + axillaires +/- CMI (96,4 %)	HR RTPM- vs RTPM+ : 0,198 [0,290-1,340], p = 0,097
Autres populations			
MIYASHITA2019 (NP3)	n = 1 299 cT1-4 cN0-3 ypN0 après CTNA 92,6 % avec CA	n = 185 RT: paroi + ganglions sus et souclaviculaires + CMI pour 59,7 %	HR RTPM+ vs RTPM- : 0,86 [0,46-1,60], p = 0,62
KRUG2019 (NP4)	n = 335 cT1-4 N0-N+ ypN0 après CTNA	n = 241 avec RTPM RT : paroi thoracique (98,7 %) +/-ganglions (76,7 %)	HR RTPM+ vs RTPM- : 0,20 [0,06-0,62], p = 0,01

CA : curage axillaire ; CTA : chimiothérapie adjuvante ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; HR : hazard ratio ; RT : radiothérapie ; RTPM : radiothérapie post mastectomie.

2.2.2. PATIENTES SANS REPONSE COMPLETE A LA CTNA AU NIVEAU GANGLIONNAIRE (YPN+) (TABLEAU 29)

2.2.2.1 En cas de ypN+ sans précision

Dans l'analyse secondaire des données de l'essai ACOSOG Z1071, sur la base de 423 patientes ayant eu une CTNA suivie d'une mastectomie et d'un curage axillaire, 73 d'entre elles n'ayant pas reçu de RT ultérieure (sur avis médical – RT pariétale +/- ganglions sus-claviculaires et de la CMI ; la RT axillaire de l'aire ayant subi le curage axillaire était déconseillée), le risque de récurrence locorégionale était significativement augmenté chez les patientes sans RT par rapport à celles en ayant reçu une (HR = 4,84 [IC95% = 1,50-15,61]). Cette différence significative était retrouvée chez les patientes ypN+ (HR = 4,14 [IC95% = 1,15-14,92]) mais pas chez celles en réponse complète au niveau axillaire (trop peu d'événements pour réaliser une estimation statistique) [HAFFTY2019] (NP3).

En revanche, dans l'étude de Krug *et al.*, sur 464 patientes cT1-4 N0-1 avant CTNA et ypN+ après CTNA, la RTPM n'était pas associée à une diminution significative de risque de récurrence locorégionale [KRUG2019] (NP4).

2.2.2.2 En cas de ypN1

Dans une étude, il n'a pas été montré d'impact significatif de la RTPM chez les patientes ypN1 après CTNA, sur la récurrence locorégionale à 5 ans [MIYASHITA2019] (NP3). À l'inverse, l'étude de Huang *et al.* a montré, en analyse multivariée, un bénéfice significatif de la RTPM chez les patientes ypN1 [HUANG2020] (NP4).

Tableau 29 : Récurrence locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante et irradiation pariétale (+/- ganglionnaire) chez les patientes ypN1 après CTNA

Référence	Effectif et caractéristiques patientes	Caractéristiques RTPM	Récurrence locorégionale à 5 ans
MIYASHITA2019 (NP3)	n = 1 042 cT1-4 cN0-3 ypN1 après CTNA 92,6 % avec CA	n = 265 RT : paroi + ganglions sus et sous-claviculaires + CMI pour 59,7%	HR RTPM+ vs RTPM- : 0,83 [0,55-1,26], p = 0,39
HUANG2020 (NP4)	n = 567 cT1-4 cN1-2 ypN1 après CTNA CA pour toutes, CTA pour 81,7 %	n = 377 avec RTPM RT : paroi thoracique seule (1,3 %) ou paroi thoracique + ganglions sus-claviculaires (87,2 %)	RTPM+ vs RTPM- : HR = 2,781 [1,660-4,658]

CA : curage axillaire ; CTA : chimiothérapie adjuvante ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; HR : hazard ratio ; RT : radiothérapie ; RTPM : radiothérapie post mastectomie.

2.2.2.3 En cas de ypN2-3 (Tableau 30)

Les résultats sur les patientes ypN2-3 sont concordants, avec les études de Huang *et al.* et de Miyashita *et al.* ayant montré un impact significatif de la RTPM sur le taux de récurrence locorégionale à 10 et 5 ans [MIYASHITA2019] (NP3) [HUANG2020] (NP4).

Tableau 30 : Récurrence locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante et irradiation pariétale (+/- ganglionnaire) chez les patientes ypN2-3 après CTNA

Référence	n et caractéristiques patientes	Caractéristiques RTPM	Récurrence locorégionale à 5 ans
MIYASHITA2019 (NP3)	n = 885 cT1-4 cN0-3 ypN2-3 après CTNA 92,6 % avec CA	n=543 RT : paroi + ganglions sus et sous-claviculaires + CMI pour 59,7 %	HR RTPM+ vs RTPM- : 0,61 [0,45-0,82], p = 0,001
HUANG2020 (NP4)	n = 756 cT1-4 cN1-2 ypN2-3 après CTNA CA pour toutes, CTA pour 81,7 %	n = 656 avec RTPM RT : paroi thoracique seule (1,3 %) ou paroi thoracique + ganglions sus-claviculaires (87,2 %)	HR RTPM+ vs RTPM- : 3,049 [2,143-4,338]

CA : curage axillaire ; CTA : chimiothérapie adjuvante ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; HR : hazard ratio ; RT : radiothérapie ; RTPM : radiothérapie post mastectomie.

2.2.3. PATIENTES AVEC FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC

Dans une étude rétrospective centrée sur les patientes de stade I/II (cT1-2 N0-1), Wang *et al.* ont montré un impact significatif de l'irradiation post-mastectomie (pariétale et ganglionnaire) sur le risque de récurrence locorégionale à 5 ans uniquement chez les patientes à « risque élevé » selon le nomogramme réalisé à partir de leurs données (non réponse complète à la CTNA au niveau ganglionnaire, grade histologique initial élevé et invasion lymphovasculaire), avec un risque diminué de moitié chez les patientes ayant bénéficié d'une RTPM (21,8 % *versus* 42,2 % chez les patientes sans RTPM, p = 0,031) [WANG2018] (NP4). Dans cette étude, 76 % des 217 patientes avaient initialement un envahissement ganglionnaire attesté cliniquement et la proportion de celles qui ne présentaient plus de reliquat au niveau ganglionnaire en post-CTNA (ypN0) était relativement faible (27 %), mais ces valeurs étaient significativement différentes entre le groupe des patientes irradiées (n = 128 ; 82,8 % cN1 et 12,5 % ypN0) et celui des patientes non irradiées (n = 89 ; 65,2 % cN1 et 47,2 % ypN0).

L'étude de Krug *et al.* a montré une diminution significative du taux de récurrence locorégionale avec l'utilisation de la RTPM chez les patientes ayant un cancer classé cT3-T4 au moment du diagnostic (12,2 % et 24,9 % respectivement, $p = 0,04$). Cette différence n'était pas observée chez les patientes cT1-2 au diagnostic [KRUG2019] (NP4).

Enfin, Chen *et al.* ont montré un bénéfice significatif de la RTPM sur la récurrence locorégionale à 5 ans chez des patientes ayant un cancer de stade II/III de type triple négatif (52,2 % sans RTPM *versus* 18,3 % avec RTPM ; HR = 3,97 [IC95% = 1,69-9,30]). Par ailleurs, le seul autre facteur associé à la récurrence locorégionale était l'invasion lymphovasculaire. L'étude incluait 104 patientes dont 27,9 % sans envahissement ganglionnaire (ypN0) après CTNA et avec une majorité de patientes sans réponse complète au niveau mammaire et axillaire (95,2 % des patientes). La RTPM était administrée à la discrétion du médecin ($n = 79$ patientes avec RTPM) et, le cas échéant, a concerné pour la majorité des patientes la paroi et les ganglions sus-claviculaires et de la chaîne mammaire interne (81 % des patientes avec RTPM). L'irradiation des ganglions axillaires n'était en revanche pas proposée. Dans cette étude observationnelle, la RTPM a plus souvent été administrée aux patientes avec un cancer de stade cT3-4 et cN+ avant CTNA [CHEN2018] (NP4).

2.3. Résultats sur la survie globale et sans récurrence

2.3.1. PATIENTES EN REPONSE COMPLETE A LA CTNA AU NIVEAU GANGLIONNAIRE (YPN0) (TABLEAU 31)

2.3.1.1 Survie globale

Onze études ont montré que la radiothérapie post-mastectomie n'avait pas d'impact sur la survie globale à 5 ans ou à 10 ans chez les patientes ne présentant plus de résidu tumoral ganglionnaire à l'issue de la chimiothérapie néoadjuvante (ypN0) [FAYANJU2020, HAFETY2019, HAQUE2021, KANTOR2017, MIYASHITA2019] (NP3) [LESCODAN2012, SHIM2014, LIU2016, HUANG2020, CHO2019A, WANG2020] (NP4).

Parmi ces études, une seule présentait des résultats de l'impact de l'irradiation pariétale seule, comparée à l'abstention totale d'irradiation [FAYANJU2020] (NP3). Parmi les 7 499 patientes issues de la cohorte de la National Cancer Database américaine (NCDB) cN1 avant CTNA, ypN0 après CTNA et ayant eu une mastectomie, 17,5 % ont bénéficié d'une irradiation pariétale seule et 40,1 % n'avaient pas été irradiées ; le restant des patientes a eu une irradiation pariétale et ganglionnaire (42,4%). Cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice significatif sur la survie de l'irradiation pariétale seule pour les patientes en réponse complète au niveau ganglionnaire après CTNA (HR irradiation pariétale seule *versus* pas d'irradiation : 0,82 [IC95% = 0,59-1,14]), ni de l'irradiation pariétale + ganglionnaire (HR RTPM *versus* pas d'irradiation : 1,01 [IC95% = 0,79-1,29]).

À l'inverse, une étude sur base de données incluant 10 283 patientes ayant eu une mastectomie a montré une amélioration significative de la survie globale avec la RTPM [RUSTHOVEN2016] (NP3). En analyse multivariée, les patientes ayant bénéficié d'irradiation post-mastectomie (paroi thoracique +/- ganglions) avaient une mortalité diminuée de 30 % par rapport à celles non irradiées (HR = 0,729 [IC95% = 0,566-0,939]).

Par ailleurs, la RTPM semble être bénéfique chez les patientes à risque de mauvais pronostic, bien que sans résidu ganglionnaire après CTNA. Ainsi, dans l'étude de Liu *et al.* sur les données de la NCDB américaine, après appariement des patientes sur score de propension, la survie globale à 5 ans était significativement améliorée après RTPM chez les patientes atteintes d'un cancer de stade IIIB/IIIC ou classé cT3-T4 au moment du diagnostic ou celles présentant un reliquat tumoral mammaire après CTNA (ypT1-T2), mais pas chez les patientes atteintes de cancer de stade II ou IIIA ou classé pT0-Tis [LIU2016] (NP4).

De même, l'étude de Wang *et al.* n'a pas montré d'impact significatif de la RTPM sur la survie globale chez les patients de stade II [WANG2020] (NP4), tout comme Le Scodan *et al.* sur la survie à 5 ans chez les patients atteints de cancer de stade III [LESCODAN2012] (NP4).

2.3.1.2 Survie sans récurrence

Les résultats sur la survie sans récurrence sont à peu près similaires à ceux sur la survie globale. En effet, cinq études n'ont pas mis en évidence d'effet de la RTPM sur la survie sans récurrence [HAFETY2019] (NP3) [LESCODAN2012,

SHIM2014, HUANG2020, CHO2019A] (NP4). De même Miyashita *et al.* n'ont pas mis en évidence d'effet de la RTPM sur la survie sans récurrence à distance [MIYASHITA2019] (NP3).

Seule l'étude de Wang *et al.* a mis en évidence, sur un faible effectif, un effet bénéfique de la RTPM sur la survie sans récurrence [WANG2020] (NP4).

Tableau 31 : Survie globale à 5 ans après CTNA et irradiation pariétale (+/- ganglionnaire) chez les patientes ypN0

Référence	Effectif et caractéristiques	Caractéristiques RTPM	Survie globale à 5 ans
Population avec patientes cN+ initial			
FAYANJU2020 (NP3)	n = 7 499 cT1-T3 cN1 ypN0 après CTNA	n = 4 493 avec RTPM RT : paroi thoracique seule (17,5 %) ou paroi thoracique + ganglions (42,4 %)	<u>RT paroi thoracique seule</u> : HR RTPM+ vs RTPM- : 0,82 [0,59-1,14], p = 0,24 <u>RT paroi thoracique + ganglions</u> : HR RTPM+ & RTG vs RTPM- : 1,01 [0,79-1,29], p = 0,94
HAFETY2019 (NP3)	n = 155 cT0-4 cN1-2 ypN0 après CTNA	n = 119 RT : paroi thoracique +/- ganglions sus-claviculaires et de la CMI	HR RTPM- vs RTPM+ : 1,50 [0,52-4,37], p = 0,45 <u>survie sans récurrence</u> : HR RTPM- vs RTPM+ : 1,46 [0,50-4,34], p = 0,49
HAQUE2021 (NP3)	n = 14 690 cT1-4 cN1-3 ypN0 après CTNA	69% avec RTPM RT non précisée	<u>A 10 ans</u> : <u>Patients CT1-4 cN1-3 ypN0</u> : RTPM+ : 78,6% vs RTPM- : 76,3%, p = 0,412 <u>Patients cT1-3 cN1 ypN0</u> : RTPM+ : 82,6% vs RTPM- : 80,0%, p = 0,250 <u>Patients cT4 ou cN2-3 ypN0</u> : RTPM+ : 73,4% vs RTPM- : 66,1%, p = 0,001
KANTOR2017 (NP3)	n = 1 937 cT1-T4 N1-2 ypN0 après CTNA	76,1 % avec RTPM RT : paroi thoracique +/- ganglions	<u>Patients cN1 ypN0</u> : RTPM+ : 87,3 % vs RTPM- : 86,0 %, p = 0,429 <u>Patients cN2 ypN0</u> : RTPM+ : 92,9% vs RTPM- : 90,1 %, p = 0,206 HR RTPM+ vs RTPM- : 0,820 [0,630-1,068], p = 0,141 <u>Patients stade II</u> : RTPM+ : 86,0 % vs RTPM- : 80,7 %, p = 0,236 <u>Patients stade IIIA</u> : RTPM+ : 51,9 % vs RTPM- : 53,1 %, p = 0,687
LIU2016 (NP3)	n = 1 560 stade II/III, cN+ ypN0 après CTNA	n = 903 avec RTPM RT : paroi thoracique + ganglions	<u>Patients stade IIIB/IIIC</u> : RTPM+ : 80,4 % vs RTPM- : 71,6 %, p = 0,046 <u>Patients cT1-T2</u> : RTPM+ : 85,5 % vs RTPM- : 85,1 %, p = 0,420 <u>Patients cT3-T4</u> : RTPM+ : 81,7 % vs RTPM- : 76,9 %, p = 0,049 <u>Patients yT0-Tis</u> : RTPM+ : 86,0 % vs RTPM- : 91,2 %, p = 0,645 <u>Patients ypT1-T2</u> : RTPM+ : 84,6 % vs RTPM- : 78,0 %, p = 0,032
RUSTHOVEN2016 (NP3)	n = 3 040 cT1-T3 cN1 ypN0 après CTNA	n = 1 962 avec RTPM RT : paroi thoracique +/- ganglions	HR RTPM+ vs RTPM- : 0,729 [0,566-0,939], p = 0,015
CHO2019A (NP4)	n = 189 cT1-4 cN1-3 ypN0 après CTNA	n = 111 avec RTPM RT : paroi thoracique +/- ganglions (51,9 %)	RTPM+ : 89,6 % vs RTPM- : 88,9 %, NS <u>Survie sans récurrence</u> : RTPM+ : 76,9% vs RTPM- : 77,5 %, NS
HUANG2020 (NP4)	n = 490 cT1-4 N1-2 M0 ypN0 après CTNA CA pour toutes, CTA pour 81,7 %	n = 231 avec RTPM RT : paroi thoracique seule (1,3 %) ou paroi thoracique + ganglions susclaviculaires (87,2 %)	HR RTPM+ vs RTPM- : 0,731 [0,635-1,465] <u>Survie sans récurrence</u> : HR RTPM- vs RTPM+ : 1,217 [0,737-2,009]
Population avec patientes stade II/III initial			
LESCODAN2012 (NP4)	n = 134 stade II/III ypN0 après CTNA	n = 78 avec RTPM RT : paroi thoracique + ganglions	HR PRTM+ vs PRTM- : 2,06 [0,71-6,00], p = 0,183 <u>Patientes stade II</u> : RTPM+ : 89,7 % vs RTPM- : 92,9 %, p = NS <u>Patientes stade III</u> : RTPM+ : 86,7 % vs RTPM- : 100 %, p = NS <u>Survie sans récurrence</u> : HR RTPM+ vs RTPM- : 1,51 [0,67-3,38], p = 0,183

Référence	Effectif et caractéristiques	Caractéristiques RTPM	Survie globale à 5 ans
SHIM2014 (NP4)	n = 151 cT1-4 cN0-2, stade II/III ypN0 après CTNA 93,4 % avec CA	n = 105 avec RTPM RT : paroi thoracique + ganglions sus claviculaires + axillaires +/- CMI (96,4 %)	HR RTPM- vs RTPM : 0,789 [0,231-2,697], p=0,705 <u>Survie sans récurrence</u> : HR RTPM- vs RTPM : 0,647 [0,236-1,772], p=0,397
WANG2020 (NP4)	n = 142 cT1-2 cN1, stade II ypN après CTNA CA pour toutes	n = 110 avec RTPM RT : paroi thoracique + ganglions sus claviculaires	RTPM- vs RTPM+ : NS Survie sans récurrence : HR RTPM+ vs RTPM- : 1,411 [0,175-0,968], p = 0,042

Autres populations

MIYASHITA2019 (NP3)	n = 1 299 cT1-4 cN0-3 ypN0 après CTNA 92,6 % avec CA	n = 185 RT : paroi + ganglions sus et sous claviculaires + CMI pour 59,7 %	HR RTPM+ vs RTPM- : 1,33 [0,84-2,09], p = 0,22 <u>Survie sans récurrence à distance</u> : HR RTPM+ vs RTPM- : 1,10 [0,72-1,67], p = 0,67
---------------------	---	---	---

CA : curage axillaire ; CTA : chimiothérapie adjuvante ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; HR : hazard ratio ; RT : radiothérapie ; RTPM : radiothérapie post mastectomie.

2.3.2. PATIENTES SANS REPONSE COMPLETE A LA CTNA AU NIVEAU GANGLIONNAIRE (ypN+)

2.3.2.1 En cas de ypN+ sans précision

Dans l'analyse secondaire des données de l'essai ACOSOG Z1071, chez les patientes ypN+, Haffty *et al.* n'ont pas mis en évidence de différence significative de survie globale ou sans récurrence à 5 ans entre les patientes ayant reçu une RTPM ou non [HAFFTY2019] (NP3).

2.3.2.2 En cas de ypN1 (Tableau 32)

Trois études ont montré que la radiothérapie post-mastectomie n'avait pas d'impact sur la survie globale chez les patientes ypN1 après CTNA [FAYANJU2020, MIYASHITA2019] (NP3) [HUANG2020] (NP4). Deux d'entre elles ont montré les mêmes résultats sur la survie sans récurrence [HUANG2020] (NP4) ou sur la survie sans récurrence à distance [MIYASHITA2019] (NP3).

En particulier, l'étude de Fayanju *et al.* sur les données du NCDB a montré que pour les patientes cN1 avec CTNA et toujours ypTN1 après CTNA, la survie globale n'était pas améliorée avec l'irradiation pariétale seule, comparée à l'omission de radiothérapie (HR = 0,92, [IC95% = 0,73-1,15]). En revanche, dans cette même étude, lorsque l'irradiation ganglionnaire était ajoutée à l'irradiation pariétale, la survie globale des patientes était améliorée, comparée à celles n'ayant bénéficié d'aucune irradiation (HR = 0,83 [IC95% = 0,69-0,99]) [FAYANJU2020] (NP3).

À l'inverse, Huang *et al.* ont montré une augmentation significative de la survie sans récurrence chez les patientes avec RTPM versus celles sans RTPM [HUANG2020] (NP4).

Tableau 32 : Survie globale à 5 ans après CTNA et irradiation pariétale (+/- ganglionnaire) chez les patientes ypN1

Référence	Effectif et caractéristiques	Caractéristiques RTPM	Survie globale à 5 ans
FAYANJU2020 (NP3)	n = 9 036 cT1-T3 cN1 ypN1 après CTNA	n = 6 671 avec RTPM RT : paroi thoracique seule (18,8 %) ou paroi thoracique + ganglions (55,0 %)	<u>RT paroi thoracique seule</u> : HR PMRT+ vs PMRT- : 0,92 [0,73-1,15], p = 0,46 <u>RT paroi thoracique + ganglions</u> : HR PMRT+ & RTG : 0,83 [0,69-0,99], p = 0,04

MIYASHITA2019 (NP3)	n = 1 042 cT1-4 cN0-3 ypN1 après CTNA 92,6 % avec CA	n = 265 RT : paroi + ganglions sus et sous claviculaires + CMI pour 59,7 %	HR RTPM+ vs RTPM- : 0,88 [0,60-1,29], p = 0,51 <u>Survie sans récidive à distance</u> : HR RTPM+ vs RTPM- : 1,03 [0,75-1,41], p = 0,86
RUSTHOVEN2016 (NP3)	n = 4 504 cT1-T3 cN1 ypN0 après CTNA	n = 3 186 avec RTPM RT : paroi thoracique +/- ganglions	HR RTPM- vs RTPM+ : 0,835 [0,713-0,978], p = 0,026
HUANG2020 (NP4)	n = 567 cT1-4 cN1-2 ypN1 après CTNA CA pour toutes, CTA pour 81,7 %	n = 377 avec RTPM RT : paroi thoracique seule (1,3 %) ou paroi thoracique + ganglions susclaviculaires (87,2 %)	HR RTPM+ vs RTPM- : 1,209 [0,753-1,943] <u>Survie sans récidive</u> : HR RTPM+ vs RTPM- : 1,705 [1,228-2,369]

CA : curage axillaire ; CTA : chimiothérapie adjuvante ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; HR : hazard ratio ; RT : radiothérapie ; RTPM : radiothérapie post mastectomie.

2.3.2.3 En cas de ypN2-3 (Tableau 33)

Concernant les patientes classées ypN2-N3 après CTNA, trois études ont montré un bénéfice significatif de la RTPM sur la survie globale, la survie sans récidive et la survie sans récidive à distance [MIYASHITA2019, RUSTHOVEN2016] (NP3) [HUANG2020] (NP4).

Tableau 33 : Survie globale à 5 ans après CTNA et irradiation pariétale (+/- ganglionnaire) chez les patientes ypN2-3

Référence	n et caractéristiques	Caractéristiques RTPM	Survie globale à 5 ans
MIYASHITA2019 (NP3)	n = 885 cT1-4 cN0-3 ypN2-3 après CTNA 92,6 % avec CA	n = 543 avec RTPM RT : paroi + ganglions sus et sous claviculaires + CMI pour 59,7 %	HR RTPM+ vs RTPM- : 0,69 [0,53-0,89], p = 0,004 <u>Survie sans récidive à distance</u> : HR RTPM+ vs RTPM- : 0,84 [0,66-1,08], p = 0,17
RUSTHOVEN2016 (NP3)	n = 2 739 cT1-T3 cN1 ypN0 après CTNA	n = 2 238 avec RTPM RT : paroi thoracique +/- ganglions	HR RTPM- vs RTPM+ : 0,678 [0,574-0,800], p < 0,001
HUANG2020 (NP4)	n = 756 cT1-4 cN1-2 ypN2-3 après CTNA CA pour toutes, CTA pour 81,7 %	n = 656 avec RTPM RT : paroi thoracique seule (1,3 %) ou paroi thoracique + ganglions susclaviculaires (87,2 %)	HR RTPM+ vs RTPM- : 1,658 [1,275-2,156] <u>survie sans récidive</u> : HR RTPM+ vs RTPM- : 1,734 [1,270-2,368]

CA : curage axillaire ; CTA : chimiothérapie adjuvante ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; HR : hazard ratio ; RT : radiothérapie ; RTPM : radiothérapie post mastectomie.

2.3.3. PATIENTES YPN+ AVEC FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC

Une étude sur base de données, incluant 6 384 patientes cN1 ou cN2 à l'inclusion et ypN+ après CTNA, a montré que la survie globale était améliorée avec la RTPM chez les patientes ypN+ présentant des facteurs de risque de mauvais pronostic (cT3-T4 initial, grade 3 au diagnostic, tumeur RP-/RE-, et/ou ypT+ (par rapport à ypT0) après CTNA) [KANTOR2017] (NP3).

De même, l'étude d'Almahariq *et al.*, incluant 1 858 patientes cT3 N0, et ypT0-3 N0-1 après CTNA, a montré un bénéfice significatif de la RTPM (n = 1 138) spécifiquement chez les patients ypT2-3N+ après CTNA [ALMAHARIQ2020] (NP3). Il s'agissait d'une analyse des données de la NCBd américaine, dont les limites comportent notamment un temps de suivi relativement faible (46 et 44 mois avec et sans PMRT respectivement) et une absence de définition des schémas d'irradiation.

Enfin, de même que pour le contrôle locorégional, l'étude de Wang *et al.* a montré une diminution significative de la mortalité dans le groupe des patientes à « risque élevé » [WANG2018] (NP4).

3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Il est rappelé que le bénéfice spécifique de l'irradiation pariétale est difficile à évaluer car celle-ci est le plus souvent associée à une irradiation ganglionnaire concomitante dans les études présentées.

3.1. Résultats sur la récurrence locorégionale

Dans cinq études sur six, la radiothérapie post mastectomie ne semble pas avoir d'impact sur le contrôle locorégional des patientes ypN0, y compris celles étant cN+ avant la chimiothérapie néoadjuvante (NP3). Néanmoins, chez les patientes avec facteurs de mauvais pronostic (cancer cT3-4 ; de stade II/III de type triple négatif), l'irradiation post-mastectomie semble associée à une diminution du taux de récurrence locorégionale (NP4).

En revanche, la RTPM a un effet bénéfique chez les patientes ypN+ (NP3). Cet effet semble plus marqué pour les patientes ypN2-3 (NP3), alors que les résultats sont discordants chez les patientes ypN1.

3.2. Résultats sur la survie

La radiothérapie post mastectomie n'apporte pas de bénéfice en termes de survie globale et survie sans récurrence chez les patientes ypN0 (NP3). Néanmoins, chez les patientes à haut risque de récurrence, l'irradiation post-mastectomie est associée à un bénéfice de survie, même en cas d'absence de résidu ganglionnaire après CTNA (cT3-4, grade 3, ypT+) (NP4).

Chez les patientes sans réponse complète à la chimiothérapie néoadjuvante au niveau ganglionnaire, le bénéfice n'apparaît que chez les patientes ypN2-3 (NP3). Pour les patientes ypN1, les données de la littérature ne permettent pas de conclure.

4. RECOMMANDATIONS

ypN0

Chez les patientes ypN0 après la chimiothérapie néoadjuvante, les indications d'irradiation pariétale se basent sur le stade clinique pré-chimiothérapie, en l'absence de données précises permettant de modifier les indications de radiothérapie en fonction de la réponse. En pratique, l'irradiation pariétale est recommandée chez les patientes qui étaient cT3-T4 ou cN1, et peut être discutée au cas par cas chez certaines patientes cT2 mauvaises répondeuses à la CTNA et en tenant compte des facteurs histopronostiques défavorables (cf Question 19) (**Avis d'experts**).

ypN+

Chez les patientes ypN+ après la chimiothérapie néoadjuvante, l'irradiation pariétale est recommandée (**Grade C**).

QUESTION 27 : QUELLE EST LA PLACE DE L'IRRADIATION GANGLIONNAIRE APRES CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE ET CHIRURGIE ?

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Taux de récurrence, survie en fonction du type de chirurgie	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Après chirurgie conservatrice	5	[CHO2018] [DAVEAU2010] [HAFETY2019] [NOH2014] [RUSTHOVEN2016]
Après mastectomie	4	[DIAZ2014] [LUO2019] [RUSTHOVEN2016] [WRIGHT2013]
Indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice	4	[BAE2012] [KIM2015] [KIM2019] [STECKLEIN2018]

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

2.1. En préambule

Dans le cadre d'une chirurgie première, et après curage axillaire, l'irradiation ganglionnaire, notamment de la région sus-claviculaire +/- de la chaîne mammaire interne (CMI), est recommandée en cas d'atteinte ganglionnaire pN+ (cf. Question 20). Chez des patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, les recommandations françaises actuelles (recommandations INCa de 2012¹⁹) préconisent également l'irradiation ganglionnaire (sans précision des aires ganglionnaires) en cas de non-réponse complète ganglionnaire à la chimiothérapie (ypN+). En revanche, ces recommandations ne se positionnaient pas, par manque de littérature, en cas de réponse complète ganglionnaire à la CTNA (ypN0).

Une recherche de la littérature a donc été menée afin de faire le point sur l'état des connaissances. La question de la pertinence de l'irradiation ganglionnaire se pose notamment pour les patientes ayant un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic (cN+), mais n'en ayant plus après CTNA (pN0).

La totalité des références citées sont des études observationnelles. De ce fait, dans la majorité des populations étudiées, le groupe de patientes avec radiothérapie était à risque plus élevé de récurrence que celles sans radiothérapie (stade cTNM plus élevé à l'inclusion, sans réponse complète à la CTNA notamment). Par ailleurs, les effectifs sont souvent faibles et plusieurs études ne présentent que des analyses non ajustées, qui sont donc à interpréter avec précaution. Elles sont néanmoins présentées ici, compte tenu de la relative pauvreté de la littérature. Le détail des études présentées dans cette question est disponible dans le Tableau 71.

Deux essais en cours pourront apporter des éléments de réponse plus robustes dans les années à venir :

- essai NSABP B-51/RTOG 1304 : cet essai clinique de phase III évalue le bénéfice de la radiothérapie ganglionnaire chez des patientes cT1-T3, avec un envahissement ganglionnaire prouvé histologiquement mais sans métastase (M0), qui ont atteint une réponse pathologique complète au niveau ganglionnaire après CTNA (ypN0). Le critère de jugement principal est le délai avant récurrence. Les patientes sont randomisées dans deux bras : sans radiothérapie ganglionnaire (uniquement une irradiation du sein en cas de chirurgie conservatrice, pas de radiothérapie pariétale après mastectomie) et irradiation des aires ganglionnaires, en plus du sein ou de la paroi après mastectomie ;
- essai Alliance A011202 : dans cet essai clinique de phase III, les patientes cT1-T3 N1 M0 bénéficient d'une CTNA et d'une chirurgie conservatrice ou mastectomie. La technique du ganglion sentinelle est systématiquement réalisée. En cas de GS positif, les patientes sont randomisées en deux bras : curage axillaire + irradiation ganglionnaire et irradiation ganglionnaire, sans curage.

¹⁹ Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Synthèse Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.

Par ailleurs, le groupe de travail souhaite mentionner qu'une méta-analyse a analysé l'impact de la CTNA sur la récurrence locale et la survie et les a comparées avec celles après chimiothérapie adjuvante. Elle a compilé les résultats de 10 essais randomisés pour un total de 4756 femmes avec un cancer du sein opérable, incluses entre 1983 et 2002. 2387 patientes ont bénéficié d'une CTNA, et parmi les 1947 patientes avec des informations disponibles sur la réponse tumorale, 28% ont eu une réponse complète et 41% une réponse partielle. D'après cette étude, le taux de récurrence locale à 15 ans était significativement augmenté avec la CTNA, de 21,4% vs 15,9% avec la CT adjuvante (RR = 1,37 [1,17-1,61], $p = 0,0001$). Cette augmentation persistait lorsque n'ont été pris en compte que les essais pour lesquels la chirurgie était réalisée quelle que soit la réponse à la CTNA (à 10 ans 15,1% vs 11,9%, $p = 0,01$). En revanche, il n'y avait pas de différence significative à 15 ans entre la CTNA et la CT adjuvante sur le taux de récurrence à distance, le taux de décès dû au cancer du sein et le taux de décès toutes causes confondues. Il est à noter que ces résultats n'étaient pas distingués selon le type de chirurgie reçue par la patiente (mastectomie ou CCS), et que les données sur l'administration de radiothérapie ou non n'étaient pas connues [EBCTG2018] (NP2).

2.2. Taux de récurrence, survie en fonction du type de chirurgie

2.2.1. APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE

Il est à noter que la majorité des patientes incluses dans les études ont eu un curage axillaire.

2.2.1.1 Dans le cas ypN0 / pCR après CTNA (Tableau 34)

D'après l'étude de Haffty *et al.*, dont les données sont issues de l'essai ACOSOG Z1071 et qui a notamment inclus 127 patientes cN+ ayant eu une chirurgie conservatrice et un curage axillaire après CTNA et ayant atteint la réponse complète au niveau axillaire, l'irradiation ganglionnaire n'a pas impacté de manière significative, en analyse univariée, le taux de récurrence locorégionale, la survie sans récurrence, la survie globale ($p = 0,51$; $p = 0,98$; $p = 0,83$ respectivement) [HAFFTY2019] (NP3). Dans cette étude, l'irradiation post chirurgie conservatrice consistait en une irradiation mammaire avec surimpression du lit tumoral associée éventuellement, sur avis du médecin, à une irradiation ganglionnaire (majoritaire ganglions sus-claviculaires, parfois ganglions de la CMI ; l'irradiation de la zone axillaire n'était pas recommandée).

Ceci est en adéquation avec les résultats de l'étude de Rusthoven *et al.* portant, notamment, sur 2 070 patientes cN+ initial, ypN0 après CTNA ayant eu une chirurgie conservatrice, qui ont montré l'absence d'impact significatif de l'irradiation ganglionnaire sur la survie globale à 5 ans [RUSTHOVEN2016] (NP3).

L'étude rétrospective Daveau *et al.* a également montré une absence d'effet significatif de l'irradiation ganglionnaire (essentiellement sus-claviculaire) sur la survie sans récurrence et la survie globale en analyse multivariée. Cette absence de différence significative restait vraie dans les sous-groupes cN0 pN0 et cN1-2 pN0 (analyse univariée) [DAVEAU2010] (NP4).

De même, les études rétrospectives Cho *et al.* et Noh *et al.* portant sur des patientes cN+ ypN0 après CTNA ont mis en évidence une absence d'effet significatif de l'irradiation ganglionnaire sur la survie sans récurrence locorégionale à 5 ans ($p = 0,310$; $p = 0,758$), la survie sans récurrence à 5 ans ($p = 0,164$; $p = 0,6782$) et la survie globale à 5 ans ($p = 0,111$; $p = 0,4279$) [CHO2018, NOH2014] (NP4).

Par ailleurs, l'étude Cho *et al.* est l'unique étude ayant analysé les résultats pour le sous-groupe de patientes cN+ ypN0 après CTNA et ayant eu une exérèse du ganglion sentinelle sans curage complémentaire - donc *a priori* GS négatif : elle n'a pas montré, en analyse univariée, d'effet significatif de l'irradiation ganglionnaire (majoritairement sus-claviculaire +/- CMI) sur la récurrence locorégionale ($p = 0,732$) et sur la survie sans récurrence ($p = 0,382$) [CHO2018] (NP4).

Enfin, cette même étude a apporté des précisions sur l'impact de l'irradiation ganglionnaire en fonction du sous type moléculaire – toujours chez les patients cN+ pN0 après CTNA : pour chacun des sous-groupes considérés (luminal, HER2, triple négatif), l'irradiation ganglionnaire (majoritairement sus-claviculaire) n'était pas associée à un bénéfice sur la survie sans récurrence locorégionale (respectivement $p = 0,789$; $p = 0,968$; $p = 0,252$) ainsi que sur la survie sans récurrence (respectivement $p = 0,286$; $p = 0,282$; $p = 0,424$) [CHO2018] (NP4).

Tableau 34 : Survie après irradiation ganglionnaire versus sans irradiation ganglionnaire chez des patientes ypN0 après chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie conservatrice

Référence	Effectif et caractéristiques	Survie sans récurrence locorégionale à 5 ans	Survie sans récurrence à 5 ans	Survie globale à 5 ans
HAFFTY2019 (NP3)	n=127 cT0-4N1-2 ypN0 après CTNA	HR=1,66 [0,37-7,40] p=0,51 (univarié)	HR=0,98 [0,26-3,65] p=0,98 (univarié)	HR=0,88 [0,28-2,77] p=0,83 (univarié)
RUSTHOVEN2016 (NP3)	n=2070 cT1-3 cN1 pN0 après CTNA	-	-	HR=0,969 [0,699-1,344] p=0,851 (multivarié)
CHO2018 (NP4)	n=261 cN+ ypN0 après CTNA	HR=0,310 [0,148-1,833] p=0,310 (multivarié)	HR=0,561 [0,249-1,264] p=0,164 (multivarié)	HR=0,350 [0,096-1,272] p=0,111 (multivarié)
	- RT mammaire + surimpression du lit tumoral dans 89,3%	groupe GS seul : p=0,732	groupe GS seul : p=0,382	
	- GS seul (18,4%) / curage axillaire (81,6%)	groupe curage axillaire : p=0,368	groupe curage axillaire : p=0,460	
	- RT ganglionnaire (39,1%) : sus-claviculaire, et pour 7,7% (des 39,1%) CMI en plus de sus-claviculaire	groupe Luminal : p=0,789 groupe HER2 : p=0,968 groupe triple négatif : p=0,252	groupe Luminal : p=0,286 groupe HER2 : p=0,282 groupe triple négatif : p=0,424	
DAVEAU2010 (NP4)	n=248 stade II-III ypN0 après CTNA - RT sein seul (36,3%) / RT sein + ganglions (63,7%) ; surimpression du lit tumoral à 25% des patientes - Parmi RT sein + ganglions : RT sus-claviculaire (94,3%) : parmi ceux-ci : 26,8% ont eu aussi une RT de la CMI ; 13,4% ont eu aussi l'irradiation des ganglions axillaires	-	HR= 1,18 [0,64-2,15]	HR=1,19 [0,48-2,94]
NOH2014 (NP4)	n=260 stade II-III, cN+ > 96% ypN0 (100%) après CTNA	HR=1,187 [0,399-3,531] p=0,7580	HR=1,178 [0,543-2,560] p=0,6782	HR=1,670 [0,470-5,931] p=0,4279

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; GS : ganglion sentinelle ; HR : hazard ratio ; RT : radiothérapie

2.2.1.2 Dans le cas ypN+ / absence de pCR après CTNA

Les deux études Haffty *et al.* et Rusthoven *et al.* ont montré que chez des patientes ypN+ ou n'ayant pas atteint la réponse complète au niveau axillaire après CTNA, l'irradiation ganglionnaire en plus de l'irradiation du sein n'impactait pas significativement la survie globale (p = 0,35 et p = 0,7 respectivement). L'étude d'Haffty *et al.* a, en outre, montré qu'elle n'impactait pas non plus la récurrence locorégionale (p = 0,44) et la survie sans récurrence (p = 0,72) [HAFFTY2019, RUSTHOVEN2016] (NP3).

2.2.2. APRES MASTECTOMIE**2.2.2.1 En général**

Bien que, pour le groupe des patientes ayant eu une mastectomie, l'objectif premier de l'étude Rusthoven *et al.* était l'évaluation de la radiothérapie (paroi thoracique +/- ganglions) par rapport à l'absence de radiothérapie post mastectomie, sur la survie, une analyse sur le sous-groupe des patientes avec mastectomie et radiothérapie n'a pas mis en évidence de bénéfice significatif de l'ajout de l'irradiation ganglionnaire à celle de la paroi thoracique sur le taux de survie globale à 5 ans (HR RT paroi + ganglions vs RT paroi seule = 1,113 [IC95% = 0,794-1,559] pour le groupe ypN0, 1,000 [IC95% = 0,879-1,138] pour le groupe ypN+) [RUSTHOVEN2016] (NP3).

2.2.2.2 Irradiation sus-claviculaire

Concernant l'irradiation sus-claviculaire chez les patientes ayant eu une mastectomie, il est à noter que les seules études disponibles comprennent un curage axillaire pour la grande majorité des patientes (100 % et 98 % dans les deux études citées ci-dessous).

Chez des patientes ayant eu une mastectomie, l'omission de l'irradiation sus-claviculaire était associée significativement à un taux de récurrence locorégionale plus élevé en analyse multivariée ($p = 0,024$ Wright *et al.*), mais pas en analyse univariée ($p = 0,83$ Wright *et al.* ; $p = 0,5$ Diaz *et al.*) [DIAZ2014, WRIGHT2013] (NP4).

De plus, l'irradiation sus-claviculaire n'était pas significativement associée à l'apparition de métastases à distance ($p = 0,36$, en multivariée), à la survie globale et à la survie sans récurrence (non significatif en univariée) [WRIGHT2013] (NP4).

L'étude rétrospective de Diaz *et al.* a porté sur 116 patientes avec un cancer de stade IIB ayant reçu une CTNA avant mastectomie avec curage axillaire. 87,1 % ont reçu une radiothérapie ($n = 101$), parmi lesquelles 67,7 % ont reçu une irradiation pariétale et des ganglions sus-claviculaires et 32,3 % uniquement une irradiation pariétale. Les analyses de cette étude portent donc sur de faibles effectifs, qui n'ont pas permis de réaliser des analyses multivariées. Par ailleurs, aucune information n'est donnée sur l'effet de la RT selon la réponse à la CTNA [DIAZ2014] (NP4).

2.2.2.3 Irradiation de la chaîne mammaire interne

Concernant l'irradiation de la CMI chez les patientes ayant eu une mastectomie, il est à noter que la seule étude disponible comprend un curage axillaire pour 99 % des patientes.

L'étude rétrospective Luo *et al.* incluant 497 patientes, dont 94,6 % ayant eu une mastectomie, a montré, en analyse multivariée et application d'un score de propension pour prendre en compte les différences en termes de caractéristiques cliniques entre les groupes avec et sans irradiation de la CMI ($n = 236$ et 261 respectivement), que l'irradiation de la CMI améliorait significativement la survie sans récurrence ($p = 0,014$) ainsi que la survie globale ($p = 0,047$ - limite de significativité) [LUO2019] (NP4).

2.3. Taux de récurrence, survie indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice

Les études citées dans ce paragraphe ont évalué l'irradiation ganglionnaire indépendamment au type de chirurgie pratiquée.

2.3.1. IRRADIATION DE LA CHAÎNE MAMMAIRE INTERNE (CMI)

Les deux études rétrospectives Kim *et al.* (2015 et 2019) ont évalué l'impact de l'irradiation de la CMI sur la récurrence et la survie à 5 ans chez les patientes majoritairement cN+ (96,5 % et 100 % respectivement).

Dans ces deux études, les auteurs n'ont pas mis en évidence de bénéfice de l'irradiation des ganglions de la CMI (en complément de l'irradiation du sein/pariétale + des ganglions sus-claviculaires) sur la récurrence locorégionale et la survie sans récurrence à 5 ans. Seule la survie globale à 5 ans était significativement améliorée dans l'étude de Kim *et al.* de 2015 (HR irradiation CMI versus pas d'irradiation = 0,51 [IC95% = 0,26-1,01]) ; ce résultat était néanmoins à la limite de la significativité statistique et semblait plus prononcé dans le sous-groupe des patientes ypN1 [KIM2019, KIM2015] (NP4).

2.3.2. IRRADIATION SUS-CLAVICULAIRE

L'étude rétrospective Bae *et al.*, portant sur 98 patientes ypN0-1 ayant eu une mastectomie ou une chirurgie conservatrice, n'a pas montré d'effet significatif de l'irradiation sus-claviculaire sur la survie sans récurrence locorégionale en analyse univariée, en général mais aussi dans chacun des sous-groupes ypN0 et ypN1 [BAE2012] (NP4). Concernant la survie sans récurrence, l'irradiation sus-claviculaire n'avait pas d'effet significatif chez les patientes ypN0 mais améliorait significativement la survie sans récurrence chez les patientes ypN1 ($p = 0,039$) en analyse univariée. Dans cette étude rétrospective 55 % des patientes ont bénéficié d'une mastectomie avec irradiation pariétale +/- irradiation des ganglions sus-claviculaires et 45 % ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice avec irradiation de la glande mammaire associée à une surimpression du lit tumoral +/- irradiation des ganglions sus-claviculaires. Les ganglions de la CMI n'étaient pas irradiés dans cette étude. Par ailleurs, l'étude portait sur une population assez faible et les résultats ne sont disponibles qu'en analyse univariée alors

que les groupes de patientes avec ou sans irradiation sus-claviculaire présentent des caractéristiques différentes. Les résultats sont donc à interpréter avec précaution [BAE2012] (NP4).

Par ailleurs, l'étude Kim *et al.* 2019 a montré une augmentation significative ($p = 0,005$) du taux de récurrence locorégionale avec une irradiation sus-claviculaire supérieure à 54Gy (*versus* inférieure à 54Gy) chez les patientes ayant atteint une réponse complète après CTNA [KIM2019] (NP4).

2.3.3. IRRADIATION GANGLIONNAIRE EN GENERAL

L'étude rétrospective Stecklein *et al.* portant sur 1 289 patientes cN+ a montré que la RT ganglionnaire permettait de faire baisser significativement le taux de récurrence locorégionale à 10 ans ($p = 0,02$) en multivarié. Cet effet a également été observé dans le sous-groupe de patientes n'ayant pas atteint la réponse complète axillaire ($p = 0,02$). Concernant le taux de récurrence à 10 ans, cette étude a montré, en analyse multivariée, que l'irradiation ganglionnaire était associée à une réduction significative du risque de récurrence ($p = 0,04$). L'effet était particulièrement important chez les patients HER2 amplifié qui avaient reçu du trastuzumab ($p = 0,003$). En revanche, la survie globale n'était pas associée à l'irradiation ganglionnaire (HR = 0,806 [IC95% = 0,589-1,103]). Il est à noter que dans cette étude les aires ganglionnaires irradiées n'étaient pas précisées. Par ailleurs, la proportion de patientes sans irradiation ganglionnaire était faible (83,8 % des patientes ont eu une irradiation de la paroi ou du sein + des aires ganglionnaires), les comparaisons se basent donc sur des groupes très déséquilibrés en termes d'effectifs. [STECKLEIN2018] (NP4).

3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

La littérature disponible pour répondre à cette question est de faible niveau de preuve.

3.1. Après chirurgie conservatrice

Aucune des 5 études incluses n'a mis en évidence d'impact significatif de l'irradiation ganglionnaire sur la récurrence locorégionale ou la survie (globale ou sans récurrence), que le statut ganglionnaire après CTNA soit ypN0 ou ypN+ (NP3). Ce résultat était notamment valable pour les patientes cN+ avant CTNA et ypN0 après (NP3). Enfin une étude rétrospective a montré que ces résultats étaient identiques que les patientes aient eu un curage axillaire ou l'exérèse du ganglion sentinelle seul, et quel que soit le sous-type moléculaire de la tumeur (NP4).

La littérature n'apporte pas d'élément sur des éventuels effets spécifiques selon l'aire ganglionnaire irradiée.

3.2. Après mastectomie

Chez les patientes ayant eu une mastectomie, les résultats de l'irradiation ganglionnaire, pratiquée majoritairement après curage axillaire, divergent entre les études :

- l'ajout de l'irradiation ganglionnaire sans autre précision n'a pas d'impact sur la survie globale à 5 ans d'après une étude (NP3) ;
- les données portant spécifiquement sur l'irradiation des ganglions sus-claviculaires ne permettent pas de conclure ;
- d'après une étude rétrospective, l'irradiation de la CMI améliore la survie sans récurrence et la survie globale (NP4)

L'absence de résultats en fonction du statut ganglionnaire après CTNA ne permet pas de conclure sur cet aspect.

3.3. Indifféremment après chirurgie conservatrice ou mastectomie

Les données de la littérature sont de faible qualité méthodologique et en partie contradictoires et ne permettent pas de conclure.

4. RECOMMANDATIONS

Etant donné l'absence d'études de référence dans la littérature pour la situation après chimiothérapie néoadjuvante (CTNA), les recommandations reprennent en grande partie celles de la situation adjuvante.

Après CTNA, chirurgie mammaire et curage axillaire :

En cas de cN0 ypN0 après CTNA, l'irradiation ganglionnaire n'est pas recommandée (**Grade C**).

En cas de cN+ ypN0 après CTNA, le non recours à une irradiation ganglionnaire peut être discuté en RCP et proposé en fonction des facteurs pronostiques (**Avis d'experts**).

En cas d'atteinte ganglionnaire ypN1 :

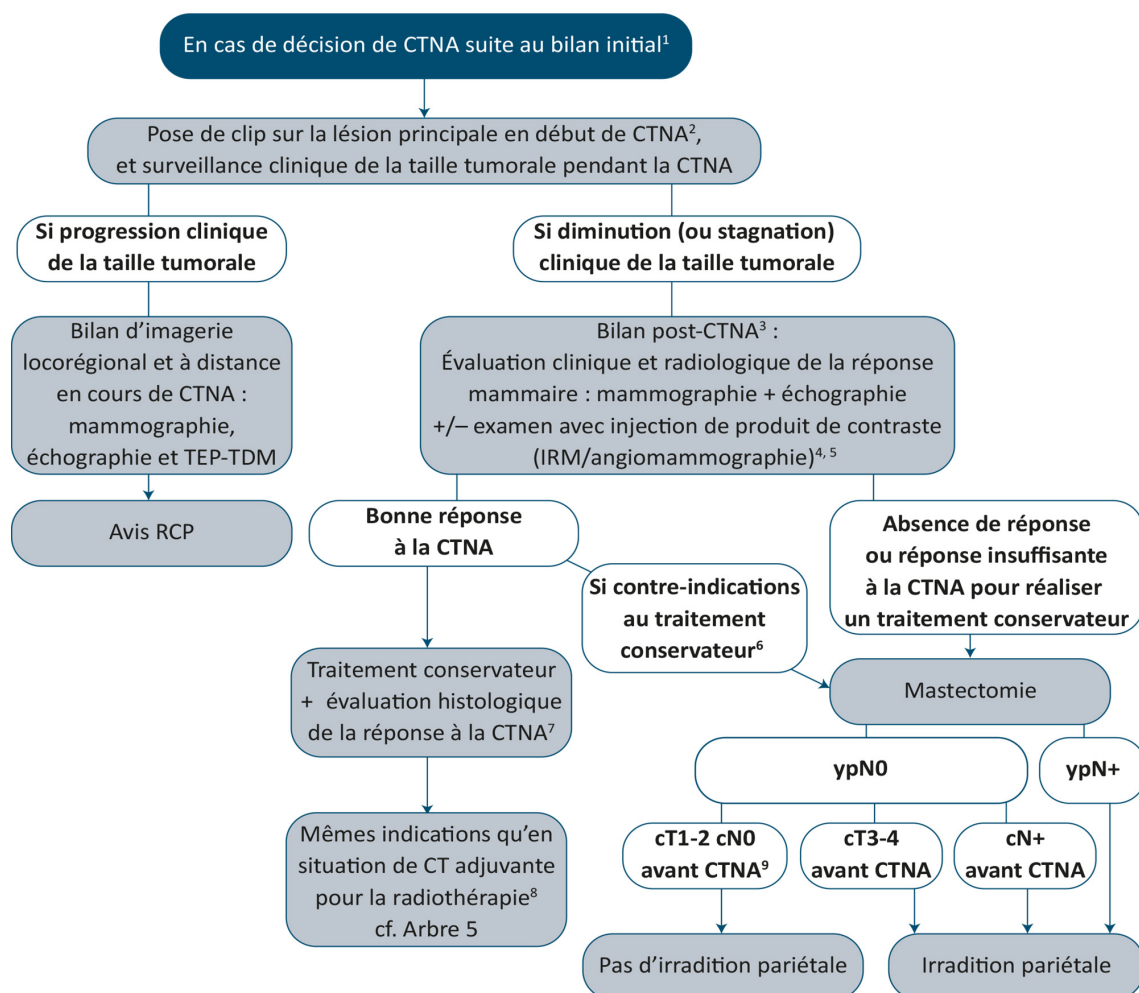
- l'irradiation ganglionnaire sus- et sous-claviculaire est recommandée (**Grade B**) ;
- l'irradiation de la CMI est recommandée en cas de tumeur centrale ou interne (**Avis d'experts**). Le bénéfice de l'irradiation de la CMI doit être pondéré en regard du risque d'atteinte de cette dernière (suspicion d'atteinte de la CMI en TEP-TDM, âge jeune, localisation interne, grade 3, RH-) et de la potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire.
- l'irradiation ganglionnaire axillaire n'est pas recommandée (**Avis d'experts**).

En cas d'atteinte ganglionnaire ypN2-3 :

- l'irradiation ganglionnaire sus- et sous-claviculaire +/- de la chaîne mammaire interne (CMI) est recommandée (**Grade B**). Le bénéfice de l'irradiation de la CMI doit être pondéré en regard du risque d'atteinte de cette dernière (suspicion d'atteinte de la CMI en TEP-TDM, âge jeune, localisation interne, grade 3, RH-) et de la potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire ;
- l'irradiation ganglionnaire axillaire peut être proposée après discussion en RCP en cas d'envahissement axillaire majeur et en évaluant la balance bénéfice/risque (**Avis d'experts**).

ARBRES DE DECISION DU CHAPITRE 4

ARBRE 8 : ÉVALUATION DE LA REPONSE A LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE, TRAITEMENT CHIRURGICAL ET RADIOTHERAPIE ASSOCIES



RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire;
CTNA : chimiothérapie néoadjuvante; CT : chimiothérapie

¹ Pour le bilan initial, l'indication de chimiothérapie néoadjuvante n'est pas en elle-même une indication d'IRM/angiomammographie systématique. En dehors des situations à haut risque, l'IRM est recommandée en cas de discordance du triplet clinique/mammographie/échographie, ou de difficulté d'évaluation de la taille tumorale ou du nombre de lésions si un traitement conservateur est envisagé, ou d'atteinte axillaire isolée. L'angiomammographie, qui présente des performances quasi similaires à l'IRM, est une alternative dans ces mêmes indications.

² En début de CTNA, la pose de clip sur la lésion principale est recommandée en cas de traitement conservateur et elle peut être discutée en cas de mastectomie afin de guider l'examen anatomocytopathologique.

³ Il est rappelé que l'imagerie post-CTNA a pour objectif de définir au mieux la taille résiduelle de la lésion index et le type de réponse (concentrique ou fragmentée) afin de proposer une prise en charge chirurgicale adaptée.

⁴ Un examen avec injection de produit de contraste (IRM/angiomammographie) peut être proposé s'il a été réalisé initialement. L'évaluation par examen avec injection n'est pas recommandée si un projet de mastectomie avait été retenu initialement ou en cas de masse clinique résiduelle ne permettant pas un traitement conservateur.

⁵ Aucun examen d'imagerie n'est recommandé pour évaluer la réponse axillaire, faute de performances suffisantes.

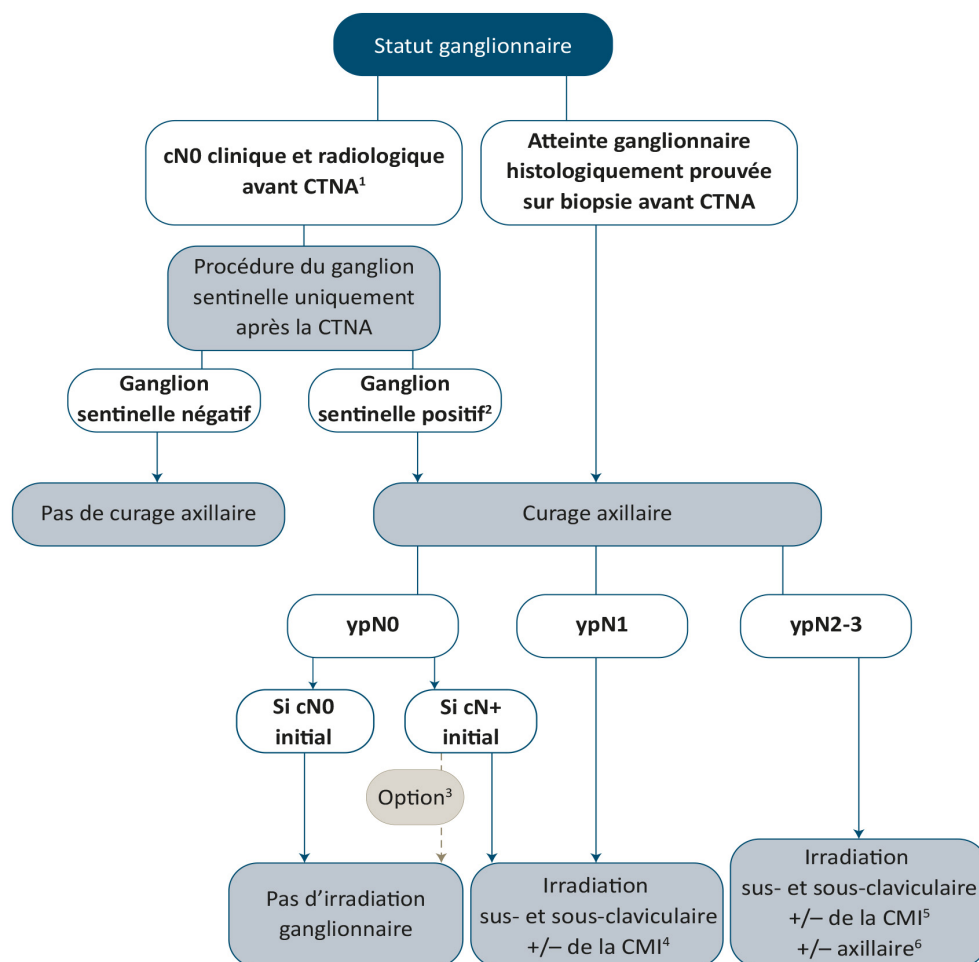
⁶ Un traitement conservateur peut être proposé à toutes les patientes dont la chirurgie est en berges saines et en monobloc, et avec un résultat esthétique attendu de bonne qualité, quels que soient l'âge, la taille, l'histologie et le nombre de lésions. Les contre-indications au traitement conservateur sont le choix de la patiente, le cancer du sein inflammatoire (T4d), une contre-indication à la radiothérapie et le syndrome de Li-Fraumeni. Les lésions lumineuses, lobulaires ou multifocales ne sont pas une contre-indication au traitement conservateur après chimiothérapie néoadjuvante.

⁷ La pCR (mammaire et axillaire) est le meilleur indicateur pronostique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA). En l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible d'émettre de recommandations concernant l'évaluation de la réponse histologique complète (pCR) par un examen ou une combinaison d'examens paracliniques. Une radiographie de la pièce opératoire est recommandée en cas de traitement conservateur. La chirurgie est systématiquement recommandée pour réaliser l'évaluation de la réponse histologique complète après CTNA. Il est recommandé d'évaluer la réponse histologique aux niveaux mammaire et ganglionnaire par le RCB (Residual cancer burden).

⁸ En l'absence d'étude sur le sujet, il est recommandé que la surimpression du lit tumoral respecte les mêmes indications que pour les traitements adjuvants, même en cas de réponse pathologique complète.

⁹ L'irradiation pariétale peut être discutée au cas par cas chez certaines patientes cT2 mauvaises répondeuses à la CTNA et en tenant compte des facteurs histopronostiques défavorables.

ARBRE 9 : GESTE AXILLAIRE ET IRRADIATION GANGLIONNAIRE APRES CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE



CMI : chaîne mammaire interne; CTNA : chimiothérapie néo-adjuvante

¹ Avec ou sans biopsie négative.

² Atteinte histologique du ganglion sentinelle, micrométastatique ou macrométastatique.

³ Le non-recours à une irradiation ganglionnaire peut être discuté en RCP et proposé en fonction des facteurs pronostiques.

⁴ L'irradiation de la CMI est recommandée en cas de tumeur centrale ou interne. Le bénéfice de l'irradiation de la CMI doit être pondéré en regard du risque d'atteinte de cette dernière (suspicion d'atteinte de la CMI en TEP-TDM, âge jeune, localisation interne, grade 3, RH-) et de la potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire.

⁵ Le bénéfice de l'irradiation de la CMI doit être pondéré en regard du risque d'atteinte de cette dernière (suspicion d'atteinte de la CMI en TEP-TDM, âge jeune, localisation interne, grade 3, RH-) et de la potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire.

⁶ L'irradiation ganglionnaire axillaire peut être proposée après discussion en RCP en cas d'envahissement axillaire majeur et en évaluant la balance bénéfice/risque.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [AJCC2017] American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. New York: Springer; 2017.
- [ALMAHARIQ2020] Almahariq MF, Quinn TJ, Siddiqui ZA, Thompson AB, Jawad MS, Chen PY, *et al.* Post-mastectomy radiotherapy is associated with improved overall survival in T3N0 patients who do not receive chemotherapy. *Radiother Oncol.* 2020;145:229-37.
- [ATASEVEN2015] Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, Denkert C, Gerber B, Heil J, *et al.* Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1118-27.
- [BAE2016] Bae MS, Shin SU, Ryu HS, Han W, Im SA, Park IA, *et al.* Pretreatment MR Imaging Features of Triple-Negative Breast Cancer: Association with Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Recurrence-Free Survival. *Radiology.* 2016;281(2):392-400.
- [BAE2012] Bae SH, Park W, Huh SJ, Choi DH, Nam SJ, Im YH, *et al.* Radiation treatment in pathologic n0-n1 patients treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for locally advanced breast cancer. *J Breast Cancer.* 2012;15(3):329-36.
- [BANYSPALUCHOWSKI2020] Banys-Paluchowski M, Gruber IV, Hartkopf A, Paluchowski P, Krawczyk N, Marx M, *et al.* Axillary ultrasound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(2):341-53.
- [BIAN2020] Bian T, Wu Z, Lin Q, Wang H, Ge Y, Duan S, *et al.* Radiomic signatures derived from multiparametric MRI for the pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Radiol.* 2020;93(1115):20200287.
- [BOILEAU2015] Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, *et al.* Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):258-64.
- [BOSSUYT2015] Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, *et al.* Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1280-91.
- [BOUGHEY2016] Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, *et al.* Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* 2016;263(4):802-7.
- [BOUGHEY2015] Boughey JC, Ballman KV, Hunt KK, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, *et al.* Axillary Ultrasound After Neoadjuvant Chemotherapy and Its Impact on Sentinel Lymph Node Surgery: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3386-93.
- [BOUGHEY2015A] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, *et al.* Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* 2015;261(3):547-52.
- [BOUGHEY2014] Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, *et al.* Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg.* 2014;260(4):608-14; discussion 14-6.
- [BOUGHEY2013] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, *et al.* Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455-61.
- [BOUZON2019] Bouzon A, Iglesias A, Acea B, Mosquera C, Santiago P, Mosquera J. Evaluation of MRI accuracy after primary systemic therapy in breast cancer patients considering tumor biology: optimizing the surgical planning. *Radiol Oncol.* 2019;53(2):171-7.
- [BUFI2015] Bui E, Belli P, Costantini M, Cipriani A, Di Matteo M, Bonatesta A, *et al.* Role of the Apparent Diffusion Coefficient in the Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2015;15(5):370-80.
- [CARRARA2017] Carrara GF, Scapulatempo-Neto C, Abrahao-Machado LF, Brentani MM, Nunes JS, Folgueira MA, *et al.* Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Safety and effectiveness based on ipsilateral breast tumor recurrence and long-term follow-up. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(3):134-42.

- [CARRERA2016] Carrera D, de la Flor M, Galera J, Amillano K, Gomez M, Izquierdo V, *et al.* Validation of sentinel lymph node biopsy in breast cancer women N1-N2 with complete axillary response after neoadjuvant chemotherapy. Multicentre study in Tarragona. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35(4):221-5.
- [CAUDLE2016] Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, *et al.* Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-8.
- [CEBRECOS2010] Cebrecos I, Cordoba O, Deu J, Xercavins J, Rubio IT. Can we predict local recurrence in breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy? *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(6):528-34.
- [CHAREHBILI2014] Charehbili A, Wasser MN, Smit VT, Putter H, van Leeuwen-Stok AE, Meershoek-Klein Kranenbarg WM, *et al.* Accuracy of MRI for treatment response assessment after taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(10):1216-21.
- [CHEN2018] Chen X, Xia F, Luo J, Ma J, Yang Z, Zhang L, *et al.* Postmastectomy radiotherapy reduces locoregional and disease recurrence in patients with stage II-III triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Onco Targets Ther.* 2018;11:1973-80.
- [CHEN2017] Chen L, Yang Q, Bao J, Liu D, Huang X, Wang J. Direct comparison of PET/CT and MRI to predict the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):8479.
- [CHEN2014] Chen JH, Bahri S, Mehta RS, Carpenter PM, McLaren CE, Chen WP, *et al.* Impact of factors affecting the residual tumor size diagnosed by MRI following neoadjuvant chemotherapy in comparison to pathology. *J Surg Oncol.* 2014;109(2):158-67.
- [CHEN2009] Chen JH, Feig BA, Hsiang DJ, Butler JA, Mehta RS, Bahri S, *et al.* Impact of MRI-evaluated neoadjuvant chemotherapy response on change of surgical recommendation in breast cancer. *Ann Surg.* 2009;249(3):448-54.
- [CHEN2008] Chen JH, Feig B, Agrawal G, Yu H, Carpenter PM, Mehta RS, *et al.* MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2008;112(1):17-26.
- [CHENG2020] Cheng Q, Huang J, Liang J, Ma M, Ye K, Shi C, *et al.* The Diagnostic Performance of DCE-MRI in Evaluating the Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:93.
- [CHO2019] Cho WK, Park W, Choi DH, Kim YB, Suh CO, Shin KH, *et al.* Is tumor bed boost necessary in patients who achieved ypCR following neoadjuvant chemotherapy and breast conserving therapy? (KROG 12-05 and 16-16). *Breast.* 2019;45:43-7.
- [CHO2019A] Cho WK, Park W, Choi DH, Kim YB, Kim JH, Kim SS, *et al.* The Benefit of Post-Mastectomy Radiotherapy in ypN0 Patients after Neoadjuvant Chemotherapy According to Molecular Subtypes. *J Breast Cancer.* 2019;22(2):285-96.
- [CHO2018] Cho WK, Park W, Choi DH, Kim YB, Kim JH, Kim SS, *et al.* Role of Elective Nodal Irradiation in Patients With ypN0 After Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Breast-Conserving Surgery (KROG 16-16). *Clin Breast Cancer.* 2019;19(1):78-86.
- [CLASSE2019] Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, *et al.* Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(2):343-52.
- [CORTAZAR2014] Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
- [CRISCITIELLO2018] Criscitiello C, Golshan M, Barry WT, Viale G, Wong S, Santangelo M, *et al.* Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;97:1-6.
- [DAVEAU2010] Daveau C, Stevens D, Brain E, Berges O, Villette S, Moisson P, *et al.* Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(2):337-42.
- [DEBLED2015] Debled M, MacGrogan G, Breton-Callu C, Ferron S, Hurtevent G, Fournier M, *et al.* Surgery following neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive locally advanced breast cancer. Time to reconsider the standard attitude. *Eur J Cancer.* 2015;51(6):697-704.
- [DELOSSANTOS2013] De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golshan M, Horton JK, *et al.* Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. *Cancer.* 2013;119(10):1776-83.
- [DIAZ2014] Diaz DA, Hurley J, Reis I, Takita C, Zhao W, Wright J. Locoregional outcomes in clinical stage IIB breast cancer after neoadjuvant therapy and mastectomy with or without radiation. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(29):e230.

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

- [DONKER2015] Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, *et al.* Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg.* 2015;261(2):378-82.
- [DOSESCHWARZ2010] Dose-Schwarz J, Tiling R, Avril-Sassen S, Mahner S, Lebeau A, Weber C, *et al.* Assessment of residual tumour by FDG-PET: conventional imaging and clinical examination following primary chemotherapy of large and locally advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 2010;102(1):35-41.
- [EBCTG2018] EBCTG. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):27-39.
- [ENOKIDO2016] Enokido K, Watanabe C, Nakamura S, Ogiya A, Osako T, Akiyama F, *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With an Initial Diagnosis of Cytology-Proven Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2016;16(4):299-304.
- [EUN2018] Eun NL, Gweon HM, Son EJ, Youk JH, Kim JA. Pretreatment MRI features associated with diagnostic accuracy of post-treatment MRI after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol.* 2018;73(7):676 e9- e14.
- [FASTNER2015] Fastner G, Reitsamer R, Ziegler I, Zehentmayr F, Fussl C, Kopp P, *et al.* IOERT as anticipated tumor bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer--results of a case series after 5-year follow-up. *Int J Cancer.* 2015;136(5):1193-201.
- [FAYANJU2020] Fayanju OM, Ren Y, Suneja G, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, *et al.* Nodal Response to Neoadjuvant Chemotherapy Predicts Receipt of Radiation Therapy After Breast Cancer Diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(2):377-89.
- [FERNANDEZGONZALEZ2018] Fernandez-Gonzalez S, Falo C, Pla MJ, Pernas S, Bajen M, Soler T, *et al.* The Shift From Sentinel Lymph Node Biopsy Performed Either Before or After Neoadjuvant Systemic Therapy in the Clinical Negative Nodes of Breast Cancer Patients. Results, and the Advantages and Disadvantages of Both Procedures. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(1):71-7.
- [FITZAL2011] Fitzal F, Riedl O, Mittlböck M, Dubsky P, Bartsch R, Steger G, *et al.* Oncologic safety of breast conserving surgery after tumour downsizing by neoadjuvant therapy: a retrospective single centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):121-8.
- [GALIMBERTI2016] Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, *et al.* Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(3):361-8.
- [GARCIAESQUINAS2014] Garcia Garcia-Esquinas MA, Arrazola Garcia J, Garcia-Saenz JA, Furio-Bacete V, Fuentes Ferrer ME, Ortega Candil A, *et al.* Predictive value of PET-CT for pathological response in stages II and III breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy with docetaxel. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014;33(1):14-21.
- [GARCIAVICENTE2016] Garcia Vicente AM, Amo-Salas M, Relea Calatayud F, Munoz Sanchez Mdel M, Pena Pardo FJ, Jimenez Londono GA, *et al.* Prognostic Role of Early and End-of-Neoadjuvant Treatment 18F-FDG PET/CT in Patients With Breast Cancer. *Clin Nucl Med.* 2016;41(7):e313-22.
- [GENG2016] Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162605.
- [GOLSHAN2015] Golshan M, Cirincione CT, Sikov WM, Berry DA, Jasinski S, Weisberg TF, *et al.* Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance). *Ann Surg.* 2015;262(3):434-9; discussion 8-9.
- [GOLSHAN2020] Golshan M, Loibl S, Wong SM, Houber JB, O'Shaughnessy J, Rugo HS, *et al.* Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrighTNess Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2020;155(3):e195410.
- [GU2017] Gu YL, Pan SM, Ren J, Yang ZX, Jiang GQ. Role of Magnetic Resonance Imaging in Detection of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(4):245-55.
- [HA2017] Ha SM, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Chae EY, Choi WJ. Diagnostic performance of breast ultrasonography and MRI in the prediction of lymph node status after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Acta Radiol.* 2017;58(10):1198-205.
- [HAFFTY2019] Haffty BG, McCall LM, Ballman KV, Buchholz TA, Hunt KK, Boughey JC. Impact of Radiation on Locoregional Control in Women with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Axillary Lymph Node Dissection: Results from ACOSOG Z1071 Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(1):174-82.

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

- [HAQUE2021] Haque W, Singh A, Verma V, Schwartz MR, Chevli N, Hatch S *et al.* Postmastectomy radiation therapy following pathologic complete nodal response to neoadjuvant chemotherapy: A prelude to NSABP B-51? *Radiother Oncol.* 2021 Sep;162:52-59.
- [HAYASHI2019] Hayashi N, Tsunoda H, Namura M, Ochi T, Suzuki K, Yamauchi H, *et al.* Magnetic Resonance Imaging Combined With Second-look Ultrasonography in Predicting Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(1):71-7.
- [HUANG2020] Huang Z, Zhu L, Huang XB, Tang Y, Rong QL, Shi M, *et al.* Postmastectomy Radiation Therapy Based on Pathologic Nodal Status in Clinical Node-Positive Stage II to III Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;108(4):1030-9.
- [HYLTON2012] Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, *et al.* Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy--results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology.* 2012;263(3):663-72.
- [HYUN2016] Hyun SJ, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Kim MJ. Preoperative axillary lymph node evaluation in breast cancer patients by breast magnetic resonance imaging (MRI): Can breast MRI exclude advanced nodal disease? *Eur Radiol.* 2016;26(11):3865-73.
- [ISHITOBI2012] Ishitobi M, Ohsumi S, Inaji H, Ohno S, Shigematsu H, Akiyama F, *et al.* Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) in patients with operable breast cancer who undergo breast-conserving treatment after receiving neoadjuvant chemotherapy: risk factors of IBTR and validation of the MD Anderson Prognostic Index. *Cancer.* 2012;118(18):4385-93.
- [IOTTI2017] Iotti V, Ravaioli S, Vacondio R, Coriani C, Caffarri S, Sghedoni R, *et al.* Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):106.
- [IWASE2018] Iwase M, Sawaki M, Hattori M, Yoshimura A, Ishiguro J, Kotani H, *et al.* Assessing residual cancer cells using MRI and US after preoperative chemotherapy in primary breast cancer to omit surgery. *Breast Cancer.* 2018;25(5):583-9.
- [JAVID2010] Javid S, Segara D, Lotfi P, Raza S, Golshan M. Can breast MRI predict axillary lymph node metastasis in women undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(7):1841-6.
- [JOCHELSON2015] Jochelson MS, Lampen-Sachar K, Gibbons G, Dang C, Lake D, Morris EA, *et al.* Do MRI and mammography reliably identify candidates for breast conservation after neoadjuvant chemotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1490-5.
- [KANG2017] Kang YJ, Han W, Park S, You JY, Yi HW, Park S, *et al.* Outcome following sentinel lymph node biopsy-guided decisions in breast cancer patients with conversion from positive to negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(2):473-80.
- [KANG2013] Kang DK, Kim TH, Han TS, Kim KS, Yim H. Magnetic resonance imaging enhancement features before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a predictive value for responders. *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37(3):432-9.
- [KANTOR2017] Kantor O, Pesce C, Singh P, Miller M, Tseng J, Wang CH, *et al.* Post-mastectomy radiation therapy and overall survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2017;115(6):668-76.
- [KIM2019] Kim K, Jeong Y, Shin KH, Kim JH, Ahn SD, Kim SS, *et al.* Impact of Regional Nodal Irradiation for Breast Cancer Patients with Supraclavicular and/or Internal Mammary Lymph Node Involvement: A Multicenter, Retrospective Study (KROG 16-14). *Cancer Res Treat.* 2019;51(4):1500-8.
- [KIM2015] Kim KH, Noh JM, Kim YB, Chang JS, Keum KC, Huh SJ, *et al.* Does internal mammary node irradiation affect treatment outcome in clinical stage II-III breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(3):589-99.
- [KO2013] Ko ES, Han BK, Kim RB, Ko EY, Shin JH, Hahn SY, *et al.* Analysis of factors that influence the accuracy of magnetic resonance imaging for predicting response after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2562-8.
- [KOLBERG2017] Kolberg HC, Loevey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching PA, Untch M, *et al.* Targeted intraoperative radiotherapy tumour bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(1):62-9.
- [KOLBERG2017A] Kolberg HC, Lovey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching P, Untch M, *et al.* Targeted Intraoperative Radiotherapy Tumour Bed Boost during Breast-Conserving Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy - a Subgroup Analysis of Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2017;12(5):318-23.

- [KOLBERG2017B] Kolberg HC, Loevey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching PA, Untch M, *et al.* Targeted Intraoperative Radiotherapy Tumour Bed Boost During Breast Conserving Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in HER2 Positive and Triple Negative Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2017;12(2):93-100.
- [KRUG2019] Krug D, Lederer B, Seither F, Nekljudova V, Ataseven B, Blohmer JU, *et al.* Post-Mastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Pooled Retrospective Analysis of Three Prospective Randomized Trials. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(12):3892-901.
- [KUEHN2013] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, *et al.* Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):609-18.
- [LAWS2019] Laws A, Hughes ME, Hu J, Barry WT, Dominici L, Nakhliis F, *et al.* Impact of Residual Nodal Disease Burden on Technical Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Node-Positive (cN1) Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(12):3846-55.
- [LEPETROSS2018] Le-Petross HT, McCall LM, Hunt KK, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, *et al.* Axillary Ultrasound Identifies Residual Nodal Disease After Chemotherapy: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210(3):669-76.
- [LE SCODAN2012] Le Scodan R, Selz J, Stevens D, Bollet MA, de la Lande B, Daveau C, *et al.* Radiotherapy for stage II and stage III breast cancer patients with negative lymph nodes after preoperative chemotherapy and mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):e1-7.
- [LI2017] Li X, Dai D, Chen B, Tang H, Wei W. Oncological outcome of complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast conserving surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):210.
- [LIU2019] Liu Z, Li Z, Qu J, Zhang R, Zhou X, Li L, *et al.* Radiomics of Multiparametric MRI for Pretreatment Prediction of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Multicenter Study. *Clin Cancer Res.* 2019;25(12):3538-47.
- [LIU2016] Liu J, Mao K, Jiang S, Jiang W, Chen K, Kim BY, *et al.* The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. *Oncotarget.* 2016;7(17):24848-59.
- [LOO2011] Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, *et al.* Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):660-6.
- [LUO2019] Luo J, Jin K, Chen X, Wang X, Yang Z, Zhang L, *et al.* Internal Mammary Node Irradiation (IMNI) Improves Survival Outcome for Patients With Clinical Stage II-III Breast Cancer After Preoperative Systemic Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(4):895-904.
- [MAMOUNAS2012] Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, Jr., *et al.* Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3960-6.
- [MANDISH2020] Mandish SF, Gaskins JT, Yusuf MB, Amer YM, Eldredge-Hindy H. The effect of omission of adjuvant radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy and breast conserving surgery with a pathologic complete response. *Acta Oncol.* 2020;59(10):1210-7.
- [MARANGONZALEZ2019] Maran-Gonzalez A, Franchet C, Duprez-Paumier R, Antoine M, Barlier C, Becette V, *et al.* [GEFPICS' guidelines for management of breast cancer tissue samples in the neoadjuvant setting]. *Ann Pathol.* 2019;39(6):383-98.
- [MARINOVICH2015] Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, Mamounas E, von Minckwitz G, *et al.* Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015;15:662.
- [MIN2011] Min SY, Lee SJ, Shin KH, Park IH, Jung SY, Lee KS, *et al.* Locoregional recurrence of breast cancer in patients treated with breast conservation surgery and radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):e697-705.
- [MIYASHITA2019] Miyashita M, Niikura N, Kumamaru H, Miyata H, Iwamoto T, Kawai M, *et al.* Role of Postmastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Study from the Japanese Breast Cancer Registry. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(8):2475-85.
- [MOLIERE2019] Moliere S, Oddou I, Noblet V, Veillon F, Mathelin C. Quantitative background parenchymal enhancement to predict recurrence after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):19185.

- [MOO2019] Moo TA, Jochelson MS, Zabor EC, Stempel M, Raiss M, Mamtani A, *et al.* Is Clinical Exam of the Axilla Sufficient to Select Node-Positive Patients Who Downstage After NAC for SLNB? A Comparison of the Accuracy of Clinical Exam Versus MRI. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4238-43.
- [MOON2013] Moon HG, Han W, Ahn SK, Cho N, Moon WK, Im SA, *et al.* Breast cancer molecular phenotype and the use of HER2-targeted agents influence the accuracy of breast MRI after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 2013;257(1):133-7.
- [MORENCY2019] Morency D, Dumitra S, Parvez E, Martel K, Basik M, Robidoux A, *et al.* Axillary Lymph Node Ultrasound Following Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: Results from the SN FNAC Study. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4337-45.
- [MORGAN2020] Morgan C, Stringfellow TD, Rolph R, Kovacs T, Kothari A, Pinder SE, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Does response in the breast predict axillary node response? *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(4 Pt A):522-6.
- [MUKHTAR2013] Mukhtar RA, Yau C, Rosen M, Tandon VJ, I-Spy T, Investigators A, *et al.* Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Ann Surg Oncol.* 2013;20(12):3823-30.
- [NAKAHARA2011] Nakahara H, Yasuda Y, Machida E, Maeda Y, Furusawa H, Komaki K, *et al.* MR and US imaging for breast cancer patients who underwent conservation surgery after neoadjuvant chemotherapy: comparison of triple negative breast cancer and other intrinsic subtypes. *Breast Cancer.* 2011;18(3):152-60.
- [NEGRAO2019] Negrao EMS, Souza JA, Marques EF, Bitencourt AGV. Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol.* 2019;120:108701.
- [NOGI2017] Nogi H, Uchida K, Mimoto R, Kamio M, Shioya H, Toriumi Y, *et al.* Long-Term Follow-Up of Node-Negative Breast Cancer Patients Evaluated via Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(8):644-9.
- [NOH2014] Noh JM, Park W, Suh CO, Keum KC, Kim YB, Shin KH, *et al.* Is elective nodal irradiation beneficial in patients with pathologically negative lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy and breast-conserving surgery for clinical stage II-III breast cancer? A multicentre retrospective study (KROG 12-05). *Br J Cancer.* 2014;110(6):1420-6.
- [OZMEN2010] Ozmen V, Unal ES, Muslumanoglu ME, Igci A, Canbay E, Ozcinar B, *et al.* Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(1):23-9.
- [PARK2018] Park J, Chae EY, Cha JH, Shin HJ, Choi WJ, Choi YW, *et al.* Comparison of mammography, digital breast tomosynthesis, automated breast ultrasound, magnetic resonance imaging in evaluation of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol.* 2018;108:261-8.
- [PARTRIDGE2018] Partridge SC, Zhang Z, Newitt DC, Gibbs JE, Chenevert TL, Rosen MA, *et al.* Diffusion-weighted MRI Findings Predict Pathologic Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: The ACRIN 6698 Multicenter Trial. *Radiology.* 2018;289(3):618-27.
- [PEINTINGER2015] Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracin C, Downs-Kelly E, Morkowski J, *et al.* Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod Pathol.* 2015;28(7):913-20.
- [PETRELLI2013] Petrelli F, Barni S. Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(2):227-35.
- [PREVOS2012] Prevos R, Smidt ML, Tjan-Heijnen VC, van Goethem M, Beets-Tan RG, Wildberger JE, *et al.* Pre-treatment differences and early response monitoring of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients using magnetic resonance imaging: a systematic review. *Eur Radiol.* 2012;22(12):2607-16.
- [PROVENZANO2015] Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, *et al.* Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol.* 2015;28(9):1185-201.
- [RICHARD2013] Richard R, Thomassin I, Chapellier M, Scemama A, de Cremoux P, Varna M, *et al.* Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 2013;23(9):2420-31.
- [RUSTHOVEN2016] Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL, Koshy M, Amini A, Yeh N, *et al.* The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(5):818-27.

- [SASADA2018] Sasada S, Masumoto N, Goda N, Kajitani K, Emi A, Kadoya T, *et al.* Dedicated breast PET for detecting residual disease after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: A prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(4):444-8.
- [SCHEEL2018] Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK, *et al.* MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210(6):1376-85.
- [SCHWENTNER2017] Schwentner L, Helms G, Nekljudova V, Ataseven B, Bauerfeind I, Ditsch N, *et al.* Using ultrasound and palpation for predicting axillary lymph node status following neoadjuvant chemotherapy - Results from the multi-center SENTINA trial. *Breast.* 2017;31:202-7.
- [SHEIKHBAHAEI2016] Sheikhabaei S, Trahan TJ, Xiao J, Taghipour M, Mena E, Connolly RM, *et al.* FDG-PET/CT and MRI for Evaluation of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Oncologist.* 2016;21(8):931-9.
- [SHIM2014] Shim SJ, Park W, Huh SJ, Choi DH, Shin KH, Lee NK, *et al.* The role of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy in clinical stage II-III breast cancer patients with pN0: a multicenter, retrospective study (KROG 12-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(1):65-72.
- [SIMONS2019] Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;269(3):432-42.
- [SIMONS2019A] Simons JM, van Pelt M, Marinelli A, Straver ME, Zeilemaker AM, Pereira Arias-Bouda LM, *et al.* Excision of both pretreatment marked positive nodes and sentinel nodes improves axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Br J Surg.* 2019;106(12):1632-9.
- [STECKLEIN2018] Stecklein SR, Park M, Liu DD, Valle Goffin JJ, Caudle AS, Mittendorf EA, *et al.* Long-Term Impact of Regional Nodal Irradiation in Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Systemic Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(3):568-77.
- [STEIMAN2016] Steiman J, Soran A, McAuliffe P, Diego E, Bonaventura M, Johnson R, *et al.* Predictive value of axillary nodal imaging by magnetic resonance imaging based on breast cancer subtype after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Res.* 2016;204(1):237-41.
- [STRAVER2010] Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, Linn SC, Loo CE, Wesseling J, *et al.* The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2411-8.
- [SUN2017] Sun Y, Liao M, He L, Zhu C. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43):e8367.
- [SUROV2020] Surov A, Wienke A, Meyer HJ. Pretreatment apparent diffusion coefficient does not predict therapy response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast.* 2020;53:59-67.
- [SWISHER2016] Swisher SK, Vila J, Tucker SL, Bedrosian I, Shaitelman SF, Litton JK, *et al.* Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):749-56.
- [SYMMANS2007] Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, *et al.* Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414-22.
- [SYMMANS2017] Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, *et al.* Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1049-60.
- [TANG2020] Tang S, Xiang C, Yang Q. The diagnostic performance of CESM and CE-MRI in evaluating the pathological response to neoadjuvant therapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2020;93(1112):20200301.
- [TEE2018] Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, *et al.* Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg.* 2018;105(12):1541-52.
- [TRUIN2016] Truin W, Vugts G, Roumen RM, Maaskant-Braat AJ, Nieuwenhuijzen GA, van der Heiden-van der Loo M, *et al.* Differences in Response and Surgical Management with Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(1):51-7.

[VALACHIS2018] Valachis A, Mamounas EP, Mittendorf EA, Hayashi N, Ishitobi M, Natoli C, *et al.* Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual patient meta-analysis. *Cancer*. 2018;124(14):2923-30.

[VANDERHEIDENVANDERLOO2015] van der Heiden-van der Loo M, de Munck L, Sonke GS, van Dalen T, van Diest PJ, van den Bongard HJ, *et al.* Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast cancer patients: Identification rate and influence on axillary treatment. *Eur J Cancer*. 2015;51(8):915-21.

[VRIENS2017] Vriens B, Keymeulen K, Kroep JR, Charehbili A, Peer PG, de Boer M, *et al.* Axillary staging in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy in two Dutch phase III studies. *Oncotarget*. 2017;8(28):46557-64.

[VRIENS2016] Vriens BE, de Vries B, Lobbes MB, van Gastel SM, van den Berkmortel FW, Smilde TJ, *et al.* Ultrasound is at least as good as magnetic resonance imaging in predicting tumour size post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2016;52:67-76.

[WANG2020] Wang Q, Zhao J, Han X, Er P, Meng X, Shi J, *et al.* Is There a Role for Post-Mastectomy Radiotherapy for T1-2N1 Breast Cancers With Node-Positive Pathology After Patients Become Node-Negative Pathology Following Neoadjuvant Chemotherapy? *Front Oncol*. 2020;10:892.

[WANG2018] Wang X, Xu L, Yin Z, Wang D, Wang Q, Xu K, *et al.* Locoregional recurrence-associated factors and risk-adapted postmastectomy radiotherapy for breast cancer staged in cT1-2N0-1 after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res*. 2018;10:4105-12.

[WRIGHT2013] Wright JL, Takita C, Reis IM, Zhao W, Saigal K, Wolfson A, *et al.* Predictors of locoregional outcome in patients receiving neoadjuvant therapy and postmastectomy radiation. *Cancer*. 2013;119(1):16-25.

[XIONG2020] Xiong Q, Zhou X, Liu Z, Lei C, Yang C, Yang M, *et al.* Multiparametric MRI-based radiomics analysis for prediction of breast cancers insensitive to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(1):50-9.

[YAU2022] Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D *et al.* Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):149-160.

[YOU2015] You S, Kang DK, Jung YS, An YS, Jeon GS, Kim TH. Evaluation of lymph node status after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of diagnostic performance of ultrasound, MRI and (1)(8)F-FDG PET/CT. *Br J Radiol*. 2015;88(1052):20150143.

[YU2019] Yu N, Leung VWY, Meterissian S. MRI Performance in Detecting pCR After Neoadjuvant Chemotherapy by Molecular Subtype of Breast Cancer. *World J Surg*. 2019;43(9):2254-61.

[ZETTERLUND2017] Zetterlund L, Celebioglu F, Axelsson R, de Boniface J, Frisell J. Swedish prospective multicenter trial on the accuracy and clinical relevance of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163(1):93-101.

CHAPITRE 5 : SURVEILLANCE

QUESTIONS TRAITEES DANS CE CHAPITRE

Question 28 Quelle surveillance des complications des traitements locorégionaux recommander ?

Question 29 Quelles sont les modalités de surveillance après un premier cancer du sein traité (clinique, imagerie) ?

SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

1. QUESTION 28

1.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed, sur la période comprise entre le 01 janvier 2010 et le 26 janvier 2021 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. La recherche sur la surveillance de complications a été basée sur les quatre équations de recherche ci-dessous.

Complications cardiaques :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumeur[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[Mesh]) AND (sequelae[tiab] OR sequels[tiab] OR after-effect[tiab] OR after-effects[tiab] OR complication[tiab] OR complications[tiab] OR toxicity[tiab] OR toxic[tiab] OR side-effect[tiab] OR side-effects[tiab] OR "side effect"[tiab] OR "side effects"[tiab] OR "late effect"[tiab] OR "late effects"[tiab] OR radiation-induced[tiab] OR "radiation induced"[tiab]) AND (monitoring[tiab] OR monitor[tiab] OR follow-up[tiab] OR surveillance[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnose[tiab] OR diagnostic[tiab] OR assessment[tiab] OR assess[tiab] OR examination[tiab] OR exam[tiab] OR exploration[tiab] OR explore[tiab]) AND (radiotherapy[tiab] OR irradiation[tiab] OR radiation[tiab]) AND (cardiac[tiab] OR cardio*[tiab] OR heart[tiab]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2010/01/01"[PDat] : "2021/01/26"[PDat]) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Cohort studies"[mesh]) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative*[tiab] OR unresectable*[tiab] OR inopera*[tiab] OR "in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti] OR metastasis[ti] OR metastases[ti] OR metastatic[ti])

Complications pulmonaires :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumeur[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[Mesh]) AND (sequelae[tiab] OR sequels[tiab] OR after-effect[tiab] OR after-effects[tiab] OR complication[tiab] OR complications[tiab] OR toxicity[tiab] OR toxic[tiab] OR side-effect[tiab] OR side-effects[tiab] OR "side effect"[tiab] OR "side effects"[tiab] OR "late effect"[tiab] OR "late effects"[tiab] OR radiation-induced[tiab] OR "radiation induced"[tiab]) AND (monitoring[tiab] OR monitor[tiab] OR follow-up[tiab] OR surveillance[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnose[tiab] OR diagnostic[tiab] OR assessment[tiab] OR assess[tiab] OR examination[tiab] OR exam[tiab] OR exploration[tiab] OR explore[tiab]) AND (lung[tiab] OR pulmonary[tiab] OR thoracic[tiab]) AND (radiotherapy[tiab] OR irradiation[tiab] OR radiation[tiab]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2010/01/01"[PDat] : "2021/01/26"[PDat]) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Cohort studies"[mesh]) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative*[tiab] OR unresectable*[tiab] OR inopera*[tiab] OR "in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti] OR metastasis[ti] OR metastases[ti] OR metastatic[ti])

Complications thyroïdiennes :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[Mesh]) AND (sequelae[tiab] OR sequels[tiab] OR after-effect[tiab] OR after-effects[tiab] OR complication[tiab] OR complications[tiab] OR toxicity[tiab] OR toxic[tiab] OR side-effect[tiab] OR side-effects[tiab] OR "side effect"[tiab] OR "side effects"[tiab] OR "late effect"[tiab] OR "late effects"[tiab] OR radiation-induced[tiab] OR "radiation induced"[tiab]) AND (monitoring[tiab] OR monitor[tiab] OR follow-up[tiab] OR surveillance[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnose[tiab] OR diagnostic[tiab] OR assessment[tiab] OR assess[tiab] OR examination[tiab] OR exam[tiab] OR exploration[tiab] OR explore[tiab]) AND (radiotherapy[tiab] OR irradiation[tiab] OR radiation[tiab]) AND (thyroid[tiab] OR hypothyroidism[tiab] OR hyperthyroidism[tiab]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2010/01/01"[PDat] : "2021/01/26"[PDat]) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Cohort studies"[mesh]) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative*[tiab] OR unresectable*[tiab] OR inopera*[tiab] OR "in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti] OR metastasis[ti] OR metastases[ti] OR metastatic[ti])

Syndrome douloureux post-mastectomie :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[Mesh]) AND ((mastectomy[tiab] OR postmastectomy [tiab]) AND pain[tiab] AND (syndrome[tiab] OR persistent[tiab] OR chronic[tiab] OR neuropathic[tiab]) OR PMPS[tiab] OR PMP[tiab] OR PMPP[tiab]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2010/01/01"[PDat] : "2021/01/26"[PDat]) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Cohort studies"[mesh]) NOT ("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative*[tiab] OR unresectable*[tiab] OR inopera*[tiab] OR "in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti] OR metastasis[ti] OR metastases[ti] OR metastatic[ti])

1.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein (effectif ≥ 100 sauf pour thyroïde ≥ 50)
- Interventions : mastectomie ou chirurgie conservatrice, radiothérapie
- Types d'études retenus : revues systématiques, méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études observationnelles, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : taux d'incidence d'évènements cardiovasculaires / pulmonaires / thyroïdiens, taux de mortalité cardiovasculaire / pulmonaire / thyroïdienne, taux de prévalence de douleur persistante après chirurgie, facteurs de risques

1.3. Résultats de la sélection bibliographique

Complications cardiaques :

Parmi les 184 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 17 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. Par ailleurs, 2 références bibliographiques supplémentaires connues du groupe de travail ont été ajoutées.

Complications pulmonaires :

Parmi les 141 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 12 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection.

Complications thyroïdiennes :

Parmi les 31 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 3 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection.

Syndrome douloureux post-mastectomie :

Parmi les 96 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 18 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. Par ailleurs, 3 références bibliographiques supplémentaires issues de la bibliographie des études sélectionnées à partir de l'équation ou connues du groupe de travail, ont été ajoutées.

La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

2. QUESTION 29

2.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. La recherche sur la surveillance de la récurrence après un premier cancer traité a été basée sur l'équation de recherche ci-dessous, sur la période comprise entre le 01 janvier 2010 et le 15 mars 2021 :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumeur[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[ti] OR "breast neoplasms"[Mesh]) AND (monitoring[ti] OR monitor[ti] OR follow-up[ti] OR surveillance[ti] OR ((diagnos*[ti] OR detect*[ti]) AND (recurren*[ti] OR recidiv*[ti] OR Recurrence[Mesh] OR relapse[ti] OR second*[ti] OR metasta*[ti])) OR (screening[ti] AND (history[ti] OR survivors[ti] OR treated[ti]))) AND (imaging[tiab] OR MRI[tiab] OR mammography[tiab] OR ultrasonography[tiab] OR echography[tiab] OR ultrasound[tiab] OR tomosynthesis[tiab] OR PET[tiab] OR tomography[tiab] OR examination[tiab] OR exam[tiab] OR palpation[tiab]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2010/01/01"[PDat] : "2021/03/15"[PDat]) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Cohort studies"[mesh])

La recherche sur la surveillance des implants mammaires après reconstruction a été basée sur l'équation de recherche ci-dessous, sur la période comprise entre le 01 janvier 2010 et le 26 janvier 2022 :

(breast[tiab] OR mammary[tiab]) AND (reconstruct*[tiab] OR mast*[tiab] OR postmast*[tiab]) AND (implant*[tiab] OR prosth*[tiab]) AND (complication*[tiab] OR rupture*[tiab]) AND (imaging[tiab] OR MRI[tiab] OR mammography[tiab] OR ultrasonography[tiab] OR echography[tiab] OR ultrasound[tiab] OR tomosynthesis[tiab] OR PET[tiab] OR tomography[tiab] OR examination[tiab] OR exam[tiab] OR palpation[tiab]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2010/01/01"[PDat] : "2022/01/26"[PDat]) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Cohort studies"[mesh])

2.2. Critères de sélection des études

Équation 1 :

- population : patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par chirurgie (mastectomie ou chirurgie conservatrice, suivie ou non de reconstruction mammaire), radiothérapie
- effectif ≥ 100
- Interventions : examen d'imagerie (mammographie, échographie, IRM, TEP, TEP-TDM, TDM), examen clinique

- Types d'études retenus : revues systématiques, méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études observationnelles, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : performances des techniques de surveillance (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), incidence de la récurrence, délai d'apparition de la récurrence, niveau d'adhésion aux recommandations de surveillance

Équation 2 :

- population : patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par mastectomie et reconstruction mammaire avec implant
- effectif ≥ 100
- Interventions : examen d'imagerie (mammographie, échographie, IRM, TEP, TEP-TDM, TDM), examen clinique
- Types d'études retenus : revues systématiques, méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études observationnelles, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : performances des techniques de surveillance (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), incidence de la rupture

2.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 612 références issues de la première équation de recherche bibliographique, 49 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. Par ailleurs, 12 références bibliographiques supplémentaires connues du groupe de travail ou issues de la bibliographie des études sélectionnées à partir de l'équation ont été ajoutées.

Parmi les 73 références issues de la deuxième équation de recherche bibliographique, 2 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection.

La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

QUESTION 28 : QUELLE SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS LOCOREGIONAUX RECOMMANDER ?

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Complications cardiaques		
Taux de mortalité	8	[BOEKEL2014] [CHANG2017] [JAMES2018] [KILLANDER2014] [KILLANDER2020] [SARDAR2016] [VAIDAYA2014] [VANDENBOGAARD2017]
Taux d'incidence	16	[BELLEFQIH2016] [BOEKEL2014] [CHANG2017] [CHITAPANARUX2019b] [DESS2017] [GRELLIERADEJOUA2017] [HAVILAND2013] [HILBERS2012] [JAMES2018] [KILLANDER2020] [MATZINGER2010] [TAN2016] [TOVANABUTRA2020] [VANDENBOGAARD2017] [WENNSTIG2020] [WU2017]
Facteurs de risques	6	[CHANG2017] [DESS2017] [HILBERS2012] [JAMES2018] [TAYLOR2017] [VANDENBOGAARD2017]
Corrélation avec la dose moyenne au cœur	4	[DARBY2013] [DESS2017] [KILLANDER2020] [VANDENBOGAARD2017]
Complications pulmonaires		
Taux de mortalité	1	[KILLANDER2014]
Taux d'incidence	11	[AOULAD2017] [BOURGIER2015] [CHITAPANARUX2019] [CHITAPANARUX2019b] [HAVILAND2013] [MATZINGER2010] [MENG2020] [PLATANOTIS2009] [TOVANABUTRA2020] [VASILJEVIC2018] [WANG2017]
Facteurs de risques	5	[MATZINGER2010] [PLATANOTIS2009] [TAYLOR2017] [VASILJEVIC2018] [WANG2017]
Complications thyroïdiennes		
Taux d'incidence et facteurs de risques	3	[DAHBI2019] [FALSTIEJENSEN2020] [KANYILMAZ2017]
Syndrome douloureux post-mastectomie		
Taux de prévalence	8	[BERGER2020] [BORTSOV2018] [CHIANG2019] [GONG2020] [ROTH2018] [SPIVEY2018] [WANG2016] [WANG2018]
Facteurs de risques	8	[BORTSOV2018] [CHIANG2019] [GONG2020] [MCCOWAT2018] [PEREIRA2017] [ROTH2018] [STEYAERT2014] [WANG2016]
Impact de traitements/d'actions préventifs	10	[AMR2010] [BARRINGTON2019] [DEOLIVEIRA2015] [KANG2020] [KARMAKAR2014] [KENDALL2018] [KIM2017a] [TERKAWI2015] [MOREL2018] [REYAD2018]

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

2.1. En préambule

Les traitements locorégionaux (la chirurgie mammaire et/ou la radiothérapie) sont une étape fondamentale dans le traitement du cancer du sein. Néanmoins, ils peuvent être une source d'effets secondaires et voire même de séquelles, à plus ou moins long terme. Les effets secondaires des traitements locorégionaux peuvent s'exprimer sous forme de toxicités cardiaque, pulmonaire et thyroïdienne [CUTULI2010].

Dans cette question, ont été traités :

- La **toxicité post-radique** qui a été investiguée pour trois organes : **le cœur, les poumons et la thyroïde**. Ceux-ci, choisis par le groupe de travail, sont particulièrement exposés lors de l'irradiation mammaire ou pariétale, couplée ou non à l'irradiation ganglionnaire. Ainsi, ont été sélectionnées les études incluant impérativement la radiothérapie comme traitement, qu'elle soit ou non combinée avec un traitement systémique.

Afin de pouvoir statuer quant à une surveillance optimale selon le profil de la patiente, sont présentés ici des éléments concernant les taux de mortalité et d'incidence des maladies cardiovasculaires / pulmonaires / thyroïdiennes diagnostiquées après la radiothérapie, ainsi que les facteurs de risque associés.

Il est important de noter que lorsque la radiothérapie était associée à un traitement systémique, la plupart du temps les résultats présentés ne distinguaient pas la toxicité due spécifiquement à la radiothérapie mais considérait la toxicité du traitement dans son ensemble.

- Le **syndrome douloureux post-mastectomie**, qui contrairement à ce que son nom indique, peut également toucher les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice. Les résultats concernant la prévalence de cette douleur persistante ainsi que les facteurs de risque sont présentés dans cette synthèse.

L'argumentaire ci-dessous a été structuré par type de complications : cardiaques, pulmonaires, thyroïdiennes post-radiques, syndrome douloureux post-mastectomie. Ainsi, il est à noter que lorsqu'ils existaient, les éléments issus d'une même étude ont été répartis dans ces différentes parties.

2.2. Complications cardiaques post-radiques

La toxicité cardiaque suite à l'irradiation locorégionale pour un cancer du sein est le plus souvent tardive et dépend du volume traité, de la dose délivrée, du fractionnement utilisé (risque accru pour des fractions supérieures à 2,5 Gy), de l'éventuelle association à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité) et l'association à une chimiothérapie [CUTULI2010].

2.2.1. MORTALITÉ LIÉE À DES ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES (CV) EN FONCTION DE LA DURÉE DE SUIVI APRÈS RADIOTHÉRAPIE

Cette partie traite uniquement de la mortalité liée à des événements cardiovasculaires. Les résultats des différentes études ont été regroupés en fonction de la durée de suivi après la radiothérapie. Ainsi, lorsqu'une étude présentait des taux de mortalité cardiovasculaire à différents intervalles de suivi, chacun de ces taux a été rapporté dans le paragraphe avec la durée de suivi correspondante.

La synthèse de ces résultats est disponible dans le Tableau 62 en annexe.

2.2.1.1 Etude comparant la toxicité de différents types de traitements, dont la radiothérapie seule

2.2.1.1.1 10 ans après la RT

Une étude rétrospective a été menée à partir du registre national néerlandais (Netherlands Cancer Registry) sur 10 468 patientes avec CCIS de moins de 75 ans diagnostiquées entre 1989 et 2004. Les patientes avaient été traitées soit chirurgicalement seulement, soit avec une radiothérapie de 50 Gy en 25 fractions (c'est-à-dire un schéma identique à celui pour cancer infiltrant sans envahissement ganglionnaire, raison pour laquelle cet article

a été inclus). Celles traitées avec une chimiothérapie ont été exclues de l'étude. Les auteurs estiment que la dose moyenne au cœur sur la période d'étude était de 6 Gy pour les cancers du côté gauche et de 2 Gy pour ceux du côté droit. Avec un suivi médian de 10 ans, en comparaison avec la population générale, l'indice comparatif de mortalité (ou SMR pour standardized mortality ratio) n'a pas montré d'impact significatif de la radiothérapie sur la mortalité cardiovasculaire, qu'elle soit liée à une maladie du système circulatoire, à un infarctus du myocarde, à d'autres cardiopathies ischémiques, à d'autres cardiopathies. Le côté d'irradiation n'impactait pas non plus l'indice comparatif de mortalité pour toutes ces classifications, à l'exception de la radiothérapie du côté droit qui a montré une protection contre les l'infarctus du myocarde (SMR = 0,5 [0,06-1,67]) [BOEKEL2014] (NP3).

2.2.1.1.2 25 ans après la RT

Les essais randomisés SSBCGII:I du South Sweden Breast Cancer Group ont comparé trois alternatives de traitements (radiothérapie et traitement systémique ; traitement systémique seul ; radiothérapie seule) pour 1044 patientes préménopausées ou ménopausées traitées pas mastectomie entre 1978 et 1985. Le traitement systémique était une chimiothérapie (cyclophosphamide oral) pour les patientes préménopausées, et une hormonothérapie (tamoxifène) chez les patientes ménopausées. Le protocole de radiothérapie consistait en une dose cible de 38 Gy pour la paroi thoracique, 48 Gy pour la zone axillaire et CMI et 45 Gy pour la fosse supraclaviculaire et sous-claviculaire, délivrée en 20 fractions. Bien que l'on s'intéresse ici à la mortalité liée à des événements cardiaques (cardiopathies ischémiques, insuffisances cardiaques congestive, arythmies cardiaques, atteinte non-rhumatisme de la valvule et du péricarde), il est à noter que l'étude a également rapporté les mortalités liées à des événements cérébrovasculaires et pulmonaires.

Avec un recul de 25 ans, il a été montré que chez les patientes préménopausées au moment du traitement, respectivement 4,9% et 0,8% d'entre elles sont décédées de causes cardiovasculaires pour le groupe ayant bénéficié de la radiothérapie seule ou couplée à la chimiothérapie (cyclophosphamide oral), tandis que parmi celles ayant bénéficié de la chimiothérapie seule, aucune mort pour cause cardiaque n'a été constatée ($p = 0,04$). Par ailleurs, en analysant la mortalité selon le côté d'irradiation des patientes, il a été montré que la mortalité liée à des événements cardiovasculaires à 25 ans était, de manière surprenante, de 1,7% chez les patientes avec une tumeur du côté gauche, de 4,0% chez celles avec une tumeur du côté droit, et de 0% chez celles n'ayant pas reçu de RT ($p = 0,061$ RT côté gauche vs droit). Les auteurs notent que les courbes des différents bras commençaient à se séparer après 10 ans de suivi. Avant randomisation, une seule patiente avait été hospitalisée pour une pathologie cardiaque.

Concernant les patientes ménopausées, le taux de mortalité cardiaque était respectivement de 15,5% et 18,4% pour le groupe ayant bénéficié de la radiothérapie seule ou couplée à l'hormonothérapie (tamoxifène), tandis que pour le groupe de patientes ménopausées ayant bénéficié de l'hormonothérapie seule, le taux de mortalité pour cause cardiovasculaire était de 10,5% ($p = 0,005$). Les auteurs notent que les courbes des différents bras commençaient à se séparer après presque 20 ans de suivi. Par ailleurs, en analysant la mortalité selon le côté d'irradiation des patientes, il a été montré que la mortalité liée à des événements cardiaques à 25 ans était de 18,7% chez les patientes avec une tumeur du côté gauche, de 15,2% chez celles avec une tumeur du côté droit, et de 10,5% chez celles n'ayant pas reçu de RT ($p = 0,044$ RT côté gauche vs droit). Il est à noter qu'avant randomisation, 17 patientes avaient été hospitalisées pour une pathologie cardiaque ; elles étaient réparties dans les trois bras (5 patientes RT + tamoxifène ; 7 patientes RT seule ; 5 patientes tamoxifène seul) [KILLANDER2014] (NP2).

2.2.1.2 **Etudes évaluant la toxicité de la radiothérapie couplée à un traitement systémique**

Dans les études citées dans cette sous-partie, les patientes ont pour une partie d'entre elles bénéficié d'un traitement systémique en plus de la radiothérapie, sans que les résultats soient distingués par type de traitement reçu. Ainsi, la mortalité cardiovasculaire rapportée pouvait avoir pour cause la radiothérapie et/ou le traitement systémique.

2.2.1.2.1 5 ans après la RT

L'étude TARGIT-A avait pour objectif principal de comparer la RT per-opératoire (RTPO) délivrant une dose de 20 Gy au niveau du lit tumoral à la radiothérapie externe en termes de contrôle local chez 3451 patientes de 45 ans

ou plus avec une tumeur inférieure à 3,5 cm, cN0-N1 et ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice, recrutées dans 33 centres de 11 pays entre 2000 et 2012. Au moment du traitement, les standards de la RT externe étaient de 40,05 Gy en 15 fractions sur 3 semaines au Royaume-Uni et de 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines aux Etats-Unis. Le boost était quant à lui de 10 Gy en 5 fractions. Les patientes ont également reçu pour 65-67% d'entre elles une hormonothérapie, et pour 10-13% d'entre elles (selon le bras) une chimiothérapie. Dans cette étude ont notamment été analysées les causes de décès autres que cancer du sein (autre cancer, cause cardiovasculaire, autre). Ainsi, il s'avère que les taux de mortalité à 5 ans pour causes cardiovasculaires (précisées comme étant cardiaques, AVC et troubles vasculaires de l'intestin) étaient de 0,16%/2 événements pour le groupe ayant bénéficié de la RTPO vs 1,10% /11 événements pour le groupe ayant bénéficié de la RT externe. Le test statistique n'a été réalisé que pour l'ensemble des causes de décès autres que cancer du sein, montrant une différence significative entre les deux bras (1,4%/17 événements vs 3,5%/35 événements ; $p = 0,0086$), mais il n'a pas été réalisé spécifiquement pour la cause de décès cardiovasculaire [VAIDAYA2014] (NP1).

2.2.1.2.2 De 8 à 11 ans après la RT

Une méta-analyse visant spécifiquement à évaluer la mortalité cardiovasculaire après radiothérapie pour cancer du sein a regroupé 13 études observationnelles, avec un total de 289 109 patientes traitées sur une période très étendue, de 1954 à 2008. La mortalité par cause cardiovasculaire à 5-10 ans (moyenne de suivi de 8 ans) était de 1,5% pour les tumeurs localisées dans sein gauche et de 1,2% pour les tumeurs localisées dans le sein droit (RR = 1,23 [0,90-1,67]). Il est à noter que les schémas d'irradiation variaient selon les études, que les patients pouvaient avoir reçu un traitement systémique, et que les événements cardiovasculaires n'étaient pas précisés [SARDAR2016] (NP3).

L'étude rétrospective de Vandenberg *et al.* a inclus 910 patientes ayant bénéficié entre 2005 et 2008 d'une chirurgie conservatrice, d'une radiothérapie conformationnelle 3D associée à la TDM, mammaire (dose prescrite de 50,4 Gy en 28 fractions avec un boost de 14 Gy à 16,8 Gy selon les facteurs de risque), dans 36% des cas d'une chimiothérapie et dans 42% des cas d'une hormonothérapie. La dose prescrite était de 50,4 Gy en 28 fractions avec un boost de 14 Gy à 16,8 Gy selon les facteurs de risque et la dose médiane reçue au cœur était de 2,37 Gy (1,31 Gy pour les cancers du côté droit et 4,44 Gy pour les cancers du côté gauche). D'après cette étude, le taux de mortalité à 9 ans dû à des cardiopathies ischémiques (c'est-à-dire angine de poitrine, infarctus du myocarde et ses complications, autres cardiopathies ischémiques aiguës, cardiopathies ischémiques chroniques) était de 1,1% [VANDENBOGAARD2017] (NP4).

Ceci est en adéquation avec l'étude rétrospective de James *et al.* chez 501 patientes (dont 54% ayant au moins un facteur de risque) qui a montré une mortalité pour cause cardiovasculaire (cardiopathies ischémiques, maladies cérébrovasculaires, maladies des artères, artérioles et capillaires) de 1,4% à 10 ans. Ces patientes, d'âge médian 56 ans, avaient bénéficié entre 2002 et 2006 d'une radiothérapie conventionnelle ($n = 220$; 50 Gy en 25 fractions avec un possible boost de 10 Gy en 5 fractions, ou 46,8 Gy en 26 fractions avec un possible boost de 14 Gy en 7 fractions) ou hypofractionnée ($n = 281$; 42,5 Gy en 16 fractions après CCS ou 40 Gy en 16 fractions après mastectomie), et dans 38% des cas d'une chimiothérapie, mais les résultats ne sont pas détaillés selon le schéma de RT reçu [JAMES2018] (NP4).

L'étude portant sur les deux registres coréens a quant elle mis en évidence des taux de décès cardiaques beaucoup plus faibles à 10 ans : dans le premier registre, 0,08% pour les tumeurs localisées dans le sein gauche vs 0% pour celles localisées dans le sein droit, et dans le registre 2, 0,06% pour les tumeurs localisées dans le sein gauche vs 0,03% pour celles localisées dans le sein droit. La mortalité due à une cause cardiaque ne différait pas significativement entre les patientes du registre et la population générale. Les auteurs ont souligné que la population coréenne étudiée présentait un plus faible taux de facteurs de risques cardiovasculaires que les populations occidentales (parmi les patientes incluses, seulement 3,7% d'obésité et 3,4% de fumeurs ou anciens fumeurs). Les patientes avaient reçu : une dose de 50,5 Gy au sein avec un boost de 9 Gy ou 10 Gy, et une irradiation ganglionnaire dans environ 12% des cas ; une chimiothérapie dans 56% à 73% des cas selon le registre 1 ou 2 ; une hormonothérapie dans 68% à 71% des cas selon le registre 1 ou 2. Chez les patientes avec les données complètes de dosimétrie disponibles, la dose moyenne au cœur était de 4,2 Gy (6,2 Gy pour les cancers du côté gauche et de 1,5 Gy pour les cancers du côté droit). Dans cet article, les causes de décès cardiaques regardées comprenaient les cardiopathies rhumatismales chroniques, les cardiopathies hypertensives, les cardionéphropathies hypertensives, les cardiopathies ischémiques et les autres formes de cardiopathies [CHANG2017] (NP3).

Enfin, selon la méta-analyse de Sardar *et al.* citée ci-dessus, la mortalité cardiovasculaire à 10 -15 ans (avec une moyenne de suivi de 11,0 ans pour ce sous-groupe) était de 1,8% et 1,3% pour les tumeurs localisées respectivement dans le sein gauche et le sein droit (RR = 1,36 [0,81-2,27]) [SARDAR2016] (NP3).

2.2.1.2.3 20 ans après la RT

Selon cette même méta-analyse, la mortalité par cause cardiovasculaire à plus de 15 ans (avec une moyenne de suivi de 19,6 ans pour ce sous-groupe) était de 5,6% et 4,6% pour les tumeurs localisées respectivement dans le sein gauche et le sein droit (RR = 1,23 [1,08-1,41]) [SARDAR2016] (NP3).

Enfin, l'essai randomisé contrôlé suédois SweBCGRT visant à évaluer l'irradiation mammaire après chirurgie conservatrice a inclus, de 1991 à 1997, 1144 patientes de moins de 75 ans, T1-2N0. Le schéma d'irradiation était de 50 Gy à 54 Gy en 25 à 27 fractions et la dose moyenne au cœur pour les traitements respectivement du côté gauche et droit était de 3,1 Gy et 1,0 Gy. Un traitement systémique pouvait être proposé à la patiente : 8,3% des patientes ont ainsi bénéficié soit de tamoxifène, soit de chimiothérapie avec cyclophosphamide, methotrexate et 5-fluorouracil, soit d'une combinaison des deux. Après un suivi de 20 ans, la mortalité pour cause cardiaque était de 13,0% dans le groupe de patientes ayant bénéficié de radiothérapie mammaire (+/- traitement systémique) et de 12,4% dans le groupe de patientes n'en ayant pas bénéficié (+/- traitement systémique), sans différence significative ($p = 0,8$). Il n'y avait pas non plus de différence selon le côté irradié. En revanche, la mortalité due à un accident vasculaire cérébral était significativement plus élevée chez les patientes ayant bénéficié de radiothérapie (+/- traitement systémique) (6,7% vs 3,4%, $p = 0,018$), sans différence selon le côté irradié [KILLANDER2020] (NP1).

2.2.2. MORBIDITE CARDIOVASCULAIRE EN FONCTION DE LA DUREE DE SUIVI APRES RADIOTHERAPIE

Cette partie traite de la morbidité cardiovasculaire rapportée dans les études. Les résultats ont été regroupés en fonction de la durée de suivi après la radiothérapie. Ainsi, lorsqu'une étude présentait des taux d'incidence à différents intervalles de suivi, chacun de ces taux a été rapporté dans le paragraphe avec la durée de suivi correspondante.

La synthèse de ces résultats est disponible dans le Tableau 62 en annexe.

2.2.2.1 Etude comparant la toxicité de différents types de traitements, dont la radiothérapie seule

2.2.2.1.1 5 ans après la RT

Une étude menée d'après la base de données nationale taiwanaise a inclus 5514 patientes traitées en 2002, et avait pour but d'évaluer le risque cardiovasculaire (de cardiopathies ischémiques ou d'insuffisance cardiaque congestive) en fonction du traitement reçu : radiothérapie seule (sans plus de précisions), chimiothérapie seule, une combinaison des deux ou chirurgie seule. Les patients ayant une maladie cardiovasculaire préalable au traitement avaient été exclus. Cinq ans après le traitement, il a été montré que l'incidence de cardiopathies ischémiques ou d'insuffisance cardiaque congestive était de 4,1% pour le groupe ayant bénéficié de la radiothérapie seule et de 5,8% pour les patientes ayant bénéficié d'une combinaison radiothérapie et chimiothérapie. L'incidence à 5 ans pour les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie seule était de 5,7%, et pour celles ayant bénéficié d'une chimiothérapie sans RT de 4,6%. Etant donné que les patientes du groupe de chirurgie seule étaient significativement plus âgées, un HR ajusté par tranche d'âge a été calculé, et a montré que chez les patientes > 55 ans, le risque de maladies cardiovasculaires ne différait pas significativement en fonction des traitements reçus. Chez les patientes < 55 ans, le risque était significativement accru chez les patientes ayant bénéficié de chimiothérapie couplée ou non à la radiothérapie en comparaison avec le groupe de patientes ayant bénéficié de chirurgie seule (respectivement, HR = 4,22 [2,27-7,83] et HR = 3,00 [1,63-5,54]), mais pas chez les patientes ayant bénéficié de radiothérapie seule [TAN2016] (NP3).

2.2.2.1.2 10 ans après la RT

L'étude menée à partir du registre néerlandais (Netherlands Cancer Registry) sur 10 468 patientes avec un CCIS de moins de 75 ans diagnostiquées en 1989 et 2004 a montré que parmi ces patientes, celles irradiées du côté droit avaient significativement plus de risque de séjourner à l'hôpital pour une cardiopathie ischémique (HR = 1,47 [1,01-2,13]) et pour une angine de poitrine (HR = 2,53 [1,46-4,41]) en comparaison avec celles traitées par chirurgie seulement. Ce n'était pas le cas des patientes irradiées du côté gauche. En revanche, en comparant statistiquement les côtés d'irradiation pour ces deux événements, la différence n'était pas significative (gauche vs droit : HR = 0,78 [0,48-1,27] pour les cardiopathies ischémiques ; HR = 0,57 [0,27-1,23] pour l'angine de

poitrine). Les auteurs estiment que la dose moyenne au cœur sur la période d'étude était de 6 Gy pour les cancers du côté gauche et de 2 Gy pour ceux du côté droit [BOEKEL2014] (NP3).

2.2.2.2 Etudes évaluant la toxicité de la radiothérapie couplée à un traitement systémique

Dans les études citées dans cette sous-partie, les patientes ont pour une partie d'entre elles bénéficié d'un traitement systémique en plus de la radiothérapie, sans que les résultats soient distingués par type de traitement reçu. Ainsi, la toxicité rapportée pouvait être due à la radiothérapie et/ou au traitement systémique.

2.2.2.2.1 3 ans après la RT

D'après l'essai randomisé contrôlé EORTC 22922/10925 portant sur 3966 patientes avec un cancer du sein (66% de stade II-III) et visant à évaluer l'impact de la radiothérapie ganglionnaire, CMI et supraclaviculaire (+/- chimiothérapie +/- hormonothérapie), il a été montré qu'après un suivi de 3 ans, l'incidence de maladies cardiaques (sans qu'elles soient précisées) dans chacun des deux groupes avec et sans RT ganglionnaire était respectivement de 1,6% et 1,4%. L'incidence de fibroses cardiaques était quant à elle de 0,4% et 0,3% ($p = 0,55$). La dose d'irradiation prescrite était de 50 Gy en 25 fractions [MATZINGER2010] (NP1).

2.2.2.2.2 5 ans après la RT

L'étude rétrospective de Vandenberg et al. a montré chez 910 patientes d'âge médian 59 ans et ayant toutes bénéficié d'une chirurgie conservatrice et d'une radiothérapie conformationnelle 3D associée à la TDM, mammaire (dose prescrite de 50,4 Gy en 28 fractions avec un boost de 14 Gy à 16,8 Gy selon les facteurs de risque (+/- chimiothérapie +/- hormonothérapie)) que le taux d'incidence de cardiopathies ischémiques à 5 ans était de 1,9%. Il est à noter que la dose médiane au cœur était de 2,37 Gy, et en particulier elle était de 1,31 Gy pour les cancers du côté droit et de 4,44 Gy pour les cancers du côté gauche [VANDENBOGAARD2017] (NP4).

Une autre étude rétrospective a inclus 796 patientes de stade II-III, d'âge médian 53 ayant bénéficié entre 2007 et 2011 d'une mastectomie et d'une irradiation pariétale avec une dose moyenne de 49,4 Gy en fractions de 2 Gy (+/- RT ganglionnaire) et pour la majorité d'entre elles d'une chimiothérapie (anthracyclines et taxanes dans la majorité des cas +/- trastuzumab) et/ou d'une hormonothérapie. Il est à noter que la dose moyenne au cœur était de 4,35 Gy du côté gauche et de 1,7 Gy du côté droit. D'après cette étude, la toxicité cardiaque à 5 ans concernait 2,6% des patientes (avec notamment une baisse tardive de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, cardiomyopathie dilatée, arythmie cardiaque ou valvulopathie cardiaque), tandis que les cardiopathies ischémiques concernaient 0,4% des patientes. Le trastuzumab était significativement associé à la toxicité cardiaque ($p = 0,015$) [GRELLIERADEJOUA2017] (NP4).

Enfin, deux autres études rétrospectives dont le but était d'évaluer la radiothérapie hypofractionnée en termes de résultats oncologiques et de toxicité chez des patientes de stade II-III n'ont rapporté aucune toxicité cardiaque à 5 ans. Les patientes incluses avaient au moment du diagnostic un âge médian de 47 ans pour la première et un âge moyen de 50,6 ans pour la deuxième ; toutes avaient reçu une chimiothérapie et plus de la moitié d'entre elles une hormonothérapie [BELLEFQIH2016 ; TOVANABUTRA2020] (NP4).

2.2.2.2.3 7 ans après la RT

Une étude conduite à partir de l'un des registres coréens a inclus 2577 patientes (79% pTis-T1 et 81% pN0) d'âge moyen 50 ans au diagnostic, et chez les patientes avec les données complètes de dosimétrie disponibles, la dose moyenne au cœur était de 4,2 Gy (6,2 Gy pour les cancers du côté gauche et de 1,5 Gy pour les cancers du côté droit). D'après cette étude, sept ans après la radiothérapie (dose de 50,5 Gy au sein avec un boost de 9 Gy ou 10 Gy, et irradiation ganglionnaire dans environ 12% des cas, +/- chimiothérapie +/- hormonothérapie), l'incidence d'accidents coronariens aigus définis comme le diagnostic d'une cardiopathie rhumatismale chronique, d'une cardiopathie hypertensive, d'une cardionéphropathie hypertensive, d'une cardiopathie ischémique ou d'une autre forme de cardiopathie ischémique était de 1,7% [CHANG2017] (NP3).

2.2.2.2.4 De 9 à 10 ans après la RT

Les essais randomisés contrôlés START A et START B avaient pour but d'évaluer l'efficacité de la radiothérapie hypofractionnée comparativement à la radiothérapie conventionnelle (pour START A : 41,6 Gy ou 39 Gy en 13 fractions sur 5 semaines vs 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines ; pour START B : 40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines vs 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines), et ont respectivement inclus 2236 et 2215 patientes pT1-3a pN0-1 M0, pouvant en outre avoir bénéficié d'une chimiothérapie et d'une hormonothérapie. Avec un suivi médian de 9,3 ans et 9,9 ans, l'incidence de cardiopathies ischémiques déclarées était de 1,5% pour l'essai START

A (1,1-1,5% schéma hypofractionné vs 1,9% schéma conventionnel) et 1,8% pour l'essai START B (1,5% schéma hypofractionné vs 2,1% schéma conventionnel), sachant que les patientes avec une cardiopathie ischémique existante avant le traitement avaient été exclues. Il est cependant difficile de conclure puisque les tests statistiques entre les schémas de RT n'ont pas été effectués [HAVILAND2013] (NP1).

D'après l'étude sur le registre suédois, incluant 37 427 patientes diagnostiquées entre 1992 et 2012 ayant bénéficié de radiothérapie (sans précision des doses) et pour une partie d'entre elles de chimiothérapie et d'hormonothérapie, au bout de 10 ans de suivi, l'incidence de cardiopathies ischémiques (incluant l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, les complications dues à un infarctus et les cardiopathies ischémiques chroniques) était de 4,9% pour les patientes ayant une tumeur localisée dans le sein gauche, et 4,0% pour celles ayant une tumeur localisée dans le sein droit. Les auteurs mentionnent que d'après une autre étude [WENNSTIG2019] qu'ils ont conduite chez 182 patientes de ce registre suédois ayant eu une angiographie coronaire à cause d'un événement cardiovasculaire, la dose moyenne au cœur était de 2,7 Gy du côté gauche et de 0,6 Gy du côté droit [WENNSTIG2020] (NP3).

D'après l'un des deux registres coréens, intégrant 2577 patientes, l'incidence d'accidents coronariens aigus à 10 ans était de 2,96% (vs 1,7% à 7 ans, cf paragraphe 2.2.2.2.3). L'incidence était de 2,53% pour les tumeurs localisées du côté gauche et de 3,41% pour celles localisées du côté droit ($p = 0,438$). Le délai d'apparition moyen était de 5,2 ans $\pm$ 3,9 ans. Il est à noter que chez les patientes avec les données complètes de dosimétrie disponibles, la dose moyenne au cœur était de 4,2 Gy (6,2 Gy pour les cancers du côté gauche et de 1,5 Gy pour les cancers du côté droit) [CHANG2017] (NP3).

D'après l'étude rétrospective de Chitapanarux *et al.* portant sur 1640 patientes ayant bénéficié d'une mastectomie et d'une irradiation conventionnelle ou hypofractionnée (+/- chimiothérapie +/- hormonothérapie), l'incidence d'événements cardiovasculaires (sans plus de précision) basée sur dossier médical était de 1,3% au bout de 9 ans, tandis que celle basée sur une évaluation réelle des toxicités long-terme au moment de l'analyse (disponible pour 937 des 1640 patientes) était de 0,75%. La toxicité cardiaque n'était pas statistiquement différente entre les deux schémas d'irradiation ($p = 0,272$) [CHITAPANARUX2019b] (NP4).

Une étude rétrospective conduite chez 2126 patientes, dont 43% de stade I et 41% stade II-III, ayant bénéficié d'une irradiation (pariétale avec 50 Gy +/- boost de 10 Gy ou mammaire avec 46-50,4 Gy +/- boost de 10-14 Gy +/- ganglionnaire) entre 1984 et 2007 et d'une chimiothérapie pour 50% d'entre elles (doxorubicine pour 30% de la cohorte), a montré une incidence d'événements cardiovasculaires ischémiques (précisés comme étant l'infarctus du myocarde aigu, le pontage coronarien, l'angioplastie ou le placement d'un stent, et/ou le diagnostic d'une maladie coronarienne), après 9 ans de suivi, de 4,1%. La différence n'était pas significative entre les groupes ayant bénéficié ou non d'une irradiation de la chaîne mammaire interne ($p = 0,73$), entre les groupes ayant bénéficié de la planification d'irradiation 2D ou 3D ($p = 0,63$) ou entre les groupes avec tumeurs localisées dans le sein droit ou gauche ($p = 0,37$). Les doses moyennes au cœur étaient du côté gauche de 4,8 Gy avec irradiation de la CMI et de 2,6 Gy sans irradiation de la CMI, et du côté droit de respectivement 2,1 Gy et 1,2 Gy [DESS2017] (NP4). Dans l'étude de Vandenbogaard *et al.* mentionnée ci-dessus (patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice et d'une radiothérapie conformationnelle 3D associée à la TDM +/- chimiothérapie +/- hormonothérapie), le taux d'incidence de cardiopathies ischémiques à 9 ans était de 3,9% (vs 1,9% à 5 ans, cf paragraphe 2.2.2.2.2). La dose médiane au cœur était de 2,37 Gy [VANDENBOGAARD2017] (NP4).

D'après une analyse secondaire d'un bras de l'essai BCIRG-001, la toxicité cardiaque (notamment cardiopathies ischémiques, insuffisance cardiaque, arythmies, baisse supérieure à 20% de la fraction d'éjection ventriculaire) était de 7,9% chez les patientes ayant bénéficié de chimiothérapie (anthracycline) combinée à la radiothérapie (dose médiane de 50 Gy) vs 8% chez les patientes n'ayant pas bénéficié de RT, sans différence significative. Respectivement dans les groupes ayant bénéficié ou non de radiothérapie, l'incidence de cardiopathies ischémiques était de 0,7% vs 4,3% ($p = 0,003$), celle de l'infarctus de 0,5% vs 3,2% ($p = 0,01$), et celle d'insuffisance cardiaque (de tout grade) de 2,7% vs 1,6% ($p = \text{NS}$) [WU2017] (NP3).

L'étude rétrospective de James *et al.*, qui visait à évaluer la survenue d'événements cardiovasculaires ischémiques (cardiopathies ischémiques, maladies cérébrovasculaires, maladies des artères, artérioles et capillaires) après radiothérapie hypofractionnée ($n = 281$; 42,5 Gy en 16 fractions après CCS ou 40 Gy en 16 fractions après mastectomie) ou radiothérapie conventionnelle ($n = 220$; 50 Gy en 25 fractions avec un possible boost de 10 Gy en 5 fractions, ou 46,8 Gy en 26 fractions avec un possible boost de 14 Gy en 7 fractions) +/- chimiothérapie, a inclus 501 patientes dont 54% présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire au moment de la RT. Cette étude a montré que 10 ans après irradiation, l'incidence moyenne d'accidents

cardiovasculaires ischémiques était en moyenne de 5,4%, mais il est à noter que ce résultat cachait de fortes disparités. En effet, l'incidence était de 9,2% chez les patientes présentant au moins un facteur de risque, alors qu'elle était de 0,9% chez les patientes ne présentant aucun facteur de risque au moment de la RT. En analyse univariée, le type de RT reçu n'était pas significativement associé à la survenue ou non de cardiopathies ischémiques [JAMES2018] (NP4).

2.2.2.2.5 20 ans après la RT

D'après le suivi sur 20 ans de l'essai randomisé contrôlé suédois SweBCGRT visant à évaluer l'irradiation mammaire (dose prescrite de 50 Gy à 54 Gy en 25 à 27 fractions) après chirurgie conservatrice chez 1144 patientes T1-2 N0 incluses de 1991 à 1997, l'incidence cumulée d'admissions à l'hôpital pour maladie cardiaque était respectivement de 31,0% et 29,7% dans le groupe avec et sans RT (+/- traitement systémique) ($p = 0,7$). Le schéma d'irradiation était de 50 Gy à 54 Gy en 25 à 27 fractions et la dose moyenne au cœur pour les traitements respectivement du côté gauche et droit était de 3,1 Gy et 1,0 Gy. L'incidence cumulée d'interventions coronariennes percutanées était de 3,8% chez les patientes irradiées du côté droit, 2,2% chez les patientes irradiées du côté gauche (droit vs gauche $p = 0,33$) et de 2,1% dans le groupe sans RT (+/- traitement systémique). L'incidence cumulée de chirurgie à cœur ouvert était de 5,2% chez les patientes irradiées du côté droit, 3,4% chez les patientes irradiées du côté gauche (droit vs gauche $p = 0,06$) et de 2,1% dans le groupe sans RT (+/- traitement systémique). Concernant l'incidence cumulée d'admissions à l'hôpital pour AVC, elle était respectivement de 13,7% et 11,6% dans le groupe avec et sans RT ($p = 0,33$). Il est à noter que 8,3% des patientes avaient bénéficié d'un traitement systémique (soit tamoxifène, soit chimiothérapie avec cyclophosphamide, methotrexate et 5-fluorouracil, soit une combinaison des deux) [KILLANDER2020] (NP1).

D'après l'étude sur le registre suédois, l'incidence de cardiopathies ischémiques (l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, les complications dues à un infarctus du myocarde et les cardiopathies ischémiques chroniques) à 20 ans chez les patientes ayant bénéficié de radiothérapie (diagnostiquées entre 1992 et 2012) +/- chimiothérapie +/- hormonothérapie était de 10,3% pour celles ayant une tumeur localisée dans le sein gauche et 8,9% pour celles ayant une tumeur localisée dans le sein droit (vs respectivement 4,9% et 4,0% après 10 ans de suivi, cf paragraphe 2.2.2.2.4). Les auteurs ont mentionné que d'après une autre étude [WENNSTIG2019] qu'ils ont conduite chez 182 patientes de ce registre suédois ayant eu une angiographie coronaire à cause d'un événement cardiovasculaire, la dose moyenne au cœur était de 2,7 Gy du côté gauche et de 0,6 Gy du côté droit [WENNSTIG2020] (NP3).

L'étude rétrospective d'Hilbers *et al.* a notamment évalué l'incidence d'événements cardiovasculaires (infarctus aigu du myocarde, angine de poitrine, péricardite, dysfonctions valvulaires, cardiomyopathie, arythmies et insuffisance cardiaque congestive) chez les patientes diagnostiquées entre 1977 et 1995 et ayant bénéficié de radiothérapie (56% seule et 44% couplée à la chimiothérapie). Les 422 patientes incluses dans l'étude étaient celles ayant survécu à 10 ans et il a été montré que 14,5% d'entre elles souffraient de maladies cardiovasculaires 20 ans après le traitement. Une dysfonction valvulaire et l'angine de poitrine étaient les maladies les plus fréquemment rapportées avec respectivement une incidence de 3,3% et 3,1% et représentant 23% et 21% des cas de maladies cardiovasculaires rapportées. Les résultats n'étaient pas détaillés selon le type de traitement reçu, et les auteurs n'ont pas eu accès aux informations concernant les doses d'irradiation [HILBERS2012] (NP4).

2.2.3. FACTEURS DE RISQUE

Parmi les études déjà mentionnées, cinq ont également évalué en analyse multivariée les paramètres associés à la survenue d'événements cardiovasculaires après traitement d'une tumeur primitive du cancer du sein par radiothérapie (+/- traitement systémique). Les cinq études sont rétrospectives et les résultats sont présentés dans le Tableau 35.

2.2.3.1 Âge

Trois études ont considéré l'âge comme potentiel facteur de risque de survenue d'événement cardiovasculaire et réalisé une analyse multivariée. Dans chacune de ces 3 études, et avec un suivi de 8 à 10 ans, ce risque augmentait significativement avec l'âge [CHANG2017] (NP3) [JAMES2018 ; VANDENBOGAARD2017] (NP4).

2.2.3.2 Latéralité

La localisation de la tumeur dans le sein gauche, bien qu'elle puisse suggérer une atteinte au cœur plus élevée par la RT, n'a pas été montrée comme facteur prédictif de survenue d'événements cardiovasculaires ni dans l'étude de James *et al.* ni dans celle de Chang *et al.* [CHANG2017] (NP3) [JAMES2018] (NP4).

Ce résultat semble être en contradiction avec celui présenté dans l'étude de Vandenbergard *et al.* Cette dernière étude a en effet montré en analyse multivariée qu'à 9 ans, la dose moyenne reçue au cœur était un facteur significativement lié à la survenue d'accidents coronariens aigus (HR = 1,165 [1,006-1,350], p = 0,042) [VANDENBOGAARD2017] (NP4).

2.2.3.3 Présence de facteurs de risque cardiovasculaire

Deux études ont montré que la présence d'au moins un facteur de risque CV au moment du diagnostic était très corrélée à la survenue d'événements cardiovasculaires en analyse multivariée (OR = 7,311 [1,7-31,5] pour l'étude de James *et al.* et HR = 6,180 [1,837-20,790] pour l'étude de Vandenbergard *et al.*). Ces facteurs de risque comprenaient : le fait de fumer (soit au moment du diagnostic, soit aussi antérieurement), l'obésité (définie par un IMC supérieur à 25 ou à 30 selon l'étude), des antécédents d'hypertension, d'événements cardiaques ischémiques ou d'autres maladies cardiaques, de diabète. Il est à noter que l'une des études a également inclus en facteur de risque CV des antécédents de BPCO et d'embolie pulmonaire tandis que l'autre a inclus l'hypercholestérolémie [JAMES2018 ; VANDENBOGAARD2017] (NP4).

D'autres études ont isolé certains de ces facteurs afin de les étudier de manière indépendante :

- ainsi, trois études ont montré que l'hypertension était significativement associée à la survenue d'événements cardiovasculaires [CHANG2017] (NP3) [HILBERS2012 ; DESS2017] (NP4) ;
- concernant le diabète, les résultats étaient discordants selon les études : l'étude de Chang *et al.* a montré qu'il ne s'agissait pas d'un facteur pronostique d'accidents coronariens aigus en analyse multivariée (HR = 1,07 [0,44-2,64], p = 0,88). En revanche, les études de Hilbers *et al.* et Dess *et al.* ont montré une corrélation respectivement avec l'apparition de maladies cardiovasculaires et la survenue d'accidents cardiovasculaires ischémiques. Concernant les deux dernières études, il est important de mentionner que les résultats ont été obtenus avec une analyse univariée [CHANG2017] (NP3) [HILBERS2012 ; DESS2017] (NP4) ;
- de manière similaire, les résultats concernant le tabac étaient discordants, le registre coréen analysé par Chang *et al.* ne mettant pas en évidence de corrélation avec la survenue d'accidents coronariens aigus ([CHANG2017] (NP3)), contrairement à :
 - l'étude rétrospective d'Hilbers *et al.* montrant un lien avec l'apparition de maladie cardiovasculaire, sans préciser le niveau de significativité [HILBERS2012] (NP4) ;
 - une revue systématique et méta-analyse publiée en 2017 par Taylor *et al.* qui ont d'abord déduit le risque supplémentaire de mortalité pour cause cardiaque par gray reçu au cœur d'après les données de 40 781 patientes (dont le statut de fumeur n'était pas connu) issues de 75 essais randomisés (RT vs absence de RT ou RT vs acte chirurgical supplémentaire). Les auteurs ont également calculé la dose « moderne » reçue au cœur avec une revue systématique conduite de 2010 à 2015 afin d'estimer au plus près la dose actuellement reçue au cœur puisqu'elle a tendance à diminuer avec le temps. Ils ont ensuite appliqué le risque supplémentaire par gray précédemment calculé à la dose moderne reçue au cœur. Enfin, ils ont appliqué ce risque supplémentaire aux taux actuels de mortalité cardiaque des fumeurs et des non-fumeurs. D'après cette étude, les doses modernes reçues au cœur étaient de 4,4 Gy en moyenne (5,2 Gy du côté gauche et de 3,7 Gy du côté droit), le risque supplémentaire de mortalité cardiovasculaire dû à la radiothérapie était de 0,041 par Gray, donc en approximant la dose moderne au cœur à 4 Gy, le risque de mortalité pour cause cardiaque était augmenté de 16% par la radiothérapie. En considérant que le taux de mortalité pour cause cardiaque était de 1,8% pour un non-fumeur et de 8,0% pour un fumeur, le taux après radiothérapie était donc estimé à 2,1% et 9,3%, ce qui correspondait à une augmentation du risque de mortalité cardiaque due à la radiothérapie de 0,3% chez les non-fumeurs et de 1,3% chez les fumeurs [TAYLOR2017] (NP3).

Il est à noter le taux très bas de fumeurs (anciens ou au diagnostic) dans le registre coréen - seulement 3,4% des patientes - et parmi celles-ci le nombre de paquets-année était faible (4PA) [CHANG2017] (NP3) ;

- enfin, il a été montré qu'un antécédent d'infarctus était très corrélé à la survenue d'accidents coronariens aigus (HR = 9,49 [4,18-21,6], p < 0,001) et que l'obésité était un facteur de risque de décès pour cause

cardiaque (HR = 1,11 [1,04-1,18], p = 0,002), d'après le registre coréen, en analyse multivariée [CHANG2017] (NP3).

Tableau 35 : Synthèse des études évaluant les facteurs de risque de survenue d'évènements cardiovasculaires chez les patientes avec cancer du sein ayant bénéficié de radiothérapie

Référence	Détails traitement	Suivi médian	n et caractéristiques	Evènement	Facteurs de risque évalués	HR ou OR
JAMES2018 (NP4)	RT conv. ou hypofractionnée 75% CCS 38% CT	10,3 ans	n = 501 dont 35% avec un facteur de risque IHD, 13% avec deux facteurs de risques et 6% avec trois facteurs de risques ; âge moyen 56 ans	accidents cardiovasculaires ischémiques post RT	âge 65+ vs 65-	OR = 2,959 [1,3-6,6], p = 0,0085 (multivarié)
					présence d'au moins 1 facteur de risque CV* vs aucun	OR = 7,311 [1,7-31,5], p = 0,0076 (multivarié)
					latéralité (droite vs gauche)	OR = 1,565 [0,7-3,6], p = 0,2885 (multivarié)
VANDENBOGAARD2017 (NP4)	RT mammaire 36,2% CT 42,6% HT 100% CCS	7,6 ans	n = 910 âge médian 59 ans	accidents coronariens aigus	âge (sans seuil donné)	HR = 1,090 [1,049-1,133], p < 0,001 (à 9 ans, multivarié)
					dose moyenne au cœur	HR = 1,165 [1,006-1,350], p = 0,042 (à 9 ans, multivarié)
					présence d'au moins 1 facteur de risque CV** vs aucun	HR = 6,180 [1,837-20,790], p = 0,03 (à 9 ans, multivarié)
HILBERS2012 (NP4)	56% RT seule 44% RT + CT	19,4 ans	n = 367	maladies CV	hypertension	HR = 1,75 [1,06-2,91], p = 0,03
					hypercholestérolémie	HR = 3,12 [1,85-5,22], p < 0,001
					diabète	p = S, moins prononcé que les 2 premiers facteurs, sans plus de précision
					tabac à au moins une période durant le suivi	p = S, moins prononcé que les 2 premiers facteurs, sans plus de précision
DESS2017 (NP4)	RT mammaire/ pariétale +/- gangl. 80% CCS 50% CT	9,3 ans	n = 2126 43% stade I 41% stade II-III	accidents cardiovasculaires ischémiques	hypertension	HR = 7,53 [2,38-23,98], p < 0,001 (univarié)
					dyslipidémie	HR = 2,27 [1,48-3,47], p < 0,001 (univarié)
					diabète	HR = 3,09 [1,98-4,83], p < 0,001 (univarié)
					âge au diagnostic	HR = 1,05 [1,03-1,07], p < 0,001 (univarié)
CHANG2017 (NP3)	RT 100% CCS registre n°1 : 56% CT 73% HT registre n°2 : 68% CT 71% HT	registre n°1 : 7 ans registre n°2 : 7,9 ans	registre n°1 : n = 2577 79% pTis-T1 81% pN0 âge moyen 50 ans registre n°2 : n = 24 235 71% pTis-T1 74% pN0 âge moyen 48 ans	accidents coronariens aigus pour registre n°1 décès cardiaques pour le registre n°2	â (variable continue)	registre n°1 : HR = 1,06 [1,02-1,10], p < 0,001 (multivarié) registre n°2 : HR = 1,08 [1,00-1,16], p = 0,05 (multivarié)
					IMC	registre n°1 : HR = 1,03 [0,94-1,12], p = 0,58 (multivarié) registre n°2 : HR = 1,11 [1,04-1,18], p = 0,002 (multivarié)
					tabac (antérieur et au diagnostic)	registre n°1 : HR = 1,81 [0,59-5,53], p = 0,3 (multivarié) registre n°2 : NA
					antécédent de diabète	registre n°1 : HR = 1,07 [0,44-2,64], p = 0,88 (multivarié) registre n°2 : NA

antécédent d'hypertension	registre n°1 : HR = 2,83 [1,23-6,54], p = 0,015 (multivarié) registre n°2 : NA
antécédent d'infarctus	registre n°1 : HR = 9,49 [4,18-21,6], p < 0,001 (multivarié) registre n°2 : NA
latéralité (gauche vs droite)	registre n°1 : HR = 1,16 [0,59-2,29], p = 0,67 (multivarié) registre n°2 : HR = 1,52 [0,37-6,25], p = 0,56 (multivarié)

*fumer (antérieurement ou au moment du diagnostic); hypertension (diag. au moment de la chir. ou traitée avant la chir.); IMC > 25 ;
diabète mellitus; hypercholestérolémie; événement cardiaque ischémique antérieur

** fumer (au moment du diagnostic) ; antécédents de ischemic heart disease ou d'autres maladies cardiaques, d'hypertension, de BPCO, d'embolisme pulmonaire ; diabète ; IMC supérieur ou égal à 30

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; CT : chimiothérapie ; CV : cardiovasculaire ; HT : hormonothérapie ; RT : radiothérapie

2.2.4. CORRELATION AVEC LA DOSE MOYENNE REÇUE AU CŒUR

En plus des taux de mortalité et de morbidité cardiaque rapportés dans les parties ci-dessus (2.2.1.2.3 et 2.2.2.2.5), l'étude de Killander *et al.* a montré qu'il existait une forte corrélation entre la dose reçue au cœur et la morbidité cardiaque (p = 0,0016) [KILLANDER2020] (NP1).

Cette corrélation a également été observée par Darby *et al.* Leur étude cas-témoins a inclus 2168 patientes traitées entre 1958 et 2001 en Suède et au Danemark, dont 963 patientes ayant eu des accidents coronariens aigus majeurs (infarctus du myocarde, revascularisation coronaire, décès des suites de cardiopathies ischémiques). La dose moyenne au cœur était de 4,9 Gy (6,6 Gy chez les patientes avec une tumeur du côté gauche, et 2,9 Gy chez celles avec une tumeur du côté droit). D'après cette étude, le taux d'accidents coronariens aigus majeurs augmentait linéairement avec la dose moyenne au cœur, de 7,4% par augmentation de 1 gray, sans seuil apparent. Plus précisément, le taux d'accidents coronariens aigus majeurs augmentait de 16,3% par gray entre 0 et 4 ans après la radiothérapie, de 15,5% par gray entre 5 et 9 ans après la radiothérapie, de 1,2% par gray entre 10 et 19 ans après la radiothérapie et de 8,2% par gray à partir de 20 ans après la radiothérapie [DARBY2013] (NP3).

Vandenboogard *et al.* ont également étudié la corrélation entre la dose reçue au cœur et la survenue d'accidents coronariens aigus majeurs (infarctus du myocarde, revascularisation coronaire, décès des suites de cardiopathies ischémiques) chez 910 patientes. Ils ont trouvé que, jusqu'à 5 ans après la radiothérapie, le risque d'accidents coronariens aigus majeurs était augmenté de 24,6% par gray reçu au cœur [VANDENBOGAARD2017] (NP4).

La toxicité cardiovasculaire étant corrélée à la dose moyenne reçue au cœur, il est important de noter que les doses au cœur ont tendance à décroître avec le temps grâce à l'amélioration des techniques de radiothérapie. Ainsi, dans l'étude de Killander *et al.*, la dose moyenne au cœur pour les traitements du côté gauche était de 3,1 Gy pour les patientes incluses dans l'essai de 1991 à 1997, et les auteurs l'ont comparée avec celle de 2017 (avec un volume cible identique à celui dans l'essai) qui s'est avérée être de 1,5 Gy [KILLANDER2020] (NP1). De même, dans l'étude de Dess *et al.*, les auteurs ont comparé les doses moyennes au cœur de la RT conformationnelle 3D au sein de leur cohorte (1984-2007) avec celles de la RT conformationnelle 3D utilisée au moment de la publication (2014-2017), et les différences étaient significatives :

- du côté gauche avec irradiation de la CMI : 4,8 Gy vs 1,8 Gy (p < 0,001)
- du côté gauche sans irradiation de la CMI : 2,6 Gy vs 1,1 Gy (p < 0,001)
- du côté droit avec irradiation de la CMI : 2,1 Gy vs 1,0 Gy (p < 0,001)
- du côté droit sans irradiation de la CMI : 1,2 Gy vs 0,5 Gy (p < 0,001) [DESS2017] (NP4).

Les informations sur la dose moyenne au cœur de différentes techniques d'irradiation sont détaillées dans la question annexe de radiothérapie (thésaurus – partie 1 « évaluation de la toxicité cardiaque de différentes techniques de radiothérapie »).

2.3. Complications pulmonaires post-radiques

La toxicité pulmonaire post-radique est relativement rare. Les réactions aiguës apparaissent environ 3 semaines après la fin de l'irradiation, sous forme d'une pneumopathie radique similaire à une pneumopathie infectieuse [CUTULI2010].

2.3.1. MORTALITE POUR CAUSE PULMONAIRE 25 ANS APRES RADIOTHERAPIE

Pour rappel, les essais randomisés SSBCGII:1 du South Sweden Breast Cancer Group ont comparé trois alternatives de traitements (radiothérapie et traitement systémique (cyclophosphamide oral pour les patientes préménopausées et tamoxifène pour les patientes ménopausées); traitement systémique seul ; radiothérapie seule) pour 1044 patientes préménopausées ou ménopausées traitées entre 1978 et 1985 et suivies pendant 25 ans. Le protocole de radiothérapie consistait en une dose cible de 38 Gy pour la paroi thoracique, 48 Gy pour la zone axillaire et CMI et 45 Gy pour la fosse supraclaviculaire et sous-claviculaire, délivrée en 20 fractions à chaque fois. Chez les patientes préménopausées au moment du traitement, le même taux de mortalité pour cause pulmonaire (0,8%) a été constaté dans les trois groupes de traitements. Chez les patientes ménopausées, ce taux était de 0,5% et 2,4% respectivement chez les patientes ayant bénéficié de la radiothérapie couplée ou non au tamoxifène, et de 0,8% chez les patientes ayant bénéficié du tamoxifène seul ($p = 0,20$ tamoxifène+RT vs tamoxifène seul) [KILLANDER2014] (NP2).

2.3.2. INCIDENCE DE COMPLICATIONS PULMONAIRES EN FONCTION DE LA DUREE DE SUIVI APRES RADIOTHERAPIE (TABLEAU 36)

Il est à noter que les résultats des différentes études ont été regroupés en fonction de la durée de suivi après la radiothérapie. Ainsi, lorsqu'une étude présentait des résultats à différents intervalles de suivi, chacun de ces résultats ont été rapportés dans les paragraphes avec les durées de suivi correspondantes.

2.3.2.1 Toxicité au plus tard 6 mois post RT

L'essai de phase II de Meng *et al.* a inclus 467 patientes entre 2011 et 2014 (dont 92% de stade II-III) ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice et d'une radiothérapie avec modulation d'intensité avec boost intégré pour irradier tout le sein et le lit tumoral avec respectivement 45 Gy et 60 Gy en 25 fractions. 60% d'entre elles ont également bénéficié de chimiothérapie, et 64% d'hormonothérapie. Un scanner thoracique a été effectué chez 304 patientes au plus tard six mois après la radiothérapie et a montré que 25,3% d'entre elles présentaient une pneumopathie de grade 1 asymptomatique. Aucune patiente n'a présenté de pneumopathie symptomatique [MENG2020] (NP2).

Une étude de cohorte menée sur 100 patientes traitées entre 2012 et 2014 a montré que 25 semaines après l'irradiation (qui consistait pour 75 patientes en deux champs (sein et paroi thoracique), pour 8 patientes en trois champs (+ zone supraclaviculaire), et pour 17 patientes en quatre champs (+ chaîne mammaire interne)), l'incidence cumulée de pneumopathie asymptomatique, montrée par imagerie, était de 27%. Ces pneumopathies asymptomatiques ont été montrées à l'examen à 12 semaines suivant la RT chez 22 patientes, et à 25 semaines suivant la RT chez 5 patientes. Par ailleurs, 13 patientes ont eu une pneumopathie symptomatique (toux sèche ou dyspnée et validation par imagerie). La grande majorité de ces patientes (85%) ont eu les symptômes dans les 12 semaines suivant l'irradiation. Il est à noter que ces pneumopathies concernaient 6,7% des patientes avec deux champs d'irradiation, 12,5% de celles avec trois champs d'irradiation, et 41,2% de celles avec quatre champs d'irradiation [VASILJEVIC2018] (NP2).

D'après l'étude rétrospective de Wang *et al.* visant à évaluer l'efficacité et les complications de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (51,38 Gy en 25 fractions) chez 200 patientes toutes traitées par une mastectomie (98% ayant bénéficié d'une chimiothérapie et 67% d'une hormonothérapie), l'incidence de pneumopathie aiguë de grade 1 était de 57%, et celle de pneumopathie de grade 2 de 1%. Le volume des poumons recevant 5% de la dose prescrite (V5) était de $33,02\% \pm 7,96\%$, et celui recevant 20% de la dose prescrite (V20) était de $16,39\% \pm 2,93\%$ [WANG2017] (NP4).

Enfin, une étude rétrospective française menée chez 292 patientes (90% de stade II-III ; 51% traitée par une mastectomie ; 75% ayant bénéficié d'une chimiothérapie ; 81% d'une hormonothérapie) ayant été traitées par tomothérapie entre 2010 et 2014 avait pour objectif d'évaluer les toxicités aiguës de la tomothérapie. Après

traitement conservateur, les doses délivrées au volume mammaire et au lit tumoral étaient respectivement de 52,2 Gy et de 63,8 Gy en 29 fractions tandis qu'après mastectomie, la dose était de 50 Gy en 25 fractions. Cette étude a montré que 1,4% des patientes ont souffert d'une pneumopathie radique symptomatique (toux sèche avec fièvre et dyspnée). Pour deux patientes sur quatre, la pneumopathie est apparue au cours de la dernière semaine du protocole de radiothérapie et pour les deux autres, dans les 6 semaines suivant l'irradiation [AOULAD2017] (NP4).

2.3.2.2 Toxicité 2-3 ans après le traitement

D'après l'essai randomisé contrôlé EORTC 22922/10925 portant sur 3966 patientes avec un cancer du sein (66% de stade II-III) et visant à évaluer l'impact de la radiothérapie ganglionnaire, CMI et supraclaviculaire (+/- chimiothérapie +/- hormonothérapie), respectivement 4,3% et 1,3% des patientes avec ou sans irradiation ganglionnaire ont présenté une toxicité pulmonaire, 3 ans après le traitement ($p < 0,0001$). Plus précisément, 2,8% et 0,9% des patientes avec et sans irradiation ganglionnaire ont eu une fibrose pulmonaire ($p < 0,0001$), 0,7% et 0,1% une pneumopathie ($p = 0,0012$), 0,1% et 0,3% une pleurésie ($p = 0,26$). Il est à noter que la sévérité de l'atteinte pulmonaire n'a pas été précisée par les auteurs que ce soit en termes de grade ou de la présence de symptômes ou non. La dose d'irradiation prescrite était de 50 Gy en 25 fractions [MATZINGER2010] (NP1).

D'après l'étude rétrospective de Plataniotis *et al.* évaluant la radiothérapie hypofractionnée chez 339 patientes ayant toutes bénéficié de chirurgie conservatrice, avec un suivi médian de 24 mois, une pneumopathie symptomatique était suspectée chez 3,2% des patientes, et au final a été confirmée par scanner thoracique chez 2,6% des patientes. La durée moyenne d'apparition était de 4 mois après la fin de la radiothérapie [PLATANIOTIS2009] (NP4).

D'après l'étude rétrospective de Wang *et al.* déjà mentionnée, et visant à évaluer l'efficacité et les complications de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (51,38Gy en 25 fractions), après un suivi médian de 28,5 mois, 59% des patientes ont présenté des lésions pulmonaires tardives de grade 1, 0% de grade 2 ou plus [WANG2017] (NP4).

Une étude rétrospective menée chez 136 patientes (dont 90% de stade II-III) traitées par tomothérapie entre 2012 et 2016 a permis d'évaluer la toxicité tardive pulmonaire chez 76 % des patientes. Seule une toxicité de grade 1 a été constatée chez 9% d'entre elles après un suivi médian de 45 mois [CHITAPANARUX2019] (NP4).

2.3.2.3 Toxicité 5 - 6 ans après le traitement

D'après l'essai de phase II visant à évaluer l'impact de la prise concomitante du letrozole à la radiothérapie (50 Gy en 25 fractions +/- boost) par rapport à une prise séquentielle chez 121 patientes ménopausées avec un cancer du sein de stade I-II, dans chacun des bras aucune toxicité pulmonaire de grade 2 ou plus n'a été constatée par TDM avec un suivi médian de 74 mois [BOURGIER2015] (NP2).

Ceci est en adéquation avec l'étude rétrospective de Tovanabutra *et al.*, ayant pour but d'évaluer l'impact de la radiothérapie hypofractionnée (39,7-47,8 Gy / 15-19 fr) vs conventionnelle (48-60 Gy / 2 Gy par jour) chez 462 patientes de stade II-III ayant eu une mastectomie. Avec un suivi médian de 5 ans, l'incidence de fibrose pulmonaire de grade 1 était cliniquement suspectée chez 9,3% et 11,4% des patientes ayant bénéficié respectivement du schéma hypofractionné et conventionnel, et celle de grade 2 chez aucune patiente. Par ailleurs, parmi les 82 patientes ayant bénéficié d'imagerie pour l'évaluation de toxicité long terme, une fibrose pulmonaire de grade 1 concernait 46,6% et 58,3% des patientes ayant bénéficié respectivement du schéma hypofractionné et conventionnel, tandis qu'aucune de grade 2 n'a été constatée [TOVANABUTRA2020] (NP4).

2.3.2.4 Toxicité 9 - 10 ans après le traitement

Les essais randomisés contrôlés START A et START B qui avaient pour but d'évaluer l'efficacité de la radiothérapie hypofractionnée comparativement à la radiothérapie conventionnelle (pour START A : 41,6 Gy ou 39 Gy en 13 fractions sur 5 semaines vs 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines ; pour START B : 40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines vs 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines) et qui ont respectivement inclus 2236 et 2215 patientes pT1-3a pN0-1 M0, ont montré qu'après un suivi médian respectivement de 9,3 ans et 9,9 ans, l'incidence de fibroses pulmonaires symptomatiques déclarées était dans START A de 1,1-1,2% chez les patientes ayant bénéficié

d'hypofractionnement et de 0,8% chez celles ayant bénéficié du schéma conventionnel, tandis que dans l'essai START B elle était de 1,7% dans les deux bras. L'incidence de fibroses symptomatiques et confirmées par imagerie était dans START A de 0,1-0,3% chez les patientes ayant bénéficié d'hypofractionnement et de 0% chez celles ayant bénéficié du schéma conventionnel, tandis que dans l'essai START B elle était respectivement de 0,7% et 0,2% [HAVILAND2013] (NP1).

D'après l'étude rétrospective de Chitapanarux *et al.* portant sur 937 patientes ayant bénéficié d'une mastectomie et d'une irradiation conventionnelle (2 Gy par fraction avec de 25 à 30 fractions) ou hypofractionnée (2,65 Gy par fraction avec de 16 à 20 fractions) pouvant être associée à une chimiothérapie ou une hormonothérapie, et ayant eu une évaluation réelle des toxicités long-terme, l'incidence de toxicité pulmonaire de grade 2 neuf ans après le traitement, basée sur une évaluation clinique était de 1,3% pour le groupe de RT conventionnelle et de 0,2% pour le groupe de RT hypofractionnée. Cependant, l'évaluation basée sur l'imagerie a montré que la toxicité de grade supérieur ou égal à 2 concernait 16,2% des patientes ayant bénéficié de RT conventionnelle, vs 9,2% des patientes ayant bénéficié de RT hypofractionnée. Concernant la toxicité pulmonaire de grade 1, elle concernait en évaluation clinique 13,5% (RT conventionnelle) et 50,0% (RT hypofractionnée) des patientes, tandis qu'une évaluation radiologique a montré qu'elle concernait respectivement 43,5% et 39,0% des patientes ($p < 0,001$) [CHITAPANARUX2019b] (NP4).

Tableau 36 : Taux d'incidence des complications pulmonaires après radiothérapie

Référence	Type d'étude	Période de traitement	n et caractéristiques	Détails traitement	Incidence de pneumopathies		
					Asympt.	Sympt.	de grade 2 (Toutes sympt.)
Toxicité < 6 mois après le traitement							
MENG2020 (NP2)	essai de phase II	2011 - 2014	n = 304 92% stade II-III âge médian : 46 ans	RT avec modulation d'intensité (45 Gy pour le sein entier et 60 GY pour le lit tumoral, en 25 frations) 60% CT 64% HT	25,3%	0%	
VASILJEVIC2018 (NP2)	prospective : étude de cohorte	2012-2014	n = 100	RT 3D mammaire/pariétale (75%) +RT supraclav. (8%) +RT CMI (17%) 94% CCS 91% CT et ou HT	montré par imagerie : 22% à 12 semaines, 27% à 25 semaines	validé par imagerie : 13% à 25 semaines	
WANG2017 (NP4)	rétrospective	2010 - 2014	n = 200 74% stade II-III	RT avec modulation d'intensité (51,38 Gy en 25 fractions) 100% mast. 98% CT 67% HT	57%		1%
AOULAD2017 (NP4)	rétrospective	2010 - 2014	n = 292 90% stade II-III âge médian : 50 ans	Tomothérapie (CCS : 52,2 Gy volume mammaire et 63,8 Gy lit tumoral / 29 fr; mastectomie, dose de 50 Gy/25 fr) 51% mast. 75% CT 81% HT	-	1,4%	
Toxicité 2 - 3 ans après le traitement							

MATZINGER2010 (NP1)	essai randomisé contrôlé	1996 - 2004	n = 3966 66% grade II-III âge médian : 54 ans	RT dont ggl vs absence RT ggl (50 Gy / 25 fr) 23% mast. 54% CT 60% HT	<u>RT ggl vs absence RT ggl :</u> toxicité pulmonaire : 4,3% vs 1,3% ; p < 0,0001 fibrose pulmonaire : 2,8% vs 0,9% ; p < 0,0001 pneumopathie : 0,7% vs 0,1% ; p = 0,0012 pleurésie : 0,1% vs 0,3% ; p = 0,26 <i>sans détails concernant la sévérité / le grade</i>	
PLATANIOTIS2009 (NP4)	rétrospective	2003 - 2007	n = 339 76,4% stade II-III âge médian : 61,5 ans	RT hypofractionnée (16 fr) 100% CCS 39,5% CT 82% HT	-	suspecté : 3,2% validé par imagerie : 2,6%
WANG2017 (NP4)	rétrospective		n = 200 74% stade II-III	RT avec modulation d'intensité 100% mast. 98% CT 67% HT	59%	0%
CHITAPANARUX2019 (NP4)	rétrospective	2012 - 2016	n = 136 90% de stade II-III	tomothérapie hypofractionnée 75% mast.	9%	0%
Toxicité 5 - 6 ans après le traitement						
BOURGIER2015 (NP2)	essai de phase II	2005 - 2007	n = 121 stade I-II	RT (50 Gy en 25 fractions +/- boost de 10-16 Gy) + letrozole concomitant vs séquencé 100% CCS 19% CT	-	0%
TOVANABUTRA2020 (NP4)	rétrospective	2012 - 2014	n = 462 stade II-III âge moyen 50,6 ans	RT conv.(48-60 Gy / 2 Gy par jour) vs RT hypofractionnée (39,7-47,8 Gy / 15-19 fr) 100% mast. 99% CT 55% HT	- montré par imagerie: 50%	fibrose pulmonaire cliniquement suspectée : 9,9% fibrose pulmonaire cliniquement suspectée : 0% par imagerie : 0%
Toxicité 9 - 10 ans après le traitement						
HAVILAND2013 (NP1)	essai randomisé contrôlé	1999 - 2002	n = 2236 (START A) et n = 2215 (START B) pT1-3a pN0-1 M0	RT hypofractionnée vs RT conv. (pour START A : 41,6 Gy ou 39 Gy en 13 fractions sur 5 semaines vs 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines ; pour START B : 40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines vs 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines) +/- CT +/- HT	-	<u>RT hypofractionnée vs RT conv :</u> fibroses pulmonaires déclarées : START A : 1,1-1,2% vs 0,8% START B : 1,7% vs 1,7% fibroses pulmonaires confirmées par imagerie : START A : 0,1-0,3% vs 0% START B : 0,7% vs 0,2%

CHITAPANARUX2019b (NP4)	rétrospective	2004 - 2014	n = 937	RT conventionnelle (2 Gy par fraction avec de 25 à 30 fractions) ou RT hypofractionnée (2,65 Gy par fraction avec de 16 à 20 fractions) 100% mast	RT <u>hypofractionnée</u> <u>vs RT conv :</u> évaluation clinique : 50,0% vs 13,5% RT hypofractionnée vs RT <u>conv :</u> montré par imagerie : 39,0% vs 43,5%	RT <u>hypofractionnée</u> <u>vs RT conv :</u> cliniquement : 0,2% vs 1,3% montré par imagerie : 9,2% vs 16,2%
----------------------------	---------------	----------------	---------	---	---	--

Asympt. : asymptomatique ; CCS : chirurgie conservatrice ; conv : conventionnelle ; CT : chimiothérapie ; ggl : ganglionnaire ; HT : hormonothérapie ; mast. : mastectomie ; RT : radiothérapie ; sympt. : symptomatique

2.3.3. FACTEURS DE RISQUE

Comme mentionné ci-avant, l'essai randomisé contrôlé EORTC 22922/10925 portant sur 3966 patientes avec un cancer du sein (66% de stade II-III) et visant à évaluer l'impact de la radiothérapie ganglionnaire (CMI et supraclaviculaire), a montré que les patientes ayant bénéficié d'irradiation ganglionnaire avaient significativement plus de complications pulmonaires, trois ans après le traitement, en comparaison avec les patientes n'ayant pas bénéficié d'irradiation ganglionnaire [MATZINGER2010] (NP1).

Ceci est en adéquation avec l'étude rétrospective de Plataniotis *et al.* évaluant la radiothérapie hypofractionnée chez 339 patientes ayant toutes bénéficié de chirurgie conservatrice. Il a été montré en analyse univariée que l'irradiation des aires ganglionnaires était significativement associée à la survenue de pneumopathie radique [PLATANIOTIS2009] (NP4).

D'après l'étude de cohorte de Vasiljevic *et al.*, un antécédent de pneumonie était significativement corrélé en analyse univariée, ($p < 0,04$) aux pneumopathies post-radiques. La prise de statines avait, quant à elle, un effet protecteur ($p < 0,001$), également en analyse univariée. Par ailleurs, le tabagisme (actif ou sevré) ne semblait pas avoir d'influence sur les pneumopathies post-radiques [VASILJEVIC2018] (NP2).

D'après l'étude rétrospective de Wang *et al.* qui visait notamment à évaluer les complications de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité chez 200 patientes ayant toutes eu une mastectomie, un traitement à base de trastuzumab était significativement associé ($p = 0,019$) à une incidence plus élevée de lésions pulmonaires tardives après un suivi médian de 28,5 mois, en analyse multivariée [WANG2017] (NP4).

Enfin, une revue systématique et méta-analyse publiée en 2017 par Taylor *et al.* a déduit le risque supplémentaire de mortalité de cancer du poumon par gray reçu par les poumons d'après les données de 40 781 patientes (dont le statut de fumeur n'était pas connu) issues de 75 essais randomisés (RT vs absence de RT ou RT vs acte chirurgical supplémentaire). Les auteurs ont également calculé la dose « moderne » reçue par les poumons avec une revue systématique conduite de 2010 à 2015, afin d'estimer au plus près la dose actuellement reçue par les poumons. Ils ont ensuite appliqué le risque supplémentaire par gray précédemment calculé à la dose moderne reçue par les poumons. Enfin, ils ont appliqué ce risque supplémentaire aux taux actuels de mortalité de cancer du poumon des fumeurs et des non-fumeurs. D'après cette étude, les doses modernes reçues par les poumons étaient de 5,7 Gy en moyenne (9,0 Gy du côté ipsilatéral et de 2,4 Gy du côté controlatéral), le risque supplémentaire de mortalité de cancer du poumon dû à la radiothérapie était de 0,11 par Gray, donc en approximant la dose moderne reçue par les poumons à 5 Gy, le risque de mortalité de cancer du poumon était augmenté de 55% par la radiothérapie. En prenant en compte les taux de mortalité de cancer du poumon avant 80 ans d'une femme de 50 ans ayant fumé depuis l'adolescence, et d'une femme non fumeuse, l'administration d'une dose moyenne de 5 Gy aux poumons augmentait cette mortalité de 4,4% chez les fumeuses et de 0,3% chez les non-fumeuses. Les auteurs ont estimé que le fait d'arrêter de fumer au moment de la radiothérapie réduirait l'augmentation de cette mortalité de 4,4% à 1,3% [TAYLOR2017] (NP3).

2.4. Complications thyroïdiennes post-radiques

Les dysfonctionnements thyroïdiens et en particulier l'hypothyroïdie, après irradiation d'un cancer du sein a été plus rarement décrite. Tout en sachant que dans le cas d'une irradiation sous-claviculaire, une bonne partie du lobe thyroïdien homolatéral est incluse pour que le traitement soit efficace et complet [CUTULI2010].

D'après une étude basée sur le registre danois, ayant apparié les patientes (tous types de traitement confondus) avec la population générale sur l'âge et les comorbidités au diagnostic, à 5 ans le taux d'incidence cumulée d'hypothyroïdie était de 1,8% [1,7-1,9] chez les patientes et de 1,6% [1,5-1,6] chez le groupe témoin. Sur toute la durée du suivi, les patientes avaient significativement plus de chances de développer une hypothyroïdie que le groupe témoin (HR = 1,17 [1,11-1,24]). Parmi les patientes, celles ayant bénéficié d'une radiothérapie ganglionnaire en plus d'une RT mammaire ou pariétale avaient significativement plus de risque d'avoir une hypothyroïdie comparées à celles n'ayant ni bénéficié de RT ni de CT (c'est-à-dire celles ayant bénéficié d'une chirurgie seule) (HR (RTgg+/CT-) vs (RT-/CT-) = 1,36 [1,16-1,58] ; HR (RTgg+ / CT+) vs (RT-/CT-) = 1,71 [1,45-2,01]), ce qui n'était pas le cas de celles ayant bénéficié d'une RT mammaire ou pariétale, sans irradiation ganglionnaire (HR (RTgg-/CT-) vs (RT-/CT-) = 1,15 [0,99-1,34] ; HR (RTgg-/CT+) vs (RT-/CT-) = 1,19 [0,94-1,51]) [FALSTIEJENSEN2020] (NP3).

D'après une étude prospective visant à évaluer l'impact de l'irradiation sus-claviculaire hypofractionnée sur la glande thyroïdienne, après un suivi médian de 28 mois, 4% des patientes du groupe irradié au niveau sus-claviculaire avaient présenté des marqueurs biologiques d'une hypothyroïdie contre 0% dans le groupe témoin. Ces résultats sont à interpréter avec précaution puisque le nombre de patientes et d'évènements étaient faibles (2 évènements parmi les 25 patientes irradiées au niveau sus-claviculaire) [DAHBI2019] (NP3).

Enfin, d'après une analyse rétrospective menée chez 243 patientes ayant bénéficié entre 2009 et 2015 de radiothérapie mammaire ou pariétale, avec ou sans irradiation ganglionnaire, 21% des patientes ont été diagnostiquées d'hypothyroïdie avec un suivi médian de 41 mois. Plus de la moitié ne présentaient pas de symptômes cliniques (11,9% vs 9,1%). La durée médiane d'apparition était de 27 mois. L'incidence cumulée à 3, 4 et 5 ans était respectivement de 8%, 18% et 35%. En analyse multivariée, seule la dose moyenne reçue était statistiquement liée à la survenue d'hypothyroïdie (p = 0,002). L'irradiation ganglionnaire ne l'était qu'en analyse univariée, pas en analyse multivariée. L'analyse de l'AUC ROC a montré qu'une dose moyenne de 21 Gy était une valeur seuil pour le développement d'hypothyroïdie [KANYILMAZ2017] (NP4).

Tableau 37: synthèse des études évaluant les complications thyroïdiennes post-radiques

Référence	Type d'étude	Période de traitement	Suivi	n et caractéristiques	Détails traitement	Critère de jugement	Résultats
DAHBI2019 (NP3)	prospective		suivi médian : 28 mois	n = 50 86% stade II-III	RT hypofractionnée sus-clav. vs absence RT sus-clav. RT mammaire/pariétale 56% mast. 66% CT 76% HT	incidence sur la période de suivi	groupe RT sus-clav. vs absence RT sus-clav. : 4% vs 0%
FALSTIEJENSEN2020 (NP3)	rétrospective sur registre danois	1996 - 2009	Suivi médian de 8,34	n = 44 574 avec cancer du sein, M0	Tous types de traitement +/- CT	incidence cumulée à 5 ans	patientes vs témoins : 1,8% [1,7-1,9] vs 1,6% [1,5-1,6]

			ans pour les patientes, de 10,3 ans pour les témoins	63% stade II-III et n = 203 306 sans cancer (groupe témoin), matchés sur âge	+/- HT +/-RT		taux d'incidence en 1000 personnes-années	patientes vs témoins : taux d'incidence en 1000 personnes-années = 4,45 [4,25-4,67] vs 3,81 [3,73-3,90] HR = 1,17 [1,11-1,24] RT+/CT+ vs groupe témoin : HR = 1,74 [1,50-2,02] RT+/CT- vs groupe témoin : HR = 1,31 [1,14-1,51] RTgg- /CT- vs RT-/CT- : HR = 1,15 [0,99-1,34] RTgg- /CT+ vs RT-/CT- : HR = 1,19 [0,94-1,51] RTgg+ /CT- vs RT-/CT- : HR = 1,36 [1,16-1,58] RTgg+ /CT+ vs RT-/CT- : HR = 1,71 [1,45-2,01] (% de la pop initiale diagnostiquée) : 21% dont 9,1% avec symptômes et 11,9% sans symptômes
							incidence cumulée	incidence cumulée à 3 ans : 8% incidence cumulée à 4 ans : 18% incidence cumulée à 5 ans : 35%
KANYILMAZ2017 (NP4)	rétrospective	2009 - 2015	suivi médian de 41 mois	n = 243 âge médian 53 ans	RT conformationnelle 3D RT mammaire/pariétale +/- RTgg (67%) 60% mast. 92% CT 78% HT		durée médiane avant apparition	patients avec RTgg vs absence RTgg : incidence cumulée à 3 ans : 10% vs 3% incidence cumulée à 4 ans : 22% vs 8% incidence cumulée à 5 ans : 40% vs 27% 27 mois après RT
							facteurs de risques	CT : NS irradiation gg : NS en analyse multivariée (significatif en analyse univariée seulement) Dose moyenne recue : 0.002 en analyse multivariée

CT : chimiothérapie ; gg : ganglionnaire ; HT : hormonothérapie ; mast. : mastectomie ; RT : radiothérapie ; sus-clav : sus-claviculaire

2.5. Syndrome douloureux post-mastectomie

2.5.1. PREVALENCE DE LA DOULEUR CHRONIQUE APRES CHIRURGIE

2.5.1.1 Revues systématiques

D'après la revue systématique et méta-analyse, se basant sur des études de cohorte, dont l'objectif primaire était d'identifier les facteurs de risque de la douleur persistante (présente au minimum trois mois après la chirurgie, mastectomie ou conservatrice), 23 études ont rapporté la prévalence de douleur persistante après chirurgie avec une médiane de 37,5% et un écart interquartile de 30%-51%. Aucune distinction n'était faite selon de type de chirurgie [WANG2016] (NP2).

Par ailleurs, une revue systématique conduite en 2018 évaluant la prévalence de la douleur chronique après traitement du cancer du sein et ayant inclus au total 177 études (dont 132 dont le but primaire était d'évaluer la prévalence de la douleur après traitement du cancer du sein) a montré que :

- la prévalence de la douleur persistante après chirurgie (minimum 3 mois après), était de 29,8%, basée sur 30 études ayant inclus 3746 patientes, sans qu'il n'y ait de distinction selon de type de chirurgie ;
- la prévalence de la douleur persistante après radiothérapie était de 27,3%, basée sur 41 études ayant inclus 15 019 patientes ;
- la prévalence de la douleur persistante après une combinaison de traitements variés était de 21,8%, basée sur 106 études incluant 135 437 patientes. En particulier, parmi les études conduites dans les années 2010 :
 - la prévalence évaluée avec un suivi de 3 à 6 mois était de 53,4 % (13 études, n = 4344) ;
 - celle avec un suivi de 7 à 36 mois était de 42,7 % (21 études, n = 9475) ;
 - celle avec un suivi de 37 à 60 mois était de 14 % (16 études, n = 98 078) ;
 - celle avec un suivi supérieur à 60 mois était de 36,6 % (9 études, n = 7279) ;
 - celle des études ayant évaluée la douleur de manière rétrospective était 31,4 % (4 études, n = 484).

Il est à noter qu'il n'y avait pas, dans cette revue systématique, de restriction quant au type des études incluses [WANG2018] (NP3).

2.5.1.2 Autres études

L'étude prospective de Roth *et al.* menée chez 1996 patientes ayant toutes bénéficié d'une mastectomie et d'une reconstruction mammaire a montré des résultats dans le haut de cette fourchette, avec 52,5% des patientes souffrant de douleur chronique un an après l'opération dont 11,9% spécifiquement de niveau modéré ou sévère. Deux ans après l'opération, la douleur chronique concernait 49,2% des patientes dont 11,0% de niveau modéré ou sévère. L'intensité de la douleur était évaluée par le questionnaire NRPS (Numerical Pain Rating Scale) [ROTH2018] (NP2).

D'après une étude de cohorte ayant évalué la douleur chronique chez 216 patientes dont 54% ayant bénéficié de chirurgie conservatrice, il a été montré que 6 mois après la chirurgie, 20,4% des patientes ont rapporté une douleur de niveau modérée ou sévère. Les patientes complétaient un questionnaire permettant de calculer le Pain Burden Index [SPIVEY2018] (NP2).

L'étude de Bortsov *et al.*, dont l'objectif principal était d'évaluer l'impact de polymorphismes d'un gène sur la douleur chronique après chirurgie, a montré qu'au sein de la première cohorte de 481 patientes issues du registre du centre médical de l'Université de Pittsburgh, 45% d'entre elles souffraient de douleur chronique 6 mois après la chirurgie. Au sein de la deuxième cohorte composée de 800 patientes issues du centre hospitalier universitaire d'Helsinki, 62% d'entre elles qui souffraient de douleur chronique 12 mois après la chirurgie, dont 14% de niveau modéré ou sévère. La douleur était évaluée par les questionnaires BPI (Brief Pain Inventory) et NRPS (Numerical Pain Rating Scale) [BORTSOV2018] (NP3).

Enfin, trois études rétrospectives publiées après les revues systématiques, ont évalué l'ampleur de la douleur persistante après chirurgie :

- selon une étude rétrospective néozélandaise ayant inclus 201 patientes, 55% des patientes souffraient de douleur chronique après chirurgie dont 32% de niveau léger et 23% de niveau modéré ou sévère. En

particulier, les formes modérées à sévères concernaient 31 % des patientes ayant été évaluées entre 6 à 12 mois après la chirurgie, 26 % de celles évaluées entre 12 et 24 mois, et 15 % de celles évaluées entre 24 et 48 mois. Les questionnaires Douleur Neuropathique en 4 Interview (DN4 Interview) et Short Form Brief Pain Inventory (BPI) ont été utilisés pour évaluer la douleur chronique après chirurgie [CHIANG2019] (NP4) ;

- d'après l'étude retrospective de Gong *et al.* ayant inclus 1983 patientes diagnostiquées entre 2012 et 2017 et ayant complété un questionnaire, avec un suivi variant de 2 à 7 ans, le syndrome douloureux post-mastectomie concernait 28,2% des patientes [GONG2020] (NP4) ;
- l'étude rétrospective de Berger *et al.* menée d'après les dossiers médicaux de 124 patientes ayant subi une mastectomie sans reconstruction immédiate a montré des résultats plus faibles que les autres études ; le taux d'incidence de douleur chronique était de 16,7% et 13,3% respectivement 6 mois et 1 an après l'opération [BERGER2020] (NP4).

Tableau 38 : synthèse des études évaluant la prévalence de la douleur persistante après chirurgie mammaire

Référence	Type d'étude	Suivi	n et caractéristiques	Détails traitement	Prévalence douleur persistante après chirurgie
WANG2016 (NP2)	revue systématique sur 23 études de cohorte	-	-	-	37,5% (médiane) 30% - 51% (écart interquartile)
WANG2018 (NP3)	revue systématique	de 3 mois à 60 mois	3 à 6 mois : 13 études, n = 4344 > 60 mois : 9 études, n = 7279 7 à 36 mois : 21 études, n = 9475 37 à 60 mois : 16 études, n = 98 078 éval rétrospective : 4 études, n = 484	-	3 à 6 mois : 53,4 % 7 à 36 mois : 42,7 % 37 à 60 mois : 14 % > 60 mois était de 36,6 % éval rétrospective : 31,4 %
BORTSOV2018 (NP2)	1 prospective, 1 cas-témoins	cohorte 1 : à 6 mois cohorte 2 : à 12 mois	cohorte 1 : n = 482 âge moyen 61 ans cohorte 2 : n = 800	cohorte 1 : 33% mast	cohorte 1 : 45% douleur post-mast chorte 2 : 62% douleur post mast (14% modérée ou sévère)
ROTH2018 (NP2)	prospective	à 12 mois et 24 mois	n = 1996 âge moyen 49,5 ans	100% mast avec reconstruction 25,9% CA 29,7% RT 47,3% CT	toutes sévérités confondues : à 12 mois : 52,5% à 24 mois : 49,2% douleurs modérées et sévères : à 12 mois : 11,9% à 24 mois : 11,0%
SPIVEY2018 (NP2)	étude de cohorte	à 6 mois	n = 216 âge moyen 55,6 ans 77% cancers infiltrants (dont 57,2% stade I; 42,1% stade II-III)	54,2% CCS 10,2% mast 35,6% mast avec reconstruction 14,8% CA	20,4% modérée ou sévère
GONG2020 (NP4)	rétrospective	de 2 ans à 7 ans max	n = 1983 âge moyen 49,3 ans	77,3% mast. 60% CA 57,9% RT 60,8% CT 60,9% HT	28,20%
BERGER2020 (NP4)	rétrospective	A 6 mois et 12 mois	n = 123	100% mast.	à 6 mois : 16,7% à 12 mois : 13,3%

CHIANG2019 (NP4)	rétrospective	de 6 à 48 mois	n =201 âge moyen 62,6 ans	36,3% mast. 22,3% CA 65,2% RT 25,4% CT 45,8% HT	55% (32% légère et 23% modérée ou sévère) en particulier : de 6 à 12 mois : 31% modérée ou sévère de 12 à 24 mois : 26% modérée ou sévère de 24 à 48 mois : 15% modérée ou sévère
---------------------	---------------	----------------	------------------------------	---	---

CA : curage axillaire ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie ; mast. : mastectomie ; RT : radiothérapie

2.5.2. FACTEURS DE RISQUE

2.5.2.1 Caractéristiques des patientes

2.5.2.1.1 Âge

D'après une revue systématique réalisée avec 29 études de cohorte et 1 étude cas-témoins, et la méta-analyse réalisée avec 22 de ces études incluant 10 030 patientes, un âge jeune est un facteur de risque avéré d'une douleur persistante après chirurgie (pour chaque baisse d'une décade, OR = 1,36 [1,24-1,48]). Selon cette méta-analyse, le risque absolu est augmenté de 7% pour chaque baisse d'une décade à partir de 70 ans [WANG2016] (NP2).

Ceci est en adéquation avec :

- l'étude prospective de Roth *et al.* menée chez 1996 patientes ayant toutes bénéficié d'une mastectomie et d'une reconstruction mammaire. Cette étude a montré que l'âge était significativement lié à la douleur persistante post-opératoire (p = 0,007) [ROTH2018] (NP2) ;
- l'étude rétrospective de Gong *et al.* qui a montré en analyse multivariée qu'un âge inférieur à 35 ans était un facteur de risque de syndrome douloureux post-mastectomie plusieurs années après la chirurgie (HR = 1,87 [1,49-2,98]) [GONG2020] (NP4).

En revanche, ces résultats sont contradictoires avec ceux de l'étude de cohorte de Peireira *et al.* ayant porté sur 506 patientes (46% de stade II-III), et qui a montré que le risque de douleur chronique après chirurgie avant ou après 50 ans n'était pas statistiquement différent. Cependant, en ne considérant que la douleur d'intensité modérée ou sévère, la différence, bien que toujours non-significative, se rapprochait de la limite de significativité (RR = 0,49 [0,23-1,03]) [PEREIRA2017] (NP2).

2.5.2.1.2 IMC

La méta-analyse de Wang *et al.* ainsi que l'étude rétrospective de Gong *et al.* n'ont pas mis en évidence de corrélation entre douleur persistante après chirurgie et l'IMC (respectivement OR = 1,11 [0,99-1,24] et HR = 0,92 [0,75-1,16]) [WANG2016] (NP2) [GONG2020] (NP4).

A l'inverse, l'étude de Roth *et al.* a montré un lien significatif entre IMC et la présence de douleur chronique modérée ou sévère (OR = 1,05 ; p = 0,006) [ROTH2018] (NP2).

2.5.2.1.3 Ethnicité

Selon une étude rétrospective néozélandaise ayant inclus 201 patientes, une ethnicité non-européenne – c'est-à-dire des îles du Pacifique, Māori, ou asiatique dans le cadre de l'étude – est un facteur de risque de développer une douleur persistante après chirurgie (OR = 5,0 [2,1-12,2] ; p < 0,001) [CHIANG2019] (NP4).

2.5.2.1.4 Polymorphismes gène CACNG2

Bortsov *et al.* ont étudié l'impact de polymorphismes du gène CACNG2 (codant la sous-unité gamma-2 des canaux calciques dépendant du voltage) sur la présence de douleurs chroniques après mastectomie. En évaluant cet impact sur deux cohortes indépendantes et en combinant ces résultats avec une 3ème cohorte d'une autre équipe de recherche (méta-analyse sur 3 cohortes), il a été montré que l'haplotype A-C-C du gène CACNG2 pourrait être corrélé avec la présence de douleur persistante post mastectomie ; ce résultat était significatif dans la première cohorte ainsi que dans la méta-analyse sur les trois cohortes (OR = 1,26 [1,07-1,47] ; p = 0,005) mais pas dans la deuxième cohorte étudiée.

En revanche, dans aucune des deux cohortes la mutation d'un seul nucléotide (que ce soit rs4820242 (A > G) ou rs2284015 (C > G) ou rs2284017 (C > T) n'était significativement associée à la douleur chronique post-mastectomie [BORTSOV2018] (NP3).

2.5.2.2 Traitements des patientes

2.5.2.2.1 Le curage axillaire

Selon la méta-analyse de Wang *et al.* le curage axillaire est également un facteur de risque avéré de douleur persistante après chirurgie (OR = 2,41 [1,73-3,35]). Le risque absolu augmentait de 21% avec le curage axillaire [WANG2016] (NP2).

Ceci est en adéquation avec :

- l'étude rétrospective de Gong *et al.* qui a montré en analyse multivariée que le curage axillaire était un facteur de risque de syndrome douloureux post-mastectomie plusieurs années après la chirurgie (HR = 2,63 [1,58–4,52]) [GONG2020] (NP4) ;
- l'étude de cohorte de Pereira *et al.*, montrant notamment chez les femmes ayant bénéficié de chirurgie conservatrice un risque significativement plus élevé lorsqu'un curage axillaire était réalisé (RR = 3,13 [1,51-6,48] douleur chronique toutes sévérités confondues ; RR = 3,45 [1,10-10,86] douleur chronique modérée ou sévère) [PEREIRA2017] (NP2) ;
- l'étude rétrospective néozélandaise de Chiang *et al.* (OR = 4,3 [1,2-15,7] ; p = 0,03) [CHIANG2019] (NP4).

A l'inverse, l'étude de Roth *et al.* n'a pas montré de corrélation entre curage axillaire et douleur chronique post-opératoire chez les patientes ayant bénéficié de mastectomie et reconstruction mammaire [ROTH2018] (NP2).

2.5.2.2.2 Type de chirurgie

La méta-analyse de Wang *et al.* n'a pas mis en évidence de corrélation entre douleur persistante après chirurgie et le type de chirurgie réalisé (OR = 1,08 [0,90-1,30]) [WANG2016] (NP2).

De même, chez les patientes ayant bénéficié d'une procédure de ganglion sentinelle, l'étude de cohorte de Pereira *et al.* n'a pas montré de lien significatif entre type de chirurgie (mastectomie ou CCS) et douleur chronique (RR = 1,27 [0,58-2,77] douleur chronique toutes sévérités confondues ; RR = 1,40 [0,44-4,39] douleur chronique modérée ou sévère) [PEREIRA2017] (NP2)

A l'inverse, l'étude rétrospective de Gong *et al.* a montré que la mastectomie radicale était significativement liée à la douleur (HR = 2,46 [1,59–3,94]) [GANG2020] (NP4).

Par ailleurs, selon l'étude rétrospective de Chiang *et al.*, la reconstruction mammaire après mastectomie est un facteur de risque de développer une douleur persistante après chirurgie comparativement à aucune reconstruction (OR = 4,1 [1,3-13,0] ; p = 0,02) [CHIANG2019] (NP4).

2.5.2.2.3 Radiothérapie

Selon la méta-analyse de Wang *et al.* la radiothérapie est un facteur de risque avéré de douleur persistante après chirurgie (OR = 1,35 [1,16-1,57]) [WANG2016] (NP2).

A l'inverse, trois études n'ont pas montré de corrélation entre radiothérapie et douleur chronique après chirurgie :

- l'étude prospective de Roth *et al.* menée chez 1996 patientes ayant toutes bénéficié d'une mastectomie et d'une reconstruction mammaire (p = 0,743 lorsque la radiothérapie était effectuée avant la reconstruction ; p = 0,129 lorsque la radiothérapie était effectuée pendant ou après la reconstruction) [ROTH2018] (NP2) ;
- l'étude de cohorte de Pereira *et al.*, menée chez 506 patientes, dont 73% ayant bénéficié de radiothérapie (RR = 0,84 [0,43-1,62] douleur chronique toutes sévérités confondues; RR = 0,54 [0,22-1,34] douleur chronique modérée ou sévère) [PEREIRA2017] (NP2) ;

- l'étude rétrospective de Gong *et al.* menée chez 1983 patientes dont 58% ayant bénéficié de radiothérapie (HR = 0,89 [0,62–1,21]) [GONG2020] (NP4).

2.5.2.2.4 Chimiothérapie

La méta-analyse de Wang *et al.* n'a pas mis en évidence de corrélation entre douleur persistante après chirurgie et la chimiothérapie (OR = 1,08 [0,90-1,30]) [WANG2016] (NP2).

Ceci est en adéquation avec l'étude de cohorte de Pereira *et al.* (RR = 1,18 [0,74-1,89] douleur chronique toutes sévérités confondues ; RR = 1,39 [0,69-2,81] douleur chronique modérée ou sévère [PEREIRA2017] (NP2) et GONG2020 (NP4).

Par ailleurs, l'étude prospective de Roth *et al.* a montré une corrélation seulement dans le cas où la chimiothérapie était administrée avant et après la chirurgie (OR = 3,54 ; p = 0,015) mais pas les cas où elle était administrée seulement avant ou seulement après la chirurgie [ROTH2018] (NP2).

2.5.2.2.5 Hormonothérapie

La méta-analyse de Wang *et al.* n'a pas mis en évidence de corrélation entre douleur persistante après chirurgie et hormonothérapie (OR = 1,07 [0,94-1,22]) [WANG2016] (NP2).

De manière similaire, l'étude de cohorte de Pereira *et al.* ainsi que l'étude rétrospective de Gong *et al.* n'ont pas montré de lien significatif entre prise d'hormonothérapie et douleur chronique après chirurgie [PEREIRA2017] (NP2) [GONG2020] (NP4).

2.5.2.2.6 Agent anesthésiant

Une étude belge rétrospective a inclus 267 patientes ayant bénéficié d'une mastectomie et d'un curage axillaire entre 2003 et 2008, et les a interrogées par questionnaire en 2012 sur la présence de douleur chronique, soit de 4 à 9 ans après la chirurgie. Les données des patientes ont été reprises à partir de leurs dossiers médicaux. D'après cette étude, en analyse multivariée, le maintien de l'anesthésie par un agent halogéné volatil au lieu de propofol intraveineux était un facteur protecteur significatif de SDPM (OR = 0,81 [0,70-0,95]) [STEYAERT2014] (NP4).

2.5.2.3 **Facteurs psychologiques**

2.5.2.3.1 Anxiété (réactionnelle) préopératoire et personnalité anxieuse

Une revue systématique d'études prospectives visant à évaluer les facteurs psychologiques prédictifs de la douleur chronique a analysé les résultats de huit études. Ceux-ci divergent concernant l'anxiété réactionnelle, ne permettant pas de conclure. En revanche, parmi les trois études ayant évalué le facteur de personnalité anxieuse, les résultats concordaient à montrer qu'il était statistiquement lié à la douleur chronique ressentie six mois après la chirurgie (p < 0,001 pour deux études, et p = 0,009 pour la troisième étude) [MCCOWAT2018] (NP2).

2.5.2.3.2 Dépression préopératoire

D'après la même revue systématique citée ci-dessus, les résultats divergent également concernant le lien entre dépression préopératoire et douleur chronique post-opératoire. En effet, trois études montraient un lien significatif contrairement aux trois autres [MCCOWAT2018] (NP2).

Par ailleurs, l'étude prospective de Roth *et al.* menée chez 1996 patientes ayant toutes bénéficié d'une mastectomie et d'une reconstruction mammaire, a montré un lien significatif entre score de dépression préopératoire et présence de douleur chronique modérée à sévère après chirurgie (p = 0,012) [ROTH2018] (NP2).

A l'inverse, aucun lien n'a été montré ni par l'étude de cohorte de Pereira *et al.* ni par l'étude rétrospective de Gong *et al.* [PEREIRA2017] (NP2) [GONG2020] (NP4).

2.5.2.4 **Présence de douleur préopératoire ou aigüe**

2.5.2.4.1 Douleur préopératoire

Selon la méta-analyse de Wang *et al.*, la présence de douleur préopératoire était un facteur de risque de douleur chronique après chirurgie (OR = 1,29 [1,01-1,64]), et le risque absolu était augmenté de 6%. Ce résultat est néanmoins à interpréter avec précaution puisqu'il est à la limite de significativité [WANG2016] (NP2).

Ceci est en adéquation avec :

- l'étude prospective de Roth *et al.* menée chez des patientes ayant bénéficié d'une mastectomie et d'une reconstruction mammaire ($p < 0,001$) [ROTH2018] (NP2) ;
- l'étude rétrospective de Gang *et al.* qui a montré en analyse multivariée que des antécédents de douleur chronique était un facteur de risque de syndrome douloureux post-mastectomie plusieurs années après la chirurgie (HR = 2,15 [1,28–3,06]) [GONG2020] (NP4).

Par ailleurs, l'étude de cohorte de Pereira *et al.* a montré que la corrélation était uniquement avec la douleur tous niveaux confondus (à la limite de la significativité, RR = 1,43 [1,01-2,01]), mais pas avec la douleur de niveau modérée ou sévère (RR = 1,61 [0,95-2,72]) [PEREIRA2017] (NP2)

2.5.2.4.2 Douleur aigüe après chirurgie

Selon la méta-analyse de Wang *et al.* la présence de douleur aigüe sévère après chirurgie, était un facteur de risque avéré de douleur persistante (OR = 1,35 [1,16-1,57]) [WANG2016] (NP2).

De manière similaire, Roth *et al.* ont montré dans leur étude prospective menée chez des patientes ayant bénéficié d'une mastectomie et d'une reconstruction mammaire que le score de douleur aigüe après chirurgie était significativement corrélé à la présence de douleur chronique modérée ou sévère ($p < 0,001$) [ROTH2018] (NP2).

Tableau 39 : synthèse des études évaluant les facteurs de risques de la douleur persistante après chirurgie mammaire

Référence	Type d'étude	Détails traitement	Suivi médian	n et caractéristiques	Facteurs de risque évalués	HR ou OR ou RR ou p
WANG2016 (NP2)	revue systématique ((29 études de cohorte + 1 étude cas-témoins) et méta-analyse sur 22 études	-	de 7,5 à 17,5 mois	n = 10 030 pour la méta-analyse	âge (pour chaque baisse de 10 ans à partir de 70 ans)	OR = 1,36 [1,24-1,48]
					IMC (pour chaque incrémentation de 5 points)	OR = 1,11 [0,99-1,24] (NS)
					type de chirurgie (CCS vs mast ou mast radicale modifiée)	OR = 1,08 [0,90-1,30] (NS)
					curage axillaire	OR = 2,41 [1,73-3,35]
					radiothérapie	OR = 1,35 [1,16-1,57]
					chimiothérapie	OR = 1,12 [0,98-1,29] (NS)
					hormonothérapie	OR = 1,07 [0,94-1,22] (NS)
					douleur préopératoire (présence)	OR = 1,29 [1,01-1,64]
					douleur aigüe post-opératoire (sévere)	OR = 1,16 [1,03-1,30]
MCCOWAT2018 (NP2)	revue systématique (8 études prospectives)	-	de 3 mois à 1 an		dépression	OR = 0,96 [0,78-1,18] (à 3 mois) (OR = 1,05 [0,89-1,25] (même étude, à 6 mois) OR = 1,04 [0,84-1,28] (même étude, à 12 mois) (NS)
						$p < 0,001$
						$p = 0,04$
						$p = 0,14$ (NS)
						$p < 0,001$

ROTH2018 (NP2)	prospective	100% mast avec reconstruction 25,9% CA 29,7% RT 47,3% CT	évaluation à 2 ans post chir	n = 1996 âge moyen 49,5 ans	anxiété (réactionnelle)	OR = 1,08 [1,01-1,15] (à 3 mois) OR = 1,05 [1,00-1,11] (même étude, à 6 mois) OR = 1,03 [0,97-1,10] (même étude, à 12 mois) (NS) p = 0,002 p < 0,001
					personnalité anxieuse	p < 0,001 p = 0,009 p < 0,001
					âge	OR = 1,03 ; p = 0,007
					IMC	OR = 1,05 ; p = 0,006
					curage axillaire	OR = 0,76; p = 0,402 (NS)
					chimiothérapie avant reconstruction	OR = 1,04 ; p = 0,897 (NS)
					chimiothérapie pendant ou après reconstruction	OR = 1,37 ; p = 0,196 (NS)
					chimiothérapie avant et après reconstruction	OR = 3,54 ; p = 0,015
					radiothérapie avant reconstruction	OR = 1,12 ; p = 0,743
					radiothérapie pendant ou après reconstruction	OR = 1,54 ; p = 0,129
					score de douleur préopératoire	OR = 1,41 ; p < 0,001
					score de douleur aigue post- opératoire	OR = 1,21 ; p < 0,001
					score de dépression préopératoire	OR = 1,08 ; p = 0,012
					âge (>50 ans vs < 50 ans)	RR = 0,96 [0,64-1,44] toute sévérité (NS) RR = 0,49 [0,23-1,03] modérée ou sévère (NS)
					dépression (avant traitement)	RR = 0,90 [0,48-1,70] toute sévérité (NS) RR = 0,87 [0,28-2,70] modérée ou sévère (NS)
					douleur préopératoire	RR = 1,43 [1,01-2,01] toute sévérité RR = 1,61 [0,95-2,72] modérée ou sévère (NS)
					chirurgie : curage axillaire + mast (vs GS + CCS)	RR = 2,53 [1,25-5,11] toute sévérité RR = 3,24 [1,23-9,29] modérée ou sévère
					chirurgie : curage axillaire + CCS (vs GS + CCS)	RR = 3,13 [1,51-6,48] toute sévérité RR = 3,45 [1,10-10,86] modérée ou sévère
					chirurgie : mast + GS (vs CCS + GS)	RR = 1,27 [0,58-2,77] toute sévérité (NS) RR = 1,40 [0,44-4,39] modérée ou sévère (NS)
					chimiothérapie	RR = 1,18 [0,74-1,89] toute sévérité (NS) RR = 1,39 [0,69-2,81] modérée ou sévère (NS)
					radiothérapie	RR = 0,84 [0,43-1,62] toute sévérité (NS) RR = 0,54 [0,22-1,34] modérée ou sévère (NS)

					hormonothérapie	RR = 0,97 [0,62-1,51] toute sévérité (NS) RR = 1,05 [0,53-2,07] modérée ou sévère (NS)
BORTSOV2018 (NP3)	méta-analyse sur 3 cohortes (propective, cas-témoins)	cohorte 1 : 33% mast	cohorte 1 : à 6 mois cohorte 2 : à 12 mois	cohorte 1 : n = 482 âge moyen 61 ans cohorte 2 : n = 800	haplotype A-C-C de CACNG2 (3 PSN : rs4820242 (A > G) et rs2284015 (C > G) et rs2284017 (C > T))	OR = 1,40 (1,03-1,89) (cohorte 1) OR = 1,04 (0,80-1,35) (cohorte 2) (NS)
					polymorphisme d'un seul nucléotide (rs4820242 (A) ou rs2284015 (C) ou rs2284017 (C))	OR = 1,26 [1,07-1,47] (méta-analyse sur 3 cohortes)
						NS pour chacun des 3 (cohorte 1)
						NS pour chacun des 3 (cohorte 2)
CHIANG2019 (NP4)	rétrospective	36,3% mast. 22,3% CA 65,2% RT 25,4% CT 45,8% HT	de 6 à 48 mois	n = 201 âge moyen 62,6 ans	ethnicité non-européenne	OR = 5,0 [2,1-12,2] ; p < 0,001
					curage axillaire	OR = 4,3 [1,2-15,7] ; p = 0,03
					reconstruction (vs aucune)	OR = 4,1 [1,3-13,0] ; p = 0,02
GONG2020 (NP4)	rétrospective	77,3% mast. 60% CA 57,9% RT 60,8% CT 60,9% HT	de 2 ans à 7 ans max	n = 1983 âge moyen 49,3 ans	âge (<35 ans)	HR = 1,87 [1,49–2,98]
					IMC (>30)	HR = 0,92 [0,75–1,16]
					antécédents de douleur chronique	HR = 2,15 [1,28–3,06]
					mastectomie radicale	HR = 2,46 [1,59–3,94]
					curage axillaire	HR = 2,63 [1,58–4,52]
					dépression	HR = 1,04 (0,65–1,64) (NS)
					chimiothérapie	HR = 0,86 [0,68–1,23] (NS)
					hormonothérapie	HR = 1,17 [0,92–1,32] (NS)
					radiothérapie	HR = 0,89 [0,62–1,21] (NS)

CA : curage axillaire ; CCS : chirurgie conservatrice ; CT : chimiothérapie ; IMC : indice de masse corporelle ; GS : ganglion sentinelle ; HT : hormonothérapie ; mast. : mastectomie ; RT : radiothérapie

2.5.3. IMPACT DE TRAITEMENTS/D'ACTIONS PREVENTIFS

Une méta-analyse a évalué l'effet du block paravertébral thoracique notamment sur la douleur chronique post-mastectomie, mais elle a inclus seulement 4 études prospectives avec un total de 295 patientes (176 dans le groupe de test et 119 dans le groupe de contrôle). Le détail des patientes ou des traitements n'étaient pas précisés. D'après cette méta-analyse, le bloc paravertébral thoracique a permis de réduire l'incidence de douleur chronique de manière progressive : la différence n'était pas significative 3 mois après la chirurgie (RR = 0,71 [0,45-1,13], p = 0,15) mais l'était 6 mois après la chirurgie (RR = 0,70 [0,49-0,99], p = 0,04). Les auteurs soulignent que les évaluations de la douleur chronique n'étaient pas homogènes entre les études, tout comme les timings d'évaluation après la chirurgie [TERKAWI2015] (NP2).

L'une des études incluses était un essai randomisé contrôlé hong-kongais, qui a inclus 180 patientes avec une mastectomie radicale modifiée (ie certains ganglions axillaires sont retirés) réparties en trois bras selon la technique d'anesthésie utilisée : anesthésie générale standardisée (fentanyl + propofol), anesthésie générale standardisée avec bloc paravertébral thoracique en injection unique (ropivacaïne 2mg/kg avec 5 µg/mL epinephrine) et perfusion d'eau saline, ou anesthésie générale standardisée avec injection ponctuelle et perfusion de bloc paravertébral thoracique (injection de ropivacaïne 2mg/kg avec 5 µg/mL epinephrine et perfusion de 0,25% ropivacaïne à 0,2mL/kg/heure). Il est à noter que le groupe de contrôle n'a pas bénéficié du double-aveugle. Les trois groupes étaient comparables en termes d'âge, d'IMC et de score ASA. L'évaluation de la douleur chronique s'est faite par téléphone à 3 et 6 mois après la chirurgie avec l'outil Verbal Rating Scale. D'après cette étude, l'incidence de douleur chronique n'était statistiquement pas différente entre les trois

groupes à 3 mois ($p = 0,13$) et à 6 mois ($p = 0,79$). En revanche, les scores de douleur chronique respectivement au repos et en mouvement du groupe avec injection ponctuelle de bloc paravertébral thoracique étaient significativement plus faibles que ceux du groupe de contrôle (respectivement $p = 0,01$ et $p = 0,02$). Les scores respectivement au repos et en mouvement du groupe avec injection et perfusion de bloc paravertébral thoracique étaient plus faibles que ceux du groupe de contrôle, mais de manière non significative (respectivement $p = 0,07$ et $p = 0,08$). Enfin, les patientes des deux groupes avec bloc paravertébral thoracique (respectivement injection unique et injection puis perfusion) avaient significativement moins de symptômes et signes de douleur chronique que celles du groupe de contrôle ($p < 0,01$ et $p = 0,02$) [KARMAKAR2014] (NP2).

Une étude prospective australienne conduite entre 2016 et 2018 a inclus 104 patientes avec une chirurgie de cancer du sein planifiée et les a randomisées en 2 groupes : l'un bénéficiant d'un PECS block II avec injection d'un agent anesthésiant local (ropivacaïne 0,475%) en parallèle d'une injection d'eau saline, et l'autre bénéficiant d'un PECS block II avec injection d'eau saline en parallèle d'une injection d'un anesthésiant local (ropivacaïne 0,475%). 93% des patientes ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice. D'après cette étude, trois mois après la chirurgie, le score de douleur calculé avec l'outil du Brief Pain Inventory ne différait pas entre les deux groupes ($p = 0,85$), ne permettant pas de montrer la supériorité de la technique du PECS block II sur l'injection d'un anesthésiant local [BARRINGTON2019] (NP2).

Une étude prospective randomisée a été conduite afin d'évaluer l'impact de l'administration de venlafaxine ou de gabapentin notamment sur la douleur chronique après chirurgie. 150 patientes ayant une chirurgie conservatrice ou une mastectomie programmée (sans précision des proportions) avec curage axillaire ont été réparties en double aveugle dans trois groupes de 50 patientes chacun : prise d'une gélule de 37,5 mg de venlafaxine à libération prolongée; prise d'une gélule de 300 mg de gabapentin ; prise d'une gélule de sucre. Dans les trois cas la gélule était prise une fois par jour à l'heure du coucher, et la prise débutait la veille de l'opération et continuait durant les 10 premiers jours post-opératoires. Les trois groupes étaient comparables en termes d'âge, d'IMC, de taille, de durée de l'opération, d'administration ou non de radiothérapie. Un peu moins de patientes dans le groupe avec gabapentin ont eu une chimiothérapie (34/50) que dans le groupe avec venlafaxine (42/50). 6 mois après la chirurgie, la douleur (évaluée avec le Visual Analog Pain score) après mouvement était significativement plus élevée dans les groupes de gabapentin et de contrôle par rapport au groupe avec venlafaxine ($p < 0,0001$). Par ailleurs, en termes de types de douleur, la sensation de brûlure concernait significativement moins de patientes du groupe avec venlafaxine en comparaison avec le groupe de contrôle ($p = 0,018$). En revanche, elle ne concernait pas significativement moins de patientes du groupe avec gabapentin en comparaison avec le groupe de contrôle ($p = 0,143$). Les sensations de « coups de couteau » ou de piqures étaient significativement diminuées avec la prise de venlafaxine en comparaison avec les deux autres groupes. Enfin, 6 mois après la chirurgie, significativement plus de patientes utilisaient des opioïdes pour la gestion de la douleur dans le groupe avec prise de gabapentin ($p = 0,03$) et dans le groupe de contrôle ($p = 0,02$) comparés au groupe avec prise de venlafaxine [AMR2010] (NP2).

Une étude prospective randomisée contrôlée égyptienne a évalué l'effet de la prise de pregabalin pendant 1 semaine à partir de l'opération sur la douleur neuropathique persistante après chirurgie (mastectomie ou chirurgie conservatrice) 3 et 6 mois après la chirurgie. 200 patientes ont été incluses et réparties dans deux groupes de 100 patientes chacun : l'un avec prise de comprimé de 75 mg de pregabalin 1h avant l'anesthésie puis toutes les 12h pendant 7 jours, l'autre avec prise d'un placebo. L'anesthésie générale était induite par du midazolma puis propofol et atracurium, et maintenue avec du sevoflurane et atracurium. La douleur était évaluée par le système de scores GSNP (Grading System for Neuropathic Pain). La douleur neuropathique était diagnostiquée en tant que SDPM lorsqu'elle durait de manière continue ou intermittente sur une durée supérieure à 3 mois. D'après cette étude, les patientes ayant pris du pregabalin étaient moins nombreuses à ressentir une douleur neuropathique au niveau du site de chirurgie, de la paroi, de l'aisselle et/ou du haut du bras, que ce soit 3 ou 6 mois après la chirurgie (respectivement $p = 0,002$ et $p < 0,001$), et le SDPM a été diagnostiqué chez significativement moins de patientes que dans le groupe de contrôle (11% vs 29%, $p < 0,001$) [REYAD2018] (NP2).

Une étude prospective randomisée coréenne conduite en double-aveugle a notamment évalué l'effet de l'administration peropératoire de lidocaïne et de magnésium sur la douleur chronique. 126 patientes, d'âge maximum 65 ans (et d'âge médian 48 ans) ayant une mastectomie programmée ont été incluses entre 2014 et 2015. Les patientes ont été réparties en trois groupes de 42 patientes : le premier recevant du chlorhydrate de lidocaïne peropératoire (injection de 2 mg/kg puis perfusion à 2 mg/kg/h), le deuxième du sulfate de magnésium péripératoire (injection de 20 mg/kg puis perfusion à 20 mg/kg/h), et le troisième un placebo (solution saline).

L'anesthésie était provoquée par 1,5-2 mg/kg de propofol et 1-2 mg/kg de remifentanyl, et maintenue par une perfusion de desflurane 4-7% et 0,05-0,2 mg/kg/min de remifentanyl. D'après cette étude, 3 mois après la mastectomie, la douleur (évaluée avec une version courte coréenne du questionnaire de McGill KSF-MPQ) était significativement plus faible dans le groupe avec lidocaïne en comparaison avec le groupe de contrôle ($p = 0,046$) et la différence était significative pour la douleur sensorielle ($p = 0,036$) mais pas pour la douleur émotionnelle. En revanche, la différence de douleur entre le groupe avec magnésium et le groupe de contrôle n'était pas significative, tout comme celle entre le groupe avec lidocaïne et le groupe avec magnésium [KIM2017a] (NP2).

Une étude prospective randomisée contrôlée menée en double aveugle a évalué l'impact de l'injection peropératoire de lidocaïne chez 148 patientes de moins de 70 ans, incluses entre 2012 et 2014. Ces patientes, ayant une mastectomie unilatérale ou bilatérale programmée, ont été divisées en deux groupes : l'un bénéficiant d'une injection de 1,5 mg/kg de lidocaïne puis d'une perfusion à 2 mg/kg/h de lidocaïne (avec une dose totale maximale de 1200 mg) ; le groupe 2 ayant une solution saline injectée et perfusée. L'anesthésie consistait en une combinaison de propofol, remifentanyl, succinylcholine et sevoflurane, et les patientes ont préventivement reçu 4 mg d'ondansetron et 4 mg de dexaméthasone contre les nausées et vomissements. 3 et 6 mois après la chirurgie, les patientes ont reçu des questionnaires pour l'évaluation de la douleur persistante (S-LANSS et version courte du questionnaire McGill). D'après cette étude, 6 mois après la chirurgie et lorsque les patientes devaient répondre de manière binaire (oui/non), la présence de douleurs attribuées à la chirurgie était significativement plus faible dans le groupe ayant reçu de la lidocaïne (13% vs 29%, $p = 0,04$). En revanche, en utilisant des outils agréés pour l'évaluation de la douleur chronique post-opératoire (*ie* les deux questionnaires mentionnés ci-dessus), il n'y avait pas de différence significative de douleur persistante entre les deux groupes 3 ou 6 mois après la chirurgie, aussi bien pour la douleur sensorielle que pour la douleur émotionnelle [KENDALL2018] (NP2).

Une étude coréenne prospective randomisée en double aveugle a étudié sur 168 patientes l'effet de la kétamine à faible dose pendant la mastectomie sur la douleur persistante post-mastectomie. L'anesthésie était provoquée en intraveineuse par du propofol et du remifentanyl, et avant l'incision les patientes ont reçu soit 0,5 mg/kg de kétamine soit une solution saline, suivie d'une perfusion soit de 0,12mg/kg/heure de kétamine soit de solution saline jusqu'à la fin de la chirurgie. Il est à noter que l'ensemble des patientes a pris du pregabaline oral de 150 mg 2 heures avant la chirurgie puis de 75 mg deux fois par jour pendant les deux premières semaines. D'après cette étude, 3 mois après la chirurgie, le nombre de patientes ressentant une douleur (soit au repos, soit en toussant – toux niveaux de sévérité confondus) était significativement plus faible dans le groupe ayant bénéficié de kétamine (69,0% vs 86,9%, $p = 0,005$), même si l'analyse par niveau de sévérité de la douleur n'a pas montré des différences significatives. 6 mois après la chirurgie, le nombre de patientes ressentant une douleur n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes, mais de manière surprenante, il y avait significativement plus de douleurs modérées à sévères chez les patientes ayant reçu de la kétamine : au repos, 24,3% vs 27% ($p = 0,025$) et en toussant, 30,4% vs 12,7% ($p = 0,014$). Les auteurs suggèrent qu'à 6 mois d'autres facteurs tels que la chimiothérapie et la radiothérapie ont pu impacter la douleur ressentie, cependant la différence entre les deux groupes n'était pas significative en termes de chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie. Enfin, le nombre de patientes avec des douleurs neuropathiques (évaluées avec le score DN-4) ne différaient pas entre les deux groupes, ni à 3 mois ni à 6 mois après la chirurgie [KANG2020] (NP2).

Une analyse secondaire de données d'une étude prospective a évalué l'impact de l'injection peropératoire de dexaméthasone sur la douleur chronique (minimum 3 mois après la chirurgie) après mastectomie +/- curage axillaire +/- reconstruction. La chirurgie avait eu lieu entre 2008 et 2013. Des questionnaires sur la douleur ont été remis et discutés en entretien « de visu » avec 310 patientes lors de leurs rendez-vous médicaux dans le centre. Les techniques d'anesthésie et d'analgésie n'étaient pas décrites. D'après cette étude, l'incidence de douleur chronique n'était pas statistiquement différente entre le groupe ayant bénéficié de dexaméthasone peropératoire et le groupe n'en ayant pas bénéficié ($p = 0,75$), sachant que la dose de dexaméthasone variait de 4 à 20 mg, avec une médiane de 8 mg. De plus, l'augmentation de la dose de dexaméthasone peropératoire n'était pas statistiquement corrélée à une diminution de la douleur chronique ($p = 0,65$) [DEOLIVEIRA2015] (NP3).

Il est à noter qu'un essai prospectif randomisé français est en cours (NCT03063931) afin d'évaluer l'effet préventif du magnésium en prise orale notamment sur la douleur chronique post-mastectomie [MOREL2018].

3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Il est important de noter que de nombreux articles ont évalué la toxicité de la radiothérapie basée sur des méthodes jugées assez anciennes par le groupe de travail, qui ont depuis évolué afin de réduire les doses aux organes à risque (exemples d'évolution : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, Irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie – VMAT, radiothérapie asservie à la respiration). Les complications décrites peuvent donc être surévaluées par rapport à la réalité aujourd'hui.

3.1. Complications cardiaques post-radiques

Lorsqu'ils étaient précisés, les événements cardiovasculaires regardés dans les études étaient dans la majorité des cas les cardiopathies ischémiques, c'est-à-dire l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, les complications dues à un infarctus du myocarde, les autres cardiopathies ischémiques aiguës, et les cardiopathies ischémiques chroniques. D'autres études ont étendu le champ à toutes les formes de cardiopathies (incluant l'insuffisance cardiaque congestive, l'arythmie cardiaque, les dysfonctions valvulaires), aux maladies cérébrovasculaires, aux maladies des artères, artérioles et capillaires.

3.1.1.1 Mortalité liée à des événements cardiovasculaires post-radiothérapie

Au bout de 5 ans après l'administration de la radiothérapie externe (standard de 40 Gy/15 fractions au UK et de 50 Gy en 25 fractions aux USA et boost de 10 Gy), 1,10% des patientes sont décédées à cause d'événements cardiovasculaires (précisés comme cardiaques, AVC, troubles vasculaires de l'intestin). Ce taux était de 0,16% pour les patientes ayant bénéficié de radiothérapie per-opératoire (20 Gy au niveau du lit tumoral) (NP1).

Autour de 10 ans après la radiothérapie, selon plusieurs études avec des schémas de radiothérapie variables, ce taux est au maximum de 1,5% (NP3). En comparaison avec la population générale, la radiothérapie mammaire n'a pas d'impact significatif sur la mortalité cardiovasculaire (NP3).

A 20 ans :

- D'après le suivi d'un essai randomisé contrôlé évaluant la radiothérapie mammaire (50 Gy à 54 Gy en 25 à 27 fractions) chez les patientes initialement T1-2N0 :
 - la mortalité pour cause cardiaque ne diffère pas significativement entre les patientes bénéficiant ou non de radiothérapie mammaire (13,0% vs 12,4%, $p = \text{NS}$), sans différence non plus selon le côté irradié (NP1) ;
 - la mortalité due à un accident vasculaire cérébral est significativement plus élevée chez les patientes bénéficiant de radiothérapie mammaire (6,7% vs 3,4%, $p = 0,018$), sans différence selon le côté irradié (NP1).
- D'après une méta-analyse d'études observationnelles, à 20 ans le taux est de 4,6% pour les tumeurs localisées dans le sein droit et 5,6% pour celles localisées dans le sein gauche (NP3).

A 25 ans, pour les femmes préménopausées pendant le traitement, ce taux est de :

- 4,9% pour celles ayant bénéficié de radiothérapie seule (38 Gy paroi, 48 Gy axillaire et 45 Gy supraclaviculaire en 20 fractions) et de 0,8% pour celles ayant bénéficié de radiothérapie couplée à la chimiothérapie (cyclophosphamide oral) ;
- de manière surprenante, 4,0% pour les tumeurs du côté droit et de 1,7% pour les tumeurs du côté gauche.

Pour les femmes ménopausées pendant le traitement, ce taux est de :

- 15,5% pour celles ayant bénéficié de radiothérapie seule (38 Gy paroi, 48 Gy axillaire et 45 Gy supraclaviculaire en 20 fractions) et de 18,4% pour celles ayant bénéficié de radiothérapie couplée à l'hormonothérapie (tamoxifène) ;
- 15,2% pour les tumeurs du côté droit et de 18,5% pour les tumeurs du côté gauche (NP2).

3.1.1.2 Morbidité cardiovasculaire post-radiothérapie

D'après le suivi d'un essai randomisé, l'incidence cumulée 3 ans après radiothérapie (50 Gy / 25 fractions) de maladies cardiovasculaires est de 1,4% - 1,6%, et celle de fibrose cardiaque de 0,3%-0,4% (NP1).

A 5 ans, d'après une étude distinguant les résultats par type de traitement, le taux d'incidence de cardiopathies ischémiques ou d'insuffisance cardiaque congestive est de 4,1% chez les patientes bénéficiant de radiothérapie seule et de 5,8% chez les patientes bénéficiant de radiothérapie couplée à la chimiothérapie (NP3). D'après quatre autres études, les taux d'incidence de cardiopathies ischémiques observées rétrospectivement entre 5 et 7 ans après la radiothérapie sont de 1,9% avec une RT de 50 Gy en 28 fractions et boost (NP4), 1,7% avec une RT de 50 Gy et boost (NP3), 0,4% avec une RT de 49,4 Gy en 25 fractions (NP4), 0% avec une RT hypofractionnée (NP4).

L'incidence de cardiopathies ischémiques de 9 à 10 ans après la radiothérapie est, quant à elle, de 1,1%-1,5% pour la RT hypofractionnée (39 Gy à 41,6 Gy / 13 ou 15 fractions) et de 1,9%-2,1% pour la RT conventionnelle (50 Gy / 25 fractions), d'après le suivi d'un essai randomisé (NP1). Cependant d'autres études de niveau de preuve plus faible montrent des taux de cardiopathies oscillant entre 0,7% à 5,4% (études de NP3 à NP4). Par ailleurs, ce taux est plus élevé chez les patientes présentant des facteurs de risque cardiovasculaires au moment du diagnostic (NP4).

20 ans après irradiation :

- D'après l'analyse rétrospective du registre suédois, l'incidence de cardiopathies ischémiques est de 10,3% chez les patientes ayant une tumeur localisée dans le sein gauche et de 8,9% pour celles ayant une tumeur localisée dans le sein droit (NP3).
- D'après une autre étude rétrospective, 14,5% des patientes ayant survécu 10 ans après le traitement souffrent de cardiopathies 20 ans après le traitement (NP4).
- D'après le suivi d'un essai randomisé contrôlé évaluant la radiothérapie mammaire (50 Gy à 54 Gy en 25 à 27 fractions) chez les patientes initialement T1-2N0 :
 - l'incidence cumulée d'admissions à l'hôpital pour maladie cardiaque n'est pas statistiquement différente chez les patientes bénéficiant ou non d'une radiothérapie mammaire (31,0% vs 29,7%) ;
 - l'incidence cumulée d'admissions à l'hôpital pour AVC n'est pas statistiquement différente chez les patientes bénéficiant ou non d'une radiothérapie mammaire (13,7% vs 11,6%) (NP1).

3.1.1.3 Facteurs de risque

L'âge (NP3), la présence d'au moins un facteur de risque cardiovasculaire (NP4), notamment des antécédents d'hypertension (NP3) et d'infarctus (NP3) ainsi que l'obésité (NP3) sont des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires après radiothérapie.

Le doute persiste sur la latéralité, le diabète et le tabac, avec des résultats discordants selon les études qui sont toutes rétrospectives.

3.1.1.4 Corrélation avec la dose moyenne reçue au cœur

La morbidité cardiaque est corrélée à la dose reçue au cœur (NP1).

Le taux de cardiopathies ischémiques majeures (infarctus du myocarde, revascularisation coronaire, décès des suites de cardiopathies ischémiques) semble augmenter de 16,3% à 24,6% par gray reçu au cœur entre 0 et 4 ans après la radiothérapie, de 15,5% par gray entre 5 et 9 ans après la radiothérapie, de 1,2% par gray entre 10 et 19 ans après la radiothérapie et de 8,2% par gray à partir de 20 ans après la radiothérapie (NP3).

Par ailleurs, l'amélioration des techniques de radiothérapie permet de décroître de manière significative la dose reçue au cœur :

- un essai prospectif avec un suivi long-terme a rapporté une dose en 2017 du côté gauche de 1,5 Gy, vs 2,1 Gy pour les patientes incluses dans l'essai entre 1991 et 1997 (NP1) ;
- une étude rétrospective a montré que les doses au cœur reçues avec la radiothérapie conformationnelle 3D entre 2014 et 2017 étaient significativement plus faibles que celles des patientes traitées par cette même modalité entre 1981 et 2007 ((NP4).

3.2. Complications pulmonaires post-radiques

3.2.1. MORTALITE POUR CAUSE PULMONAIRE

Selon un essai randomisé, chez les femmes préménopausées pendant le traitement, le taux de mortalité pour cause pulmonaire 25 ans après le traitement est de 0,8 %, qu'elles aient bénéficié de radiothérapie seule (38 Gy paroi, 48 Gy axillaire et 45 Gy supraclaviculaire en 20 fractions) ou couplée à la chimiothérapie (cyclophosphamide oral) (NP2). Chez les patientes préménopausées au moment du traitement, le taux de mortalité pour cause pulmonaire 25 ans après le traitement est de 0,5 % chez les patientes ayant bénéficié de radiothérapie seule et de 2,4% chez celles ayant bénéficié de radiothérapie couplée à l'hormonothérapie (tamoxifène) (NP2).

3.2.2. INCIDENCE DE COMPLICATIONS PULMONAIRES

Pour une juste interprétation de ces résultats, il est important de rappeler que :

- il existe de fortes disparités entre l'incidence de complications pulmonaires évaluées cliniquement ou évaluées par imagerie, montrées au sein de mêmes études ;
- les pneumopathies de grade 1 regroupent à la fois les pneumopathies asymptomatiques et légèrement symptomatiques.

Moins de 6 mois après le traitement :

- les pneumopathies de grade 1 concernent de 25% à 57% des patientes, selon les études avec des protocoles de RT de 45 Gy $\pm$ boost à 51 Gy en 25 fractions (études de NP2 à NP4) ;
- parmi celles-ci, les pneumopathies asymptomatiques concernent de 22 à 27% des patientes (NP2) ;
- les pneumopathies symptomatiques (niveau de grade non précisé) semblent concerner de 0% à 13% des patientes (NP2).

De 2 à 3 ans après le traitement :

- 9% à 59% des patientes semblent concernées par une toxicité pulmonaire de grade 1 (NP4) ;
- d'après le suivi d'un essai randomisé contrôlé avec une RT de 50 Gy en 25 fractions, la toxicité pulmonaire concerne de 1,3% à 4,3% des patientes, selon que l'aire ganglionnaire (CMI et supraclaviculaire) soit irradiée ou non, sans que ne soit précisé le niveau de sévérité (NP1) ;
- d'après une étude rétrospective sur la radiothérapie hypofractionnée, 2,6% des patientes présentent une pneumopathie symptomatique confirmée par imagerie (NP4).

De 5 à 6 ans après le traitement :

- la toxicité de grade 1 semble concerner 50% des patientes au bout de 5-6 ans, avec un schéma de 50 Gy en 25 fractions (NP4) ;
- en revanche, aucun cas de toxicité pulmonaire de grade 2 n'a été rapporté (NP2).

De 9 à 10 ans après le traitement, les données sont très hétérogènes :

- l'une montrant que les fibroses pulmonaires cliniquement rapportées concernent de 0,8% à 1,7% des patientes ayant bénéficié d'un schéma hypofractionné (39 Gy à 41,6 Gy / 13 ou 15 fractions), et de 1,1% à 1,7% chez les patientes ayant bénéficié d'un schéma conventionnel (50 Gy / 25 fractions) (NP1) ;
- l'autre montrant une incidence des complications de grade 1 évaluées par imagerie de 39% pour le schéma hypofractionné et de 43,5% pour le schéma conventionnel, et une incidence des complications de grade supérieur ou égal à 2 de 9,2% pour le schéma hypofractionné et de 16,2% pour le schéma conventionnel (NP4).

3.2.3. FACTEURS DE RISQUE

L'irradiation ganglionnaire (NP1), un antécédent de pneumonie (NP2) et un traitement à base de trastuzumab (NP4) semblent être des facteurs de risque de complications pulmonaires.

La prise de statines semble avoir un effet protecteur contre les pneumopathies post-radiques, d'après l'analyse univariée d'une étude de cohorte (NP2).

D'après une estimation calculée à partir d'une revue systématique, les patientes de 50 ans fumeuses depuis l'adolescence voient leur mortalité due au cancer du poumon augmentée de 4,4% par la radiothérapie du cancer du sein (avec une dose moyenne aux poumons de 5 Gy), contre une augmentation de 0,3% pour les patientes de 50 ans non-fumeuses. Le fait d'arrêter de fumer au moment de la radiothérapie semble réduire cette augmentation de mortalité de 4,4% à 1,3% (NP3).

3.3. Complications thyroïdiennes post-radiques

Selon une étude prospective menée sur la radiothérapie sus-claviculaire hypofractionnée, 4% des patientes ont souffert d'hypothyroïdie post-radique avec un suivi médian de 28 mois (NP3).

D'après une étude rétrospective, avec un suivi médian de 41 mois après radiothérapie (avec ou sans irradiation ganglionnaire), 21% des patientes souffrent d'hypothyroïdie post-radique, la majorité ne présentant aucun symptôme clinique. L'incidence à 3, 4 et 5 ans est respectivement de 8%, 18% et 35% (NP4).

Selon les données du registre danois, les patientes les plus à risque d'hypothyroïdie sont celles ayant bénéficié de l'irradiation ganglionnaire, d'autant plus lorsque celle-ci est couplée à la chimiothérapie (NP3).

3.4. Syndrome douloureux post-mastectomie

Le groupe de travail rappelle que contrairement à ce que son nom indique, le syndrome douloureux post-mastectomie peut également toucher les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice.

3.4.1. PREVALENCE DE LA DOULEUR CHRONIQUE APRES CHIRURGIE

D'après une revue systématique d'études prospectives, la prévalence d'une douleur persistante après chirurgie (mastectomie ou conservatrice) a une médiane de 37,5 %, et un écart interquartile de 30 % et 51 % (NP2)

Ce taux tend à décroître légèrement avec le temps :

- selon une revue systématique, de 53,4 % à 36,6 % à plus de 60 mois (NP3) ;
- selon une étude prospective, de 52,5 % à 12 mois à 49,2 % à 24 mois (NP2) ;
- selon une étude rétrospective, de 16,7 % à 6 mois à 13,3 % à 12 mois (NP4).

Le taux de douleur chronique de niveau modéré ou sévère varie de 11 % à 31 % selon les études (NP2)

3.4.2. FACTEURS DE RISQUE

Une personnalité anxieuse (NP2), la présence de douleur préopératoire (NP2), de douleur aiguë sévère après chirurgie (NP2), sont des facteurs de risque de douleur chronique après chirurgie.

Un âge jeune est également un facteur de risque de douleur chronique après chirurgie, selon 3 études sur 4 ayant évalué ce critère (NP2), tout comme le curage axillaire, selon 4 études sur 5 ayant évalué ce critère (NP2), et l'ethnicité non-européenne (NP4).

Le type de chirurgie (conservatrice ou mastectomie) (NP2), la chimiothérapie (NP2) et l'hormonothérapie (NP2) ne sont quant à eux pas des facteurs de risque de douleur chronique après chirurgie.

Lors de la mastectomie, d'après une étude rétrospective, le maintien de l'anesthésie par un agent halogéné volatil (au lieu de propofol intraveineux) serait un facteur protecteur de syndrome douloureux post-mastectomie (NP4).

Les résultats concernant l'IMC, la radiothérapie, la dépression, les polymorphismes du gène CACNG2 divergent selon les études de même niveau de preuve.

3.4.3. IMPACT DE TRAITEMENTS/D'ACTIONS PREVENTIFS

D'après une méta-analyse, l'utilisation du bloc paravertébral thoracique a permis de réduire l'incidence de douleur chronique de manière progressive : la différence n'était pas significative 3 mois après la chirurgie, mais l'était 6 mois après la chirurgie (NP2).

D'après une étude prospective, pendant la mastectomie, la technique du bloc paravertébral en injection unique (2mg/kg de ropivacaïne avec 5 µg/mL epinephrine) en plus de l'anesthésie générale ne permettrait pas de réduire l'incidence de douleur 3 ou 6 mois après la chirurgie, mais permettrait de réduire significativement le score de douleur, à la fois en mouvement et au repos (NP2).

L'utilisation de la technique du PECS block II ne semble pas plus efficace que l'injection d'un anesthésiant local sur la douleur 3 mois après la chirurgie (en majorité conservatrice) (NP2).

La prise d'une gélule de 37,5 mg de venlafaxine la veille de la chirurgie et les 10 premiers soirs post-opératoires semble diminuer significativement la douleur six mois après la chirurgie ainsi que la prise d'opioïdes en comparaison avec le groupe de contrôle, contrairement à la prise d'une gélule de 300 mg de gabapentin selon les mêmes modalités (NP2). La prise de pregabaline (comprimé de 75 mg) 1 heure avant l'anesthésie puis toutes les 12h pendant 7 jours permet de diminuer significativement la proportion de patientes souffrant de syndrome douloureux post-mastectomie (NP2).

Les résultats concernant l'administration peropératoire de lidocaïne (injection de 1,5 ou 2 mg/kg et perfusion à 2 mg/kg/heure) sont discordants entre deux études de même niveau de preuve, l'une montrant une diminution significative de la douleur sensorielle évaluée 3 mois après la mastectomie, mais pas la douleur émotionnelle, et l'autre ne montrant pas d'impact significatif ni sur la douleur sensorielle ni sur la douleur émotionnelle, 3 ou 6 mois après la chirurgie (NP2).

Pendant la mastectomie, l'injection (0,5mg/kg) et la perfusion de kétamine (0,12 mg/kg/heure) ne permettent pas de diminuer la douleur 6 mois après la chirurgie (NP2).

De même, l'injection peropératoire de dexaméthasone (dose médiane de 8 mg) ne semble pas avoir d'impact sur la douleur chronique après mastectomie, et l'augmentation de la dose de dexaméthasone n'est pas liée à une diminution de la douleur (NP3).

Enfin, l'administration peropératoire de magnésium (injection de 20 mg/kg et perfusion à 20 mg/kg/heure ne semble pas avoir d'impact significatif sur la douleur évaluée 3 mois après la mastectomie (NP2).

4. RECOMMANDATIONS

Il est rappelé :

- qu'il est nécessaire de minimiser la dose aux organes à risques et leurs volumes irradiés ;
- qu'une activité physique régulière doit être encouragée²⁰ ainsi que les mesures hygiéno-diététiques pour lutter contre la sédentarité et l'obésité.

Complications cardio-vasculaires

Un sevrage tabagique est recommandé afin de limiter les complications cardio-vasculaires liées à la radiothérapie (**Avis d'experts**).

Complications pulmonaires

Un sevrage tabagique est recommandé afin de limiter les complications pulmonaires liées à la radiothérapie (**Avis d'experts**).

Complications thyroïdiennes

Le risque d'hypothyroïdie étant faible mais augmentant avec le temps, une vigilance est recommandée, en particulier chez les patientes ayant bénéficié d'irradiation ganglionnaire sus-claviculaire (**Grade C**).

²⁰ Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer des connaissances scientifiques aux repères pratiques. INCa. Mars 2017.

En cas de signes cliniques d'hypothyroïdie, une exploration de la fonction thyroïdienne est recommandée (**Avis d'experts**).

Syndrome douloureux post-mastectomie

Il est rappelé que contrairement à ce que son nom indique, le syndrome douloureux post-mastectomie peut également toucher les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice.

En prévention lors de la chirurgie, en plus de l'anesthésie générale, une analgésie locorégionale est recommandée (**Avis d'experts**).

En cas de douleurs ou d'anxiété, le recours aux soins de support est recommandé le plus précocement possible en préopératoire et postopératoire (**Grade B**).

Une auto-rééducation suite à la chirurgie et une mobilisation précoce de l'épaule et du membre supérieur sont recommandées dans l'objectif de récupérer une mobilité correcte rapidement (**Avis d'experts**).

QUESTION 29 : QUELLES SONT LES MODALITES DE SURVEILLANCE APRES UN PREMIER CANCER DU SEIN TRAITE (CLINIQUE, IMAGERIE) ?

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Incidence de la récurrence	12	[AMITAI2017] [ARVOLD2011] [FARRASROCA2015] [GROEN2016] [KABIR2016] [LANGER2005] [MASSIMINO2016] [OH2014] [OHSUMI2011] [SPRONK2018] [VANDERPLOEG2008] [VRIELING2021]
Délais de détection de la récurrence	3	[BENVENISTE2016] [NESRINE2017] [VANDERSANGEN2013]
Caractère symptomatique de la récurrence au moment de la détection et impact sur la survie	2	[GEURTZ2012] [LU2009]
Etudes sur les différentes modalités d'imagerie pour la surveillance de la récurrence	39	[AARTS2019] [AN2020] [ARASU2012] [BROMLEY2020] [BUIST2013] [CHANG2014] [CHAPMAN2020] [CHO2017] [CHO2020] [CHOI2017] [DEHAAS2020] [FREYVOGEL2014] [GOLAN2018] [GUNIA2012] [HOUSAMI2011] [JUNG2014] [KIM2010] [KIM2011] [KIM2017] [KIM2020] [KWON2018] [KWON2020] [LEE2013] [LIN2019] [LIU2017] [LIU2019] [LOWRY2018] [LU2011] [NAM2020] [PARK2019] [SIA2016] [SIM2012] [SONG2017] [SRIDHARAN2016] [SUH2013] [TSAI2016] [WOJCINSKI2011] [YEOM2019] [YOU2018]
Etudes sur la surveillance des implants mammaires après reconstruction	2	[BAE2022] [RIETJENS2014]
Adhésion aux recommandations de surveillance	6	[BELL2014] [CHOPRA2014] [GIULIANI2016] [SHELBY2012] [TAN2012] [WIRTZ2014]

2. SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

2.1. En préambule

Une fois les patientes traitées, se pose la question de la surveillance optimale afin de détecter précocement une potentielle récurrence locorégionale ou à distance. En outre, se pose également la question de la surveillance des implants après mastectomie et reconstruction mammaire afin de surveiller leur intégrité. Les traitements dont les patientes ont bénéficié pouvant altérer à court et moyen terme les performances diagnostiques de l'imagerie (du fait par exemple de l'inflammation, de calcifications, de fibroses causées par la radiothérapie), il est nécessaire d'analyser les résultats spécifiquement chez ces populations afin de déterminer les meilleures modalités de surveillance.

Il est à noter que :

- la majorité des études incluses a un faible niveau de preuve mais qu'un essai de phase III (INSPIRE) est en cours afin de comparer le bénéfice en termes de survie d'une surveillance intensive vs standard [HOJO2015] ;

- dans cet argumentaire, le terme « mastectomie » est utilisé pour mentionner les mastectomies totales ; celui de « chirurgies conservatrices » (CCS) fait référence aux mastectomies partielles.

2.2. Incidence de la récurrence

2.2.1. PAR LOCALISATION

2.2.1.1 Au niveau ipsilatéral et controlatéral

Une étude a compilé les données de suivi à long terme des essais 22881/10882 et 22922/10925 de l'EORTC, respectivement sur le boost et sur l'irradiation ganglionnaire :

- l'essai 22881/10882 a inclus 5 318 patientes atteintes de tumeur T1-2 N0-1 M0 traitées par chirurgie conservatrice, curage axillaire et radiothérapie mammaire totale selon le schéma 50 Gy/25 fractions, et randomisées pour recevoir ou non une surimpression séquentielle du lit tumoral de 16 Gy/8 fractions. Les patientes ont été suivies avec une médiane de 17,2 ans ;
- L'essai 22922/10925 a comparé les bénéfices de l'irradiation ganglionnaire (chaîne mammaire interne et sus-claviculaire) en complément de l'irradiation mammaire ou pariétale, chez 4 004 patientes atteintes d'une tumeur pT1 (60,1 %), pT2 (35,7 %) pT3 (3,5 %), pN0 (44,4 %), pN1a (43,1 %), pN2a (9,9 %) et pN3a (2,6 %), après chirurgie (mastectomie ou chirurgie conservatrice) et curage axillaire. Les patientes ont été suivies avec une médiane de 15,7 ans.

Dans cette analyse, seules les 8367 patientes ayant bénéficié de chirurgie conservatrice ont été incluses. Elles avaient un âge médian de 54,8 ans, étaient à 75,1% pT1 et à 69,0% pN0. Toutes ont bénéficié d'irradiation mammaire. Le taux de récurrence locale isolée était de 8,7%, avec une différence significative entre les deux essais (12,5% dans l'essai sur le boost et 7,0% dans l'essai sur l'irradiation ganglionnaire ; $p < 0,0001$) pouvant être expliquée par la différence d'administration d'un traitement adjuvant systémique : 29% des patientes dans l'essai sur le boost et 81% des patientes dans l'essai sur l'irradiation ganglionnaire. Cette récurrence locale était apparue dans les 2 premières années pour 11,6% des patientes, entre 2 et 4 ans pour 18,3% des patientes, entre 4 et 10 ans pour 39,1% des patientes, et à plus de 10 ans pour 30,0% des patientes. Par ailleurs, plusieurs facteurs augmentaient le risque de récurrence : un âge jeune au moment du diagnostic sur le risque de récurrence locale isolée (limite 50 ans, $p < 0,001$), de récurrence ganglionnaire isolée ($p = 0,017$) et de second cancer ($p = 0,002$) ; l'absence d'administration de boost sur le risque de récurrence locale isolée ($p < 0,001$) ; l'absence de traitement systémique sur le risque de récurrence locale isolée ($p < 0,001$) et de second cancer ($p = 0,034$) ; l'absence d'irradiation ganglionnaire (CMI et sus-claviculaire) sur le risque de récurrence ganglionnaire isolée ($p < 0,001$) et sur le risque de second cancer ($p = 0,010$) ; une taille de tumeur élevée (pT2) sur le risque de récurrence ganglionnaire isolée ($p = 0,002$) [VRIELING2021] (NP2).

Une revue systématique de 2018 a spécifiquement analysé les taux de récurrence ipsilatérale et controlatérale chez les patientes diagnostiquées avec un cancer du sein infiltrant, et a sélectionné 20 études publiées entre 2000 et 2015 avec des données multicentriques et un suivi médian d'au moins 5 ans. Les patientes des études incluses avaient un cancer du sein infiltrant primitif principalement de stade peu avancé. Il faut cependant noter que la majorité des études incluses étaient observationnelles, et qu'une partie des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice sans radiothérapie, ce qui n'était pas la norme. Selon cette revue systématique :

- le taux de récurrence ipsilatérale annuel variait de 0,4% à 1,1%, avec une médiane à 0,6%. Sans que les caractéristiques des tumeurs initiales n'aient été précisées en fonction du traitement reçu, le taux de récurrence ipsilatérale annuel constaté était le plus faible chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice sans radiothérapie (0,4% sur la base de deux études vs 0,5% avec RT sur la base de 10 études), et le plus élevé chez les patientes ayant eu une mastectomie sans radiothérapie (0,7% sur la base de 4 études vs 0,5% sur la base de 2 études). Le sous-type moléculaire HER2 amplifié était celui avec le taux annuel le plus élevé (0,6%). Avec un suivi médian de 10,5 ans, le taux de récurrence cumulé médian était de 6,2%. Par ailleurs, le taux de récurrence cumulé de 5 à 10 ans variait de 1,9% à 6,0% avec une médiane à 3,1%, et celui à plus de 10 ans variait de 4,8% à 11,1% avec une médiane à 7,9%;
- concernant la récurrence controlatérale, le taux annuel variait de 0,2% à 0,7%, avec une médiane à 0,5%. Sans que les caractéristiques des tumeurs initiales n'aient été précisées en fonction du traitement reçu, le taux de récurrence controlatérale annuel constaté était le plus faible chez les patientes ayant bénéficié d'une

chirurgie conservatrice sans radiothérapie (0,2% sur la base d'1 étude vs 0,5% avec RT sur la base de 3 études). Contrairement à la récurrence ipsilatérale, le sous-type moléculaire HER2 amplifié était celui avec le taux annuel le plus faible (0,2%). Avec un suivi médian de 7,5 ans, le taux de récurrence cumulé médian était de 3,6%. Par ailleurs, le taux de récurrence cumulé de 5 à 10 ans était de 1,1% à 3,8% avec une médiane à 2,4%, et celui à plus de 10 ans variait de 3,8% à 8,3% avec une médiane à 5,0%.

Il est à noter dans cette étude que, lorsque les taux de récurrence locale et locorégionale étaient rapportés, les auteurs ont utilisé les taux de récurrence locorégionale. Il faut par ailleurs souligner que la période d'inclusion était très longue, avec des patientes diagnostiquées entre 1975 et 2009 [SPRONK2018] (NP3).

2.2.1.2 Spécifiquement au niveau des ganglions régionaux

Une étude rétrospective japonaise a été menée avec 3280 examens de TEP-TDM réalisés entre 2006 et 2008 chez 1907 patientes d'âge médian 58 ans à l'examen. Les examens de TEP-TDM étaient proposés à toutes les patientes ayant eu une chirurgie pour cancer du sein, en surveillance annuelle ou bisannuelle (sans précision des critères de choix), dans le but de détecter des petites récurrences isolées au niveau ganglionnaire. 93,0% des tumeurs initiales étaient T1-2 et 60,6% N0. 53% ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice et 90% d'un curage axillaire. Avec un intervalle médian de 48 mois entre la chirurgie et l'imagerie, la TEP-TDM a détecté 22 récurrences ganglionnaires isolées, dont 17 pathologiquement positives, 3 négatives, et 2 non investiguées chirurgicalement. D'après cette étude, le taux de détection de récurrence ganglionnaire ipsilatérale isolée était de 2,3% chez les patientes initialement N+ et de 0,3% chez les patientes initialement N0. Plus précisément parmi les patientes initialement N+, ce taux de détection était de 1,5% chez les patientes avec initialement N1, et de 5,3% chez les patientes initialement N2-3 ($p = 0,01$). Il est à noter que ces ganglions atteints étaient non palpables ou n'avaient pas été détectés par la palpation [OHSUMI2011] (NP4).

Par ailleurs, le groupe de travail a souhaité mentionner deux études publiées avant 2010 qui ont rapporté des taux de récurrence au niveau des ganglions régionaux :

- une méta-analyse a inclus spécifiquement les études avec des patientes ayant eu un ganglion sentinelle négatif lors de la chirurgie initiale, et pas de curage axillaire. 48 études ont été incluses, publiées entre 2001 et 2007, avec un total de 14 959 patientes. Avec un suivi médian de 34 mois, les auteurs ont calculé un taux de récurrence axillaire de 0,3% [VANDERPLOEG2008] (NP3) ;
- une étude prospective conduite de 1998 à 2002 a inclus 236 patientes ayant une procédure du ganglion sentinelle. Les patientes, d'âge médian 61 ans, avaient une tumeur T1-2 pour 96% d'entre elles. La procédure a été un succès chez 224 patientes, et des macrométastases ont été observées chez 33% d'entre elles, des micrométastases chez 12% des patientes, et les ganglions sentinelles étaient négatifs chez 55% des patientes. Les patientes avec des macrométastases ont ensuite eu un curage axillaire. Avec un suivi médian de 42 mois, 1 récurrence axillaire a été observée dans le groupe avec curage axillaire, soit un taux de récurrence de 1,4% ; aucune récurrence axillaire n'a été constatée chez les patientes avec des micrométastases ; 1 cas de récurrence axillaire a été constatée chez les patientes avec un ganglion sentinelle négatif, soit un taux de récurrence axillaire de 0,8% [LANGER2005] (NP2).

2.2.2. PAR POPULATION DE PATIENTES

2.2.2.1 En fonction de l'âge et du sous-type moléculaire

Une étude rétrospective a inclus 1434 patientes avec antécédent de cancer du sein invasif de stade I-II, ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice entre 1997 et 2006. Toutes les patientes ont eu une radiothérapie externe sein entier, 87% et 32% des patientes N+ et N0 ont reçu une chimiothérapie, 90% des patientes HR+ ou PR+ ont reçu une hormonothérapie. D'après cette étude, l'incidence cumulée de récurrence locale à 5 ans était de 2,1%. Cette incidence était de 5,0% chez les patientes de 23 à 46 ans, de 2,2% chez les patientes de 47 à 54 ans, de 0,9% chez les patientes de 55 à 63 ans et de 0,6% chez celles de 64 à 88 ans. En analyse multivariée, l'augmentation de l'âge au diagnostic était statistiquement liée à une diminution du risque de récurrence locale (AHR = 0,97 [0,94-0,99], $p = 0,009$). Par ailleurs, les auteurs ont analysé l'incidence de la récurrence par sous-type moléculaire (luminal A, luminal B, luminal HER2, HER2 et TN) et ont montré que l'incidence de récurrence locale à 5 ans était de 0,8% pour le type luminal A, de 2,3% pour le type luminal B, de 1,1% pour le type luminal HER2, de 10,8% pour le type HER2, et de 6,7% pour le type TN. En analyse multivariée, par rapport au sous type Luminal A, les sous-types HER2 et TN étaient statistiquement corrélés à une augmentation du risque de récurrence locale (respectivement AHR = 5,2 [1,8-15] $p = 0,003$ et AHR = 3,9 [1,7-9] $p = 0,001$) [ARVOLD2011] (NP4).

Une étude rétrospective s'est concentrée spécifiquement sur 429 patientes âgées de 80 ans et plus (âge moyen 83,4 ans) au moment du diagnostic du cancer du sein primitif, invasif dans 86% des cas et T1-T2 dans 81,8% des cas. Concernant les récepteurs tumoraux, respectivement 83,7% et 6,2% des cancers invasifs étaient OR+ et HER2 amplifié. Les patientes avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice (71%) ou d'une mastectomie (29%) entre 2005 et 2010. Parmi celles ayant eu une chirurgie conservatrice, 39,7% ont reçu une radiothérapie mammaire. Une hormonothérapie avait été administrée à 79% des patientes ayant des tumeurs OR+. Avec en moyenne quatre mammographies par patiente et un suivi moyen de 50 mois, le taux de récurrence locale chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice était de 5,9%, dont la moitié était détectable seulement par mammographie (taille moyenne de 1,2 cm), l'autre moitié étant également palpable (taille moyenne de 2,0 cm). Le taux de récurrence contralatérale était de 0,9%, et toutes étaient seulement détectables par mammographie [MASSIMINO2016] (NP4).

2.2.2.2 Spécifiquement chez les patientes avec reconstruction mammaire

2.2.2.2.1 Oncoplastie

Une étude rétrospective a porté sur 67 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice avec oncoplastie, chacune ayant été matchée avec 4 patientes opérées la même semaine d'une chirurgie conservatrice sans oncoplastie (n = 268, groupe contrôle) entre 2009 et 2014. L'oncoplastie consistait en une réduction mammaire chez 43 patientes, une mastopexie chez 20 patientes et une augmentation chez 4 patientes. Les patientes bénéficiant d'une oncoplastie étaient significativement plus jeunes que celles du groupe contrôle (51 ans vs 62 ans, $p < 0,001$), avec une tumeur de taille plus élevée (3,1 cm vs 1,9 cm, $p < 0,001$), et avaient plus souvent une atteinte ganglionnaire (50% vs 26%, $p = 0,001$). Par conséquent, elles ont plus souvent bénéficié d'un traitement néoadjuvant (39% vs 15%, $p < 0,001$). Il est à noter que parmi les patientes avec oncoplastie, 96% des tumeurs étaient invasives, contre 85% pour les patientes sans oncoplastie (sans que la différence soit significative). En plus de l'examen clinique, la surveillance de routine consistait en une mammographie annuelle pouvant être complétée par d'autres modalités d'imagerie selon les résultats. Avec un suivi de 18 mois lors de l'examen clinique, des masses palpables étaient plus souvent trouvées chez les patientes ayant bénéficié d'oncoplastie (18% vs 5%, $p = 0,004$). La proportion de patientes avec une biopsie réalisée était significativement plus élevée dans le groupe de patientes ayant bénéficié d'une oncoplastie (31% vs 11%, $p < 0,001$), cependant le taux final de récurrences avérées était similaire entre les deux groupes (3,0% vs 3,7% ; $p = \text{NS}$). Il faut cependant noter que ces taux de récurrence paraissent plus élevés que ceux attendus 18 mois après la chirurgie, d'après les taux décrits dans la partie 2.2.1 (Incidence de la récurrence par localisation) [AMITAI2017] (NP4)

Une autre étude rétrospective a inclus 50 patientes, d'âge médian 54 ans, ayant bénéficié entre 2005 et 2010 d'une oncoplastie avec réduction mammaire. La surveillance de routine consistait en une mammographie et un examen clinique annuels. 92% des tumeurs initiales étaient invasives, 84% de stade I-II, et la taille moyenne des tumeurs préopératoires était de 2,95 cm. Toutes les patientes ont eu une radiothérapie, 60% une chimiothérapie, 60% une hormonothérapie, et 5% du trastuzumab. D'après cette étude, avec un suivi médian de 72 mois, une patiente a eu une récurrence locale (2%), et 3 patientes une récurrence à distance (6%) dont 1 avec une récurrence contralatérale diagnostiquée en même temps. Le délai médian d'apparition pour les récurrences à distance était de 53 mois à partir de l'initiation du traitement [KABIR2016] (NP4).

2.2.2.2.2 Reconstruction autologue

Une revue systématique sur la reconstruction mammaire par lambeau autologue (ex : TRAM, DIEP, LD), s'est notamment intéressée à la sécurité oncologique, et a inclus 21 études publiées entre 2006 et 2014, comprenant un total de 3020 patientes. Les études devaient avoir inclus au moins 10 patientes, et un suivi d'au moins 12 mois. La moitié des études étaient prospectives, et 13 études avaient inclus entre 10 et 100 patientes. Celles-ci pouvaient avoir bénéficié d'une chirurgie conservatrice ou d'une mastectomie. Le suivi (moyen ou médian selon les études) variait de 12 mois à 90 mois, avec 10 études ayant un suivi entre 12 et 24 mois, 4 études entre 24 et 36 mois, 4 études entre 36 et 48 mois, 3 de plus de 48 mois. Une méta-analyse a montré un taux de récurrence locorégionale (sans précision) de 2,5%, et de récurrence à distance de 2,0%, sans différence significative entre les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice et celles ayant eu une mastectomie ($p = 0,69$). Il est à noter que l'utilisation des lambeaux après chirurgie conservatrice est assez rare en pratique [GROEN2016] (NP3).

Une étude rétrospective française a inclus 247 patientes ayant bénéficié spécifiquement de reconstruction mammaire par lambeau DIEP entre 1997 et 2009, d'âge moyen 51 ans. La reconstruction était immédiate chez

35% des patientes et différée chez 65% des patientes. Une radiothérapie avait été administrée en cas de risque élevé de récurrence locorégionale (par exemple pour les patientes T3-4 ou avec une atteinte ganglionnaire), sans boost du lit tumoral en cas de reconstruction immédiate. La surveillance consistait en un examen clinique tous les 6 mois pendant les deux premières années puis tous les ans, et une mammographie annuelle du sein controlatéral, pouvant être complétée par une échographie selon les résultats. La surveillance par imagerie du sein reconstruit n'était pas faite en routine et était effectuée à la discrétion du médecin ou du radiologue. Au total, avec un suivi médian de 3 ans et moyen de 4 ans, toutes localisations de récurrence confondues, 31 patientes ont eu une récurrence (12,5%), avec un intervalle moyen de 5 ans après la mastectomie et de 4,1 ans après la reconstruction. En particulier, 13 patientes ont eu une récurrence ipsilatérale, locale ou locorégionale (5,3%), 6 patientes une récurrence controlatérale (2,4%), et 14 patientes des métastases à distance (5,7%). L'intervalle entre la mastectomie et la récurrence était significativement plus faible pour les récurrences ipsilatérales que pour les autres - controlatérales et à distance confondues- (3,9 ans vs 5,8 ans, $p < 0,05$). Par ailleurs, le taux de récurrences ipsilatérales était significativement plus élevé après reconstruction immédiate qu'après reconstruction différée (10,5% vs 3,1%, $p < 0,05$), sans que le délai d'apparition après mastectomie soit statistiquement différent [FARRASROCA2015] (NP4).

2.3. Délais de détection de la récurrence

2.3.1. EN FONCTION DU SOUS-TYPE MOLECULAIRE

Une étude rétrospective américaine a inclus toutes les patientes avec des récurrences ipsilatérales et/ou controlatérales (exclusion des patientes avec métastases) de cancer du sein diagnostiquées entre 2006 et 2010 dans leur institution, et a évalué les délais de récurrence par sous-type moléculaire des tumeurs initiales. Seules les patientes avec des tumeurs primitives de stade IV ont été exclues. Au total, 207 patientes ont été incluses, d'âge médian 50,6 ans au diagnostic initial, avec une tumeur primitive invasive pour 85% d'entre elles, et N0 pour 54% d'entre elles. Toutes les patientes avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice, 16% d'une chimiothérapie néo-adjuvante et 62% d'une radiothérapie. Une hormonothérapie avait été administrée chez 92% des patientes ayant une tumeur de sous-type moléculaire OR+. La surveillance consistait en un examen clinique tous les 6 mois pendant les 2-3 premières années puis annuel, et un examen mammographique tous les 6 mois pendant les deux premières années puis annuel. L'examen mammographique pouvait être couplé à l'échographie pour les patientes dont le cancer primitif était occulte sur mammographie, pour les patientes avec anomalies palpables et pour les patientes avec des seins denses. Les récurrences étaient controlatérales chez 104 patientes (50%), ipsilatérales chez 100 patientes (48%), et bilatérales chez 3 patientes (3%). Selon cette étude, le délai médian de récurrence était de 2,5 ans après le premier cancer ; il était plus court pour le sous type triple négatif (1,7 an) et plus long pour le type ER+ (2,7 ans). Ainsi, pour le sous-type triple négatif, 87% des récurrences constatées avaient eu lieu avant 3 ans et 96% avant 5 ans. En revanche, pour le sous-type ER+, seulement 54% des récurrences avaient eu lieu avant 3 ans et 81% avant 5 ans [BENVENISTE2016] (NP4).

2.3.2. CHEZ LES PATIENTES JEUNES (< 40 ANS AU DIAGNOSTIC)

Une étude rétrospective néerlandaise a inclus 124 patientes avec une récurrence locorégionale isolée, d'âge médian 37 ans au diagnostic du cancer initial et ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice. La tumeur initiale était invasive dans 85% des cas et N0 dans 86% des cas. Les patientes ont été traitées entre 1988 et 2005, toutes ont reçu une radiothérapie, avec un boost pour 82% d'entre elles, et un traitement systémique pour 23% d'entre elles. Avec un suivi médian de 9,5 ans, le délai médian de survenue d'une récurrence locorégionale isolée était de 5,4 ans. Par ailleurs, 13% des récurrences étaient détectées entre 0 et 2 ans, 31% entre 2 et 5 ans, 35% entre 5 et 10 ans, et 21% après 10 ans. Il est à noter que 47% des patientes étaient asymptomatiques lors de la détection et 45% des récurrences ont été détectées lors du suivi régulier (vs 55% lors d'examens intermédiaires). Le mode de détection était la présence de symptômes pour 53% des patientes, la mammographie seule pour 25% des patientes, l'examen clinique seul pour 2% des patientes et l'examen clinique et l'imagerie pour 16% des patientes [VANDERSANGEN2013] (NP4).

2.3.3. EN FONCTION DE LA LOCALISATION DE LA RECURRENCE

Une étude rétrospective a inclus 324 patientes ayant eu une récurrence et les a classées en 4 groupes selon leur localisation de la récurrence (locorégionale – incluant seulement le côté ipsilatéral - pour 19% des patientes, os pour 28%, cerveau pour 7%, et 46% autres) afin d'évaluer le délai d'apparition à partir de l'initiation du traitement. Selon cette étude, avec un suivi médian de 76 mois, le délai d'apparition de la récurrence était le plus court chez les patientes avec récurrence au niveau du cerveau (24 mois) et le plus long chez les patientes avec récurrence

locorégionale (40,5 mois). Parmi les récurrences locorégionales, 15 à 18% d'entre elles sont apparues chaque année pendant les 3 premières années. Les métastases osseuses sont apparues pour 19% d'entre elles 1 à 2 ans après le premier cancer, pour 28% 2 à 3 ans après le premier cancer, pour 13% 3 à 4 ans après le premier cancer. Enfin, les récurrences au niveau du cerveau sont apparues en majorité (39,1% des cas) 1 à 2 ans après le premier cancer [NESRINE2017] (NP4).

2.4. Caractère symptomatique de la récurrence au moment de la détection et impact sur la survie

Une étude rétrospective sur registre néerlandais a inclus 284 patientes opérées entre 2003 et 2004 pour cancer du sein invasif non métastatique et ayant eu une récurrence locorégionale (n = 160) ou un second cancer du sein primitif (n = 124) durant les 5 premières années de suivi. Les recommandations de l'époque consistaient en un examen clinique tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois la deuxième année, puis tous les ans, et en une mammographie annuelle (avant 2008, une fois tous les deux ans pour les patientes de plus de 60 ans). D'après cette étude :

- concernant les patientes avec une récurrence locorégionale : la proportion de récurrences asymptomatiques au moment de la détection était de 42% après une chirurgie conservatrice (détection grâce à l'imagerie locale seule pour 54,8% d'entre elles), et de 28% après mastectomie (détection grâce à l'imagerie locale seule pour 12,5% d'entre elles) ;
- concernant les patientes avec un second cancer du sein primitif : 75% ne présentaient pas de symptômes lors de la détection, et parmi celles-ci la détection s'est faite grâce à l'imagerie locale seule (mammographie ou IRM) pour 71,0% d'entre elles ;
- concernant les récurrences symptomatiques : pour les patientes avec un second cancer du sein primitif, la récurrence a été détectée au cours d'une visite d'intervalle dans 48,3% des cas, et pour les patientes avec une récurrence locorégionale symptomatique, la récurrence a été détectée au cours d'une visite d'intervalle pour 78,6% des patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice, et pour 72,6% des patientes ayant eu une mastectomie [GEURTZ2012] (NP4).

Le groupe de travail a souhaité ajouter une méta-analyse montrant l'impact du caractère symptomatique ou non de la récurrence au moment de la détection sur la survie globale. Cette méta-analyse a inclus 13 études publiées entre 1966 et 2006, toutes rétrospectives, pour un total de 2263 patientes avec antécédent de cancer du sein de stade I-III et une récurrence. D'après cette méta-analyse, la survie était significativement améliorée par une détection précoce de la récurrence, c'est-à-dire par mammographie de suivi chez le patient asymptomatique, en comparaison avec une détection tardive, c'est-à-dire au moment où la récurrence est déjà symptomatique (HR = 1,68 [1,48-1,91], p < 0,0001). De plus, l'impact d'une détection précoce sur la survie était amplifié dans les études ayant spécifiquement analysé la récurrence locorégionale ou contralatérale, c'est-à-dire ayant exclu les récurrences avec métastases à distance (HR = 2,55 [1,76-3,70]), en comparaison avec les études n'ayant pas fait la distinction entre les types de récurrences (HR = 1,59 [1,38-1,82]) [LU2009] (NP3).

2.5. Etudes sur les différentes modalités d'imagerie pour la surveillance de la récurrence

Le groupe de travail rappelle qu'en cas d'antécédent personnel de cancer du sein, la HAS recommande actuellement la réalisation d'un examen clinique tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement, et d'une mammographie annuelle, unilatérale ou bilatérale selon le type de chirurgie réalisé, en association avec une éventuelle échographie mammaire en fonction du résultat de la mammographie. Ce suivi est recommandé sans limite de durée²¹.

Par ailleurs, de nombreuses études citées dans cette partie ont utilisé la classification de l'American College of Radiology afin de décrire les lésions visibles sur imagerie et la densité mammaire. Cette classification est décrite dans les Tableau 72 et Tableau 73 disponibles en annexe ci-dessous.

²¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage

Enfin, dans les descriptions ci-dessous des performances des modalités d'imagerie, la valeur prédictive positive (VPP) est utilisée ; les articles distinguent parfois les VPP1, VPP2 et VPP3 :

- VPP1 : la valeur prédictive positive 1 est calculée à partir des lésions suspectes visibles sur imagerie ; toutes les lésions suspectes n'étant pas systématiquement biopsiées, la VPP1 est donc la proportion de vrais positifs, vérifiés par histologie, parmi l'ensemble des lésions suspectes sur imagerie ;
- VPP2 : peu utilisée, la valeur prédictive positive 2 est calculée à partir des biopsies recommandées suite à l'examen d'imagerie, il s'agit donc de la proportion de vrais positifs, vérifiés par histologie, parmi l'ensemble des biopsies recommandées ;
- VPP3 : la valeur prédictive positive 3 est calculée à partir des biopsies in fine réalisées suite à l'examen d'imagerie, il s'agit donc de la proportion de vrais positifs parmi l'ensemble des biopsies réalisées.

2.5.1. ETUDES SUR LA MAMMOGRAPHIE

2.5.1.1 Spécifiquement après chirurgie conservatrice : impact d'une fréquence semi-annuelle

Une étude rétrospective a été menée chez 2329 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice (sans autres notions de traitement et de cancer initial) et ayant été suivies par mammographie ipsilatérale sur la période 1997 - 2008 avec un rythme semi-annuel (tous les 3 à 9 mois) ou annuel (tous les 9 à 18 mois). Selon le protocole suivi au sein de l'institution, cette surveillance semi-annuelle était pratiquée jusqu'à 5 ans après la chirurgie conservatrice, et ne concernait que le côté ipsilatéral. Au total, 158 mammographies ont montré des lésions anormales et ont mené à une biopsie, permettant de diagnostiquer 114 cancers, soit une VPP de 72%. L'étude a montré qu'un rythme de mammographie ipsilatérale semi-annuel a permis de détecter des tumeurs de stade significativement plus faible que le rythme annuel. En effet, 94% des récidives détectées par une surveillance semi-annuelle étaient de stade 0 ou I, en comparaison avec 73% des récidives détectées par une surveillance annuelle ($p = 0,03$). Il est à noter qu'il existait un fort biais de sélection des patientes entre les deux groupes, puisque la répartition était basée sur l'adhésion ou non des patientes à la recommandation de réaliser une mammographie tous les 6 mois après chirurgie conservatrice [ARASU2012] (NP4).

Une autre étude rétrospective a été menée chez 375 femmes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice et ayant été suivies les deux premières années (de 2006 à 2008) par une mammographie ipsilatérale tous les 6 mois et par une mammographie controlatérale tous les 12 mois. Les patientes avaient en moyenne 63 ans au moment du diagnostic initial qui était dans 74% des cas un cancer infiltrant, et 26% des cas un CCIS. Concernant le statut hormonal des tumeurs initiales, tous stades confondus, 80% étaient OR+, 63% PR+, et parmi les 280 tumeurs invasives, 21% étaient HER2 amplifié. Par ailleurs, concernant les tumeurs invasives, un envahissement ganglionnaire était initialement présent chez 26% des patientes. Dans l'ensemble de la cohorte, 92% des patientes avaient bénéficié d'une radiothérapie, 35% d'une chimiothérapie et 68% d'une hormonothérapie. Selon cette étude, 3 récidives ipsilatérales au total ont été détectées puis histologiquement prouvées, ce qui correspond à 0,4% des patientes de 5 à 10 mois après la chirurgie, 0,3% des patientes de 11 à 15 mois après la chirurgie et également 0,3% des patientes de 16 à 21 mois après la chirurgie (et chez aucune patiente de 22 à 26 mois après la chirurgie). Par ailleurs, 2 récidives controlatérales ont été détectées au total puis histologiquement prouvées, ce qui correspond à 0,6% des patientes de 11 à 15 mois après la chirurgie (et chez aucune patiente de 22 à 26 mois après la chirurgie). Les auteurs ont souligné que la mammographie digitale a été implémentée dans leur centre en janvier 2006, et ont conclu qu'au vu des faibles taux de détections constatés sur les deux premières années, la mammographie ipsilatérale semi-annuelle ne semblait pas justifiée [GUNIA2012] (NP4).

2.5.1.2 Spécifiquement après mastectomie et reconstruction autologue

Une étude rétrospective a inclus 541 patientes ayant bénéficié entre 2000 et 2009 d'une mastectomie avec reconstruction autologue (reconstruction mammaire par lambeau abdominal chez 79,9% des patientes, reconstruction mammaire par lambeau DIEP chez 20,1% des patientes ; immédiate chez 78,2% des patientes). 75,6% des tumeurs initiales étaient invasives et 46,9% étaient N0. Les patientes avaient un âge médian de 49,9 ans au moment de la mastectomie. Avec un suivi médian de 7 ans après la reconstruction, une récurrence locorégionale (ipsilatérale seulement) a été constatée chez 5,0% des patientes. Une surveillance mammographique a été réalisée chez 397 patientes, ayant mené à 25 biopsies chez 25 patientes (6,3%) dont 2 se sont avérées malignes, soit une VPP3 de 8%. La surveillance clinique était quant à elle réalisée chez 537 patientes, menant à 77 biopsies chez 66 patientes (12,3%), dont 30 se sont avérées malignes, soit une VPP de 39%. Les auteurs concluent que ces résultats ne sont pas en faveur d'une surveillance mammographique

ipsilatérale de routine chez les patientes ayant bénéficié d'une reconstruction autologue [FREYVOGEL2014] (NP4).

Une autre étude rétrospective a notamment inclus 116 patientes asymptomatiques et ayant bénéficié entre 1996 et 2008 d'une reconstruction mammaire après mastectomie, majoritairement autologue chez les patientes pour lesquelles l'information était disponible. Ces patientes ont bénéficié d'une surveillance mammographique annuelle du sein reconstruit en même temps que la mammographie du sein controlatéral. Avec un suivi médian de 6 ans (1 à 13 ans), il y avait 5 patientes (4%) avec des lésions indéterminées ou suspectes sur mammographies, mais après investigation, seulement une était cancéreuse, menant à un taux de détection de 0,86%. Les auteurs concluent que ce taux de détection n'est pas suffisamment élevé pour se prononcer en faveur d'une surveillance de routine mammographique pour le sein reconstruit asymptomatique [SIM2011] (NP4).

2.5.1.3 Indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice

2.5.1.3.1 Performances diagnostiques de la mammographie

Une étude sur registres américains, ayant inclus 19 078 femmes avec antécédent de cancer du sein (79% invasifs) et 55 315 femmes sans antécédent de cancer du sein (appariées sur la densité mammaire, la tranche d'âge de 10 ans et l'année de mammographie), a comparé les performances de la mammographie dans ces deux populations de 1996 à 2007. Les femmes avec antécédent de cancer du sein avaient un CCIS pour 20,6% d'entre elles, et une tumeur invasive respectivement de stade I et II pour 50,2% et 29,2% d'entre elles. 64,9% avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice et 35,1% d'une mastectomie unilatérale. Tous stades confondus, une radiothérapie avait été administrée chez 63,8% des patientes. Par ailleurs, elles étaient respectivement 14,0%, 25,5%, 9,9% à avoir bénéficié d'une chimiothérapie, d'une hormonothérapie ou des deux. Au moment des mammographies, 75% des patientes avaient entre 50 et 80 ans, avec une répartition presque égale sur ces 3 décennies ; en revanche seulement 1,2% des patientes avaient moins de 40 ans. En termes de densité mammaire, 7,5% avaient des seins presque entièrement constitués de graisse, 48,3% des seins avec quelques zones de tissu fibreux, 39,0% des seins denses de façon hétérogène composés en quantité égale ou presque de tissu graisseux et de tissu fibreux, et 5,3% des seins extrêmement denses (cf Classifications BI-RADS

Tableau 72). Chez les patientes avec antécédent de cancer du sein, 615 cancers ont été détectés, soit un taux de récurrence de 3,2%. La sensibilité et la spécificité de la mammographie étaient significativement réduites en comparaison avec les femmes sans antécédent de cancer du sein (sensibilité : 65,4% vs 76,5% ; $p < 0,001$; spécificité : 98,3% vs 99,0% ; $p < 0,001$), tandis que les VPP étaient similaires (29,2% vs 30,8% ; $p = 0,42$). Par ailleurs, parmi les femmes avec antécédent de cancer du sein, la sensibilité de la mammographie effectuée dans les cinq premières années de suivi était significativement plus faible que celle effectuée plus de 5 ans après le cancer du sein primitif (60,2% vs 70,8% ; $p = 0,006$). De plus, la sensibilité et la spécificité diminuaient avec l'augmentation de la densité mammaire (sensibilité de 73,3% grade 1 de densité mammaire à 55,3% grade 4 ($p = 0,03$ grades 1-2 vs 3-4) ; spécificité de 99,0% à 97,7%). Enfin, les patientes avec chimiothérapie avaient significativement moins de chance de voir leur récurrence détectée par mammographie que les patientes sans traitement systémique, et la différence n'était pas significative pour les patientes ayant bénéficié d'une hormonothérapie couplée ou non à une chimiothérapie, sans conclusions des auteurs. Il faut cependant noter que les populations n'étaient pas comparées par type de traitement reçu (notamment sur l'âge, la densité mammaire, l'agressivité du cancer initial), la présence de biais ne peut donc pas être éliminée [HOUSAMI2011] (NP3).

2.5.1.3.2 Impact de l'ajout de la tomosynthèse numérique à la mammographie numérique

Une étude prospective a inclus 618 patientes avec antécédent de cancer du sein (dont 93,1% avec une tumeur initiale invasive), chacune bénéficiant d'un examen de mammographie numérique (2D) et d'un examen de tomosynthèse numérique (3D) pour une surveillance de routine. Les patientes, d'âge moyen 62 ans, pouvaient avoir bénéficié de chirurgie conservatrice (73,9%) ou de mastectomie unilatérale (26,1%), auquel cas les examens d'imagerie étaient réalisés sur le sein controlatéral. Une radiothérapie mammaire avait été effectuée chez 73,0% des patientes et une radiothérapie de la paroi thoracique chez 14,4% des patientes. Selon cette étude, le taux de lésions visibles indéterminées, c'est-à-dire celles nécessitant des examens d'imagerie complémentaires pour clarification, était significativement diminué grâce à l'ajout de la tomosynthèse numérique à la mammographie numérique pour la détection de récurrence (10,5% vs 13,1% ; $p = 0,018$). En particulier, la tomosynthèse numérique a permis de clarifier 47% des densités asymétriques visibles sur mammographie numérique, 36% des distorsions

architecturales, 15% des microcalcifications et 14% des masses. Chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice couplée à une radiothérapie, le taux de lésions visibles indéterminées passait de 6,9% avec la mammographie numérique seule à 4,9% avec l'ajout de la tomosynthèse numérique ($p = 0,039$). Enfin, en prenant en compte la densité mammaire, le taux de lésions indéterminées augmentait avec la densité mammaire, à la fois sur mammographie numérique seule et couplée à la tomosynthèse numérique. L'ajout de la tomosynthèse numérique a permis de diminuer significativement le taux de lésions indéterminées sur mammographie numérique seulement chez les patientes avec une densité mammaire de grade 1 ou 2 (cf Tableau 73) (de 7,8% vs 11,2%, $p = 0,018$) et pas chez les patientes de densité mammaire de grade 3 ou 4 (15,9% vs 16,9%, $p = 0,752$) [SIA2016] (NP2).

2.5.1.3.3 Impact de l'ajout de la palpation à la mammographie

Une étude rétrospective néerlandaise, menée chez 163 patientes diagnostiquées entre 1989 et 2003 d'un cancer du sein et présentant 127 récidives controlatérales et 58 récidives locorégionales, avait pour objectif d'évaluer la palpation en complément de la mammographie de surveillance. 88 % des tumeurs initiales étaient invasives, et 39,6% des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice. La densité mammaire n'était pas renseignée. Selon cette étude, 6% des récidives controlatérales ont été détectées par la palpation seule (c'est-à-dire que les mammographies ne présentaient pas d'anomalies), 33% ont été détectées par la mammographie seule (il n'y avait pas d'anomalies palpables), 20% ont été détectées par les deux modalités, et 41% ont été détectées en dehors de la surveillance de routine suite à des symptômes (non précisés). Concernant les 35 récidives locorégionales (définies comme étant ipsilatérales, au niveau mammaire/de la paroi ou ganglionnaire) chez les patientes ayant bénéficié de chirurgie conservatrice, 17% ont été détectées par la palpation seule, 20% ont été détectées par la mammographie seule, 31% ont été détectées par les deux modalités, et 32% ont été détectées en dehors de la surveillance de routine suite à des symptômes. Concernant les 23 récidives locorégionales chez les patientes ayant subi une mastectomie, 30% ont été détectées par la palpation seule et 70% ont été détectées suite à des symptômes. Les auteurs concluent que sans la palpation, respectivement 22% et 6% des récidives locorégionales et controlatérales auraient été découvertes plus tardivement, et qu'il y avait une tendance, bien que non significative ($p = 0,079$), à ce que la proportion de récidives détectées par palpation seule soit supérieure chez les patientes de moins de 60 ans vs chez celles de plus de 60 ans, l'âge étant considéré lors de la visite de routine (28% vs 17% des récidives locorégionales ; 9% vs 3% des récidives controlatérales) [LU2011] (NP4).

2.5.1.3.4 Facteurs limitant les performances de la mammographie

Une étude rétrospective a été menée chez 164 patientes avec un antécédent de cancer du sein invasif de stade I-II diagnostiqué en moyenne à l'âge de 56 ans entre 1997 et 2012, et ayant eu une récidive ipsilatérale ou controlatérale. La tumeur initiale était de taille T1 pour 73,8% des patientes avec des récepteurs tumoraux de type luminal A pour 50,6% des tumeurs, luminal B pour 18,3% et triple négatif pour 17,1% des tumeurs. Concernant la densité mammaire, 2,4% des patientes étaient de grade 1, 40,2% de grade 2, 47,6% de grade 3 et 4,3% de grade 4 (cf Tableau 73). Les patientes pouvaient avoir bénéficié d'une chirurgie conservatrice ou d'une mastectomie unilatérale. Par ailleurs, 4,4% d'entre elles avaient reçu une hormonothérapie, 45,7% une chimiothérapie, et 13,4% aucun traitement systémique. La surveillance mammographique consistait en une mammographie numérique jusqu'à 2011, laquelle pouvait à partir de cette date être couplée à la tomosynthèse numérique, sans que les résultats soient distingués selon ces modalités. D'après cette étude, en analyse multivariée, un âge inférieur à 50 ans était significativement associé à une faible efficacité de la surveillance mammographique annuelle, dans le sens où la récidive chez ces femmes était plus souvent détectée cliniquement ou après une mammographie négative datant de moins d'un an ($OR = 4,0$ [1,7–9,4]; $p = 0,0012$). La densité mammaire, la taille et le stade de la tumeur initiale étaient significatifs en analyse univariée, mais pas en analyse multivariée [LOWRY2018] (NP4).

Par ailleurs, une autre étude rétrospective a été menée chez 188 patientes avec antécédent de cancer du sein de stade I-II diagnostiquées entre 2000 et 2008, d'âge moyen 44 ans, surveillées par mammographie (numérique pour seulement une partie des patientes, sans détail sur la proportion) et ayant eu une récidive mammaire ipsilatérale ou controlatérale au plus tard un an après la dernière mammographie. Selon cette étude, après une revue de la dernière mammographie en aveugle, la récidive n'était pas détectée chez 39% des patientes (cancers de l'intervalle). Parmi ces patientes, après une deuxième revue des images par un autre radiologue, 72% n'avaient effectivement aucune anomalie visible sur mammographie, tandis que 28% avaient eu une erreur d'interprétation du fait de lésions visibles, telles que asymétries, calcifications d'apparence bénigne ou non,

masses. En analyse multivariée les facteurs de non détection de la récurrence sur mammographie étaient une densité mammaire élevée, sans plus de précision sur la classification BI-RADS (OR = 2,959 [1,581-5,540]; $p = 0,001$), et la non détection sur mammographie du cancer du sein primitif (OR = 3,013 [1,290-7,041]; $p = 0,011$) [YEOM2019] (NP4).

2.5.1.3.5 Durée de phase asymptomatique détectable

Une étude rétrospective a inclus, de 1980 à 2005, 589 patientes avec une récurrence contralatérale diagnostiquée. Sur cette période, les patientes avec chirurgie conservatrice avaient été suivies par palpation tous les 6 mois et par mammographie annuelle pour les 5 premières années puis annuelle ou tous les deux ans (sans précision sur la bilatéralité et sans explication sur les critères de choix). Les patientes traitées par mastectomie avaient été suivies par palpation annuelle et mammographie annuelle ou tous les deux ans. Dans la cohorte globale, 65,4% des récurrences avaient été détectées dans la phase asymptomatique, et le délai médian entre le cancer primitif et la récurrence contralatérale était de 75 mois chez les patientes asymptomatiques et de 59 mois chez celles symptomatiques. D'après cette étude, la durée pendant laquelle une récurrence contralatérale était détectable mais asymptomatique (phase de détection pré-clinique ou PDPC) était de 16 mois pour l'examen clinique (sans différence que la récurrence ait été détectée dans les 5 premières années suivant le cancer primitif ou plus tard), et de 35 mois pour la mammographie (26 mois pour les récurrences détectées dans les 5 premières années vs 43 mois pour celles détectées ultérieurement). Par ailleurs, la PDPC pour la mammographie était plus courte chez les patientes de moins de 50 ans (18 mois vs 40 mois). Il est à noter que le mode de détection de la récurrence était manquant pour 16% des patientes, en particulier chez les patientes asymptomatiques au moment de la détection (25%) [AARTS2019] (NP4).

2.5.1.3.6 Impact de la mammographie sur la survie (en l'absence de récurrence durant les 5 premières années)

Une étude prospective a inclus spécifiquement 1235 patientes diagnostiquées à plus de 65 ans (entre 1990 et 1994) d'un cancer du sein de stade I-II (61% stade I) et n'ayant pas eu de récurrence pendant les 5 premières années de suivi. Les patientes étaient suivies jusqu'à 15 ans après le diagnostic initial. Concernant le statut hormonal des tumeurs initiales, 75,8% étaient OR+ ou PR+ et 12,4% OR- et PR-. Concernant le traitement, 48,8% des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice, 41,7% d'une radiothérapie, 69,6% d'un traitement systémique. Cinq ans après le diagnostic, 68% des patientes avaient entre 70 et 79 ans. D'après cette étude, la mortalité due au cancer du sein n'était pas significativement diminuée par la réalisation d'une mammographie dans l'année qui précède (IRR = 0,82 ; $p = 0,29$), sans détails par rapport au profil des patientes [BUIST2013] (NP2).

2.5.2. ETUDES SUR L'ECHOGRAPHIE (TABLEAU 40)

2.5.2.1 **Spécifiquement après mastectomie : échographie du site de mastectomie + ganglionnaire + contralatérale**

Une étude rétrospective a inclus 324 patientes chinoises entre 2006 et 2008, d'âge moyen 45,9 ans, ayant subi une mastectomie suite au diagnostic d'un cancer du sein. Il est à noter qu'aucune précision n'était apportée ni sur le caractère unilatéral ou bilatéral des mastectomies, ni sur les reconstructions mammaires. Les tumeurs initiales étaient invasives dans 86,4% des cas, T1-2 dans 91,3% des cas (avec une taille moyenne de 2,07 cm), et N0 dans 62,0% des cas. Les patientes ont été suivies pendant 8 ans en moyenne tous les 6 mois, par une échographie réalisée au niveau du site de mastectomie, du sein contralatéral, au niveau axillaire et sus-claviculaire des deux côtés, en plus de la mammographie annuelle du sein contralatéral. Au total, 94 lésions positives ont été détectées chez 71 patientes sur échographie (21 au niveau du lit de mastectomie, 45 dans le sein contralatéral, 24 au niveau des ganglions ipsilatéraux et 4 au niveau des ganglions contralatéraux), et 25 de ces lésions étaient *in fine* malignes, et 69 *in fine* bénignes. Il a été montré que l'échographie présentait des sensibilités et des spécificités au moins égales à 99% pour la détection de récurrence au niveau du site de mastectomie, du sein contralatéral, des ganglions axillaires ou sus-claviculaires contralatéraux. La sensibilité était légèrement plus faible (91,7%) pour la détection au niveau des ganglions axillaires ou sus-claviculaires ipsilatéraux. La VPP était de 36,0% au niveau du site de mastectomie, de 25,4% au niveau du sein contralatéral, de 33,3% au niveau des ganglions contralatéraux, et de 25,6% au niveau des ganglions ipsilatéraux. Les auteurs concluent que l'échographie peut être utilisée pour la détection de récurrence après mastectomie avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité, sans analyser l'impact de l'ajout de l'échographie à la mammographie contralatérale. Il faut par ailleurs noter qu'il n'y avait pas de données sur l'examen clinique et sur le caractère symptomatique ou non des récurrences [LIU2017] (NP4).

Une deuxième étude rétrospective a inclus 389 patientes dont 286 ayant subi une mastectomie entre 2000 et 2002 (parmi celles-ci, 8 patientes ont subi une mastectomie bilatérale). Ces patientes ont été suivies, en plus de la mammographie annuelle du sein controlatéral, par une échographie tous les 6 mois pendant les 2-3 premières années puis annuellement au niveau du site de mastectomie, du sein controlatéral (le cas échéant) et des ganglions axillaires et sus-claviculaires bilatéraux. Les caractéristiques des patientes n'étaient pas décrites selon le type de chirurgie (mastectomie ou chirurgie conservatrice) : l'ensemble de la cohorte avait un âge moyen de 47,5 ans, une tumeur de taille moyenne de 2,13 cm, et 60,4% des patientes étaient initialement NO. D'après cette étude, avec un suivi médian de 7,8 ans, 85 lésions positives chez 66 patientes ont été détectées, dont 23 *in fine* malignes chez 20 patientes, soit un taux de récurrence élevé, à 6,99%. 4 des lésions malignes étaient palpables. La sensibilité et la spécificité de l'échographie pour la détection d'une récurrence étaient respectivement de 95,8% et 97,8% pour une VPP de 27,1%. En particulier, la VPP était de 37,5% au niveau du site de mastectomie, de 25,0% au niveau du sein controlatéral, de 23,1% au niveau des ganglions ipsilatéraux. Elle était de 33,3% au niveau des ganglions contralatéraux, mais était basée sur seulement 3 lésions détectées. Par ailleurs, il est à noter que dans cette étude, aucune information n'était donnée quant à la reconstruction mammaire. Les auteurs concluent que, après mastectomie, l'échographie détecte avec une bonne sensibilité et spécificité les lésions malignes dans les zones explorées [SUH2013] (NP4).

Par ailleurs, une autre étude rétrospective a inclus 874 patientes asymptomatiques (*ie* sans lésions palpables ni douleur au site de mastectomie), d'âge moyen de 52 ans, ayant subi une mastectomie sans reconstruction mammaire. Ces patientes ont été surveillées de 2004 à 2006 par une échographie annuelle bilatérale au niveau du site de mastectomie, du sein controlatéral, des ganglions axillaires, sus-claviculaires et de la chaîne mammaire interne, en plus de la mammographie annuelle du sein controlatéral. Avec un suivi médian de 37 mois, l'échographie a détecté un total de 60 anomalies de type masses au niveau du site de mastectomie ou des ganglions régionaux suspects chez 57 patientes, et 15 lésions se sont avérées malignes chez 15 patientes, soit un taux de récurrence de 1,7%. La sensibilité était de 78,9%, la spécificité de 95,1%, la VPP de 26,7%, et la VPN de 99,5%. En particulier, la VPP était de 26,3% au niveau du site de mastectomie et de 27,3% au niveau des ganglions. Il est à noter qu'aucune anomalie n'avait été détectée au niveau du sein controlatéral [KIM2010] (NP4).

Une étude rétrospective a inclus 468 patientes asymptomatiques (*i.e.* sans lésions palpables ni douleur au site de mastectomie) après mastectomie, ayant passé 1180 échographies entre mars 2005 et février 2008. L'institution recommandait en effet, en plus du suivi clinique, un suivi échographique ipsilatéral (site de mastectomie et zone axillaire) tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement. Les patientes avaient en moyenne 57,9 ans au moment des examens. Les échographies étaient négatives chez 389 patientes (83,1%), avec des nodules probablement bénins chez 60 patientes (12,8%), et avec des nodules suspectés malins chez 19 patientes (4,1%). 14 nodules étaient suspectés cancéreux au niveau du site de mastectomie, et 10 l'étaient après biopsie, tandis que 6 nodules étaient suspectés cancéreux au niveau axillaire, dont 1 seulement l'était après biopsie. Toutes les lésions probablement bénignes ont été confirmées bénignes avec un suivi radiologique, et parmi les échographies négatives, il y avait 1 cas de faux négatif observé sur le suivi ultérieur. Ainsi, le taux de récurrence était de 2,6%, et la sensibilité, spécificité, VPP et VPN de l'échographie étaient respectivement de 90,9%, 98,0%, 52,6% et 99,8%. En particulier, en faisant le calcul, la VPP au niveau du site de mastectomie était de 71,4%, et celle au niveau axillaire était de 16,7%. Le délai moyen entre la chirurgie et la détection de récurrence était de 34 mois. Il est à noter que ni le délai de suivi, ni le taux d'adhésion des patientes au protocole de suivi n'étaient précisés [LEE2013] (NP4).

Enfin, une étude rétrospective malaysienne ayant inclus 183 patientes après mastectomie et suivies au plus 18 mois n'a pas été retenue par le groupe de travail car de faible qualité méthodologique. En effet, la mammographie était effectuée au niveau de l'aire axillaire du côté ipsilatéral et aucune précision n'était apportée quant aux tumeurs initiales des patientes [SRIDHARAN2016] (NP4).

2.5.2.2 Spécifiquement après chirurgie conservatrice : échographie mammaire et ganglionnaire

L'étude de Suh *et al.* citée ci-dessus a également analysé les performances de l'échographie chez 103 patientes ayant bénéficié de chirurgie conservatrice. Ces patientes ont été suivies, en plus de la mammographie annuelle, par une échographie bilatérale mammaire et ganglionnaire tous les 6 mois pendant les 2-3 premières années puis annuellement. Pour rappel, les caractéristiques des patientes n'étaient pas décrites selon le type de chirurgie : l'ensemble de la cohorte avait un âge moyen de 47,5 ans, une tumeur de taille moyenne de 2,13 cm, et 60,4% des patientes étaient initialement NO. D'après cette étude, avec un suivi médian de 7,8 ans, 32 lésions

positives chez 27 patientes ont été détectées (16 au niveau du sein ipsilatéral, 10 au niveau du sein controlatéral, 4 au niveau des ganglions ipsilatéraux, 2 au niveau des ganglions controlatéraux), dont 3 seulement *in fine* malignes et 29 bénignes. La sensibilité et la spécificité de l'échographie pour la détection de récurrence étaient respectivement de 42,9% et 97,5% pour une VPP de 9,4%. En particulier, la VPP était de 18,8% au niveau du sein ipsilatéral (sur 16 lésions détectées) et de 0% au niveau du sein controlatéral (i.e. sur 10 lésions détectées, aucune n'était *in fine* maligne). Elle était également de 0% au niveau des ganglions ipsilatéraux et des ganglions controlatéraux (i.e. les lésions détectées étaient *in fine* toutes bénignes), mais le très faible nombre de lésions détectées (respectivement 4 et 2) rend ces chiffres difficilement interprétables. Les auteurs ne concluent pas quant au rôle de l'échographie dans cette population, du fait de la faible sensibilité constatée [SUH2013] (NP4).

2.5.2.3 Indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice

2.5.2.3.1 Echographie mammaire seulement

Une étude rétrospective a apparié sur l'âge et la densité mammaire 3226 patientes avec antécédent de cancer du sein de stade 0-II avec 3226 femmes sans antécédent de cancer du sein, dans les deux groupes asymptomatiques avec mammographies négatives ou lésions bénignes, afin d'étudier les performances de l'échographie sur la détection de récurrence au niveau mammaire. Les patientes avaient en moyenne 47 ans lors du diagnostic initial et avaient pour 66,6% d'entre elles bénéficié d'une chirurgie conservatrice. Les tumeurs initiales invasives étaient dans 56,7% des cas du type HR+ et HER2-, dans 23,9% des cas HER2 amplifié, et dans 15,2% des cas triple négatives (TN) (l'information étant manquante dans 4,2% des cas). Dans cet article, il a été montré que la sensibilité de l'échographie mammaire était significativement plus faible pour les patientes avec antécédent de cancer du sein (43% vs 92% ; $p = 0,03$) et la spécificité meilleure (92,8% vs 89,3% ; $p < 0,001$). Les VPP1 et VPP3 étaient quant à elles comparables (respectivement 2,5% vs 3,4%, $p = 0,41$; 15% vs 20%, $p = 0,30$). Le taux d'interprétations avec anomalies était plus faible chez les patientes avec antécédent de cancer du sein (7,3% vs 11,0%, $p < 0,001$). Concernant les 5 récurrences invasives détectées chez les patientes avec antécédent de cancer du sein, 80% étaient HER2 amplifié ou TN, tandis que chez la population sans antécédent de cancer du sein, les 7 cas de cancer du sein invasif détectés étaient tous RH+ et HER2- ($p = 0,02$). Parmi les patientes avec antécédent de cancer du sein, les femmes de moins de 50 ans avaient un taux d'interprétation avec anomalies significativement plus élevé que celles de plus de 50 ans (9,5% vs 6,1%, $p = 0,0004$, seuil de significativité à $p = 0,0009$), une spécificité significativement plus faible (90,5% vs 94,1%, $p = 0,0004$, seuil de significativité à $p = 0,0009$), et une sensibilité, une VPP, un taux de cancers de l'intervalle similaires [KIM2020] (NP3).

Une autre étude rétrospective ayant inclus 6584 patientes avec antécédent de cancer du sein, toutes avec des mammographies négatives, a évalué les performances d'un examen supplémentaire échographique avec une durée moyenne de suivi de 31 mois. Les patientes avaient plus de 50 ans au moment de l'échographie pour 65% d'entre elles. Concernant la densité mammaire, 8,1% avaient des seins presque entièrement constitués de graisse (grade 1), 32,5% des seins avec quelques zones de tissu fibreux (grade 2), 49,0% des seins denses de façon hétérogène composés en quantité égale ou presque de tissu graisseux et de tissu fibreux (grade 3), et 10,4% des seins extrêmement denses, majoritairement composés de tissu fibreux (grade 4). Cette étude a montré que l'examen échographique a permis de détecter au final 19 cancers supplémentaires, tous non palpables, avec une sensibilité de 67,9%, une spécificité de 91,2%, et une VPP3 de 22,6%. 16% des récurrences détectées étaient de stade 0, 63% de stade I et 21% de stade II. Par ailleurs, le taux de détection de cancers n'était pas statistiquement différent respectivement chez les patientes de moins et de plus de 50 ans ($p = 0,259$), ainsi que chez les patientes avec des seins denses vs graisseux ($p = 0,204$). En revanche, le taux de cancer de l'intervalle était significativement plus élevé chez les femmes de moins de 50 ans ($p = 0,001$), ainsi que chez les femmes avec des seins denses – sans précision ($p = 0,013$). Le taux d'interprétations avec anomalies était significativement plus élevé chez les femmes de moins de 50 ans (10,2% vs 8,4%, $p = 0,018$). Enfin, la sensibilité et la spécificité de l'échographie étaient significativement plus faibles chez les patientes de moins de 50 ans (sensibilité : 52,9% vs 90,9%, $p = 0,049$; spécificité : 90,1% vs 91,8%, $p = 0,025$) [SONG2017] (NP4).

Une étude rétrospective a suivi sur deux années 3023 patientes d'âge moyen 53,9 ans dont 42,5% avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice et 57,5% d'une mastectomie unilatérale. D'après cette étude, en plus de la mammographie annuelle controlatérale, un suivi échographique mammaire tous les 6 mois au lieu de tous les 12 mois n'était pas significativement associé à une augmentation des détections d'une récurrence locale, locorégionale, du sein ipsilatéral (spécifiquement chez les patientes ayant bénéficié d'une CCS), ou du sein controlatéral en analyse multivariée. Par ailleurs, la surveillance échographique semi-annuelle n'était pas non plus significativement associée à une détection de plus petites tumeurs (OR = 0,599 [0,141-2,534] ; $p = 0,486$). Il

est à noter que les patientes incluses pouvaient présenter des anomalies palpables ou être asymptomatiques [YOU2018] (NP4).

2.5.2.3.2 Echographie ganglionnaire seulement

Concernant spécifiquement la récurrence au niveau ganglionnaire, une étude rétrospective coréenne a évalué les performances de l'échographie chez 266 patientes d'âge moyen 59,2 ans, avec un antécédent de cancer du sein (tumeur initiale de 2,34 cm en moyenne). 68,8% des patientes avaient subi une mastectomie, et 48,1% des patientes étaient initialement N0. L'ensemble des patientes incluses avaient des anomalies sur échographie (critères échographiques de suspicion d'adénopathies classiques), non-palpables. L'échographie bilatérale était réalisée au niveau du sein (site de mastectomie le cas échéant) et des aires ganglionnaires (axillaire, sus-claviculaire et CMI). L'étude a montré que la VPP était meilleure au niveau de la chaîne mammaire interne (54,5%) qu'au niveau sus-claviculaire (30,0%) et axillaire (21,3%). Par ailleurs, en analyse multivariée, les facteurs de risque associés à une récurrence au niveau des ganglions sus-claviculaires étaient un âge avancé (sans seuil défini - OR = 1,059 [1,022-1,098]), la chirurgie conservatrice (vs mastectomie OR = 3,209 [1,538-6,692]) et le fait d'être initialement N2 ou N3 (vs N0 ou N1 - OR = 3,086 [1,479-6,441]) [CHO2020] (NP4).

Une autre étude rétrospective chinoise a été menée sur 399 patientes avec cancer du sein invasif (401 cas), d'âge moyen 47 ans lors de la chirurgie initiale et ayant toutes eu un curage axillaire. Les patientes incluses avaient des ganglions axillaires de niveau 2 et 3 (étages de Berg) visibles sur échographie du côté ipsilatéral durant le suivi échographique axillaire (tous les 6 mois durant les 5 premières années, puis annuellement). Cette détection de ganglions a eu lieu en moyenne 31 mois après le curage axillaire. Les patientes ont été divisées en deux groupes selon que les ganglions visibles étaient suspectés atteints (auquel cas une biopsie était réalisée), ou non (auquel cas les patientes continuaient d'être suivies par échographie et palpation pendant au moins 2 ans – groupe de suivi). Les patientes considérées *in fine* comme négatives étaient celles avec ganglions non suspects et restés non suspects durant les 2 années qui ont suivi. Dans le groupe de patientes avec ganglions d'apparence initiale suspecte (n = 37), le taux de récurrence était de 81,1%. Dans le groupe de suivi (n = 364), avec le suivi d'au moins deux ans, une biopsie a finalement été réalisée pour 64 patientes (due principalement à des changements de l'aspect des ganglions sur échographie (n=35) et au fait que les ganglions étaient palpables (n = 28)) ; le taux de récurrence était de 6,9%. Parmi les patientes du groupe de suivi avec changement d'aspect des ganglions au cours des deux ans, le taux de ganglions au final atteints était de 60%, et les facteurs échographiques significativement associés étaient une augmentation de plus de 2mm de la taille (grand axe p = 0,013 ; petit axe p = 0,006), un index de Solbiati (ratio du diamètre longitudinal sur le diamètre du petit axe) de moins de 1,5 (p = 0,015) et la présence de nouvelles lésions suspectes dans des aires additionnelles (niveau supplémentaire des ganglions axillaires ou au niveau sus-claviculaire ou au niveau de la paroi) (p = 0,036). Au global, l'étude a montré que l'échographie avait une sensibilité de 92,7% (vs 49,10% pour la palpation) correspondant à un taux de faux négatifs de 7,3%, une spécificité de 93,9% (vs 91,30% pour la palpation) correspondant à un taux de faux positifs de 6,1%, une VPP de 70,8%, et une VPN de 98,8% [LIN2019] (NP4).

2.5.2.3.3 Échographie mammaire et ganglionnaire

Une étude prospective allemande menée chez 735 patientes a comparé chez la même population le protocole de surveillance habituel (palpation et mammographie bilatérale annuelle - dans le cas de chirurgie conservatrice, prévue tous les 6 mois du côté ipsilatéral durant les 3 premières années post-CCS) avec l'ajout de l'échographie systématique (mammaire et axillaire) au même moment que la mammographie. Les patientes, incluses entre 2004 et 2006, avaient 55 ans en moyenne au moment du diagnostic initial, étaient majoritairement pT1-2 (83,7%) pN0 (65,8%) et 72% d'entre elles avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice. Leur densité mammaire n'était pas renseignée. Il s'était écoulé en moyenne 4,7 ans depuis leur diagnostic initial et leur inclusion dans cette étude, ce qui signifie qu'elles n'ont initialement pas été suivies par échographie. D'après cette étude, l'ajout de l'échographie menait à la réalisation d'une biopsie dans 11,8% des cas vs 9,0% pour le protocole habituel et permettait de détecter significativement plus de récurrences (taux de récurrence de 4,5% vs 3,7% p = 0,041). Les caractéristiques des récurrences détectées respectivement par le protocole habituel et par le protocole amplifié ne différaient pas en termes de taille de tumeur initiale, de stade tumoral, de statut nodal. Les auteurs soulignent que les nouvelles détections par échographie auraient probablement été détectées lors du prochain tour de mammographie [WOJCINSKI2011] (NP2).

Une étude rétrospective australienne a inclus 622 patientes avec antécédent de cancer du sein, d'âge moyen de 59,7 ans au diagnostic initial. 87,4% des patientes avaient une tumeur initiale T1-2, et 68,1% N0. Les patientes incluses avaient été suivies par mammographie et/ou échographie annuelle et pouvaient avoir bénéficié d'une

mastectomie (45,4% d'entre elles) dont bilatérale si elles avaient été suivies par échographie axillaire. Il est à noter qu'en Australie l'échographie était recommandée seulement dans certains cas (âge de moins de 35 ans, forte densité mammaire, patientes avec cancer initial occulte sur mammographie), mais 63,4% des patientes de cette étude ont bénéficié d'une échographie alors qu'elles étaient en dehors de ces cas spécifiques. En termes de traitement systémique, 46,8% et 80,5% ont bénéficié respectivement de chimiothérapie et d'hormonothérapie. Avec un suivi médian de 4,24 ans après le cancer initial, l'échographie a montré pour la détection de récurrence une sensibilité de 44,12%, une spécificité de 95,21%, une VPP1 de 11,72%, une VPP3 de 19,23% et une VPN de 99,16%. Les performances n'étaient pas distinguées selon la zone explorée (mammaire/axillaire). Sur les 9 récurrences locorégionales découvertes par échographie, 77,8% concernaient des patientes avec une densité mammaire <50%, tandis que sur les 7 récurrences locorégionales découvertes par mammographie, 56,2% concernaient des patientes avec une densité mammaire <50%. Concernant les récurrences localisées au niveau mammaire (exclusion des cas de récurrence ganglionnaire seule), l'échographie a permis de détecter 5 tumeurs de taille inférieure à 2cm (vs 4 pour la mammographie), et 1 tumeur de taille supérieure à 2cm (vs 3 pour la mammographie) [BROMLEY2020] (NP4).

Une étude rétrospective coréenne a inclus 562 patientes ayant bénéficié de la procédure du ganglion sentinelle et ayant été suivies en moyenne 46 mois avec une mammographie et échographie annuelles. Aucune restriction à l'inclusion n'était faite en termes de type de chirurgie ou de densité mammaire : 71,5% des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice, 27,4% d'une mastectomie unilatérale, 1,1% d'une mastectomie bilatérale (sans que soit explicité le suivi mammographique dans ce cas) et 65,7% des patientes avaient des seins denses de façon hétérogène ou des seins extrêmement denses. Elles avaient 50,7 ans en moyenne lors du diagnostic initial, avec une tumeur invasive moyenne de 1,9 cm, et étaient N0 pour 96,6% d'entre elles. Le suivi de ces patientes a montré 21 récurrences (8 ipsilatérales, 13 contralatérales), dont 3 au niveau axillaire. Parmi les 21 récurrences confirmées, 12 ont été détectées par l'imagerie de surveillance (8 par mammographie et échographie, 4 par échographie seulement) et il y avait 9 cas de faux négatifs sur échographie et mammographie. Aucune des 3 récurrences axillaires n'était détectée par échographie, tandis que parmi les 17 cas de suspicions axillaires détectées par échographie - les suspicions sur échographie consistant en une hypoéchogénicité prononcée, une forme ronde ou irrégulière des ganglions, un cortex épaissi >2,5mm, un épaississement du cortex excentrique, la perte du hile graisseux -, aucune n'était maligne. Parmi les 79 suspicions détectées au niveau mammaire par échographie et ayant mené à la réalisation d'une biopsie, 12 étaient malignes, avec une VPP3 de l'échographie mammaire de 18,31%, tandis que la VPP3 de l'échographie mammaire et axillaire était de 15,12%. La sensibilité de l'échographie mammaire seule ou couplée à l'exploration axillaire était de 50% dans les deux cas, et la spécificité était de 97,9% pour l'échographie mammaire seule et de 97,4% pour l'échographie mammaire couplée à l'échographie axillaire. Il est à noter que sur les 5 ans de suivi, le nombre de faux négatifs avait tendance à diminuer au fil des années au profit des vrais positifs [KWON2018] (NP4).

Enfin, l'étude rétrospective taïwanaise de Tsai *et al.* a inclus, parmi les 4796 patientes ayant été traitées chirurgicalement (32,4% par chirurgie conservatrice, 67,6% par mastectomie unilatérale) entre 2000 et 2009 pour un cancer du sein de stade 0-III dans l'institution, 161 patientes avec une récurrence locorégionale (intervalle moyen entre chirurgie et récurrence de 77,2 mois). Les recommandations de suivi, en plus de l'examen clinique, consistaient en une alternance tous les 6 mois entre échographie (mammaire et ganglionnaire) et mammographie durant les 5 premières années de suivi, puis la même alternance mais annuelle ensuite. Parmi les 161 récurrences, 42,8% ont été détectées par palpation, 48,4% par échographie, 5% par mammographie et 3,7% par d'autres modalités d'imagerie (TEP ou TDM thoracique), sans que soient précisées les caractéristiques de ces tumeurs récidivantes. Par ailleurs, en analyse multivariée, les tumeurs détectées par échographie étaient significativement associées à une meilleure survie globale en comparaison avec la palpation (OR = 0,6 [0,3-0,98] ; p = 0,042) (en notant qu'il n'y avait pas d'informations sur la durée de suivi après récurrence), tout comme un statut nodal N0-1 (vs N2-3), l'absence d'invasion lymphovasculaire, et le sous type moléculaire HR+ ou ER+ (vs HR- et PR-). Il est à noter que, d'après une autre étude de l'auteur [TSAI2013], dans leur institution en général, 89% des patientes avaient des seins denses de façon hétérogène ou des seins extrêmement denses, raison pour laquelle l'échographie était pratiquée de manière routinière. Par ailleurs, selon une autre étude citée par les auteurs, [CHENG2000], les patientes de moins de 40 ans représentaient une part non négligeable (29,3%) des patientes atteintes de cancer du sein dans leur pays [TSAI2016] (NP4).

Tableau 40 : Synthèse des performances de l'échographie pour la détection de récidence

Référence	Type d'étude ; suivi médian ou moyen	n et caractéristiques	Echographie		
			Se	Sp	VPP
Après mastectomie					
LIU2017 (NP4)	Rétrospective ; 97 mois	n = 324 âge moyen 45,9 ans tumeur initiale: 86,4% invasive 91,3% T1-2 62,0% N0	site mastectomie : 100% sein controlatéral : 100% ggl ipsilatéraux : 91,7% ggl controlatéraux : 100%	site mastectomie : 99,7% sein controlatéral : 99,0% ggl ipsilatéraux : 99,4% ggl controlatéraux : 99,9%	site mastectomie : 36,0% sein controlatéral : 25,4% ggl ipsilatéraux : 25,6% ggl controlatéraux : 33,3%
SUH2013 (NP4)	Rétrospective ; 94 mois	n = 286 âge médian 47,5 ans tumeur initiale : 2,13 cm taille moyenne 60,3% N0	95,8%	97,8%	site mastectomie : 37,5% ggl ipsilatéraux : 23,1% sein controlatéral : 25,0% ggl controlatéraux : 33,3%
KIM2010 (NP4)	Rétrospective ; 37 mois	n = 874 asymptomatiques âge moyen 52 ans absence de reconstruction	78,9%	95,1%	site mastectomie : 26,3% ggl ipsilatéraux : 27,3%
LEE2013 (NP4)	Rétrospective, suivi médian non précisé	N = 468 asymptomatiques Âge moyen 57,9 ans	Ipsilatéral (site mastectomie + ggl) : 90,9%	Ipsilatéral (site mastectomie + ggl) : 98,0%	Ipsilatéral (site mastectomie + ggl) : 52,6% Site mastectomie : 71,4% Ggl ipsilatéraux : 16,7%
Après chirurgie conservatrice					
SUH2013 (NP4)	Rétrospective ; 94 mois	n = 103 âge médian 47,5 ans tumeur initiale : 2,13 cm taille moyenne 60,3% N0	42,9%	97,5%	sein ispilatéral : 18,8% ggl ipsilatéraux : 0% sein controlatéral : 0% ggl controlatéraux : 0%
Indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice					
Echographie mammaire seulement					
KIM2020 (NP3)	Rétrospective ; -	n = 3226 asymptomatiques avec mammographies négatives âge médian 47 ans 66,6% CCS	43%	92,8%	VPP1 : 2,5% VPP3 : 15%
SONG2017 (NP4)	Rétrospective ; 31 mois	n = 6584 avec mammographies négatives 65% plus de 50 ans à l'échographie	67,9% < 50 ans : 52,9% > 50 ans : 90,9%	91,2% < 50 ans : 90,1% > 50 ans : 91,8%	VPP3 : 22,6%
Echographie ganglionnaire seulement					
CHO2020 (NP4)	Rétrospective ;	n = 266 sans anomalies palpables âge moyen 59 ans 68,8% M tumeur initiale : 2,34 cm taille moyenne 48,1% N0	-	-	ggl CMI : 54,5% ggl supraclaviculaires : 30,0% ggl axillaires : 21,3%

LIN2019 (NP4)	Rétrospective ; 39 mois	n = 399 avc gg étages 2 et 3 de berg visibles sur échographie âge moyen 47 ans	Echo ax : 92,7%	Echo ax : 93,9%	Echo ax : 70,8%
Echographie mammaire et ganglionnaire					
BROMLEY2020 (NP4)	Rétrospective ; 51 mois	n = 622 âge moyen 59,7 ans 45,4% M Tumeur initiale : 87,4% T1-2 68,1% N0	44,1%	95,21%	VPP1 : 11,72% VPP3 : 19,23%
KWON2018 (NP4)	Rétrospective ; 46 mois	n = 562 avec GS sans CA âge moyen 50,7 ans 71,5% CCS Tumeur initiale : 1,9 cm taille moyenne 96,6% N0	écho mam. : 50% écho mam. et ax. : 50%	écho mam. : 97,91% écho mam. et ax. : 97,38%	VPP3 écho mam. : 18,31% VPP3 écho mam. et ax. : 15,12%

Ax : axillaire ; CA : curage axillaire ; CCS : chirurgie conservatrice ; CMI : chaîne mammaire interne ; ggl : ganglion ; GS : ganglion sentinelle ; M : mastectomie, mam : mammaire ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

2.5.3. ETUDES SUR L'IRM (TABLEAU 41)

2.5.3.1 Spécifiquement après mastectomie

Une étude rétrospective américaine a été menée sur 402 images d'IRM (passées entre 2010 et 2016) issues de 191 patientes asymptomatiques ayant bénéficié d'une mastectomie unilatérale. Les tumeurs initiales étaient invasives chez 83% des patientes. Celles-ci, d'âge moyen 46 ans au moment de la mastectomie, avaient bénéficié d'une reconstruction mammaire immédiate dans 79,4% des cas (55% par implant mammaire simple, 19,7% par lambeau musculocutané sans pose d'implant mammaire et 4,7% par lambeau avec implant mammaire). Avec un intervalle médian de 5 ans entre la mastectomie et l'IRM, pour la détection de récurrence locorégionale (définie comme ipsilatérale, ie récurrence au niveau du site de mastectomie ou au niveau axillaire), 7 examens d'IRM étaient positifs chez 7 patientes, menant à la réalisation de 4 biopsies qui se sont toutes avérées malignes. Les 3 autres cas positifs ont été suivis et étaient *in fine* négatifs. Il y avait par ailleurs deux cas de faux négatifs. Ainsi, l'IRM avait une très bonne spécificité de 99,2%, mais une sensibilité de 66,7%. Par ailleurs, la VPP3, basée sur 4 biopsies seulement, était de 100% et la VPN, de 99,5%. Il est à noter qu'aucune comparaison n'était faite avec la mammographie [CHAPMAN2020] (NP4).

Une étude rétrospective israélienne a inclus 159 patientes, d'âge médian 47 ans, ayant subi une mastectomie bilatérale et une reconstruction mammaire (89% avec implant, 8% autologue, 3% combinée) et ayant eu 415 IRM de surveillance (sans précision de fréquence ou de critères) entre 2010 et 2018. Aucune précision sur les tumeurs initiales, sur les traitements adjuvants et sur l'intervalle entre la chirurgie et les IRM n'était donnée. D'après cette étude, 405 (98%) étaient négatives (BI-RADS 1 et 2, cf Tableau 72), et parmi les 10 positives, 1 seule patiente avait une masse suspecte et a été diagnostiquée simultanément avec des métastases. Les faux négatifs n'ont pas été évalués puisqu'un suivi d'au moins un an après IRM n'était disponible que dans 73% des cas [GOLAN2018] (NP4).

2.5.3.2 Indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice

Une méta-analyse a inclus 11 études - en majorité rétrospectives - publiées entre 2000 et 2019 pour un total de 8 338 femmes avec un antécédent de cancer du sein, d'âge médian variant selon les études de 44 à 57 ans au diagnostic initial. Aucune précision n'était donnée sur les caractéristiques des tumeurs initiales, sur la densité mammaire, sur les traitements des patientes, et sur les protocoles de surveillance. D'après cette méta-analyse, la sensibilité de l'IRM pour la détection de la récurrence était de 84,13% (61-100%), et sa spécificité, de 90,53% (81-95%). En revanche, la VPP1, calculée à partir des lésions anormales détectées sur l'IRM, était de 9,72% (6-19%), et la VPP3, calculée à partir des biopsies réalisées, était de 25,80% (18-44%). Par ailleurs, le taux de récurrence se situerait entre 8 et 84 pour 1000 patientes. Parmi les cancers détectés par IRM, 51,13% étaient ipsilatéraux. Il

faut cependant noter que les études étaient très hétérogènes entre elles ($I^2 = 81\%$), et que l'interprétation des IRM peut avoir évolué sur la période de 1999 à 2016, notamment avec l'IRM mammaire incluse dans le BI-RADS en 2003. Les auteurs concluent que les données sont insuffisantes pour statuer en faveur ou contre l'ajout de l'IRM en surveillance [DEHAAS2020] (NP3).

Une étude rétrospective a inclus 798 femmes avec antécédent de cancer du sein, d'âge médian 49 ans, ayant passé au moins une IRM de perfusion entre 2007 et 2010 après un premier cancer du sein traité. Lorsqu'une patiente avait passé plusieurs IRM sur cette période, seule la première était prise en compte. L'IRM était pratiquée en moyenne 30 mois après le diagnostic du cancer du sein primitif. Il est à noter que les IRM étaient faites chez les patientes particulièrement à risque (ex : CCS sans RT), ou faites en 2nde intention après lésions découvertes par mammographie ou échographie, ou également faites pour l'évaluation du 2nd cancer avant l'initiation du traitement. Pour plus de la moitié des patientes, le type de cancer initial n'était pas renseigné, mais parmi celles avec des données disponibles, les tumeurs invasives représentaient 97% des patientes. 59% des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice. L'IRM a détecté des lésions BI-RADS 4 ou 5 chez 9,5% des patientes, pour *in fine* des cancers avérés par biopsies chez 5,9% des patientes. Les cancers avérés étaient ipsilatéraux dans 27% des cas, et contralatéraux dans 73% des cas. Le taux de cancers détectés et avérés était de 3,6% pour les IRM passées moins de 36 mois avant la chirurgie initiale, et de 13,7% pour les IRM passées à plus de 36 mois après la chirurgie ($p < 0,001$). Les sensibilité et spécificité de l'IRM étaient respectivement de 95,9% (et 96,3%). La VPP était de 61,80%, tandis que la VPN était de 99,7% [LIU2019] (NP4).

Une étude coréenne a comparé rétrospectivement les performances des protocoles d'IRM complet (utilisé dans l'institution entre 2008 et 2015) et abrégé (utilisé entre 2015 et 2016, en remplacement du protocole complet) dans deux groupes de chacun 656 patientes avec un antécédent de cancer du sein (11% *in situ*, 80% stade I-II, 9% stade III), avec un âge médian de 46 ans au moment de l'IRM. Les traitements des patientes n'étaient pas précisés. Il faut noter que l'IRM de surveillance n'était pas pratiquée de manière routinière mais pour les patientes pré-ménopausées avec une forte densité mammaire ou des patientes diagnostiquées avant 50 ans. Dans ce cas, l'IRM était effectuée annuellement entre les mammographies et échographies annuelles de surveillance (alternance tous les 6 mois). Avec une médiane de 33 mois entre la chirurgie et l'IRM, 13 récurrences ont été *in fine* diagnostiquées dans la cohorte totale (8 au niveau mammaire et 3 ganglionnaires) et après appariement sur score de propension (sur les catégories âge, intervalle entre chirurgie et IRM, catégorie BI-RADS des lésions, stade du cancer initial, hormonothérapie), il a été montré qu'il existait des différences de performances entre les protocoles abrégé et complet, surtout en termes de sensibilité (70,0% vs 100%) et de VPP (35,0% vs 23,1%), bien qu'elles ne soient pas significatives sans doute dû au faible nombre de récurrences ($n = 16$). Les valeurs de spécificité (98,0% vs 96,9%) et de VPN (99,5% vs 100%) restaient quant à elles proches [PARK2019] (NP4).

L'étude rétrospective coréenne de Kwon *et al.* s'est intéressée spécifiquement au protocole abrégé d'IRM et a inclus 973 patientes qui se recoupent avec celles de l'étude de Park *et al.* ci-dessus, ayant eu un examen d'IRM avec protocole abrégé entre 2015 et 2016. La tumeur initiale était de stade I-II dans 77% des cas, et 76% des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice. Le protocole de surveillance a inclus à partir de 2015 le protocole abrégé d'IRM en surveillance annuelle pour les patientes diagnostiquées avant 50 ans et celles pré-ménopausées avec une forte densité mammaire, et effectué entre les mammographies et échographies annuelles de surveillance (alternance tous les 6 mois). Dans cette étude, avec pour la cohorte un intervalle médian entre la chirurgie et l'IRM de 24 mois (surprenant avec le protocole décrit, mais l'écart variant de 5 à 180 mois), l'IRM a détecté des lésions BI-RADS 4 et 5 dans 2,8% des cas ($n = 29$) avec 19 cas de faux positifs. L'intervalle médian entre les chirurgies et les IRM ayant détecté les récurrences était de 31,4 mois. La sensibilité et la spécificité du protocole abrégé d'IRM étaient respectivement de 71,4% et 98,2%. La VPP1 était quant à elle de 34,5% et la VPP3 de 50,00%. Les récurrences détectées par IRM étaient localisées au niveau mammaire ou de la chaîne mammaire interne [KWON2020] (NP4).

Enfin, l'étude rétrospective coréenne de Choi *et al.* a inclus entre 2014 et 2016, 725 patientes avec antécédent de cancer du sein, d'âge médian 51 ans, ayant passé une IRM avec protocole abrégé suite au traitement initial. L'étude présentait un fort biais de recrutement puisque l'IRM était pratiquée sur demande du clinicien mais non recommandée en routine. Les examens de routine étaient la mammographie et l'échographie tous les 6 mois pendant les deux premières années puis tous les ans. 80% des tumeurs initiales étaient de stade I-II. 82% des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice, 71% d'une chimiothérapie, 85% d'une hormonothérapie et 83% d'une radiothérapie. Avec un intervalle médian entre la chirurgie et la première IRM de 26 mois, le protocole d'IRM abrégé a montré des lésions BI-RADS de catégorie 4 dans 1,7% des cas ($n = 14$) et

aucune de catégorie 5. Par ailleurs, 5 lésions de catégorie 3 ont été reclassées en catégorie 4 après suivi avec le protocole d'IRM abrégé. Sur les 12 lésions in fine malignes, 5 étaient ipsilatérales et 7 controlatérales. Cette étude a montré une meilleure sensibilité (100%) du protocole abrégé d'IRM et une moins bonne spécificité (89,2%) que les études ci-dessus. La VPP1 était de 12,40% et la VPP3 de 61,50%. Il est intéressant de noter que 92,8% des patientes avaient eu une IRM préopératoire [CHOI2017] (NP4).

Tableau 41 : Synthèse des performances de l'IRM pour la détection de récurrence

Référence	Type d'étude ; intervalle médian entre l'IRM et la chirurgie	n et caractéristiques	IRM			
			Se	Sp	VPP	VPN
Indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice						
protocole complet						
DEHAAS2020 (NP3)	Méta-analyse -	n = 8338	84,13%	90,53%	VPP1 : 9,72% VPP3 : 25,80%	-
LIU2019 (NP4)	Rétrospective ; 30 mois	n = 798 âge moyen 49 ans 59% CCS	95,9%	96,3%	VPP3 : 61,8%	99,7%
PARK2019 (NP4)	Rétrospective ; 33 mois	n = 656 âge moyen 46 ans tumeurs initiales : 80% stade I-II	100%	96,9%	23,1%	100%
protocole abrégé						
PARK2019 (NP4)	Rétrospective ; 32 mois	n = 656 âge moyen 46 ans tumeurs initiales : 80% stade I-II	70,0%	98,0%	35,0%	99,5%
KWON2020 (NP4)	Rétrospective ; 24 mois	n = 973 âge médian 50 ans 76% CCS tumeurs initiales : 76% stade I-II	71,4%	98,2%	VPP1 : 34,5% VPP3 : 50,0%	-
CHOI2017 (NP4)	Rétrospective ; 26 mois	n = 725 âge médian 51 ans 82% CCS tumeurs initiales : 80% stade I-II	100%	89,2%	VPP1 : 12,40% VPP3 : 61,5%	-
Après mastectomie						
protocole complet						
CHAPMAN2020 (NP4)	Rétrospective ; 5 ans	n = 191 asymptomatiques âge moyen 46 ans tumeurs initiales : 83% invasives	66,7%	99,2%	VPP3 : 100%	99,5%

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP3 : valeur prédictive positive sur biopsies réalisées ; VPN : valeur prédictive négative

2.5.4. ETUDE SUR LA TEP-TDM

L'étude incluse ci-dessous a été gardée dans cette question pour son analyse dans le sous-groupe de patientes sans suspicion de récurrence, la TEP ayant été réalisée dans le cadre d'une surveillance asymptomatique.

Une étude rétrospective taïwanaise a été menée sur 140 patientes ayant eu un examen de TEP-TDM entre 2006 et 2012, 69 d'entre elles étant asymptomatiques et 71 ayant une suspicion de récurrence. Dans cette question liée à la surveillance de routine, ont seulement été considérés les résultats chez les 69 patientes asymptomatiques, d'âge médian 49 ans. Pour ces patientes, l'examen de TEP-TDM a été réalisé en surveillance sans que soit précisé le rythme ou les examens complémentaires. 71% des tumeurs initiales étaient de stade I-II, 28% de stade III. Il n'y avait pas d'information concernant le traitement initial. Avec un intervalle médian entre la chirurgie et la TEP-TDM de 42 mois, 9 récurrences étaient avérées chez les 69 patientes (13%). La TEP-TDM avait une sensibilité de

77,8% et une spécificité de 91,7%, une VPP de 58,3%, une VPN de 96,5%. Par ailleurs, l'examen de TEP-TDM a changé la stratégie thérapeutique chez 7 des 69 patientes (10,1%) [CHANG2014] (NP4).

2.5.5. ETUDES COMPARANT LES MODALITES D'IMAGERIE ENTRE ELLES

2.5.5.1 IRM, mammographie et échographie (Tableau 42)

2.5.5.1.1 Spécifiquement après chirurgie conservatrice

L'étude prospective coréenne non randomisée de Kim *et al.*, menée entre 2014 et 2016 chez 414 patientes, d'âge moyen 51,5 ans et ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice, a comparé les performances de l'IRM avec celles de l'échographie et de la mammographie en surveillance précoce (médiane de 6 mois entre le traitement conservateur et l'IRM). Concernant les récepteurs tumoraux des tumeurs initiales, 74,5% étaient OR+, 66,4% PR+ et 18,4% HER2 amplifié. Par ailleurs, 91,7% des patientes avaient bénéficié d'une radiothérapie et 91% d'un traitement systémique (72,5% de chimiothérapie et 70,3% d'hormonothérapie). La mammographie et l'échographie étaient réalisées le même jour tandis que l'IRM était réalisée dans les 4 semaines suivantes. Il est à noter qu'il existait un biais de lecture de l'IRM puisque les résultats de la mammographie et de l'échographie étaient connus lors de l'interprétation de l'IRM. Dans la cohorte, 11 cas de récidives avérées ont été détectées, et selon cette étude, l'IRM présentait une sensibilité bien meilleure que celles de l'échographie et de la mammographie (81,82% pour l'IRM vs 18,18% pour chacune des deux autres modalités) et une spécificité un peu moins bonne (95,13% vs 98,05% pour l'échographie et 99,27% pour la mammographie). La VPP de l'IRM (31,0%) était quant à elle moins bonne que celle de la mammographie (40,0%) mais meilleure que celle de l'échographie (20,0%). La VPN était légèrement meilleure (99,5%) que celles de la mammographie et de l'échographie (99,5% pour l'IRM vs 97,8% pour chacune des deux autres modalités). En revanche, il faut noter que parmi les 11 récidives comptabilisées par les auteurs, 5 étaient localisées au niveau du lit tumoral ou étaient adjacentes à celui-ci, ce qui laisse penser qu'il pouvait s'agir de résections incomplètes de la tumeur initiale. Par ailleurs, il est intéressant de noter que l'ensemble des patientes avaient déjà bénéficié d'une IRM au moment du diagnostic initial [KIM2017] (NP2).

Une autre étude prospective non-randomisée coréenne a inclus 754 patientes asymptomatiques avec antécédent de cancer du sein, qui avaient moins de 50 ans au diagnostic initial et qui ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice. Concernant les tumeurs initiales, 67% étaient invasives, 75% N0, 50% HR+ et 33% HER2 amplifié. Les patientes venaient initialement seulement pour une mammographie annuelle de suivi entre 2010 et 2016. Pour être incluses dans l'étude, les patientes devaient avoir terminé leur radiothérapie depuis au moins 6 mois. Dans le cadre de cette étude prospective, les patientes ont dès lors pu bénéficier, en plus de la mammographie numérique, d'une échographie mammaire et d'une IRM mammaire annuelles (avec un intervalle maximal de 2 mois entre chaque modalité), pendant 3 ans. Un examen clinique était réalisé tous les 6 mois. Pour chaque type d'imagerie, l'interprétation des résultats se faisait sans connaissance des résultats des autres modalités d'imagerie. En revanche les résultats issus d'une même modalité étaient disponibles pour comparaison. Ainsi les résultats des différentes IRM de suivi ont pu être comparés à l'IRM préopératoire qui a été effectuée chez 91,9% des patientes. Au total, 17 récidives (10 ipsilatérales et 7 controlatérales) ont été constatées chez 17 patientes, 12 pendant la première année de l'étude, 3 pendant la 2^{ème} année et 2 pendant la 3^{ème} année, et toutes étaient cliniquement occultes. 2 récidives ont été détectées seulement sur mammographie, 3 seulement sur IRM, aucune seulement sur échographie, 1 sur mammographie et IRM, 5 sur échographie et IRM, et 6 sur les trois modalités. Les deux récidives détectées seulement sur mammographie se présentaient sous forme de calcifications. Le taux de détection de la mammographie couplée à l'IRM était significativement meilleur que celui de la mammographie seule (8,2/1000 vs 4,4/1000, $p = 0,003$), tout comme celui de la mammographie couplée à l'échographie (6,8/1000 vs 4,4/1000, $p = 0,03$). Par ailleurs, la sensibilité de la mammographie couplée à l'IRM était significativement meilleure que celle de la mammographie seule (100% vs 52,9%, $p = 0,01$), tandis que celle de la mammographie couplée à l'échographie et celle de la mammographie seule n'étaient pas statistiquement différentes (82,4% vs 52,9%, $p = 0,07$). Les spécificités de la mammographie couplée à l'IRM et de la mammographie couplée à l'échographie étaient significativement moins bonnes que celles de la mammographie seule (respectivement 87,0% et 87,6% vs 96,0%, $p < 0,001$ dans les deux cas). Enfin, en comparaison avec la mammographie seule, l'ajout de l'IRM ou de l'échographie à la mammographie faisait baisser la VPP3 de 72,7% à respectivement 28,6% ($p = 0,006$) et 37,9% ($p = 0,03$). Avec l'ajout de l'IRM à la mammographie, le taux de biopsies passait de 0,5% à 2,7% ($p < 0,001$). Il est à noter que 17 patientes avaient des mutations de BRCA, et 2 d'entre elles faisaient partie des patientes avec récurrence [CHO2017] (NP2).

2.5.5.1.2 Indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice

L'étude rétrospective de Liu *et al.*, citée dans la partie IRM, a également comparé les performances de l'IRM avec celles de la mammographie et de l'échographie dans un sous-groupe de 348 patientes ayant bénéficié de l'IRM en plus de la mammographie et de l'échographie. Il faut rappeler que les IRM étaient faites chez les patientes particulièrement à risque, ou en 2nde intention après lésions découvertes par mammographie ou échographie, ou pour l'évaluation du 2nd cancer avant l'initiation du traitement. Cette comparaison a été effectuée en moyenne 30 mois après le diagnostic du cancer du sein primitif, et a montré que la sensibilité de l'IRM était meilleure (96,70%) que celles de la mammographie (48,40%) ou de l'échographie (77,40%). Les spécificités étaient quant à elles comparables pour l'IRM et l'échographie (96,10%) ; elle était légèrement moins bonne pour la mammographie (93,90%). La VPP de l'IRM était meilleure (69,7%) que celle de la mammographie (41,7%) et de l'échographie (64,9%). Dans cette étude, 50,1% des patientes avaient eu une IRM au moment du diagnostic initial [LIU2019] (NP4).

Enfin, une étude rétrospective coréenne a comparé les performances du protocole abrégé d'IRM (cf partie 2.5.3.2.2 Protocole d'IRM abrégé) avec celles de la combinaison de la mammographie avec l'échographie chez 763 patientes asymptomatiques, d'âge médian 55 ans. Les patientes incluses étaient celles avec des IRM de surveillance passées entre 2015 et 2016 dans l'institution, puisqu'à partir de 2015 l'IRM était implémentée en routine avec le protocole abrégé, et était passée en même temps que la mammographie et l'échographie (tous les 6 mois pendant 2 ans après chirurgie - sans précision - puis annuellement). 76% des tumeurs initiales étaient de stade I-II et 75% étaient N0. Concernant les récepteurs tumoraux, 73% des tumeurs initiales étaient OR+, 55% PR+ et 13% HER2 amplifié. 90% des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice. Avec un intervalle médian de 34 mois entre la chirurgie et la première IRM, au total 21 récidives ont été diagnostiquées par le protocole abrégé d'IRM, dont 15 lors du premier tour d'IRM, 6 lors du 2^{ème} tour de suivi des lésions indéterminées (BI-RAD 3- cf Classifications BI-RADS

Tableau 72). Parmi les 15 détectées lors du premier tour d'IRM, 8 étaient occultes sur mammographie et échographie. Le protocole abrégé d'IRM présentait de meilleures performances que la combinaison de la mammographie avec l'échographie aussi bien en termes de sensibilité (95,2% vs 47,2%), de spécificité (98% vs 97,8%), de VPP (57,1% vs 38,5%) et de VPN (99,9% vs 98,5%). Il n'est pas précisé si les patientes avaient bénéficié d'une IRM initiale ou non [AN2020] (NP4).

Une étude rétrospective coréenne a inclus 74 patientes, d'âge moyen 44 ans au diagnostic initial, avec antécédent de cancer du sein et présentant 81 récidives locorégionales et/ou controlatérales avérées (6 ipsilatérales au niveau du parenchyme mammaire dans le quadrant de la cicatrice, 7 ipsilatérales au niveau du parenchyme mammaire dans un autre quadrant que celui de la cicatrice, 21 au niveau du lit de mastectomie ou de la paroi thoracique, 43 dans le sein controlatéral, 4 au niveau de la fosse axillaire). Les tumeurs initiales étaient invasives pour 92% d'entre elles (d'après les données disponibles chez 64 patientes), de taille moyenne de 25,4 mm (d'après les 46 patientes avec cette donnée disponible), et une atteinte ganglionnaire était présente chez 32,8% d'entre elles (basée sur les données de 61 patientes). 69% des patientes ont eu une mastectomie. Les patientes étaient suivies par mammographie numérique et échographie mammaire, effectuées annuellement, et les récidives ont été détectées avec un délai moyen de 62 mois après la chirurgie. Les protocoles précis de suivi en fonction du type de chirurgie n'étaient pas précisés. D'après cette étude, en excluant les 21 récidives de la paroi thoracique et 1 récidive axillaire ipsilatérale (*a priori* parce que la mammographie n'a pas été effectuée sur cette zone, mais non précisé dans l'étude), la mammographie a détecté 66,1% des récidives. L'échographie a de son côté détecté 97,5% des 81 récidives. Les 2 récidives non détectées sur échographie étaient néanmoins visibles sur mammographie sous forme de calcifications (localisations non précisées). Par ailleurs, parmi les 40 récidives non palpables, 19 étaient visibles seulement sur échographie, 2 seulement sur mammographie et 19 sur échographie et mammographie. Il est important de noter dans cette étude que d'une part, 50,6% des récidives ont été détectées initialement par examen clinique et que d'autre part, les cas de faux positifs n'ont pas été évalués du fait du design de l'étude. Par ailleurs, il existait un biais de lecture puisque les mammographies ont été analysées avec la connaissance du statut de récidive avérée, et les échographies ont été analysées avec la connaissance des résultats des mammographies [KIM2011] (NP4).

Tableau 42 : Comparaison des performances de l'IRM, de la mammographie, de l'échographie, et des combinaisons de la mammographie avec l'échographie ou l'IRM

Référénc	Type d'étude ; intervalle médian entre l'imagerie et la chirurgie	IRM			mammographie			échographie			Mammographie + échographie			Mammographie + IRM		
		Se	Sp	VPP	Se	Sp	VPP	Se	Sp	VPP	Se	Sp	VPP	Se	Sp	VPP
Après chirurgie conservatrice																
KIM2017 (NP2)	prospective non randomisée ; 6 mois	Protocole complet														
		81,8 %	95,1 %	31,0 %	18,2 %	99,3 %	40,0 %	18,2 %	98,1 %	20,0 %	-	-	-	-	-	-
Patientes < 50 ans au diagnostic																
CHO2017 (NP2)	prospective non randomisée	-	-	-	52,9 %	96,0 %	72,7 %	-	-	-	82,4 %	87,6 %	37,9 %	100%	87,0 %	28,6 %
		Indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice														
LIU2019 (NP4)	rétrospective ; 30 mois	Protocole complet														
		96,7 %	96,1 %	69,7 %	48,4 %	93,9 %	48,4 %	77,4 %	96,1 %	77,4 %	-	-	-	-	-	-
AN2020 (NP4)	rétrospective ; 34 mois	Protocole abrégé														
		95,2 %	98,0 %	57,1 %	-	-	-	-	-	-	47,2 %	97,8 %	38,5 %	-	-	-

Se : sensibilité ; Sp : spécificité

2.5.5.2 TEP-TDM et imagerie conventionnelle, indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice

L'étude rétrospective de Jung *et al.* a comparé entre 2003 et 2009 les performances de la TEP-TDM avec celles de l'imagerie conventionnelle (incluant la mammographie, l'échographie mammaire, la scintigraphie osseuse du corps entier, radiographie du thorax) pour la surveillance post-opératoire de récurrence locorégionale et à distance, chez 1161 patients (1% d'hommes) d'âge moyen 52 ans, opérés d'un cancer du sein de stade II-IV (59% stade II, 39% stade III, 2% stade IV). 78% des patients avaient bénéficié d'une mastectomie, 95% d'une chimiothérapie et 41% d'une radiothérapie. Sur les 1819 examens de TEP-TDM, au final 358 cas de récurrence locorégionale ou à distance ont été avérés (19,7%). 17 cas de faux positifs et 9 cas de faux négatifs ont été constatés pour la TEP-TDM, et 19 cas de faux positifs et 88 cas de faux négatifs pour l'imagerie conventionnelle. Cette étude a montré que pour la détection d'une récurrence locorégionale, la TEP-TDM avait une sensibilité de 100% (vs 76,3% pour l'imagerie conventionnelle), une spécificité de 99,6% (vs 99,4% pour l'imagerie conventionnelle), une VPP de 89,9% (vs 93,2% pour l'imagerie conventionnelle) et une VPN de 100% (vs 96,9% pour l'imagerie conventionnelle). Concernant la détection d'une récurrence à distance, la sensibilité de la TEP-TDM était de 96,7% (vs 84,7% pour l'imagerie conventionnelle), la spécificité de 99,3% (vs 100% pour l'imagerie conventionnelle), la VPP de 95,9% (vs 100% pour l'imagerie conventionnelle), la VPN de 99,6% (vs 99,4% pour l'imagerie conventionnelle). Il est à noter que la récurrence locorégionale incluait la récurrence mammaire ou ganglionnaire au niveau ipsilatéral, et la récurrence à distance les autres récurrences (incluant les contralatérales). Par ailleurs, il n'y avait pas de notion d'intervalle de temps entre les examens de surveillance et la chirurgie première [JUNG2014] (NP4).

Une étude coréenne a analysé rétrospectivement les dossiers de 1906 patientes suivies par TEP-TDM entre 2003 et 2012 et s'est spécifiquement intéressée aux récurrences au niveau des ganglions extra-axillaires, c'est-à-dire au niveau de la CMI, de la région infraclaviculaire, de la fosse sus-claviculaire ou de l'espace interpectoral mais sans métastases à distance. La TEP-TDM n'était pas pratiquée en routine mais effectuée à la discrétion du clinicien (sans précision), et les résultats des mammographies, échographies mammaires et radiographies du thorax

étaient vérifiées avant la réalisation de la TEP-TDM. Le protocole de surveillance n'était pas précisé. Les patientes avaient en moyenne 50,7 ans au moment de l'examen, 88% des tumeurs initiales étaient T1-2, et 63% étaient N0. Concernant le traitement chirurgical, 54% des patientes ont eu une mastectomie, et 88% un curage axillaire. Avec un suivi médian de 43 mois, l'étude a montré que 8,55% (n = 163) des patientes ont présenté des récidives au niveau notamment des ganglions extra-axillaires, détectées par TEP-TDM, dont 2,99% (n = 57 patientes) de récidives isolées. Chez ces 57 patientes, il y avait 85 récidives isolées extra-axillaires, toutes non palpables. Aucune n'avait été détectée par mammographie, et 13 avaient été détectées par échographie [OH2014] (NP4).

2.6. Etudes sur la surveillance des implants mammaires après reconstruction

Une étude prospective a été conduite chez 102 patientes avec antécédent de cancer du sein, mastectomie et reconstruction avec implant, n'ayant aucun symptôme de potentielle rupture de l'implant, n'ayant pas subi de choc à ce niveau, et qui requéraient un changement d'implant pour raison esthétique. Les patientes, d'âge moyen 50 ans et incluses entre 2005 et 2008, avaient un total de 130 implants en place depuis une durée médiane de 57 mois. Tous les implants étaient remplis de gel de silicone ; 71 étaient de forme ronde et 59 de forme dite anatomique. Une IRM préopératoire a été réalisée pour 125 implants (5 implants pour lesquels ce n'était pas faisable) et une échographie préopératoire a été réalisée sur 107 implants. Les implants ont été catégorisés en « intact » ou « avec rupture » (intra ou extracapsulaire) selon les images d'IRM et d'échographie, puis l'état réel était vérifié lors du changement d'implant. Les auteurs soulignent que les IRM ont toutes été interprétées par un seul radiologue, et que ce n'était pas le cas de l'échographie. Lors de l'opération, 36 implants ont été découverts avec rupture, soit 27,7% des implants, et 94 étaient intacts (72,3%). Les implants intacts étaient en place depuis une durée médiane de 42,5 mois, tandis que ceux avec rupture étaient en place depuis une durée médiane de 81 mois (p = 0,0003). Avant l'opération, l'IRM avait trouvé 31 implants avec rupture et 94 intacts, avec 6 faux négatifs et 2 faux positifs. Ainsi, l'IRM avait une sensibilité de 83%, une spécificité de 98%, une VPP de 94% et une VPN également de 94%. De son côté, l'échographie a trouvé 42 implants avec rupture, et 65 intacts, avec 10 faux négatifs et 20 faux positifs. Ainsi, l'échographie avait une sensibilité de 69%, une spécificité de 73%, une VPP de 52% et une VPN de 85%. L'exactitude diagnostique était significativement plus élevée pour l'IRM que pour l'échographie (94% vs 72%, p < 0,0001). Les auteurs concluent que compte tenu de la haute VPN de l'échographie, l'IRM peut être évitée en cas de résultat échographique négatif. Ils préconisent une échographie annuelle, et comme l'exactitude de l'IRM est meilleure, une IRM tous les 5 ans [RIETJENS2014] (NP2).

Une étude rétrospective a été menée à partir d'une base de données prospective et a inclus les patientes ayant bénéficié d'une reconstruction mammaire immédiate en deux interventions entre 2010 et 2016. Au total 744 patientes d'âge moyen 43,6 ans ont été incluses, 797 étaient porteuses d'implants à base de gel de silicone. Dans l'institution dans laquelle était menée l'étude, il était conseillé aux patientes de réaliser une IRM mammaire de suivi de l'implant tous les deux ans pour vérifier son intégrité. Par ailleurs, afin de surveiller une potentielle récidive, une échographie était conseillée tous les 6 mois en cas de cancer du sein infiltrant ou tous les 12 mois en cas de cancer du sein in situ pendant les 5 premières années. En cas de suspicion de rupture de l'implant sur échographie, une IRM était réalisée. Les données sur l'adhésion à ces recommandations de suivi n'étaient pas disponibles. L'intervalle médian entre les deux interventions de reconstruction était de 10 mois. D'après cette étude, avec un suivi médian de 43 mois après la deuxième intervention, 22 cas de rupture d'implants ont été rapportés. L'intervalle médian entre la 2ème intervention et le diagnostic de la rupture de l'implant était de 51,3 mois. L'incidence cumulée de rupture d'implants à 2 ans était de 0,3% et à 5 ans de 3,1%. Par ailleurs, une seule de ces 22 patientes s'était plainte d'un changement de forme du sein reconstruit avant que la rupture ne soit diagnostiquée ; les 21 autres ne présentaient aucun symptôme ou signe de rupture. Sur IRM, les ruptures étaient toutes intracapsulaires sauf une (1 cas de rupture extracapsulaire et intracapsulaire). En analyse multivariée, un intervalle plus long entre les deux interventions de reconstruction était significativement associé à moins de cas de ruptures (HR = 0,815 [0,674–0,985], p = 0,034). En particulier, un intervalle entre les deux interventions inférieur à 6 mois était associé à une forte augmentation du risque de rupture en comparaison avec un intervalle supérieur à 7 mois (HR = 4,145 [1,355–12,677], p = 0,013). Enfin, le risque de rupture était significativement associé au type et à la marque de l'implant. En prenant les implants Mentor de forme anatomique et d'enveloppe texturée en tant que référence, les implants Allergan de forme ronde et d'enveloppe texturée et lisse étaient associés à un risque de rupture significativement plus élevé (respectivement HR = 18,867 [1,712–207,890] et HR = 13,257 [1,463–120,127]). Ce n'était pas le cas des implants Allergan de forme anatomique et d'enveloppe texturée, des Mentor de forme ronde et d'enveloppe lisse, des Bellagel de forme ronde et d'enveloppe lisse, et des Bellagel de forme anatomique et d'enveloppe texturée. Les autres variables, telles que l'utilisation de matrice

dermique acellulaire, ou le type de traitement adjuvants, n'étaient pas statistiquement liées aux cas de ruptures [BAE2022] (NP3).

2.7. Adhésion des femmes aux recommandations de surveillance (Tableau 43)

2.7.1. NIVEAU D'ADHESION

Quatre études rétrospectives ont évalué, à partir de bases de données, le niveau d'adhésion aux recommandations de surveillance à différents moments après le traitement du cancer du sein primaire :

- ainsi, d'après une étude rétrospective sur base de données américaine ayant inclus 27 212 patientes avec antécédent de cancer du sein, au cours de la première année 13% d'entre elles n'étaient pas suivies par imagerie, tandis qu'au cours de la cinquième année, 19% de celles pour lesquelles les données étaient disponibles (n = 4790) n'ont pas été suivies par imagerie. Il est important de noter que l'ensemble des patientes incluses étaient couvertes par une assurance santé, soit privée soit publique (Medicare). Les recommandations nationales de surveillance consistaient en une mammographie annuelle [RUDDY2018] (NP3) ;
- par ailleurs, une revue systématique sur les pratiques de suivi des patientes avec cancer du sein a notamment mis en avant une étude américaine évaluant la surveillance mammographique chez 1762 patientes américaines de plus de 65 ans : 82% d'entre elles ont eu une mammographie la première année après traitement, pour 68,5% la quatrième année, alors qu'une mammographie annuelle était recommandée [CHOPRA2014] (NP3)
- de plus, d'après une étude rétrospective sur un registre du nord de l'Italie ayant inclus 1304 patientes avec antécédent de cancer du sein, 80,1% d'entre elles ont eu une mammographie et/ou un examen clinique durant la première année, et 66,9% d'entre elles pendant la dixième année. Sur la période de l'étude, une mammographie annuelle de surveillance était recommandée en Italie [GIULIANI2016] (NP3) ;
- ces résultats sont en adéquation avec ceux de l'étude de Writz *et al.* ayant inclus 3965 patientes avec antécédent de cancer du sein. En effet, d'après cette étude rétrospective, la première année 79% des patientes ont eu une mammographie de surveillance, contre 68% la sixième année, et de 63% à 66% de la septième à la dixième année, alors que les recommandations nationales consistaient en une surveillance mammographique annuelle [WIRTZ2014] (NP4).

Enfin, deux études prospectives ont évalué le niveau d'adhésion aux recommandations de mammographie annuelle :

- une étude prospective menée auprès de 616 patientes avec cancer du sein invasif de stade I a montré que cinq ans après la chirurgie, 7,5% d'entre elles n'avaient pas eu d'examen mammographique sur les 12 mois précédents malgré les recommandations d'examens clinique et mammographique annuels. Il est à noter qu'il peut exister un biais comportemental dû au fait que les patientes se voyaient remettre un questionnaire chaque année, bien que les questions sur les modalités de surveillance par imagerie n'aient été posées que dans le 5^{ème} questionnaire [BELL2014] (NP3) ;
- d'après une étude de cohorte américaine ayant inclus 352 patientes, deux ans après la chirurgie, seulement 4% des patientes rapportaient ne pas avoir fait de mammographie dans l'année précédente. En revanche 56% rapportaient avoir fait une seule mammographie, en adéquation avec les recommandations, tandis que 39% rapportaient en avoir fait deux ou plus [TAN2012] (NP2).

Tableau 43 : Synthèse des niveaux d'adhésion aux recommandations d'imagerie en fonction du temps écoulé depuis le traitement du cancer du sein primaire

Référence	Type d'étude	n et caractéristiques	Niveau d'adhésion aux recommandations d'imagerie en fonction du temps écoulé après le traitement du cancer du sein primaire					
			1 an	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	10 ans
RUDDY2018 (NP3)	rétrospective sur base de données	n = 27212 avec assurance santé (privée ou Medicare) dont 4790 suivis sur au moins 65 mois âge médian 60 ans	87%	-	81%	-	-	-
CHOPRA2014 (NP3)	revue systématique – mise en avant d'une étude rétrospective sur registre	1762 patientes de plus de 65 ans	82%	68,50%	-	-	-	-
GIULIANI2016 (NP3)	rétrospective sur registre	n = 1304	80,1% (imagerie et/ou clinique)	-	-	-	-	66,9% (imagerie et/ou clinique)
WIRTZ2014 (NP4)	rétrospective		79%	-	-	68%	entre 63% et 66%	entre 63% et 66%
BELL2014 (NP3)	prospective	n = 616 invasif stade I	-	-	92,5%	-	-	-
TAN2012 (NP2)	étude de cohorte	n = 352 âge médian 62 ans	96%	-	-	-	-	-

2.7.2. FACTEURS DE NON-ADHESION

L'étude de Giuliani *et al.* a par ailleurs montré en analyse multivariée, que les facteurs associés à une mauvaise adhésion étaient un âge supérieur à 64 ans (OR (âge > 75 ans vs < 64 ans) = 0,14 [0,11-0,18] et OR (âge entre 64 et 75 ans vs < 64 ans) = 0,51 [0,41-0,63]), un cancer primaire de stade II (vs stade I, OR = 0,77 [0,63-0,94]), une mastectomie (vs quadrantectomie OR = 0,79 [0,65-0,97]), et un temps de trajet pour l'hôpital supérieur à 30 mn (vs inférieur à 15 mn OR = 0,44 [0,29-0,68]) [GIULIANI2016] (NP3).

De plus, une étude ayant prospectivement sélectionné 204 patientes avec antécédent de cancer du sein s'étant rendu dans le centre pour une mammographie de surveillance, a évalué leur adhésion l'année suivante. Il s'avère que 84,9% d'entre elles ont également effectué une mammographie de surveillance l'année suivante et qu'en analyse multivariée, les femmes anxieuses à propos de la mammographie étaient significativement moins susceptibles d'en faire (OR = 0,97 [0,94-0,99] ; p = 0,04), tout comme celles ayant des pensées catastrophiques sur la douleur de la mammographie [SHELBY2012] (NP3).

3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

3.1. Incidence de la récurrence

3.1.1. SELON LA LOCALISATION DE LA RÉCURRENCE

D'après le suivi de deux essais de l'EORTC respectivement sur le boost et sur l'irradiation ganglionnaire, après chirurgie conservatrice et un suivi de respectivement 17,2 et 16,7 ans, la récurrence locale isolée varie de 7,0% à 12,5%, la différence pouvant s'expliquer par les proportions de patientes ayant bénéficié d'un traitement systémique (respectivement 29,0% vs 81%) (NP2).

D'après une revue systématique, chez les patientes initialement diagnostiquées avec un cancer du sein infiltrant, le taux de récurrence annuelle ipsilatérale est de 0,6%, et celui de récurrence contralatérale de 0,5% (NP3).

D'après une étude rétrospective spécifiquement sur la récurrence ganglionnaire, avec un intervalle médian de 48 mois entre la chirurgie et la TEP-TDM, le taux de récurrence ipsilatérale isolée au niveau ganglionnaire est de 0,3% chez les patientes initialement N-, de 1,5% chez les patientes initialement N1 et de 5,3% chez les patientes initialement N2-3 (NP4).

D'après deux études plus anciennes, une méta-analyse et une étude prospective, la récurrence au niveau axillaire après un ganglion sentinelle négatif semble être entre 0,3% et 0,8% avec un suivi de 34 à 42 mois (NP2).

3.1.2. SELON LA POPULATION DE PATIENTES

D'après plusieurs études rétrospectives :

- après chirurgie conservatrice, la récurrence locale à 5 ans baisse avec l'augmentation de l'âge des patientes au diagnostic, de 5,0% chez les patientes de 23 à 46 ans, à 0,6% chez celles de 64 à 88 ans (NP4) ;
- les sous-types moléculaires HER2 et TN sont statistiquement corrélés à une augmentation du risque de récurrence locale par rapport au sous-type luminal A, avec des taux de récurrence locale à 5 ans respectivement de 10,8% et 6,7% (NP4) ;
- chez les patientes âgées de plus de 80 ans au moment du diagnostic du cancer du sein primitif, avec un suivi moyen de 50 mois, le taux de récurrence locale après chirurgie conservatrice est de 5,9%, dont la moitié de palpable, et le taux de récurrence contralatérale est de 0,9%, toutes non-palpables (NP4) ;
- les patientes bénéficiant d'une oncoplastie semblent avoir plus de masses palpables et plus de biopsies réalisées que le groupe de contrôle, cependant le taux de récurrence avérée ne semble pas être plus élevé après une oncoplastie, avec un suivi de 18 mois (NP4) ;
- spécifiquement après une oncoplastie avec réduction mammaire, avec un suivi médian de 72 mois, le taux de récurrence locale était de 2%, et le taux de récurrence à distance de 6% (NP4) ;
- spécifiquement après reconstruction mammaire par lambeau DIEP et avec un suivi moyen de 4 ans, 5,3% des patientes ont eu une récurrence ipsilatérale (locale ou régionale), 2,4% une récurrence contralatérale, et 5,7% des métastases à distance (NP4).

D'après une revue systématique sur la reconstruction autologue, avec un suivi variant de 12 à 90 mois selon les études, le taux de récurrence locorégionale est de 2,5% et celui de récurrence à distance de 2,0% (NP3).

3.2. Délais de détection de la récurrence

D'après une étude rétrospective ayant inclus les patientes avec récurrence sur une période de 4 ans, le délai médian de récurrence est de 2,5 ans et semble être lié au sous-type histologique de la tumeur primitive : il est le plus court – 1,7 an – pour les tumeurs primitives triple négatives avec 87% des récurrences détectées avant 3 ans, et le plus long – 2,7 ans – pour les tumeurs primaires ER+ (NP4)

D'après une étude rétrospective ayant inclus les patientes avec récurrence qui avaient moins de 40 ans au diagnostic initial, le suivi médian était de 9,5 ans et le délai médian de survenue d'une récurrence locorégionale isolée de 5,4 ans, avec 66% des récurrences détectées entre deux et dix ans après la chirurgie et 21% après dix ans (NP4).

3.3. Caractère symptomatique de la récurrence au moment de la détection

D'après une étude rétrospective, parmi les récurrences détectées, les locorégionales sont asymptomatiques chez 28% des patientes avec mastectomie, et chez 42% des patientes avec chirurgie conservatrice. Les seconds cancers du sein primitifs sont, quant à eux, asymptomatiques chez 75% des patientes. Parmi les récurrences symptomatiques, les seconds cancers du sein, les récurrences locorégionales après chirurgie conservatrice, et les récurrences locorégionales après mastectomie ont été détectées au cours d'une visite d'intervalle dans respectivement 48,3%, 78,6% et 72,6% des cas (NP4).

D'après une méta-analyse, la survie est significativement améliorée lorsque la récurrence est détectée dans sa phase asymptomatique, en comparaison avec une détection tardive symptomatique (HR = 1,68 [1,48-1,91]) (NP3).

3.4. Etudes sur les différentes modalités d'imagerie

3.4.1. MAMMOGRAPHIE

3.4.1.1 Surveillance semi-annuelle après chirurgie conservatrice

D'après une étude rétrospective, après chirurgie conservatrice, une surveillance mammographique ipsilatérale tous les 6 mois jusqu'à 5 ans après la chirurgie permet de détecter des tumeurs de stade significativement plus faible (94% de stade 0 ou I vs 73% ; $p = 0,03$) qu'une surveillance annuelle (NP4). Pendant les deux premières années de suivi, la surveillance ipsilatérale semi-annuelle permet de détecter une récurrence ipsilatérale chez 0,4% des patientes le premier semestre après chirurgie, chez 0,3% des patientes le 2^{ème} semestre, et chez 0,3% des patientes le 3^{ème} semestre, et 0% le 4^{ème} semestre, à interpréter avec précaution puisqu'une récurrence était détectée chez maximum 1 patiente à chaque tour (NP4).

3.4.1.2 Spécifiquement après mastectomie et reconstruction autologue

D'après une étude rétrospective, spécifiquement après mastectomie et reconstruction immédiate autologue, avec un suivi médian de 7 ans après la reconstruction, la mammographie a une VPP de 8% pour la détection de récurrence ipsilatérale, en comparaison avec une VPP de 39% pour l'examen clinique, permettant aux auteurs de conclure qu'une surveillance mammographique ipsilatérale n'est pas préconisée chez ces patientes (NP4).

D'après une étude rétrospective sur des patientes asymptomatiques ayant bénéficié d'une reconstruction mammaire, avec un suivi médian de 6 ans, le taux de détection de récurrence par mammographie du sein reconstruit est de 0,86%, jugé trop faible pour recommander une surveillance mammographique de routine (NP4).

3.4.1.3 Indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice

D'après une étude sur registres américains :

- la sensibilité de la mammographie est significativement réduite chez les patientes avec antécédent de cancer du sein en comparaison avec la population générale, en particulier dans les 5 premières années après le traitement (60,2% vs 70,8% après 5 ans) (NP3) ;
- la sensibilité de la mammographie diminue de 73,3% chez les patientes avec antécédent de cancer du sein et ayant une densité mammaire de grade 1 à 55,3% chez celles avec une densité mammaire de grade 4 (NP3).

D'après une étude prospective, l'ajout de la tomosynthèse numérique à la mammographie digitale permet de réduire significativement le nombre de lésions visibles indéterminées (10,5% vs 13,1% ; $p = 0,018$). En particulier chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice couplée à une radiothérapie, le taux passe de 6,9% à 4,9% ($p = 0,039$). En revanche, en considérant la densité mammaire, l'ajout de la tomosynthèse a un impact significatif seulement chez les patientes avec une densité mammaire de grade 1-2, actuelle classification A et B (7,8% vs 11,2% ; $p = 0,018$), et pas chez les patientes de densité mammaire de grade 3-4, actuelle classification C et D (15,9% vs 16,9% ; $p = 0,75$) (NP2).

D'après une étude rétrospective, indifféremment après chirurgie conservatrice ou mastectomie, 33% des récurrences contralatérales sont détectées par mammographie seule (i.e. absence d'anomalies palpables), 6% par palpations seules (i.e. lésions occultes sur mammographie), 20% par les deux modalités, et le reste en dehors des examens de surveillance de routine, du fait de la présence de symptômes. Concernant les récurrences ipsilatérales chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice, 20% sont détectées par mammographie seule,

17% par palpation seule, 31% par les deux modalités, le reste en dehors des examens de surveillance de routine du fait de la présence de symptômes (NP4).

Chez les patientes diagnostiquées à plus de 65 ans d'un cancer du sein de stade I-II et sans récurrence cinq ans après, la mortalité due au cancer du sein n'était pas diminuée par la réalisation d'une mammographie dans l'année qui précède (NP2).

D'après une étude rétrospective, la durée pendant laquelle une récurrence serait détectable avant de devenir symptomatique a été évaluée à 35 mois pour la mammographie et à 16 mois pour l'examen clinique (NP4).

Enfin, les facteurs limitant significativement les performances de la mammographie sont un âge inférieur à 50 ans (NP4), la densité mammaire (NP4), la non-détection sur mammographie du cancer du sein primaire (NP4).

3.4.2. ECHOGRAPHIE

3.4.2.1 Spécifiquement après mastectomie

Après mastectomie et selon des études rétrospectives, la sensibilité de l'échographie varie de 95,8% à 100% et la spécificité de 97,8% à 99,9%. La VPP varie de 36,0% à 37,5% au niveau du site de mastectomie, de 25,0% à 25,4% au niveau du sein controlatéral, de 23,1% à 25,6% au niveau des ganglions ipsilatéraux, et semble être de 33,3% au niveau des ganglions controlatéraux. Aucune comparaison directe n'a été effectuée avec la clinique (NP4).

D'après deux études rétrospectives conduites spécifiquement chez les patientes sans lésions palpables ni douleur au niveau du site de mastectomie, la sensibilité de l'échographie semble varier de 78,9% à 90,9%, la spécificité de 95,1% à 98,0%, la VPP de 26,3% à 71,4% au niveau du site de mastectomie, et de 16,7% à 27,3% au niveau des ganglions régionaux (NP4).

3.4.2.2 Spécifiquement après chirurgie conservatrice

Après une chirurgie conservatrice, d'après une étude rétrospective, les performances de l'échographie semblent moins bonnes qu'après mastectomie, avec une sensibilité de 42,9%, une spécificité de 97,5% et une VPP de 18,8% au niveau du sein ipsilatéral et de 0% pour le sein controlatéral et les ganglions ipsilatéraux et controlatéraux (NP4).

3.4.2.3 Indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice

3.4.2.3.1 Échographie mammaire

D'après une étude rétrospective, chez les femmes avec des mammographies négatives, la sensibilité de l'échographie mammaire est significativement plus faible chez les patientes avec antécédent de cancer du sein en comparaison avec la population générale (43% vs 92% ; $p = 0,03$), la spécificité significativement plus élevée (92,8% vs 89,3%) et les VPP sont comparables (VPP1 de 2,5% vs 3,4%, $p = 0,41$; VPP3 de 15% vs 20%, $p = 0,30$) (NP4).

Chez les patientes avec antécédent de cancer du sein et mammographies négatives :

- le taux d'interprétations avec anomalies sur échographie mammaire est significativement plus élevé chez les femmes de moins de 50 ans et la spécificité de l'échographie mammaire est significativement plus faible, selon deux études rétrospectives (NP3) ;
- les résultats sur la sensibilité de l'échographie mammaire sont hétérogènes, avec une étude montrant que les sensibilités sont comparables avant et après 50 ans, et l'autre étude que la sensibilité est plus faible pour les patientes de moins de 50 ans (NP4) ;
- le taux de cancers de l'intervalle est significativement plus élevé chez les patientes de moins de 50 ans ainsi que chez les patientes avec des seins denses (grade non précisé) (NP4).

Selon une étude rétrospective, un suivi échographique mammaire semi-annuel au lieu d'un suivi annuel, en plus de la mammographie annuelle, ne permet pas de détecter des tumeurs de plus petite taille (NP4).

3.4.2.3.2 Echographie ganglionnaire

Le groupe de travail précise que les deux études ci-dessous ne reflètent pas la pratique actuelle en France.

D'après une étude rétrospective, l'échographie ganglionnaire chez les patientes avec ganglions non palpables présente une meilleure VPP au niveau de la chaîne mammaire interne (54,5%), en comparaison avec la VPP de l'aire sus-claviculaire (30,0%) et l'aire axillaire (21,3%) (NP4).

Selon une étude rétrospective chez des patientes ayant bénéficié d'un curage axillaire et ayant des ganglions axillaires des étages 2 et 3 de berg visibles sur échographie, les facteurs échographiques significativement associés à une récurrence lors des échographies ultérieures sont une augmentation de plus de 2mm de la taille du ganglion, un index de Solbiato (ratio du diamètre longitudinal sur le diamètre du petit axe) de moins de 1,5, et la présence de nouvelles lésions suspectes dans des aires additionnelles (sus-claviculaire, paroi, axillaire avec un niveau supplémentaire) (NP4).

3.4.2.3.3 Echographie mammaire et ganglionnaire

D'après une étude prospective, dans laquelle n'était pas précisée la densité mammaire de la cohorte, l'ajout de l'échographie à la mammographie de surveillance permet de détecter significativement plus de récurrences (4,5% vs 3,7% des patientes), qui seraient sinon probablement détectées au prochain tour de mammographie (NP2).

D'après deux études rétrospectives, l'échographie a une sensibilité qui varie de 44,1% à 50% pour la détection d'une récurrence, une spécificité de 95,2% à 97,9%, et une VPP3 de 15,12% à 19,23%. Les performances de l'échographie mammaire étaient légèrement meilleures que celles de l'échographie mammaire + axillaire pour la détection d'une récurrence (NP4).

D'après une étude rétrospective chez des patientes a priori plutôt jeunes avec une densité mammaire de grade 3 ou 4, les tumeurs détectées par échographie étaient significativement associées à une meilleure survie globale que celles détectées par la palpation (NP4).

3.4.3. **IRM**

Il faut noter que les études sur l'IRM étaient rétrospectives et comportaient un fort biais de recrutement puisque cette modalité n'était pas recommandée en routine. Ainsi, les populations incluses étaient très hétérogènes, l'IRM pouvait être effectuée chez les patientes particulièrement à risque de rechute, chez les patientes jeunes, chez les patientes pré-ménopausées avec des seins denses, en 2^{ème} intention après des lésions découvertes par échographie ou mammographie, ou même pour l'évaluation d'un second cancer avant initiation d'un traitement, sans que les résultats ne soient distingués.

3.4.3.1 **Spécifiquement après mastectomie**

D'après une étude rétrospective, spécifiquement après mastectomie unilatérale, et avec un intervalle médian de 5 ans entre la chirurgie et l'IRM, la sensibilité du protocole complet d'IRM pour la détection de récurrence locorégionale semble être de 66,7%, la spécificité de 99%, la VPP3 de 100% (sur 4 biopsies réalisées seulement), et la VPN de 99,5% (NP4).

D'après une étude rétrospective, après mastectomie bilatérale et reconstruction mammaire (89% avec implant), sur 415 IRM de surveillance chez 159 patientes, 10 étaient positives, et *in fine* 1 seule patiente a été diagnostiquée avec une récurrence (NP4).

3.4.3.2 **Indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice**

Les performances de l'IRM varient beaucoup selon les résultats des 5 études rétrospectives. D'après une méta-analyse ayant inclus des études rétrospectives hétérogènes entre elles, la sensibilité de l'IRM semble être de 84,1%, la spécificité de 90,5%, la VPP1 de 9,7% et la VPP3 à 25,8% (NP3).

D'après une étude rétrospective, le protocole d'IRM abrégé tend à avoir une moins bonne sensibilité que le protocole d'IRM complet (70% vs 100%) mais une meilleure VPP (35% vs 23,1%), toutefois sans différence significative (NP4).

3.4.4. **TEP-TDM**

D'après une étude rétrospective, pour la détection de récurrence en routine chez des patientes asymptomatiques, la TEP-TDM a une sensibilité de 77,8%, une spécificité et de 91,7% et une VPP de 58,3% (NP4).

3.5. Etudes comparant les modalités d'imagerie entre elles : IRM, mammographie et échographie

D'après une étude prospective, en surveillance précoce chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice (soit 6 mois après la chirurgie), avec les résultats de la mammographie et de l'échographie connus au moment de l'IRM, la sensibilité de l'IRM (81,8%) était meilleure que celles de la mammographie (18,2%) et de l'échographie (18,2%), qui paraissent très faibles dans cette étude. La spécificité de l'IRM (95,1%) était moins bonne que celles de la mammographie (99,3%) et de l'échographie (98,1%), et la VPP de l'IRM (31,0%) était moins bonne que celle de la mammographie (40,0%) mais meilleure que celle de l'échographie (20,0%) (NP2).

D'après une étude prospective spécifiquement chez les patientes de moins de 50 ans au diagnostic initial ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice, 11,7% des récidives semblent être détectées sur mammographie seule, 17,6% sur IRM seule, et aucune sur échographie seule. L'ajout de l'IRM ou de l'échographie à la mammographie permettent d'augmenter significativement le taux de détection de récidive par rapport à la mammographie seule (respectivement 8,2/1000 et 6,8/1000 vs 4,4/1000, $p = 0,003$ et $p = 0,03$), mais font baisser la spécificité (87,0% et 87,6% vs 96,9%) et la VPP3 (28,6% et 37,9% vs 72,7%). L'ajout de l'IRM à la mammographie fait significativement augmenter le taux de biopsies réalisées (2,7% vs 0,5%, $p < 0,001$) (NP2).

Indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice, d'après une étude rétrospective, 66,1% des récidives locorégionales et/ou controlatérales semblent être détectées sur mammographie, et 97,5% sur échographie, avec les récidives manquées sur échographie visibles sur mammographie sous forme de calcifications. Parmi les récidives non-palpables, 48% semblent être visibles seulement sur échographie, 5% seulement sur mammographie (NP4).

D'après une étude rétrospective ayant comparé l'IRM - non pratiquée en routine - à la mammographie et à l'échographie, indifféremment après mastectomie ou chirurgie conservatrice, environ 30 mois après le diagnostic, l'IRM a des meilleures sensibilité et VPP que la mammographie et l'échographie (NP4).

D'après une étude rétrospective, le protocole abrégé d'IRM, réalisé 34 mois après la chirurgie chez des patientes asymptomatiques, semble présenter des meilleures sensibilité, spécificité, VPP et VPN que la combinaison de la mammographie avec l'échographie (NP4).

3.6. Etudes sur la surveillance des implants mammaires après reconstruction

D'après une étude prospective chez des patientes sans symptôme de rupture d'implant mais avec changement requis pour raison esthétique, avec une durée médiane d'implantation de 57 mois, 27,7% des implants présentaient une rupture. Les implants avec rupture étaient en place depuis 81 mois (médiane). L'IRM avait une justesse diagnostique significativement plus élevée que l'échographie pour la détection de rupture d'implant, mais grâce à la VPN de l'échographie élevée (85%), les auteurs ont préconisé une surveillance échographique annuelle des implants mammaires, complétée en cas de positivité par une IRM, et une surveillance par IRM tous les 5 ans (NP2).

D'après une étude rétrospective à partir d'une base de données tenue prospectivement, avec des recommandations de suivi par IRM tous les deux ans et par échographie tous les 6 ou 12 mois, l'incidence cumulée de rupture d'implants en silicone à 2 ans était de 0,3% et à 5 ans de 3,1% chez les patientes avec reconstruction mammaire immédiate en deux interventions. En analyse multivariée, le risque de rupture de l'implant était significativement plus élevé avec un intervalle entre les deux interventions de reconstruction inférieur à 6 mois en comparaison avec un intervalle supérieur à 7 mois. Enfin, le risque de rupture était significativement associé au type et à la marque de l'implant (NP3).

3.7. Niveau d'adhésion des femmes aux recommandations de surveillance

Un an après le traitement du cancer du sein primitif, selon cinq études, le niveau d'adhésion des patientes à la mammographie annuelle varie de 79% à 96% (études de NP2 à NP4).

Dix ans après le traitement du cancer du sein primitif, ce taux semble plutôt se situer entre 63 et 67% (NP3).

Par ailleurs, les facteurs significativement liés à un manque d'adhésion en analyse multivariée sont un âge supérieur à 64 ans, un cancer primitif de stade II, une mastectomie, un temps de trajet pour l'hôpital supérieur

à 30 minutes, l'anxiété liée à la mammographie, des pensées catastrophiques sur la douleur de la mammographie (NP3).

Par ailleurs, le groupe de travail encourage la recherche clinique sur certaines catégories de patientes :

- modalités de surveillance en fonction du sous-type moléculaire de la tumeur initiale ;
- modalités de surveillance en fonction du type de reconstruction mammaire, notamment en cas de mastectomie avec conservation de l'étui cutané et mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la plaque aréolo-mamelonnaire ;
- chez les femmes âgées, intérêt de la mammographie annuelle sur la survie.

4. RECOMMANDATIONS

Il est rappelé :

- que la surveillance du cancer du sein repose en premier lieu sur l'examen clinique complété par un bilan radiologique ;
- qu'en cas d'anomalie clinique, un bilan radiologique complet (mammographie et échographie) est recommandé²² ;
- qu'après traitement d'un cancer du sein, une surveillance clinique bilatérale est recommandée tous les six mois pendant 5 ans puis annuelle à vie, ainsi qu'une mammographie annuelle bilatérale à vie en cas de chirurgie conservatrice ou une mammographie du sein controlatéral annuelle à vie en cas de mastectomie totale²³ ;
- qu'aucune donnée récente ne permet de recommander une fréquence semestrielle pour la mammographie ;
- que l'échographie mammaire est recommandée en cas de seins denses, d'anomalie clinique et/ou mammographique²² ;
- que le dosage des marqueurs tumoraux n'est pas recommandé.

La tomosynthèse peut être proposée en complément des clichés mammographiques standards car elle permet de diminuer le nombre de lésions visibles indéterminées sur mammographie, et ce notamment dans les seins de densité classe A ou B (**Grade B**).

En l'absence de signes cliniques ou d'une symptomatologie, les données de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandations quant à la réalisation d'une imagerie systématique en cas de mastectomie avec ou sans reconstruction.

Dans le cas spécifique de mastectomie et reconstruction par prothèse et afin de vérifier son intégrité, une surveillance clinique est recommandée (**Avis d'experts**). En cas de suspicion clinique de rupture, l'échographie est recommandée (**Grade B**). En cas de suspicion de rupture sur échographie, l'IRM est recommandée pour confirmer le diagnostic (**Grade B**). La question du lymphome anaplasique à grandes cellules est traitée dans une recommandation spécifique de l'INCa²⁴. Considérant le faible taux de récurrence axillaire et la faible VPP de l'échographie à ce niveau, la réalisation systématique d'une échographie axillaire n'est pas recommandée. Sa

²² Dépistage et prévention du cancer du sein - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Haute Autorité de Santé. Février 2015.

²³ Synthèse - Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Haute Autorité de Santé. Mars 2014.

²⁴ Lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés à un implant mammaire. Avis d'experts. Institut national du cancer. 15 février 2019.

réalisation est laissée à l'appréciation du clinicien et/ou du radiologue prenant en charge la patiente en tenant compte des facteurs de risque de récurrence ganglionnaire propre à la patiente (**Avis d'experts**).

En dehors de « haut risque », l'IRM n'est pas recommandée. Elle peut être proposée dans certaines situations cliniques. Ces indications de surveillance spécifiques doivent être définies de façon pluridisciplinaire (**Avis d'experts**).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [AARTS2019] Aarts AM, Duffy SW, Geurts SME, Vulkan DP, Houssami N, Zappa M *et al.* Towards evidence-based follow-up intervals for breast cancer survivors: Estimates of the preclinical detectable phase of contralateral second breast cancer. *Breast*. 2019 Jun;45:70-74.
- [AMITAI2017] Amitai Y, Golan O, Barnea Y, Klausner J, Menes TS. Follow-up of patients undergoing oncoplastic surgery – more palpable masses and benign biopsies. *Breast Dis*. 2018;37(3):115-121.
- [AMR2010] Amr YM, Yousef AA. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of Venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. *Clin J Pain*. 2010 Jun;26(5):381-5.
- [AN2020] An YY, Kim SH, Kang BJ, Suh YJ, Jeon YW. Feasibility of abbreviated magnetic resonance imaging (AB-MRI) screening in women with a personal history (PH) of breast cancer. *PLoS One*. 2020 Mar 12;15(3):e0230347.
- [AOULAD2017] Aoulada N, Massabeau C, de Lafontana B, Vieilleigne L, Hangard G, Ciprian C *et al.* Toxicité aiguë de la tomothérapie des cancers mammaires. *Cancer Radiother*. 2017 May;21(3):180-189.
- [ARASU2012] Arasu VA, Joe BN, Lvoff NM, Leung JW, Brenner RJ, Flowers CI *et al.* Benefit of semiannual ipsilateral mammographic surveillance following breast conservation therapy. *Radiology*. 2012 Aug;264(2):371-7.
- [ARVOLD2011] Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, Abi Raad RF, Sreedhara M, Nguyen PL *et al.* Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3885-91.
- [BAE2022] Bae J, Jeon BJ, Mun GH, Bang SI, Pyon JK, Lee KT. Predictors for Implant Rupture in Two-Stage Tissue Expander-Based Breast Reconstruction: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2022 Feb;29(2):1100-1108.
- [BARRINGTON2019] Barrington MJ, Seah GJ, Gotmaker R, Lim D, Byrne K. Quality of recovery after breast surgery: a multicenter randomized clinical trial comparing pectoral nerves interfascial plane (pectoral nerves II) block with surgical infiltration. *Anesth Analg*. 2020 Jun;130(6):1559-1567.
- [BELL2014] Bell RJ, Fradkin P, Robinson PJ, Schwarz M, Davis SR. Intended follow up of women with breast cancer at low risk of recurrence and at least 5 years from diagnosis. *Intern Med J*. 2014 Apr;44(4):332-8.
- [BELLEFQIH2016] Bellefqih S, Elmajjaoui S, Aarab J, Khalil J, Afif M, Lachgar A *et al.* Hypofractionated regional nodal irradiation for women with node-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Mar 1;97(3):563-570.
- [BENVENISTE2016] Benveniste AP, Dryden MJ, Bedrosian I, Morrow PK, Bassett RL Jr, Yang W. Surveillance of women with a personal history of breast cancer by tumour subtype. *Clin Radiol*. 2017 Mar;72(3):266.e1-266.e6.
- [BERGER2020] Berger JM, Longhitano Y, Zanza C, Sener SF. Factors affecting the incidence of chronic pain following breast cancer surgery: Preoperative history, anesthetic management, and surgical technique. *J Surg Oncol*. 2020 Dec;122(7):1307-1314.
- [BOEKEL2014] Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, Rutgers EJ, Versteegh MI, Visser O *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality after treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Aug 15;106(8):dju156.
- [BORTSOV2018] Bortsov AV, Devor M, Kaunisto MA, Kalso E, Brufsky A, Kehlet H *et al.* CACNG2 polymorphisms associate with chronic pain after mastectomy. *Pain*. 2019 Mar;160(3):561-568.
- [BOURGIER2015] Bourcier C, Kerns S, Gourgou S, Lemanski C, Gutowski M, Fenoglietto P *et al.* Concurrent or sequential letrozole with adjuvant breast radiotherapy: final results of the CO-HO-RT phase II randomized trial. *Ann Oncol*. 2016 Mar;27(3):474-80.
- [BUIST2013] Buist DS, Bosco JL, Silliman RA, Gold HT, Field T, Yood MU *et al.* Long-term surveillance mammography and mortality in older women with a history of early stage invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Nov;142(1):153-63.
- [CHANG2014] Chang HT, Hu C, Chiu YL, Peng NJ, Liu RS. Role of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in the post-therapy surveillance of breast cancer. *PLoS One*. 2014 Dec 17;9(12):e115127.
- [CHANG2017] Chang JS, Ko BK, Bae JW, Yu JH, Park MH, Jung Y *et al.* Radiation-related heart disease after breast cancer radiation therapy in Korean women. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Nov;166(1):249-257.
- [CHAPMAN2020] Chapman MC, Hayward JH, Woodard GA, Joe BN, Lee AY. The Role of Breast MRI in Detecting Asymptomatic Recurrence After Therapeutic Mastectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Jul;215(1):254-261.
- [CHENG2000] Cheng SH, Tsou MH, Liu MC, Jian JJ, Cheng JC, Leu SY *et al.* Unique features of breast cancer in Taiwan. *Breast Cancer Res Treat*. 2000 Oct;63(3):213-23.

- [CHIANG2019] Chiang DL, Rice DA, Helsby NA, Somogyi AA, Kluger MT. The prevalence, impact, and risk factors for persistent pain after breast cancer surgery in a new zealand population. *Pain Med.* 2019 Sep 1;20(9):1803-1814.
- [CHITAPANARUX2019] Chitapanarux I, Nobnop W, Tippanya D, Sripan P, Chakrabandhu S, Klunklin P *et al.* Clinical outcomes and dosimetric study of hypofractionated Helical TomoTherapy in breast cancer patients. *PLoS One.* 2019 Jan 31;14(1):e0211578.
- [CHITAPANARUX2019b] Chitapanarux I, Klunklin P, Pinitpatcharalert A, Sripan P, Tharavichitkul E *et al.* Conventional versus hypofractionated postmastectomy radiotherapy: a report on long-term outcomes and late toxicity. *Radiat Oncol.* 2019 Oct 14;14(1):175.
- [CHO2017] Cho N, Han W, Han BK, Bae MS, Ko ES, Nam SJ *et al.* Breast cancer screening with mammography plus ultrasonography or magnetic resonance imaging in women 50 years or younger at diagnosis and treated with breast conservation therapy. *JAMA Oncol.* 2017 Nov 1;3(11):1495-1502.
- [CHO2020] Cho E, Lee JH, Park EH, Byun KD. Ultrasound surveillance on detection of nonpalpable supraclavicular recurrence after breast cancer surgery. *Med Ultrason.* 2020 May 11;22(2):171-177.
- [CHOI2017] Choi BH, Choi N, Kim MY, Yang JH, Yoo YB, Jung HK. Usefulness of abbreviated breast MRI screening for women with a history of breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jan;167(2):495-502.
- [CHOPRA2014] Chopra I, Chopra A. Follow-up care for breast cancer survivors: improving patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014 Aug 30;5:71-85.
- [CUTULI2010] Cutuli B, de Lafontan B., Lemanski C. Effets secondaires des traitements locorégionaux. Effets secondaires de la maladie et des traitements après un cancer. 2010. 32^{ème} journée de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010.
- [DAHBI2019] Dahbi Z, Sbail A, Mezouar L. Fonction thyroïdienne après une radiothérapie adjuvante hypofractionnée pour un cancer du sein localisé. *Cancer Radiother.* 2019 Feb;23(1):34-37.
- [DARBY2013] Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D *et al.* Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013 Mar 14;368(11):987-98.
- [DEHAAS2020] Haas CB, Nekhlyudov L, Lee JM, Javid SH, Bush M, Johnson D *et al.* Surveillance for second breast cancer events in women with a personal history of breast cancer using breast MRI: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jun;181(2):255-268.
- [DEOLIVEIRA2015] De Oliveira GS Jr, Bialek JM, Turan A, McCarthy RJ, Sessler DI. Perioperative dexamethasone and the development of chronic postmastectomy pain: a single-center observational cohort study. *Reg Anesth Pain Med.* Sep-Oct 2015;40(5):539-44.
- [DESS2017] 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 Dec 1;99(5):1146-1153.
- [FALSTIEJENSEN2020] Falstie-Jensen AM, Esen BO, Kjærsgaard A, Lorenzen EL, Jensen JD, Reinertsen KV *et al.* Incidence of hypothyroidism after treatment for breast cancer-a Danish matched cohort study. *Breast Cancer Res.* 2020 Oct 13;22(1):106.
- [FARRASROCA2016] Farras Roca JA, Dao TH, Lantieri L, Lepage C, Bosc R, Meyblum E *et al.* Ipsilateral breast cancer recurrence after Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP) flap reconstruction: Incidence and radiological presentation. *Diagn Interv Imaging.* 2016 Feb;97(2):203-9.
- [FREYVOGEL2014] Freyvogel M, Padia S, Larson K, Dietz J, Grobmyer S, O'Rourke C *et al.* Screening mammography following autologous breast reconstruction: an unnecessary effort. *Ann Surg Oncol.* 2014 Oct;21(10):3256-60.
- [GEURTZ2012] Geurts SM, de Vegt F, Siesling S, Flobbe K, Aben KK, van der Heiden-van der Loo M *et al.* Pattern of follow-up care and early relapse detection in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Dec;136(3):859-68.
- [GIULIANI2016] Giuliani O, Mancini S, Puliti D, Caranci N, Ravaioli A, Vattiato R *et al.* Patterns and determinants of receipt of follow-up mammography and/or clinical examination in a cohort of Italian breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Aug;158(3):543-51.
- [GOLAN2018] Golan O, Amitai Y, Barnea Y, Menes TS. Yield of surveillance magnetic resonance imaging after bilateral mastectomy and reconstruction: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Apr;174(2):463-468.
- [GONG2020] Gong Y, Tan Q, Qin Q, Wei C. Prevalence of postmastectomy pain syndrome and associated risk factors: A large single-institution cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2020 May;99(20):e19834.
- [GRELLIERADEDJOUA2017] Grellier Adedjouma N, Chevrier M, Fourquet A, Costa E, Xu H, Berger F *et al.* Long-term results of a highly performing conformal electron therapy technique for chest wall irradiation after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 May 1;98(1):206-214.

- [GROEN2016] Groen JW, Negenborn VL, Twisk DJWR, Rizopoulos D, Ket JCF, Smit JM *et al.* Autologous fat grafting in oncoplastic breast reconstruction: A systematic review on oncological and radiological safety, complications, volume retention and patient/surgeon satisfaction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016 Jun;69(6):742-764.
- [GUNIA2012] Gunia SR, Merrigan TL, Poulton TB, Mamounas EP. Evaluation of appropriate short-term mammographic surveillance in patients who undergo breast-conserving Surgery (BCS). *Ann Surg Oncol.* 2012 Oct;19(10):3139-43.
- [HAVILAND2013] Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ *et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1086-1094.
- [HILBERS2012] Hilbers FS, Boekel NB, van den Broek AJ, van Hien R, Cornelissen S, Aleman BM *et al.* Genetic variants in TGF β -1 and PAI-1 as possible risk factors for cardiovascular disease after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol.* 2012 Jan;102(1):115-21.
- [HOJO2015] Hojo T, Masuda N, Mizutani T, Shibata T, Kinoshita T, Tamura K *et al.* Intensive vs. Standard Post-Operative Surveillance in High-Risk Breast Cancer Patients (INSPIRE): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1204. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 Oct;45(10):983-6.
- [HOUSAMI2011] Houssami N, Abraham LA, Miglioretti DL, Sickles EA, Kerlikowske K, Buist DS *et al.* Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. *JAMA.* 2011 Feb 23;305(8):790-9.
- [JAMES2018] James M, Swadi S, Yi M, Johansson L, Robinson, Dixit A. Ischaemic heart disease following conventional and hypofractionated radiation treatment in a contemporary breast cancer series. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018 Jun;62(3):425-431.
- [JUNG2014] Jung NY, Yoo IR, Kang BJ, Kim SH, Chae BJ, Seo YY. Clinical significance of FDG-PET/CT at the postoperative surveillance in the breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2016 Jan;23(1):141-148.
- [KABIR2016] Kabir SA, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Mansell J, Mallon E, Doughty JC *et al.* Six-year follow-up of patients treated with oncoplastic reduction mammoplasty: a cohort study. *Int J Surg.* 2016 Feb;26:38-42.
- [KANG2020] Kang C, Cho AR, Kim KH, Lee EA, Lee HJ, Kwon JY *et al.* Effects of intraoperative low-dose ketamine on persistent postsurgical pain after breast cancer surgery: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Pain Physician.* 2020 Jan;23(1):37-47.
- [KANYILMAZ2017] Kanyilmaz G, Aktan M, Koc M, Demir H, Saltuk Demir L. Radiation-induced hypothyroidism in patients with breast cancer: a retrospective analysis of 243 cases. *Med Dosim.* 2017 Autumn;42(3):190-196.
- [KARMAKAR2014] Karmakar MK, Samy W, Li JW, Lee A, Chan WC, Chen PP *et al.* Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy. *Reg Anesth Pain Med.* Jul-Aug 2014;39(4):289-98. *Pain Pract.* 2018 Mar;18(3):350-359.
- [KENDALL2018] Kendall MC, McCarthy RJ, Panaro S, Goodwin E, Bialek JM, Nader A. The effect of intraoperative systemic lidocaine on postoperative persistent pain using initiative on methods, measurement, and pain assessment in clinical trials criteria assessment following breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Pract.* 2018 Mar;18(3):350-359.
- [KILLANDER2014] Killander F, Anderson H, Kjellén E, Malmström P. Increased cardio and cerebrovascular mortality in breast cancer patients treated with postmastectomy radiotherapy--25 year follow-up of a randomised trial from the South Sweden Breast Cancer Group. *Eur J Cancer.* 2014 Sep;50(13):2201-10.
- [KILLANDER2020] Killander F, Wieslander E, Karlsson P, Holmberg E, Lundstedt D, Holmberg L, *et al.* No increased cardiac mortality or morbidity of radiation therapy in breast cancer patients after breast-conserving surgery: 20-year follow-up of the randomized sweBCGRT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Jul 15;107(4):701-709.
- [KIM2010] Kim HJ, Kwak JY, Choi JW, Bae JH, Shin KM, Lee HJ *et al.* Impact of US surveillance on detection of clinically occult locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010 Oct;17(10):2670-6.
- [KIM2011] Kim SJ, Moon WK, Cho N, Chang JM. The detection of recurrent breast cancer in patients with a history of breast cancer surgery: comparison of clinical breast examination, mammography and ultrasonography. *Acta Radiol.* 2011 Feb 1;52(1):15-20.
- [KIM2017] Kim EJ, Kang BJ, Kim SH, Youn IK, Baek JE, Lee HS. Diagnostic performance of and breast tissue changes at early breast mr imaging surveillance in women after breast conservation therapy. *Radiology.* 2017 Sep;284(3):656-666.
- [KIM2017a] Kim MH, Lee KY, Park S, Kim SI, Park HS, Yoo YC. Effects of systemic lidocaine versus magnesium administration on postoperative functional recovery and chronic pain in patients undergoing breast cancer surgery: A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical trial. *PLoS One.* 2017 Mar 2;12(3):e0173026.

- [KIM2020] Kim SY, Cho N, Kim SY, Choi Y, Kim ES, Ha SM *et al.* Supplemental breast us screening in women with a personal history of breast cancer: a matched cohort study. *Radiology*. 2020 Apr;295(1):54-63.
- [KWON2018] Kwon BR, Chang JM, Lee J, Shin SU, Lee SH, Cho N *et al.* Detection of axillary lymph node recurrence in patients with personal history of breast cancer treated with sentinel lymph node biopsy (SLNB): results of postoperative combined ultrasound and mammography screening over five consecutive years. *Acta Radiol*. 2019 Jul;60(7):852-858.
- [KWON2020] Kwon MR, Ko EY, Han BK, Ko ES, Choi JS, Park KW. Diagnostic performance of abbreviated breast MRI for screening of women with previously treated breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Apr;99(16):e19676.
- [LANGER2005] Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D *et al.* Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg*. 2005 Jan;241(1):152-8.
- [LEE2013] Lee JH, Kim EK, Oh JY, Kwon HC, Kim SH, Kim DC *et al.* US screening for detection of nonpalpable locoregional recurrence after mastectomy. *Eur J Radiol*. 2013 Mar;82(3):485-9.
- [LIN2019] Lin X, An X, Xiang H, Pei X, Li A, Tang G. Ultrasound imaging for detecting metastasis to level ii and iii axillary lymph nodes after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer. *J Ultrasound Med*. 2019 Nov;38(11):2925-2934.
- [LIU2017] Liu YQ, Dong JN, Meng QX, Sun P, Zhang J. Ultrasound for postoperative surveillance after mastectomy in patients with breast cancer: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(52):e9244.
- [LIU2019] Liu H, Hua Y, Peng W, Zhang X. Surveillance Magnetic Resonance Imaging in Detecting the Second Breast Cancer in Women With a Personal History of Breast Cancer. *J Comput Assist Tomogr*. Nov/Dec 2019;43(6):937-942.
- [LOWRY2018] Lowry KP, Braunstein LZ, Economopoulos KP, Salama L, Lehman CD, Gazelle GS *et al.* Predictors of surveillance mammography outcomes in women with a personal history of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Aug;171(1):209-215.
- [LU2009] Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van de Velde JC, De Bock GH. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Apr;114(3):403-12.
- [LU2011] Lu W, de Bock GH, Schaapveld M, Baas PC, Wiggers T, Jansen L. The value of routine physical examination in the follow up of women with a history of early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2011 Mar;47(5):676-82.
- [MASSIMINO2016] Massimino KP, Jochelson MS, Burgan IE, Stempel M, Morrow M. How beneficial is follow-up mammography in elderly breast cancer survivors? *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(11):3518-3523.
- [MATZINGER2010] Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, Van Den Bogaert W *et al.* Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). *Acta Oncol*. 2010;49(1):24-34.
- [MCCOWAT2018] McCowat M, Fleming L, Vibholm J, Dixon D. The psychological predictors of acute and chronic pain in women following breast cancer surgery: a systematic review. *Clin J Pain*. 2019 Mar;35(3):261-271.
- [MENG2020] Meng J, Huang W, Mei X, Yu X, Pan Z, Ma J *et al.* Adjuvant breast inversely planned intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for early stage breast cancer : Results from a phase II trial. *Strahlenther Onkol*. 2020 Sep;196(9):764-770.
- [MOREL2018] Morel V, Joly D, Villatte C, Pereira B, Pickering G. Preventive effect of oral magnesium in postmastectomy pain: protocol for a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2018 Oct 4;8(9):e017986.
- [NAM2020] Nam SY, Ahn SJ, Jang YR, Chun YS, Park HK, Choi SJ *et al.* Diagnostic accuracy of non-contrast abdominopelvic computed tomography scans in follow-up of breast cancer patients. *Br J Radiol*. 2021 Feb 1;94(1118):20201087.
- [NESRINE2017] Mejri N, Benna M, El Benna H, Soumaya L, Afrit M, Zouari B *et al.* First site of recurrence after breast cancer adjuvant treatment in the era of multimodality therapy: which imaging for which patient during follow-up? *Breast Dis*. 2018;37(3):123-132.
- [OH2014] Oh JK, Chung YA, Kim YS, Jeon HM, Kim SH, Park YH *et al.* Value of F-18 FDG PET/CT in detection and prognostication of isolated extra-axillary lymph node recurrences in postoperative breast cancer. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(1):1173-84.
- [OHSUMI2011] Ohsumi S, Inoue T, Kiyoto S, Hara F, Takahashi M, Takabatake D *et al.* Detection of isolated ipsilateral regional lymph node recurrences by F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-CT in follow-up of postoperative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Nov;130(1):267-72.
- [PARK2019] Park KW, Han SB, Han BK, Ko ES, Choi JS, Rhee SJ *et al.* MRI surveillance for women with a personal history of breast cancer: comparison between abbreviated and full diagnostic protocol. *Br J Radiol*. 2020 Feb 1;93(1106):20190733.

- [PEREIRA2017] Pereira S, Fontes F, Sonin T, Dias T, Fragoso M, Castro-Lopes J *et al.* Neuropathic pain after breast cancer treatment: characterization and risk factors. *J Pain Symptom Manage.* 2017 Dec;54(6):877-888.
- [PLATANIOTIS2009] Plataniotis GA, Theofanopoulou MA, Sotiriadou K, Kyrgias G. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer patients treated by breast-conserving surgery: short-term morbidity and preliminary results. *Breast Cancer.* 2010;17(1):42-7.
- [REYAD2018] Reyad RM, Omran AF, Abbas DN, Kamel MA, Shaker EH, Tharwat J *et al.* The possible preventive role of pregabalin in postmastectomy pain syndrome: a double-blinded randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2019 Jan;57(1):1-9.
- [RIETJENS2014] Rietjens M, Villa G, Toesca A, Rizzo S, Raimondi S, Rossetto F *et al.* Appropriate use of magnetic resonance imaging and ultrasound to detect early silicone gel breast implant rupture in postmastectomy reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Jul;134(1):13e-20e.
- [ROTH2018] Roth RS, Qi J, Hamill JB, Kim HM, Ballard TN, Pusic AL *et al.* Is chronic postsurgical pain surgery-induced? A study of persistent postoperative pain following breast reconstruction. *Breast.* 2018 Feb;37:119-125.
- [SARDAR2016] Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairooz R, Bangalore S *et al.* Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017 Feb;40(2):73-81.
- [SHELBY2012] Shelby RA, Scipio CD, Somers TJ, Soo MS, Weinfurt KP, Keefe FJ. Prospective study of factors predicting adherence to surveillance mammography in women treated for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Mar 10;30(8):813-9.
- [SIA2016] Sia J, Moodie K, Bressel M, Lau E, Gyorki D, Skandarajah A *et al.* A prospective study comparing digital breast tomosynthesis with digital mammography in surveillance after breast cancer treatment. *Eur J Cancer.* 2016 Jul;61:122-7.
- [SIM2012] Sim YT, Litherland JC. The use of imaging in patients post breast reconstruction. *Clin Radiol.* 2012 Feb;67(2):128-33.
- [SONG2017] Song SE, Cho N, Chang JM, Chu AJ, Yi A, Moon WK. Diagnostic performances of supplemental breast ultrasound screening in women with personal history of breast cancer. *Acta Radiol.* 2018 May;59(5):533-539.
- [SPIVEY2018] Spivey TL, Gutowski ED, Zinboonyahgoon N, King TA, Dominici L, Edwards RR *et al.* Chronic pain after breast surgery: a prospective, observational study. *Ann Surg Oncol.* 2018 Oct;25(10):2917-2924.
- [SPRONK2018] Spronk I, Schellevis FG, Burgers JS, de Bock GH, Korevaar JC. Incidence of isolated local breast cancer recurrence and contralateral breast cancer: A systematic review. *Breast.* 2018 Jun;39:70-79.
- [SRIDHARAN2016] Radhika S, Hartini B, Norlia A, Suria-Hayati MP, Zulfiqar MA. The follow-up of post-mastectomy patients: Should the ipsilateral side be assessed with both mammogram and ultrasound? *Med J Malaysia.* 2016 Oct;71(5):282-287.
- [STEYAERT2016] Steyaert A, Forget P, Dubois V, Lavand'homme P, De Kock M. Does the perioperative analgesic/anesthetic regimen influence the prevalence of long-term chronic pain after mastectomy? *J Clin Anesth.* 2016 Sep;33:20-5.
- [SUH2013] Suh YJ, Kim MJ, Kim EK, Moon HJ, Kim SI, Park BW. Value of ultrasound for postoperative surveillance of asian patients with history of breast cancer surgery: a single-center study. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(11):3461-8.
- [TAN2012] Tan AS, Moldovan-Johnson M, Gray SW, Hornik RC, Armstrong K. An analysis of the association between cancer-related information seeking and adherence to breast cancer surveillance procedures. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Jan;22(1):167-74.
- [TAN2016] Tan CH, Chao TT, Liu JC, Lin CH, Huang YS, Chang CM *et al.* Breast cancer therapy and age difference in cardiovascular disease risks: A population-based cohort study in Taiwan. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Feb;55(1):98-103.
- [TAYLOR2017] Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J *et al.* Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol.* 2017 May 20; 35(15): 1641-1649.
- [TERKAWI2015] Terkawi AS, Tsang S, Sessler DI, Terkawi RS, Nunemaker MS, Durieux ME *et al.* Improving analgesic efficacy and safety of thoracic paravertebral block for breast surgery: a mixed-effects meta-analysis. *Pain Physician.* Sep-Oct 2015;18(5):E757-80.
- [TOVANABUTRA2020] Tovanabutra C, Katanyoo K, Uber P, Chomprasert K, Sukauichai S. Comparison of treatment outcome between hypofractionated radiotherapy and conventional radiotherapy in postmastectomy breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020 Jan 1;21(1):119-125.
- [TSAI2013] Tsai WC, Lin CK, Wei HK, Yu BL, Hung CF, Cheng SH *et al.* Sonographic elastography improves the sensitivity and specificity of axilla sampling in breast cancer: a prospective study. *Ultrasound Med Biol.* 2013 Jun;39(6):941-9.

[TSAI2016] Tsai WC, Wei HK, Hung CF, Kwang-Jane Lin C, Hung-Chun Cheng S, Chen CM *et al.* Better overall survival for breast cancer patients by adding breast ultrasound to follow-up examinations for early detection of locoregional recurrence-a survival impact study. *Ultrasound Med Biol.* 2016 Sep;42(9):2058-64.

[VAIDAYA2014] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M *et al.* Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014 Feb 15;383(9917):603-13.

[VANDENBOGAARD2017] Van den Bogaard VA, Ta BD, Van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AM *et al.* Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol.* 2017 Apr 10;35(11):1171-1178.

[VANDERPLOEG2008] Van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdés Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Dec;34(12):1277-84.

[VANDERSANGEN2013] Van der Sangen MJ, Scheepers SW, Poortmans PM, Luiten EJ, Nieuwenhuijzen GA, Voogd AC. Detection of local recurrence following breast-conserving treatment in young women with early breast cancer: Optimization of long-term follow-up strategies. *Breast.* 2013 Jun;22(3):351-6.

[VASILJEVIC2018] Vasiljevic D, Arnold C, Neuman D, Fink K, Popovscaia M, Kvitsaridze I *et al.* Occurrence of pneumonitis following radiotherapy of breast cancer - A prospective study. *Strahlenther Onkol.* 2018 Jun;194(6):520-532.

[VRIELING2021] Vrieling C, Assele SY, Moser L, Sauvé N, Litière S, Fourquet A *et al.* The impact of isolated local recurrence on long-term outcome in early-breast cancer patients after breast-conserving therapy. *Eur J Cancer.* 2021 Sep;155:28-37.

[WANG2016] Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, Romerosa B, Kwon HY, Kaushal A *et al.* Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ.* 2016 Oct 4;188(14):E352-E361.

[WANG2017] Wang Q, Jie W, Liang Z, Wu H, Cheng J. Postmastectomy intensity modulation radiated therapy of chest wall and regional nodes: Retrospective analysis of the performance and complications up for 5 years. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(39):e7956.

[WANG2018] Wang K, Yee C, Tam S, Drost L, Chan S, Zaki P *et al.* Prevalence of pain in patients with breast cancer post-treatment: A systematic review. *Breast.* 2018 Dec;42:113-127.

[WENNSTIG2019] Wennstig AK, Garmo H, Isacson U, Gagliardi G, Rintelä N, Lagerqvist B *et al.* The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors. *Radiat Oncol.* 2019 Mar 7;14(1):40.

[WENNSTIG2020] Wennstig AK, Wadsten C, Garmo H, Fredriksson I, Blomqvist C *et al.* Long-term risk of ischemic heart disease after adjuvant radiotherapy in breast cancer: results from a large populationbased cohort. *Breast Cancer Res.* 2020 Jan 22;22(1):10.

[WIRTZ2014] Wirtz HS, Boudreau DM, Gralow JR, Barlow WE, Gray S, Bowles EJ. Factors associated with long-term adherence to annual surveillance mammography among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Feb;143(3):541-50.

[WOJCINSKI2011] Wojcinski S, Farrokhi A, Hille U, Hirschauer E, Schmidt W, Hillemanns P *et al.* Optimizing breast cancer follow-up: diagnostic value and costs of additional routine breast ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2011 Feb;37(2):198-206.

[WU2017] Wu SP, Tam M, Mailhot Vega R, Perez CA, Gerber NK. Effect of breast irradiation on cardiac disease in women enrolled in bcirg-001 at 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov 1;99(3):541-548.

[XIAO2016] Xiao Y, Wang L, Jiang X, She W, He L, Hu G. Diagnostic efficacy of 18F-FDG-PET or PET/CT in breast cancer with

[YEOM2019] Yeom YK, Chae EY, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Choi WJ. Screening mammography for second breast cancers in women with history of early-stage breast cancer: factors and causes associated with non-detection. *BMC Med Imaging.* 2019 Jan 5;19(1):2.

[YOU2018] You JK, Song MK, Kim MJ, Kim EK, Moon HJ, Youk JH *et al.* Can Biannual Ultrasound Surveillance Detect Smaller Second Cancers or Detect Cancers Earlier in Patients with Breast Cancer History? *Ultrasound Med Biol.* 2018 Jul;44(7):1355-1363.

CHAPITRE 6 : TRAITEMENT DE LA RÉCURRENCE LOCALE ET/OU RÉGIONALE

INTRODUCTION

Une récurrence locorégionale ou controlatérale peut survenir au niveau du tissu mammaire résiduel (ipsilatéral ou controlatéral), au niveau de la cicatrice sur la paroi thoracique après mastectomie initiale et/ou au niveau des ganglions lymphatiques régionaux (ipsilatéraux ou controlatéraux).

QUESTIONS TRAITÉES DANS CE CHAPITRE

Question 30 Quelle est la place de l'imagerie dans le bilan d'extension locorégionale et à distance de la récurrence ?

Question 31 Quelle gestion du creux axillaire recommander ?

Questions 32 et 33 Quel est le traitement chirurgical mammaire (mastectomie de rattrapage et 2^{ème} traitement conservateur) et quelle est la place de la radiothérapie dans le cas de la récurrence ?

SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

1. QUESTION 30

1.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed, sur la période comprise entre le 01 janvier 2010 et le 3 mai 2021 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. La recherche sur la surveillance de complications a été faite à partir de l'équation de recherche ci-dessous :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[ti]) OR "breast neoplasms"[Mesh]) AND (management[tiab] OR assessment*[tiab] OR examination[tiab] OR exploration[tiab]) AND (recurren*[ti] OR recidiv*[ti] OR Recurrence[Mesh] OR relapse[ti] OR second*[ti] OR metasta*[ti]) AND (imaging[tiab] OR MRI[tiab] OR mammography[tiab] OR ultrasonography[tiab] OR echography[tiab] OR ultrasound[tiab] OR tomosynthesis[tiab] OR PET[tiab] OR tomography[tiab]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2010/01/01"[PDat] : "2021/05/03"[PDat]) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Cohort studies"[mesh])

1.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par chirurgie (mastectomie ou chirurgie conservatrice, suivie ou non de reconstruction mammaire), radiothérapie, et ayant une récurrence suspectée ou avérée (effectif ≥ 50)
- Interventions : examens d'imagerie (mammographie, échographie, IRM, TEP-TDM, TEP, TDM, scintigraphie osseuse)

- Types d'études retenues : revues systématiques, méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études observationnelles, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : performances des techniques d'imagerie (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, nombre de lésions détectées), taux de modification de stratégie thérapeutique

1.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 286 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 6 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. Par ailleurs, 3 références bibliographiques supplémentaires issues des résultats de recherche d'autres questions cliniques (Q29) ainsi que 2 références bibliographiques connues du groupe du travail ont été ajoutées.

La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces 10 références.

2. QUESTION 31

2.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Pubmed®, sur la période comprise entre le 15 mai 2009 et le 19 avril 2021, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. La recherche a été basée sur l'équation de recherche suivante :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[MeSH] AND (sentinel node biopsy[tiab] OR axillary sentinel lymph node biopsy OR sentinel lymph node biopsy[tiab] OR second OR reoperative [tiab] OR re-mapping[tiab] OR lymph node dissection[tiab] OR Lymph Node Excision* [MeSH] OR axillary surgery[tiab]) AND ((recurren*[ti] OR recidiv*[ti] OR reappearance[ti]) AND (locoregional[tiab] OR local-regional[tiab] OR local[tiab] OR regional[tiab] OR ipsilateral[tiab] OR contralateral[tiab] OR "chest wall recurrence" [tiab])) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "cohort Studies"[Mesh]) AND (English[lang] OR French[lang]) NOT (("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative*[tiab] OR unresectable*[tiab] OR inoperable*[tiab]) OR ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) OR metastas*[ti]) AND ("2009/05/15"[PDat] : "2021/04/19"[PDat])

2.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'une récurrence locale et/ou régionale du cancer du sein et dont le cancer primitif a été initialement traité chirurgicalement (effectif > 50)
- Interventions : mastectomie et/ou chirurgie conservatrice du sein pour traiter la tumeur primitive, procédure du ganglion sentinelle et/ou curage axillaire initial et en situation de récurrence
- Types d'études retenus : revues systématiques et méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études prospectives, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : impact des chirurgies mammaire et axillaire initiales sur la détection du ganglion sentinelle en situation de récurrence, taux de détection du ganglion sentinelle en situation de récurrence en fonction de la chirurgie mammaire et/ou axillaire initiales, taux de réussite de la biopsie du ganglion sentinelle en situation de récurrence en fonction de la chirurgie mammaire et/ou axillaire initiales, occurrence du drainage aberrant en situation de récurrence en fonction de la chirurgie mammaire et/ou axillaire initiales, taux de faux négatifs, résultats pathologiques, impact sur la décision thérapeutique, impact de la radiothérapie adjuvante sur le drainage lymphatique

2.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 143 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 18 références ont été retenues. À la lecture du texte intégral, 10 références ont été incluses car elles répondaient aux critères de sélection. 2 références bibliographiques complémentaires ont été ajoutées par le groupe de travail. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 12 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

3. QUESTION 32

3.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Pubmed®, sur la période comprise entre le 15 mai 2009 et le 19 novembre 2020 pour le volet sur le traitement chirurgical, et sur la période du 15 mai 2009 au 19 février 2021 pour le volet sur la place de la radiothérapie, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. La recherche a été basée sur 2 équations de recherche présentées ci-dessous :

Traitement chirurgical de la récurrence - De la période du 15 mai 2009 au 19 novembre 2020 :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[MeSH]) AND ("conservative treatment"[tiab] OR "breast conserving"[tiab] OR "breast conservation"[tiab] OR "conservative surgery"[tiab] OR BCT[ti] OR "conserving surgery"[tiab] OR quadrantectomy[ti] OR tumorectomy[ti] OR tumourectomy[ti] OR lumpectomy[ti] OR mastectomy [ti] OR treatment[ti] OR therapeutic[ti] OR mastectomy[Mesh]) AND ((recurren*[ti] OR recidiv*[ti] OR reappearance[ti]) AND (locoregional[tiab] OR local-regional[tiab] OR local[tiab] OR regional[tiab] OR ipsilateral[tiab] OR contralateral[tiab] OR "chest wall recurrence" [tiab])) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "cohort Studies"[Mesh]) AND (English[lang] OR French[lang]) NOT (("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative*[tiab] OR unresectable*[tiab] OR inoperable*[tiab]) OR ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) OR metastas*[ti]) AND ("2009/05/15"[PDat] : "2020/11/19"[PDat])

Place de la radiothérapie en situation de récurrence - De la période du 15 mai 2009 au 19 février 2021 :

((cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND breast[tiab]) OR "breast neoplasms"[MeSH]) AND (radiotherapy[tiab] OR radio-therapy[tiab] OR irradiation[tiab] OR radiation[tiab] OR "partial breast irradiation"[tiab] OR brachytherapy[tiab] OR "intraoperative radiotherapy"[tiab] OR "external beam therapy"[tiab] OR "interstitial brachytherapy"[tiab]) AND ((recurren*[ti] OR recidiv*[ti] OR reappearance[ti]) AND (locoregional[tiab] OR local-regional[tiab] OR local[tiab] OR regional[tiab] OR ipsilateral[tiab] OR contralateral[tiab] OR "chest wall recurrence" [tiab])) AND (Clinical Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Comparative Study[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review [pt] OR Systematic Review[pt] OR "cohort Studies"[Mesh]) AND (English[lang] OR French[lang]) NOT (("inflammatory breast cancer"[tiab] OR palliative*[tiab] OR unresectable*[tiab] OR inoperable*[tiab]) OR ("in situ"[ti] OR "insitu"[ti] OR "non-invasive"[ti]) OR metastas*[ti]) AND ("2009/05/15"[PDat] : "2021/02/19"[PDat])

3.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'une récurrence locale et/ou régionale du cancer du sein (effectif > 50 sauf pour les études traitant spécifiquement de la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire, sans seuil)

- Interventions : mastectomie ou traitement conservateur, résection des nodules/de la paroi thoracique, traitement chirurgical de la récurrence associé ou non à la radiothérapie
- Types d'études retenus : revues systématiques et méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études prospectives, études rétrospectives
- Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans maladie et sans maladie à distance, contrôle local, incidence/taux de seconde récurrence, mortalité, facteurs de risque, complications, résultats esthétiques, qualité de vie

3.3. Résultats de la sélection bibliographique

Pour la première équation, parmi les 337 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 35 références ont été retenues. À la lecture du texte intégral, 10 références bibliographiques ont été incluses car elles répondaient aux critères de sélection. Par ailleurs, deux autres références ayant un nombre de patientes incluses faible (n =18 et 21) ont été ajoutées dans l'argumentaire faute de données disponibles. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 12 références.

Pour la deuxième équation, parmi les 240 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 14 références ont été retenues. À la lecture du texte intégral, 9 références ont été incluses car elles répondaient aux critères de sélection.

Trois références sélectionnées étaient communes aux deux équations de recherche bibliographiques. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de 18 références.

QUESTION 30 : QUELLE EST LA PLACE DE L'IMAGERIE DANS LE BILAN D'EXTENSION LOCOREGIONALE ET A DISTANCE DE LA RECURRE ?

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Risque de récurrence avec métastases à distance d'emblée	1	[VRIELING2021]
Comparaison des performances de différentes techniques d'imagerie	4	[AUKEMA2010] [COCHET2014] [HILDEBRANDT2016] [PENNANT2010]
Performances de la TEP-TDM	5	[CHANG2014] [CORSO2020] [EVANGELISTA2011] [MANOHAR2012] [XIAO2016]
Performances de la scintigraphie osseuse	1	[KIM2015]

2. SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

2.1. En préambule

Après un premier cancer du sein traité, un bilan d'extension est envisagé en cas de récurrence avérée. Cependant une partie des articles de cet argumentaire a inclus des patientes ayant indifféremment une récurrence suspectée ou avérée sans distinction des résultats selon ce critère. La suspicion de récurrence se basait sur les résultats des examens d'imagerie de surveillance locorégionale (cf Q29), la présence de symptômes, ou encore l'élévation de marqueurs tumoraux.

Le groupe de travail rappelle qu'un référentiel sur la TEP a été publié en 2018 et incluait notamment une partie sur le diagnostic de la récurrence et le bilan d'une récurrence du cancer du sein (cf Annexe).

2.2. Risque de récurrence avec métastases à distance d'emblée

Une étude a compilé les données de suivi à long terme des essais 22881/10882 et 22922/10925 de l'EORTC, respectivement sur le boost et sur l'irradiation ganglionnaire :

- l'essai 22881/10882 a inclus 5 318 patientes atteintes de tumeur T1-2 N0-1 M0 traitées par chirurgie conservatrice, curage axillaire et radiothérapie mammaire totale selon le schéma 50 Gy/25 fractions, et randomisées pour recevoir ou non une surimpression séquentielle du lit tumoral de 16 Gy/8 fractions. Les patientes ont été suivies avec une médiane de 17,2 ans ;
- L'essai 22922/10925 a comparé les bénéfices de l'irradiation ganglionnaire (chaîne mammaire interne et sus-claviculaire) en complément de l'irradiation mammaire ou pariétale, chez 4 004 patientes atteintes d'une tumeur pT1 (60,1 %), pT2 (35,7 %) pT3 (3,5 %), pN0 (44,4 %), pN1a (43,1 %), pN2a (9,9 %) et pN3a (2,6 %), après chirurgie (mastectomie ou chirurgie conservatrice) et curage axillaire. Les patientes ont été suivies avec une médiane de 15,7 ans.

Dans cette analyse, seules les 8367 patientes ayant bénéficié de chirurgie conservatrice ont été incluses. Elles avaient un âge médian de 54,8 ans, étaient à 75,1% pT1 et à 69,0% pN0. Toutes ont bénéficié d'irradiation mammaire. D'après cette étude, le taux de récurrence avec métastases à distance d'emblée était de 15,6%, tandis que le taux de récurrence locale isolée était de 8,7%, celui de récurrence régionale isolée de 1,7%, et celui de second

cancer de 13,7%. 53,7% des patientes de la cohorte n'ont pas eu de récurrence et étaient en vie à l'issue de la période de suivi, tandis que 6,6% des patientes de la cohorte n'ont pas eu de récurrence mais sont décédées d'une autre cause que le cancer du sein durant la période de suivi. Par ailleurs, plusieurs facteurs augmentaient le risque de récurrence avec métastases à distance : une atteinte ganglionnaire initiale ie pN+ ($p < 0,001$), une taille de tumeur élevée ie pT2 ($p < 0,001$), une absence de traitement systémique ($p = 0,001$) [VRIELING2021] (NP2).

2.3. Etudes comparant les performances de différentes techniques d'imagerie

2.3.1. COMPARAISON DE LA TEP OU TEP-TDM AVEC LA TDM AVEC INJECTION, LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE ET/OU LA COMBINAISON DES DEUX, INDIFFEREMMENT CHEZ LES PATIENTES AYANT UNE RECURRE SUSPECTEE OU AVEREE (TABLEAU 44)

Une étude prospective danoise a inclus, entre 2011 et 2014, 100 patientes d'âge médian 60 ans à l'inclusion. 66 avaient une suspicion de métastases osseuses et 20 une récurrence locale (sans précision) avérée et un risque de métastases à distance. 14 patientes ont été incluses pour d'autres raisons diverses – non précisées. Les patientes ont dû passer une TEP-TDM au FDG, une TDM avec injection (zone du thorax et de la partie abdominale haute), et une scintigraphie osseuse corps entier, une seule fois sur une durée maximale de 14 jours. Pour chaque modalité d'imagerie, l'interprétation des résultats était réalisée sans avoir connaissance des résultats des autres modalités d'imagerie. Il est à noter que 86% des tumeurs initiales étaient invasives, 79% étaient OR+, 37% PR+, 13% HER2 amplifié. Par ailleurs, 59% des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice. Il s'était écoulé une médiane de 4 ans entre la chirurgie initiale et les examens d'imagerie. Au final, 22 patientes ont été diagnostiquées avec des métastases à distance dont 18 avec des métastases osseuses, et 19 patientes avec une récurrence locale seulement. Avec la TEP-TDM, il y a eu 7 cas de faux positifs mais 0 cas de faux négatifs, en comparaison avec 13 cas de faux positifs et 5 cas de faux négatifs pour la TDM avec injection, et 22 cas de faux positifs et 2 cas de faux négatifs pour la combinaison de la scintigraphie osseuse avec la TDM avec injection. En analysant selon le type de récurrence :

- pour la détection de récurrences locales (sans précision), la TEP-TDM a montré de meilleures sensibilité et spécificité que la TDM avec injection (respectivement 73% et 100% vs 37% et 90%), et l'AUC ROC de la TEP-TDM était significativement meilleure que celle la TDM avec injection (0,88 vs 0,59 ; $p < 0,001$) ;
- pour la détection de récurrence à distance (incluant les métastases osseuses), la TEP-TDM a montré une meilleure sensibilité et spécificité que la TDM avec injection et que la combinaison de celle-ci avec la scintigraphie osseuse (respectivement 100% et 91% vs 77% et 83% vs 91% et 72%), sans pour autant que la différence soit significative. En revanche l'AUC ROC de la TEP-TDM (0,99) était significativement meilleure que celle de la TDM avec injection (0,84, $p = 0,005$) et que celle de la combinaison de la TDM avec injection avec la scintigraphie osseuse (0,86, $p = 0,003$) ;
- pour la détection spécifiquement de métastases osseuses, la TEP-TDM a montré une meilleure sensibilité que la TDM avec injection, que la scintigraphie osseuse et que la combinaison des deux (respectivement 100% vs 61% vs 78% vs 83%), et une meilleure spécificité que la scintigraphie osseuse et que la combinaison de celle-ci avec la TDM avec injection – respectivement 98% vs 87% vs 85%), et une moins bonne spécificité que la TDM avec injection (respectivement 98% vs 99%), sans que les différences soient significatives. L'AUC ROC de la TEP-TDM (0,99) était meilleure que celle la TDM avec injection (0,82 ; $p = 0,003$), que celle de la scintigraphie osseuse (0,86 ; $p = 0,008$) et que la combinaison des deux (0,89 ; $p = 0,008$).

Il est à noter que le recrutement des patientes a dû être clos avant d'avoir atteint le nombre de 150 patientes initialement prévu, pouvant impacter l'atteinte de la significativité [HILDEBRANDT2016] (NP2).

Une méta-analyse a été conduite sur l'utilisation de la TEP ou de la TEP-TDM pour la détection de récurrence chez des patientes avec antécédent de cancer du sein et récurrence suspectée (sans précision si une récurrence locorégionale était avérée ou non dans le cas de métastases osseuses suspectées). Elle a inclus au total 28 études majoritairement rétrospectives publiées entre 1997 et 2009, avec un nombre de patientes variant de 10 à 290 (médiane à 45). Les caractéristiques des tumeurs initiales et des traitements n'étaient pas précisées. Selon cette méta-analyse :

- concernant la comparaison de la TEP-TDM avec la TEP : en considérant les 4 études avec comparaison directe, la TEP-TDM avait une sensibilité significativement meilleure que la TEP (96% vs 85% ; $p = 0,006$), et une spécificité non significativement différente de celle de la TEP (89% vs 82%, $p = 0,267$). En considérant les études non comparatives (5 sur la TEP-TDM et 25 sur la TEP), la sensibilité de la TEP-TDM était significativement meilleure que celle de la TEP (96% vs 90%, $p = 0,009$), et la spécificité non significativement différente de celle de la TEP (89% vs 86%, $p = 0,377$) ;
- concernant la comparaison de la TEP-TDM avec la TDM : en considérant les 4 études avec comparaison directe, la TEP-TDM avait une sensibilité significativement meilleure que la TDM (95% vs 80% ; $p = 0,015$) et une spécificité comparable à celle de la TDM (89% vs 77%, $p = 0,157$). En considérant les études non comparatives sur la TEP-TDM ($n=5$) et sur l'imagerie conventionnelle ($n = 11$, qui pouvait inclure la TDM, la scintigraphie osseuse, la radiographie, l'échographie, et rarement l'IRM, sans plus de précisions), la sensibilité de la TEP-TDM était significativement meilleure que celle de l'imagerie conventionnelle (95% vs 78%, $p < 0,0001$), et la spécificité comparable à celle de l'imagerie conventionnelle (89% vs 79%, $p = 0,063$) ;
- concernant la comparaison de la TEP ou TEP-TDM vs IRM : une seule étude comparative entre TEP-TDM et IRM a été menée et, sur 263 patientes, la TEP-TDM et l'IRM ne présentaient pas des sensibilités (91% vs 92%) et spécificités (90% vs 86%) significativement différentes. Concernant la comparaison de la TEP avec l'IRM, 3 études ont montré qu'elles ne présentaient pas des sensibilités et spécificités significativement différentes mais les résultats de ces 3 études n'ont pas été compilés pour cause d'hétérogénéité quant à l'utilisation de l'IRM [PENNANT2010] (NP3).

Tableau 44 : Comparaison des performances de la TEP-TDM avec celles de la TEP, de la TDM avec injection, de la scintigraphie osseuse et de la combinaison de la TDM avec la scintigraphie osseuse

Référence	Type d'étude	Type de récurrence	TEP-TDM		TEP		TDM avec injection		Scintigraphie osseuse		TDM avec injection + scintigraphie osseuse	
			Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp	Se	Spe	Se	Sp
[HILDEBRANDT2016] (NP2)	prospective	locale	73%	100%	-	-	37%	90%	-	-	-	-
[HILDEBRANDT2016] (NP2)	prospective	à distance	100%	91%	-	-	77%	83%	-	-	91%	72%
[HILDEBRANDT2016] (NP2)	prospective	métastases osseuses	100%	98%	-	-	61%	99%	78%	87%	83%	85%
[PENNANT2010]	méta-analyse (comparaison directe)	sans précision	95-96%	89%	85%	82%	80%	77%	-	-	-	-

AUC ROC : aire sous la courbe ROC Se : sensibilité ; Sp : spécificité

2.3.2. COMPARAISON DE LA TEP/TEP-TDM AVEC L'IMAGERIE CONVENTIONNELLE (TABLEAU 45)

2.3.2.1 Chez les patientes ayant une récurrence avérée

Une étude rétrospective a inclus 56 patientes, d'âge médian 48 ans au diagnostic initial et ayant une récurrence locorégionale avérée, et a comparé les résultats de leurs TEP-TDM au FDG effectuées entre 2006 et 2008 pour le bilan d'extension à distance à ceux de l'imagerie conventionnelle. Celle-ci consistait en une IRM de la paroi thoracique (21 patientes), une radiographie thoracique (32 patientes), une TDM thoracique (20 patientes), une échographie du foie (30 patientes) et/ou une scintigraphie osseuse (35 patientes), sans précision ni sur les combinaisons ni sur l'intervalle de temps entre ces modalités et réalisation de la TEP-TDM. L'indication de ces examens de bilan d'extension était la confirmation de récurrence locorégionale, le fait qu'une chirurgie semblait nécessaire et le besoin de visualiser le niveau d'extension et d'exclure une récurrence métastatique. 84% des tumeurs initiales étaient T1-2, et 48% étaient N0. Le traitement initial n'était pas précisé. Le délai médian entre le cancer initial et la récurrence était de 4 ans. Cette étude a montré que la TEP-TDM était positive au niveau de la récurrence locorégionale chez 53 patientes, et négative chez 3 patientes. Mis à part la récurrence locorégionale, la TEP-TDM a permis de détecter des lésions additionnelles chez 32 patientes, soit 57% des patientes incluses, avec 2

cas de faux positifs, et 1 cas de faux négatif. Les lésions étaient localisées au niveau du cou, du thorax, de l'abdomen et/ou de l'aire pelvienne et concernaient des ganglions lymphatiques, le squelette et/ou des organes. Ainsi, la sensibilité et la spécificité de la TEP-TDM pour la détection de métastases était respectivement de 97% et 92%. La VPP de la TEP-TDM pour la détection de métastases était de 94%. La TEP-TDM a détecté des métastases à distance chez deux fois plus de patientes que l'imagerie conventionnelle (41,1% vs 19,6% ; $p < 0,01$). Par ailleurs, la TEP-TDM a impacté la décision thérapeutique posée à l'issue de l'imagerie conventionnelle pour 27 patientes (48%), avec notamment l'initiation d'une chimiothérapie palliative chez 20 patientes [AUKEMA2010] (NP4).

2.3.2.2 Chez les patientes ayant une récurrence suspectée

La méta-analyse de Pennant *et al.* citée ci-dessus a également comparé les performances de la TEP avec l'imagerie conventionnelle, qui pouvait inclure la scintigraphie osseuse, la TDM, la radiographie, l'échographie, et rarement l'IRM. En considérant les 10 études avec comparaison directe, la TEP avait une sensibilité et une spécificité significativement meilleures que celles de l'imagerie conventionnelle (se : 89% vs 79%, $p = 0,005$; spe : 93% vs 83%, $p = 0,036$). En prenant en compte les études non comparatives et avec comparaison indirecte (25 sur la TEP et 11 sur l'imagerie conventionnelle), la TEP avait également significativement de meilleures sensibilité et spécificité (se : 91% vs 81%, $p = 0,005$; spe : 86% vs 73%, $p = 0,017$) [PENNANT2010] (NP3).

Une autre étude rétrospective a inclus 63 patients (dont 1 homme) avec antécédent de cancer du sein et a comparé leurs résultats de TEP-TDM au FDG avec ceux de l'imagerie conventionnelle, pouvant inclure une TDM thoracique ($n = 59$), une TDM abdomino-pelvienne ($n = 44$), une scintigraphie osseuse ($n = 30$) une IRM ($n = 7$), une radiographie du thorax ($n = 5$), une mammographie ou échographie mammaire ($n = 6$), sans précision des combinaisons. La TEP-TDM a été effectuée entre 2002 et 2008, sur des indications variées : suspicion de récurrence sur autres modalités d'imagerie ($n = 28$), suspicion clinique de récurrence ($n = 21$), élévation de marqueurs tumoraux ($n = 4$), restadification à l'issue du traitement ($n = 5$), surveillance de routine - donc *a priori* sans suspicion de récurrence chez ces patientes ($n = 5$). L'intervalle médian entre le diagnostic initial et la TEP-TDM était de 39 mois, et celui entre la TEP-TDM et la TDM de 25 jours. 78% des tumeurs initiales étaient T1-2, et 48% N0. Selon cette étude, avec *in fine* une récurrence avérée chez 67% des patientes ($n = 42$), la TEP-TDM avait de meilleures performances diagnostiques que l'imagerie conventionnelle (sans distinction par modalité d'imagerie), avec une sensibilité de 94% (vs 88% pour l'imagerie conventionnelle), une VPP de 95% (vs 70% ; $p = 0,003$) et une VPN de 86% (vs 54%, $p = 0,05$). Concernant spécifiquement la détection de récurrence locorégionale, les VPP de la TEP-TDM et de l'imagerie conventionnelle n'étaient pas statistiquement différentes (95% vs 80%, $p = 0,24$), et la VPN de la TEP-TDM était significativement meilleure que celle de l'imagerie conventionnelle (100% vs 77%, $p < 0,001$). Concernant la détection de récurrence à distance, la VPP de la TEP-TDM était significativement meilleure que celle de l'imagerie conventionnelle (97% vs 70%, $p = 0,002$), mais les VPN étaient comparables (90% vs 74%, $p = 0,24$). Par ailleurs, par rapport aux propositions thérapeutiques formulées sur la base de l'imagerie conventionnelle, la TEP-TDM a entraîné une modification thérapeutique majeure (changement du type de traitement, ou changement de but du traitement – par exemple de chirurgie à RT, ou de curative à palliatif) chez 48% des patientes et une modification thérapeutique mineure (changement du volume d'irradiation) chez 9% des patientes [COCHET2014] (NP4).

Tableau 45 : Comparaison des performances de la TEP-TDM au FDG avec celle de l'imagerie conventionnelle (IRM, radiographie thoracique, TDM thoracique, TDM abdomino-pelvienne, échographie du foie, scintigraphie osseuse, mammographie et/ou échographie mammaire)

Référence	Type d'étude	Type de récurrence	TEP/TEP-TDM				Imagerie conventionnelle			
			Se	Sp	VPP	VPN	Se	Sp	VPP	VPN
PENNANT2010	méta-analyse (comparaison directe)	Sans précision	TEP : 98%	TEP. 93%	-	-	79%	83%	-	-
COCHET2014	rétrospective	Sans précision	TEP-TDM : 94%	-	TEP-TDM : 95%	TEP-TDM 86%	88%	-	70%	54%
COCHET2014	rétrospective	Locorégionale	-	-	95%	100%	-	-	80%	77%
COCHET2014	rétrospective	À distance	-	-	97%	90%	-	-	70%	74%

2.4. Etudes sur la TEP/TEP-TDM (Tableau 46)

2.4.1. CHEZ LES PATIENTES AYANT UNE RECURRENCE SUSPECTEE

2.4.1.1 Suspicion de récurrence basée exclusivement sur les marqueurs tumoraux

Une étude rétrospective a inclus, entre 2007 et 2010, 60 patientes d'âge moyen 62 ans à l'inclusion, avec antécédent de cancer du sein, sans signe clinique de récurrence mais avec une élévation progressive du marqueur tumoral CA 15-3 sur trois analyses réalisées dans l'année qui a précédé la réalisation d'une TEP-TDM au FDG (respectivement entre 9 et 12 mois, 3 et 9 mois et 0 et 3 mois). Concernant les cancers primitifs, ils étaient de stade 0 chez 5% des patientes, I-II chez 79% des patientes, III chez 13% des patientes, et IV chez 3% des patientes. Une atteinte ganglionnaire était présente chez 50% des patientes. Concernant le traitement, 73% des patientes avaient eu une chimiothérapie, 60% une radiothérapie, et 77% une hormonothérapie. L'intervalle médian entre la fin du traitement initial (hormonothérapie exclue) et la réalisation de la TEP-TDM était de 3 ans. Il est rappelé dans l'étude qu'une valeur de CA 15-3 était considérée normale entre 0 et 31 UI/mL, et qu'une variation était considérée normale entre deux valeurs consécutives lorsqu'elle était inférieure à 24%. Les valeurs moyennes de CA 15-3 étaient respectivement de 29,0 UI/mL, 38,4 UI/mL, et 65 UI/mL. D'après cette étude :

- la TEP-TDM était positive chez 24 (40%) patientes : 10 au niveau ganglionnaire, 6 au niveau des os, 2 au niveau du foie, et 6 au niveau de plusieurs organes. Les valeurs de CA 15-3 étaient significativement plus élevées chez ces patientes, quel que soit le moment de mesure du marqueur. Chez ces patientes avec TEP-TDM positive, la variation entre les deux premières mesures était de 17,5%, et celle entre les deux dernières mesures de 30,8%, tandis que chez les patientes avec une TEP-TDM négative, les variations étaient respectivement de 19,4% et 19,3%. Cependant les différences entre les patientes avec TEP-TDM positives et négatives n'étaient pas significatives ;
- une récurrence a été *in fine* avérée (sur biopsie ou sur suivi clinique et radiologique) chez 25 patientes (42%), il y avait 3 cas de faux positifs avec la TEP-TDM, et 4 cas de faux négatifs, pour 21 vrais positifs et 32 vrais négatifs (ce qui correspond, en faisant le calcul, à une sensibilité de 84,0%, une spécificité de 91,4%, une VPP de 87,5% et une VPN de 88,9%). Les valeurs de CA 15-3 étaient significativement plus élevées chez les patientes avec récurrence, quel que soit le moment de la mesure du marqueur (de $p < 0,005$ à $p < 0,001$). En revanche, les pourcentages de variations ne différaient pas significativement entre les patientes avec et sans récurrence. Il est à noter que chez les patientes sans récurrence, la 3^{ème} valeur moyenne du marqueur était de 34,2 UI/mL, soit plus élevée que la valeur considérée normale ;
- parmi les 36 patientes avec une TEP-TDM négative mais une troisième valeur de CA 15-3 supérieure à 31 UI/mL, 13 patientes n'ont pas démarré de traitement, 8 ont continué leur hormonothérapie, 1 a eu une chirurgie pour récurrence et 2 ont commencé une chimiothérapie [EVANGELISTA2011] (NP4).

Une étude rétrospective italienne a inclus 561 patientes avec marqueurs tumoraux élevés suite à un antécédent de cancer du sein et qui ont eu 617 TEP-TDM au FDG entre 2012 et 2019 pendant ou à la fin du traitement adjuvant (sans autre précision). Les patientes étaient suivies en routine tous les 6 mois par un examen clinique et des analyses de sang incluant la mesure des marqueurs CA 15-3 et ACE (antigène carcinoembryonnaire), et tous les ans par mammographie et échographie. Des métastases ont été identifiées sur 381 TEP-TDM (61,8%), et parmi celles-ci 261 étaient des métastases osseuses et/ou du foie. Chez les patientes avec des valeurs des marqueurs tumoraux CA 15-3 et ACE disponibles (respectivement 422 et 181 patientes), la valeur médiane de CA 15-3 était de 58,9 U/mL en cas de métastases et de 30,0 U/mL sans métastase ($p < 0,001$), et la valeur de ACE était respectivement de 12,4 U/mL et 6,6 U/mL ($p < 0,001$). Les valeurs de CA 15-3 de plus de 45 U/mL étaient significativement associées à la présence de métastases (CA 15-3 entre 45,9 et 82,9 U/mL, OR = 4,84 [2,77-8,47] ; CA 15-3 > 83 U/mL, OR = 16,3 [7,54-35,2]), tout comme celles de ACE supérieures à 9,8 U/mL (ACE de 9,8 à 19,9 U/mL OR = 3,42 [1,53-7,65] ; ACE > 20,0 U/mL, OR = 6,15 [2,48-15,3]). Par ailleurs, pour le marqueur CA 15-3, l'association était significativement plus forte avec la détection de métastases osseuses ou du foie, en comparaison avec la détection d'autres métastases [CORSO2020] (NP4).

2.4.1.2 Suspicion basée sur diverses modalités (imagerie, clinique, marqueurs tumoraux)

Une méta-analyse sur les performances diagnostiques de la TEP et de la TEP-TDM au FDG chez des patientes avec antécédent de cancer du sein et suspicion de récurrence a porté sur 26 études (6 prospectives, 20 rétrospectives) et a inclus au total 1752 patientes avec suspicion de récurrence basée pour 56,8% sur une élévation des marqueurs tumoraux, pour 33,9% sur les résultats d'une imagerie conventionnelle (techniques non

précisées) et pour 9,4% sur la présence de symptômes ou signes d'appel à l'examen clinique. Ni les caractéristiques des tumeurs initiales ni les types de traitement n'étaient précisés. D'après cette méta-analyse, la sensibilité de la TEP et TEP-TDM confondues était de 90% et la spécificité de 81%. L'analyse en sous-groupes a montré que la sensibilité était comparable pour les deux techniques mais que la spécificité était légèrement meilleure pour la TEP-TDM (82,3% vs 79,6% ; $p = 0,035$). Il est à noter que les études étaient assez hétérogènes ($I^2 = 36,7\%$) et l'intervalle médian entre le traitement du cancer du sein primaire et la TEP/TEP-TDM variait de 19 à 131 mois [XIAO2016] (NP3).

Une étude rétrospective taïwanaise a été menée sur 140 patientes : 69 asymptomatiques et 71 avec suspicion de récurrence basée sur une élévation du marqueur tumoral CA 15-3 au dessus de 31,3 U/ml (31 patientes) ou sur signe d'appel clinique ou radiologique ($n = 40$; 14 patientes sur échographie, 7 sur TDM, 3 sur scintigraphie osseuse, 3 sur mammographie, 1 sur radiographie du thorax, 9 sur palpation, 2 sur symptômes, 1 sur élévation d'un autre marqueur tumoral). Dans cette question ont seulement été considérés les résultats de la TEP-TDM au FDG réalisée chez les 71 patientes avec suspicion de récurrence, d'âge médian 51 ans (sans précision sur le moment considéré pour l'âge). 66% des tumeurs initiales étaient de stade I-II, 32% de stade III. Une récurrence a été prouvée (par biopsie ou par progression sur imagerie ou par réponse au traitement) chez 40 des 71 patientes (56,3%) au niveau du squelette, des ganglions lymphatiques, de la paroi thoracique, des poumons et/ou du foie. Avec un intervalle médian entre la chirurgie et la TEP-TDM au FDG de 37 mois, la TEP-TDM avait de bonnes performances chez les patientes avec une suspicion de récurrence, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 87,5% et de 87,1%, une VPP de 89,7% et une VPN de 84,4%. Par ailleurs, les auteurs ont également évalué les performances de l'élévation du marqueur CA 15-3, et ont montré qu'elles étaient significativement moins bonnes que celles de la TEP-TDM réalisée pour une suspicion de récurrence (sensibilité de 47,5%, $p < 0,01$; spécificité de 61,3%, $p = 0,04$; VPP de 61,3%, $p < 0,01$; VPN de 47,5%, $p < 0,01$). Enfin, l'examen de TEP-TDM a changé la stratégie thérapeutique chez 35 des 71 patientes (49,3%), sans plus de précisions [CHANG2014] (NP4).

2.4.2. INDIFFEREMMENT CHEZ LES PATIENTES AYANT UNE RECURRENCE SUSPECTEE OU AVEREE

Une étude rétrospective sur la TEP-TDM au FDG utilisée pour la détection de récurrence a inclus 111 patientes avec antécédent de cancer du sein, d'âge médian 52 ans (sans précision sur le moment considéré pour l'âge). La TEP-TDM a été réalisée pour la recherche de métastases à distance suite à une récurrence locorégionale (sein/paroi ou ganglions ipsilatéraux) avérée chez 23 patientes, à une suspicion clinique de récurrence locale chez 9 patientes, à une élévation du marqueur CA 15-3 chez 2 patientes, à une suspicion clinique de récurrence à distance chez 8 patientes, à une suspicion radiologique de récurrence à distance chez 53 patientes (scintigraphie osseuse, échographie abdominale, IRM cérébrale, radiographie du thorax, TDM) et en surveillance chez 16 patientes. 78% des patientes avaient eu une mastectomie, et l'intervalle médian entre la chirurgie et la TEP-TDM était de 2 ans. 76 patientes ont été *in fine* diagnostiquées avec une récurrence (14 locorégionales et 62 à distance incluant les contralatérales), et d'après cette étude, sur toute la cohorte, la TEP-TDM avait une sensibilité et une spécificité de respectivement 98,7% et 85,3%, et une VPP et VPN de respectivement 92,5% et 97,2%. Dans le sous-groupe de 23 patientes avec une récurrence locorégionale avérée, 12 ont été *in fine* diagnostiquées avec des métastases à distance et il y avait un cas de faux positif : la TEP-TDM avait une justesse de 95,5%. Dans le sous-groupe de 9 patientes avec une récurrence locale suspectée cliniquement, 5 patientes avaient *in fine* une récurrence locorégionale, et il y avait 1 cas de faux positif. Dans le sous groupe de 53 patientes avec suspicion de récurrence à distance sur imagerie, 36 ont été diagnostiquées avec une récurrence à distance, il y avait 1 cas de faux négatif et parmi les 36 vrais positifs, la TEP-TDM a permis de détecter des localisations supplémentaires de métastases chez 22 patientes. Dans le sous-groupe de 8 patientes avec suspicion clinique de récurrence à distance, 4 ont été diagnostiquées, et il y avait 2 cas de faux positifs. Dans le sous-groupe de seulement 2 patientes avec suspicion de récurrence sur élévation du CA 15-3, aucune récurrence n'a été diagnostiquée, et il y avait 1 cas de faux positif de la TEP-TDM. Enfin, en analysant les performances de la TEP-TDM par type de métastases, la sensibilité de la TEP-TDM était de 100% pour les métastases osseuses, les ganglions médiastinaux, les ganglions axillaires et sus-claviculaires contralatéraux et les ganglions cervicaux, de 94,1% au niveau du foie, de 92,6% au niveau pulmonaire, et de seulement 66% au niveau du cerveau [MANOHAR2012] (NP4).

Tableau 46 : Synthèse des performances de la TEP / TEP-TDM au FDG pour la détection d'une récurrence

Référence	Type d'étude	n et caractéristiques	TEP-TDM			
			Se	Sp	VPP	VPN
XIAO2016 (NP3)	méta-analyse	n = 1752 avec suspicion de récurrence	TEP-TDM : 92,0% TEP : 87,6%	TEP-TDM : 82,3% TEP : 79,6%	-	-
EVANGELISTA2011 (NP4)	rétrospective	N = 60 avec suspicion de récurrence	84,0%	91,4%	87,5%	88,9%
CHANG2014 (NP4)	rétrospective	n = 71 avec suspicion de récurrence	87,5%	87,1%	89,7%	84,4%
MANOHAR2012 (NP4)	rétrospective	n = 111 dont 72 avec suspicion de récurrence et 23 avec LRR prouvée	98,7%	86,3%	93,5%	97,2%

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

2.5. Etude sur la scintigraphie osseuse

Une étude rétrospective a inclus 145 patientes ayant bénéficié entre 2012 et 2013 d'une scintigraphie osseuse corps entier de suivi montrant de nouvelles lésions anormales au niveau de la tête et du col du fémur par rapport à la scintigraphie osseuse initiale. 125 patientes, d'âge médian 54,2 ans - sans précision sur le moment considéré pour l'âge -, étaient sans métastases osseuses connues. Il est à noter qu'aucune précision n'était apportée sur les tumeurs initiales, les traitements et les indications de scintigraphie osseuse. Avec un intervalle médian de 42,6 mois entre la chirurgie et la scintigraphie osseuse, il s'est avéré que les lésions étaient métastatiques chez seulement 4,8% des patientes sans métastases osseuses connues, en comparaison avec 75% des 20 patientes avec des métastases osseuses connues ($p < 0,0001$). Par ailleurs, chez les 69 patientes avec une seule lésion osseuse rapportée, aucune n'était au final métastatique. En revanche, pour les quatre patientes avec plus de cinq lésions osseuses détectées, celles-ci étaient toutes métastatiques [KIM2015] (NP4).

3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

3.1. Risque de récurrence avec métastases à distance d'emblée

D'après le suivi à long terme des essais 22881/10882 et 22922/10925 de l'EORTC, respectivement sur le boost et sur l'irradiation ganglionnaire, chez les patientes ayant bénéficié de chirurgie conservatrice, le taux de récurrence avec métastases à distance d'emblée était de 15,6%. Par ailleurs, une atteinte ganglionnaire initiale ie pN+, une taille de tumeur élevée ie pT2, une absence de traitement systémique augmentaient significativement le risque de récurrence avec métastases à distance (NP2).

3.2. Comparaison des performances de différentes techniques d'imagerie

3.2.1. COMPARAISON DE LA TEP/TEP-TDM AU FDG AVEC LA TDM AVEC INJECTION, LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE ET/OU LA COMBINAISON DES DEUX

Chez les patientes avec une récurrence suspectée ou avérée (sans distinction) :

- d'après une méta-analyse, la TEP-TDM a une sensibilité significativement meilleure que la TDM, mais une spécificité comparable à celle de la TDM (NP3) ;
- d'après une étude prospective, pour la détection de récurrence à distance, la TEP-TDM a de meilleures sensibilité et spécificité que celles de la TDM avec injection et que celles de la TDM avec injection couplée à la scintigraphie osseuse, bien que les différences ne soient pas significatives. En revanche l'AUC ROC de la TEP-TDM était significativement meilleure que celles de la TDM avec injection et que celles de la TDM avec injection couplée à la scintigraphie osseuse (NP2) ;

- d'après une étude prospective, pour la détection de métastases osseuses, la TEP-TDM a une meilleure sensibilité que celle de la TDM avec injection, que celle de la scintigraphie osseuse, et que celle de la combinaison des deux, sans que les différences soient significatives. En revanche l'AUC ROC de la TEP-TDM était significativement meilleure que celles des 3 modalités pré-citées (NP2).

3.2.2. COMPARAISON DE LA TEP/TEP-TDM AU FDG AVEC L'IMAGERIE CONVENTIONNELLE

Chez les patientes avec une récurrence avérée, la TEP-TDM permet de détecter plus de lésions métastatiques que l'imagerie conventionnelle (qui peut inclure une IRM de la paroi thoracique, une radiographie ou une TDM thoracique, une mammographie, une échographie abdominale et/ou une scintigraphie osseuse) et semble entraîner des modifications thérapeutiques chez 48% par rapport à la stratégie thérapeutique décidée à partir de l'imagerie conventionnelle (NP4).

Chez les patientes avec une récurrence suspectée :

- d'après une méta-analyse, la sensibilité et la spécificité de la TEP sont significativement meilleures que celles de l'imagerie conventionnelle (qui pouvait inclure la scintigraphie osseuse, la TDM, la radiographie, l'échographie et rarement l'IRM) (NP3) ;
- d'après une étude rétrospective, la sensibilité, la VPP et la VPN de la TEP-TDM sont significativement meilleures que celles de l'imagerie conventionnelle (qui pouvait inclure une TDM thoracique, une TDM abdomino-pelvienne, une scintigraphie osseuse, une IRM, une radiographie du thorax, une mammographie ou échographie mammaire) (NP4) ;
- spécifiquement pour la détection de récurrence à distance, la VPP de la TEP-TDM semble être de 97% (vs 70% pour l'imagerie conventionnelle, $p = 0,002$) avec des VPN comparables, et spécifiquement pour la détection de récurrence locorégionale, la VPP de la TEP-TDM était de 95% (vs 80% pour l'imagerie conventionnelle, $p = \text{NS}$) avec une VPN significativement meilleure pour la TEP-TDM (100% vs 77%, $p < 0,001$) (NP4) ;
- d'après cette même étude rétrospective, en comparaison avec l'imagerie conventionnelle, la TEP-TDM entraîne une modification thérapeutique majeure chez 48% des patientes, et mineures chez 9% des patientes (NP4).

3.3. Performances de la TEP-TDM au FDG

Selon une méta-analyse et trois études rétrospectives, chez les patientes avec une suspicion de récurrence ou chez celles avec soit une suspicion ou soit une récurrence avérée sans distinction, la TEP-TDM semble avoir pour la détection de récurrence une sensibilité entre 84,0% à 98,7%, une spécificité entre 82,3% à 91,4%, une VPP entre 87,5% et 93,5%, et une VPN entre 84,4% et 97,2% (de NP3 à NP4).

Chez les patientes avec une récurrence suspectée sur la base d'élévation du marqueur tumoral CA 15-3, la TEP-TDM semble avoir une sensibilité de 84,0%, une spécificité de 91,4%, une VPP de 87,5% et une VPN de 88,9% (NP4).

Par ailleurs, chez les patientes avec une récurrence suspectée sur la base d'élévation de marqueurs tumoraux :

- Selon deux études rétrospectives, les valeurs de CA 15-3 et de ACE sont significativement plus élevées chez les patientes avec une récurrence en comparaison avec les patientes sans récurrence (NP4), mais les pourcentages de variations entre des mesures successives de CA 15-3 ne semblent pas différer significativement entre les patientes avec et sans récurrence (NP4).
- Parmi les patientes avec une valeur de CA 15-3 supérieure à 31 UI/mL et une TEP-TDM négative, un changement de stratégie thérapeutique (par rapport à la stratégie en cours lors de l'élévation du marqueur CA 15-3) est observé chez 12,5% des patientes (NP4).
- Selon une étude rétrospective, les valeurs de CA15-3 supérieures à 45 U/mL et d'ACE supérieures à 9,8 U/mL sont significativement associées à la présence de métastases (NP4).

Enfin, deux méta-analyses ayant notamment comparé les performances de la TEP-TDM avec celles de la TEP ont des résultats discordants, l'une constatant que la sensibilité de la TEP-TDM est significativement meilleure que celle de la TEP et que les spécificités sont comparables, l'autre constatant que les sensibilités sont comparables et que la spécificité de la TEP-TDM est significativement meilleure que celle de la TEP (NP3).

3.4. Performances de la scintigraphie osseuse

Chez des patientes avec, sur scintigraphie osseuse corps entier de suivi, en comparaison avec la scintigraphie initiale, de nouvelles lésions anormales au niveau de la tête et du col du fémur, seulement 4,8% semblent être métastatiques pour les patientes sans métastases osseuses connues, tandis que 75% semblent être métastatiques pour les patientes avec des métastases osseuses connues ($p < 0,0001$) (NP4).

4. RECOMMANDATIONS

Après le diagnostic d'une rechute locale, sous forme de carcinome in situ (**Grade A**) ou de carcinome infiltrant infraclinique inférieur à 5 mm au niveau du parenchyme mammaire restant (**Avis d'experts**), le bilan d'extension n'est pas recommandé.

Après le diagnostic d'une rechute locorégionale d'un carcinome infiltrant (sauf récurrence locale inférieure à 5 mm au niveau du parenchyme mammaire restant), un bilan d'extension est recommandé systématiquement (**Grade B**). La TEP +/- TDM au FDG (avec ou sans injection de produit de contraste) est recommandée (**Grade B**).

En cas d'absence ou d'indisponibilité de la TEP, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne et la scintigraphie osseuse sont recommandées (**Avis d'experts**).

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

En l'absence d'évolution métastatique au bilan d'extension, le dosage des marqueurs tumoraux n'est pas recommandé (**Avis d'experts**).

QUESTION 31 : QUELLE GESTION DE L'AISELLE RECOMMANDER ?

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères d'évaluation de l'impact de la chirurgie mammaire et axillaire initiales sur la seconde procédure du ganglion sentinelle et ses biopsies	Nombre d'études	Identifiant des études [1 ^{er} auteur année]
Taux de détection du ganglion sentinelle	4	[KARANLIK2016], [VUGTS2015a], [VUGTS2015b], [UTH2015]
Occurrence du drainage lymphatique aberrant Localisation majoritaire des sites de drainage	3	[KARANLIK2016], [VUGTS2015b], [UTH2015]
Taux de réussite de la biopsie des ganglions sentinelles et localisation des ganglions atteints.	2	[KARANLIK2016], [VUGTS2015a]
Autres performances de la seconde chirurgie axillaire indépendamment des traitements chirurgicaux mammaires antérieurs	Nombre d'études	Identifiant des études [1 ^{er} auteur année]
Impact de la radiothérapie initiale sur la visualisation du drainage lymphatique	1	[SATO2019]
Taux de faux négatifs	3	[VUGTS2015b] [UTH2015] [CORDOBA2014]
Résultats pathologiques obtenus des biopsies du ganglion sentinelle ou du curage axillaire en situation de première récurrence (2 ^{ème} évènement)	10	[POODT2019a] [POODT2019b] [SATO2019] [BIGLIA2018] [KARANLIK2016] [VUGTS2015b] [INTRA2015] [UGRAS2015] [CORDOBA2014] [MAASKANTBRAAT2013a]
Impact de la chirurgie axillaire sur la survenue d'une seconde récurrence (3 ^{ème} évènement)		
Facteurs associés au drainage aberrant ou la faisabilité du ganglion sentinelle	2	[KARANLIK2016] [VUGTS2015a]
Impact sur la décision thérapeutique de la récurrence	5	[POODT2018] [KARANLIK2016] [VUGTS2015b] [CORDOBA2014] [MAASKANTBRAAT2013a]

2. SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

2.1. En préambule

Concernant la gestion du creux axillaire en situation de récurrence du cancer du sein, il n'existe pas d'essai prospectif et randomisé qui démontre un bénéfice de la réalisation du ganglion sentinelle et/ou d'un curage axillaire après récurrence, sur la survie des patientes. Néanmoins, en raison de l'efficacité et de la faisabilité du ganglion sentinelle et de la biopsie qui s'ensuit au moment du traitement initial de la tumeur primitive d'une part et de la désescalade thérapeutique qui peut en découler d'autre part, la question des modalités de la gestion du creux axillaire se pose en situation de récurrence.

Les études sélectionnées dans cette partie de l'argumentaire ont évalué la faisabilité d'un ganglion sentinelle ou d'un curage axillaire en situation de récurrence. Aussi, la synthèse des données bibliographiques présentées ci-dessous, concerne :

- les résultats comparatifs du second ganglion sentinelle en fonction des types de chirurgies mammaires et axillaires initiales (chirurgie conservatrice initiale *versus* mastectomie initiale et/ou ganglion sentinelle initial *versus* curage axillaire initial) ;

- les résultats relatifs à d'autres performances de la seconde chirurgie axillaire (ganglion sentinelle et/ou curage axillaire) quel que soit le type de chirurgie mammaire initiale. Les données présentées dans cette partie sont en lien avec :
 - l'impact de la radiothérapie antérieure sur la visualisation du drainage lymphatique en situation de récurrence,
 - le taux de faux négatifs en cas de biopsie,
 - les résultats pathologiques des ganglions prélevés lors de la biopsie du ganglion sentinelle ou d'un curage axillaire,
 - l'impact de la chirurgie axillaire sur la survenue d'une seconde récurrence,
 - les facteurs associés à un drainage lymphatique normal ou aberrant (c'est-à-dire qui n'est pas localisé dans l'aisselle homolatérale) ou à la faisabilité du ganglion sentinelle.

Il est important de noter que les études en situation de récurrence sont en majorité rétrospectives et monocentriques avec un faible nombre de patientes traitées. De plus, les cohortes de patientes présentant des récurrences du cancer du sein infiltrant et incluses dans ces études n'étaient pas forcément homogènes en termes de traitements adjuvants initiaux ou secondaires, de typologies de tumeurs récidivantes, de types moléculaires *etc.* Ceci est principalement dû à la faible incidence de la récurrence des cancers du sein infiltrants (cf Question 29 partie 2.2).

2.2. Gestion du creux axillaire

L'impact des chirurgies mammaire et axillaire initiales sur les performances de la chirurgie axillaire en situation de récurrence est une composante importante à prendre en compte. La plupart des études ne distinguent pas les résultats selon le type de chirurgie mammaire initiale et/ou axillaire. Cependant, quatre références retenues dans cet argumentaire ont présenté des résultats détaillés en fonction des traitements chirurgicaux antérieurs (mammaire et axillaire). Des articles complémentaires ne faisant pas de distinction entre les types de chirurgie mammaire initiale (mastectomie vs chirurgie conservatrice), ont été inclus car ils présentent d'autres résultats d'intérêt (en situation de récurrence : taux de curage axillaire, les taux de faux négatifs, les résultats pathologiques, l'impact sur la décision thérapeutique, *etc.*).

2.2.1. COMPARAISON DES RESULTATS DU SECOND GANGLION SENTINELLE EN FONCTION DES CHIRURGIES MAMMAIRES ET AXILLAIRES INITIALES

Le groupe de travail rappelle que les premières études sur un second ganglion sentinelle après un ganglion sentinelle initial ou après un curage axillaire initial ont été conduites par Intra *et al.* en 2005 et 2007 [INTRA2005, INTRA2007]. Du fait de leurs dates de publication, elles ne rentraient pas dans les critères de sélection et n'ont ainsi pas été prises en compte dans cet argumentaire.

Quatre études descriptives et comparatives ont présenté les résultats du second ganglion sentinelle (GS) en fonction de la chirurgie mammaire initiale (*i.e.* mastectomie *versus* chirurgie conservatrice) et axillaire antérieure (*i.e.* GS *versus* CA). Les 3 principaux critères qui ressortent de ces études sont les suivants :

- le taux de détection des ganglions sentinelles [KARANLIK2016, VUGTS2015a, VUGTS2015b, UTH2015] ;
- l'occurrence d'un drainage lymphatique aberrant [KARANLIK2016, VUGTS2015b, UTH2015] ;
- le taux de réussite de la biopsie des ganglions sentinelles et la localisation des ganglions atteints [KARANLIK2016, VUGTS2015a].

Le détail des résultats comparatifs par étude, est présenté dans le Tableau 47.

Pour ces 4 études comparatives, plusieurs limites sont à préciser :

- les analyses statistiques reposent sur des effectifs très faibles ; ceci est principalement dû à la faible incidence de la récurrence des cancers du sein infiltrants [KARANLIK2016, VUGTS2015a, VUGTS2015b, UTH2015] (NP4) ;

- deux de ces quatre études reposent sur des données multicentriques issues de l'étude SNARB (Sentinel Node And Recurrence Breast Cancer). Ces études ont présenté des variations importantes entre les institutions incluses ; elles concernaient essentiellement la pratique de protocoles différents en fonction des hôpitaux (site et volume d'injection du traceur, nombre de jours entre la détection du ganglion sentinelle et de la biopsie faite en situation de récurrence) [VUGTS2015a, VUGTS2015b] (NP4) ;
- dans l'étude rétrospective de Uth *et al.*, la radiothérapie antérieure pourrait avoir affecté le drainage lymphatique chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice [UTH2015] (NP4).

Malgré ces limites importantes, ces études ont été retenues car elles ont l'avantage de présenter un comparatif des résultats d'un second ganglion sentinelle après une chirurgie mammaire et axillaire initiales. Par ailleurs, même si ces 4 études s'accordent à dire que le second ganglion sentinelle est faisable techniquement et sûr pour les patientes, il est à noter que les résultats en fonction de la chirurgie mammaire initiale (mastectomie *versus* chirurgie conservatrice) étaient contradictoires. Ainsi, les taux de détection des ganglions sentinelles étaient plus importants après une chirurgie conservatrice initiale qu'après mastectomie initiale dans l'étude de Karanlik *et al.*, à l'inverse de ceux présentés dans les 2 études de Vugts *et al.* et Uth *et al.* [KARANLIK2016, VUGTS2015a, VUGTS2015b, UTH2015] (NP4).

Tableau 47 : Synthèse des résultats de la seconde chirurgie axillaire en fonction des chirurgies mammaire et axillaire initiales

Référénc (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi.	Effectif et proportions des patientes selon le traitement initial					Résultats en situation de récurrence		
		M + GS n (%)	M + CA n (%)	CCS + GS n (%)	CCS + CA n (%)	Autre n (%)	Taux de détection des GS	Occurrence du drainage lymphatique aberrant (ie pas dans l'aisselle homolatérale)	Taux de succès de la technique du GS et localisation majoritaire des ganglions atteints
KARANL IK2016 (NP4)	Etude rétrospe ctive monoce ntrique ; n = 75 ; 36 mois.	2 (2,7%)	29 (38,6%)	21 (28%)	23 (30,7%)	NA	<u>En fonction du traitement initial (p=0,005)</u> - M + GS : 50% (n=1) - M + CA : 34,5% (n=10) - CCS + GS : 85,7% (n=18) - CCS + CA : 56,5% (n=13) <u>En fonction de la chirurgie mammaire initiale (p=0,003)</u> - M : 35,5% (n=11/31) - CCS : 70,5% (n=31/44) <u>En fonction de la chirurgie axillaire initiale (p=0,002)</u> - GS : 82,6% (n=19/23) - CA : 44,4% (n=23/52)	<u>Drainage aberrant en fonction du traitement initial (p=0,001)</u> - M + GS : 0% - M + CA : 90% (n=9) - CCS + GS : 33,3% (n=6) - CCS + CA : 92,3% (n=12) <u>Drainage aberrant en fonction de la chirurgie mammaire initiale (p=NS)</u> - M : 81,8% - CCS : 58,1 % <u>Drainage aberrant en fonction de la chirurgie axillaire initiale (p<0,0001)</u> - GS : 31,6 % - CA : 91,3 %	<u>En fonction du traitement initial (p=0,004)</u> - M + GS : 50% (n=1) - M + CA : 31% (n=9) - CCS + GS : 80,9% (n=17) - CCS + CA : 52,2% (n=12) <u>En fonction de la chirurgie mammaire initiale (p=0,005)</u> - M : 32,3% (n=10/31) (chaîne mammaire interne à 60%) - CCS : 65,9% (n=29/44) (aisselle ipsilatérale à 66,7%) <u>En fonction de la chirurgie axillaire initiale (p=0,003)</u> - GS : 78,3% (n=18/23) (aisselle ipsilatérale à 85,7%) - CA : 44,4% (n=21/52) (chaîne mammaire interne à 71,4%)
VUGTS2 015a VUGTS2 015b (NP4)	Etude multicen trique, données de l'essai SNARB ; n = 536.	35 (6,5%)	26 (4,9%)	179 (33,4%)	262 (48,9%)	34 (6,3%) patientes n'ont pas subi de chirurgie axillaire	<u>En fonction du traitement initial (p=ND)</u> - M + GS : 97,1% (n=34) - M + CA : 84,6% (n=22) - CCS + GS : 59,7 % (n=107) - CCS + CA : 55,0% (n=144) - pas de chirurgie axillaire : 76,5 % (n=26) <u>En fonction de la chirurgie mammaire initiale (p=0,02)</u> - M : 91,8% (n=56/61) - CCS : 56,9% (n=251/441) <u>En fonction de la chirurgie axillaire initiale (p=NS)</u> - GS : 65,9% (n=141/214) - CA : 57,6% (n=166/288)	<u>Drainage aberrant en fonction du traitement initial (p=ND)</u> - M + GS : 32,4% (n=11) - M + CA : 90,9% (n=20) - CCS + GS : 27,1% (n=29) - CCS + CA : 80,6% (n=116) - pas de chirurgie axillaire : 15,4% (n=4) ND <u>En fonction de la chirurgie axillaire initiale (p<0,001)</u> - GS : 28,4 % - CA : 81,9 %	<u>En fonction du traitement initial (p=ND)</u> - M + GS : 80 % (n=28) - M + CA : 76,9 % (n=20) - CCS + GS : 60,3 % (n=108) - CCS + CA : 39,3 % (n=103) - pas de chirurgie axillaire : 82,4 % (n=28) ND ND

Chapitre 6 : Traitement de la récurrence locale et/ou régionale

UTH2015 (NP4)	Etude rétrospective ; n = 147 ; 3 ans et 2 mois.	4 (2,72%)	10 (6,80%)	69 (46,94%)	64 (43,5 %)	NA	ND <u>En fonction de la chirurgie mammaire initiale (p=NS)</u> - M : 64 % (n=9/14) - CCS : 48 % (n=63/133) <u>En fonction de la chirurgie axillaire initiale (p=0,0001)</u> - GS : 65,8% (n=48/73) - CA : 33,8% (n=24/74)	ND <u>En fonction de la chirurgie mammaire initiale (p=0,018)</u> - M : 44,4 % (n=4/9) - CCS : 12,7 % (n=8/63) <u>En fonction de la chirurgie axillaire initiale (p=0,0001)</u> - GS : 12,5% (n=6/48) - CA : 25,0% (n=6/24)	ND ND ND
---------------	--	-----------	------------	-------------	-------------	----	---	---	--

CA : curage axillaire, CCS : chirurgie conservatrice, GS : ganglion sentinelle, M : mastectomie, n : effectif, NA : non applicable, ND : non déterminé, NS : non significatif, p : probabilité.

2.2.2. AUTRES PERFORMANCES DE LA SECONDE CHIRURGIE AXILLAIRE (GANGLION SENTINELLE ET/OU CURAGE AXILLAIRE) INDEPENDAMMENT DE LA CHIRURGIE MAMMAIRE INITIALE

2.2.2.1 Impact de la radiothérapie antérieure sur la visualisation du drainage lymphatique en situation de récurrence (Tableau 48)

L'étude rétrospective de Sato *et al.* est la seule à s'être intéressée à l'impact de la radiothérapie antérieure sur la visualisation du drainage lymphatique chez 136 patientes atteintes de récurrence (cN0) et ayant toutes subi un ganglion sentinelle après récurrence. Ces patientes avaient toutes bénéficié d'une chirurgie conservatrice initiale. Elles ont été séparées en 2 groupes selon qu'elles aient eu un curage axillaire initial (n = 55) ou non (n = 81). Parmi celles qui n'ont pas subi de curage axillaire initial, 69/81 patientes ont bénéficié d'un premier ganglion sentinelle et 12/81 n'ont subi aucune chirurgie de l'aisselle. Une radiothérapie du sein entier a été administrée après la première chirurgie mammaire à 17/55 patientes du groupe ayant subi un curage axillaire initial et à 27/81 patientes du groupe n'en ayant pas subi. Dans le groupe de patientes n'ayant pas subi de curage axillaire initial (n = 81), au moment de la récurrence, le drainage lymphatique a été visualisé chez 93 % des patientes irradiées et 96 % des patientes non-irradiées. La détection des ganglions sentinelles après récurrence a été significativement plus fréquente au niveau de l'aisselle ipsilatérale des patientes non-irradiées (98 %) que chez celles irradiées (64 %) ($p < 0,0001$). Par ailleurs, un drainage aberrant a été significativement plus fréquent chez les patientes irradiées (60 %) que chez celles non-irradiées (19,2 %) ($p < 0,001$). De plus, un drainage aberrant vers l'aisselle controlatérale a été observé chez 52 % des patientes irradiées et seulement chez 2% des patientes non-irradiées ($p < 0,0001$). Dans le groupe ayant déjà subi un curage axillaire initial, le drainage lymphatique a été visualisé chez 82 % des patientes irradiées et 79 % des patientes non-irradiées. Le drainage lymphatique au niveau de l'aisselle ipsilatérale a été observé significativement plus fréquemment chez les patientes non-irradiées (63 %) que chez celles irradiées (29 %) ($p < 0,05$). Dans ce groupe, un drainage aberrant vers l'aisselle controlatérale a été significativement plus fréquent chez les patientes irradiées (64 %) que chez celles non-irradiées (5 %) ($p < 0,0001$) [SATO2019] (NP4).

Tableau 48 : Impact de la radiothérapie antérieure sur la visualisation du drainage lymphatique efficace ou aberrant

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Effectif selon le traitement initial	Visualisation du drainage lymphatique	Résultats en situation de récurrence		
				Visualisation du drainage vers l'aisselle ipsilatérale	Visualisation du drainage aberrant	Visualisation du drainage aberrant vers l'aisselle controlatérale
SATO2019 (NP4)	étude rétrospective; n=136; 141 mois	<u>Groupe curage axillaire (n=55)</u>	<u>Groupe curage axillaire (p=NS)</u>	<u>Groupe curage axillaire (p<0,05)</u>	<u>Groupe curage axillaire (p=NS)</u>	<u>Groupe curage axillaire (p<0,0001)</u>
		- RT n=17	- RT 82%	- RT 29%	- RT 93%	- RT 64%
		- pas RT n=38	- pas RT 79%	- pas RT 63%	- pas RT 67%	- pas RT 5%
		<u>Groupe sans curage axillaire (n=81)</u>	<u>Groupe sans curage axillaire (p=NS)</u>	<u>Groupe sans curage axillaire (p<0,0001)</u>	<u>Groupe sans curage axillaire (p<0,001)</u>	<u>Groupe sans curage axillaire (p<0,0001)</u>
		- GS initial n=69	- RT 93%	- RT 64%	- RT 60%	- RT 52%
		- Sans GS initial n=12	- pas RT 96%	- pas RT 98%	- pas RT 19,2%	- pas RT 2%
		- RT n=27				
		- pas RT n=54				

GS : ganglion sentinelle, n : effectif, p : probabilité, RT : radiothérapie.

2.2.2.2 Taux de faux négatifs en cas de biopsie (Tableau 49)

Quatre références ont rapporté les taux de faux négatifs liés à la pratique du ganglion sentinelle en situation de récurrence. Parmi elles, une méta-analyse et revue systématique d'Ahmed *et al.* a été écartée de la sélection car elle ne rapporte que les résultats obtenus dans trois autres études rétrospectives [AHMED2016]. L'argumentaire sur le taux de faux négatifs a donc été basé sur les 3 études décrites ci-dessous [VUGTS2015b, UTH2015] (NP4) [CORDOBA2014] (NP3).

Dans une étude prospective de Cordoba *et al.*, 53 patientes atteintes de récurrences confirmées ont été incluses ; 43 patientes (81 %) avaient bénéficié d'un curage axillaire initial (CA) et 10 (19 %) d'un ganglion sentinelle initial (GS). Les patientes ont toutes bénéficié d'un ganglion sentinelle après leur récurrence, et celles qui avaient bénéficié d'un ganglion sentinelle initial ont par la suite eu un curage axillaire, indépendamment des résultats obtenus par le second ganglion sentinelle. Le taux d'identification du ganglion sentinelle était de 50% chez les patientes ayant bénéficié d'un ganglion sentinelle initial, et de 60,5% chez les patientes ayant initialement eu un curage axillaire ($p = 0,4$). Chez les 5 patientes ayant bénéficié d'une seconde procédure du ganglion sentinelle sans échec de détection, il y avait 4 cas de vrais négatifs (GS et curage axillaire négatifs) et 1 cas de GS positif avec curage axillaire négatif. Il n'y avait aucun faux négatif ; le taux de faux négatifs était donc nul [CORDOBA2014] (NP3).

L'étude rétrospective de Vugts *et al.* a inclus 536 patientes atteintes de récurrences locales non métastatiques. Parmi elles, 179 patientes (33,4 %) avaient eu une chirurgie conservatrice initiale et un ganglion sentinelle initial, 262 patientes (48,9 %), une chirurgie conservatrice initiale et un curage axillaire initial, 35 patientes (6,5 %), une mastectomie initiale et un ganglion sentinelle initial, 26 patientes (4,9 %), une mastectomie initiale et un curage axillaire initial et enfin, 34 patientes (6,3 %) qui n'ont pas du tout subi de chirurgie axillaire initialement. Vugts *et al.* ont évalué les faux négatifs dans un sous-groupe de 31 patientes qui présentaient une aisselle ipsilatérale relativement intacte (*i.e* des patientes n'ayant pas subi initialement une chirurgie axillaire ou ayant subi seulement un ganglion sentinelle initial) et un résultat négatif à la biopsie du ganglion sentinelle en situation de récurrence. Ces 31 patientes ont eu un curage axillaire complet qui a permis de diagnostiquer 2 ganglions macrométastatiques. Il y avait donc 2 cas de faux négatifs, menant à une valeur prédictive négative de 93,6% [IC95% = 78,5-99,0] [VUGTS2015b] (NP4).

Uth *et al.* ont inclus 147 patientes présentant des récurrences locales sans métastases et ayant bénéficié d'une procédure de ganglion sentinelle pour cette récurrence. Parmi elles, 73 patientes avaient déjà été traitées par un ganglion sentinelle initial et 74 avaient bénéficié d'un curage axillaire initial. 124 patientes (84,4 %) de la cohorte avaient été irradiées. Dans cette étude, seulement 8 patientes présentant une biopsie négative des ganglions sentinelles ont ensuite eu un curage axillaire complet. Aucune d'elles n'avait de métastases, il n'y avait aucun cas de faux négatifs. Le taux de faux négatif était donc nul pour ce sous-groupe. Par ailleurs, les auteurs ont également indiqué que parmi les 72 patientes avec échec du GS, 25 ont eu un curage axillaire, dont 5 se sont avérés positifs [UTH2015] (NP4).

Tableau 49 : Synthèse des résultats sur les faux négatifs du second ganglion sentinelle

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total	Effectif selon le traitement initial	Résultat sur les faux négatifs en situation de récurrence
CORDOBA2014 (NP3)	Etude prospective, n = 53	CA initial : 43 patientes (81%) GS initial : 10 patientes (19 %),	GS initial : 0%
VUGTS2015b (NP4)	Etude multicentrique, données de l'essai SNARB ; n = 536.	CCS + CA : 179 patientes (33,4 %) CCS + GS : 262 patientes (48,9 %) M + GS : 35 patientes (6,5 %), M + CA : 26 patientes (4,9 %) Pas de chirurgie axillaire : 34 patientes (4,9 %)	Sur les patientes n'ayant pas eu de chirurgie axillaire initialement ou ayant eu initialement un GS, et ayant un GS après récurrence négatif (n=31 patientes) : - 2 ganglions macrométastatiques diagnostiqués - Valeur prédictive négative de 93,6% [IC95% = 78,5-99,0]
UTH2015 (NP4)	Etude rétrospective ; n = 147	CA initial : 74 patientes GS initial : 73 patientes	- Taux de faux négatifs de 0% après CA pour 8 patientes avec BGS négatives.

BGS : biopsie du ganglion sentinelle ; CA : curage axillaire, CCS : chirurgie conservatrice, GS : ganglion sentinelle, IC : intervalle de confiance, M : mastectomie, n : effectif.

2.2.2.3 Résultats pathologiques

2.2.2.3.1 Résultats pathologiques obtenus des biopsies des ganglions sentinelles ou du curage axillaire en situation de première récurrence (2ème évènement)

Six études ont présenté l'état pathologique des ganglions sentinelles après biopsie [BIGLIA2018, KARANLIK2016, VUGTS2015b, MAASKANBRAAT2013b] (NP4) [CORDOBA2014] (NP3) ou des ganglions prélevés lors du curage axillaire [POODT2019b] (NP4) dans le cas de patientes en situation de récurrence. Les ganglions prélevés étaient, dans leur majorité, non métastatiques. Leur proportion variait en fonction des études, entre 64,1 % et 90,2 % après une biopsie des ganglions sentinelles au moment de la récurrence et de l'ordre de 87 % après curage axillaire au moment de la récurrence. Le détail de l'état pathologique des ganglions en fonction des études, est présenté dans le Tableau 50.

Tableau 50 : Synthèse de l'état pathologique des ganglions après biopsie des ganglions sentinelles ou curage axillaire

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Effectif selon le traitement initial	Effectif selon le traitement ou le geste au moment de la récurrence	Etat pathologique des ganglions en situation de récurrence
POODT2019b (NP4)	Etude multicentrique, données de l'essai SNARB ; n = 239 ; 130 mois.	CCS initiale : 57 patientes (95,0%) M initiale : 3 patientes (5,0%)	Patientes ayant eu un 2nd GS qui a échoué et un CA après le 2nd GS : n = 60/239 (25%)	Sur la base du CA : (n=60) - 52 patientes (87%) n'avaient pas de ganglions lymphatiques métastatiques. - 8 patientes (13%) avaient des macrométastases dans un ou plusieurs ganglions.
BIGLIA2018 (NP4)	Etude rétrospective multicentrique, n=71.	CCS initiale : 66 patientes (93%) CCS + CA initial : 5 patientes (7%) GS initial : 33 patientes (46,5%) CA initial : 26 patientes (36,6%)	CCS : 29 patientes (40%) M : 42 patientes (59,5%) CCS + RT : 7 patientes (24,1%) M + RT : 3 patientes (7,1%) BGS : 51 patientes (71,8%)	Sur la base de la BGS : (n=51) - BGS négative : 46 patientes (90,2%) - BGS avec ganglions micrométastatiques : 3 patientes (5,9%) - BGS avec ganglions macrométastatiques : 2 patientes (3,9%)

Chapitre 6 : Traitement de la récurrence locale et/ou régionale

KARANLIK2016 (NP4)	Etude rétrospective monocentrique ; n = 75 ; 36 mois.	- M + GS : 50% (n=1) - M + CA : 34,5% (n=10) - CCS + GS : 85,7% (n=18) - CCS + CA : 56,5% (n=13)	Pour la cohorte de l'étude : - 2^{ème} M + 1^{er} GS initial + 2^{ème} GS : 2 patientes (2,7%) - 2^{ème} M + 1^{er} CA initial + 2^{ème} GS : 29 patientes (38,6%) - 2^{ème} BCS + 1^{er} GS initial + 2^{ème} GS : 21 patientes (28%) - 2^{ème} CCS + 1^{er} CA initial + 2^{ème} GS : 23 patientes (30,7%) Pour le groupe ayant eu une 2^{ème} BGS : 39 patientes (52%) - 2^{ème} M + 1^{er} GS initial + 2^{ème} BGS : 1 patientes (50%) - 2^{ème} M + 1^{er} CA initial + 2^{ème} BGS : 9 patientes (31%) - 2^{ème} BCS + 1^{er} GS initial + 2^{ème} BGS : 17 patientes (81%) - 2^{ème} CCS + 1^{er} CA initial + 2^{ème} BGS : 12 patientes (52,2%)	Sur la base de la 2^{ème} BGS : (n=39) - au moins 1 GS a été identifié chez 39 patientes (92,9%) - absence de ganglions métastatiques chez 25 patientes (64,1%) - ganglions micrométastatiques chez 6 patientes (15,4%) - ganglions macrométastatiques chez 8 patientes (20,5%)
VUGTS2015b (NP4)	Etude multicentrique, données de l'essai SNARB ; n = 536 ; 130 mois.	- CCS + CA initial : 179 patientes (33,4 %) - CCS + GS initial : 262 patientes (48,9%) - M + GS initial : 35 patientes (6,5 %) - M + CA initial : 26 patientes (4,9%) - Pas de chirurgie axillaire initiale : 34 patientes (4,9%)	Pour le groupe ayant eu une BGS : 287 patientes (53,5%) - CCS + CA initial : 103 patientes (39,3%) - CCS + GS initial : 108 patientes (60,3%) - M + GS initial : 20 patientes (76,9 %) - M + CA initial : 28 patientes (80%) - Pas de chirurgie axillaire initiale : 28 patientes (82,4%)	287 ganglions ont été prélevés en BGS : - ganglions non métastatiques (pN0) : 230 GS (80,1%) - cellules tumorales isolées dans les ganglions (pN0i+) : 10 GS (3,5%) - ganglions micrométastatiques (pN1mi) : 17 GS (5,9%) - ganglions macrométastatiques (pN1) : 29 GS (10,1%) dont 13 sont au niveau de l'aisselle ipsilatérale, 8 de l'aisselle controlatérale, 7 au niveau de la chaîne mammaire interne.
CORDOBA2014 (NP3)	Etude prospective, n = 53	M initiale : 6 patientes (11%) CCS initiale : 47 patientes (89%) CA initiale : 43 patientes (81%) GS initiale : 10 patientes (19 %)	2^{ème} GS : 10 patientes 2^{ème} CA + BGS : 9 patientes	Sur la base de la BGS (n=9) - ganglions positifs : 9 patientes (26%) - ganglions micrométastiques : 2 patientes (6%) - ganglions avec cellules tumorales isolées : 1 patiente (3%) Sur la base du 2^{ème} CA (n=9) Pas de ganglions positifs supplémentaires détectés.

MAASKANBRAAT2013b (NP4)	Etude multicentrique, données de l'essai SNARB ; n = 536.	GS + CA : 150 patientes - CCS + GS initial : 41 patientes (27,3%) - CCS + CA initial : 82 patientes (54,7%) - M + GS initial : 9 patientes (6,0%) - M + CA initial : 12 patientes (8,0%) - CCS initiale seule: 6 patientes (4,0%)	2^{ème} GS : 150 patientes 2^{ème} BGS : 79 patientes 2^{ème} CA : 18 patientes ayant des GS négatifs	Sur la base de la BGS chez n=79/150 (83,2%) - ganglions non métastatiques (pN0): 61 GS (77,2%) - ganglions micrométastatiques (pN1mi) : 9 GS (11,4%) situés aisselle controlatérale et chaîne mammaire interne - ganglions macrométastatiques (pN1a) : 9 GS (11,4%) situés aisselle controlatérale, chaîne mammaire interne Sur la base du 2^{ème} CA (n=18) Pas de ganglions métastatiques supplémentaires détectés.
-------------------------	---	--	--	---

BGS : biopsie du ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, CCS : chirurgie conservatrice, GS : ganglion sentinelle, M : mastectomie, n : effectif, RT : radiothérapie.

2.2.2.3.2 Impact de la chirurgie axillaire sur la survenue d'une seconde récurrence (3^{ème} évènement)

Cinq études ont présenté des résultats concernant le risque de survenue d'une seconde récurrence. Le détail est présenté dans le Tableau 51 [POODT2019a, POODT2019b, SATO2019, INTRA2015, UGRAS2015] (NP4). Il ressort de ces analyses, qu'après une seconde chirurgie axillaire, l'incidence d'une seconde récurrence est faible [POODT2019a, POODT2019b, INTRA2015] (NP4) [UGRAS2015] (NP4). Une étude a montré qu'il n'existait pas de différence quant à l'apparition de la seconde récurrence entre le groupe ayant eu au moment de la première récurrence un 2^{ème} GS et celui n'ayant pas eu de geste axillaire au moment de la récurrence [UGRAS2015] (NP4). En revanche, une étude a relevé une différence significative ($p < 0,05$) en ce qui concerne l'intervalle de temps sans maladie. Ce dernier était significativement plus court (60 *versus* 129 mois) chez les patientes dont le drainage lymphatique a été visualisé comparativement à celles dont le drainage lymphatique n'a pas pu être visualisé [SATO2019] (NP4).

Tableau 51 : Synthèse des résultats oncologiques liés à la seconde récurrence

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total	Effectif selon le traitement initial ou au moment de la récurrence	Résultats liés à la récurrence
POODT2019a POODT2019b (NP4)	Etude multicentrique, données de l'essai SNARB ; n = 515.	Au moment de la récurrence : - Echec de 2^{ème} GS : 239 patientes (46,6%) Groupe traité avec un CA : 60 patientes (25%) Groupe non traité avec CA: 179 patientes (75%) - 2^{ème} GS négatif : 230 patientes (44,7%) - 2^{ème} GS positif : 46 patientes (8,9%)	Concernant le sous-groupe de 239 patientes: Après 5,1 ans après 1^{ère} récurrence, : - groupe traité avec un CA : 0 patiente - groupe non traité avec un CA : 7 patientes Taux actuariel de la RR à 5 ans (p=NS) - groupe traité avec un CA : 0,0% - groupe non traité avec un CA : 3,7% (IC95%= 0,6 - 7,4) Survie sans récurrence à 5 ans : - groupe traité avec un CA : 90,8% (IC95% 85,9-95,7) (p=NS) - groupe non traité avec un CA : 91,1% (IC95%= 83,7 – 98,5) Concernant la cohorte de 515 patientes : Survie sans récurrence à 5 ans : - cohorte : 79,1% [IC95%=75,2-83,0%] Survie sans récurrence à distance à 5 ans : - cohorte : 84,2% [IC95%=80,7-87,7%] Risque de développer une 2^{nde} récurrence : - plus élevé dans les 3 années après le traitement de l'IBTR (5,9% [IC95%=5,1-6,7%])

- LRR chez 20 patientes (3,9%)
- RR chez 18 patientes (3,5%)
- RD chez 77 patientes (15,0%)

Pas de différence significative dans l'apparition de RR entre les patientes avec une BGS positive (n=1, 2%), une BGS négative (n=10, 4,3%) ou une BGS qui a échoué (n=7, 2,9%) (p=NS)

SATO2019 (NP4)	étude rétrospective; n=136; 141 mois	Traitement initial Groupe curage axillaire initial (n=55) - RT n=17 - pas RT n=38 Groupe sans curage axillaire (n=81) - GS initial n=69 - Sans GS initial n=12 - RT n=27 - pas RT n=54	Visualisation du drainage lymphatique : n=121 patientes (89,0%) Non visualisation du drainage lymphatique : n=15 patientes (11,0%) Intervalle de temps sans maladie pour la cohorte (n=136) (p<0,05) plus court chez les patientes dont le drainage lymphatique a été visualisé comparativement à celles dont le drainage lymphatique n'a pas pu être visualisé (60 versus 129 mois).
INTRA2015 (NP4)	étude rétrospective; n=212, 48 mois	Traitement de la récurrence M : 102 patientes CCS : 110 patientes CA : 25 patientes avec des GS macrométastatiques.	taux de récurrence axillaire : 0,8% incidence cumulative des récurrences locales à 5 ans : 8,3% [IC95%=4,2-12,4%] incidence des récurrences axillaires : 3,9% [IC95%=1,7-7,8%] incidence des métastases à distance : 4,7% [IC95% = 1,7-7,8%] survie sans maladie à 5 ans : 79,9% [IC95%=72,7-85,3%] survie globale à 5 ans : 93,9% [IC95%=88,8-96,7%]
UGRAS2015 (NP4)	étude rétrospective sur des données collectées prospectivement, n=83, 4,2 ans.	Traitement au moment de la récurrence 83 patientes avec GS initial négatif et avec récurrences invasives (79 patientes au niveau du sein ipsilatéral et 4 au niveau de la paroi thoracique après mastectomie): - 2^{ème} GS: 47 patientes (57%) - pas 2^{ème} chirurgie axillaire: 36 patientes (43%)	le taux de récurrence est faible : - 3 récurrences axillaires (dont une patiente du groupe ayant reçu une chirurgie axillaire après 6,6 ans, 2 patientes du groupe sans chirurgie axillaire avec une récurrence après 0,7 et 1,1 année) - 4 récurrences non axillaires - 8 métastases à distances, - 6 décès pas de différence significative entre groupe traité par un 2^{ème} GS et le groupe non traité (p=NS)

BGS : biopsie du ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, CCS : chirurgie conservatrice, GS : ganglion sentinelle, LRR : récurrence locorégionale, M : mastectomie, n : effectif, RD : récurrence à distance ; RR : récurrence régionale RT : radiothérapie.

2.2.2.4 Facteurs associés à un drainage lymphatique normal ou aberrant et à la faisabilité du ganglion sentinelle (Tableau 52)

2.2.2.4.1 Facteurs associés au drainage lymphatique

Une seule étude rétrospective et monocentrique a rapporté les facteurs associés à un drainage lymphatique normal ou aberrant. Elle a inclus 75 patientes ayant subi une mastectomie ou une chirurgie conservatrice et bénéficié d'un premier ganglion sentinelle ou curage axillaire. Parmi les patientes, 68 ont été irradiées au niveau du sein, de la paroi thoracique et/ ou des ganglions lymphatiques après la première chirurgie. L'analyse multivariée a révélé que le type de chirurgie axillaire initiale (GS versus CA) (HR = 3,8 [IC95% = 0,9-13,8], p = 0,05), le type de chirurgie mammaire initiale (conservatrice versus mastectomie) (HR = 5 [IC95% = 1,5-18,4], p = 0,009) et l'omission d'une radiothérapie antérieure versus son administration (HR = 13,2 [IC95% = 1,2-140,7], p = 0,03) sont des facteurs indépendants d'un drainage lymphatique normal. En revanche, le curage axillaire initial est le seul facteur indépendant associé au drainage aberrant identifié chez les patientes ayant eu une détection réussie du drainage lymphatique au moment de la récurrence (n= 42 (56 %), HR = 10,1 [IC95% = 2,7--50,3], p = 0,005) [KARANLIK2016] (NP4).

2.2.2.4.2 Facteurs associés à la détection des ganglions sentinelles

Une seule étude rétrospective et multicentrique s'est intéressée aux facteurs associés à la faisabilité du ganglion sentinelle en cas de récurrence. L'analyse multivariée a révélé que l'administration d'une radiothérapie pour traiter la tumeur primitive réduisait significativement la probabilité de détecter les ganglions sentinelles après la récurrence (OR = 0,16 [IC95% = 0,03-0,84], p = 0,030). L'analyse multivariée a aussi révélé que l'injection d'une quantité plus importante du traceur ^{99m}Tc (> 180 MBq versus 0-180 MBq) pouvait améliorer significativement les taux d'identification (OR = 4,40 [IC95% = 1,45-13,32], p = 0,009). Dans cette étude, les auteurs ont déterminé l'effet de l'injection du traceur au niveau de différents sites sur le taux d'identification du second ganglion sentinelle. Il est apparu que dans le cas des patientes ayant subi une mastectomie initiale, le site d'injection du traceur ^{99m}Tc n'avait pas d'impact sur le taux d'identification des ganglions sentinelles. En revanche chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice, en analyse multivariée, l'injection du traceur au niveau subaréolaire avait conduit à un taux d'identification des ganglions sentinelles plus faible comparativement à une injection au niveau péri-tumoral (OR = 0,34 [IC95% = 0,16-0,73], p = 0,005). L'injection du traceur au niveau périaréolaire et au niveau intratumoral avaient conduit, en analyse multivariée, à des taux d'identification statistiquement comparables à celui de l'injection au niveau péri-tumoral (respectivement OR = 1,57 [IC95% = 0,85-2,91] p = 0,149 et OR = 0,60 [IC95% = 0,30-1,21] p = 0,154). Chez les patientes ayant subi une chirurgie conservatrice initiale, un protocole sur 2 jours avait entraîné une diminution de l'identification des ganglions sentinelles (OR = 0,57 [IC95% = 0,33-0,97], p = 0,039) [VUGTS2015a] (NP4).

Tableau 52 : Synthèse des facteurs associés à la qualité d'un drainage lymphatique normal ou aberrant et à la détection des ganglions sentinelles

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Facteurs associés à
KARANLIK2016 (NP4)	Etude rétrospective monocentrique ; n = 75 ; 36 mois.	<u>un drainage lymphatique normal</u> - GS versus CA : HR = 3,8 [IC95% = 0,9 13,8], p = 0,05 - Chirurgie conservatrice versus mastectomie : HR = 5 [IC95%= 1,5 18,4], p = 0,009 - RT antérieure : HR = 13,2 [IC95% = 1,2 140,7], p = 0,03 <u>un drainage lymphatique aberrant (n= 42 (56 %))</u> - CA : HR = 10,1 [IC95% = 2,7- 50,3], p = 0,005
VUGTS2015a (NP4)	Etude multicentrique, données de l'essai SNARB ; n = 536.	<u>une diminution de la détection des GS</u> - RT antérieure : OR = 0,16 [IC95% = 0,03 0,84], p = 0,030 - Injection du traceur au niveau subaréolaire versus péri-tumoral après CCS : OR = 0,34 [IC95% = 0,16 0,73], p = 0,005 - Protocole sur 2 jours après une CCS : OR = 0,57 [IC95% = 0,33-0,97], p = 0,039 <u>une augmentation de la détection des GS</u> - Injection d'une quantité plus importante du traceur ^{99m}Tc (> 180 MBq versus 0 180 MBq) : OR = 4,40 [IC95% = 1,45 13,32], p = 0,009

CA : curage axillaire, CCS : chirurgie conservatrice, GS : ganglion sentinelle, HR : hazard ratio, IC : intervalle de confiance MBq : Mega becquerel, n : effectif, p : probabilité, OR : odds ratio, RT : radiothérapie.

2.2.2.5 Impact sur la stratégie thérapeutique

L'impact des résultats du second ganglion sentinelle sur la décision thérapeutique a été renseigné dans 4 études [KARANLIK2016, VUGTS2015b, MAASKANBRAAT2013b] (NP4) [CORDOBA2014] (NP3). Celles-ci ont toutes rapporté des modifications de stratégies de traitements principalement :

- la réalisation d'un curage axillaire [VUGTS2015b, MAASKANBRAAT2013b] (NP4),
- l'administration d'un traitement systémique adjuvant [KARANLIK2016, VUGTS2015b, MAASKANBRAAT2013b] (NP4) [CORDOBA2014] (NP3),

Chapitre 6 : Traitement de la récurrence locale et/ou régionale

- la réalisation d'une radiothérapie [VUGTS2015b] (NP4) [CORDOBA2014] (NP3),
- l'extension, précision ou modification du champ d'irradiation [KARANLIK2016, MAASKANBRAAT2013b] (NP4),
- l'administration d'un traitement systémique et d'une radiothérapie [KARANLIK2016, VUGTS2015b] (NP4),
- l'évitement d'un traitement inutile comme par exemple un curage axillaire ou une radiothérapie [KARANLIK2016, MAASKANBRAAT2013b] (NP4).

Le détail des résultats est décrit dans le Tableau 53.

Tableau 53 : Synthèse des modifications de stratégie thérapeutique après un second ganglion sentinelle.

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Impact des résultats du second GS sur la stratégie thérapeutique
KARANLIK2016 (NP4)	Etude rétrospective monocentrique ; n = 75 ; 36 mois.	Chez 16% de patientes avec des GS positifs: - CT adjuvante systémique administrée à 7 patientes en plus - Les champs RT ont été modifiés chez 9 patientes (champs étendus aux chaînes mammaires internes, aisselle controlatérale, région périclavculaire et aisselle ipsilatérale), - CT + RT administrées chez 3 patientes Chez les patientes avec GS négatifs (n=25): - 15 patientes (70%) épargnées d'un CA inutile - 1/9 patientes qui avaient un drainage vers la chaîne mammaire interne, a évité la RT sur cette région
VUGTS2015b (NP4)	Etude multicentrique, données de l'essai SNARB ; n = 536.	Chez les patientes (n=29/46, 63,0%) avec des GS positifs: - administration d'une thérapie systémique adjuvante (n=6) - RT adjuvante de la chaîne mammaire interne, aisselle ipsilatérale ou controlatérale ou de la région périclavculaire (N=10) - thérapie systémique adjuvante + RT (n=8) - réalisation d'un CA controlatérale à cause de métastases (n=5) Chez les patientes (n=109/248, 44,0%) avec des GS négatifs: - les patientes avec des GS négatifs ont été épargnées de la programmation d'un CA
CORDOBA2014 (NP3)	Etude prospective, n = 53	Traitement adjuvant administré aux 9 patientes (100%) avec des GS positifs et à 23 patientes (85%) avec des GS négatifs (p=0,29) RT administrée à 6 patientes (66%) avec GS positif et 4 patientes (14%) avec un GS négatif (p<0,01).
MAASKANBRAAT2013b (NP4)	Etude multicentrique, données de l'essai SNARB ; n = 536.	Chez 13/150 patientes de la cohorte (9,0%) ou 13/79 patientes avec une biopsie réussie des GS (16,5%), les décisions concernant les traitements adjuvants ont été modifiées après la BGS: - administration d'une thérapie systémique adjuvante (n=6) - administration d'une RT de la chaîne mammaire interne, aisselle ipsilatérale ou controlatérale ou des régions périclavculaires (n=6) - réalisation d'un CA car présence de métastases dans les GS controlatéraux (n=4) Les patientes avec des GS négatifs (n=29/56) n'ont pas subi de CA.

BGS : biopsie du ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, CCS : chirurgie conservatrice, GS : ganglion sentinelle, n : effectif, p : probabilité, RT : radiothérapie.

3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

3.1. Comparaison des résultats du second ganglion sentinelle en fonction des chirurgies mammaires et axillaires initiales

D'après les données de 4 études dont 2 issues de l'essai SNARB, le second ganglion sentinelle est techniquement faisable et sûr pour les patientes en termes d'identification des ganglions sentinelles, de visualisation du drainage lymphatique et de l'évaluation de son caractère attendu ou aberrant. Néanmoins, les résultats présentés en fonction de la chirurgie mammaire initiale, i.e. mastectomie *versus* chirurgie conservatrice, ne sont pas concordants en fonction des études (cf Tableau 47) (NP4).

3.2. Autres performances de la seconde chirurgie axillaire présentées indépendamment de la chirurgie mammaire initiale

3.2.1. IMPACT DE LA RADIOTHERAPIE ANTERIEURE

Qu'il y ait eu ou non un curage axillaire initial, la détection du ganglion sentinelle ne semble pas perturbée par l'administration d'une radiothérapie du sein entier antérieure ; cependant celle-ci amène à plus de drainage lymphatique aberrant (NP4).

3.2.2. TAUX DE FAUX NEGATIFS

Après un ganglion sentinelle initial, le nombre de faux négatifs d'un deuxième GS semble faible, mais les effectifs des études étaient trop limités pour pouvoir déterminer le taux de faux négatifs (respectivement $n = 5$ et $n = 8$) (NP3). La VPN était élevée, estimée à 93,6% d'après une étude rétrospective se basant sur les résultats de l'essai SNARB (NP4).

3.2.3. RESULTATS PATHOLOGIQUES

D'après 6 études rétrospectives, la majorité des ganglions prélevés après une biopsie du ganglion sentinelle ou un curage axillaire étaient négatifs (de 64,1% à 90,2% selon les études). Une faible proportion de ganglions prélevés présentait des cellules tumorales isolées (de 3,0% à 3,5%), des micrométastases (de 5,9% à 15,4%) ou macrométastases (de 3,9% à 20,5%) (NP4).

D'après une étude rétrospective chez des patientes avec une récurrence, il ne semble pas y avoir de différence significative en termes de récurrence régionale entre les patientes avec un 2^{ème} GS positif et celles avec un 2^{ème} GS négatif (NP4).

Par ailleurs, d'après cette même étude rétrospective, chez les patientes avec un échec du 2^{ème} ganglion sentinelle, il ne semble pas non plus y avoir de différence significative en termes de récurrence régionale entre les patientes ayant eu un curage axillaire lié à une première récurrence et celles n'en ayant pas eu (NP4).

Enfin, d'après une autre étude rétrospective sur des patientes avec récurrence, il ne semble pas y avoir de différence significative en termes de 2^{nde} récurrence entre le groupe traité par un 2^{ème} GS et celui n'ayant eu aucun geste axillaire au moment de la 1^{ère} récurrence (NP4).

Il faut cependant noter que la significativité a pu ne pas être atteinte en raison des très faibles effectifs des patientes concernées par une 2^{nde} récurrence, dans ces études.

3.2.4. FACTEURS ASSOCIES A UN DRAINAGE LYMPHATIQUE NORMAL OU ABERRANT ET A LA DETECTION DES GANGLIONS SENTINELLES

D'après une étude rétrospective, les facteurs associés à un drainage lymphatique normal sont la procédure du ganglion sentinelle initial au lieu d'un curage axillaire initial, une chirurgie conservatrice au lieu d'une mastectomie initiale et enfin, l'omission d'une radiothérapie antérieure au lieu de son administration (NP4).

D'après la même étude, le facteur associé à un drainage lymphatique aberrant est le curage axillaire initial (NP4).

D'après une seconde étude rétrospective basée sur les données de l'essai SNARB, les facteurs associés à une diminution des performances de la détection du ganglion sentinelle sont l'administration d'une radiothérapie antérieure, le site de l'injection du traceur ^{99m}Tc et la durée du protocole sur 2 jours en cas de chirurgie conservatrice initiale (NP4).

D'après cette même étude, le facteur associé à une augmentation de la performance de détection du ganglion sentinelle est l'injection d'une quantité de traceur ^{99m}Tc supérieure à celle de 180 MBq (NP4).

3.2.5. IMPACT SUR LA DECISION THERAPEUTIQUE

D'après 4 études dont une prospective, le second ganglion sentinelle réalisé après une première récurrence permet de faire évoluer la décision thérapeutique : rajout d'un traitement systémique et/ou radiothérapeutique adjuvant, ajustement des champs à irradier en cas de radiothérapie, réalisation d'un curage axillaire ou au contraire, abstention en cas de ganglions sentinelles ne présentant pas de métastases (NP3).

4. RECOMMANDATIONS

Il est rappelé que :

- la situation est particulière avec très peu de données et un faible niveau de preuve ;
- tous les cas de rechutes locorégionales et de prises en charge chirurgicales doivent être discutés en RCP pré-thérapeutique sur la base des éléments complets du bilan d'extension.

Pour la détection des ganglions sentinelles, il est recommandé de réaliser l'injection des traceurs en péri tumoral et/ou périaréolaire en augmentant les doses de Tc (>180 mBq) et si possible le même jour que la chirurgie (**Grade C**). Il est recommandé d'utiliser un double marquage. Une lymphoscintigraphie est recommandée étant donné le risque de drainage aberrant (**Grade C**).

Après un curage axillaire initial

La recherche du ganglion sentinelle est recommandée si un ganglion sentinelle (GS) positif modifie la prise en charge de la patiente en termes de traitement systémique et/ou de radiothérapie. Si ce n'est pas le cas, aucun prélèvement chirurgical ganglionnaire n'est recommandé (**Avis d'experts**).

- En cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire, et si la biopsie ganglionnaire préopératoire est positive, une adénectomie est recommandée (**Avis d'experts**).
- En cas de drainage aberrant, la réalisation du geste ganglionnaire doit être laissée à l'appréciation du chirurgien qui prend en charge la patiente (**Avis d'experts**).
- Si la technique du GS est réalisée et que le GS est positif en extemporané ou en cas d'échec de la technique du ganglion sentinelle, une exploration digitale per-opératoire est recommandée avec ablation des ganglions suspects (**Avis d'experts**).

Après un ganglion sentinelle initial

Le curage axillaire ne doit pas être réalisé de manière systématique, une recherche de ganglion sentinelle pouvant être proposée en cas de récurrence (**Grade C**).

- En cas de biopsie ganglionnaire préopératoire positive, un curage axillaire est recommandé (**Avis d'experts**).
- En l'absence de suspicion radiologique d'atteinte axillaire ou si la biopsie ganglionnaire préopératoire est négative, un ganglion sentinelle est recommandé en première intention si la connaissance du statut ganglionnaire présente un intérêt pour la patiente pour adapter le traitement systémique et/ou la radiothérapie (discuté en RCP) (**Avis d'experts**).
- Si ce ganglion sentinelle est positif macrométastatique, un curage axillaire est recommandé (**Avis d'experts**). En cas d'atteinte micrométastatique ou de cellules tumorales isolées, l'indication ou pas de curage axillaire doit être discutée en RCP (**Avis d'experts**).
- En cas d'échec de la technique du ganglion sentinelle, un curage axillaire est recommandé (**Avis d'experts**).

QUESTIONS 32 ET 33 : QUEL EST LE TRAITEMENT CHIRURGICAL MAMMAIRE (MASTECTOMIE DE

RATTRAPAGE ET 2^{EME} TRAITEMENT CONSERVATEUR) ET QUELLE EST LA PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE CAS DE LA RECIDIVE ?

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères	Nombre d'études	Identifiant des études [1er auteur année]
Survie globale, survie sans récurrence		
Etudes comparant un traitement de la récurrence par mastectomie ou chirurgie conservatrice, associées ou non à une radiothérapie	6	[HANNOUNLEVI2020] [HOUVENAEGHEL2017] [KOLBEN2015] [SELLAM2019] [SU2019] [WU2021]
Etude comparant l'ajout ou non d'une radiothérapie à un traitement chirurgical de la récurrence, quel qu'il soit	1	[PANETRAYMOND2011A]
Etude de suivi après un traitement de la récurrence par mastectomie sans radiothérapie	1	[TANABE2016]
Etudes après un traitement de la récurrence par chirurgie conservatrice associée ou non à une radiothérapie	4	[ARTHUR2020] [ISHITOBIBI2014] [ISHITOBIBI2017] [HOUVENAEGHEL2017]
Etudes après un traitement de la récurrence par résection des nodules/de la paroi thoracique associée ou non à une radiothérapie	2	[SKINNER2013] [WAKEAM2018]
Incidence et taux de 2nde récurrence et complications		
Etudes comparant un traitement de la récurrence par mastectomie ou chirurgie conservatrice, associées ou non à une radiothérapie	4	[HANNOUNLEVI2020] [HOUVENAEGHEL2017] [ISHITOBIBI2014A] [KOLBEN2015]
Etudes après un traitement de la récurrence par mastectomie avec conservation de la plaque aréolo mamelonnaire associée ou non à une radiothérapie	2	[LEE2019] [MURPHY2017]
Etude après un traitement de la récurrence par chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie	1	[ARTHUR2020]
Facteurs de risque de 2nde récurrence et/ou de mauvais pronostic	14	[HANNOUNLEVI2020] [HOUVENAEGHEL2017] [ISHITOBIBI2014] [ISHITOBIBI2014A] [ISHITOBIBI2017] [KOLBEN2015] [PANETRAYMOND2011A] [SELLAM2019] [SKINNER2013] [SU2019] [TANABE2016] [WAKEAM2018] [WU2021] [YOSHIDA2016]
Qualité de vie	1	[JENDRIAN2014]

2. SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

2.1. En préambule

Une récurrence est considérée comme un signe d'agressivité de la tumeur cancéreuse et un indicateur de la progression régionale ou à distance de la maladie. Après mastectomie initiale, les chirurgies pratiquées sont la résection de la lésion avec ou sans résection de la paroi thoracique. Après un premier traitement conservateur, la mastectomie de rattrapage est historiquement considérée comme le traitement de référence de la récurrence locale ipsilatérale. Elle est actuellement recommandée, en l'absence d'études solides permettant de la

positionner par rapport à une deuxième chirurgie conservatrice²⁵. Il existe néanmoins plusieurs séries rétrospectives sur la mastectomie de rattrapage²⁶, portant sur plus de 100 patientes et publiées avant 2010, permettant d'avoir une estimation de la survie globale à 5 ans entre 61 % et 70 %, à 10 ans entre 58 % et 69 %, et une survie spécifique à 10 ans entre 62 et 73% [VOOGD1999, SALVADORI1999, DOYLE2001, HUANG2002, ALPERT2005] (NP4).

Cependant, de plus en plus d'études évaluent la possibilité de réaliser un second traitement conservateur, notamment pour les patientes atteintes de petites tumeurs récidivantes et diagnostiquées relativement tôt. Se pose par ailleurs, en complément du type de traitement chirurgical de la récurrence, la question de la réalisation ou non d'une radiothérapie. Une revue de la littérature a donc été menée afin d'évaluer les bénéfices de ces options thérapeutiques.

Il est à noter que comparativement au traitement initial du cancer du sein infiltrant, le nombre d'études publiées rapportant des résultats de traitements en situation de récurrence est relativement faible. Ces études sont, de plus, majoritairement rétrospectives et monocentriques avec un faible nombre de patientes traitées en raison de la faible incidence de la récurrence des cancers du sein infiltrants. N'étant pas randomisées, elles présentent inévitablement des biais liés à la sélection des patientes. Par ailleurs, les patientes ayant été traitées par un second traitement conservateur, présentent le plus souvent, de plus petites tumeurs et de meilleurs facteurs pronostics. De plus, les cohortes de patientes présentant des récurrences du cancer du sein infiltrant et incluses dans ces études n'étaient pas forcément homogènes en termes de traitements adjuvants initiaux ou secondaires, de typologies de tumeurs récidivantes, de types moléculaires *etc.*

2.2. Survie globale, survie sans récurrence

2.2.1. ETUDES COMPARANT UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR MASTECTOMIE OU CHIRURGIE CONSERVATRICE, ASSOCIES OU NON A UNE RADIOTHERAPIE

2.2.1.1 Comparaison de la chirurgie conservatrice sans radiothérapie avec la mastectomie sans radiothérapie (Tableau 54)

L'étude sur la base de données du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) de Su *et al.* a porté sur 5 098 patientes atteintes d'une récurrence histologiquement confirmée et ayant bénéficié initialement d'une chirurgie conservatrice. Parmi elles, 4 048 patientes (79,4 %) ont eu une mastectomie de rattrapage et 1 050 (20,6 %), un second traitement conservateur. Dans ce second groupe, seules 259 patientes (24,7 %) ont reçu une radiothérapie (sans précision) ; dans le groupe traité avec mastectomie, 122 patientes (3,0 %) ont également bénéficié d'une radiothérapie (sans précision). En analyse multivariée, les survies globales (HR = 1,637 [IC95% = 1,403–1,910]) et survies spécifiques au cancer du sein (HR = 1,739 [IC95% = 1,363 2,218]) après une seconde chirurgie conservatrice sans radiothérapie étaient significativement moins élevées qu'après une mastectomie de rattrapage (avec 97% des patientes n'ayant pas bénéficié d'une radiothérapie). Une limite importante de cette étude tient au fait que l'identification de la récurrence était indirecte, à partir de la mention d'une deuxième tumeur dans le même sein dans la base de données du SEER [SU2019] (NP4).

L'étude rétrospective monocentrique de Houvenaeghel *et al.* a porté sur 294 patientes atteintes de récurrences locales après un premier traitement conservateur. Parmi elles, 232 patientes ont subi une mastectomie seule, 62 une seconde chirurgie conservatrice associée à une curiethérapie et 54 une seconde chirurgie conservatrice sans curiethérapie associée. Pour le groupe traité par mastectomie seule, les survies globales à 5 et 10 ans étaient respectivement de 82,3 % et 64% et les survies sans métastase à 5 et 10 ans de 72,7 % et 50,4 %. Pour les patientes ayant bénéficié d'une seconde chirurgie conservatrice sans curiethérapie associée, les survies globales à 5 et 10 ans étaient respectivement de 72% et de 65 % et les survies sans métastases à 5 et 10 ans de 68 % et de 58 % [HOUVENAEGHEL2017] (NP4).

²⁵ NCCN Guidelines version 1.2022 ; RRC Normandie – Référentiel cancer du sein invasif version du 27.11.2020 ; RRC Bourgogne Franche-Comté et Grand Est – Sein (principes de prise en charge) version du 10.12.2020

²⁶ Nice - Saint-Paul-de-Vence 2011 : Recommandations pour la Pratique Clinique

Tableau 54 : Synthèse des résultats comparant CCS sans RT *versus* M sans RT

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total	Traitement de la récurrence	Résultat CCS sans RT <i>versus</i> M sans RT
SU2019 (NP4).	étude sur la base de données du SEER; n = 5 098	M : 4 048 patientes (79,4 %) dont M+RT : 3% CCS sans RT : 791 patientes	CCS sans RT vs M sans RT : Survie globale : HR = 1,637 [IC95% = 1,403–1,910] ; p < 0,001 Survie spécifique au cancer du sein : HR = 1,739 [IC95% = 1,363–2,218] ; p < 0,001
			CCS sans RT vs M sans RT (sans comparaison statistique) :
			Survie globale à : - 5 ans : 72 % vs 82,3% - 10 ans : 65 % vs 64%
			Survie sans métastase à : - 5 ans : 68 % vs 72,7% - 10 ans : 58 % vs 50,4%
HOUVENAEGHEL2017 (NP4)	étude rétrospective et monocentrique ; n = 294 patientes ; 73,3 mois	CCS sans RT : n= 54 patientes M sans RT : 232 patientes	

CCS : chirurgie conservatrice ; HR : Hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; M : mastectomie ; n : nombre ; RT : radiothérapie

2.2.1.2 Comparaison de deux traitements en situation de récurrence : la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie et la mastectomie sans radiothérapie (Tableau 55)

L'analyse des données de la base européenne GEC ESTRO de Hannoun-Levi *et al.* (15 institutions de 7 pays européens) a porté sur les patientes avec une récurrence ipsilatérale confirmée, sans métastase à distance, et ayant bénéficié d'un premier traitement conservateur associé à une radiothérapie sein entier. Parmi elles, 382 ont bénéficié d'un deuxième traitement conservateur associé à une curiethérapie alors que 945 ont eu une mastectomie de rattrapage sans radiothérapie associée. Après un suivi médian de 75 mois et appariement des données sur score de propension, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie globale entre la mastectomie de rattrapage seule et le second traitement conservateur associé à une curiethérapie complémentaire (n = 377 patientes) (HR = 0,91 [IC95% = 0,64 1,28]). La survie globale à 5 ans était de 87,5 % pour la mastectomie de rattrapage et de 86,7 % pour le second traitement conservateur associé à une curiethérapie complémentaire (n = 377 patientes). De manière similaire, la survie sans maladie à 5 ans et la survie spécifique au cancer du sein à 5 ans n'étaient pas statistiquement différentes entre la mastectomie de rattrapage seule et le second traitement conservateur associé à la curiethérapie (respectivement, 82,5 % *versus* 78,6 % ; HR = 0,92 [IC95% = 0,68 1,24] et 91,2 % *versus* 91,8 % ; HR = 0,81 [IC95% = 0,53 1,21]). La survie globale à 10 ans était de 74,7% pour la mastectomie de rattrapage et de 75,4% pour le second traitement conservateur associé à une radiothérapie curiethérapie. Il est à noter qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les 2 groupes après appariement sur score de propension ; ceci n'était pas le cas avant l'appariement [HANNOUNLEVI2020] (NP3).

L'étude rétrospective monocentrique de Houvenaeghel *et al.* a porté sur 294 patientes atteintes de récurrences locales après un premier traitement conservateur. 232 ont subi une mastectomie seule et 62, une seconde chirurgie conservatrice avec une curiethérapie. Cette étude a montré qu'après appariement sur le délai d'apparition de la récurrence et la taille de la tumeur (n = 120 patientes avec mastectomie et 60 patientes avec chirurgie conservatrice et curiethérapie), il n'y avait pas de différences significatives pour les survies globale (p = 0,88) et sans métastase (p = 0,68) entre les deux stratégies de traitements, 5 ans après la première récurrence [HOUVENAEGHEL2017] (NP4).

L'étude sur la base de données du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) de Su *et al.* a porté sur 5 098 patientes atteintes d'une récurrence histologiquement confirmée et ayant bénéficié initialement d'une chirurgie conservatrice. Parmi elles, 4 048 patientes (79,4 %) ont eu une mastectomie de rattrapage et 1 050 (20,6 %) un second traitement conservateur. Dans ce second groupe, seules 259 patientes (24,7 %) ont reçu une radiothérapie (non précisée); dans le groupe traité avec mastectomie, 122 patientes (3,0 %) ont également bénéficié d'une radiothérapie. Il a été montré qu'après une seconde chirurgie conservatrice associée

à une radiothérapie ou après une mastectomie de rattrapage seule, les survies globales n'étaient pas significativement différentes (en analyse multivariée, HR = 1,151 [IC95% = 0,869-1,525] ; p = 0,306). Des analyses par sous-groupes selon la taille de la tumeur ont montré des résultats similaires dans toutes les strates (≤ 1 cm, > 1 et ≤ 2 cm, > 2 cm). Concernant la survie spécifique au cancer du sein, elle était significativement moins élevée (HR = 1,540 [IC95% = 1,037–2,286] ; p = 0,032) après une seconde chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie qu'après mastectomie de rattrapage. L'analyse en sous-groupe a montré que ceci n'était vrai que pour les tumeurs de taille > 1 cm et ≤ 2 cm. Une limite importante de cette étude tient au fait que l'identification de la récurrence était indirecte, à partir de la mention d'une deuxième tumeur dans le même sein, dans la base de données du SEER [SU2019] (NP4).

Tableau 55 : Synthèse des résultats comparant la CCS + RT versus M sans RT

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Traitement de la récurrence	Résultats comparant CCS + RT vs M sans RT :
HANNOUNLEVI2020 (NP3)	analyse des données de la base européenne GEC ESTRO (15 institutions de 7 pays européens), n = 1327 ; 75 mois	M sans RT : n = 377 après appariement. CCS + curiethérapie : n = 377 après appariement.	CCS + RT vs M sans RT Survie globale à : - 5 ans : 86,7% vs 87,5% ; HR = 0,91 [IC95% = 0,64-1,28] (NS) - 10 ans : 75,4% vs 74,7% Survie sans maladie à : - 5 ans : 82,5% vs 78,6% ; HR = 0,92 [IC95% = 0,68 1,24] (NS) - 10 ans : 71,6% vs 67,8% Survie spécifique à : - 5 ans : 91,2% vs 91,8% ; HR = 0,81 [IC95% = 0,53-1,21] (NS) - 10 ans : 84,0% vs 79,3%
HOUVENAEGHEL2017 (NP4)	étude rétrospective et monocentrique ; n = 294 patientes ; 73,3 mois	M sans RT : n = 120 après appariement. CCS + curiethérapie : n = 60 après appariement.	CCS + RT vs M sans RT Survie globale à : M sans RT : Survie globale à : - 5 ans : 86,5% vs 82,3% ; p = 0,88 (NS) - 10 ans : 86,5% vs 64% Survie sans métastase à : - 5 ans : 83% vs 72,7% ; P = 0,68 (NS) - 10 ans : 69,7% vs 50,4%
SU2019 (NP4).	étude sur la base de données du SEER; n = 5 098	M : 4 048 patientes (79,4 %) dont M + RT : 3% CCS + RT : 259 patientes Type de RT non précisé	CCS + RT vs M Survie globale : HR = 1,151 [IC95% = 0,869 -1,525] (NS) Survie spécifique au cancer du sein : significativement moins élevée après CCS + RT vs M sans RT ; HR = 1,540 [IC95% = 1,037–2,286] ; p = 0,032

CCS : chirurgie conservatrice ; HR : Hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; M : mastectomie ; n : nombre ; NS : non significatif ; RT : radiothérapie

2.2.1.3 Comparaison mastectomie vs chirurgie conservatrice, sans résultats différenciés selon la réalisation ou non de radiothérapie (Tableau 56)

Une analyse de la base de données américaine du SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) a porté après appariement sur score de propension, sur 498 patientes ayant été diagnostiquées d'une récurrence ipsilatérale après un premier cancer du sein traité par une chirurgie conservatrice et suivies durant 130 mois (suivi médian). Pour les 249 patientes traitées par une mastectomie de rattrapage (3 % ont bénéficié de radiothérapie complémentaire, sans plus de précision), il a été montré que la survie globale et la survie sans récurrence à distance à 10 ans étaient respectivement de 64 % et de 84 %. Pour le groupe de 249 patientes traitées par une chirurgie conservatrice (38 % d'entre-elles ont bénéficié d'une radiothérapie complémentaire sans plus de précision), la survie globale et la survie sans récurrence à 10 ans étaient respectivement de 68 % et de 79 %. Les différences n'étaient pas significatives entre les deux groupes (respectivement p = 0,82 et p = 0,38) [WU2021] (NP3).

L'étude rétrospective monocentrique de Kolben *et al.* a inclus 170 patientes atteintes de récurrence ipsilatérale. Parmi elles, 112 patientes (65,9 %) ont bénéficié d'une mastectomie de rattrapage, dont 10 avec une radiothérapie (sans précision), et 58 (34,1 %) d'une seconde chirurgie conservatrice, dont 11 (19,0 %) avec une radiothérapie (sans précision). D'après cette étude, chez les patientes ayant été traitées par une mastectomie de rattrapage avec ou sans radiothérapie, la survie globale à 5 ans était de 72,6% ($\pm 5,1\%$) et la survie sans maladie

à 5 ans de 61,9% ($\pm 5,5$ %). Chez les patientes traitées par chirurgie conservatrice associée ou non à la radiothérapie, la survie globale à 5 ans et la survie sans maladie à 5 ans étaient respectivement de 84,7% (SD $\pm 5,8$ %) et de 57,3% (SD $\pm 8,2$ %). Les différences n'étaient pas significatives entre les deux groupes (respectivement $p = 0,198$ et $p = 0,435$) [KOLBEN2015] (NP4).

L'étude rétrospective de Sellam *et al.* a porté sur 121 patientes atteintes d'une récurrence ipsilatérale après un premier traitement conservateur et suivies pendant une durée médiane de 14 ans. Parmi elles, 47 patientes ont bénéficié d'une seconde chirurgie conservatrice et 74, d'une mastectomie de rattrapage. 34 % et 27 % des patientes de ces deux groupes ont respectivement reçu une radiothérapie en complément de la chirurgie. Pour le groupe de patientes ayant bénéficié d'une mastectomie de rattrapage associée ou non à une radiothérapie, il a été montré que la survie globale était de 98,6 % à 5 ans et de 97,3 % à 10 ans. Pour le groupe de patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice associée ou non à une radiothérapie, il a été montré que la survie globale à 5 et 10 ans étaient respectivement de 100 % et de 97,8 %. Les comparaisons statistiques entre les deux groupes n'ont pas été réalisées [SELLAM2019] (NP4).

Tableau 56 : Synthèse des résultats comparant M $\pm$ RT versus CCS $\pm$ RT

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Traitement de la récurrence	Résultat M $\pm$ RT versus CCS $\pm$ RT
KOLBEN2015 (NP4)	étude rétrospective et monocentrique ; n = 170 ; 66,0 mois (9,7 – 354,4 mois)	M $\pm$ RT : n = 112 patientes (65,9%) dont M + RT : n = 10 patientes CCS $\pm$ RT : n = 58 patientes (34,1 %), dont CCS + RT : n = 11 patientes (19,0%). RT non précisée	M $\pm$ RT versus CCS $\pm$ RT : Survie globale à 5 ans : 72,6 % ($\pm 5,1$%) vs 84,7% ($\pm 5,8$%) ; $p = 0,198$ (NS) Survie sans maladie à 5 ans : 61,9 % ($\pm 5,5$%) vs 57,3% ($\pm 8,2$%) ; $p = 0,435$ (NS)
SELLAM2019 (NP4)	étude rétrospective ; n = 121 ; 14 ans	M $\pm$ RT : n = 74 patientes dont M + RT : 27 % RT de la paroi ; 45 Gy ; 1,8 Gy/fr CCS $\pm$ RT : n = 47 patientes dont CCS + RT : 34 % RT externe partielle du sein ; 45 Gy ; 1,8 Gy/fr	M $\pm$ RT versus CCS $\pm$ RT : Survie globale à : - 5 ans : 98,6 % vs 100,0 % - 10 ans : 97,3 % vs 97,8 %
WU2021 (NP3)	étude sur la base du SEER ; n = 498 après appariement sur score de propension ; 130 mois	M $\pm$ RT : n = 249 patientes dont M + RT : 3% CCS $\pm$ RT : n = 249 patientes dont CCS + RT : 38 % RT non précisée	M $\pm$ RT versus CCS $\pm$ RT : Survie globale à 10 ans : 64 % vs 68 % ; $p = 0,82$ (NS) Survie sans récurrence à distance à 10 ans : 84 % vs 79 % ; $p = 0,38$ (NS)

CCS : chirurgie conservatrice ; M : mastectomie ; n : nombre ; NS : non significatif ; RT : radiothérapie

2.2.2. ETUDE COMPARANT L'AJOUT OU NON D'UNE RADIOTHERAPIE A UN TRAITEMENT CHIRURGICAL DE LA RECURRENCE, QUEL QU'IL SOIT

Panet-Raymond *et al.* ont analysé les données de la base du Breast Columbia Cancer Agency. Ils ont sélectionné 269 patientes atteintes de récurrences isolées après un premier traitement conservateur en marges saines et une radiothérapie sein entier pour une tumeur pT1-2 N0-1 M0 et suivies pendant une période moyenne de 5,88 ans (0,2-16,9 ans) après le diagnostic de récurrence ipsilatérale. Quel que soit le traitement chirurgical de la récurrence, la radiothérapie a été administrée à 33 patientes (12,3 %) alors qu'elle ne l'a pas été pour la majorité d'entre elles soit à 236 patientes (87,7 %). Les modalités de la radiothérapie n'étaient pas précisées. Dans cette étude, il a été montré qu'il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale et de survie spécifique au cancer du sein qu'une radiothérapie ait été ou non administrée aux patientes (respectivement, HR = 0,92 ; $p = 0,782$ et HR = 0,72 ; $p = 0,336$). Il faut cependant noter que les groupes de patientes ayant ou non reçu une radiothérapie n'ont pas été décrits et comparés, et qu'il pouvait ainsi exister un biais de sélection avec les patientes bénéficiant de traitements adjuvants ayant un pronostic plus défavorable que les autres [PANETRAYMOND2011A] (NP4).

2.2.3. ETUDE DE SUIVI APRES UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR MASTECTOMIE SANS RADIOTHERAPIE

Dans une étude rétrospective et multicentrique, Tanabe *et al.* ont suivi pendant une durée médiane de 4,6 ans, une cohorte de 118 patientes atteintes de récurrences histologiquement confirmées. Ces patientes ont toutes subi une mastectomie de rattrapage sans radiothérapie. La chirurgie de la tumeur initiale n'était pas précisée. La survie sans récurrence locale était de 91 % à 4 ans. En particulier, elle était de 95% dans le sous-groupe pN0 de la tumeur initiale, de 90% dans le sous-groupe pN1 de la tumeur initiale, et de 67% dans le sous- groupe pN2 de la tumeur initiale [TANABE2016] (NP4).

2.2.4. ETUDES APRES UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR CHIRURGIE CONSERVATRICE ASSOCIEE OU NON A UNE RADIOTHERAPIE

2.2.4.1 Études comparant la réalisation ou non de la radiothérapie, dans le cadre d'une deuxième chirurgie conservatrice (Tableau 57)

L'étude rétrospective et monocentrique de Houvenaeghel *et al.* a porté sur 294 patientes atteintes de récurrences locales après un premier traitement conservateur. Parmi elles, 232 patientes ont subi une mastectomie seule, 62, une seconde chirurgie conservatrice avec une curiethérapie et 54, une seconde chirurgie conservatrice sans curiethérapie associée. Les auteurs ont mentionné que, pour le groupe traité par une seconde chirurgie conservatrice associée à la curiethérapie, la survie globale était de 86,5 % à 5 ans et de 86,5 % à 10 ans, et la survie sans métastases de 83 % à 5 ans et de 69,7 % à 10 ans. Dans le groupe traité par une seconde chirurgie conservatrice seule, la survie globale était de 72 % à 5 ans et 65 % à 10 ans, et la survie sans métastase de 68 % à 5 ans et 58 % à 10 ans. Les auteurs n'ont pas réalisé de comparaisons statistiques entre les groupes ayant eu ou non une curiethérapie [HOUVENAEGHEL2017] (NP4).

L'étude rétrospective et multicentrique (8 institutions au Japon) d'Ishitobi *et al.* a porté sur 143 patientes traitées par chirurgie conservatrice et axillaire, atteintes de récurrences ipsilatérales histologiquement confirmées traitées à nouveau par chirurgie conservatrice. Ces patientes ont été réparties en trois groupes : 1) groupe avec RT après la CCS initiale puis omission de la RT après 2ème CCS (n = 69) ; 2) groupe sans RT après la CCS initiale et avec RT pour la 2nde CCS (n = 55) ; 3) groupe sans RT ni après la CCS initiale ni après la 2nde CCS (n = 19). Il est à noter que les protocoles retenus dans les groupes 2 et 3 ne sont pas appliqués en France puisque l'omission de la RT après une première CCS n'est pas indiquée dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques actuelles. Par ailleurs, dans cette étude, il n'y avait pas de groupe avec patientes ayant bénéficié deux fois de RT, après la CCS initiale et après la 2^{ème} CCS. Les modalités de la radiothérapie n'étaient pas précisées. D'après cette étude, le taux de survie sans seconde récurrence ipsilatérale à 5 ans était de 78,0 % pour le groupe 1 (RT uniquement après la chirurgie initiale), de 93,5% pour le groupe 2 (RT uniquement après la seconde chirurgie conservatrice), et de 52,7 % pour le groupe 3 (sans RT associée aux 2 CCS) (p = 0,0003). En revanche, les taux de survie sans maladie à distance après la première récurrence à 5 ans n'étaient pas significativement différents selon les groupes (76,4 % pour le groupe 1 *versus* 77,9 % pour le groupe 2 *versus* 88,8 % pour le groupe 3; p = 0,6241). Il est à noter que les groupes n'étaient pas équilibrés sur plusieurs critères (taille de la tumeur récidivante, administration ou non de trastuzumab après chirurgie de la récurrence) [ISHITOB2014] (NP4).

Tableau 57 : Synthèse des résultats des études comparant la CCS + RT versus CCS sans RT

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Traitement de la récurrence	Résultats comparant CCS + RT vs CCS sans RT :
HOUVENAEGHEL2017 (NP4)	étude rétrospective et monocentrique ; n = 294 patientes ; 73,3 mois	CCS + curiethérapie : n = 62 patientes CCS sans RT : n = 54 patientes	CCS + RT vs CCS sans RT : Survie globale à : - 5 ans : 86,5 % vs 72 % - 10 ans : 86,5 % vs 65 % Survie sans métastases à : - 5 ans : 83 % vs 68 % - 10 ans : 69,7 % vs 58 %
ISHITOBI2014 (NP4)	étude rétrospective et multicentrique (8 institutions au Japon), n = 143 patientes ; 4,8 ans	- Groupe 1 : 2ème CCS sans 2ème RT + 1ère RT : n = 69 patientes - Groupe 2 : 2ème CCS + 2ème RT sans 1ère RT : n = 55 patientes - Groupe 3 : 2ème CCS sans 2ème RT sans 1ère RT : n = 19 patientes* RT non précisée	Survie sans seconde récurrence ipsilatérale à 5 ans : (p = 0,0003) - Groupe 1 : 78,0 % - Groupe 2 : 93,5 % - Groupe 3 : 52,7 % Survie sans maladie à distance à 5 ans : NS - Groupe 1 : 76,4 % - Groupe 2 : 77,9 % - Groupe 3 : 88,8 %

CCS : chirurgie conservatrice ; n : nombre ; NS : non significatif ; RT : radiothérapie.

2.2.4.2 Chirurgie conservatrice sans radiothérapie

Une étude rétrospective d'Ishitobi et *al.* a inclus 65 patientes atteintes de récurrences ipsilatérales après une première chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie. Sur les 65 patientes, 16 ont développé une seconde récurrence ipsilatérale après la seconde chirurgie conservatrice sans radiothérapie. Le taux de survie sans seconde récurrence était de 83 % à 5 ans. Chez les patientes dont les récurrences étaient RO+/HER2-, le taux de survie sans seconde récurrence à 5 ans était significativement plus élevé que chez les patientes atteintes d'autres sous-types moléculaires, non précisés (respectivement, 88 % *versus* 75 %, p = 0,02) [ISHITOBI2017] (NP4).

2.2.4.3 Chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie

L'essai américain de phase II NRG Oncology/RTOG 1014 d'Arthur et *al.* a suivi durant 5,5 ans (0,1-7,2 ans) 58 patientes ayant bénéficié d'un premier traitement conservateur avec radiothérapie mammaire (dose médiane reçue de 50,4 Gy) puis d'un traitement de leur récurrence intramammaire de moins de 3 cm par une seconde chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie partielle externe. Cette ré-irradiation consistait en l'administration d'une dose totale de 45 Gy en 30 fractions sur 2 semaines. La survie globale et la survie sans métastase étaient à 5 ans toutes les deux de 94,8 % [IC95% = 84,8-98,3] [ARTHUR2020] (NP3).

2.2.5. ETUDES APRES UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR RESECTION DES NODULES/DE LA PAROI THORACIQUE ASSOCIEE OU NON A UNE RADIOTHERAPIE

Le groupe de travail rappelle qu'après une mastectomie initiale, les possibilités de deuxième traitement chirurgical sont réduites en cas de récurrence. La plupart des récurrences au niveau de la paroi après mastectomie sont des nodules cutanés :

1. multiples ou nodules de perméation, témoignant d'une atteinte « métastatique ». Ils ne relèvent pas d'un traitement chirurgical ;
2. uniques, mobiles, de petite taille, plus ou moins adhérents à la peau et dont la résection est techniquement possible ;
3. uniques, adhérents au plan profond et fixés nécessitant une résection de la paroi thoracique. Le groupe de travail rappelle que cette situation est exceptionnelle.

2.2.5.1 Etude sur le traitement par la résection associée à la radiothérapie (Tableau 58)

L'étude rétrospective monocentrique de Skinner *et al.* a porté sur 159 patientes présentant une récurrence locorégionale au niveau de la paroi thoracique ou du sein reconstruit après une première mastectomie. Le traitement de la récurrence consistait en une résection chirurgicale si possible, sinon une chimiothérapie, dans tous les cas associée à une radiothérapie. Celle-ci était administrée selon deux schémas, standard ou avec escalade de dose : 65 patientes (40,9 %) ont reçu une dose totale de 50 Gy suivie d'une surimpression de 10 Gy ; 94 patientes (59,1 %) ont été traitées avec une dose totale de 54 Gy complétée d'une surimpression de 12 Gy. La survie globale à 5 ans après irradiation était de 52 % pour le groupe standard et de 57 % pour le groupe traité avec escalade de dose ($p = 0,29$). De manière similaire, les taux de survie sans maladie et de survie sans métastases à distance étaient comparables entre les 2 groupes (respectivement, 39 % *versus* 43 %, $p = 0,3$ et 39 % *versus* 47 %, $p = 0,16$). Le schéma avec escalade de dose visait à améliorer le contrôle local de la récurrence. Néanmoins, le taux de contrôle local était de 80 % chez le groupe standard et de 75 % chez le groupe ayant reçu une escalade de dose ($p = 0,94$). En outre, le contrôle local chez les patientes qui présentaient une tumeur macroscopique et celles qui n'en présentaient pas au moment de l'irradiation, était comparable entre les 2 groupes (respectivement, 56 % *versus* 71 %, $p = 0,27$ chez les patientes avec tumeur macroscopique, et 83 % *versus* 80 %, $p = \text{NS}$ chez les patientes sans maladie macroscopique) [SKINNER2013] (NP4).

Tableau 58 : Escalade de dose de radiothérapie après résection chirurgicale de la récurrence après mastectomie première

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Traitement	Résultat
SKINNER2013 (NP4)	étude rétrospective et monocentrique ; n = 159 ; 108 mois	1er traitement : mastectomie 2eme traitement : chirurgie (si faisable) + RT ou chimiothérapie + RT schémas de RT : - standard (50 Gy + surimpression de 10 Gy) : n = 66 - avec escalade de dose (54 Gy + surimpression de 12 Gy) : n = 94	<u>Schéma standard <i>versus</i> schéma avec escalade de dose :</u> - survie globale à 5 ans : 52 % <i>versus</i> 57 % (NS) - survie sans maladie : 39 % <i>versus</i> 43 % (NS) - survie sans métastases : 39 % <i>versus</i> 47 % (NS) - taux de contrôle local : 80 % <i>versus</i> 75 % (NS)

NS : non significatif ; RT : radiothérapie

2.2.5.2 Etude ne différenciant pas la réalisation ou non de radiothérapie, dans le cadre d'une résection

Une revue de la littérature et méta-analyse récente a fait le point sur les performances de la résection de la paroi thoracique associée ou non à une radiothérapie en situation de récurrence [WAKEAM2018] (NP4).

Cette étude a le mérite de tenter de synthétiser les données disponibles, cependant elle comporte plusieurs limites importantes :

- les critères d'inclusion autorisaient la conservation des études avec des tumeurs T4b non récidivantes, qui sortent donc du cadre théorique de cette question. Cette proportion de tumeurs non récidivantes et les études concernées ne sont pas précisées dans l'article ;
- les études individuelles existantes et intégrées portaient sur de faibles effectifs : sur les 25 études publiées ces 15 dernières années et incluses dans la méta-analyse, 18 comportaient moins de 40 patientes ;
- les résultats présentés dans les études individuelles étant très hétérogènes, cela impacte les analyses statistiques poolées ;
- de manière cohérente avec les points décrits ci-dessus, le niveau de preuve de chaque étude individuelle était faible. Seules deux études incluses étaient comparatives, et les auteurs de la méta-analyse les ont jugées à fort risque de biais de sélection.

D'après cette méta-analyse :

- la survie globale était variable entre études et dépendait des critères de chacune d'elles. Les estimations poolées (n = 301 patientes, 15 études) à 1 an et 5 ans étaient respectivement de 84,6% [IC95% = 76,0%-

90,5% ; $I^2 = 53,7\%$] et 40,8 % [IC95% = 35,2%-46,7% ; $I^2 = 61,9\%$]. Ces résultats étaient similaires après restriction aux études publiées au cours de 15 dernières années ou aux études limitées aux traitements curatifs ;

- les taux de morbidité et mortalité à 30 jours (34 études sur les 48) variaient considérablement entre études. Le taux de morbidité poolé était estimé à 20,2% [IC95% = 15,3%-26,3% ; $I^2 = 74,1\%$;

2.3. Incidence et taux de 2^{de} récurrence et complications

2.3.1. ETUDES COMPARANT UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR MASTECTOMIE OU CHIRURGIE CONSERVATRICE, ASSOCIEES OU NON A UNE RADIOTHERAPIE

2.3.1.1 Comparaison de la chirurgie conservatrice sans radiothérapie avec la mastectomie sans radiothérapie (Tableau 59)

Une étude rétrospective et monocentrique a inclus 102 patientes ayant bénéficié initialement d'une chirurgie conservatrice (l'article ne donne pas d'information sur une éventuelle radiothérapie en traitement de la tumeur initiale) et développé une récurrence ipsilatérale sans métastases. Parmi ces patientes, 29 ont eu une mastectomie de rattrapage et 73 une seconde chirurgie conservatrice. Cette chirurgie de la récurrence n'était pas associée à une radiothérapie ganglionnaire. Le taux de seconde récurrence au niveau ganglionnaire ($\pm$ locale) à 5 ans était de 8,2 % après une mastectomie seule et de 11,3 % après une chirurgie conservatrice seule, sans différence statistiquement significative [ISHITOB2014A] (NP4).

L'étude rétrospective monocentrique de Houvenaeghel *et al.* a porté sur 294 patientes atteintes de récurrences locales après un premier traitement conservateur. Parmi elles, 232 patientes ont subi une mastectomie seule, 62 une seconde chirurgie conservatrice avec une curiethérapie et 54 une seconde chirurgie sans curiethérapie associée. Dans cette étude, le taux de seconde récurrence locale à 5 ans était de 3,4 % dans le groupe traité par mastectomie de rattrapage seule (n = 232 patientes) et de 25,9% dans le groupe de patientes ayant bénéficié d'une seconde chirurgie conservatrice sans curiethérapie [HOUVENAEGHEL2017] (NP4).

Tableau 59 : Synthèse des résultats des études comparant la chirurgie conservatrice sans RT *versus* mastectomie sans RT

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Traitement de la récurrence	Résultats comparant CCS sans RT vs M sans RT
ISHITOB2014A (NP4)	étude rétrospective et monocentrique ; n= 102	M sans RT ganglionnaire : 29 patientes CCS sans RT ganglionnaire : 73 patientes	Taux de seconde récurrence au niveau ganglionnaire ($\pm$ locale) : 11,3% vs 8,2% (NS)
HOUVENAEGHEL2017 (NP4)	étude rétrospective et monocentrique ; n = 294 patientes ; 73,3 mois	M sans RT : 232 patientes CCS sans RT : 54	Taux de seconde récurrence locale à 5 ans : 25,9% vs 3,4 %

CCS : chirurgie conservatrice ; M : mastectomie ; n : nombre ; NS : non significatif ; RT : radiothérapie

2.3.1.2 Comparaison de deux traitements en situation de récurrence : la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie et la mastectomie sans radiothérapie (Tableau 60)

L'étude rétrospective monocentrique de Houvenaeghel *et al.* a porté sur 294 patientes atteintes de récurrences locales après un premier traitement conservateur. Parmi elles, 232 patientes ont subi une mastectomie seule, 62 une seconde chirurgie conservatrice avec une curiethérapie et 54 une seconde chirurgie sans curiethérapie associée. Dans cette étude, le taux de seconde récurrence locale à 5 ans était de 3,4 % dans le groupe traité par mastectomie de rattrapage seule (n = 232 patientes) et de 17% dans le groupe de patientes ayant bénéficié d'une seconde chirurgie associée à une curiethérapie [HOUVENAEGHEL2017] (NP4).

L'analyse des données de la base européenne GEC ESTRO de Hannoun-Levi *et al.* (15 institutions de 7 pays européens) a porté sur les patientes avec une récurrence ipsilatérale confirmée, sans métastase à distance, et ayant

bénéficié d'un premier traitement conservateur associé à une radiothérapie sein entier. Parmi elles, 382 ont bénéficié d'un deuxième traitement conservateur associé à une curiethérapie alors que 945 ont eu une mastectomie de rattrapage sans curiethérapie associée. D'après cette étude, l'incidence cumulée de seconde récurrence dans le groupe avec mastectomie était de 2,3% et 3,8% respectivement à 5 ans et 10 ans, et de 2,8% et 6,3% dans le groupe avec chirurgie conservatrice et curiethérapie, sans que la différence soit significative à 5 ans ($p = 0,4$). En particulier, l'incidence cumulée de récurrence régionale était de 1,6% et 2,3% respectivement à 5 ans et 10 ans, et de 2,3% et 5,8% dans le groupe avec chirurgie conservatrice et curiethérapie, toujours sans différence significative à 5 ans ($p = 0,08$). La comparaison statistique à 10 ans n'était pas effectuée. Par ailleurs, les auteurs ont analysé les complications chez les 377 patientes ayant bénéficié d'un second traitement conservateur associé à une curiethérapie, et ont montré qu'elles concernaient 75% d'entre elles. Des toxicités de Grade 3 et 4 ont été notées chez respectivement 8,8 % et 0,7 % des patientes. Ces toxicités étaient en majorité des fibroses cutanées (24,7 %) ou sous-cutanées (42,7 %), puis des déformations du sein traité (12,4 %), des hyperpigmentations (10,2 %), des télangiectasies (8,8 %) et des ulcérations (1,8 %). Parmi les 377 patientes ayant bénéficié d'un second traitement conservateur + curiethérapie, 15 patientes ont dû subir une mastectomie après une seconde récurrence ($n = 11$) ou des complications de Grade 3 (2 patientes) et 4 (2 patientes). Par ailleurs, chez 212 patientes (56,2 % de celles ayant bénéficié du traitement conservateur), selon les critères de Harvard, les résultats esthétiques étaient considérés excellents chez 99 patientes (46,7 %), bons chez 71 patientes (33,5 %), moyens chez 27 patientes (12,7 %) et mauvais chez 15 patientes (7,1 %) [HANNOUNLEVI2020] (NP3).

Tableau 60 : Synthèse des résultats comparant l'incidence cumulée et taux de seconde récurrence en cas de CCS + RT vs M sans RT

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Traitement de la récurrence	Résultat comparant CCS + RT vs M sans RT
HANNOUNLEVI2020 (NP3)	analyse des données de la base européenne GEC ESTRO (15 institutions de 7 pays européens), $n = 1327$; 75 mois	M sans RT : $n = 377$ après appariement. CCS + curiethérapie : $n = 377$ après appariement.	CCS + RT vs M sans RT Incidence cumulée de seconde récurrence (3ème évènement) : - à 5 ans : 2,8 % vs 2,3 % ; HR = 1,4 [IC95% = 0,66 -2,94] (NS) - à 10 ans : 6,3% vs 3,8% Incidence cumulée de récurrence régionale : - à 5 ans : 2,3% vs 1,6%, HR = 2,3 [IC95% = 0,88-6,10] (NS) - à 10 ans : 5,8% vs 2,3% Incidence de la récurrence à distance : - à 5 ans : 9,3% vs 14,1 % ; HR = 0,77 [IC95% = 0,52-1,12] (NS) - à 10 ans : 16,4% vs 24,9%
HOUVENAEGHEL2017 (NP4)	étude rétrospective et monocentrique ; $n = 294$ patientes ; 73,3 mois	M sans RT : $n = 120$ après appariement. CCS + curiethérapie : $n = 60$ après appariement.	Taux de seconde récurrence locale : - CCS + RT : 17 % - M sans RT : 3,4 %

CCS : chirurgie conservatrice ; HR : Hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; M : mastectomie ; n : nombre ; NS : non significatif ; RT : radiothérapie.

2.3.1.3 Comparaison de la mastectomie avec la chirurgie conservatrice, sans résultats différenciés selon la réalisation ou non de radiothérapie

L'étude rétrospective monocentrique de Kolben *et al.* a inclus 170 patientes atteintes de récurrence ipsilatérale. Parmi elles, 112 patientes (65,9 %) ont bénéficié d'une mastectomie de rattrapage, dont 10 avec une radiothérapie (sans précision), et 58 (34,1 %) d'une seconde chirurgie conservatrice, dont 11 (19,0 %) avec une radiothérapie (sans précision). D'après cette étude, le taux de 2^{nde} récurrence locale à 5 ans était de 25,0% chez les patientes ayant été traitées par une mastectomie de rattrapage avec ou sans radiothérapie, et de 22,4% chez les patientes traitées par chirurgie conservatrice associée ou non à la radiothérapie, sans différence significative selon le type de chirurgie ($p = 0,547$) [KOLBEN2015] (NP4).

2.3.2. ETUDES APRES UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR MASTECTOMIE AVEC CONSERVATION DE LA PLAQUE AREOLO MAMELONNAIRE ASSOCIEE OU NON A UNE RADIOTHERAPIE

Deux études ont spécifiquement analysé l'impact d'une mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (NSM, Nipple-sparing mastectomy) en situation de récurrence. Bien que le nombre de patientes soit faible ($n = 18$ et 21 patientes) pour être inclus selon les critères de sélection des références bibliographiques définis pour l'élaboration de l'argumentaire, le groupe de travail a souhaité que les résultats de ces deux études soient mentionnés dans la synthèse des données bibliographiques, faute de données disponibles à ce sujet.

2.3.2.1 Mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire sans radiothérapie

L'étude prospective de Murphy *et al.* a inclus 21 patientes avec une NSM planifiées sans radiothérapie. Il est à noter que 19 des 21 patientes avaient bénéficié d'une radiothérapie antérieure lors du traitement initial. Avec un suivi médian de 17,5 mois, aucune seconde récurrence n'a été constatée. Par ailleurs, en termes de complications, il a été noté 2 cas de cellulite menant à l'administration d'antibiotiques, 2 cas de séromes et 2 cas de nécroses dont une superficielle [MURPHY2017] (NP3).

2.3.2.2 Etude comparant la réalisation ou non de la radiothérapie, dans le cadre d'une mastectomie de rattrapage avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire

Une étude rétrospective a inclus 18 patientes ayant bénéficié, pour le traitement de la récurrence, d'une mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire dans le cadre d'une reconstruction mammaire immédiate, et 127 patientes ayant bénéficié d'une NSM en chirurgie initiale (groupe de contrôle). Elle a montré que parmi les patientes ayant bénéficié d'une NSM au moment de la récurrence, il n'y avait pas de différence significative sur les complications constatées au niveau du mamelon et de la peau entre celles ayant bénéficié d'une radiothérapie per-opératoire ($n = 8$, dose de 11,6 Gy) et celles n'en ayant pas bénéficié ($n = 10$). Par ailleurs, ce résultat restait valable dans le sous-groupe de patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie antérieure ($n = 14$). En outre, chez les 10 patientes n'ayant pas eu de radiothérapie pour le traitement de la récurrence, 2 ont présenté une nécrose du mamelon (perte totale dans les deux cas) et 2 ont présenté une nécrose de la peau ou des plaies nécessitant un débridement. Chez les 10 patientes ayant reçu une radiothérapie pour le traitement de la récurrence, 2 ont présenté une nécrose de la peau ou des plaies dont 1 nécessitant un débridement. Par ailleurs, il est à noter qu'en comparaison avec les 127 patientes ayant bénéficié d'une NSM en chirurgie initiale, parmi les complications aiguës, seule la perte du mamelon était significativement plus élevée dans le groupe de NSM au moment de la récurrence locale (11,1% vs 0,8% ; $p = 0,041$). Parmi les procédures chirurgicales d'appoint, la retouche/reconstruction du mamelon et le changement de l'implant en lambeau de DIEP (deep inferior epigastric artery perforator) étaient significativement plus élevés dans le groupe de NSM au moment de la récurrence locale en comparaison avec le groupe de NSM en chirurgie initiale (respectivement 11,1 % vs 0,8 % ; $p = 0,021$ et 16,7 % vs 2,4 % ; $p = 0,026$) [LEE2019] (NP4).

2.3.3. ETUDE APRES UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR CHIRURGIE CONSERVATRICE ASSOCIEE A UNE RADIOTHERAPIE

Arthur *et al.* ont indiqué dans leur étude relative à l'essai américain de phase II NRG Oncology/RTOG 1014 que le taux de seconde récurrence intramammaire à 5 ans était de 5,2 % [IC95% = 1,4-13,2] pour les 58 patientes ayant été traitées par une deuxième chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie partielle externe (dose totale

de 45 Gy en 30 fractions sur 2 semaines). Il est à noter que 40 % des récurrences étaient des carcinomes canauxaires *in situ* [ARTHUR2020] (NP3).

2.4. Facteurs de risque de 2^{de} récurrence et/ou de mauvais pronostic

La plupart des études décrites dans cette question 32 se sont intéressées aux facteurs de risque de seconde récurrence ou aux facteurs de mauvais pronostic. Les résultats par étude sont détaillés dans le Tableau 61.

Les principaux facteurs de seconde récurrence et/ou de mauvais pronostic qui ressortent de ces études sont :

- la taille de la tumeur initiale (>20 mm) [SU2019, YOSHIDA2016, SKINNER2013] (NP4) ;
- la taille de la tumeur de la première récurrence (> 10 à 30 mm) [HANNOULEVI2020, HOUVENAEGHEL2017, SKINNER2013, SU2019] (NP4) ;
- de manière plus contrastée selon les études, le délai entre la chirurgie de la tumeur primaire et le diagnostic de la récurrence (de moins de 36 mois à moins de 5 ans) selon 4 études [HANNOULEVI2020, YOSHIDA2016, PANETRAYMOND2011A, SKINNER2013] (NP4) ;
- également de manière contrastée selon les études, l'âge de la patiente au moment de la première récurrence (de < 40 à 55 ans) [SU2019, HOUVENAEGHEL2017, ISHITOBI2014, ISHITOBI2017] (NP4).

Tableau 61 : Synthèse des résultats sur les facteurs de risque de la seconde récurrence et/ou de mauvais pronostic

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Effectif par groupe de traitement chirurgical			Facteur de risque de 2 nd récurrence ou mauvais pronostic
		<u>2nd chirurgie conservatrice</u>	<u>Mastectomie de sauvetage</u>	<u>Résection de la paroi/nodules</u>	
HANNOUNLEVI2020 (NP3)	Analyse base de données européenne GEC-ESTRO multicentrique ; n = 1 327 ; 75 mois	<u>chirurgie conservatrice + curiethérapie</u> n = 382 avant appariement n = 377 après appariement sur score de propension	<u>mastectomie sans radiothérapie</u> n = 945 avant appariement n = 377 après appariement sur score de propension	-	<u>Facteurs de risque significativement associés à la survie sans récurrence et/ou survie globale :</u> - Taille de la tumeur (≥ 30 mm), - Délai entre traitement chirurgical initial et de rattrapage (< 36 mois) - Période de réalisation du traitement de rattrapage (traitement chirurgical effectué avant 2002)
WU2021 (NP3)	Analyse de base de données SEER ; n = 2075 ; 130 mois	n = 475 avant appariement n = 249 après appariement	n = 1 600 avant appariement n = 249 après appariement	-	<u>Facteurs de risque significativement associés à la survie globale et à la survie spécifique au cancer du sein</u> - ethnies autres que « blanc » ou « noir » (sic) notamment amérindiens, asiatiques - stade AJCC (stades 3 et 4 par rapport à 1) - omission de la RT en traitement de la récurrence - âge au diagnostic initial (>60 ans vs < 40 ans)

Chapitre 6 : Traitement de la récurrence locale et/ou régionale

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Effectif par groupe de traitement chirurgical			Facteur de risque de 2 nd récurrence ou mauvais pronostic
		<u>2nd chirurgie conservatrice</u>	<u>Mastectomie de sauvetage</u>	<u>Résection de la paroi/nodules</u>	
SELLAM2019 (NP4)	Etude rétrospective monocentrique ; n = 121 ; 14 ans après le 1 ^{er} diagnostic	<u>chirurgie conservatrice +/- radiothérapie (34 %)</u> n = 47	<u>mastectomie +/- radiothérapie (27 %)</u> n = 74	-	<u>Facteurs de risque de seconde récurrence</u> S : chirurgie conservatrice de la 1 ^{ère} récurrence NS : caractéristiques de la patiente (âge), de la tumeur (stade T, envahissement ganglionnaire) et de traitement initial (type de chirurgie, chimiothérapie néoadjuvante)
SU2019 (NP4)	Analyse base de données SEER ; n = 5 098 ; 3,6 ans	<u>chirurgie conservatrice +/- RT</u> n = 1 050 avant appariement n = 768 après appariement <u>chirurgie conservatrice + RT : 259</u> <u>chirurgie conservatrice sans RT : 891</u>	n = 4 048 avant appariement n = 768 après appariement	-	<u>Facteurs de risque significativement associés à la mortalité spécifique au cancer du sein (analyse ajustée et appariée)</u> taille de la tumeur initiale (>2cm vs <1cm), RT pour la tumeur initiale ; âge et période de diagnostic de la récurrence ; carcinome lobulaire (vs ductal) ; grade III ; taille de la récurrence (>1cm), absence de récepteur hormonaux ; 2 ^{ème} chirurgie conservatrice
HOUVENAEGHEL2017 (NP4)	Etude rétrospective monocentrique ; n = 294 ; 73,3 mois	<u>chirurgie conservatrice + curiethérapie</u> n = 62 avant appariement n = 60 après appariement	<u>mastectomie sans radiothérapie</u> n = 232 avant appariement n = 120 après appariement	-	<u>Facteurs de risque de seconde récurrence locale sur le groupe TC</u> S : Taille de la tumeur (>20 mm versus ≤ 20 mm) NS : délai de première récurrence (> versus < 24 mois), invasion lymphovasculaire, grade SBR, chimiothérapie, hormonothérapie, âge à la première récurrence (> versus ≤ 50 ans)
YOSHIDA2016 (NP4)	Etude rétrospective multicentrique ; n = 271 ; 55 mois	<u>chirurgie conservatrice (+ RT dans 38 %)</u> n = 149	<u>mastectomie (+ RT dans 3 %)</u> n = 122	-	<u>Facteurs de risque significativement associés à la survie globale</u> délai entre chirurgie initiale et récurrence (< 5 ans), statut Ki67 (≥ 20 %) <u>Facteurs significativement associés à la survie sans métastase à distance</u> taille de la tumeur initiale (> à 2 cm), délai entre chirurgie initiale et récurrence (< 5 ans)
PANETRAYMOND2011A (NP4)	Analyse de base de données British Columbia Cancer Agency ; n = 269 ; 5,88 ans	n = 48	n = 215	-	<u>Facteurs de risque significativement associés à la survie globale et à la survie spécifique au cancer du sein</u> - Délai entre traitement initial et récurrence (≤ 48 mois) - Grade 3 (vs 1 ou 2) de la récurrence - Statut RO négatif de la récurrence - Invasion lymphovasculaire de la récurrence - Marges positives de la chirurgie de la récurrence

Chapitre 6 : Traitement de la récurrence locale et/ou régionale

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Effectif par groupe de traitement chirurgical			Facteur de risque de 2 nd récurrence ou mauvais pronostic
		<u>2nd chirurgie conservatrice</u>	<u>Mastectomie de sauvetage</u>	<u>Résection de la paroi/nodules</u>	
KOLBEN2015 (NP4)	Etude rétrospective monocentrique ; n = 170 ; 66 mois	<u>chirurgie conservatrice +/- radiothérapie (19 %)</u> n = 58	<u>mastectomie +/- radiothérapie (8,9 %)</u> n = 112	-	<u>Facteurs de risque significativement associés à la survie globale et/ou la survie sans récurrence :</u> - invasion lymphovasculaire, - thérapie systémique antérieure (endocrine, cytotoxique ou combinaison), - invasion musculaire, - infiltration cutanée
ISHITOBI2014 (NP4)	Etude rétrospective multicentrique ; n = 143 ; 4,8 ans	<u>chirurgie conservatrice + RT : n = 55</u> <u>chirurgie conservatrice sans RT : n = 88 (69 avec RT initiale ; 19 sans RT initiale)</u>	-	-	<u>Facteurs de risque de seconde récurrence locorégionale :</u> - âge < 40 ans au moment de la récurrence (vs ≥ 40 ans) - absence de RT initiale et pour récurrence (vs RT pour récurrence) - réalisation de RT initiale sans de RT pour récurrence (vs réalisation de RT pour récurrence sans RT initiale) - statut des marges de 2 ^{ème} CCS positives - absence d'hormonothérapie pour récurrence
ISHITOBI2014A (NP4)	Etude rétrospective monocentrique ; n = 102 ; 3,7 ans	<u>chirurgie conservatrice sans radiothérapie : n = 29</u>	<u>mastectomie sans radiothérapie : n = 73</u>	-	<u>Facteurs de risque de seconde récurrence au niveau ganglionnaire :</u> - sous-type moléculaire RO- - invasion lymphovasculaire de la récurrence tumorale
ISHITOBI2017 (NP4)	Etude rétrospective et monocentrique ; n = 65 ; 62 mois	<u>chirurgie conservatrice sans radiothérapie : n = 65</u>	-	-	<u>Facteurs de risque significativement associé à la survie sans 2^{nde} récurrence ipsilatérale :</u> - âge < 55 ans au moment de la récurrence - statut positif des marges de la chirurgie initiale - sous-type moléculaire de la récurrence ipsilatérale autre que RO+/HER2-
TANABE2016 (NP4)	Etude rétrospective multicentrique ; n = 118 ; 4,6 ans	-	<u>mastectomie sans radiothérapie : n = 118</u>	-	<u>Facteur de risque significativement associé à une seconde récurrence locorégionale à 4 ans :</u> statut ganglionnaire de la tumeur initiale pN2+

Référence (niveau de preuve)	Type d'étude ; effectif total ; suivi médian	Effectif par groupe de traitement chirurgical			Facteur de risque de 2 nd récurrence ou mauvais pronostic
		<u>2nd chirurgie conservatrice</u>	<u>Mastectomie de sauvetage</u>	<u>Résection de la paroi/nodules</u>	
					<u>Facteurs de risque significativement associés à une seconde récurrence locorégionale à 5 ans :</u> - taille de la tumeur initiale - délai d'apparition de 1ere récurrence - récurrence cliniquement détectable au moment de la RT - sous-type moléculaire HER2
SKINNER2013 (NP4)	Etude rétrospective monocentrique ; n = 159 ; 108 mois	-	-	résection +/- RT : n = 108	<u>Facteurs de risque significativement associés à la survie globale :</u> -stade ≥ T2 et statut N+ de la tumeur initiale - sous-type moléculaire RO- de la récurrence - récurrence cliniquement détectable au moment de la RT
					<u>Facteurs de risque significativement associés à la survie sans métastases :</u> - pourcentage de ganglions positifs au diagnostic initial - taille de la récurrence > 2cm - récurrence cliniquement détectable au moment de la RT
WAKEAM2018 (NP4)	méta-analyse et revue systématique ; n = 1305	-	-	résection +/- RT : n = 1305	<u>Les facteurs de risque le plus souvent associés à un mauvais pronostic de survie globale :</u> - le phénotype triple négatif, un statut N+ au diagnostic de la tumeur primitive - une récurrence après irradiation de la paroi thoracique - le rôle de l'âge n'était pas un facteur ressortant de manière homogène entre les études

n : nombre ; RT : radiothérapie

2.5. Qualité de vie : comparaison de la mastectomie avec la chirurgie conservatrice, sans résultats différenciés selon la réalisation ou non de radiothérapie

L'étude rétrospective et monocentrique de Jendrian *et al.* a évalué la qualité de vie de 107 patientes atteintes d'une récurrence intramammaire du cancer du sein dont 46 (43 %) ont bénéficié d'une seconde chirurgie conservatrice associée ou non à une radiothérapie complémentaire. L'évaluation a reposé sur les réponses à des auto-questionnaires validés concernant la perception et l'image de son corps (BIS – avec un score compris entre 0 et 30, un score élevé est le signe d'une mauvaise image du corps), la qualité de vie (EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR23- avec un score compris entre 0 et 100), l'anxiété et la dépression (HADS) et la peur de la progression de la maladie (PA-F-KF– avec un score compris entre 0 et 60, un score élevé est le signe d'une grande peur de progression de la maladie). Après ajustement, il a été montré que les patientes ont rapporté (chirurgie conservatrice associée ou non à une radiothérapie vs mastectomie) :

- pour la perception et l'image de son corps, un score de 6,84 vs 11,51 ; p < 0,001

- pour la qualité de vie :
 - un score global de 68,8 vs 63,9 ; $p = 0,058$
 - la dimension de la vie quotidienne de 79,3 vs 72,9 ; $p = 0,043$
 - le fonctionnement émotionnel de 72,1 vs 63,6 ; $p = 0,028$
 - le fonctionnement social de 81,5 vs 70,2 ; $p = 0,016$
 - l'image corporelle de 77,5 vs 61,3 ; $p = 0,000$
- pour la peur de la progression de la maladie, un score de 28,54 vs 31,54 ; $p = 0,11$.

Les résultats concernant l'anxiété et la dépression pour le second traitement conservateur associée ou non à la radiothérapie, n'ont pas été présentés dans cette étude. Il est important de rappeler que les données disponibles pour cette étude ne permettaient pas d'avoir une estimation de la qualité de vie avant le moment de l'étude et donc de faire une analyse de l'évolution de la qualité de vie avant et après le traitement chirurgical de la récurrence [JENDRIAN2017] (NP4).

3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

3.1. Survie globale, survie sans récurrence

3.1.1. ETUDES COMPARANT UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR MASTECTOMIE OU CHIRURGIE CONSERVATRICE, ASSOCIEES OU NON A UNE RADIOTHERAPIE

3.1.1.1 Comparaison de la chirurgie conservatrice sans radiothérapie avec la mastectomie sans radiothérapie

Pour le traitement de la récurrence, la survie globale et la survie spécifique au cancer du sein sont statistiquement meilleures ($p < 0,001$) en cas de mastectomie sans radiothérapie en comparaison avec la chirurgie conservatrice sans radiothérapie (NP4).

3.1.1.2 Comparaison de deux traitements en situation de récurrence : la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie et la mastectomie sans radiothérapie

D'après trois études rétrospectives, il n'y a pas de différence significative en termes de survie globale à 5 ans entre les patientes ayant bénéficié d'une seconde chirurgie conservatrice associée à de la radiothérapie/curiethérapie et les patientes ayant eu une mastectomie sans radiothérapie. Les résultats sont discordants concernant la survie spécifique au cancer du sein à 5 ans (NP3).

3.1.1.3 Comparaison de la mastectomie avec la chirurgie conservatrice, sans résultats différenciés selon la réalisation ou non de radiothérapie

D'après trois études rétrospectives, la survie globale à 5 et 10 ans ne semble pas différer significativement entre les patientes ayant bénéficié, pour le traitement de leur récurrence, d'une mastectomie de rattrapage associée ou non à une radiothérapie, et celles ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice associée ou non à une radiothérapie (NP3).

3.1.2. ETUDE COMPARANT L'AJOUT OU NON D'UNE RADIOTHERAPIE A UN TRAITEMENT CHIRURGICAL DE LA RECURRENCE, QUEL QU'IL SOIT

D'après une étude rétrospective ayant comparé l'omission et la réalisation d'une radiothérapie pour le traitement d'une récurrence chez des cohortes ayant indifféremment bénéficié d'une chirurgie conservatrice ou d'une mastectomie de rattrapage, la radiothérapie n'a pas permis d'améliorer significativement la survie globale et la survie spécifique au cancer du sein. Il faut noter qu'il pouvait exister un biais de sélection des patientes (NP4).

3.1.3. ETUDE DE SUIVI APRES UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR MASTECTOMIE SANS RADIOTHERAPIE

Une étude rétrospective a rapporté que 4 ans après une mastectomie de rattrapage sans radiothérapie pour le traitement de la récurrence, la survie sans récurrence locale semble être de 91%. En particulier, elle est de 95% dans

le sous-groupe pN0 de la tumeur initiale, de 90% dans le sous-groupe pN1, et de 67% dans le sous- groupe pN2 (NP4).

3.1.4. ETUDES APRES UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR CHIRURGIE CONSERVATRICE ASSOCIEE OU NON A UNE RADIOTHERAPIE

3.1.4.1 Comparaison de la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie avec la chirurgie conservatrice sans radiothérapie

D'après une étude rétrospective, la survie globale de patientes traitées par une seconde chirurgie conservatrice associée à une curiethérapie était de 86,5% à 5 ans et à 10 ans, tandis que celle de patientes traitées par une seconde chirurgie conservatrice sans radiothérapie était de 72% à 5 ans et de 65% à 10 ans (NP4).

D'après une autre étude rétrospective, la survie sans seconde récurrence ipsilatérale à 5 ans était de 93,5 % chez les patientes ayant bénéficié d'une seconde chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie (mais pas lors du traitement initial). Elle était de 52,7% chez les patientes n'ayant jamais reçu de radiothérapie (chirurgies conservatrices uniquement), et de 78% chez celles ayant eu une radiothérapie en complément de la chirurgie conservatrice au moment du traitement initial mais pas lors de la récurrence (NP4).

3.1.4.2 Etude spécifiquement sur la chirurgie conservatrice sans radiothérapie

D'après une étude rétrospective, le taux de survie sans seconde récurrence 5 ans après une chirurgie conservatrice sans radiothérapie était de 83 %. Il était significativement plus élevé chez les patientes avec des récurrences RO+/HER2- que chez les patientes atteintes d'autres sous-types moléculaires (respectivement, 88 % *versus* 75 %, $p = 0,002$) (NP4).

3.1.4.3 Etude spécifiquement sur la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie

La survie globale à 5 ans des patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie pour le traitement de la récurrence semble être de 94,8% (NP3).

3.1.5. ETUDES SPECIFIQUEMENT APRES UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR RESECTION DES NODULES/DE LA PAROI THORACIQUE

3.1.5.1 Etude sur le traitement par la résection associée à la radiothérapie

D'après une étude rétrospective, l'utilisation d'un schéma d'irradiation avec escalade de dose (54 Gy + surimpression de 12 Gy) ne permet pas d'améliorer significativement à 5 ans le contrôle local, la survie sans maladie, la survie globale, par rapport à un schéma d'irradiation standard (50 Gy + surimpression de 10 Gy) (NP4).

3.1.5.2 Etude ne différenciant pas la réalisation ou non de radiothérapie, dans le cadre d'une résection

D'après une méta-analyse avec de fortes hétérogénéités entre les études, la survie globale à 1 et 5 ans est respectivement de 84,6% et 40,8%, et le taux de morbidité estimé à 30 jours de 20,2% (NP4).

3.2. Incidence et taux de 2^{de} récurrence et complications

3.2.1. ETUDES COMPARANT UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR MASTECTOMIE OU CHIRURGIE CONSERVATRICE, ASSOCIEES OU NON A UNE RADIOTHERAPIE

3.2.1.1 Comparaison de la chirurgie conservatrice sans radiothérapie avec la mastectomie sans radiothérapie

D'après une étude rétrospective, l'incidence cumulée de seconde récurrence locale à 5 ans semble être de 25,9% en cas de chirurgie conservatrice sans radiothérapie pour le traitement de la récurrence, et de 3,4% en cas de mastectomie sans radiothérapie (NP4).

Une étude rétrospective a rapporté qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de taux de récurrence au niveau ganglionnaire après mastectomie seule ou chirurgie conservatrice seule sans radiothérapie ganglionnaire (NP4).

3.2.1.2 Comparaison de deux traitements en situation de récurrence : la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie et la mastectomie sans radiothérapie

D'après une analyse de la base européenne GEC ESTRO, il n'y avait pas de différence significative en termes d'incidence de seconde récurrence, de récurrence régionale ou de récurrence à distance, entre les patientes ayant

bénéficié pour leur première récurrence d'une chirurgie conservatrice associée à une curiethérapie et celles ayant eu une mastectomie sans radiothérapie (NP3).

Par ailleurs, une étude rétrospective montre un taux de récurrence locale de 17% pour les patientes ayant bénéficié d'une seconde chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie, et de 3,4% pour les patientes ayant eu une mastectomie sans radiothérapie (NP4).

3.2.1.3 Comparaison de la mastectomie avec la chirurgie conservatrice, sans résultats différenciés selon la réalisation ou non de radiothérapie

D'après une étude rétrospective, chez les patientes ayant été traitées par une mastectomie de rattrapage pouvant être associée à une radiothérapie, le taux de 2nde récurrence locale à 5 ans était de 25,0%, tandis que chez les patientes ayant été traitées par une seconde chirurgie conservatrice pouvant être associée à une radiothérapie, le taux de 2nde récurrence locale à 5 ans était de 22,4% ($p = 0,547$) (NP4).

3.2.2. ETUDES APRES UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR MASTECTOMIE AVEC CONSERVATION DE LA PLAQUE AREOLO MAMELONNAIRE ASSOCIEE OU NON A UNE RADIOTHERAPIE

3.2.2.1 Etude sur la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire sans radiothérapie

D'après une étude rétrospective de très faible effectif ($n = 21$) sur l'impact de la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (NSM - Nipple-sparing mastectomy) en situation de récurrence, après un suivi médian de 17,5 mois, aucune seconde récurrence n'a été constatée chez les 21 patientes. 6 cas de complications (cellulite ($n = 2$), séromes ($n = 2$) et nécroses ($n = 2$)) ont été observés (NP4).

3.2.2.2 Comparaison de la réalisation ou non de la radiothérapie, dans le cadre d'une mastectomie de rattrapage avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire

D'après une deuxième étude rétrospective de très faible effectif ($n = 18$), la réalisation de radiothérapie peropératoire chez des patientes traitées par une mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire dans le cadre d'une reconstruction immédiate n'a pas impacté significativement le taux de complications au niveau du mamelon et de la peau par rapport à la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mammelonnaire sans radiothérapie (2 cas de nécroses (NP4)).

3.2.3. ETUDE APRES UN TRAITEMENT DE LA RECURRENCE PAR CHIRURGIE CONSERVATRICE ASSOCIEE A UNE RADIOTHERAPIE

Après un traitement de la récurrence par chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie, le taux de seconde récurrence intramammaire à 5 ans semble être de 5,2% (NP3),

3.3. Facteurs de risque de 2nde récurrence et/ou de mauvais pronostic

Les principaux facteurs de 2nde récurrence et/ou de mauvais pronostic ressortis des différentes études sont :

- la taille de la tumeur initiale (> 20 mm) (NP4) ;
- la taille de la tumeur de la première récurrence (> 10 à 30 mm) (NP4) ;
- de manière plus contrastée selon les études, le délai entre la chirurgie de la tumeur primaire et le diagnostic de la récurrence (de moins de 36 mois à moins de 5 ans) selon 4 études (NP4) ;
- également de manière contrastée dans 4 études, l'âge de la patiente au moment de la première récurrence (< 40 à 55 ans) (NP4).

3.4. Qualité de vie : comparaison de la mastectomie avec la chirurgie conservatrice, sans résultats différenciés selon la réalisation ou non de radiothérapie

Une seule étude s'est intéressée à la qualité de vie chez les patientes traitées par une mastectomie de rattrapage ($\pm$ RT) ou une chirurgie conservatrice ($\pm$ RT) en situation de récurrence du cancer du sein infiltrant. Celle-ci rapporte que le score relatif à la perception de la patiente de l'image de son corps est significativement plus faible pour les patientes ayant eu une mastectomie (11,51 vs 6,84/30, $p < 0,001$; un score élevé étant signe d'une mauvaise

image du corps). En revanche, le score global de qualité de vie et le score traduisant la peur de progression de la maladie n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes (NP4).

4. RECOMMANDATIONS

Pour l'ensemble des recommandations, les niveaux de preuve sont de bas grade.

Il est rappelé qu'en cas de récurrence locale, la mastectomie totale est recommandée comme traitement de référence²⁷.

Un deuxième traitement conservateur avec radiothérapie peut être proposé après discussion en RCP, avec des résultats semblant identiques sur la survie globale et survie sans récurrence en comparaison avec la mastectomie, avec en revanche un taux de complications, notamment esthétiques, élevé (**Grade C**). Il est à réserver aux patientes n'ayant pas de facteur de risque de 2^{de} récurrence / facteurs de mauvais pronostic (**Grade C**) :

- délai entre la chirurgie de la tumeur primaire et le diagnostic de la récurrence supérieur à 5 ans
- taille inférieure à 2 cm
- type non lobulaire
- unifocal
- grade 1 ou 2
- exérèse complète
- pas de CCIS étendu associé
- âge supérieur à 50 ans
- statut ganglionnaire N0

La réalisation d'une deuxième chirurgie conservatrice sans radiothérapie sur le sein n'est pas recommandée puisqu'elle diminue de façon significative la survie globale et spécifique par rapport à la mastectomie de rattrapage sans radiothérapie (**Grade C**).

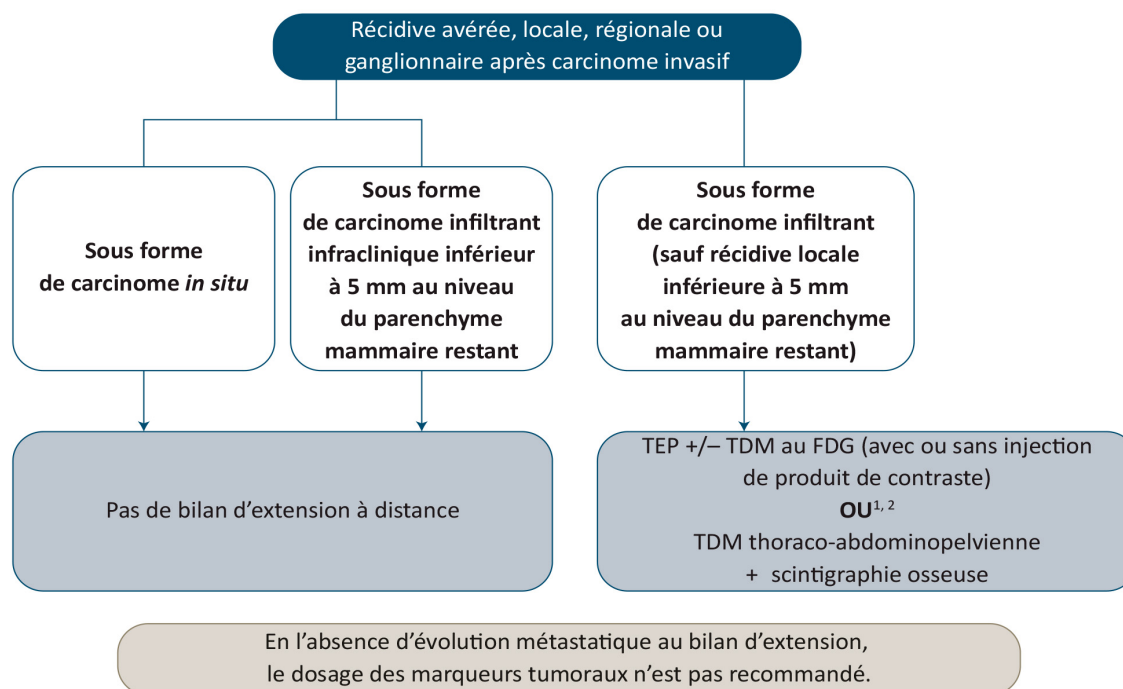
Une discussion en RCP est recommandée :

- en cas de mastectomie, pour discuter l'indication d'une RT ganglionnaire complémentaire ;
- dans tous les cas, pour discuter l'éventuelle indication d'un traitement systémique (**Avis d'experts**).

²⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2022 – December 20, 2021.

ARBRES DE DECISION DU CHAPITRE 6

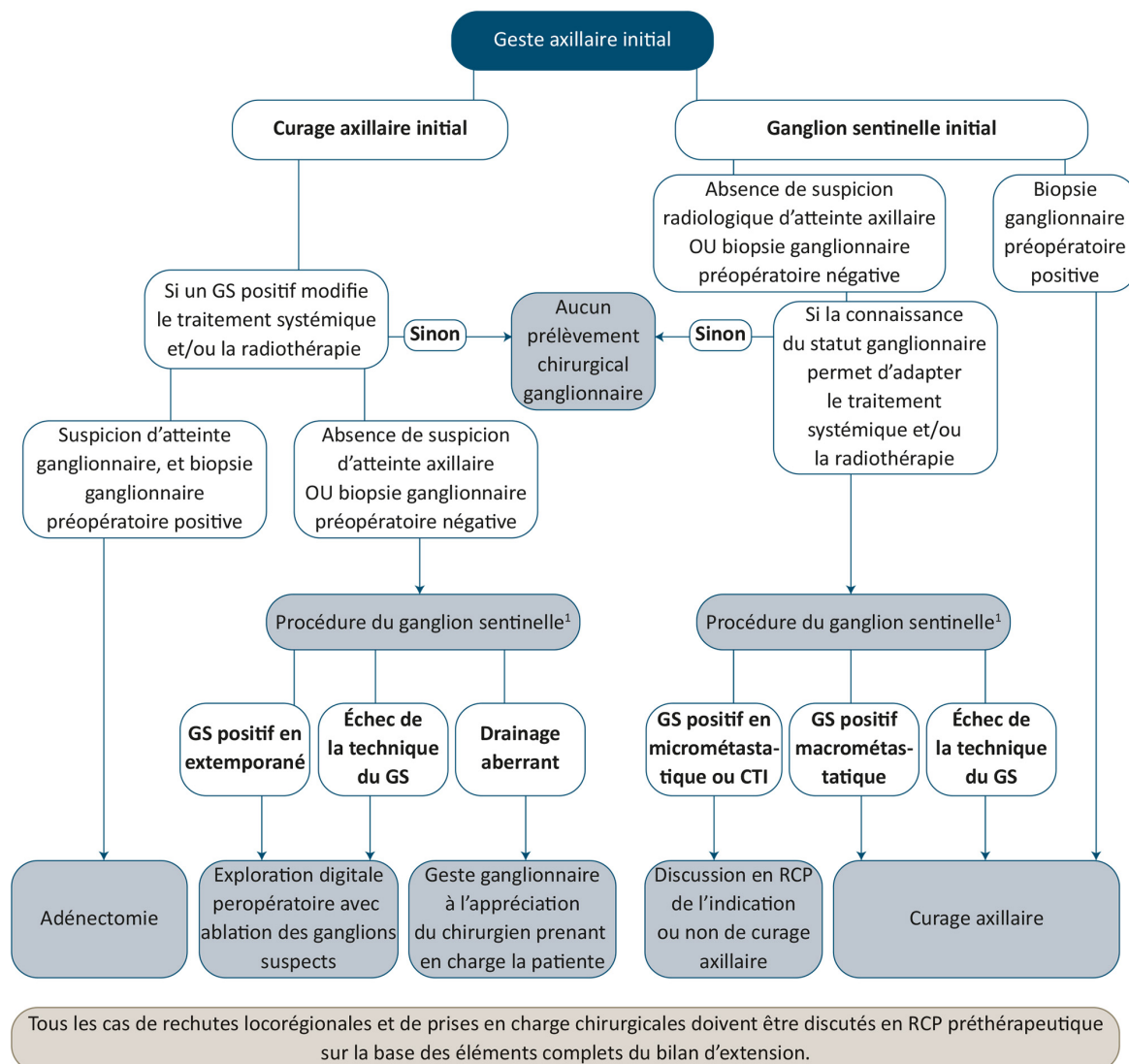
ARBRE 10 : BILAN D'EXTENSION DANS LE CAS D'UNE RECIDIVE AVEREE LOCALE, REGIONALE OU GANGLIONNAIRE APRES CARCINOME INVASIF



¹ En cas d'absence ou d'indisponibilité de la TEP

² Pour les carcinomes lobulaires infiltrants : équivalence entre TEP-TDM et TDM thoraco-abdominopelvienne + scintigraphie osseuse.

ARBRE 11 : GESTION DE L'AISELLE DANS LE CAS DE LA RECURRENCE

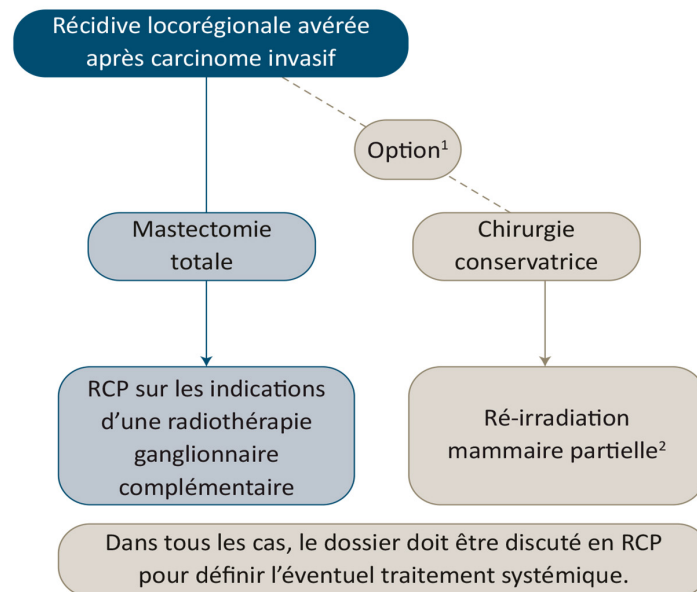


CTI : cellules tumorales isolées ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; GS : ganglion sentinelle

¹ Il est recommandé de réaliser l'injection des traceurs en péri-tumoral et/ou péri-aréolaire en augmentant les doses de Tc (> 180 mBq) et si possible le même jour que la chirurgie. Il est recommandé d'utiliser un double marquage.

Une lymphoscintigraphie est recommandée, étant donné le risque de drainage aberrant.

ARBRE 12 : TRAITEMENT CHIRURGICAL MAMMAIRE ET PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE CAS DE LA RECURRENCE



¹ Un deuxième traitement conservateur avec radiothérapie peut être proposé après discussion en RCP, avec des résultats semblant identiques sur la survie globale et survie sans récurrence en comparaison avec la mastectomie, avec en revanche un taux de complications, notamment esthétiques, élevé. Il est à réserver aux patientes n'ayant pas de facteur de risque de 2^{de} récurrence/ facteurs de mauvais pronostic : délai entre la chirurgie de la tumeur primaire et le diagnostic de la récurrence supérieur à 5 ans, taille inférieure à 2 cm, type

non lobulaire, unifocal, grade 1 ou 2, exérèse complète, pas de CCIS étendu associé, âge supérieur à 50 ans, statut ganglionnaire N0.

² La réalisation d'une deuxième chirurgie conservatrice sans radiothérapie sur le sein n'est pas recommandée puisqu'elle diminue de façon significative la survie globale et spécifique par rapport à la mastectomie totale sans radiothérapie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [ALPERT2005] Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov 1;63(3):845-51.
- [AHMED2016] Ahmed M, Baker R, Rubio IT. Meta-analysis of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. *British Journal of Surgery*. 2016;103(12): 1579-1588.
- [ARTHUR2020] Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, Haffty B, Cuttino L, Todor DA, *et al*. Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):75-82.
- [AUKEMA2010] Aukema TS, Rutgers EJ, Vogel WV, Teertstra HJ, Oldenburg HS, Vrancken Peeters MT *et al*. The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: A comparison to conventional imaging techniques. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Apr;36(4):387-92.
- [BIGLIA2018] Biglia N, Bounous VE, Gallo M, Fusco L, Sgro LG, Maggiorotto F, *et al*. Feasibility and oncological safety of sentinel node biopsy in breast cancer patients with a local recurrence. *Breast*. 2018;41:8-13.
- [CHANG2014] Chang HT, Hu C, Chiu YL, Peng NJ, Liu RS. Role of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in the post-therapy surveillance of breast cancer. *PLoS One*. 2014 Dec 17;9(12):e115127.
- [COCHET2014] Cochet A, David S, Moodie K, Drummond E, Dutu G, MacManus M *et al*. The utility of 18 F-FDG PET/CT for suspected recurrent breast cancer: impact and prognostic stratification. *Cancer Imaging*. 2014 Apr 22;14(1):13.
- [CORDOBA2014] Cordoba O, Perez-Ceresuela F, Espinosa-Bravo M, Cortadellas T, Esgueva A, Rodriguez-Revuelto R, *et al*. Detection of sentinel lymph node in breast cancer recurrence may change adjuvant treatment decision in patients with breast cancer recurrence and previous axillary surgery. *Breast*. 2014;23(4):460-5.
- [CORSO2020] Corso G, Gilardi L, Girardi A, De Scalzi AM, Pagani G, Rossi EMC *et al*. How useful are tumor markers in detecting metastases with fdg-pet/ct during breast cancer surveillance? *Oncology*. 2020;98(10):714-718.
- [DOYLE2001] Doyle T, Schultz DJ, Peters C, Harris E, Solin LJ. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Sep 1;51(1):74-80.
- [EVANGELISTA2011] Evangelista L, Baretta Z, Vinante L, Cervino AR, Gregianin M, Ghiotto C *et al*. Could the serial determination of Ca15.3 serum improve the diagnostic accuracy of PET/CT?: results from small population with previous breast cancer. *Ann Nucl Med*. 2011 Aug;25(7):469-77.
- [HANNOUNLEVI2020] Hannoun-Levi JM, Gal J, Van Limbergen E, Chand ME, Schiappa R, Smayda V, *et al*. Salvage Mastectomy Versus Second Conservative Treatment for Second Ipsilateral Breast Tumor Event: A Propensity Score-Matched Cohort Analysis of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group Database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020.
- [HILDEBRANDT2016] Hildebrandt MG, Gerke O, Baun C, Falch K, Hansen JA, Farahani ZA *et al*. [18f]fluorodeoxyglucose (fdg)-positron emission tomography (pet)/computed tomography (ct) in suspected recurrent breast cancer: a prospective comparative study of dual-time-point fdg-pet/ct, contrast-enhanced ct, and bone scintigraphy. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 1;34(16):1889-97.
- [HOUVENAEGHEL2017] Houvenaeghel G, Boher JM, Michel V, Bannier M, Minsat M, Tallet A, *et al*. Survival after breast cancer local recurrence according to therapeutic strategies. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(8):1409-14.
- [HUANG2002] Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC, *et al*. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer*. 2002;95(10):2059-67.
- [INTRA2005] Intra M, Trifirò G, Viale G, Rotmensz N, Gentilini OD, Soteldo J *et al*. Second biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2005 Nov;12(11):895-9.
- [INTRA2007] Intra M, Trifirò G, Galimberti V, Gentilini O, Rotmensz N, Veronesi P. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg*. 2007 Oct;94(10):1216-9.
- [INTRA2015] Intra M, Viale G, Vila J, Grana CM, Toesca A, Gentilini O, *et al*. Second Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Tumor Recurrence: Experience of the European Institute of Oncology. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2372-7.
- [ISHITOBI2014] Ishitobi M, Okumura Y, Nishimura R, Nakatsukasa K, Tanabe M, Yoshida A, *et al*. Repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving surgery: the impact of radiotherapy on second IBTR. *Breast Cancer*. 2014;21(6):754-60.
- [ISHITOBI2014A] Ishitobi M, Matsushita A, Nakayama T, Motomura K, Koyama H, Tamaki Y. Regional lymphatic recurrence after salvage surgery for ipsilateral breast tumor recurrence of breast cancer without local treatment for regional lymphatic basin. *J Surg Oncol*. 2014;110(3):265-9.

Chapitre 6 : Traitement de la récurrence locale et/ou régionale

- [ISHITOBI2017] Ishitobi M, Fukui R, Hashimoto Y, Kittaka N, Nakayama T, Tamaki Y. Safety for Repeat Lumpectomy Without Radiotherapy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *Anticancer Res.* 2017;37(9):5293-9.
- [JENDRIAN2017] Jendrian S, Steffens K, Schmalfeldt B, Laakmann E, Bergelt C, Witzel I. Quality of life in patients with recurrent breast cancer after second breast-conserving therapy in comparison with mastectomy: the German experience. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jun;163(3):517-526.
- [KARANLIK2016] Karanlik H, Ozgur I, Kilic B, Fathalizadeh A, Sanli Y, Onder S, et al. Sentinel lymph node biopsy and aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer: Findings likely to change treatment decisions. *J Surg Oncol.* 2016;114(7):796-802.
- [KIM2015] Kim SH, Yoo HJ, Kang Y, Choi JY, Hong SH. MRI findings of new uptake in the femoral head detected on follow-up bone scans. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Mar;204(3):608-14.
- [KOLBEN2015] Kolben T, Schwarz TM, Goess C, Blume C, Degenhardt T, Engel J *et al.* Surgical management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Int J Surg.* 2015 Nov;23(Pt A):141-6.
- [KOMOIKE2005] Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Tanaka-Akashi S, Ohsumi S, *et al.* Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors. *Breast Cancer.* 2005;12(2):104-11.
- [LEE2019] Lee CH, Cheng MH, Wu CW, Kuo WL, Yu CC, Huang JJ. Nipple-sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction After Recurrence From Previous Breast Conservation Therapy. *Ann Plast Surg.* 2019;82(1S Suppl 1):S95-S102.
- [MAASKANTBRAAT2013a] Maaskant-Braat AJ, Roumen RM, Voogd AC, Pijpers R, Luiten EJ, Rutgers EJ, et al. Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB): results of a nationwide registration study. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(2):620-6.
- [MANOHAR2012] Manohar K, Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, Bhattacharya A, Singh G. Clinical utility of F-18 FDG PET/CT in recurrent breast carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2012 Jun;33(6):591-6.
- [MURPHY2017] Murphy BL, Boughey JC, Hieken TJ. Nipple-sparing Mastectomy for the Management of Recurrent Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(4):e209-e13.
- [PANETRAYMOND2011] Panet-Raymond V, Truong PT, McDonald RE, Alexander C, Ross L, Ryhorchuk A, *et al.* True recurrence versus new primary: an analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):409-17.
- [PANETRAYMOND2011A] Panet-Raymond V, Truong PT, Alexander C, Lesperance M, McDonald RE, Watson PH. Clinicopathologic factors of the recurrent tumor predict outcome in patients with ipsilateral breast tumor recurrence. *Cancer.* 2011 May 15;117(10):2035-43.
- [PENNANT2010] Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A *et al.* A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess.* 2010 Oct;14(50):1-103.
- [POODT2019a] Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, Roumen RMH, Rutten HJT, Maaskant-Braat AJG, et al. Prognostic impact of repeat sentinel lymph node biopsy in patients with ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg.* 2019;106(5):574-85.
- [POODT2019b] Poodt IGM, Walstra C, Vugts G, Maaskant-Braat AJG, Voogd AC, Schipper RJ, et al. Low Risk of Development of a Regional Recurrence After an Unsuccessful Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(8):2417-27.
- [SALVADORI1999] Salvadori B, Marubini E, Miceli R, Conti AR, Cusumano F, Andreola S *et al.* Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg.* 1999 Jan;86(1):84-7.
- [SATO2019] Sato A, Sakai T, Iwase T, Kano F, Kimura K, Ogiya A, et al. Altered lymphatic drainage patterns in re-operative sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):159.
- [SELLAM2019] Sellam Y, Shahadi ID, Gelernter I, Zippel D, Sklair-Levy M, Symon Z *et al.* Local recurrence of breast cancer: Salvage lumpectomy as an option for local treatment. *Breast J.* 2019 Jul;25(4):619-624.
- [SKINNER2013] Skinner HD, Strom EA, Motwani SB, Woodward WA, Green MC, Babiera G, *et al.* Radiation dose escalation for loco-regional recurrence of breast cancer after mastectomy. *Radiat Oncol.* 2013;8:13
- [SU2019] Su Y, Guo R, Xue J, Chi Y, Chi W, Wang J, *et al.* Increased Mortality with Repeat Lumpectomy Alone After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *Oncologist.* 2019;24(9):e818-e27.
- [VERONESI1995] Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, *et al.* Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(1):19-27.
- [TANABE2016] Tanabe M, Iwase T, Okumura Y, Yoshida A, Masuda N, Nakatsukasa K, *et al.* Local recurrence risk after previous salvage mastectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(7):980-5.

Chapitre 6 : Traitement de la récurrence locale et/ou régionale

- [UGRAS2015] Ugras S, Matsen C, Eaton A, Stempel M, Morrow M, Cody HS, 3rd. Reoperative Sentinel Lymph Node Biopsy is Feasible for Locally Recurrent Breast Cancer, But is it Worthwhile? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):744-8.
- [UTH2015] Uth CC, Christensen MH, Oldenbourg MH, Kjær C, Garne JP, Teilum D, et al. Sentinel Lymph Node Dissection in Locally Recurrent Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(8):2526-31.
- [VOOGD1999] Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, Crommelin MA, Rutgers EJ, van de Velde CJ *et al*. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer*. 1999 Jan 15;85(2):437-46.
- [VRIELING2021] Vrieling C, Assele SY, Moser L, Sauvé N, Litière S, Fourquet A *et al*. The impact of isolated local recurrence on long-term outcome in early-breast cancer patients after breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. 2021 Sep;155:28-37.
- [VUGTS2015a] Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, van Riet YE, Roumen RM, Luiten EJ, et al. Improving the Success Rate of Repeat Sentinel Node Biopsy in Recurrent Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S529-35.
- [VUGTS2015b] Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, van Riet YE, Luiten EJ, Rutgers EJ, et al. Repeat sentinel node biopsy should be considered in patients with locally recurrent breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153(3):549-56.
- [WAKEAM2018] Wakeam E, Acuna SA, Keshavjee S. Chest wall resection for recurrent breast cancer in the modern era: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2018 Apr;267(4):646-655.
- [WU2021] Wu Y, Shi X, Li J, Wu G. Prognosis of surgical treatment after ipsilateral breast tumor recurrence. *J Surg Res*. 2021 Feb;258:23-37.
- [XIAO2016] Xiao Y, Wang L, Jiang X, She W, He L, Hu G. Diagnostic efficacy of 18F-FDG-PET or PET/CT in breast cancer with suspected recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2016 Nov;37(11):1180-8.
- [YOSHIDA2016] Yoshida A, Takahashi O, Okumura Y, Arima N, Nakatsukasa K, Tanabe M *et al*. Prognosis after mastectomy versus repeat lumpectomy in patients with ipsilateral breast cancer recurrence: A propensity score analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Apr;42(4):474-80.

REMERCIEMENTS

L'Institut national du cancer remercie les coordonnateurs scientifiques, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentants de patientes et proches pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Dr CUTULI Bruno, oncologue radiothérapeute, Institut du Cancer Courlancy, SCP Radiothérapie oncologie, Reims (coordonateur scientifique)

Dr TUNON DE LARA Christine, gynécologue obstétricien, Institut Bergonié, Bordeaux (coordonatrice scientifique)

Dr ASAD-SYED Maryam, radiologue, Institut Bergonié et cabinet libéral, Bordeaux

Dr BELLIERE Aurélie, oncologue radiothérapeute, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Dr BLOCK Véronique, pharmacienne, Réseau régional de cancérologie Grand Est, Nancy (jusqu'au 26/08/2021)

Dr CARRABIN Nicolas, gynécologue obstétricien, Clinique Charcot, Sainte-Foy-les-Lyon

Dr CEUGNART Luc, radiologue, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr CHAUVET Marie-Pierre, gynécologue obstétricien, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr CHEREAU Elisabeth, gynécologue obstétricien, Hôpital Privé Beauregard, Hôpital Saint Joseph et Clinique Juge, Marseille

Dr DE PONCHEVILLE Loïc, gynécologue obstétricien, Clinique de l'Atlantique, La Rochelle

Dr DUQUESNE Maud, gynécologue obstétricien, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Dr FAURE Christelle, gynécologue obstétricien, Centre Léon Bérard, Lyon

Dr FOURQUET Alain, oncologue radiothérapeute, Institut Curie, Paris

Mme GALLIER Véronique, kinésithérapeute, Hôpital Cognacq Jay, Paris

Dr GENRE Chantal, radiologue, cabinet privé et clinique, Tours

Dr GROHEUX David, médecin nucléaire, Hôpital Saint-Louis, Paris, Centre d'imagerie radio-isotopique, La Rochelle

Dr GUIU Séverine, oncologue médical, Institut du cancer, Montpellier

Pr HENNEQUIN Christophe, oncologue radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris

Pr HINDIE Elif, médecin nucléaire, CHU, Bordeaux

Dr JALAGUIER-COUDRAY Aurélie, radiologue, Institut Paoli Calmettes, Marseille

Dr KLEIN Isabelle, médecin coordonnateur, Réseau régional de cancérologie Grand Est, Nancy

Dr LE DU Fanny, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes

Dr LE SCODAN Romuald, oncologue radiothérapeute, Centre Hospitalier Privé Saint-Grégoire, Saint-Grégoire

Dr MACGROGAN Gaëtan, anatomocytopathologiste, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr MATHIEU Marie-Christine, anatomocytopathologiste, Gustave Roussy, Villejuif

Dr MINA William, oncologue médical, Institut du Cancer Courlancy, Reims (jusqu'au 08/10/2021)

Remerciements, groupes de travail et de relecture

Dr PASQUIER David, oncologue radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille

Pr PETIT Thierry, oncologue médical, Centre Paul Strauss, Strasbourg

Dr RACADOT Séverine, oncologue radiothérapeute, Centre Léon Bérard, Lyon

Dr RIMAREIX Françoise, chirurgien plasticien et sénologue, Gustave Roussy, Villejuif

Dr SOLER Claude, médecin nucléaire, Centre d'Imagerie Nucléaire, Saint-Etienne

Dr STERKERS Nicolas, chirurgien général, Polyclinique Urbain V, Avignon

Dr VIGNES Stéphane, médecin interniste, Hôpital Cognacq-Jay, Paris

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Coordination du projet par le département Bonnes Pratiques, Direction des Recommandations et du Médicament

GABREL Lydie, chef de projets au département Bonnes Pratiques (jusqu'en mai 2020)

MOROIS Sophie, chef de projets au département Bonnes Pratiques (à partir de mai 2020 et jusqu'en juillet 2021)

OUDENOT Héléna, chef de projets au département Bonnes Pratiques (à partir de septembre 2020)

MHEDBI Nadia, chef de projets au département Bonnes Pratiques (à partir de novembre 2020 et jusqu'en septembre 2021)

DUPERRAY Marianne, directrice de la Direction des Recommandations et du Médicament

VERMEL Christine, responsable de la Mission qualité et conformité de l'expertise

RELECTURE NATIONALE (N = 99)

Sur 99 relecteurs, 2 ont souhaité ne pas être cités.

1 relecteur a été ajouté après la clôture de l'enquête, après envoi de ses commentaires par e-mail uniquement (questionnaire en ligne non rempli).

Dr ARNOULD Laurent, Anatomocytopathologiste, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Dr AUCOUTURIER Jean-Sébastien, Gynécologue obstétricien, Hôpital Saint-Louis, La Rochelle

Dr AURIAULT ALLENO Marie Luce, Anatomocytopathologiste, CH, La Rochelle

Dr AYEVA- DERMAN Michael, Gynécologue obstétricien, Santé Atlantique, Saint-Herblain

Pr BATS Anne-Sophie, Gynécologue obstétricien, HEGP, Paris

Pr BELKACEMI Yazid, Oncologue radiothérapeute, GHU Henri Mondor, Creteil

Dr BELKHIR Farid, Oncologue radiothérapeute, Centre hospitalier de Saint Quentin, Saint Quentin

Dr BERGHIAN Anca, Anatomocytopathologiste, Centre Henri Becquerel, Rouen

Mme BERNAD Véronique, Patientte ou proche, Agen d'Aveyron

Dr BIGOTTE Alexandra, Gynécologue obstétricien, CH, Calais

Dr BOISSERIE-LACROIX Martine, Radiologue, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr BOULANGER Loïc, Gynécologue obstétricien, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr BOULBAIR Fatiha, Oncologue radiothérapeute, CHU Jean Minjoz, Besançon

Dr BOURGET Gaelle, Gynécologue obstétricien, Centre Hospitalier Général, Saint-Quentin

Dr BOURRE Jean-Cyril, Médecin nucléaire, CH métropole savoie, Chambéry

Mme BROUSSE Annie, Patientte ou proche, Lille

Dr CHAIGNEAU Loïc, Oncologue médical, CHRU Jean Minjoz, Besançon

Dr ChAKIBA-BRUGERE Camille, Oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr CHARITANSKY Hélène, Gynécologue obstétricien, Institut Bergonie, Bordeaux

Remerciements, groupes de travail et de relecture

Dr CHARRA-BRUNAUD Claire, Oncologue radiothérapeute, Institut de Cancérologie de Lorraine- A Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy

Dr CONRI Vanessa, Gynécologue obstétricien, CHU bordeaux, Bordeaux

Dr CONVERSANO Angelica, Chirurgien senologue, Gustave Roussy, Villejuif

Mme COQUET Bernadette, Patiente ou proche, Reims

Dr CORET Mathilde, Gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux

Dr CORTET Marion, Gynécologue obstétricien, Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon

Dr DE MEEUS Jean-Baptiste, Gynécologue obstétricien, Centre Hospitalier de Moulins-Yzeure / Polyclinique Saint-Odilon, Moulins

Dr DELPECH Yann, Gynécologue obstétricien, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Dr DELVALLEE Julie, Gynécologue obstétricien, CHRU site Bretonneau, Tours

Dr DEWAS Sylvain, Oncologue radiothérapeute, Centre Bourgogne, Lille

Dr D'HALLUIN Gauthier, Gynécologue obstétricien, Centre Clinical, Soyaux

Mme DIARRA Marie-Christine, Patiente ou proche, Val d'Oise

Mme DISPANS GUITTON Nicole, Patiente ou proche, Tarn-et-Garonne

Dr DOUTRIAUX-DUMOULIN Isabelle, Radiologue, ICO Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

Mme DUBOIS Elianne, IDE, AFIC, Paris

Dr ESPIE Marc, Oncologue médical, Sénopôle Hôpital Saint Louis AHP, Paris

Dr FAGUE Vassili, Gynécologue obstétricien, CH, Valenciennes

Dr FERNANDEZ Yolanda, Oncologue médical, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy

Dr FIGNON Alain, Gynécologue obstétricien, , Chambray-Les-Tours

Dr FONDRINIER Eric, Gynécologue obstétricien, Hôpital Henri Mondor, Aurillac

Dr FOURNIER Aude, Chirurgien viscéral et digestif, Hôpital privé Arras Bonnettes, Arras

Dr FURTOS FANGET Charlotte, Gynécologue obstétricien, Hôpital privé de la Loire, Saint-Etienne

Mr GANCHOU Pierre-Henri, Kinésithérapeute, Cabinet / IFMK, Maison-Alfort

Dr GARBAR Christian, Anatomocytopathologiste, Institut Godinot, Reims

Dr GBAGUIDI Hélène, Gynécologue obstétricien, CHRO, Orléans

Dr GRENIER Julien, Oncologue médical, ICAP, Avignon

Dr GROLIER Frédéric, Gynécologue obstétricien, Hôpital Simone Veil - CH, Troyes

Mr GROSJEAN Catherine, Kinésithérapeute, , Besançon

Mr GUERIN Julien, Psychologue, ICAP, Avignon

Dr GUIHENEUF Antoine, Gynécologue obstétricien, Clinique du Diaconat-Roosevelt, Mulhouse

Dr GUILLEZ Kevin, Gynécologue obstétricien, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy

Dr GURRIET Brice, Gynécologue obstétricien, Clinique Bouchard, Marseille

Dr HEQUET Delphine, Gynécologue obstétricien, Clinique St Jean de Dieu, Paris

Dr ILENKO Anna, Chirurgien plasticien, Gustave Roussy, Villejuif

Dr JANKOWSKI Clémentine, Gynécologue obstétricien, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Dr JOUTEL Nicolas, Gynécologue obstétricien, Clinique St Antoine, Bois-Guillaume

Dr LAROCHE Justine, Gynécologue obstétricien, Hôpital Nord Franche Comté, Trévenans

Dr LASSERRE Maud, Médecin nucléaire, CMNP, Auxerre

Dr LIMA Suzanne, Gynécologue obstétricien, CHU, Saint-Etienne

Dr LIN Stéphanie, Gynécologue obstétricien, Clinique Mutualiste, Grenoble

Dr LORAND Sophie, Gynécologue obstétricien, CHP Saint Grégoire, Saint-Grégoire

Dr MAILLIEZ Audrey, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr MARGINEANU Bogdan, Gynécologue obstétricien, CHR, Metz-Thionville

Pr MERAD BOUDIA Zohir, Oncologue médical, CH, Lyon

Remerciements, groupes de travail et de relecture

Dr MESDAG Violette, Gynécologue obstétricien, Centre Léon Bérard, Lyon

Dr MEYNARD Guillaume, Oncologue médical, CHU Jean Minjot / Institut régional fédératif du cancer, Besançon

Dr MICHAUD Philippe, Gynécologue obstétricien, Clinique de l'Archette, Olivet

Dr MISSANA Marie-Christine, Chirurgien plasticien, Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco

Dr MOISAN Yann, Radiologue, CH Eure-Seine Hôpital, Evreux

Dr MOLIERE Sébastien, Radiologue, Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg

Dr MOLLARD Joëlle, Gynécologue obstétricien, CHU Limoges, Limoges

Pr NOEL Georges, Oncologue radiothérapeute, Institut de cancérologie Strasbourg-Europe (ICANS), Strasbourg

Pr OULDAMER Lobna, Gynécologue obstétricien, CHU, Tours

Dr PEIGNAUX-CASASNOVAS Karine, Oncologue radiothérapeute, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Dr PERBET Emilie, Gynécologue obstétricien, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève

Dr PERONI Anne, Radiologue, Clinique du Parc, Lyon

Mme PEYRON FAURE Noémie, Radiologue, Clinique Charcot et Clinique Val d'Ouest, Lyon

Dr PHILIPPE Anne Cécile, Gynécologue obstétricien, CHU, Grenoble

Dr POTEAU Albane, Gynécologue obstétricien, CLCC Henri Becquerel, Rouen

Dr REBOUL Quentin, Gynécologue obstétricien, Clinique mutualiste chirurgicale, Saint-Etienne

Dr RIVERA Sofia, Oncologue radiothérapeute, Gustave Roussy, Villejuif

Dr RIVIN DEL CAMPO Eleonor, Oncologue radiothérapeute, Hôpital Tenon, Paris

Dr ROGER Claire-Marie, Gynécologue obstétricien, Clinique La Sagesse, Rennes

Mr ROUSSEAU Adrien, Oncologue médical, AERIO, Paris

Dr SABIANI Laura, Gynécologue obstétricien, IPC, Marseille

Pr SERGENT Fabrice, Gynécologue obstétricien, CHU Amiens Picardie, Amiens

Dr SPERANDEO Dominique, Gynécologue médical, Marseille

Dr THERET Pierrick, Gynécologue obstétricien, CHU Amiens - CH Saint Quentin, Amiens - Saint Quentin

Dr TOUDIC-EMILY Floriane, Oncologue radiothérapeute, CARIO, Plérin

Dr TRUFFLANDIER Nathalie, Oncologue médical, GH La Rochelle Hôpital Saint Louis, La Rochelle

Dr TYRAN Gildas, Gynécologue obstétricien, Centre Hospitalier Public du Cotentin, Cherbourg

Pr VAYSSE Charlotte, Gynécologue obstétricien, CHU Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopôle, Toulouse

Dr VERRET Benjamin, Oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif

Dr VINCENT-SALOMON Anne, Anatomocytopathologiste, Institut Curie, Paris

Dr WISSLER Marie-Pierre, Anatomocytopathologiste, Cypath, Villeurbanne

Dr YACOUBI Mohammed, Oncologue radiothérapeute, CHR, Metz-Thionville

Mme YASSINE Laïla, IDE, Gustave Roussy, Villejuif

Dr YOSSEI Sena, Oncologue radiothérapeute, Centre de radiothérapie Charcot et Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon

PRINCIPAUX RESULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

Parmi 345 professionnels de santé ou représentants de patients sollicités, 99 ont participé à la relecture dont 6 patientes ou proches. Le taux de réponse est donc de 28,7 %.

Voici la répartition des relecteurs par spécialité :

	Effectifs	% Obs.
Gynécologue obstétricien	45	48%
Oncologue radiothérapeute	12	13%
Oncologue médical	11	12%
Anatomocytopathologiste	7	8%
Radiologue	6	7%
Chirurgien plasticien	3	3%
IDE	2	2%
Kinésithérapeute	2	2%
Médecin nucléaire	2	2%
Chirurgien viscéral et digestif	1	1%
Gynécologue médical	1	1%
Psychologue	1	1%
Total	93	100%

À la question « Le document apporte-t-il des **informations utiles aux professionnels** ? », il y a eu 96,5 % d'accord fort (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 8,67 sur une échelle de 1 à 9 (sur 86 réponses).

À la question « La **présentation et rédaction de ce document sont claires et sans ambiguïté** ? », il y a eu 93,0 % d'accord fort – réponse moyenne de 8,24 sur une échelle de 1 à 9 (sur 86 réponses).

Le questionnaire a adopté le plan du thésarus, transmis pour évaluation. Pour chaque chapitre, les questions ont été les suivantes :

- Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? (O/N)
- L'argumentaire et ses conclusions vous paraissent-ils clairs, complets et pertinents ? (O/N + commentaires libres)
- Êtes-vous d'accord avec les recommandations proposées ? (cotation de 1 (pas du tout d'accord) à 9 (tout à fait d'accord) et commentaires libres)
- Êtes-vous en mesure d'appliquer ces recommandations dans votre pratique ? (O/N)

Principaux résultats de la relecture nationale

Les réponses des relecteurs pour chaque question, sur l'accord aux conclusions, recommandations et leur applicabilité sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

		Accord sur argumentaire et conclusions (% Oui)	Accord avec les recommandations (moyenne (% des notes > 6))	Applicabilité des recommandations (% Oui)
CHAPITRE 1 : BILAN INITIAL				
<i>Ce chapitre a été évalué lors d'une 1ère relecture nationale.</i>				
CHAPITRE 2 : CHIRURGIE				
<i>Ce chapitre a été évalué lors d'une 1ère relecture nationale.</i>				
CHAPITRE 3 : RADIOTHÉRAPIE				
<i>Ce chapitre a été évalué lors d'une 1ère relecture nationale.</i>				
CHAPITRE 4 : EN CAS DE CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE À BUT DE RÉDUCTION TUMORALE				
QUESTION 21	Quelle bilan radiologique initial recommander ? (Mammographie, échographie, IRM)	92,5%	8,2 (84,6 %)	89,0%
QUESTION 22	Quand et comment évaluer la réponse (mammaire et ganglionnaire) à la chimiothérapie néoadjuvante (évaluation clinique, radiologique et histologique) ?	97,8%	8,3 (87,6 %)	92,1%
QUESTION 23	Quelles sont les indications du traitement conservateur en fonction de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante ?	94,3%	8,2 (84 %)	87,5%
QUESTION 24	Question 24 : Quel traitement du creux axillaire recommander en cas de chimiothérapie néoadjuvante ? (GS avant ou après la CTNA et CA en fonction du résultat du GS)	90,9%	7,6 (75 %)	81,8%
QUESTION 25	Quelle est la place de l'irradiation mammaire après chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie conservatrice ?	92%	8,3 (82,3 %)	84,1%
QUESTION 26	Quelle est la place de l'irradiation pariétale après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie ?	97,7%	8,6 (83,7 %)	84,1%
QUESTION 27	Quelle est la place de l'irradiation ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie ?	97,7%	8,4 (84,9 %)	89,5%

Principaux résultats de la relecture nationale

		Accord sur argumentaire et conclusions (% Oui)	Accord avec les recommandations (moyenne (% des notes > 6))	Applicabilité des recommandations (% Oui)
CHAPITRE 5 : SURVEILLANCE				
QUESTION 28	Quelle surveillance des complications des traitements locorégionaux recommander ?	94,7%	8,6 (89,3 %)	88,0%
QUESTION 29	Quelles sont les modalités de surveillance après un premier cancer du sein traité (clinique, imagerie) ?	100,0%	8,6 (94,5 %)	91,9%
CHAPITRE 6 : TRAITEMENT DE LA RÉCIDIVE LOCALE ET/OU RÉGIONALE				
QUESTION 30	Quelle est la place de l'imagerie dans le bilan d'extension locorégionale et à distance de la récurrence ?	97,3%	8,5 (89,3 %)	90,7%
QUESTION 31	Quelle gestion de l'aisselle recommander	94,6%	8,3 (83,8 %)	93,2%
QUESTIONS 32 et 33	Quel est le traitement chirurgical mammaire (mastectomie de rattrapage et 2ème traitement conservateur) et Quelle est la place de la radiothérapie dans le cas de la récurrence ?	94,6%	8,2 (82,4 %)	89,2%
CHAPITRE 7 : LYMPHŒDÈME				
<i>Ce chapitre a été évalué lors d'une 1ère relecture nationale.</i>				

Il est à noter que ces évaluations ont porté sur le document avant dernier amendement par le groupe de travail.

ANNEXES

CLASSIFICATION TNM POUR LES TUMEURS DU SEIN : 8^{EME} EDITION

(CIM - O - 3 C50)

Cette annexe est un extrait de TNM Classification des tumeurs malignes, huitième édition, sous la direction de James D. Briedley, Mary K. Gospodarowicz et Christian Wittekind, publié en 2017.

1. NOTES PRELIMINAIRES

Les indications relatives à cette localisation sont données sous les rubriques suivantes :

- règles de classification précisant les procédures d'évaluation minimales requises pour déterminer les catégories T, N et M; des méthodes complémentaires peuvent être utilisées lorsqu'elles contribuent à affiner l'appréciation préthérapeutique des lésions
- sous-localisations anatomiques
- description des ganglions lymphatiques régionaux
- classification clinique TNM
- classification histopathologique pTNM
- grade de différenciation histopathologique G
- groupement par stades
- table des facteurs pronostiques

2. RÈGLES DE CLASSIFICATION

La classification ne s'applique qu'aux carcinomes et concerne aussi bien les cancers du sein de l'homme que de la femme. Une confirmation histologique de la maladie est indispensable. La sous-localisation du point de départ de la tumeur doit être enregistrée mais n'est pas prise en compte pour la classification. En cas de tumeurs multiples simultanées dans le même sein, c'est la lésion répondant à la catégorie T la plus élevée qui sera retenue pour la classification. La classification des cancers du sein simultanés bilatéraux doit être établie de manière indépendante pour permettre une distinction des cas en fonction du type histologique.

Les procédures d'évaluation des catégories T, N et M sont les suivantes :

- Catégories T : examen clinique et imagerie (par exemple mammographie)
- Catégories N : examen clinique et imagerie
- Catégories M : examen clinique et imagerie

3. SOUS-LOCALISATIONS ANATOMIQUES

1. Mamelon (C50.0)
2. Région centrale (C50.1)
3. Quadrant supéro-interne (C50.2)
4. Quadrant inféro-interne (C50.3)
5. Quadrant supéro-externe (C50.4)
6. Quadrant inféro-externe (C50.5)

7. Prolongement axillaire (C50.6)

4. ADENOPATHIES REGIONALES

Les adénopathies régionales sont :

1. Axillaires (homolatérales) : interpectoraux (ganglions de Rotter) et ganglions situés le long de la veine axillaire et de ses collatérales ; les ganglions peuvent être divisés en trois niveaux :
 - a. Niveau I (étage axillaire inférieur) : ganglions latéraux au bord externe du muscle petit pectoral
 - b. Niveau II (étage axillaire moyen) : ganglions situés entre les bords interne et externe du muscle petit pectoral, et ganglions interpectoraux (de Rotter)
 - c. Niveau III (étage axillaire supérieur ou apical) : ganglions apicaux et ceux situés en dedans de la limite interne du muscle petit pectoral. Les ganglions désignés comme sous-claviculaires ou infraclaviculaires sont exclus.
2. Sous-claviculaires (homolatérales)
3. Mammaires internes (homolatérales) : ganglions situés dans les espaces intercostaux, le long du bord du sternum, dans le fascia endothoracique
4. Sus-claviculaires (homolatérales)

Note

Les ganglions intramammaires sont codés comme ganglions axillaires niveau I. Toute autre extension ganglionnaire lymphatique est codée comme métastase à distante (M1), y compris celles qui concernent les ganglions cervicaux ou mammaires internes controlatéraux.

5. CLASSIFICATION TNM

5.1. T – Tumeur primitive

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinome intracanalair <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinome lobulaire <i>in situ</i> ^a
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif et/ou à carcinome <i>in situ</i> (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, cependant la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée.
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension ^b
T1a	Tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

Principaux résultats de la relecture nationale

T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules cutanés) ^c
T4a	Extension à la paroi thoracique (invasion isolée du muscle pectoral exclue)
T4b	Œdème cutané (y compris la « peau d'orange »), ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	À la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire ^d

Notes

^a L'AJCC exclut Tis (LCIS).

^b La micro-invasion est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer > 0,1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il existe de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que de la taille du plus grand pour la classification (ne pas additionner la taille de tous les foyers). La présence de multiples foyers de micro-invasion doit être notée comme c'est le cas pour les tumeurs invasives multiples.

^c L'invasion du derme seul ne classe pas en T4. La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le muscle grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

^d Le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de tumeur primitive mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour les catégories T4b et T4d, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

5.2. N – Adénopathies régionales

NX	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux cliniquement fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables* en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
N2b	Métastases cliniquement détectables* uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase(s) ganglionnaire(s) mammaire(s) interne(s) homolatérale(s) cliniquement détectable(s)* en présence de métastase ganglionnaire axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne
N3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)
N3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires

N3c Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)

Notes

* Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction. La confirmation par cytoponction sans biopsie exérèse d'une maladie métastatique cliniquement détectable est désignée par le suffixe (f), comme par exemple cN3a(f).

En l'absence d'attribution du pT, l'exérèse biopsie d'un ganglion ou le prélèvement d'un ganglion sentinelle sont classés selon la classification clinique N, par exemple : cN1. Lors de l'exérèse biopsie d'un ganglion ou du prélèvement d'un ganglion sentinelle, la classification histopathologique (pN) n'est utilisée que si le statut pT a pu être attribué.

5.3. M – Métastases à distance

M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

6. CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE PTNM

6.1. pT – tumeur primitive

La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. La classification pT n'est possible que si l'invasion sur une marge de la pièce opératoire n'est que microscopique.

Les catégories pT correspondent aux catégories T.

Note

Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. S'il existe un important contingent d'*in situ* (de 4 cm par exemple), et une petite composante invasive (de 0,5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.

6.2. pN – Adénopathies régionales

La classification histopathologique exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I). Une telle exérèse comporte normalement au moins 6 ganglions lymphatiques. Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre de ganglions examinés normalement n'est pas atteint, classer pN0.

pNX	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
pN0	Pas d'envahissement des ganglions régionaux*

Note

* Les ITC sont des cellules tumorales isolées ou de petits amas de cellules ne mesurant pas plus de 0,2 mm dans leur plus grande dimension qui peuvent être détectés par les colorations H & E ou par immunohistochimie. Un critère supplémentaire a été proposé pour inclure des amas cellulaires de moins de 200 cellules dans une seule coupe histologique. Les ganglions contenant uniquement des ITC sont exclus du compte des ganglions positifs dans le cadre de la détermination du N mais doivent être comptabilisés dans le nombre total de ganglions examinés.

pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes**
pN1mi	Micrométastases (de plus de 0,2 mm et/ou plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2,0 mm dans sa plus grande dimension)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension

pN1b	Métastases mammaires internes
pN1c	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents** en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm
pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires internes cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN3	
pN3a	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux ou plus (au moins un > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires
pN3b	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents* en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

Note

** Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction.

Non cliniquement apparent signifie : non détecté par imagerie (lymphoscintigraphie exclue) ou par un examen clinique

1.1. YPN post-thérapeutique

Le statut ypN post-thérapeutique doit être établi selon les mêmes méthodes que pour la classification clinique (préthérapeutique) N (voir section N – Adénopathies régionales). Le signe « sn » ne peut être utilisé que si l'examen du ganglion sentinelle a été réalisé après le traitement. S'il n'existe aucun symbole associé, cela signifie que l'évaluation du statut des ganglions axillaires a été réalisée par évidement axillaire.

Dans le cas où en post-thérapeutique, il n'y a eu ni examen du ganglion sentinelle, ni évidement axillaire, la classification X (ypNX) doit être utilisée.

Les catégories N sont les mêmes que celles du pN.

1.2. PM – Métastases à distance*

pM1 Présence de métastases à distance confirmée par l'examen histologique

Note

* Les catégories pM0 et pMX n'existent pas.

2. GRADE HISTOPATHOLOGIQUE G

Le score de Nottingham est recommandé pour les grades histopathologiques des carcinomes invasifs (cf Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow up. Histopathology 1991; 19: 403–410).

3. GROUPEMENT PAR STADES^A

Principaux résultats de la relecture nationale

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1 ^b	N0	M0
Stade IB	T0, T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	tous T	N3	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1

Notes

^a L'AJCC a aussi publié un groupement pronostique pour les cancers du sein.

^b T1 inclut T1mi

4. TABLE DES FACTEURS PRONOSTIQUES – SEIN

Facteurs pronostiques pour les cancers du sein

Facteurs pronostiques	Liés à la tumeur	Liés au patient	Liés à l'environnement
Essentiels	Récepteur aux œstrogènes HER2 Grade histologique Nombre et pourcentage de ganglions envahis Taille tumorale Présence d'invasion lymphatique ou vasculaire (LVI+) Statut des marges de résection	Age Statut ménopausique	Irradiation antérieure sur la paroi thoracique ou le médiastin (ex : maladie de Hodgkin)
Complémentaires	Récepteur à la progestérone Biomarqueurs tissulaires UPA, PAI-1	Mutation BRCA1 ou 2 Obésité	Utilisation d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause
Nouveaux et prometteurs	Ki-67	Niveau d'activité ou d'exercice physique SNP (single nucléotide polymorphisms) associés au métabolisme des drogues ou leur action	

Source: UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O'Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D'Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. © 2015 UICC. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.

TABLEAUX D'EVIDENCE DES ETUDES INCLUSES

Tableau 62 : Synthèse de la toxicité cardiaque après radiothérapie en fonction de la durée de suivi

Référence	Type d'étude	Période de traitement	n et caractéristiques	Détails traitement	Détails des évènements CV regardés	à 3 ans		à 5 ans		à 7 ans		à 8ans		à 9 ans		à 10 ans		à 11 ans		à 20 ans		à 25 ans	
						incidence CV	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité
MATZINGER2010 (NP1)	Essai randomisé contrôlé (EORTC 22922/10925)	1996 - 2004	n = 3966 âge médian 54 ans 66% stade II-III	RT dont gangl. (CMI + medium supraclaviculaire) vs absence RT ganglionnaire (50 Gy/25 fr) 60% HT 54% CT 23% mastectomie	maladie cardiaque et fibrose cardiaque	maladie cardiaque : 1,4% vs 1,6% (NS) Fibrose cardiaque : 0,3% vs 0,4% (NS)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GRELLIER ADEDJIOUMA2017 (NP4)	rétrospective	2007 - 2011	n =796 94% stade II-III âge médian 53,2 ans	RT paroi (dose moyenne de 49,4 Gy en fractions de 2Gy)+/- gangl. 84,7% CT (en majorité anthracyclines + taxanes +/- trastuzumab) 79,4% HT 100% mastectomie	toxicité cardiaque notamment une baisse tardive de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, cardiomyopathie dilatée, arythmie cardiaque ou valvulopathie cardiaque et cardiopathies ischémiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TAN2016 (NP3)	rétrospective	2002	n = 5514 (dont n = 580 pour RT et n = 1312 pour chimio+RT) âge médian 51 ans	RT seule ou chimio seule ou RT + chimio ou chir seule	cardioathies ischémiques, insuffisance cardiaque congestive	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Annexes

Référence	Type d'étude	Période de traitement	n et caractéristiques	Détails traitement	Détails des événements CV regardés	à 3 ans		à 5 ans		à 7 ans		à 8 ans		à 9 ans		à 10 ans		à 11 ans		à 20 ans		à 25 ans	
						incidence CV	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité
BELLEFIQH2016 (NP4)	rétrospective	2009 - 2011	n = 257 stade II-III âge médian 47 ans	RT hypofractionnée mammaire/pariétale + ganglions 100% CT 81% HT 80% mast	-	-	-	0% (aucun événement cardiovasculaire rapporté)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOVANABUTRA 2020 (NP4)	rétrospective	2012-2014	n = 462 stade II-III âge moyen 50,6 ans	RT conventionnelle (48-60 Gy / 2 Gy par jour) vs RT hypofractionnée (39,7-47,8 Gy / 15-19 fr) 99% CT 55% HT 100% mastectomie	-	-	-	0% (aucune toxicité cardiaque rapportée)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VANDENBOGAA RD 2017 (NP4)	rétrospective	2005 - 2008	n = 910 âge médian 59 ans	RT mammaire : dose prescrite de 50,4 Gy en 28 fractions avec un boost de 14 Gy à 16,8 Gy selon les facteurs de risque 36,2% CT 42,6% HT 100% CCS	cardiopathies ischémiques	-	-	acute coronary events : 1,9%	-	-	-	-	-	acute coronary events : 3,9%	1,10%	-	-	-	-	-	-	-	-
VAIDAYA2014 (NP1)	essai randomisé contrôlé (TARGIT-A)	2000 - 2012	n = 3451 T < 3,5 cm cN0-N1	RT per-opératoire (20 Gy en 1 dose) versus RT externe fractionnée (oays dépendant ; UK : 40,05 Gy / 15 fractions sur 3 semaines ; USA : 50 Gy / 25 fractions sur 5 semaines ; boost : 10 Gy / 5 fractions) 100% CCS	cause cardiaque, AVC, trouble vasculaire de l'intestin	-	-	mortalité pour causes cardiaques : 0,16% pour RT per-opératoire vs 1,10% pour RT externe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Annexes

Référence	Type d'étude	Période de traitement	n et caractéristiques	Détails traitement	Détails des événements CV regardés	à 3 ans		à 5 ans		à 7 ans		à 8 ans		à 9 ans		à 10 ans		à 11 ans		à 20 ans		à 25 ans	
						incidence CV	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité
CHANG2017 (NP3)	rétrospective	1990 - 2012	registre n°1: n = 2577 79% pTis-T1 81% pN0 âge moyen 50 ans registre n°2 : n = 24 235 71% pTis-T1 74% pN0 âge moyen 48 ans	RT (dose de 50,5 Gy au sein avec un boost de 9 Gy ou 10 Gy, et une irradiation ganglionnaire dans environ 12% des cas) 100% CCS registre n°1 : 56% CT 73% HT registre n°2 : 68% CT 71% HT	rhumatisme articulaire aigu, cardiopathies rhumatismales chroniques, cardiopathie hypertensive, cardionéphropathie hypertensive, cardiopathies ischémiques, autres formes de cardiopathies	-	-	-	-	acute coronary events (décès du à maladie cardiaque ou diag. D'une ischémic heart disease) dans le registre 1 : 1,7%	-	-	-	-	cardiac death : registre 1 : 0,08% tumeurs sein gauche vs 0% tumeurs sein droit	-	-	-	-	-	-	-	
CHITAPANARUX 2019b (NP4)	rétrospective	2004 - 2014	n = 1640 dont n = 937 ayant eu une évaluation réelle des toxicités long terme	RT conventionnelle (2 Gy par fraction avec de 25 à 30 fractions) ou RT hypofractionnée (2,65 Gy par fractions avec de 16 à 20 fractions) 100% mast	-	-	-	-	-	-	-	-	-	toxicité cardiaque : rapportée sur dossier médical : 1,3% avec évaluation réelle : 0,75%	-	-	-	-	-	-	-	-	
HAVILAND2013 (NP1)	Essai randomisé contrôlé (START A et START B)	1999 - 2002	n = 2236 (START A) et n = 2215 (START B) pT1-3a pN0-1 M0	RT hypofractionnée vs RT conventionnelle (pour START A : 41,6 Gy ou 39 Gy en 13 fractions sur 5 semaines vs 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines ; pour START B : 40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines vs 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines)	cardiopathies ischémiques	-	-	-	-	-	-	-	-	ischemic heart disease : 1,5% (1,1-1,5% schéma hypofactactionné vs 1,9% schéma conventionnel) pour START A	-	ischemic heart disease : 1,8% (1,5% schéma hypofactactionné vs 2,1% schéma conventionnel) pour START B	-	-	-	-	-	-	

Annexes

Référence	Type d'étude	Période de traitement	n et caractéristiques	Détails traitement	Détails des événements CV regardés	à 3 ans		à 5 ans		à 7 ans		à 8ans		à 9 ans		à 10 ans		à 11 ans		à 20 ans		à 25 ans	
						incidence CV	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité
DESS2017 (NP4)	rétrospective	1984 - 2007	n = 2126 43% stade I 41% stade II-III	RT mammaire/pariétale +/- gangl. (sein : 46-50,4 Gy avec 1,8-2,0 Gy par fraction +/- boost de 10-14 Gy ; paroi : 50 Gy avec 2 Gy par fraction +/- boost de 10 Gy) 80% CCS	infarctus du myocarde aigu, pontage coronarien, angioplastie ou placement d'un stent, et/ou diagnostic d'une maladie coronarienne	-	-	-	-	-	-	-	-	ischemic cardiac events : 4,1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SARDAR2016 (NP3)	méta-analyse	1954 - 2008	n = 289 109 à partir de 13 études observationnelles	-	-	-	-	-	-	-	-	mortalité à 5 - 10 ans (moyenne de suivi de 8 ans pour ce sous-groupe) : 1,5% tumeur sein gauche 1,2% tumeur sein droit RR = 1,23 [0,90-1,67]	-	-	-	-	-	mortalité à 11-15 ans (moyenne de suivi de 11 ans pour ce sous-groupe) : 1,8% tumeur sein gauche 1,3% tumeur sein droit RR = 1,36 [0,81-2,27]	-	mortalité à plus de 15 ans (moyenne 19,6 ans de suivi pour ce sous-groupe) : 5,6% tumeur sein gauche 4,6% tumeur sein droit RR = 1,23 [1,08-1,41]	-	-	

Annexes

Référence	Type d'étude	Période de traitement	n et caractéristiques	Détails traitement	Détails des événements CV regardés	à 3 ans		à 5 ans		à 7 ans		à 8 ans		à 9 ans		à 10 ans		à 11 ans		à 20 ans		à 25 ans	
						incidence CV	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité
JAMES2018 (NP4)	rétrospective	2002 - 2006	n = 501 dont 35% avec un facteur de risque IHD, 13% avec deux facteurs de risques et 6% avec trois facteurs de risques âge moyen 56 ans Détails des facteurs de risques IHD : smoking (prior to and at the time of breast cancer diagnosis), I10–I15 hypertension (diagnosed at surgery or treated prior to surgery), E66 Obesity (Body Mass Index >25), E09–E14 diabetes mellitus (identified by blood test investigations), E78 hypercholesterolaemia (identified by blood test investigations) and I20–I25 previous ischaemic cardiac history.	RT conv (n= 220; 50 Gy en 25 fractions avec un possible boost de 10 Gy en 5 fractions, ou 46,8Gy en 26 fractions avec un possible boost de 14 Gy en 7 fractions) ou hypofractionnée (n = 281; 42,5 Gy en 16 fractions après CCS ou 40 GY en 16 fraction après mastectomie) 75% CCS 38% CT	cardiopathies ischémiques, maladies cérébrovasculaires, maladies des artères, artérioles et capillaires	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
en moyenne : 5,4% sans facteur de risque IHD : 0,9% avec au moins un facteur de risque IHD : 9,2% moyenne : 1,4%																							

Annexes

Référence	Type d'étude	Période de traitement	n et caractéristiques	Détails traitement	Détails des événements CV regardés	à 3 ans		à 5 ans		à 7 ans		à 8 ans		à 9 ans		à 10 ans		à 11 ans		à 20 ans		à 25 ans	
						incidence CV	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité
WU2017 (NP3)	étude prospective	1997 - 1999	n = 746	100% CT CCS +/- RT mast +/- RT (75% RT au total, dose médiane de 50 Gy)	notamment cardiopathies ischémiques, insuffisance cardiaque, arythmies, baisse supérieure à 20% de la fraction d'éjection ventriculaire	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	toxicité cardiaque (infarctus, insuffisance cardiaque, arythmies, baisse >20% de fraction d'éjection ventriculaire) ; 7,9% pour RT (droit vs gauche NS) IHD : 0,7% avec RT vs 3,3% sans RT (p = 0,003) infarctus : 0,5% avec RT vs 3,2% sans RT (p = 0,01) insuffisance cardiaque (tous grades) : 2,7% avec RT vs 1,6% sans RT (p = 0,6)	-	-	-	-	-	-	-
WENNSTIG2020 (NP3)	rétrospective	1992-2012	n = 37 427 avec cancer du sein (77% T1-2 ; 56% N0, 3,9% avec IHD events antérieurs) âge médian 62,6 ans	RT mammaire/pariétale +/- gangl. (doses non précisées) +/- CT +/- HT	cardiopathies ischémiques incluant l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, les complications dues à un infarctus du myocarde et les cardiopathies ischémiques chroniques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Ischemic heart disease (inclut angine de poitrine, infarctus du myocarde et ses complications, IHD chronique) : 4,9% pour tumeurs sein gauche ayant reçu RT 4,0% pour tumeurs sein droit ayant reçu RT	-	-	-	Ischemic heart disease (inclut angine de poitrine, infarctus du myocarde et ses complications, IHD chronique) : 10.3% pour tumeurs sein gauche ayant reçu RT 8.9% pour tumeurs sein droit ayant reçu RT	-	-	-

Annexes

Référence	Type d'étude	Période de traitement	n et caractéristiques	Détails traitement	Détails des événements CV regardés	à 3 ans		à 5 ans		à 7 ans		à 8ans		à 9 ans		à 10 ans		à 11 ans		à 20 ans		à 25 ans	
						incidence CV	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité	incidence	mortalité
HILBERS2012 (NP4)	rétrospective	1977 - 1995	n = 422	56% RT seule 44% RT + CT doses de RT non précisées	infarctus aigu du myocarde, angine de poitrine, péricardite, dysfonctions valvulaires, cardiomyopathie, arythmies et insuffisance cardiaque congestive	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14,5% parmi les survivants à 10 ans	-	-	-
KILLANDER2014 (NP2)	essai randomisé contrôlé	1978 - 1985	n =1044 T1N+ ou T2N0/N+	6 bras : patientes préménopausées : RT + CT CT seule RT seule patientes ménopausées : RT + HT HT seule RT seule 100% mast. Détails RT : dose cible de 38 Gy pour la paroi thoracique, 48 Gy pour la zone axillaire et CMI et 45 Gy pour la fosse supraclaviculaire et sous-claviculaire, délivrée en 20 fractions	cardiopathies ischémiques, insuffisance cardiaque congestive, arythmies cardiaques, atteinte non-rhumatismale de la valvule et du péricarde	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	patientes préménopausées (au moment du ttt) : 0,8% pour RT + CT 4,9% pour RT seule 0% pour CT seule patientes ménopausées : 18,4% pour RT + HT 15,5% pour RT seule 10,5% pour HT seule	

Tableau 63 : Méta-analyse sur données individuelles évaluant les performances de l'IRM après CTNA (Q22)

Référence	Population ; Période	Timing de l'imagerie	Modalités évaluées	définition et taux de pCR	Différence de taille entre imagerie/examen clinique et taille réelle histologie quand pCR non atteinte	comparaison des méthodes d'imagerie/examen clinique quand pCR non atteinte	proportion d'écart de mesure important (> 5 cm) par rapport à raille réelle histologique
MARINOVICH2015 (NP2)	300 patientes (8 études), 81% T2-3 ; jusqu'en 2011	après CTNA	IRM	ypT0/is N0 : 19% (IC95%=14,7-23,9)	IRM seule (n=243) : 0,0 cm ($\pm 3,8$)	-	
					études IRM vs échographie (n=123) : 0,1 cm ($\pm 2,8$) vs -0,3 cm ($\pm 2,6$)	p = 0,10	études IRM vs échographie : p>0,05
					études IRM vs mammographie (n=78) : 0,1 cm ($\pm 4,1$) vs 0,0 cm ($\pm 5,0$)	p = 0,59	études IRM vs mammographie : 15,4% vs 46,2% (p=0,05)
					études IRM vs examen clinique (n=107) : 0,0 cm ($\pm 4,2$) vs -0,8 cm ($\pm 5,1$)	p = 0,006	études IRM vs examen clinique : p>0,05

Tableau 64 : Autres méta-analyses ou revues systématiques évaluant les performances de l'IRM et/ou de la TEP après CTNA (Q22)

Référence	Population ; Période	Timing de l'imagerie	Modalités évaluées	définition et taux de pCR	Résultats
GU2017 (NP3)	57 études ; 1992-2016	après CTNA	IRM de contraste, IRM de diffusion, TEP-TDM, échographie, mammographie	hétérogénéité selon études : composante résiduelle in situ admise dans certaines études	performances pour détecter pCR avec IRM de contraste (54 études) Se = 0,63 [IC95%=0,56-0,70], I2 = 74,05 Spe = 0,92 [IC95%=0,89-0,94], I2 = 83,48 aire sous la courbe ROC = 0,88 [IC95%=0,85-0,90]
					performances pour détecter pCR avec IRM de diffusion (8 études) Se = 0,93 [IC95%=0,53-0,99], I2 = 78,35 Spe = 0,85 [IC95%=0,68-0,94], I2 = 0,849 aire sous la courbe ROC = 0,91 [IC95%=0,94-0,95]
					performances pour détecter pCR avec IRM de contraste vs de diffusion (5 études) Se = 0,68 [IC95%=0,66-0,78] vs 0,79 [0,68-0,88] Spe = 0,84 [IC95%=0,80-0,88] vs 0,75 [0,70-0,80] aire sous la courbe ROC = 0,88 vs 0,87
					performances pour détecter pCR avec IRM vs échographie (10 études) Se = 0,61 [IC95%=0,39-0,79] vs 0,43 [0,31-0,56] Spe = 0,93 [IC95%=0,89-0,96] vs 0,93 [0,84-0,97] aire sous la courbe ROC = 0,93 [IC95%=0,90-0,95] vs 0,66 [0,62-0,70]
					performances pour détecter pCR avec IRM vs mammographie (4 études) Se = 0,27 [IC95%=0,17-0,39] vs 0,38 [0,26-0,50] Spe = 0,97 [IC95%=0,93-0,99] vs 0,91 [0,86-0,95] aire sous la courbe ROC = 0,99 vs 0,53
					performances pour détecter pCR avec IRM vs TEP-TDM (3 études) Se = 0,60 [IC95%=0,36-0,81] vs 0,90 [0,74-0,98] Spe = 0,97 [IC95%=0,90-0,99] vs 0,40 [0,31-0,49] aire sous la courbe ROC = 0,96 vs 0,99
CHEN2017 (NP3)	11 études, 91% des patientes en stade II ou III; jusque 2016	en cours et après CTNA	IRM (conventionnelle ou fonctionnelle) et TEP-TDM	non précisé	performances pour détecter pCR avec IRM vs TEP-TDM (11 études) Se = 0,79 [0,68-0,88] vs 0,87 [0,71-0,95] Spe = 0,82 [0,72-0,89] vs 0,85 [0,70-0,93] aire sous la courbe ROC : 0,87 [0,84-0,90] vs 0,93 [0,90- 0,95]
					performances pour détecter pCR avec IRM conventionnelle vs TEP- TDM (9 études) Se = 0,74 [0,60-0,85] vs 0,88 [0,71-0,95] ; p = 0,018 Spe = 0,82 [0,71-0,89] vs 0,82 [0,65-0,92] ; p = 0,999 aire sous la courbe ROC : 0,84 [0,81-0,87] vs 0,92 [0,89- 0,94] ; p = 0,104
					performances pour détecter pCR avec IRM fonctionnelle vs TEP-TDM (4 études) Se = 0,87 [0,49-0,98] vs 0,78 [0,52-0,92] ; p = 0,060 Spe = 0,82 [0,67-0,89] vs 0,92 [0,82-0,98] ; p = 0,057 aire sous la courbe ROC : 0,89 [0,86-0,91] vs 0,93 [0,90- 0,95] ; p = 0,258

Annexes

Référence	Population ; Période	Timing de l'imagerie	Modalités évaluées	définition et taux de pCR	Résultats
CHENG2020 (NP3)	969 patientes (18 études); jusque 2019	en cours (13 études) ou après CTNA (4 études) ou les 2 (1 étude)	IRM conventionnelle	hétérogénéité selon études : pas de résidu invasif, résidu in situ possible, voire un peu de tumeur résiduelle dans certains études	performances pour détecter pCR avec IRM vs TEP-TDM en évaluation précoce (avant 3 cycles) (4 études)
					Se = 0,73 [0,53-0,87] vs 0,71 [0,35-0,92] ; p = 0,753 Spe = 0,83 [0,64-0,93] vs 0,94 [0,78-0,98] ; p = 0,015 aire sous la courbe ROC : 0,85 [0,81-0,88] vs 0,92 [0,89-0,94] ; p = 0,163
					performances pour détecter pCR avec IRM vs TEP-TDM en fin de traitement (après 3 cycles) (5 études)
					Se = 0,85 [0,68-0,94] vs 0,89 [0,77-0,96] ; p = 0,400 Spe = 0,83 [0,70-0,92] vs 0,80 [0,53-0,93] ; p = 0,585 aire sous la courbe ROC : 0,91 [0,88-0,93] vs 0,90 [0,87-0,93] ; p = 0,798
					performance IRM pour détecter réponse pathologique (complète ou non) (18 études)
					Se = 0,80 [0,70-0,88] Spe = 0,84 [0,79-0,88] aire sous la courbe ROC = 0,89 [0,86-0,91]
					performance IRM pour détecter réponse pathologique (complète ou non) en évaluation précoce (14 études)
					Se = 0,83 [0,74-0,90] Spe = 0,80 [0,72-0,87] aire sous la courbe ROC = 0,89 [0,86-0,91]
					performance IRM pour détecter réponse pathologique (complète ou non) en fin de traitement (5 études)
					Se = 0,71 [0,49-0,87] Spe = 0,86 [0,72-0,93] aire sous la courbe ROC = 0,87 [0,83-0,89]
SHEIKHBAHAEI2016 (NP3)	1027 patientes 10 études) ; jusque 2015	pendant et après la CTNA	IRM et TEP/TEP-TDM	hétérogénéité selon les études (réponse complète ou partielle, et pas toujours même critère/échelle pris en compte)	performances pour détecter la maladie résiduelle avec IRM (10 études)
					Se = 0,88 [0,76-0,95] Spe = 0,55 [0,41-0,68]
					performances pour détecter la maladie résiduelle avec TEP seule (3 études)
					Se = 0,43 [0,26-0,63] Spe = 0,73 [0,44-0,91]
					performances pour détecter la maladie résiduelle avec TEP-TDM (7 études)
					Se = 0,82 [0,62-0,92] Spe = 0,79 [0,52-0,93]
					performances pour détecter la maladie résiduelle en évaluation précoce avec IRM vs TEP-TDM (3 études)
					Se = 0,89 [0,66-0,97] vs 0,91 [0,86-0,95] Spe = 0,42 [0,20-0,68] vs 0,69 [0,25-0,93]

Annexes

Référence	Population ; Période	Timing de l'imagerie	Modalités évaluées	définition et taux de pCR	Résultats
					performances pour détecter la maladie résiduelle en fin de traitement avec IRM vs TEP-TDM (4 études) Se = 0,88 [0,71-0,96] vs 0,71 [0,42-0,89] Spe = 0,63 [0,51-0,74] vs 0,88 [0,73-0,95]
TANG2020 (NP3)	2528 (24 études)	après CTNA	IRM (21 études) et angiomammographie (6 études)	hétérogénéité selon les études	performance pour détecter pCR avec IRM vs angiomammographie Se = 0,77 [0,67-0,84] vs 0,83 [0,66-0,93] Spe = 0,82 [0,73-0,89] vs 0,82 [0,68-0,91] aire sous la courbe ROC = 0,89 vs 0,86
YU2019	2310 patientes (10 études) ; 2013-2018	après CTNA	IRM	hétérogénéité selon études	performances pour détecter pCR chez tumeurs triple négatives Se = 45,5% à 100,0% Spe = 49,0% à 94,4% VPP = 57,6% à 94,7% VPN = 58,0% à 100,0%
					performances pour détecter pCR chez tumeurs HER2 amplifié Se = 40,5% à 83,0% Spe = 47,0% à 90,0% VPP = 34,9% à 72,0% VPN = 62,0% à 94,6%
					performances pour détecter pCR chez tumeurs RH+/HER- Se = 43,0% à 100,0% Spe = 45% à 93% VPP = 21,4% à 95,1% VPN = 29,4% à 100,0%

Tableau 65 : Etudes prospectives présentant les performances de l'IRM et/ou de la TEP-TDM pour l'évaluation de la réponse après CTNA (Q22)

Référence	Effectif total ; Période	Modalités évaluées	Timing de l'imagerie	définition et taux de pCR	Résultats
GARCIAGARCIA ESQUINAS2014 (NP3)	43 patientes stades II et III ; 2009-2011	TEP-TDM	après CTNA	ypT0 N0 : 25,6 %	performance pour détecter pCR mammaire (ypT0) uniquement Se = 78,6 [IC95%=53,5-100] Spe = 96,6 [IC95%=88,2-100] VPP = 91,7 [IC95%=71,9-100] VPN = 90,3 IC95%=78,4-100] précision = 90,7 [IC95%=80,8-100]
					performance pour détecter pCR mammaire + ganglionnaire (ypT0 N0) Se = 90,9 [IC95%=69,4-100] Spe = 90,6 [IC95%=79-100] VPP = 76,9 [IC95%=50,2-100] VPN = 96,7 IC95%=88,6-100] précision = 90,7 [IC95%=80,9-100]
GARCI VICENTE 2016 (NP3)	113 patientes ; 2009	TEP-TDM	en cours (après 2 cycles sur 4 à 6 cycles) et après CTNA	ypT0 N0 : 17,2% (34,8% au niveau mammaire seul)	performance pour détecter pCR mammaire (ypT0) uniquement en cours de traitement : Se = 92% ; Spe = 11% ; VPP = 69% ; VPN = 40% en fin de traitement : Se = 55% ; Spe = 63% ; VPP = 72% ; VPN = 45%
					performance pour détecter pCR mammaire + ganglionnaire (ypT0 N0) en cours de traitement : Se = 91% ; Spe = 11% ; VPP = 84% ; VPN = 20% en fin de traitement : Se = 52% ; Spe = 64% ; VPP = 87% ; VPN = 23%
DOSESCHWARZ 2010 (NP3)	99 patientes, grosses tumeurs ou localement avancées	TEP, IRM, mammographie, échographie, examen clinique	après CTNA	ypT0/is N0, + résidu <= 2 mm pour analyse : 17,2 %	performances pour détecter pCR ou tumeurs <= 2 mm mammographie : Se = 92,5% ; Spe = 57,1% ; VPP = 92,5 % ; VPN = 57,1% ; précision = 87,2% IRM mammaire : Se = 97,6% ; Spe = 40,0% ; VPP = 93,0 % ; VPN = 66,7% ; précision = 91,3% échographie : Se = 92,0% ; Spe = 37,5% ; VPP = 90,2 % ; VPN = 42,9% ; précision = 84,5% examen clinique : Se = 91,5% ; Spe = 52,9% ; VPP = 90,4 % ; VPN = 56,3% ; précision = 84,8% TEP au FDG (seuil SUV 2,0) : Se = 32,9% ; Spe = 87,5% ; VPP = 92,3 % ; VPN = 22,2% ; précision = 42,7% TEP au FDG (seuil SUV 1,5) : Se = 57,5% ; Spe = 62,5% ; VPP = 87,5 % ; VPN = 24,4% ; précision = 58,4%
					corrélation taille tumeur imagerie et anapath faible pour mammographie, IRM mammaire et échographie (p = 0,24, 0,43 et 0,50 respectivement)

Annexes

Référence	Effectif total ; Période	Modalités évaluées	Timing de l'imagerie	définition et taux de pCR	Résultats
HYLTON2012 (NP3)	216 patientes stade II ou III; 2002-2006	IRM, examen clinique	en cours et après CTNA	ypT0/is N0 : 26%	modification de la taille par IRM : 0,64 [IC95%=0,55-0,73] modification du volume par IRM : 0,70 [IC95%=0,61-0,79] modification de SER (signal enhancement ratio) par IRM : 0,57 [IC95%=0,46-0,68] modification de la taille mesurée par examen clinique : 0,56 [IC95%=0,47-0,66]
					aire sous la courbe ROC en cours de traitement (entre 2 types de chimio) pour évaluer la pCR modification de la taille par IRM : 0,68 [IC95%=0,59-0,77] modification du volume par IRM : 0,72 [IC95%=0,63-0,81] modification de SER (signal enhancement ratio) par IRM : 0,71 [IC95%=0,62-0,80] modification de la taille mesurée par examen clinique : 0,63 [IC95%=0,54-0,71]
					aire sous la courbe ROC en fin de traitement pour évaluer la pCR modification de la taille par IRM : 0,75 [IC95%=0,67-0,83] modification du volume par IRM : 0,70 [IC95%=0,62-0,78] modification de SER (signal enhancement ratio) par IRM : 0,71 [IC95%=0,64-0,77] modification de la taille mesurée par examen clinique : 0,68 [IC95%=0,61-0,75]
LOO2011 (NP3)	188 patientes, 85% T2-3 ; 2000-2008	IRM	en cours de CTNA	ypT0 ou rémission quasi complète (présence de peu de cellules tumorales dispersées)	impact des sous-groupes sur l'association entre résidu tumoral et détection lésion tardive au cours de la CTNA ou diminution de lésions détectables entre avant et au cours de la CTNA TN : p < 0,001 (multivarié) HER2 amplifié : p = 0,05 (multivarié) ER+/HER2- : p = 0,07 (multivarié)
MUKHTAR2013 (NP3)	198 patientes, 91% stade II ou III ; avant 2013	IRM	après CTNA	réduction taille tumeur	concordance entre IRM et anapath selon le phénotype tumoral HER2 amplifié : 63-68 % triple négatif : 79 % RH+ HER2- : 50 % Difference entre les sous-types : p = 0,004
PARK2018 (NP3)	51 patientes, stade II-III ; 2015-2016	IRM, mammographie, tomosynthèse, échographie	non précisé (probablement après CTNA)	ypT0/is N0 : 17,6 %	performances pour détecter pCR par IRM vs mammographie, tomosynthèse et échographie Se = 77,8 % (IRM) vs 44,7 % (mammo ou tomo) vs 22,2 % (écho) Spe = 97,6 % (IRM) vs 97,6 % (mammo ou tomo) vs 95,2 % (écho) VPP = 87,5 % (IRM) vs 85,7 % (mammo ou tomo) vs 50,0 % (écho) VPN = 95,3 % (IRM) vs 93,2 % (mammo ou tomo) vs 85,1 % (écho) aire sous la courbe ROC = 0,92 (IRM) vs 0,72 (mammo; p = 0,01) vs 0,74 (tomo ; p = 0,37) vs 0,75 (écho ; p = 0,06)
PARTRIDGE2018 (NP3)	242 patientes, 97% stade II-III	IRM de diffusion	en cours et après CTNA	ypT0/is N0 : 33 %	performances de l'IRM de diffusion pour détecter pCR à différents moments aire sous la courbe ROC en précoce : 0,53 [0,45-0,61] aire sous la courbe ROC en milieu de traitement : 0,60 [0,52-0,68] aire sous la courbe ROC en fin de traitement : 0,61 [0,52-0,69]

Annexes

Référence	Effectif total ; Période	Modalités évaluées	Timing de l'imagerie	définition et taux de pCR	Résultats
SCHEEL2018 (NP3)	174 patientes, taille de la tumeur de 3 cm min	IRM, mammographie, examen clinique	après CTNA	ypT0/is N0	performances de l'IRM de diffusion en fin de traitement pour détecter pCR, selon le phénotype tumoral
					aire sous la courbe ROC pour RH-/HER2- : 0,75 [0,62-0,88] aire sous la courbe ROC pour RH+/HER2- : 0,71 [0,55-0,87] aire sous la courbe ROC pour RH-/HER2 amplifié : 0,62 [0,22-1,00] aire sous la courbe ROC pour RH+/HER2 amplifié : 0,55 [0,33-0,77]
					+ grande taille par mammographie : aire sous la courbe ROC = 0,68 [0,58-0,78] + grande taille par IRM : aire sous la courbe ROC = 0,75 [0,66-0,84] volume fonctionnel par IRM : aire sous la courbe ROC = 0,69 [0,61-0,76] + grande taille par examen clinique : aire sous la courbe ROC = 0,70 [0,63-0,77] pas de différences selon phénotype tumoral
					taille par mammographie : différence moyenne = 8,2 mm ; coef corrélation (r) = 0,14 taille par IRM : différence moyenne = 2,4 mm ; r = 0,33 volume par IRM : r = 0,24 taille par examen clinique : différence moyenne = -11,2 mm ; r = 0,28
VRIENS2016 (NP3)	182 patientes ; 2006-2009	IRM, échographie	après CTNA	étude centrée sur réponse au niveau mammaire : ypT0/is	concordance entre imagerie et taille réelle anapath (différence ≤ 10mm) performances pour détecter pCR avec IRM vs échographie
					IRM : 54 % vs échographie : 63 % chez HER2 amplifié : 50% vs échographie 81% chez triple négatif : 57% vs échographie 55% RH+ : VPP = 92% vs 92 % ; VPN = 26 % vs 33 % RH- : VPP = 80 % vs 75 % ; VPN = 58 % vs 78 %

Tableau 66 : Etudes rétrospectives présentant les performances de l'IRM et/ou de la TEP pour l'évaluation de la réponse après CTNA (Q22)

Référence	Effectif total ; Période	Modalités évaluées	Timing de l'imagerie	définition et taux de pCR		résultats
BOUZON2019 (NP4)	204 patientes, 89% T2-3; 2006- 2016	IRM	après CTNA	ypT0/is	performances de l'IRM pour détecter pCR, selon le phénotype tumoral	total : Se = 62,5 % ; Spe = 83,3 % ; VPP = 84,3 % ; VPN = 60,9 % ; précision = 71,1 % luminal B /HER2-: Se = 64,2 % ; spe = 100,0 % ; VPP = 100,0 % ; VPN = 68,8 % ; précision = 83 % luminal B /HER2 amplifié: Se = 53,8 % ; spe = 89,5 % ; VPP = 87,5 % ; VPN = 58,6 % ; précision = 68,9 % HER2 amplifié : Se = 42,9 % ; Spe = 73,9 % ; VPP = 33,3 % ; VPN = 80,9 % ; précision = 66,7 % triple négatif : Se = 75 % ; Spe = 81,2 % ; VPP = 71,4 % ; VPN = 83,9 % ; précision = 78,8 %
					facteurs impactant la précision diagnostique de l'IRM pour la détection de pCR	statut RH : p = 0,239 (multivarié) statut HER2 : p = 0,956 (univarié) sous-type histologique : p = 0,347 (univarié)
CHEN2014 (NP4)	98 patientes, 61% grade I ou II; 2004-2010	IRM	après CTNA	ypT0/is NO, 44,9 %	performances IRM pour détecter pCR	total : Se = 70,4% ; Spe = 88,6% ; VPP = 88,4% ; VPN = 70,9% ; précision = 78,6%
					précision diagnostique IRM	total : 78,6% selon type tumoral : canalaire : 82,4% vs lobulaire 53,8%, p = 0,03
					facteurs prédictifs de réponse (multivarié)	type tumoral, morphology de la tumeur, statut HER2
DELOSSANTOS2013 (NP4)	746 patientes, 87% T2-3 ; 2002- 2011	IRM	après CTNA	étude centrée sur réponse au niveau mammaire : ypT0	performances IRM pour détecter pCR (taux variable selon sous-type)	total : Se = 83% ; Spe = 47% ; VPP = 83% ; VPN = 47% ; précision = 74% RH+/HER2- : Se = 86% ; Spe = 45% ; VPP = 91% ; VPN = 13% ; précision = 80% RH-/HER2 amplifié : Se = 83% ; Spe = 47% ; VPP = 72% ; VPN = 62% ; précision = 69% RH+/HER2 amplifié : Se = 77% ; Spe = 49% ; VPP = 82% ; VPN = 42% ; précision = 70% triple négatif : Se = 81% ; Spe = 49% ; VPP = 73% ; VPN = 60% ; précision = 60%
					comparaison performances selon sous-types moléculaires	p<0,05 pour Se, VPP, VPN, et précision; NS pour Spe
					intérêt ajout IRM à mammo pour détecter pCR	non significatif

Annexes

Référence	Effectif total ; Période	Modalités évaluées	Timing de l'imagerie	définition et taux de pCR	résultats	
NAKAHARA2011 (NP4)	86 patientes, 77% T2 ; 2004-2009	IRM, échographie	écho et IRM à baseline, 3/4 cycles et après CTNA	ypT0 N0 : 22,1%	corrélacion entre taille à l'imagerie et taille histologique	échographie : total : $r = 0,329$, $p < 0,01$; HER2 : $r = 0,619$, $p < 0,05$; triple négatif : $r = 0,677$, $p < 0,01$ IRM : total : $r = 0,21$, $p = NS$ HER2 : $r = 0,059$, $p = NS$; triple négatif : $r = 0,92$, $p < 0,001$
CHAREHBILI2014 (NP4)	182 patientes HER2- stade II-III, 99% T2-4, 55% N+; 2010-2012	IRM	3 cycles et après CTNA	ypT0/is, taux non fourni	concordance réponse complète IRM vs anapath	76%
					corrélacion taille IRM vs taille anapath	total : $r = 0,46$, $p < 0,001$ RE+ : $r = 0,50$, $p < 0,001$ RE- : $r = 0,76$, $p < 0,001$
					aire sous la courbe ROC taille par IRM vs taille anapath	total : 0,63 (IC95%=0,52-0,74) RE+ : 0,57 (IC95%=0,57-0,94) RE- : 0,75 (IC95%=0,57-0,94)
					performances IRM pour prédire pCR	Se = 43% ; Spe = 84% ; VPP = 37% ; VPN = 87%
CHEN2009 (NP4)	65 patientes, 84%T2-3 ; 2003- 2007	IRM	après CTNA	ypT0 N0 : 27,6%	évolution de la recommandation de traitement entre IRM pré et post CTNA	M pré-CTNA (n=51) --> 21 M et 22 CCS post CTNA chirurgie conservatrice pré-CTNA (n=22) --> 22 CCS post CTNA
					comparaison reco IRM et résultats anapath	groupe M --> M : entre 7 et 10 patientes (selon chirurgien) auraient finalement eu CCS groupe M --> CCS : 2 patientes auraient finalement eu M
					réalisation finale de chirurgie conservatrice selon les groupes (après prise en compte du choix patiente)	groupe M-->M : n=6 (29%), 1 avec marges + (17%) groupe M-->CCS : n=8 (36%), 2 avec marges + (14%) groupe CCS-->CCS : n=14 (64%), 2 avec marge + (25%)
JOHELSON2015 (NP4)	60 patientes, stade IIA-IIIa, potentiellement éligibles à chirurgie conservatrice, sur- représentation des patientes RH- (77%) ; 2009-2012	IRM	après CTNA	non décrit	fiabilité de l'IRM et de la mammographie pour décider d'une chirurgie conservatrice (mesure de taille résiduelle) par rapport à anapath (en rétrospectif)	IRM seule : 53/60 (88%) IRM + mammo : 55/60 (92%) $p = 0,479$

Annexes

Référence	Effectif total ; Période	Modalités évaluées	Timing de l'imagerie	définition et taux de pCR	résultats	
KO2013(NP4)	166 patientes ; 2007-2010	IRM	après CTNA	ypT0/is	performances de l'IRM pour détecter pCR	total : Se = 96 % ; Spe = 65 % ; VPP = 89,6 % ; VPN = 83,8 % ; précision = 88,6 %
					écart de taille tumorale entre IRM et anapath.	TN : 8,0 mm ; HER2 amplifié : 10,1 mm ; ER+ : 17,2 mm ; p = 0,005 (univarié)
NEGRAO2019 (NP4)	219 patientes ; 2014-2017	IRM	après CTNA	possibilité de résidu in situ au niveau mammaire et de micrométastase ganglionnaire : 39 %	performances IRM pour détecter pCR	total : Se = 69 % ; Spe = 87 % ; VPP = 78 % ; VPN = 82 % ; précision = 80% HER2 amplifié (n = 18) : Se = 77 % ; Spe = 100 % ; VPP = 100% ; VPN = 62 % ; précision = 83 % triple négatif (n = 69) : Se = 75 % ; Spe = 87 % ; VPP = 75 % ; VPN = 87 % ; précision = 83 % luminal B (n = 132) : Se = 46 % ; spe = 89 % ; VPP = 43 % ; VPN = 91 % ; précision = 83 %

Tableau 67 : Etudes évaluant les performances de différentes modalités d'imagerie pour l'évaluation du statut ganglionnaire après CTNA (Q22)

Référence	Effectif total ; Période	définition et taux de pCR	Timing de l'imagerie	Modalité	performances de l'imagerie pour détecter pCR ganglionnaire	résultats
JAVID2010 (NP4) rétrospectif	47 patientes cN+ ; 2004- 2006	pCR ganglionnaire : 40 %	après CTNA	IRM	performances de l'IRM pour détecter pCR ganglionnaire	Se = 85,7% ; Spe = 89% ; VPP = 92,3% ; VPN = 80,9%
BOUGHEY2015 (NP3) analyse secondaire d'essai	611 patientes, cN+ M0 (80% cT2-3, 95%cN1)	pCR ganglionnaire : 39%	après CTNA	échographie axillaire	taux de réponse complète par echo axillaire	29,6%
					impact de la réalisation d'une écho axillaire sur le geste axillaire	taux de faux négatifs avec GS : 12,6% sans utilisation de résultat de l'écho, 9,8% après triage par écho axillaire
					association entre echo axillaire post CTNA et histologie	statut écho vs histo : 56,5% des échos normales avec histo anormale (IC95% = 51,6-61,2) vs 71,8% des échos anormales avec histo anormale (IC95% = 64,7-78,3), p<0,001 écho anormale associée à + de GS+ : p = 0,001 écho anormale associée à taille ganglion : p < 0,001
LEPETROSS2018 (NP3) prospectif	611 patientes, cN+ M0 (80% cT2-3, 95%cN1)	pCR ganglionnaire : 39%	après CTNA	échographie axillaire	caractéristiques échographiques associées à maladie résiduelle ganglionnaire (en univarié, impossibilité de modèle multivarié à cause de la corrélation entre les facteurs étudiés)	facteurs associés significativement à ypN+ : taille plus importante à l'échographie, épaisseur corticale, absence de hile graisseux
GARCIAGARCIAESQUINAS 2014 (NP3) prospectif	43 patientes stades II et III ; 2009-2011	pCR ganglionnaire : 32,6%	après CTNA	TEP-TDM	performances de la TEP-TDM pour détecter pCR ganglionnaire	Se = 80,0 [IC95%=50,2-100] Spe = 78,6 [IC95%=53,5-100] VPP = 72,7 [IC95%=41,9-100] VPN = 84,6 [IC95%=61,2-100] précision = 79,2 [IC95%=60,8-97,5]
GARCI VICENTE2016 (NP3) prospectif	77 patientes ; 2009	pCR ganglionnaire : 56,5%	en cours (après 2 cycles) et après CTNA	TEP-TDM	performances de la TEP-TDM pour détecter pCR ganglionnaire	en cours de traitement : Se = 59% ; Spe = 58% ; VPP = 59% ; VPN = 58% en fin de traitement : Se = 37% ; Spe = 85% ; VPP = 67% ; VPN = 63%
MORGAN2020 (NP4) rétrospectif	78 patientes cN+; 2016- 2018	pCR ganglionnaire	après CTNA	échographie axillaire	performances échographie axillaire pour détecter pCR ganglionnaire	Se = 78,3 % ; Spe = 78,2 % ; VPP = 60,0 % ; VPN = 89,6 % ; précision = 78,2 %

Annexes

SCHWENTNER2017 (NP3) analyse rétrospective d'étude prospective multicentrique	715 pateintes, cN1	pCR ganglionnaire : 45,6 %	après CTNA	échographie axillaire et palpation	performances palpation pour détecter pCR ganglionnaire	Se = 8,3 [5,8-11,6] ; Spe = 94,8 [91,7-96,9] ; VPP = 65,3 % ; VPN = 46,6 %
					performances échographie axillaire pour détecter pCR ganglionnaire	Se = 23,9 [19,8-28,5] ; Spe = 91,7 [88,2-94,5] ; VPP = 77,5 % ; VPN = 50,3 %
					performances de la combinaison des 2 examens pour détecter pCR ganglionnaire	Se = 24,4 [20,2-29,0] ; Spe = 91,4 [87,8-94,2] ; VPP = 77,2 % ; VPN = 50,3 %
					comparaison des examens	Se palpation vs Se echo : p < 0,001 ; Spe palpation vs Spe echo : p = 0,13 Se palpation vs Se combinaison : p < 0,001 ; Spe palpation vs Spe combinaison : p = 0,11 Se echo vs Se combinaison : p = 0,75 ; Spe palpation vs Spe combinaison : p = 1,00
YOU2015 (NP4) rétrospectif	139 patientes cN+ ; 2012- 2014	conversion ganglionnaire N+ -> N0 : 28 %	après CTNA	échographie axillaire, IRM, TEP- TDM	performances pour détecter la pCR ganglionnaire	échographie : Se = 50% ; Spe = 77% ; VPP = 84% ; VPN = 38% ; aire sous la courbe ROC = 0,626 IRM : Se = 72% ; Spe = 54% ; VPP = 80% ; VPN = 44% ; aire sous la courbe ROC = 0,588 TEP-TDM : Se = 22% ; Spe = 85% ; VPP = 80% ; VPN = 28% ; aire sous la courbe ROC = 0,532 écho + IRM : Se = 77% ; Spe = 51% ; VPP = 79% ; VPN = 48% ; aire sous la courbe ROC = 0,610 écho + TEP : Se = 54% ; Spe = 73% ; VPP = 84% ; VPN = 37% ; aire sous la courbe ROC = 0,634
					comparaison des examens	aire sous la courbe ROC écho vs TEP : p = 0,03 aire sous la courbe ROC écho vs IRM : p = 0,496 aire sous la courbe ROC IRM vs TEP : p = 0,336
MOO2019 (NP4) rétrospectif	182 patientes cN+ ; 2014-2017	pCR ganglionnaire	après CTNA	IRM	performances pour détecter la pCR ganglionnaire	Se = 38% ; Spe = 76% ; VPP = 58%
BANYSPALUCHOWSKI2020 (NP4) revue systématique	13 études	pCR ganglionnaire	après CTNA	échographie axillaire	performances pour détecter la pCR ganglionnaire	Se = 37 à 100% Spe = 69 à 92% précision diagnostique supérieure pour échographie axillaire par rapport à examen clinique seul

Annexes

Tableau 68 : Études incluses pour la question sur les indications de traitement conservateur après CTNA (Q23)

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	définition réponse au traitement	Critère de jugement	Résultats
Tout type de cancer infiltrant non métastatique								
VALACHIS2018 (NP2)	méta-analyse sur données individuelles	jusqu'en 2016	4125 (9 cohortes)	-	- cancer du sein, CTNA - RT postopératoire	au niveau mammaire (sans plus de précision)	facteurs associés au risque de récurrence locale (analyse multivariée) taux de récurrence locale : 6,5% [5,8-7,3]	tumeur RE- : HR=1,890 [1,462-2,431] ganglions envahis avant CTNA : HR = 1,374 [1,065-1,765] absence de pN0 après CTNA : HR = 1,534 [1,169-2,013] plus de 3 ganglions atteints en post-opératoire : HR = 1,683 [1,204-2,354]
							facteurs associés au risque de récurrence locorégionale (analyse multivariée) taux de récurrence locorégionale : 10,3% [9,3-11,3]	tumeur RE- : HR=1,802 [1,425-2,279] tumeur cT3-T4 au diagnostic : HR = 1,643 [1,284-2,102] ganglions envahis avant CTNA : HR = 1,335 [1,089-1,648] absence de pCR mammaire post CTNA : HR = 1,390 [1,069-1,807] absence de pN0 après CTNA : HR = 1,697 [1,350-2,137] plus de 3 ganglions atteints en post-opératoire : HR = 2,041 [1,564-2,662]
CRISCITIELLO 2018 (NP3)	méta-analyse sur données publiées	1980-2016	12311 (17 études randomisées)	-	cancer du sein, CTNA	ypT0 ypN0 dans 8 études, ypT0 ypN0/+ dans 1 étude et ypT0/is ypN0 dans 8 études : 24,1%	taux de CCS taux de pCR facteurs prédictifs de CCS	57,1% [51,6-62,5], I2=97% 24,1% [19,3-29,5%] statut ganglionnaire (association négative entre cN+ et taux de CCS), p=0,01 statut HER2 amplifié (association négative), p=0,029 pCR : NS

Annexes

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	définition réponse au traitement	Critère de jugement	Résultats
LI2017 (NP3)	revue systématique avec méta-analyse	jusqu'en 2017	4639 patientes (16 études dont 5 randomisées)	-	cancer du sein, CTNA	variable selon études (réponse complète clinique ou pathologique ; réponse pathologique mammaire uniquement ou mammaire + ganglionnaire)	réponse clinique complète (cCR) (7 études)	cCR = 352 (dont 213 qui ont par la suite CCS) non-cCR = 1713 (dont 624 qui ont par la suite CCS)
							CCS	cCR vs non cCR, OR=4,54 [2,03-10,17], I2=85%, p<0,001
							taux de récurrence après CCS	pCR vs non-pCR : - récurrence locale (11 études, n=2197) : 3,9% (0-10,8%) vs 8,1% (2,3-17,2%) ; RR=0,59 [0,38-0,92] ; I2= 7% - récurrence à distance (4 études, n=674) : 3,5% (0-14,3%) vs 21,5% (10,8-31,0%) ; RR=0,27 [0,13-0,55] ; I2=2% - résultats significatifs uniquement sur études avec suivi de 4-5 ans; non significatifs sur études avec suivi de 5 à 7 ans (n=2 études)
							survie	non-pCR vs pCR : - survie sans récurrence (2 études) : RR = 0,09 [0,04-0,25] ; I2 = 0% - survie globale (2 études) : RR = 0,36 [0,03-3,90] ; I2 = 63%
MAMOUNAS 2012 (NP3)	prospective	1988-2000	3088	11,75 ans	- cancer du sein non métastatique, CTNA - chirurgie : mastectomie (n=1071) ou chirurgie conservatrice + RT postopératoire (n=1890)	plusieurs définitions prises en compte	facteurs prédictifs significatifs de récurrence locorégionale à 10 ans (analyse multivariée)	sur population totale âge, taille de la tumeur avant CTNA, envahissement ganglionnaire avant CTNA, réponse à la CTNA (niveau mammaire et ganglionnaire)
							facteurs prédictifs significatifs de récurrence locorégionale à 10 ans (analyse multivariée)	mastectomie taille de la tumeur avant CTNA, envahissement ganglionnaire avant CTNA, réponse à la CTNA (niveau ganglionnaire) âge : NS
							facteurs prédictifs significatifs de récurrence locorégionale à 10 ans (analyse multivariée)	chirurgie conservatrice + RT post opératoire âge, envahissement ganglionnaire avant CTNA, réponse à la CTNA (niveau ganglionnaire) taille de la tumeur avant CTNA : NS

Annexes

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	définition réponse au traitement	Critère de jugement	Résultats
SUN2017 (NP3)	méta-analyse	jusqu'en 2016	3531 (16 études rétrospectives)	> 12 mois	cancer du sein localement avancé avec une bonne réponse à la CTNA	non précisé	taux de récurrence	chirurgie conservatrice vs mastectomie : - récurrence locale : OR=0,83 [0,60-1,15] - récurrence régionale : OR=0,56 [0,33-0,93] - récurrence à distance : OR=0,51 [0,42-0,63]
							survie à 5 ans	- survie sans récurrence : OR= 2,35 [1,84-3,01] - survie globale : OR=2,12 [1,51-2,98]
CARRARA2017 (NP4)	cohorte rétrospective	2005-2012	98	moyenne : 64,1 mois	- cancer du sein infiltrant localement avancé, majoritairement de stade III (86,3%), T3-T4 (74,5%), N1-N2 (79,5%) - chirurgie conservatrice en marges saines après CTNA - RT adjuvant (98%) - taille tumorale moyenne = 5,3 cm	ypT0/is N0 : 27,6%	survie globale à 5 ans	81,2%
							risque de récurrence locorégionale (à environ 5 ans)	Maladie stable vs réponse complète (RECIST-breast) : OR=16,93 [2,37-120,84]
							taux de récurrence (à environ 5 ans)	récurrence locale = 11,2% récurrence locorégionale = 15,3%
FITZAL2011 (NP4)	rétrospective	1995-2007	221	60 mois	- cancer du sein infiltrant non métastatique, CTNA- chirurgie : M pré CTNA --> CCS post CTNA (n=110) ou M pré et post CTNA (n=111)	réponse pCR et pPR (réponse partielle avec plus de 50% de réduction de la taille de la tumeur)	survie sans récurrence locale à 5 ans	- chez patientes en réponse (pCR ou pPR) groupe M --> CCS vs M-->M : 81% vs 91% (p=0,78)- chez patientes ne répondant pas à la CTNA groupe M --> CCS vs M-->M : 66% vs 90% (p=0,04)
							survie sans récurrence à distance à 5 ans	chez patientes en réponse (pCR ou pPR) groupe M --> CCS vs M-->M : 78% vs 61% (p=0,05)
							survie globale 5 ans	chez patientes en réponse (pCR ou pPR) groupe M --> CCS vs M-->M : 89% vs 77% (p=0,03)
MIN2011 (NP4)	rétrospective	2001-2006	251	55 mois	- cancer du sein cN+ (stade II ou III), CTNA puis chirurgie conservatrice en marges saines - RT postopératoire	ypT0 N0	taux de survie sans récurrence locorégionale à 5 ans	pCR vs non pCR : 97% vs 88 % ; p = 0,15
							taux de survie sans récurrence locale à 5 ans	pCR vs non pCR : 94% vs 91 % ; p = 0,54

Annexes

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	définition réponse au traitement	Critère de jugement	Résultats
Selon le type histologique								
PETRELLI2013 (NP3)	revue systématique avec méta-analyse	1990-2013	14409 (17 études dont 1 randomisée contrôlée, 3 prospectives et 13 rétrospectives)	-	- cancer du sein infiltrant, CTNA - 88% canalaire et 12% lobulaire	variable selon les études mais surtout ypT0/is N0	pCR (carcinomes infiltrants canaux vs lobulaires)	16,7% [13,5-20,5%] vs 5,9% [3,6-9,4%] ; OR=3,1 [2,48-3,87] ; I ² =0%
							taux de CCS (carcinomes infiltrants canaux vs lobulaires)	54,8% [45,5-63,9%] vs 35,4% [26,5-45,5%] ; OR=2,1 [1,8-2,45] ; I ² =4%
TRUIN2016 (NP2)	cohorte prospective	2008-2012	4088	-	- cancer du sein infiltrant, CTNA - 88,6% canalaire et 11,4% lobulaire (histologie mixte exclue)	non précisé dans l'article	pCR (carcinomes infiltrants lobulaires vs canaux)	4,9% vs 20,2%, p<0,0001
							taux de CCS (lobulaires vs canaux)	24,4% vs 39,4%, p<0,0001
							taux de ré-opération pour marges non saines (lobulaires vs canaux)	8,2% vs 3,4%, p<0,0001
							taux de chirurgie conservatrice (canaux vs lobulaires)	OR=1,91 [1,49-2,44]
Selon le sous-type biologique								
DEBLED2015 (NP4)	rétrospective	2005-2012	152	46,5 mois	- cancer du sein infiltrant localement avancé T2-4, HER2 amplifié, non opérable de façon conservatrice initialement, CTNA - mastectomie après CTNA MAIS si ypT0 ypT1 CCS discutée a posteriori - 71% CCS et 29% mastectomies	pas pCR mais utilisation de la classification de Sataloff	survie sans récurrence locale après CCS	à 4 ans, 97,1% [91-99%]
							survie sans métastase	total, à 4 ans : 84,4% [77-90%] après mastectomie, à 4 ans : 73,5% [57-85%]
							récurrence locale	n=6

Annexes

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	définition réponse au traitement	Critère de jugement	Résultats
BOUGHEY 2014 (NP4)	rétrospective	2009-2011	694	-	- cancer du sein infiltrant T0-T4 N1-2 M0 - 24,5% TN, 29,8% HER2 amplifié, 45,7% RH+/HER2-	plusieurs définitions prises en compte (ypT0/is NO dans les résultats présentés ici)	% de chirurgie conservatrice	total : 40,0% TN : 46,8% ; HER2 amplifié : 43% ; RH+/HER2- : 34,5% ; p = 0,019 entre les 3 groupes
							taux de ré-opération (chirurgie conservatrice et mastectomie confondues)	total : 7,3% TN : 3,5% ; HER2 amplifié : 6,8% ; RH+/HER2- : 9,8% ; p = 0,039 entre les 3 groupes
							taux de pCR	total : 28,1% TN : 38,2% ; HER2 amplifié : 45,4% ; RH+/HER2- : 11,4% ; p < 0,0001 entre les 3 groupes
							facteurs prédictifs de succès de la chirurgie conservatrice (analyse multivariée)	significatif : âge croissant (p=0,001), stade initial de la tumeur plus faible (p < 0,0001), tumeur HER2 amplifié ou TN (p=0,04) non significatif : statut ganglionnaire initial
GOLSHAN 2015 (NP3)	prospective	2009-2012	404	-	cancer du sein triple-négatifs de stade II-III non-inflammatoire, CTNA	plusieurs définitions prises en compte (ypT0/is dans les résultats présentés ici)	taux de pCR	total : 54% [49-59%] candidats CCS initial : 60% [53-66] candidats CCS après CTNA mais pas avant : 58% [47-68] candidats uniquement mastectomie, y compris post CTNA : 41% [32-51]
							type de chirurgie	47% traitement conservateur dont 93 % de CCS en marges saines 53% mastectomie
							succès de la chirurgie conservatrice	parmi les patientes candidates à CCS avant CTNA : 94% (130/138) parmi les patientes candidates à CCS après CTNA mais pas avant : 91% (48-53)

Selon la multifocalité / multicentricité

Annexes

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Suivi médian	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	définition réponse au traitement	Critère de jugement	Résultats
ATASEVEN 2015 (NP4)	rétrospective	2002-2010	6134	3 ans	- cancer du sein infiltrant après CTNA ; si chirurgie conservatrice, celle-ci est réalisée en marges saines - cancer du sein infiltrant cliniquement unifocal, multifocal, multicentrique : respectivement 77,1%, 13,4%, 9,5% - RT post-opératoire	ypT0 N0	taux de pCR	total : 18,6% unifocal : 19,4% ; multifocal : 16,5% ; multicentrique : 14,4% unifocal vs multifocal : p=0,050 unifocal vs multicentrique : p=0,004
							% de chirurgie conservatrice (avec marges saines)	total : 66,0% unifocal : 71,6% ; multifocal : 58,5% ; multicentrique : 30% unifocal vs multifocal : p<0,001 unifocal vs multicentrique : p<0,001
							survie sans récurrence locale (comparaisons en univarié)	toutes patientes (n=6134) : - total : 93,0% ; unifocal vs multifocal vs multicentrique : 92,9% vs 95,1% vs 90,4% - p=0,002 entre les 3 groupes comparés
								groupe avec CCS (n=3834) : - total : 94,4% ; unifocal vs multifocal vs multicentrique : 94,3% vs 95,8% vs 92,0% - NS entre les 3 groupes comparés
								groupe avec pCR (n=1121) : - total : 97,4% ; unifocal vs multifocal vs multicentrique : 97,2% vs 98,5% vs 97,6% - NS entre les 3 groupes comparés
								groupe CCS + pCR (n=875) : - total : 97,5% ; unifocal vs multifocal vs multicentrique : 97,4% vs 98,8% vs 96,7% - NS entre les 3 groupes comparés
								groupe CCS sans pCR (n=2925) : - total : 93,5% ; unifocal vs multifocal vs multicentrique : 93,4% vs 95,0% vs 90,8% - NS entre les 3 groupes comparés

Tableau 69 : Méta-analyses sur la place du ganglion sentinelle et du curage axillaire en cas d'indication de CTNA (Q24)

Référence	Type d'étude	Période	Effectif total	Caractéristiques patientes et des traitements reçus	taux de pCR ganglionnaire	Critère de jugement	Résultats
GENG2016 (NP2)	méta-analyse	1993 - 2015	n=1456 (16 études)	- patientes cN0 initialement par examen clinique ou imagerie - CTNA - GS après CTNA avec curage axillaire	-	taux de détection de GS après CTNA	96% [IC95%=95-97] ; I ² =45,6% résultats similaires selon la méthode de détection utilisée (radioisotopes, colorant bleu ou les deux : test NS)
						taux de GS faux négatifs	6% [3-8] ; I ² =27,5% résultats similaires selon que l'immunohistochimie est utilisée ou non (test NS)
SIMONS2019 (NP3)	revue systématique et méta-analyse	jusque 2018	n=2002 (GS) 17 études (total 20 études et 2217 patientes)	- patientes cN+ initial prouvé histologique - CTNA - GS ou autre méthode non invasive (MARI, ou combinaison clip avant CTNA puis GS) puis CA	37% [33-40]	taux de détection, après CTNA	GS (16 études) : 89% [0,87-0,92] ; I ² =68,3% MARI (1 étude) : 97% combinaison clip avant CTNA et GS après (2 études) : 100% et non communiqué pour l'autre étude
						taux de faux négatifs du GS	total : 17% [14-20] ; I ² =38,7% <u>selon la méthode de détection du GS</u> double : 13% ; simple : 16% (p=0,53) <u>selon le nombre de GS prélevés</u> ≥ 3 : 8% ; < 3 : 22% (p=0,0001) <u>selon la réponse à la CTNA</u> ycN0 : 14% ; ycN+ : 18% (p=0,14)
						taux de faux négatif méthodes autres que GS	MARI : 7% combinaison clip avant CTNA et GS après (2 études) : 2% et 4%
TEE2018 (NP2)	méta-analyse	2007-2017	n=1291 (13 études, essentiellement prospectives)	- patientes cN+ initialement par histologie ou cytologie - CTNA - GS après CTNA avec curage axillaire	-	taux de détection du GS après CTNA	90% [87-93] ; I ² =75,2
						taux de GS faux négatifs	14% [11-17] ; I ² = 26,6 <u>selon méthode de détection</u> - simple : 19 [11-27] - double : 14 [11-17] <u>selon nombre de GS prélevés</u> - 1 GS : 20 [13-27] - 2 GS : 12 [5-19] - 3 GS ou + : 4 [0-9]

Tableau 70 : Etudes individuelles sur la place du ganglion sentinelle et du curage axillaire en cas d'indication de CTNA (Q24)

Référence	Type d'étude	Effectif total ; Période	Caractéristiques patientes	Traitements reçus		résultats
BOILEAU2015 (NP2)	essai prospectif multicentrique de phase II (SN FNAC)	n = 153 ; 2009-2012	- cancer du sein T0-3 N1-2 M0-X - confirmation du statut N+ par histologie ou cytologie - examen clinique et échographie avant et après CTNA	- CTNA - GS (méthode de détection libre dans la limite de l'utilisation de radioisotope) + CA	taux de détection du GS	87,6% [82,2-93,0]
					taux de faux négatifs du GS	total : 8,4% [2,4-14,4] <u>selon le nombre de GS prélevés</u> 1 GS : 18,2% ; ≥ 2 GS : 4,9% ; p=0,076 <u>selon la méthode de détection</u> radioisotope seul : 16,0% ; méthode double : 5,2% ; p=0,190 <u>selon la définition de la positivité du ganglion</u> toute taille : 8,4% ; > 0,2mm : 13,3% ; > 2mm : 16,9% <u>comparaison à d'autres techniques</u> examen clinique : 82% ; échographie axillaire : 47% ; (et GS : 8%)
					réponse axillaire pathologique complète	34,5%
					taux de détection du GS (au moins 1 GS) après CTNA (n=689 qui ont eu procédure de GS)	total : 92,7% [90,5-94,6] <u>selon le statut ganglionnaire initial</u> cN1 (n=651) : 92,9% [90,7-94,8] cN2 (n=38) : 89,5% [75,2-97,1]
BOUGHEY2013 (NP2)	essai prospectif multicentrique de phase II (ACOSOG Z1071)	n = 701 (687 avec GS + CA) ; 2009-2011	- cancer du sein primitif T0-4 N1-2 M0 (80% en T2 ou T3, 13% T1) - confirmation du statut N+ par histologie ou cytologie (663 cN1, 38 cN2)	- CTNA - examen clinique et échographie axillaire - chirurgie + GS (double détection recommandée, réalisée dans 79% des cas) + CA dans le même temps - d'après le protocole : nécessité de résection d'au moins 2 GS	réponse axillaire pathologique complète (si au - 2 GS détectés + CA ; n = 525 cN1 et 26 cN2)	cN1: 41,0% [36,7-45,3] cN2: 46,1% [26,6-66,6]
					taux de faux négatifs du GS chez cN1 (si au - 2 GS détectés + CA)	12,6% [9,85-16,05] <u>selon la méthode de détection du GS</u> double : 10,8% ; simple : 20,3% ; p=0,052 <u>selon le nombre de GS prélevés</u> ≥ 3 GS : 9,1% ; 2 GS : 21,1% ; p=0,007 <u>analyse multivariée</u> : seul le nombre de GS est significatif
					taux de faux négatifs du GS chez cN2 (si au - 2 GS détectés + CA)	0% [0-23,2]

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Effectif total ; Période	Caractéristiques patientes	Traitements reçus		résultats
BOUGHEY2015 (NP3)	analyse secondaire d'une étude prospeptive (ACOSOG Z1071)	n = 689 ; 2009-2011	- cancer du sein primitif T0-4 N1-2 M0 (80% en T2 ou T3, 13% T1) - confirmation du statut N+ par histologie ou cytologie (651 cN1, 38 cN2)	- CTNA - examen clinique et échographie axillaire - chirurgie + GS (double détection recommandée, réalisée dans 79% des cas) + CA dans le même temps - d'après le protocole : nécessité de résection d'au moins 2 GS	facteurs associés à l'échec de détection du GS facteurs non associés à l'échec de détection du GS	facteur significatif (en multivarié) : méthode de détection du GS échec de détection avec colorant bleu seul : 21,4% [8,3-41,0] échec de détection avec radioisotope seul : 8,6% [4,2-15,3] échec de détection avec double méthode : 6,2% [4,4-8,6] âge (+/- 50 ans), surpoids ou obésité, stade cT (T0-1 vs T2 vs T3-4), stade cN (N1 vs N2), sous-type histologique, durée de la chimiothérapie, présence d'anéoplasie palpable après CTNA, site d'injection des agents de détection du GS, type de chirurgie
BOUGHEY2016 (NP3)	analyse secondaire d'une étude prospeptive (ACOSOG Z1071)	n = 170 ; 2009-2011	<u>caractéristiques générales</u> <u>ACOSOG Z1071:</u> - cancer du sein primitif T0-4 N1-2 M0 (80% en T2 ou T3, 13% T1) - confirmation du statut N+ par histologie ou cytologie (651 cN1, 38 cN2) <u>restriction pour cette</u> <u>analyse</u> patientes cN1 prouvées avec clip placé sur le ganglion positif avant CTNA	- CTNA - examen clinique et échographie axillaire - chirurgie + GS (double détection recommandée, réalisée dans 79% des cas) + CA dans le même temps - d'après le protocole : nécessité de résection d'au moins 2 GS	détection du ganglion avec clip taux de faux négatifs du GS	parmi GS pour 75,9% des patientes, parmi CA pour 24,1% des patientes <u>détection du clip dans GS selon la méthode</u> <u>de détection du GS</u> colorant bleu : 50%, radioisotope : 55%, double méthode : 78% (p=0,16) comparaison à patientes sans clip (n=355) : 13,4% [9,1-18,8] clip parmi les GS (n=107) : 6,8% [1,9-16,5] clip parmi CA (n=34) : 19,0% [5,4-41,9] clip de localisation inconnue (n=29) : 14,3% [3,0-36,3] différence entre les groupes : p=0,20
CARRERA2016 (NP3)	prospeptive multicentrique	n = 53 ; 2007- 2014	- cancer du sein T1-3 N1-2 - confirmation du statut N+ par histologie - toutes en réponse complète axillaire sur IRM pour CTNA (ycN0)	- CTNA - GS (détection par radioisotope) + CA	réponse pathologique complète axillaire taux de détection du GS après CTNA taux de faux négatifs du GS	35,4% 90,5% 9,7% selon le nombre de ganglion prélevés 1 GS (n=14) : 7% ; 2 GS (n=11) : 9% ; ≥ 3 GS (n=1) : 4,3%

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Effectif total ; Période	Caractéristiques patientes	Traitements reçus		résultats
CAUDLE2016 (NP3)	prospective monocentrique	n = 191 ; 2011-2015	- cancer du sein pN+ - mammographie + échographie + validation histologique de ganglion suspect avec placement de clip	- CTNA - CA obligatoire +/- GS (détecté par radioisotope +/- colorant bleu)	taux de faux négatifs	ganglion avec clip seul : 4,2% [1,4-9,5] GS seul : 10,1% [4,2-19,8] (pas de différence selon méthode de détection ou nombre de GS prélevés) GS + ganglion avec clip seul : 1,4% [0,03-7,3] (p=0,03 avec GS seul)
CLASSE2019 (NP2)	prospective multicentrique (GANE2)	n = 896 ; 2010-2014	- cancer du sein primitif opérable (cT1-3 N0-2 M0) avec CTNA planifiée (cT2 : 76% dans le groupe cN0 et 69% dans le groupe pN1)) - évaluation axillaire prétraitement par écho et biopsie si suspect : si rien --> cN0 (n=589), si confirmé --> pN1 (n=307)	- CTNA - chirurgie (conservatrice ou mastectomie) et GS (double détection) +/- CA dans le même temps - CA : groupe pN1 --> toutes les patientes ; groupe cN0 : uniquement si GS non complété ou GS+ - radiothérapie ultérieure uniquement au niveau du sein, pas de radiothérapie axillaire - suivi pour patientes du groupe cN0 avec GS seul : pendant 3 ans avec examen clinique tous les 6 mois et mammographie annuelle	taux de détection du GS après CTNA	<u>groupe cN0</u> 97,6% [96,0-98,7] ; médiane de 2 GS <u>groupe pN1</u> 79,5% [74,5-83,9] ; médiane de 2 GS
				taux de faux négatifs du GS (groupe pN1)	total : 11,9% [7,3-17,9] <u>selon le nombre de GS prélevés</u> 1 : 19,3% [10,0-31,9] ≥ 2 : 7,8% [1,3-16,9] p=0,041	
				survie à 3 ans après GS- chez cN0 initiales (n=419)	survie globale : 97,2% [94,7-98,5] survie sans événement (récidive ou décès) : 97,8% [95,4-98,9] 11 événements : 7 récurrences locorégionales, 3 récurrences à distance, 1 autre cancer	
				pCR ganglionnaire (groupe pN1)	34,4% [28,4-40,4]	
				facteurs de risque associés au CA après GS dans le groupe pN1 (multivarié)	<u>facteurs significatifs</u> : taille de la tumeur résiduelle après CTNA (≥ 5 mm vs < 5 mm): OR=12,32 [95%IC 2,44-62,22] invasion lymphovasculaire (LVI): OR=6,33 [95%IC 1,06-37,78] <u>facteurs non significatifs</u> : nombre de GS prélevés, âge, statut triple négatif, grade SBR	
DONKER2015 (NP3)	prospective	n = 100 ; 2008-2012	- cancer majoritaire T1-2 et cN+- statut N+ initial validé par cytologie- évaluation axillaire initiale par échographie +/- cytologie	- marquage de ganglion suspect avant CTNA- CTNA avec grain d'iode - excision du ganglion avec clip + chirurgie + CA	taux de détection du ganglion avec clip	97% [91-99]
					taux de faux négatifs du ganglion avec clip	7% [2-16]

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Effectif total ; Période	Caractéristiques patientes	Traitements reçus		résultats
ENOKIDO2016 (NP3)	prospective multicentrique	n = 143 ; 2011-2013	- cancer du sein primitif T3N1M0 - confirmation du statut N+ par cytologie - examen clinique et échographie axillaire avant et après CTNA - ycN0 à l'imagerie après CTNA	- CTNA - chirurgie - GS (méthode de double détection recommandée, 95,1% des cas dans les faits) + CA	taux de détection du GS après CTNA	total : 90,9% <u>selon les sous-types moléculaires</u> luminal : 90,0% luminal - HER2 : 92,0% HER2 amplifié : 89,7% triple négatif : 93,1%
					taux de faux négatif du GS	total : 16,0% <u>selon les sous-types moléculaires</u> luminal : 42,1% luminal - HER2 : 16,7% HER2 amplifié : 3,2% triple négatif : 10,5% <u>facteurs associés au taux de faux négatifs</u> <u>(analyse multivariée)</u> sous-type moléculaire (luminal vs non luminal) : p=0,002 NS : taille de la tumeur après CTNA, âge, réponse pathologique à la CTNA (pCR vs non-pCR)
					réponse pathologique complète axillaire	47,6%

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Effectif total ; Période	Caractéristiques patientes	Traitements reçus		résultats
FERNANDEZ GONZALEZ2018 (NP4)	rétrospective	n = 172 ; 2006-2016	- cancer T1c-3 N0	- CTNA (84% et 88,5% des patientes selon les groupes) ou HTNA	taux de détection du GS	groupe GS avant CTNA : 100% groupe GS après CTNA : 98% p=0,118
				- chirurgie conservatrice ou mastectomie	taux de positivité du GS	groupe GS avant CTNA : 41,7% groupe GS après CTNA : 12% p=0,002
				- GS (détection avec radioisotope) + CA si GS+ ; 2 groupes : GS avant CTNA (n=122), GS après CTNA (n=50)	taux de gestes chirurgicaux	<u>Curage axillaire</u> groupe GS avant CTNA : 28,3% groupe GS après CTNA : 8% p=0,004
				- radiothérapie et chimiothérapie djuvante selon les cas		<u>chirurgie conservatrice</u> groupe GS avant CTNA : 77% groupe GS après CTNA : 76% p=0,882
				- suivi médian : 62 mois dans le groupe GS avant CTNA, 16 mois dans le groupe GS après CTNA		groupe GS avant CTNA (n=34) : 58,8% groupe GS après CTNA (n=4) : 25% p=0,228
					survie sans récurrence	p entre les deux groupes : 0,85

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Effectif total ; Période	Caractéristiques patientes	Traitements reçus		résultats
GALIMBERTI2016 (NP4)	rétrospective	n = 396 ; 2000-2010	- cancer cT1-4, N0-2 - toutes étaient ycN0 après CTNA (examen clinique, échographie ou TEP) - avant CTNA : examen clinique + cyto ou TEP pour ganglion suspect	- CTNA - chirurgie (conservatrice ou mastectomie) - GS : si négatif --> rien de plus ; si positif --> CA - RT (pour CCS +/- pour mastectomie) - suivi médian : 61 mois	survie globale à 5 ans	total: 90,7% [87,7-93,7] <u>selon statut ganglionnaire initial</u> cN0 initial (n=249) : 93,3% [90,0-96,6] cN1-2 initial (n=147) : 86,3% [80,6-92,1] p=0,12 <u>selon résultat GS et statut ganglionnaire initial</u> total : p = 0,04 selon GS + ou - cN0 initial : p=0,03 selon GS + ou - cN1-2 initial : p=0,72 selon GS + ou -
					survie sans récurrence à 5 ans	<u>selon statut ganglionnaire initial</u> cN0 initial : 80,6% [75,4-85,8] cN1-N2: 75,8% [68,6-82,9] p=0,65
					survie sans récurrence à distance à 5 ans	<u>selon statut ganglionnaire initial</u> cN0: 85,9% [81,3-90,5] cN1-N2: 80,2% [73,5-87,0] p=0,31 <u>récidive à distance (et non survie), selon résultat GS et statut ganglionnaire initial</u> total : HR GS+ vs GS- : 2,33 [1,37-3,97] , p = 0,002 cN0 initial : HR GS+ vs GS- : 3,27 [1,62-6,58] , p = 0,0009 cN1-2 initial : HR GS+ vs GS- : 1,45 [0,60-3,50] , p = 0,40
					réurrence régionale à 5 ans	<u>selon résultat GS et statut ganglionnaire initial</u> total : p = 0,07 selon GS + ou - cN0 initial : p=0,26 selon GS + ou - cN1-2 initial : p=0,14 selon GS + ou -

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Effectif total ; Période	Caractéristiques patientes	Traitements reçus	résultats
KANG2017 (NP4)	rétrospective	n = 428 (GS +/- CA) + 819 (CA d'emblée) ; 2005-012	- cancer cN+ initial (histologie ou sur 2 examens d'imagerie) - toutes étaient ycN0 après CTNA (palpation et imagerie)	- CTNA - groupe A : GS (méthode de détection par colorant +/- radioisotope) + CA si GS positif - groupe B : CA d'emblée - temps de suivi médian : 48 mois pour groupe A et 51 mois pour groupe B	groupe GS : 97,8 % groupe CA d'emblée : 99,0% p=0,148 en multivarié, différence à la limite de la significativité statistique entre les 2 groupes sur le risque de récurrence axillaire : p=0,061 p=0,459 entre groupes A et B en multivarié, pas de différence entre les 2 groupes sur le risque de récurrence à distance : p=0,529 analyse en sous-groupe sur les patientes ypN0 post CTNA survie sans récurrence axillaire et sans récurrence à distance : NS entre les 2 groupes

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Effectif total ; Période	Caractéristiques patientes	Traitements reçus		résultats
KUEHN2013 (NP2)	prospective multicentrique (SENTINA)	n = 1737 (en analyse per protocol, 4 bras) ; 2009-2012	- cancer du sein avec indication de CTNA, majoritairement de taille comprise entre 20 et 50 mm - caractéristiques différentes selon les bras (invasion lymphovasculaire plus importante quand cN1-2 initial) - examen clinique et échographie axillaire initiale	- bras A (n=662) : cN0 --> GS --> pN0 --> CTNA - bras B (n=360) : cN0 --> GS --> pN1 --> CTNA --> GS + CA - bras C (n=592) : cN1-2 --> CTNA --> ycN0 (clinique) --> GS + CA - bras D (123) : cN1-2 --> CTNA --> ycN1 --> CA - GS recommandé avec radioisotope +/- colorant bleu	taux de détection du GS	<u>avant CTNA</u> total bras A+B : 99,1 % <u>selon méthode de détection du GS</u> radioisotope seul : 98,8% ; double méthode : 99,5% <u>après CTNA</u> bras B (2ème GS) : 60,8% ; bras C : 80,1% <u>selon méthode de détection du GS</u> bras B (2ème GS) : radioisotope seul : 52,9% ; double méthode : 76,2% bras C : radioisotope seul : 77,4% ; double méthode : 87,8%
					taux de faux négatifs du GS	bras B (2ème GS) : 51,6% ; bras C : 14,2% <u>selon le nombre de GS prélevés</u> bras B (2ème GS) : 1 GS : 66,7% ; 2 GS : 53,8% ; 3 GS : 50,0% ; 4GS : 50,0% ; 5 GS : 18,2% bras C : 1 GS : 24,3% ; 2 GS : 18,5% ; 3 GS : 7,3% ; 4GS : 0,0% ; 5 GS : 6,1%
					réponse pathologique complète axillaire	bras B : 70,8% bras C : 52,3%
					analyses multivariées pour facteurs associés à taux de détection et taux de faux négatifs (bras C)	<u>taux de détection</u> NS : caractéristiques tumeur, type de centre, réponse mammaire à la CTNA S : méthode de détection du GS (p=0,046) <u>taux de faux négatifs</u> NS : caractéristiques tumeur, type de centre, méthode de détection du GS, réponse mammaire à la CTNA S : nombre de GS prélevés (p=0,008)
NOGI2017 (NP4)	rétrospective	n = 183 (GS post CTNA) + 996 (GS sans	- cancer stade T0-3 cN0 - évaluation axillaire initiale par palpation +/-	- CTNA - GS +/- CA (si GS+) - chirurgie	taux de détection du GS	total : 99,7% GS post CTNA : 99,5% GS sans CTNA (groupe témoin) : 99,8%

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Effectif total ; Période	Caractéristiques patientes	Traitements reçus		résultats
		CTNA) ; 2007-2013	échographie, IRM, scanner; si ganglion suspect --> vérification cytologique	conservatrice ou mastectomie +/- radiothérapie adjuvante selon les cas - suivi tous les ans avec scan thracoabdominal, IRM cérébral, scan osseux, mammographie, échographie mammaire ; suivi médian : 51,1 mois	taux de GS+	GS post CTNA : 19,1% GS sans CTNA (groupe témoin) : 14,2%
					survie sans récurrence axillaire à 5 ans	GS post CTNA : 100% GS sans CTNA (groupe témoin) : 99,2% [98,3-99,7] p=0,28
					survie sans récurrence à distance à 5 ans	GS post CTNA : 96,1% [91,4-98,2] GS sans CTNA (groupe témoin) : 97,5% [95,9-98,5] p=0,19
					survie globale à 5 ans	GS post CTNA : 99,3% [95,3-99,9] GS sans CTNA (groupe témoin) : 98,9% [97,8-99,5] p=0,77
OZMEN2010 (NP4)	rétrospective	n = 77 ; 2002-2008	- cancer de stade T1-4 N1-2 (21% T1, 30% T2, 25% T3, 25% T4, 48% N1, 52% N2) - statut N+ confirmé par cytologie - toutes étaient ycN0 à la palpation	- CTNA - GS (double détection) + CA - chirurgie (conservatrice ou mastectomie)	réponse pathologique complète axillaire	26,0%
					taux de détection du GS après CTNA	92,2% <u>selon la taille de la tumeur post CTNA</u> T0-2 : 96,8% ; T3-4 : 73,3% ; p = 0,002 (en multivarié, seul paramètre S)
					taux de faux négatifs du GS	13,7% <u>selon le statut ganglionnaire initial</u> cN1 : 4,5% ; cN2 : 20,7% ; p=0,04 (en multivarié, seul paramètre S)
SIMONS2019A (NP4)	rétrospective multicentrique	n = 139 ; 2014-2017	- cancer du sein avec pN+ initial prouvé par histologie (cT1 14%, cT2 57,4%, cT3 19,9%) - évaluation axillaire initiale	- CTNA - chirurgie et GS (détecté par radioisotope seul ou double détection) +	taux de détection	ganglion marqué : 92,8% (par de différence S selon le type de marquage) GS : 90,4% (par de différence S selon la méthode de détection) combinaison GS + ganglion marqué : 99,3%

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Effectif total ; Période	Caractéristiques patientes	Traitements reçus		résultats
VANDERHEIDEN VANDERLOO2015 (NP3)	linkage de registre	n = 1183 ; 2010-2013	par imagerie (IRM ou TEP) et confirmation histo si suspect - marquage d'un ganglion positif par grain d'iode (48,9%) ou clip (51,1%)	extraction du ganglion marqué	détection de lésion résiduelle	ganglion marqué : 56,1% GS : 48,9% combinaison GS + ganglion marqué : 63,3% p GS vs ganglion marqué = 0,100 p GS vs combinaison <0,001 p ganglion marqué vs combinaison = 0,002
					taux de détection du GS	GS avant CTNA : 98% GS après CTNA : 95% p=0,032
					taux de GS-	GS avant CTNA : 54% GS après CTNA : 67% p=0,001
					taux de mastectomie	GS avant CTNA : 47% GS après CTNA : 57% p=0,007
					taux de CA	GS avant CTNA : 35%GS après CTNA : 21%p<0,003
					taux de radiothérapie adjuvante	GS avant CTNA : 25% GS après CTNA : 18% p=0,035
VRIENS2017 (NP4)	réanalyse de 2 essais de phase III	n = 439 ; 2006-2012	- cancer du sein - deux groupes cN0 vs cN+ initial (examen clinique et échographie +/- cytologie)	- CTNA - groupe cN0 : GS avant CTNA (n=163), GS après CTNA (n=41), CA d'emblée après CTNA (n=26) - groupe cN+ : GS après CTNA si réponse complète axillaire à l'imagerie (n=34), CA d'emblée après CTNA (n=175)	réponse pathologique complète axillaire	chez cN0 : 52% chez cN0 avec GS pré CTNA : 51% chez cN0 avec GS post CTNA : 58% en analyse multivariée : timing du GS pas associé à la réponse complète axillaire

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Effectif total ; Période	Caractéristiques patientes	Traitements reçus		résultats
ZETTERLUND2017 (NP2)	prospective multicentrique	n = 224 ; 2010-2015	- cancer du sein T1-4d N0, 15 cancers inflammatoires - examen clinique et échographie axillaire avant et après CTNA	- CTNA (2 avec hormonothérapie) - chirurgie (conservatrice ou mastectomie) - GS avant CTNA et CA après , + 2ème GS post CTNA pour une partie de la population (n=98) - méthode de détection du GS : simple ou double détection, 95,5% par méthode double dans les faits	taux de détection du GS	avant CTNA : 100% 2ème GS post CTNA (n=98) : 69,4%

Tableau 71 : Études présentées dans la question sur la place de l'irradiation ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante

Référence	Type d'étude	Nombre de patientes et caractéristiques	Suivi médian	Traitements (% des patientes)	Critères de jugement	Résultats d'intérêt
CHO2018 (NP4)	retrospective	n=261 cN+ ypN0 après CTNA		- CTNA - chirurgie conservatrice - RT mammaire + surimpression du lit tumoral dans 89,3% - GS seul (18,4%) / curage axillaire (81,6%) - RT ganglionnaire (39,1%) : sus-claviculaire, et pour 7,7% (des 39,1%) CMI en plus de sus-claviculaire	survie sans récurrence locorégionale à 5 ans	<u>Non RT ganglionnaire vs RT ganglionnaire :</u> HR=0,310 [0,148-1,833] p=0,310 (multivarié) groupe GS seul : p=0,732 groupe curage axillaire : p=0,368 groupe Luminal : p=0,789 groupe HER2: p=0,968 groupe triple négatif : p=0,252
					survie sans récurrence à 5 ans	<u>Non RT ganglionnaire vs RT ganglionnaire :</u> HR=0,561 [0,249-1,264] p=0,164 (multivarié) groupe GS seul : p=0,382 groupe curage axillaire : p=0,460 groupe Luminal : p=0,286 groupe HER2 : p=0,282 groupe triple négatif : p=0,424
					survie globale à 5 ans	<u>Non RT ganglionnaire vs RT ganglionnaire :</u> HR=0,350 [0,096-1,272] p=0,111 (multivarié)
DAVEAU2010 (NP4)	retrospective	n=248 âge médian 49 ans stade II-III pN0 après CTNA	88 mois	- CTNA - chirurgie conservatrice - curage axillaire - RT sein seul (36,3%) / RT sein + ganglions (63,7%) ; surimpression du lit tumoral à 25% des patientes - Parmi RT sein + ganglions : RT sus-claviculaire (94,3%) : parmi ceux-ci : 26,8% ont eu aussi une RT de la CMI ; 13,4% ont eu aussi l'irradiation des ganglions axillaires	survie sans récurrence à 5 ans	<u>irradiation ganglionnaire vs non irradiation ganglionnaire :</u> HR= 1,18 [0,64-2,15] (multivarié) groupe cN0 pN0 : 83% vs 85%; NS groupe cN1-2 pN0 : 72% vs 79,4%; NS
					survie globale à 5 ans	<u>irradiation ganglionnaire vs non irradiation ganglionnaire :</u> HR=1,19 [0,48-2,94] (multivarié) groupe cN0 pN0 : 89,3 % vs 94,5%; NS groupe cN1-2 pN0 : 87,9% vs 80%; NS
HAFETY2019 (NP3)	analyse secondaire de l'essai ACOSOG Z1071	n=271 cT0-4N1-2	71 mois	- CTNA - chirurgie conservatrice - GS puis CA - RT (85,3%) +/- ganglionnaire (surtout sus-claviculaire +/- CMI, pas d'irradiation de la zone axillaire)	récurrence locorégionale	<u>RT ganglionnaire vs non RT ganglionnaire :</u> groupe CCS pcr axillaire : HR=1,66 [0,37-7,40] p=0,51 (univarié) groupe CCS non pcr axillaire : HR=1,55 [0,51-4,75] p=0,44 (univarié) groupe CCS triple négatif : HR=0,57 [0,12-2,82] p=0,49 (univarié)

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Nombre de patientes et caractéristiques	Suivi médian	Traitements (% des patientes)	Critères de jugement	Résultats d'intérêt
NOH2014 (NP4)	retrospective	n=260 âge médian 46 ans stade II-III cN+ > 96% ypN0 (100%) après CTNA	66,2 mois	- CTNA - chirurgie conservatrice - curage axillaire (90,8%) / GS seul (9,2%) - RT sein dont boost lit tumoral (96,9%) - ENI sus-claviculaire (52,3%), ICMI (5,4%), axillaire (33,1%) : n=136 avec RT ganglionnaire vs 124 sans	survie sans récidence	<u>RT ganglionnaire vs non RT ganglionnaire :</u> groupe CCS pcr axillaire : HR=0,98 [0,26-3,65] p=0,98 (univarié) groupe CCS non pcr axillaire : HR=0,88 [0,39-1,93] p=0,72 (univarié)
					survie globale	<u>RT ganglionnaire vs non RT ganglionnaire :</u> groupe CCS pcr axillaire : HR=0,88 [0,28-2,77] p=0,83 (univarié) groupe CCS non pcr axillaire : HR=0,65 [0,26-1,60] p=0,35 (univarié)
					survie sans récidence locorégionale à 5 ans	<u>RT ganglionnaire vs non RT ganglionnaire :</u> HR=1,187 [0,399-3,531] p=0,7580
RUSTHOVEN2016 (NP3)	analyse de base de données du NCDB	n=15315 cT1-3 cN1		- CTNA - mastectomie (10283 - 67%) / chirurgie conservatrice (5032 - 33%) - RT paroi thoracique seule / RT paroi thoracique + ganglions (sans précision) / RT sein seul / RT sein + ganglions (sans précision)	survie sans récidence à 5 ans	<u>RT ganglionnaire vs non RT ganglionnaire :</u> HR=1,178 [0,543-2,560] p=0,6782
					survie globale à 5 ans	<u>RT ganglionnaire vs non RT ganglionnaire :</u> HR=1,670 [0,470-5,931] p=0,4279
						en cas de mastectomie <u>RT post mast paroi thoracique + ganglions vs RT post mast paroi thoracique :</u> groupe ypN0 mast : HR=1,113 [0,794-1,559] p=0,534 (multivarié) groupe ypN+ CCS : HR=1,000 [0,879-1,138] p=1,000 (multivarié) en cas de chirurgie conservatrice <u>RT sein + ganglionnaire vs RT sein seule :</u> groupe ypN0 CCS : HR=0,969 [0,699-1,344] p=0,851 (multivarié) groupe ypN+ CCS : HR=1,037 [0,862-1,248] p=0,700 (multivarié) pas d'interaction avec les caractéristiques suivantes : nbre de ganglions retirés au CA, réponse mammaire à la CTNA, stade cT initial, âge, et réponse ganglionnaire à la CTNA (ypN)

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Nombre de patientes et caractéristiques	Suivi médian	Traitements (% des patientes)	Critères de jugement	Résultats d'intérêt
STECKLEIN2018 (NP4)	retrospective	n=1289 stage II-III cN+	122 mois	- CTNA - mastectomie (71,7%) / chirurgie conservatrice (28,3%) - RT sein ou paroi thoracique seul (5,2%) / RT sein ou paroi thoracique + ganglionnaire (83,8%) / pas de RT (11%)	taux de récurrence locorégionale à 10 ans	<u>RT ganglionnaire vs non RT ganglionnaire :</u> p=0,62 (univarié) HR=0,497 [0,279-0,884] p=0,02 (multivarié) groupe non pCR axillaire : HR=0,476 [0,253-0,898] p=0,02 (multivarié)
					taux de récurrence à 10 ans	<u>RT ganglionnaire vs non RT ganglionnaire :</u> 36,5% vs 31,3% ; p=0,16 (univarié) HR=0,731 [0,541-0,988] p=0,04 (multivarié) groupe HER2 amplifié with trastuzumab : HR=0,237 [0,109-0,517] p=0,0003 (multivarié) groupe non pCR axillaire : 43,4% vs 40,4% ; p=0,68 (univarié) groupe pCR axillaire : 15,9% vs 20,3% ; p=0,25 (univarié)
					survie globale à 10 ans	<u>RT ganglionnaire vs non RT ganglionnaire :</u> HR=0,806 [0,589-1,103] p=0,18 (multivarié)
BAE2012 (NP4)	retrospective	n=98 âge médian 44 ans 87% cN+ ypN0-1 après CTNA	42 mois	- CTNA - mastectomie (55%) / chir conservatrice (45%) - RT paroi thoracique ou sein - RT sus-claviculaire (57%) - pas de RT de la CMI	survie sans récurrence locorégionale à 5 ans	<u>irradiation sus-claviculaire vs non irradiation sus-claviculaire :</u> groupe pN0 : 95% vs 92%, NS (univarié) groupe pN1 : 94% vs 93%, NS (univarié)
					survie sans récurrence à 5 ans	<u>irradiation sus-claviculaire vs non irradiation sus-claviculaire :</u> groupe pN0 : 90% vs 92%, NS (univarié) groupe pN1 : 61% vs 93%, p=0,039 (univarié)
					survie globale à 5 ans	<u>irradiation sus-claviculaire vs non irradiation sus-claviculaire :</u> groupe pN0-1 : 89% vs 94%, NS (univarié)
KIM2015 (NP4)	retrospective	n=521 stage II-III 96,2% cN+	71 mois	- CTNA - mastectomie (67,2%) / chirurgie conservatrice (32,8%)	survie sans récurrence à 5 ans	<u>ICMI vs non ICMI :</u> HR=0,58 [0,34-1,00] p=0,049 (multivarié)

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Nombre de patientes et caractéristiques	Suivi médian	Traitements (% des patientes)	Critères de jugement	Résultats d'intérêt
				- curage axillaire - RT mammaire + surimpression (95%) (CCS) ou pariétale (mastectomie) + ganglions sus-claviculaires (75%) +/- CMI (n=284 avec, 237 sans)	survie globale à 5 ans	<u>ICMI vs non ICMI :</u> HR=0,51 [0,26-1,01] p=0,055 (multivarié)
KIM2019 (NP4)	retrospective	n=353 cN+ (136 avec invasion ganglionnaire dans la région sus-claviculaire 148 dans la région CMI, et 69 dans les deux régions) 75,9% cCR après CTNA	61 mois	- CTNA - mastectomie (64%) / chirurgie conservatrice (36%) - Curage axillaire (87%) / GS seul (13%) - Excision des ganglions sus-claviculaires (17%) - Excision des ganglions CMI (4%) - RT sein ou paroi thoracique +/- RT sus-claviculaire (98%) +/- RT CMI (67%)	taux de récurrence à 5 ans survie sans récurrence à 5 ans	<u>ICMI vs non ICMI chez patientes cN+ au niveau CMI :</u> 3,8% vs 9,4%; p=0,169 <u>RT-sus claviculaire ≥ 54 Gy vs RT sus-claviculaire < 54Gy chez patientes cN+ au niveau sus-claviculaire :</u> 13,9% vs 7,4%; p=0,13 sous groupe CR après CTNA : 25% vs 2,3%; p=0,005 <u>ICMI vs non ICMI chez patientes cN+ au niveau CMI :</u> 56,1% vs 78,1%; p=0,099 (univarié)
LUO2019 (NP4)	retrospective	n=497 âge médian : 49 ans stade II-III cN0-1 (74,8%) cN2-3 (25,2%)	64 mois	- CTNA - mastectomie (94,6%) / chirurgie conservatrice (5,4%) - curage axillaire (98,9%, médiane 17 ganglions) - RT sein/paroi + sus- ou sous-claviculaire dans 97,6% des cas +/- CMI (n=236 avec, n=261 sans) ; zone axillaire non incluse	survie sans récurrence à 5 ans survie globale à 5 ans	<u>ICMI vs non ICMI :</u> HR=0,61 [0,41-0,90] p=0,014 (multivarié) <u>ICMI vs non ICMI :</u> HR=0,54 [0,30-0,99] p=0,047 (multivarié)
WRIGHT2013 (NP4)	retrospective	n=464 âge médian 50 ans stade II-III	50,5 mois	- CTNA - mastectomie - curage axillaire (98% - médiane 17 ganglions retirés) / GS seul (1,3%) - RT paroi thoracique seul (17,5%) / RT paroi thoracique ET sus-claviculaire (82,5%)	récurrence locorégionale à 5 ans (LRR) : apparition de métastases à distance	<u>RT paroi vs RT paroi + sus-claviculaire :</u> HR =0,89; p=0,83 (univarié) HR =3,39 [1,17-9,82] ; p=0,024 (multivarié) <u>RT paroi vs RT paroi + sus-claviculaire :</u> HR =0,51 ; p=0,089 (univarié) HR =0,69 [0,31-1,54] ; p=0,36 (multivarié)

Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néo-adjuvante

Référence	Type d'étude	Nombre de patientes et caractéristiques	Suivi médian	Traitements (% des patientes)	Critères de jugement	Résultats d'intérêt
					survie sans progression et survie globale à 5 ans	RT paroi vs RT paroi + sus-claviculaire : NS
DIAZ2014	retrospective	n=116 cT2-3 N0-1 (stade IIB)	63 mois	- CTNA - mastectomie - curage axillaire (100%) - RT (87,1%) (parmi ces patients, 32,3% paroi thoracique seulement et 67,7% paroi thoracique + région sus-claviculaire)	taux de récurrence locorégionale	<u>RT sus-claviculaire vs non RT sus claviculaire :</u> HR=2,10 [0,23-19,1] p=0,5 (univarié)

CLASSIFICATIONS BI-RADS

Tableau 72 : classification BI-RADS (Breast Imaging-Reporting And Data System) de l'ACR (American College of Radiology) pour les anomalies sur mammographie, échographie, IRM – 5^{ème} édition, utilisé pour le dépistage

Catégorie	Imagerie	Conduite
0	Investigation incomplète	Investigation à compléter
1	Normal	Retour au dépistage
2	Anomalie bénigne	Retour au dépistage
3	Anomalie probablement bénigne	Suivi
4	Anomalie suspecte :	Biopsie
4A	faiblement suspecte	
4B	modérément suspecte	
4C	très suspecte	
5	Anomalie fortement suspecte d'un cancer	Biopsie
6	Cancer prouvé à la biopsie	Chirurgie

Tableau 73 : classification BI-RADS pour la densité mammaire – 5^{ème} édition

Catégorie BI-RADS	Description	% tissu glandulaire
A ou 1	Seins presque entièrement graisseux	< 25 %
B ou 2	Seins composés de zones de densités fibroglandulaires éparses	25 à 50 % approximativement
C ou 3	Seins denses de façon hétérogène	51 à 75 % approximativement
D ou 4	Seins extrêmement denses	> 75 %

ÉLÉMENTS COMPLÉMENTAIRES SUR LES PERFORMANCES DE LA TEP

Le complément suivant est issu du label intitulé « Recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie », émis par la SFMN et ayant obtenu le label méthodologique conjoint HAS-INCa en 2018. Cela signifie que les recommandations ont été élaborées selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par l'INCa et la HAS. Ci-dessous sont repris l'argumentaire, les conclusions et recommandations sur l'intérêt la TEP dans le cancer du sein en évaluation de la réponse thérapeutique à la chimiothérapie néoadjuvante, et en diagnostic de la récurrence et bilan d'une récurrence. Il est par ailleurs à noter que l'objectif de ce projet était d'évaluer la place de la TEP pour différents cancers, dont le cancer du sein, sans la comparer à d'autres méthodes diagnostiques ; l'objectif est par conséquent différent de celui des ces recommandations.

Voici ci-dessous les éléments de ce label repris in extenso :

1. ÉVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE

1.1. Chimiothérapie néoadjuvante

1.1.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) augmente les chances d'effectuer un traitement chirurgical en cas de maladie initialement inopérable et elle permet d'accroître le taux de chirurgie mammaire conservatrice [FISHER1998, RASTOGI2008]. Elle fournit des informations précieuses sur la chimiosensibilité de la tumeur et sur le pronostic des patientes [CORTAZAR2014]. La réponse pathologique complète (pCR) en fin de CNA est associée à une meilleure survie, notamment en cas de cancer du sein agressif [CORTAZAR2014].

Plusieurs études ont montré que la TEP est peu sensible en fin de traitement pour mettre en évidence le tissu tumoral résiduel [BURCOMBE2002, DOSESCHWARZ2010]. L'IRM est plus performante que la TEP [DOSESCHWARZ2010]. Par contre, de nombreuses études ont mis en évidence une corrélation entre les modifications précoces (après une ou deux cures de chimiothérapie) de la captation du FDG par la tumeur et la réponse pathologique finale sur pièce opératoire [SMITH2000, SCHELLING2000, ROUSSEAU2006, BERRIOLORIEDINGER2007, MCDERMOTT2007, DUNNWARD2008, SCHWARZDOSE2009, KUMAR2009, DUCH2009, MARTONI2010, SCHNEIDERKOLSKY2010, KEAM2011, KOLESHNIKOVGAUTHIER2012, TATEISHI2012, ANDRADE2013]. La TEP pourrait donc théoriquement être utilisée pour modifier précocement le traitement néoadjuvant en cas d'inefficacité, notamment au sein d'essais thérapeutiques [GROHEUX2014, HINDIE2015].

Le Tableau A montre les principales études ayant évalué la place de la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse pathologique, sans tenir compte du phénotype tumoral. Quatre méta-analyses, regroupant 920 [WANG2012], 781 [CHENG2012], 745 [MGHANGA2013] et 1 119 patientes [TIAN2017] ont été publiées. La sensibilité et la spécificité de la TEP étaient respectivement de 84 % et 66 % dans la première [WANG2012], 84 % et 71 % dans la seconde [CHENG2012], 80,5 % et 79 % dans la troisième [MGHANGA2013] et 81,9 % et 79,3 % dans la dernière méta-analyse [TIAN2017]. La sensibilité était donc globalement de l'ordre de 80-84 % et la spécificité un peu moins élevée. Une cinquième méta-analyse, comparant la TEP à l'IRM pour prédire la réponse histologique complète chez des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante, a montré que la TEP était plus sensible et l'IRM plus spécifique [LIU2016]. Globalement, ces méta-analyses ont par ailleurs souligné qu'il existait de grandes disparités entre les différentes études : différences de populations étudiées, différences méthodologiques dans la date de la TEP d'évaluation (à 1, 2, ou 3 cycles), dans le choix du paramètre de quantification (SUV_{max} , SUV_{moyen} , flux sanguin [DUNNWARD2008, MANKOFF2003, COCHET2012], paramètres TEP basés sur le volume métabolique [TATEISHI2012, HATT2013],...), dans le site de mesure de la SUV (tumeur primitive uniquement ou prenant en compte les ganglions axillaires) et dans la définition des critères de réponse pathologique.

Dans la plupart des études, une valeur seuil de diminution de la SUV_{max} (ΔSUV_{max}) de la tumeur primitive a été proposée pour discriminer les répondeuses métaboliques (diminution de la SUV supérieure au seuil) des non-répondeuses. Le seuil permettant de prédire au mieux la réponse pathologique finale a le plus souvent été déterminé à partir des courbes ROC. Il varie selon les études (Tableau A). Par exemple, Rousseau *et al.* ont observé comme seuil optimal, pour différencier les répondeuses des non-répondeuses, une diminution de la

SUV_{max} d'au moins 40 % après deux cures [ROUSSEAU2006]. Deux autres équipes ont observé une valeur optimale de 55 % après deux cures [SCHELLING2000, SCHWARZDOSE2009]. Berriolo-Riedinger *et al.* ont proposé un seuil de 60 % après une cure de CNA [BERRIOLORIEDINGER2007].

Plusieurs facteurs pourraient expliquer la disparité des seuils proposés dans les études. Tout d'abord, la définition pathologique des répondeuses différait. Dans l'étude de Rousseau *et al.*, les répondeuses étaient définies comme les patientes ayant une régression tumorale d'au moins 50 % (Sataloff TA et TB) [ROUSSEAU2006]. Schwarz-Dose *et al.* [SCHWARZDOSE2009] ont cherché à prédire une réponse pathologique plus importante (l'absence totale de tumeur invasive ou seulement quelques petits résidus tumoraux microscopiques). Cela pourrait expliquer que la valeur du seuil optimal de baisse de la SUV_{max} après deux cycles était plus élevée dans l'étude allemande que dans l'étude française (55 % pour Schwarz-Dose *et al.*, vs 40 % pour Rousseau *et al.*).

Un autre facteur ayant une influence sur le seuil du ΔSUV_{max} est la date de la TEP d'évaluation. Pour permettre l'adaptation thérapeutique, l'évaluation doit se faire précocement mais la date optimale n'a pas été clairement définie. Dans l'étude de Rousseau *et al.* [ROUSSEAU2006], la meilleure prédiction était mesurée après deux cycles de chimiothérapie alors que dans l'étude de Schwarz-Dose *et al.* [SCHWARZDOSE2009], les résultats étaient comparables, que la TEP soit réalisée après le premier cycle ou après le deuxième cycle.

Le phénotype tumoral et le traitement utilisé sont également des éléments fondamentaux à prendre en considération. Les tumeurs triple-négatives sont plus fixantes que les autres [WALTER2003]. Par ailleurs, Groheux *et al.* ont observé que la fixation initiale n'avait pas la même signification selon les phénotypes [GROHEUX2015B]. Le taux de réponse pathologique complète semblait plus important en cas de SUV tumorale initiale élevée pour les tumeurs triple-négatives et en cas de SUV initiale basse pour les tumeurs HER2+ [GROHEUX2015B]. Le type de traitement a aussi son importance. Pour les tumeurs triple-négatives, Groheux *et al.* ont observé que la SUV diminuait nettement plus en cas de traitement dose-dense et dose-intense qu'en cas de chimiothérapie à dose conventionnelle [GROHEUX2016]. Une étude ancillaire à l'essai NeoALTTO a montré que la SUV diminuait davantage en cas d'association lapatinib + trastuzumab qu'en cas de trastuzumab seul [GEBHART2013]. Les critères de réponse devraient donc idéalement tenir compte des caractéristiques tumorales et du traitement utilisé. En pratique clinique, l'immunohistochimie permet de définir 3 sous-groupes de cancer du sein qui répondent à des traitements spécifiques et qui ont des taux de survie propres [GROHEUX2011B] : **(1)** les tumeurs surexprimant HER2 (qui peuvent être positives ou négatives pour les récepteurs hormonaux); **(2)** les tumeurs triple-négatives lorsque RO, RP sont négatifs, et que HER2 n'est pas surexprimé; et **(3)** les tumeurs positives aux récepteurs hormonaux (RH+) et sans surexpression de HER2.

Tableau A : Principales études évaluant la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein, sans tenir compte du phénotype tumoral

Référence	Nb	Nb de cycles	Date de la (des) TEP(s) d'évaluation	Date optimale pour la TEP d'évaluation	Définition des répondeuses pathologiques	Le statut axillaire est-il pris en compte pour définir la réponse pathologique?	Proportion de réponses pathologiques selon la définition retenue	Proportion de réponses pathologiques complètes	Seuil optimal de diminution de la SUV pour différencier répondeuses et non répondeuses
[SMITH2000]	30	8	après 1 et 4 cycles, et avant la chirurgie	-	pCR et RP	Oui	58 %	26%	non connu
[SCHELLING2000]	22	2 à 4	après 1 et 2 cycles	après 2 cycles	pCR et pMRD	Non	17 %	12 %	55 %
[ROUSSEAU2006]	64	4 à 6	après 1, 2 et 3 cycles, et avant la chirurgie	après 2 cycles	T-A/B de Sataloff	Non	56 %	16 %	40 %
[BERRIOLORIEDINGER2007]	47	4 à 6	après 1 cycle	-	T-A N-A/B de Sataloff	Oui	23 %	23 %	60 %
[MCDERMOTT2007]	96	6 à 8	après 1 cycle, à mi-parcours, et avant la chirurgie	entre la fin du 1 ^{er} cycle et à mi-parcours	Grades 4 et 5 de Miller-Payne	Non	-	-	24 % après 1 cycle ; 58 % à mi-parcours
[SCHWARZDOSE2009]*	104	4 à 6	après 1 et 2 cycles	après 1 et après 2 cycles	pCR et pMRD	Non	16 %	12 %	45 % après 1 cycle et 55 % après 2 cycles
[KUMAR2009]	23	6	après 2 cycles	-	pCR ou cellules malignes < 25%	Non	65 %	-	50 % est le seul seuil testé
[DUCH2009]	50	4	après 2 cycles	-	Grades 4 et 5 de Miller-Payne	Non	22 %	16 %	40 %
[MARTONI2010]	34	6 à 8	après 2 et 4 cycles et en fin de TTT	après 2 cycles	Grades 4 et 5 de Miller-Payne	Oui	21 %	9 %	50 %

*Dans cette étude, les 24 patientes qui avaient une SUV_{max} initiale inférieure à 3 ont été exclues. TTT : traitement ; pCR : Réponse pathologique complète ; RP : Réponse Partielle ; pMRD : maladie résiduelle minimale.

1.1.1.1 Évaluation précoce de la CNA en cas de tumeur surexprimant HER2

La réponse pathologique complète étant associée à une meilleure survie, il s'agit de l'objectif à atteindre en cas de cancer HER2+. Le traitement par trastuzumab ciblant le récepteur HER2 a révolutionné le pronostic de ces patientes [BUZDAR2005, GIANNI2010]. Le Tableau B présente les principales études ayant évalué la valeur de la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse pathologique complète chez des patientes traitées pour un cancer du sein HER2+. Humbert *et al.* ont montré que la variation de la captation du FDG ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$) par la tumeur primitive après une première cure de docétaxel + trastuzumab était un index performant pour prédire précocement la pCR [HUMBERT2012]. Au contraire, Koolen *et al.* et Cheng *et al.* ont rapporté que la valeur prédictive de l'examen au FDG était décevante pour le sous-type HER2+ [KOOLEN2013, KOOLEN2014, CHENG2015]. En se basant sur la mesure de la SUV_{max} résiduelle au niveau de la tumeur primitive et des ganglions axillaires, les travaux de Groheux *et al.* ont suggéré que la TEP est utile pour évaluer la réponse précoce à la CNA du cancer HER2+ [GROHEUX2013B]. Dans cette étude, la valeur brute de la SUV_{max} mesurée après deux cycles de chimiothérapie offrait une meilleure prédiction que le $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$. Dans une publication récente, Humbert *et al.* ont également observé que la valeur absolue de la SUV_{max} (après un cycle) était plus performante pour prédire la pCR que la variation de la SUV_{max} [HUMBERT2014A].

L'étude multicentrique française randomisée de phase 2 AVATAXHER a évalué le rôle de la TEP au FDG pour moduler le traitement néoadjuvant en fonction de la réponse métabolique à une cure [COUDERT2014]. Dans cette étude, 142 patientes recevaient initialement un traitement standard associant le docétaxel au trastuzumab. Si la SUV diminuait peu ou pas, une randomisation était réalisée, le bras A recevant du bevacizumab en complément du traitement initial, alors que le bras B continuait le traitement initial. À la fin du traitement, les taux de pCR étaient respectivement de 37/69 (53,6 %) pour les patients répondeurs sur l'évaluation TEP, 21/48 (43,8 %) pour le bras A et 6/25 (24,0 %) pour le bras B. Les résultats de cette étude prospective confirment la capacité prédictive de la TEP dans le cadre des essais cliniques.

Tableau B : Principales études évaluant les performances de la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse pathologique à la chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes traitées pour un cancer du sein surexprimant HER2

Référence	Nb de patientes	Nb de cycles	Date de la TEP d'évaluation	TTT	Taux de pCR (%)	Paramètre TEP optimal	Exa (%)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Valeur prédictive de la TEP en utilisant les ganglions lymphatiques
[GROHEUX2013B]	30	8	après 2 cycles	EC-DT	53	Valeur de la SUV résiduelle après 2 cycles ($SUV_{max} < 3$), quel que soit le site fixant le FDG (le sein ou le creux axillaire)	90	94	86	88	92	$SUV_{max} < 3$, à 2 cycles, est hautement prédictive de la pCR que la SUV soit mesurée dans la tumeur seule ou dans la tumeur + les ganglions ($p = 0,0001$ dans les 2 cas)
[GEBHART2013]*	77	18 semaines	après 2 semaines (68 patientes)	L (34 %)	35	ΔSUV_{max} est le seul paramètre testé (diminution de la SUV de 15 % après 2 semaines et de 25 % après 6 semaines)	NC	NC	NC	NC	NC	Un haut taux de pCR a été observé chez les répondeuses métaboliques indépendamment de la cible choisie (la tumeur primitive ou les ganglions)
			après 6 semaines (66 patientes)	T (34 %)								
[ZUCCHINI2013]	14	4	après 2 cycles	-	29	ΔSUV_{max} (seuil de 50 %) est le seul paramètre testé	43	100	20	33	100	NC
[KOOLEN2014]	26	3	après 3 semaines (21 patientes)	PTC	67	Modification de la SUV_{max} de la cible la plus fixante initialement (soit la tumeur, soit les ganglions axillaires)	72	NC	NC	NC	NC	La prédiction est améliorée en utilisant la cible la plus fixante à chaque examen (la tumeur primitive ou les ganglions axillaires) et sa variation sous CNA
			après 8 semaines (25 patientes)		68		64	NC	NC	NC	NC	
[HUMBERT2014A]	54	6	après 1 cycle	DT	44	SUV_{max} résiduelle après 1 cycle ($SUV_{max} < 2,1$)	76	NC	NC	76	76	Absence de corrélation entre la fixation du FDG par les ganglions axillaires et la pCR
[COUDERT2014]**	94	6	après 1 cycle	DT	46	ΔSUV_{max} (le seuil optimal est - 76 % mais les résultats sont donnés pour - 70 %)	NC	NC	NC	53	75	NC

* Les patientes ont reçu 6 semaines de lapatinib (L) ou trastuzumab (T) ou la combinaison (L+T), puis 12 semaines du même traitement ciblé et associé au paclitaxel.

** 142 patientes ont été incluses ; 48 non-répondeuses métaboliques après 1 cycle ont reçu du bevazucimab en complément de la chimiothérapie. Les performances de la TEP ont été déterminées pour les 94 patientes traitées par la chimiothérapie seule.

TTT = traitement ; Exa = exactitude ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité ; VPP = valeur prédictive positive ; VPN = valeur prédictive négative ; NC = non connu

Traitement : EC-DT = 4 cycles d'épirubicine + cyclophosphamide suivi par 4 cycles de docétaxel + trastuzumab ; PTC = paclitaxel + trastuzumab + carboplatine ; DT = docétaxel + trastuzumab.

1.1.1.2 Évaluation précoce de la CNA en cas de tumeur triple-négative

Le Tableau C présente les principales études ayant évalué la valeur de la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse pathologique complète chez des patientes traitées pour un cancer du sein triple-négatif [GROHEUX2016, GROHEUX2012A, GROHEUX2014A, ZUCCHINI2013, HUMBERT2015]. Dans la publication de Groheux *et al.*, parmi 78 patientes avec un cancer triple-négatif, 23 recevaient une chimiothérapie séquentielle à dose conventionnelle (EC-D) et 55 une chimiothérapie basée sur des fortes doses de cyclophosphamide (SIM) [GROHEUX2016]. La variation de la SUV_{max} après deux cycles de chimiothérapie néoadjuvante était fortement corrélée à la pCR. Ces patientes ont été suivies et le risque de récurrence était plus important lorsque la SUV_{max} de la tumeur primitive ne diminuait pas ou peu avec les deux premiers cycles de CNA. Les seuils optimaux de ΔSUV_{max} après deux cycles pour prédire la réponse pathologique et la survie dépendaient du traitement. Le seuil était plus élevé en cas de chimiothérapie dose-dense et dose-intense (de l'ordre de 65 %) qu'en cas de chimiothérapie à dose conventionnelle (de l'ordre de 50 %) [GROHEUX2016].

Tableau C : Principales études évaluant les performances de la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse pathologique à la chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes traitées pour un cancer du sein triple-négatif

Etude*	Nb de patientes	Nb de cycles	Date de la TEP d'évaluation	Traitement	Taux de pCR (%)	Seuil de ΔSUV_{max} (%)**	Exa (%)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Valeur prédictive de la TEP en utilisant les ganglions lymphatiques
[KOOLEN2014]	31	≥ 6	après 1 cycle (25 patientes)	AC (71 %); AC-CD (16 %); AC-CTC (13 %)	52	NR	76	NR	NR	NR	NR	La prédiction est améliorée en combinant la variation de la SUV_{max} dans la tumeur primitive et dans les ganglions axillaires, en utilisant un modèle de régression logistique
			après 3 cycles (28 patientes)		50	NR	87	NR	NR	NR	NR	
[ZUCCHINI2013]	15	4	après 2 cycles	-	27	50	27	100	0	27	0	NC
[HUMBERT2015]	44	6	après 1 cycle	FEC (18 %); FEC-D (82 %)	42	50	75	74	76	70	79	NC
[GROHEUX2016]	77	8	après 2 cycles	EC-D (23 patientes)	22	50	83	100	78	56	100	La prédiction n'est pas améliorée en utilisant la cible la plus fixante à l'examen initial (soit la tumeur primitive, soit un ganglion axillaire) et sa modification sous traitement
		6	après 2 cycles	SIM (55 patientes)	44	65	78	92	68	69	91	

* En cas d'études multiples par la même équipe, nous avons présenté l'étude la plus récente.

** Seuil du ΔSUV_{max} mesuré dans la tumeur primitive et utilisé pour différencier les répondeuses métaboliques, des non-répondeuses.

Exa = exactitude ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité ; VPP = valeur prédictive positive ; VPN = valeur prédictive négative ; NC = Non Connu

Traitement : AC = régime dose-dense associant la doxorubicine au cyclophosphamide ; CD = capécitabine + docétaxel ; CTC = cyclophosphamide + thiotépa + carboplatine ; FEC = fluorouracile + épirubicine + cyclophosphamide ; D = docétaxel ; EC-D = épirubicine + cyclophosphamide puis docétaxel ; SIM = régime dose-dense et dose-intense associant l'épirubicine au cyclophosphamide.

1.1.1.3 Évaluation précoce de la CNA en cas de tumeur RH+ sans surexpression de HER2

La plupart des tumeurs RH+ fixent modérément le FDG [1,94]. La chimiosensibilité de ces tumeurs est variable et le plus souvent limitée ; la pCR est rarement obtenue [SEMIGLAZOV2007, VONMINCKWITZ2008]. Dans l'étude de Dijon évaluant la valeur prédictive de la TEP au FDG par sous-groupes spécifiques, la réponse histologique complète n'a été obtenue que chez une seule des 53 patientes avec tumeur de phénotype RH+/HER2- [HUMBERT2012]. Dans un groupe de 98 femmes avec un cancer de phénotype RH+/HER2-, Groheux *et al.* ont étudié la capacité de la SUV_{max} et du volume glycolytique total (VGT, correspondant au produit du volume métabolique actif « VMA » par la SUV_{mo}) à prédire la réponse pathologique partielle ou complète, et la survie des patientes [GROHEUX2015]. Une valeur initiale élevée de la SUV_{max} ou une faible diminution de la SUV_{max} après deux cycles étaient associées à une survie sans événement écourtée ($p < 0,001$ et $p = 0,033$, respectivement). De même une faible diminution du VGT était associée à une survie sans événement plus courte ($p < 0,001$) [GROHEUX2015]. Deux autres équipes ont évalué la capacité de la TEP à prédire la survie des patientes traitées pour une tumeur de phénotype RH+/HER2- et suivies pendant plusieurs années. Dans l'étude de l'équipe de Dijon, la variation de la SUV_{max} mesurée après un cycle permettait de prédire la survie globale [HUMBERT2014] ; et dans l'étude de l'équipe de Bologne, la TEP réalisée après deux cycles permettait de prédire la survie sans maladie [ZUCCHINI2013].

1.1.2. CONCLUSIONS ET NIVEAUX DE PREUVE

La TEP-TDM au FDG permet d'évaluer précocement la réponse à la chimiothérapie du cancer du sein (avec une sensibilité meilleure que la spécificité) mais les méthodes d'évaluation diffèrent entre les études (niveau de preuve A). Tenir compte du phénotype de la tumeur primitive et du type de traitement utilisé peut permettre de mieux homogénéiser les critères d'évaluation (niveau de preuve B1).

La TEP-TDM au FDG ne permet pas de rechercher une maladie résiduelle en fin de traitement néoadjuvant chez des patientes présentant un cancer du sein (niveau de preuve B2).

1.1.3. RECOMMANDATIONS

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée pour l'évaluation précoce de la réponse au traitement néoadjuvant, en particulier en cas de tumeur triple-négative ou HER2+, mais elle n'est pas actuellement recommandée pour modifier le traitement.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée pour rechercher une maladie résiduelle intramammaire en fin de traitement néoadjuvant d'un cancer du sein.

2. DIAGNOSTIC DE LA RECIDIVE ET BILAN D'UNE RECIDIVE

2.1. Synthèse des données de la littérature

Une récurrence de cancer du sein peut être suspectée en raison de symptômes cliniques et/ou lors d'un examen radiologique et/ou devant l'augmentation de marqueurs tumoraux (le CA15.3 et/ou l'ACE). Dans de nombreuses études, la TEP-TDM a montré des performances élevées pour détecter la récurrence [FUEGER2005, RADAN2006, HAUG2007, VEITHAIBACH2007, SCHMIDT2008, DIRISAMER2010, AUKEMA2010A, GRASSETTO2011, EVANGELISTA2011, CHAMPION2011, MANOHAR2012, CHANG2014, COCHET2014A, DIGIOIA2015]. L'examen TEP-TDM au FDG semble être plus performant que l'imagerie conventionnelle [FUEGER2005, RADAN2006, HAUG2007, VEITHAIBACH2007, SCHMIDT2008, DIRISAMER2010, AUKEMA2010A, GRASSETTO2011, EVANGELISTA2011, CHAMPION2011]. Le Tableau 33 montre les résultats des principales études. Ces études ont certaines limites :

- elles sont presque toutes rétrospectives ;
- la TEP-TDM a parfois été comparée à sa propre composante TDM, la TDM étant alors le plus souvent réalisée à faible dose, en respiration libre et sans injection de produit de contraste.

Globalement, la sensibilité de la TEP-TDM au FDG variait entre 81 % et 97 %, la spécificité entre 52 % et 100 %, et l'exactitude diagnostique entre 60 % et 96 %. L'exactitude était particulièrement élevée (96 %) dans l'étude de Dirisamer et al. [DIRISAMER2010]. Dans cette étude, la composante TDM de la

TEP-TDM était réalisée avec un TDM multi-détecteur à dose diagnostique (140 kV et 120 mA) et après l'injection de 100 mL de produit de contraste iodé.

Deux méta-analyses sur la détection des récidives du cancer du sein ont été publiées en 2010 [PAN2010, PENNANT2010]. Ces méta-analyses regroupaient des études effectuées à l'aide de la TEP seule et d'autres à l'aide d'instruments hybrides TEP-TDM. Dans la première méta-analyse, l'IRM et la TEP (et/ou la TEP-TDM) étaient plus efficaces que l'échographie et la TDM [PAN2010]. Aucune différence n'a été observée entre l'IRM et la TEP, mais la TEP et la TEP-TDM n'ont pas été séparées dans cette analyse [PAN2010]. Dans la seconde méta-analyse, les modalités TEP et TEP-TDM ont été évaluées séparément [PENNANT2010]. L'imagerie hybride TEP-TDM avait une sensibilité significativement plus élevée que la TDM mais la différence en termes de spécificité n'était pas significative. La TEP-TDM avait également une sensibilité plus élevée que la TEP seule, sans différence significative en ce qui concerne la spécificité [PENNANT2010]. Aucune différence significative n'a été notée entre la TEP-TDM et l'IRM (pour la sensibilité et pour la spécificité) mais seule l'étude de Schmidt et al. était prise en compte pour cette analyse [SCHMIDT2008].

La TEP-TDM est efficace pour détecter les métastases à distance et également pour montrer les rechutes loco-régionales, en particulier au niveau de la paroi thoracique, du creux axillaire et au sein des aires ganglionnaires extra-axillaires. L'imagerie TEP peut aider à différencier une plexite radique d'une récidive loco-régionale [ROSEN2007, EUBANK2004]. Plusieurs études ont montré que la TEP-TDM était plus efficace que la TDM ou l'IRM pour détecter les récidives ganglionnaires [AUKEMA2010, SCHMIDT2008, DIRISAMER2010]. Dans l'étude de Schmidt et al., la TEP-TDM était plus sensible que l'IRM corps entier pour détecter une atteinte des ganglions lymphatiques ; cependant, l'IRM corps entier était un peu plus sensible pour la détection des métastases à distance [SCHMIDT2008].

Dans le cas des patientes asymptomatiques ayant des marqueurs tumoraux en augmentation et avec une imagerie conventionnelle négative, la TEP-TDM a permis, dans plusieurs études, de mettre en évidence la récurrence plus précocement que les méthodes d'imagerie traditionnelles [GRASSETTO2011, EVANGELISTA2011, CHAMPION2011, DIGIOIA2015, EVANGELISTA2012]. Dans l'étude de Grassetto et al., 89 patientes traitées pour un cancer du sein avaient un marqueur tumoral qui augmentait alors que l'imagerie conventionnelle (la mammographie, la TDM thoraco-abdominale avec injection de produit de contraste, l'échographie abdominale, et la scintigraphie osseuse) était négative. La TEP-TDM a montré une récidive chez 40 patientes (45 %), 23 femmes présentant une lésion isolée. Pour 7 de ces 23 patientes (30 %), une rémission de la maladie d'une durée supérieure à 1 an a pu être obtenue [GRASSETTO2011]. Dans une méta-analyse reprenant 13 études évaluant les performances de la TEP pour rechercher une récidive en cas d'augmentation des marqueurs tumoraux, la sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique de la TEP étaient respectivement de 87,8 %, 69,3 % et 82,8 % [EVANGELISTA2012]. Notons, qu'en cas de suspicion clinique, la TEP-TDM peut également montrer une récidive même en cas de marqueurs tumoraux négatifs [GROHEUX2015A].

Lorsque la récidive du cancer du sein est documentée ou soupçonnée par un examen d'imagerie conventionnelle, la TEP-TDM conserve un rôle important, en précisant le caractère isolé ou non de la récurrence. Réaliser une TEP-TDM au FDG pour effectuer le bilan d'une récidive connue a une influence majeure sur la prise en charge de la patiente, avec une modification du schéma thérapeutique dans près de la moitié des cas [RADAN2006, AUKEMA2010A, GRASSETTO2011, CHAMPION2011, CHANG2014, COCHET2014A]. Parmi 56 patientes qui étaient admissibles à une chirurgie curative pour une récidive locale, la TEP-TDM a montré des lésions à distance, non détectées par l'imagerie conventionnelle, chez 25 femmes (45 %) [AUKEMA2010A]. Par rapport aux méthodes d'imagerie conventionnelle, la TEP-TDM a fourni une meilleure stratification pronostique en identifiant les patientes avec une récidive locorégionale isolée et celles ayant des métastases à distance [EVANGELISTA2011, COCHET2014ADIDIOIA2015].

2.2. Conclusions et niveaux de preuve

La TEP au FDG est plus performante que l'imagerie conventionnelle pour la recherche de récidive loco-régionale ou à distance d'un cancer du sein, que celle-ci soit suspectée par l'examen clinique, par le bilan d'imagerie conventionnelle ou par l'élévation d'un marqueur tumoral (CA15.3 ou ACE) (niveau de preuve A).

La TEP au FDG est performante pour rechercher une récurrence suspectée d'un cancer du sein, même en cas de normalité des marqueurs tumoraux (CA15.3 ou ACE) (niveau de preuve B2).

La TEP au FDG est performante pour effectuer le bilan global d'une récurrence connue d'un cancer du sein (niveau de preuve B2).

2.3. Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée en cas de suspicion de récurrence et pour le bilan de stadification d'une récurrence avérée d'un cancer du sein.

Tableau D : Principales études évaluant la TEP au FDG pour rechercher ou confirmer une récurrence d'un cancer du sein

Référence	Type	Nb	Indication de la TEP-TDM	Autres modalités diagnostiques	Performances diagnostiques (%)	Modification thérapeutique (%)
[FUEGER2005]	R	58	Examen clinique suspect, imagerie suspecte ou élévation des marqueurs tumoraux	TEP seule	- TEP-TDM : Se = 94, Sp = 84, Ex = 90	-
[RADAN2006]	R	46	Élévation des marqueurs tumoraux	TDM inj (n = 37)	- TEP-TDM: Se = 90, Sp = 71, Ex = 83 - TDM inj: Se = 70, Sp = 47, Ex = 59	51
[HAUG2007]	np	34	Élévation des marqueurs tumoraux	La TEP-TDM a été comparée à sa composante TEP seule et à sa composante TDM seule	- TEP-TDM : Se = 96, Sp = 89	-
[VEITHAIBACH2007]	R	44	Élévation des marqueurs tumoraux (n = 15) ; examen clinique et/ou imagerie suspects (n = 29)	La TEP-TDM a été comparée à sa composante TEP seule et à sa composante TDM seule	- TEP-TDM : Se = np, Sp = np, Ex = 91	-
[SCHMIDT2008]	R	33	Examen clinique suspect (n = 9), imagerie suspecte (n = 14) ou élévation des marqueurs tumoraux (n = 10)	IRM 1,5 Tesla (n = 23) ou 3 Tesla (n = 10)	- TEP-TDM : Se = 91, Sp = 90, Ex = 91 - IRM CE : Se = 93, Sp = 86, Ex = 91	-
[DIRISAMER2010]	R	42	Élévation des marqueurs tumoraux (n = 32), examen clinique suspect (n = 16) et/ou imagerie suspecte (n = 48)	La TEP-TDM avec injection d'iode a été comparée à sa composante TEP seule et à sa composante TDM seule	- TEP-TDM inj : Se = 93, Sp = 100, Ex = 96 - TEP : Se = 84, Sp = 100, Ex = 85 - TDM inj : Se = 66, Sp = 92, Ex = 73	-
[AUKEMA2010A]	R	56	Confirmation d'une récurrence loco-régionale	IRM, TDM ou radiographie, échographie hépatique, scintigraphie osseuse	- TEP-TDM : Se = 97, Sp = 92, Ex = 95	48
[GRASSETTO2011]	R	89	Élévation des marqueurs tumoraux	Mammographie, TDM inj thoracique et abdominal, échographie abdominale et scintigraphie osseuse	- TEP-TDM : Se = np, Sp = np, Ex = np	45
[EVANGELISTA2011]	R	111	Examen clinique suspect (n = 26) ou imagerie suspecte (n = 85)	TDM, CA15.3	- TEP-TDM : Se = 81, Sp = 52, Ex = 60 - Imagerie conventionnelle : Se = 72, Sp = 37, Ex = 47 - CA15.3 : Se = 50, Sp = 69, Ex = 64	56
[CHAMPION2011]	R	228	Élévation des marqueurs tumoraux	Radiographie thoracique, échographie abdomino-pelvienne, scintigraphie osseuse (n = 67)	- TEP-TDM : Se = 94, Sp = 85, Ex = 92 - Imagerie conventionnelle : Se = 33, Sp = 100, Ex = 48	54
[CHANG2014]	R	140	Suspicion de récurrence (n = 71) ou surveillance (n = 69)	-	- Suspicion de récurrence : Se = 88, Sp = 87, Ex = 87 - Surveillance : Se = 78, Sp = 92, Ex = 90	49 (suspicion de récurrence) 10 (surveillance)
[COCHET2014A]	R	63	Suspicion de récurrence (n = 58) ou surveillance (n = 5)	TDM ou radiographie thoracique, ou IRM ou TDM ou échographie abdomino-pelvienne, scintigraphie osseuse	- TEP-TDM : VPP = 95, VPN = 86 - Imagerie conventionnelle : VPP = 70, VPN = 54	57
[DIGIOIA2015]	P	44	Élévation des marqueurs tumoraux	IRM CE 1.5 Tesla (n = 43)	L'IRM CE et/ou la TEP-TDM détectent des métastases chez 28 patientes (64 %)	-

2.3.1. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [ANDRADE2013] Andrade WP, Lima EN, Osorio CA, do Socorro Maciel M, Baiocchi G, Bitencourt AG, et al. Can FDG-PET/CT predict early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(12):1358-63.
- [AUKEMA2010A] Aukema TS, Rutgers EJT, Vogel WV, Teertstra HJ, Oldenburg HS, Vrancken Peeters MTFD, et al. The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: a comparison to conventional imaging techniques. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010;36:387–92.
- [BERRIOLORIEDINGER2007] Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, Toubreau M, Coudert B, Arnould L, et al. [18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(12):1915-24.
- [BURCOMBE2002] Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Lowe J, Emmott J, Wong WL. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cancer.* 2002;38(3):375-9.
- [BUZDAR2005] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3676-85.
- [CHAMPION2011] Champion L, Brain E, Giraudet A-L, Le Stanc E, Wartski M, Edeline V, et al. Breast cancer recurrence diagnosis suspected on tumor marker rising: value of whole-body 18FDG-PET/CT imaging and impact on patient management. *Cancer.* 2011;117:1621–9.
- [CHANG2014] Chang H-T, Hu C, Chiu Y-L, Peng N-J, Liu R-S. Role of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in the post-therapy surveillance of breast cancer. *PloS One.* 2014;9:e115127.
- [CHENG2015] Cheng J, Wang Y, Mo M, Bao X, Zhang Y, Liu G, et al. 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT after two cycles of neoadjuvant therapy may predict response in HER2-negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Oncotarget.* 2015;6(30):29388-95.
- [CHENG2012] Cheng X, Li Y, Liu B, Xu Z, Bao L, Wang J. 18F-FDG PET/CT and PET for evaluation of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2012;53(6):615-27.
- [COCHET2012] Cochet A, Pigeonnat S, Khouiry B, Vrigneaud JM, Touzery C, Berriolo-Riedinger A, et al. Evaluation of breast tumor blood flow with dynamic first-pass 18F-FDG PET/CT: comparison with angiogenesis markers and prognostic factors. *J Nucl Med.* 2012;53(4):512-20.
- [COCHET2014A] Cochet A, David S, Moodie K, Drummond E, Dutu G, MacManus M, et al. The utility of 18 F-FDG PET/CT for suspected recurrent breast cancer: impact and prognostic stratification. *Cancer Imaging.* 2014;14:13.
- [CORTAZAR2014] Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
- [COUDERT2014] Coudert B, Pierga JY, Mouret-Reynier MA, Kerrou K, Ferrero JM, Petit T, et al. Use of [(18)F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [(18)F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1493-502.
- [DIGIOIA2015] Di Gioia D, Stieber P, Schmidt GP, Nagel D, Heinemann V, Baur-Melnyk A. Early detection of metastatic disease in asymptomatic breast cancer patients with whole-body imaging and defined tumour marker increase. *Br. J. Cancer.* 2015;112:809–18.
- [DIRISAMER2010] Dirisamer A, Halpern BS, Flöry D, Wolf F, Beheshti M, Mayerhoefer ME, et al. Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer. *Eur. J. Radiol.* 2010;73:294–9.
- [DOSESCHWARZ2010] Dose-Schwarz J, Tiling R, Avril-Sassen S, Mahner S, Lebeau A, Weber C, et al. Assessment of residual tumour by FDG-PET: conventional imaging and clinical examination following primary chemotherapy of large and locally advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 2010;102(1):35-41.
- [DUCH2009] Duch J, Fuster D, Munoz M, Fernandez PL, Paredes P, Fontanillas M, et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(10):1551-7.
- [DUNNWALD2008] Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Livingston RB, Linden HM, Specht JM, et al. Tumor metabolism and blood flow changes by positron emission tomography: relation to survival in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(27):4449-57.
- [EVANGELISTA2011] Evangelista L, Baretta Z, Vinante L, Cervino AR, Gregianin M, Ghiotto C, et al. Tumour markers and FDG PET/CT for prediction of disease relapse in patients with breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011;38:293–301.

[FISHER1998] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2672-85.

[FUEGER2005] Fueger BJ, Weber WA, Quon A, Crawford TL, Allen-Auerbach MS, Halpern BS, et al. Performance of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography and integrated PET/CT in restaged breast cancer patients. *Mol. Imaging Biol.* 2005;7:369-76.

[GEBHART2013] Gebhart G, Gamez C, Holmes E, Robles J, Garcia C, Cortes M, et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination in HER2-positive breast cancer: results from Neo-ALTTO. *J Nucl Med.* 2013;54(11):1862-8.

[GIANNI2010] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377-84.

[GRASSETTO2011] Grassetto G, Fornasiero A, Otello D, Bonciarelli G, Rossi E, Nashimben O, et al. 18F-FDG-PET/CT in patients with breast cancer and rising Ca 15-3 with negative conventional imaging: a multicentre study. *Eur. J. Radiol.* 2011;80:828-33.

[GROHEUX2016] Groheux D, Biard L, Giacchetti S, Teixeira L, Hindie E, Cuvier C, et al. (1)(8)F-FDG PET/CT for the Early Evaluation of Response to Neoadjuvant Treatment in Triple-Negative Breast Cancer: Influence of the Chemotherapy Regimen. *J Nucl Med.* 2016;57(4):536-43.

[GROHEUX2015] Groheux D, Sanna A, Majdoub M, de Cremoux P, Giacchetti S, Teixeira L, et al. Baseline Tumor 18F-FDG Uptake and Modifications After 2 Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy Are Prognostic of Outcome in ER+/HER2- Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2015;56(6):824-31.

[GROHEUX2015B] Groheux D, Majdoub M, Sanna A, de Cremoux P, Hindie E, Giacchetti S, et al. Early Metabolic Response to Neoadjuvant Treatment: FDG PET/CT Criteria according to Breast Cancer Subtype. *Radiology.* 2015;277(2):358-71.

[GROHEUX2014] Groheux D. Predicting pathological complete response in breast cancer early. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1415-6.

[GROHEUX2014A] Groheux D, Hindie E, Giacchetti S, Hamy AS, Berger F, Merlet P, et al. Early assessment with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can help predict the outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(11):1864-71.

[GROHEUX2013B] Groheux D, Giacchetti S, Hatt M, Marty M, Vercellino L, de Roquancourt A, et al. HER2-overexpressing breast cancer: FDG uptake after two cycles of chemotherapy predicts the outcome of neoadjuvant treatment. *Br J Cancer.* 2013;109(5):1157-64.

[GROHEUX2012A] Groheux D, Hindie E, Giacchetti S, Delord M, Hamy AS, de Roquancourt A, et al. Triple-negative breast cancer: early assessment with 18F-FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy identifies patients who are unlikely to achieve a pathologic complete response and are at a high risk of early relapse. *J Nucl Med.* 2012;53(2):249-54.

[GROHEUX2011B] Groheux D, Giacchetti S, Espie M, Rubello D, Moretti JL, Hindie E. Early monitoring of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with 18F-FDG PET/CT: defining a clinical aim. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(3):419-25.

[HAUG2007] Haug AR, Schmidt GP, Klingenstein A, Heinemann V, Stieber P, Priebe M, et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of breast cancer with elevated levels of tumor markers. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2007;31:629-34.

[HINDIE2015] Hindie E, Groheux D. Pathological complete response in breast cancer. *Lancet.* 2015;385(9963):114.

[HUMBERT2015] Humbert O, Riedinger JM, Charon-Barra C, Berriolo-Riedinger A, Desmoulins I, Lorgis V, et al. Identification of Biomarkers Including 18FDG-PET/CT for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(24):5460-8.

[HUMBERT2014] Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Cochet A, Gauthier M, Charon-Barra C, Guiu S, et al. Prognostic relevance at 5 years of the early monitoring of neoadjuvant chemotherapy using (18)F-FDG PET in luminal HER2-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(3):416-27.

[HUMBERT2014A] Humbert O, Cochet A, Riedinger JM, Berriolo-Riedinger A, Arnould L, Coudert B, et al. HER2-positive breast cancer: (1)(8)F-FDG PET for early prediction of response to trastuzumab plus taxane-based neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(8):1525-33.

[HUMBERT2012] Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Riedinger JM, Coudert B, Arnould L, Cochet A, et al. Changes in 18F-FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: influence of tumor subtypes. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2572-7.

[KEAM2011] Keam B, Im SA, Koh Y, Han SW, Oh DY, Cho N, et al. Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer*. 2011;11:452.

[KOLESNIKOVGAUTHIER2012] Kolesnikov-Gauthier H, Vanlemmens L, Baranzelli MC, Vennin P, Servent V, Fournier C, et al. Predictive value of neoadjuvant chemotherapy failure in breast cancer using FDG-PET after the first course. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(2):517-25.

[KOOLEN2014] Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Vincent AD, et al. Sequential (18)F-FDG PET/CT for early prediction of complete pathological response in breast and axilla during neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):32-40.

[KOOLEN2013] Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Vincent AD, et al. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/HER2-negative and triple negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):691-7.

[KUMAR2009] Kumar A, Kumar R, Seenu V, Gupta SD, Chawla M, Malhotra A, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in evaluation of early response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur Radiol*. 2009;19(6):1347-57.

[LIU2016] Liu Q, Wang C, Li P, Liu J, Huang G, Song S. The Role of (18)F-FDG PET/CT and MRI in Assessing Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3746232.

[MANKOFF2003] Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Schubert EK, Tseng J, et al. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med*. 2003;44(11):1806-14.

[MARTONI2010] Martoni AA, Zamagni C, Quercia S, Rosati M, Cacciari N, Bernardi A, et al. Early (18)F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography may identify a subset of patients with estrogen receptor-positive breast cancer who will not respond optimally to preoperative chemotherapy. *Cancer*. 2010;116(4):805-13.

[MCDERMOTT2007] McDermott GM, Welch A, Staff RT, Gilbert FJ, Schweiger L, Semple SI, et al. Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDG-PET. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;102(1):75-84.

[MGHANGA2013] Mghanga FP, Lan X, Bakari KH, Li C, Zhang Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(4):271-9.

[RADAN2006] Radan L, Ben-Haim S, Bar-Shalom R, Guralnik L, Israel O. The role of FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer. *Cancer*. 2006;107:2545–51.

[RASTOGI2008] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778-85.

[ROUSSEAU2006] Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2006;24(34):5366-72.

[SCHELLING2000] Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D, et al. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1689-95.

[SCHMIDT2008] Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Heinemann V, Bauerfeind I, Reiser MF, et al. Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using whole-body MRI at 1.5 and 3 T compared to FDG-PET-CT. *Eur. J. Radiol*. 2008;65:47–58.

[SCHNEIDERKOLSKY2010] Schneider-Kolsky ME, Hart S, Fox J, Midolo P, Stuckey J, Hofman M, et al. The role of chemotherapeutic drugs in the evaluation of breast tumour response to chemotherapy using serial FDG-PET. *Breast Cancer Res*. 2010;12(3):R37.

[SCHWARZDOSE2009] Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Mahner S, Kahlert S, et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):535-41.

[SEMIGLAZOV2007] Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244-54.

[SMITH2000] Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F, et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1676-88.

[TATEISHI2012] Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging--prospective assessment. *Radiology*. 2012;263(1):53-63.

[TIAN2017] Tian F, Shen G, Deng Y, Diao W, Jia Z. The accuracy of (18)F-FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Eur Radiol*. 2017;27(11):4786-96.

[VEITHAIBACH2007] Veit-Haibach P, Antoch G, Beyer T, Stergar H, Schleucher R, Hauth EAM, et al. FDG-PET/CT in restaging of patients with recurrent breast cancer: possible impact on staging and therapy. *Br. J. Radiol*. 2007;80:508-15.

[VONMINCKWITZ2008] von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(8):552-62.

[WALTER2003] Walter C, Scheidhauer K, Scharl A, Goering UJ, Theissen P, Kugel H, et al. Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions. *Eur Radiol*. 2003;13(7):1651-6.

[WANG2012] Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(2):357-69.

[ZUCCHINI2013] Zucchini G, Quercia S, Zamagni C, Santini D, Taffurelli M, Fanti S, et al. Potential utility of early metabolic response by 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in a selected group of breast cancer patients receiving preoperative chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2013;49(7):1539-45.

TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX DES CANCERS DU SEIN
INFILTRANTS NON MÉTASTATIQUES



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa

Réalisation : INCa

ISBN : 978-2-37219-930-8

ISBN net : 978-2-37219-931-5

DEPÔT LÉGAL OCTOBRE 2022

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr