

JUILLET 2012

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Cancer du sein infiltrant non métastatique

Questions d'actualité

SYNTHÈSE

COLLECTION

Avis & Recommandations

RECOMMANDATIONS DE PRISE
EN CHARGE SPÉCIALISÉE

BILAN D'EXTENSION

RADIOTHÉRAPIE

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

DESTINÉ À L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉSOCIÉTÉ FRANÇAISE DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE MAMMAIREINSTITUT
NATIONAL
du CANCERwww.e-cancer.fr

Agence sanitaire et scientifique de référence dédiée au cancer, **l'Institut National du Cancer** stimule, soutient et met en œuvre une politique coordonnée de lutte contre la maladie. Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'INCa regroupe environ 150 collaborateurs en quatre entités opérationnelles : Recherche et innovation, Santé publique et soins, Recommandations et qualité de l'expertise, Communication et information.

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013

MESURE 19 :

Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades atteints de cancer

La coordination scientifique a été assurée par l'INCa et la Société française de sénologie et de pathologie mammaire.

La Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), la Société française de médecine nucléaire (SFMN), la Société française de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de pathologie (SFP), la Société française de mastologie et d'imagerie du sein (SOFMIS), la Fédération française des oncologues médicaux (FFOM) et Europa Donna ont pris part à ce travail dans la constitution du groupe de travail et l'identification des relecteurs.

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 rapport intégral et le document de synthèse (abrégé) sont téléchargeables sur www.e-cancer.fr



L'Institut National du Cancer reçoit le soutien financier d'Unicancer pour la conduite de son programme de recommandations



Ce document doit être cité comme suit : © *Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Synthèse*
Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.

La recommandation sur le cancer du sein infiltrant non métastatique a été élaborée, en 2012, par la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) et l'Institut national du cancer (INCa) qui en co-détiennent les droits. Sa réutilisation est possible dès lors qu'elle entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 et qu'elle en respecte les conditions (absence d'altération, de dénaturation de son sens et mention de la source et de la date de sa dernière mise à jour).

TABLE DES MATIÈRES

1.	MÉTHODE	4
2.	SYNTHÈSE.....	7
	Intitulé de la question 1 Lors du bilan initial, l'échographie axillaire avec prélèvement en cas de ganglion suspect doit-elle être systématique ? Auquel cas, quels critères de malignité doivent amener à réaliser le prélèvement ganglionnaire sous échographie ?	7
	Intitulé de la question 2 Lors du bilan initial, en l'absence de signe clinique, existe-t-il des patientes pour lesquelles il est justifié de réaliser un bilan d'extension à distance par l'imagerie ? Si oui, quels examens seraient alors recommandés ?	9
	Intitulé de la question 3 Doit-on recommander la réalisation à titre systématique d'une IRM cérébrale en cas de tumeur avec surexpression de HER2 ?	11
	Intitulé de la question 4 Quelles sont les indications de la surimpression du lit tumoral (ou <i>boost</i>) ?	12
	Intitulé de la question 5 Quelles sont les indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné ?.....	13
	Intitulé de la question 6 Quelles sont les indications de l'irradiation partielle mammaire ?	15
	Intitulé de la question 7 Quelles sont les indications de l'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI) ?	16
	Intitulé de la question 8 Quelles sont les indications de l'irradiation postopératoire en cas de chimiothérapie néoadjuvante ? ...	17
	Intitulé de la question 9 En cas de tumeur infracentimétrique, la surexpression de HER2 est-elle une indication à une chimiothérapie avec trastuzumab ?.....	19
	Intitulé de la question 10 Doit-on recommander l'utilisation des outils d'aide à la décision médicale « Adjuvant ! Online » et « Nottingham Pronostic Index » ?	20
	Intitulé de la question 11 Quels sont les délais recommandés entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante ?	21
3.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	22
4.	GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION	28
5.	RELECTEURS	29

1. Méthode

1.1. Constitution du groupe de travail et dispositif de prévention des conflits d'intérêts

Ces recommandations nationales ont été produites en collaboration avec un groupe de travail pluridisciplinaire (cf. Groupe de travail, page 28). Les experts de ce groupe ont été nommés par l'INCa sur proposition des sociétés savantes sollicitées et après analyse de leur déclaration publique d'intérêts selon la grille de dépistage prévue par l'INCa¹.

Pour garantir l'indépendance de l'expertise produite, l'INCa a prévu la mise en œuvre des dispositions suivantes :

- mise à disposition de tous les membres du groupe de travail d'une synthèse des déclarations des uns et des autres afin de favoriser la transparence ;
- distribution de la charte de déontologie et rappel des règles déontologiques ;
- mise en vigilance des deux coordonnateurs scientifiques et de l'équipe projet INCa dans l'animation des débats ;
- concertation publique *via* une relecture nationale.

Les situations à risque ont fait l'objet d'une analyse contextuelle assimilable à une analyse bénéfice/risque, confrontant les liens d'intérêts au sujet et à la portée de l'expertise. En cas de risque de conflit considéré comme important sur l'une des questions cliniques traitées, l'expert a été mis en retrait sur certaines étapes du projet, précisées plus bas.

La recherche bibliographique, l'analyse méthodologique des données scientifiques et la rédaction des argumentaires ont été intégralement réalisées par l'Institut national du cancer.

1.2. Élaboration des recommandations

La méthode d'élaboration de ces recommandations est celle des recommandations de pratiques cliniques (méthode RPC) et repose sur :

- l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature (cf. Tableau 1) ;
- et sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

L'analyse critique de la littérature a porté sur 82 articles (cf. Références bibliographiques, pages 22).

1 Le dispositif de prévention des conflits d'intérêt est disponible sur le site de l'INCa, ainsi que l'ensemble des déclarations d'intérêt des membres du groupe de travail. <http://www.e-cancer.fr>

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante :

Tableau 1. Niveaux de preuve

niveau A	Il existe un (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.
niveau B	Il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2)) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation.
niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

Deux niveaux de gradation pour la formulation des recommandations existent :

- par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts ;
- si une attitude clinique a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis des experts mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée, envisagée ou proposée.

La préparation des argumentaires s'est appuyée sur trois sous-groupes de questions. À chaque sous-groupe de question était attribué un sous-groupe d'experts :

Bilan initial :

- L'échographie axillaire avec prélèvement en cas de ganglion suspect doit-elle être systématique ? Auquel cas, quels critères de malignité doivent amener à réaliser le prélèvement ganglionnaire sous échographie ?
- En l'absence de signe clinique, existe-t-il des patientes pour lesquelles il est justifié de réaliser un bilan d'extension à distance par l'imagerie ? Si oui, quels examens seraient alors recommandés ?
- Doit-on recommander la réalisation à titre systématique d'une IRM cérébrale en cas de tumeur avec surexpression de HER2 ?

Radiothérapie :

- Quelles sont les indications de la surimpression du lit tumoral (ou *boost*) ?
- Quelles sont les indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné ?
- Quelles sont les indications de l'irradiation partielle mammaire ?
- Quelles sont les indications de l'irradiation de la chaîne mammaire interne ?
- Quelles sont les indications de l'irradiation postopératoire en cas de chimiothérapie néoadjuvante ?

Traitement systémique :

- En cas de tumeur infracentimétrique, la surexpression de HER2 est-elle une indication à une chimiothérapie avec trastuzumab ?
- Doit-on recommander l'utilisation des outils d'aide à la décision médicale « Adjuvant ! Online » et « Nottingham Prognostic Index » ?
- Quels sont les délais recommandés entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante ?

Les trois sous-groupes d'experts ont été constitués au regard de leurs compétences respectives et de leurs liens d'intérêts initialement déclarés (cf. Groupe de travail page 28). Chaque sous-groupe avait pour missions sur ses questions d'en définir la sélection bibliographique, de formuler son avis critique sur les études retenues et de valider les argumentaires scientifiques. Les réunions de sous-groupes se sont déroulées entre septembre et novembre 2011.

Les argumentaires correspondants ont été secondairement présentés, dans le cadre de réunions plénières, à l'ensemble des membres du groupe de travail. Ces réunions se sont déroulées entre le 16 décembre et le 19 janvier 2012 et ont permis d'aboutir à une version préliminaire de l'argumentaire et des recommandations.

1.3. Relecture nationale

La sollicitation des sociétés savantes et de l'ensemble des réseaux régionaux de cancérologie a permis de constituer un panel de 169 professionnels indépendants du groupe de travail, représentatifs des spécialités médicales impliquées dans la prise en charge du cancer du sein et des modes d'exercice sur l'ensemble du territoire national. Le document préliminaire des recommandations a été adressé à ce panel de professionnels pour relecture du 24 février au 23 mars 2012. Une grille de relecture a été proposée permettant une appréciation générale du document et de chacune des questions traitées *via* une évaluation quantitative (cotation) et qualitative (commentaires).

Les personnes ayant participé à la relecture nationale sont citées à la fin du document (cf. Rellecteurs, page 29).

1.4. Finalisation des recommandations

L'ensemble des commentaires issus de la relecture nationale a été colligé et revu avec les membres du groupe de travail dans le cadre d'une réunion plénière le 4 avril 2012. Une représentante de patientes, proposée par l'association Europa Donna, a également participé aux débats.

Les discussions ont permis d'aboutir à une version définitive de l'argumentaire et des recommandations.

Les déclarations d'intérêts des experts du groupe de travail ont été actualisées entre décembre 2011 et janvier 2012. La finalisation du rapport a tenu compte des éventuels intérêts déclarés par les experts du groupe de travail. En cas de conflit considéré comme important sur une question, l'expert pouvait participer aux débats relatifs à cette question afin que son expertise soit entendue; il a été mis en retrait pour la formulation finale de la recommandation (cf. Groupe de travail, page 28).

2. Synthèse

BILAN INITIAL

Intitulé de la question 1

Lors du bilan initial, l'échographie axillaire avec prélèvement en cas de ganglion suspect doit-elle être systématique ? Auquel cas, quels critères de malignité doivent amener à réaliser le prélèvement ganglionnaire sous échographie ?

L'échographie axillaire suivie d'un prélèvement percutané (cytoponction ganglionnaire ou microbiopsie) est un examen actuellement utilisé pour le diagnostic préopératoire d'une atteinte ganglionnaire. Cette association permettrait, en cas d'atteinte ganglionnaire histologiquement ou cytologiquement confirmée, d'éviter une procédure de ganglion sentinelle pour proposer un curage axillaire d'emblée. Les propriétés diagnostiques de cette approche moins invasive ont fait l'objet d'une analyse de la littérature.

► Conclusions de la littérature et discussion

Au regard des critères retenus dans les études, les critères échographiques suivants doivent être considérés comme des critères de malignité d'un ganglion : épaissement cortical généralisé ou localisé, forme arrondie, disparition partielle ou complète du hile.

Les prélèvements ganglionnaires axillaires percutanés, échoguidés, ont une sensibilité de 75 % [IC 95% 67,6-81,1] et une spécificité de 98,5 % [IC 95% 97,3-99,1] (niveau de preuve C), ce qui permettrait de réaliser un curage axillaire d'emblée dans 17,7 % des cas sur une population N0 clinique (niveau de preuve C). Si le résultat du prélèvement échoguidé n'indique pas d'envahissement ganglionnaire, la procédure du ganglion sentinelle reste indiquée.

Les données ne permettent pas de préciser la supériorité de l'un des deux types de prélèvement (cytoponction ou microbiopsie), la recommandation ne peut donc en privilégier une. En pratique, le choix dépend de la présentation ganglionnaire et de l'expérience des opérateurs. En effet, plusieurs auteurs ont mentionné l'importance de l'expérience du clinicien sur les performances de l'échographie axillaire et du prélèvement percutané. L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire par l'échographie axillaire suivie d'un prélèvement percutané nécessite une phase d'apprentissage de la part des opérateurs.

La biopsie tumorale mammaire peut entraîner des remaniements inflammatoires secondaires des ganglions, susceptibles de modifier l'interprétation échographique du ganglion si cet examen est réalisé après la biopsie. Il est donc proposé de le faire dans le même temps que l'échographie mammaire diagnostique ou lors de la biopsie tumorale.

Il est rappelé que la connaissance préchirurgicale de l'atteinte ganglionnaire doit faire discuter de la prise en charge en réunion de concertation pluridisciplinaire, car elle n'est pas une indication systématique à une chimiothérapie.

Recommandations

Il est proposé qu'une exploration échographique axillaire soit réalisée systématiquement et dans le même temps que l'échographie mammaire diagnostique ou lors de la biopsie tumorale mammaire. La présence d'un seul des critères échographiques suivants est suffisante pour justifier un prélèvement ganglionnaire percutané : épaissement cortical global ou localisé, forme arrondie, disparition partielle ou complète du hile.

Il est proposé que le prélèvement percutané axillaire soit fait, en cas de ganglion(s) suspect(s) dans le même temps que la biopsie tumorale.

Intitulé de la question 2

Lors du bilan initial, en l'absence de signe clinique, existe-t-il des patientes pour lesquelles il est justifié de réaliser un bilan d'extension à distance par l'imagerie ?

Si oui, quels examens seraient alors recommandés ?

En l'absence de symptôme évocateur d'une métastase, se pose la question des patientes pour lesquelles un bilan d'extension à distance est indiqué lors du bilan initial. L'indication devrait en particulier tenir compte de la probabilité de découvrir une maladie métastatique (facteurs de risque associés), de l'impact qu'aurait la découverte d'une métastase asymptomatique sur la stratégie thérapeutique et de ce changement de stratégie sur le pronostic de la maladie.

Historiquement, la recherche de métastases dans le bilan d'extension du cancer du sein infiltrant repose sur différents examens d'imagerie (radiographie du thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse). Par rapport à ces examens, la TDM thoracoabdominale et la TEP-TDM au ¹⁸FDG semblent présenter des performances intéressantes. Plusieurs modalités de première intention sont aujourd'hui discutées :

- radiographie du thorax et échographie abdominale et scintigraphie osseuse ;
- *versus* TDM thoracoabdominale et scintigraphie osseuse ;
- *versus* TEP-TDM au ¹⁸FDG.

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'identifier les patientes asymptomatiques pour lesquelles un bilan d'extension à distance est justifié d'emblée et le cas échéant les examens d'imagerie recommandés.

► Conclusions de la littérature et discussion

Les études retenues ont montré que la prévalence des métastases asymptomatiques au diagnostic variait de 1,2 % à 34,7 %. Dans la littérature, cette prévalence variait selon le type d'examen utilisé et augmentait avec le stade de la tumeur. La taille de la tumeur et le nombre de ganglions envahis ont été identifiés comme des facteurs prédictifs indépendants de métastases à distance (niveau de preuve C).

Les données analysées ne permettent pas de comparer les performances de l'association « Radiographie de thorax - échographie abdominale - scintigraphie osseuse » à celle d'une association « TDM thoracoabdominale - scintigraphie osseuse » dans la détection des métastases à distance. Aucune de ces options ne peut donc à ce jour être privilégiée.

Les études retenues tendent à montrer des meilleures performances de la TEP-TDM au ¹⁸FDG pour la détection de métastases à distance en comparaison à la scintigraphie osseuse, la radiographie thoracique, l'échographie hépatique et la TDM (niveau de preuve C) mais des limitations méthodologiques réduisent la portée de ces conclusions.

D'autre part, des images douteuses peuvent nécessiter une confirmation par des examens complémentaires entraînant alors un risque de retarder inutilement la mise en route du traitement. Ces éléments doivent être considérés dans la décision de réaliser ou non ces examens d'imagerie ainsi que l'impact psychologique sur la patiente qu'aurait des imageries inutiles.

Aucune étude ne permet d'évaluer l'impact qu'aurait la découverte précoce de métastases asymptomatiques sur l'évolution de la maladie.

Recommandations

Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de point d'appel clinique chez ces patientes.

En pratique, un bilan d'imagerie d'extension est recommandé :

- pour les tumeurs cT3-T4 ou cN+ (que les patientes reçoivent ou non un traitement systémique néoadjuvant) ;
- après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique.

Le bilan de première intention peut reposer sur l'une des trois options suivantes :

- radiographie de thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse ;
- TDM thoracoabdominale et scintigraphie osseuse ;
- TEP-TDM au ¹⁸F DG.

Intitulé de la question 3

Doit-on recommander la réalisation à titre systématique d'une IRM cérébrale en cas de tumeur avec surexpression de HER2 ?

Les tumeurs surexprimant HER2 semblent plus à risque de développer des métastases cérébrales au cours de leur évolution. Chez ces patientes, se pose donc la question d'un recours à une imagerie cérébrale systématique à la recherche de métastases occultes dans l'optique d'une prise en charge précoce.

► Conclusions de la littérature et discussion

Trois études sur quatre ont mis en évidence la valeur prédictive du statut HER2 sur le risque de développer des métastases cérébrales au cours de l'évolution de la maladie (niveau de preuve C). Les études retenues ont décrit, après 4 ans de suivi, une fréquence de métastases cérébrales plus élevée chez les patientes surexprimant HER2 que les patientes HER2-, variant de 7,8 % à 36,5 %. Mais le trastuzumab ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, certains auteurs soulèvent l'hypothèse qu'il permettrait un meilleur contrôle de la maladie systémique sur les autres sites métastatiques, laissant ainsi la possibilité aux métastases cérébrales d'apparaître. L'estimation de l'incidence des métastases cérébrales chez les patientes traitées par trastuzumab pourrait donc être biaisée et ici surestimée.

En outre, ces estimations, faites à distance du diagnostic, ne présument pas de ce risque au moment du bilan initial. Aucune donnée de la littérature ne permet d'estimer l'incidence des métastases cérébrales asymptomatiques au diagnostic chez les patientes atteintes de tumeur surexprimant HER2 ni de mesurer l'impact qu'aurait un diagnostic précoce sur l'évolution de la maladie, ne justifiant pas la réalisation d'une IRM systématique.

Par ailleurs, l'âge jeune, la taille de la tumeur et l'absence de récepteurs aux œstrogènes augmentent également le risque de développer des métastases cérébrales. Ces facteurs sont indépendants du statut HER2 et ne permettent donc pas d'isoler de sous population encore plus à risque (niveau de preuve C).

Recommandations

La réalisation d'une IRM cérébrale systématique, dans le cadre du bilan initial, chez des patientes asymptomatiques atteintes de tumeurs surexprimant HER2 n'est pas justifiée.

RADIOTHÉRAPIE

Intitulé de la question 4

Quelles sont les indications de la surimpression du lit tumoral (ou *boost*) ?

Après une chirurgie conservatrice du sein, la radiothérapie adjuvante de la glande mammaire est systématique. La revue de la littérature a pour objectif de préciser les bénéfices et risques associés à une surimpression du lit tumoral (*boost*) et d'en préciser ses indications.

► Conclusions de la littérature et discussion

L'efficacité d'une surimpression a été mise en évidence sur le contrôle local de la maladie en cas de tumeurs réséquées en berges saines (niveau de preuve B1). L'efficacité d'une surimpression de 16 Gy est à ce jour mieux évaluée que celle de 10 Gy.

La réduction absolue de risque de récurrence locale est d'autant plus élevée que l'âge est jeune (niveau de preuve B1), l'indication devrait donc être considérée au regard de l'âge. Aucune donnée spécifique aux patientes de plus 70 ans n'est disponible.

Le bénéfice de la surimpression est cependant pondéré par le risque de fibrose, augmentant avec la dose d'irradiation (niveau de preuve B2). Ce bénéfice n'a été étudié qu'au travers d'études ayant utilisé d'anciennes techniques d'irradiation et uniquement des techniques de radiothérapie non conformationnelle pour les essais de l'EORTC. Les nouvelles techniques d'irradiation devraient permettre de réduire le risque de fibrose et d'améliorer les résultats esthétiques.

Recommandations

Une surimpression du lit tumoral de 16 Gy est recommandée après une chirurgie conservatrice et irradiation mammaire de 50 Gy.

L'absence de cette surimpression peut se discuter après 70 ans, les données de la littérature ne permettant pas d'évaluer le bénéfice du *boost* au-delà de cet âge.

Intitulé de la question 5

Quelles sont les indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné ?

Le traitement conservateur du sein repose sur une chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie adjuvante. Celle-ci implique 25 séances de radiothérapie sur 5 semaines selon le schéma actuel de référence (50 Gy en 25 fractions) où une surimpression du lit opératoire (*boost*) peut également être indiquée. Le développement de l'irradiation hypofractionnée (ou réduction du nombre de fractions et de la dose totale délivrée) permettrait de proposer aux patientes des traitements moins contraignants. Mais l'irradiation du sein, selon ce mode, ne peut être envisagée qu'à la condition que l'effet du traitement sur le contrôle locorégional et sur la survie soit identique au schéma standard, sans augmentation des effets secondaires, ni préjudice esthétique. En effet, la réduction du nombre de séances de radiothérapie implique d'augmenter la dose délivrée par chaque fraction. Une revue de la littérature a été réalisée afin d'estimer les bénéfices et risques de l'hypofractionnement et de dégager ses éventuelles indications.

► Conclusions de la littérature et discussion

Après chirurgie conservatrice, l'hypofractionnement n'apparaît pas moins efficace sur le contrôle local, ni plus toxique que le schéma normofractionné dans les populations étudiées (majoritairement âgées de 50 ans et plus).

Parmi les schémas évalués, tous ne sont pas équivalents : les schémas 42,5 Gy/16 fr sur 22 jours, 41,6 Gy/13 fr sur 5 semaines et 40 Gy/15 fr sur 3 semaines sont non inférieurs au schéma normofractionné (niveau de preuve B1). Le schéma 39 Gy/13 fr semble moins efficace que le schéma normofractionné (niveau de preuve B1) et le schéma 42,9 Gy en 13 fr semble être plus toxique à 10 ans (niveau de preuve B1).

Dans le cas particulier des patientes âgées de plus 70 ans, les études rétrospectives suggèrent une équivalence entre le schéma hypofractionné de 32,5 Gy/5 fr mono-hebdomadaire et le schéma normofractionné (niveau de preuve C).

D'après les données disponibles, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité d'un schéma hypofractionné dans les sous-groupes de patientes ayant eu une irradiation ganglionnaire, une chimiothérapie adjuvante, une mastectomie. Quand il existe une indication pour le *boost*, les données ne permettent pas de préciser le bénéfice de l'hypofractionnement, ou encore les modalités de réalisation du *boost* (dose et fractionnement).

Recommandations

À ce jour, l'hypofractionnement n'est pas recommandé en cas de chimiothérapie adjuvante, ou après mastectomie ou irradiation ganglionnaire associée.

Il est en revanche à considérer chez les femmes de plus de 50 ans, en cas de tumeurs T1, T2, pN0, RH+, qui ne sont pas de haut grade histopronostique, en l'absence d'embolies vasculaires péritumoraux et après résection en berges saines.

Quand l'hypofractionnement est proposé, les données ne permettent pas de conclure quant au bénéfice du *boost* et ses modalités de réalisation (dose et fractionnement).

Les schémas hypofractionnés suivants peuvent être utilisés : 42,5 Gy/16 fr sur 22 jours, 41,6 Gy/13 fr sur 5 semaines et 40 Gy/15 fr sur 3 semaines.

En raison d'une augmentation de la dose par fraction, une vigilance particulière doit être apportée pour limiter la dose cardiaque, pulmonaire et assurer l'homogénéité des doses au sein du volume cible.

Intitulé de la question 6

Quelles sont les indications de l'irradiation partielle mammaire ?

Après une chirurgie conservatrice, l'irradiation de la glande mammaire est systématique. Il a été démontré que les récurrences locales étaient principalement retrouvées au niveau de la zone de tumorectomie initiale, surtout dans les cinq premières années de suivi. L'irradiation partielle mammaire (IPM) a pour objectif de limiter le volume d'irradiation au lit tumoral seul.

Plusieurs techniques de radiothérapie partielle existent : curiethérapie interstitielle à haut et bas débit de dose, curiethérapie à haut débit par système de ballonnet, irradiation peropératoire (photons ou électrons) à fraction unique et radiothérapie externe en 3 dimensions (protons, électrons et photons). Chacune de ces techniques traite des volumes variables avec des doses différentes, les rendant donc difficilement comparables. L'analyse des données avait pour objectif d'identifier les bénéfices et risque associés à ces techniques et d'identifier, s'il y en a, leurs indications après chirurgie conservatrice.

► Conclusions de la littérature et discussion

Les données ne permettent pas de conclure sur l'équivalence d'efficacité des techniques d'irradiation partielle avec l'irradiation conventionnelle.

L'ASTRO² et le GEC-ESTRO³ ont émis des recommandations sur l'irradiation partielle, réparties en trois catégories : groupe à haut risque, groupe intermédiaire, groupe à faible risque. Ces recommandations ne sont pas strictement superposables. Un manque de données ne permet pas d'identifier, à ce jour, une population standard pouvant en bénéficier.

Plusieurs essais randomisés contrôlés sont en cours comparant une technique d'irradiation partielle péri ou postopératoire à une irradiation conventionnelle de l'ensemble du sein. Compte tenu des données actuellement disponibles, il apparaît à ce jour nécessaire d'attendre les résultats de ces essais randomisés de phase III. Parmi eux, l'essai français SHARE compare le schéma standard d'irradiation du sein en totalité (50 Gy/25 fr et *boost*) à un schéma hypofractionné (40 Gy/15 fr et 42,5/16 fr, sans *boost*) d'irradiation du sein et à une irradiation partielle mammaire accélérée (40 Gy/10 fr) par radiothérapie conformationnelle 3D.

Recommandations

L'irradiation partielle du sein ne se conçoit que dans le cadre d'essais contrôlés.

2 Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(4):987-1001

3 Polgar C, Van LE, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). Radiother Oncol 2010;94(3):264-73.

Intitulé de la question 7

Quelles sont les indications de l'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI) ?

Dans une série rétrospective chirurgicale portant sur 1 119 patientes traitées par mastectomie radicale de Halsted étendue à la chaîne mammaire interne (CMI), Veronesi *et al.* ont rapporté que l'atteinte de la CMI aurait la même valeur pronostique que l'atteinte ganglionnaire axillaire [VERONESI1985]. Une revue de la littérature a été menée afin d'identifier les indications de l'irradiation de la chaîne mammaire interne et de préciser ses bénéfices et ses risques, en particulier de cardiotoxicité.

► Conclusions de la littérature et discussion

Les facteurs de risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne identifiés sont :

- l'envahissement ganglionnaire axillaire (4 études) (niveau de preuve B2) ;
- la taille de la tumeur (3 études) (niveau de preuve C) ;
- l'âge jeune de la patiente (2 études) (niveau de preuve C) ;
- la topographie interne de la tumeur (2 études) (niveau de preuve C) ;
- la présence d'embolies vasculaires (1 seule étude) (niveau de preuve C).

Le bénéfice de l'irradiation pariétale et des aires ganglionnaires incluant la CMI sur le taux de récurrence locale à 5 ans et la survie à 15 ans a été mis en évidence après une mastectomie, particulièrement dans les cancers pN+ (niveau de preuve A). En revanche, aucune conclusion sur le bénéfice spécifique de l'irradiation de la CMI n'a pu être dégagée.

L'hyperfixation mammaire interne au cours d'une lymphoscintigraphie ne signifie pas nécessairement l'envahissement des ganglions mammaires internes et ne justifie donc pas à elle seule l'irradiation de la CMI.

Les études montrent une augmentation de la toxicité cardiaque en cas d'irradiation ganglionnaire incluant la chaîne mammaire interne (niveau de preuve C). Elles ne permettent pas de conclure quant au risque spécifiquement attribuable à l'irradiation de la CMI. Par ailleurs, les résultats montrent une diminution de ce risque sur les 20 dernières années (niveau de preuve C), principalement liée à l'évolution des techniques d'irradiation, notamment plus récemment grâce aux techniques tridimensionnelles.

Recommandations

La balance bénéfice risque de l'irradiation de la CMI reste discutée du fait de sa cardiotoxicité potentielle.

Ainsi, l'indication de l'irradiation de la CMI est à discuter, en premier lieu en fonction de l'atteinte ganglionnaire axillaire et, en son absence, des autres facteurs de risque d'envahissement de la CMI (taille tumorale, topographie interne de la tumeur, présence d'embolies vasculaires et âge jeune de la patiente).

Lorsqu'elle est indiquée, l'irradiation doit être réalisée avec une estimation de la dose cardiaque par dosimétrie tridimensionnelle.

Intitulé de la question 8

Quelles sont les indications de l'irradiation postopératoire en cas de chimiothérapie néoadjuvante ?

En cas de cancer du sein infiltrant non métastatique, chez toute patiente ne pouvant bénéficier d'emblée d'un traitement conservateur, une chimiothérapie néoadjuvante doit être discutée. Les essais comparant une chimiothérapie néoadjuvante à une chimiothérapie adjuvante n'ont pas montré de différence en survie globale ou survie sans métastases⁴ chez ces patientes. Une chimiothérapie néoadjuvante est également parfois discutée avant mastectomie chez les patientes aux risques les plus élevés.

La chirurgie mammaire et axillaire est systématique, y compris en cas de réponse complète. En cas de chirurgie première, l'indication d'une irradiation adjuvante est discutée en tenant compte de l'envahissement ganglionnaire et des facteurs de risque présents tels que la taille tumorale, l'âge, le quadrant atteint, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques et le grade.

En cas de chimiothérapie néoadjuvante, la place de la radiothérapie adjuvante est aujourd'hui discutée. La recherche et l'analyse des données conduites ont permis d'établir un état des lieux des connaissances et de formuler des recommandations sur les indications de la radiothérapie adjuvante chez ces patientes.

► Conclusions de la littérature et discussion

Après chimiothérapie néoadjuvante et traitement conservateur, chez des patientes sans atteinte ganglionnaire (ypN0), il n'a pas été montré de bénéfice de l'irradiation ganglionnaire (en plus de l'irradiation mammaire) sur la survie sans rechute, survie spécifique et globale à 5 ans (niveau de preuve C).

Après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie, une étude sur trois a mis en évidence un bénéfice de l'irradiation pariétale et ganglionnaire sur le risque de rechute locorégionale et la survie spécifique à 10 ans, sans distinguer les patientes atteintes de tumeur ypN0 et ypN+ (niveau de preuve C).

Dans le sous-groupe des patientes sans atteinte ganglionnaire après traitement néoadjuvant (ypN0), étudié spécifiquement dans deux études, les données de survie ne permettent pas de conclure sur le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire.

⁴ Broët et al. Breast Cancer Res Treat. 1999 Nov;58(2):151-6, Van der Hage et al. JCO 2001 (19) 4224-4237, Mauriac et al. Ann Oncol. 1999 Jan ; 10 (1) :47-52, Rastogi et al. J Clin Oncol 2008;26(5):778-85, Polwes et al. J Clin Oncol. 1995 Mar;13(3):547-52

Recommandations

Après chimiothérapie néoadjuvante et traitement conservateur :

Irradiation de la glande mammaire ;

- irradiation de la glande mammaire avec surimpression du lit tumoral recommandée.

Irradiation ganglionnaire

- en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation ganglionnaire est recommandée ;
- en cas de tumeur ypN0 : le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire reste à évaluer dans des études prospectives.

Après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie totale :

Irradiation pariétale

- en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation pariétale est recommandée ;
- en cas de tumeur ypN0 : il est proposé de réaliser une irradiation pariétale, s'il existait des indications pour une irradiation (tumeurs cT3-T4 ou N+) avant la chimiothérapie néoadjuvante

Irradiation ganglionnaire

- en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation ganglionnaire est recommandée ;
- en cas de tumeur ypN0 : le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire reste à évaluer dans des études prospectives.

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

Intitulé de la question 9

En cas de tumeur infracentimétrique, la surexpression de HER2 est-elle une indication à une chimiothérapie avec trastuzumab ?

Après chirurgie, l'indication d'un traitement systémique dépend des facteurs de risque de récurrence métastatique. La valeur pronostique de certains facteurs est aujourd'hui bien établie (tels que l'âge, la taille, le grade, l'envahissement ganglionnaire et l'expression des récepteurs hormonaux). Avant l'introduction des thérapies ciblées, HER2 était reconnu comme un facteur de mauvais pronostic. Depuis l'arrivée du trastuzumab, sa valeur pronostique est actuellement controversée. En cas de tumeur de petite taille (≤ 1 cm) sans autre facteur de mauvais pronostic, la surexpression de HER2 justifie-t-elle à elle seule un traitement systémique adjuvant ?

► Conclusions de la littérature et discussion

L'interprétation des données sur la valeur pronostique de HER2 chez des patientes atteintes de tumeurs infracentimétriques est limitée par les faiblesses des études disponibles et l'hétérogénéité des critères de jugement. Les données tendent à montrer qu'une surexpression de HER2 aurait une valeur pronostique chez les patientes pT1a-b, N0 sur la survie sans récurrence et sans récurrence à distance à 5 ans (niveau de preuve C). Mais elles ne permettent pas de conclure quant à sa valeur pronostique sur la survie globale de la patiente. Elles ne permettent pas non plus d'estimer l'amplitude de cet effet. Pour ces petites tumeurs, le bénéfice d'une chimiothérapie avec trastuzumab ne peut donc être estimé et doit être pondéré au regard du risque toxique.

Recommandations

L'association de chimiothérapie et trastuzumab dans les tumeurs infracentimétriques pT1ab, N0 n'est pas contre indiquée mais, à elle seule, la surexpression de HER2 ne peut la justifier. Son indication doit tenir compte des autres facteurs pronostiques utilisés pour prescrire une chimiothérapie.

Intitulé de la question 10

Doit-on recommander l'utilisation des outils d'aide à la décision médicale « Adjuvant ! Online » et « Nottingham Prognostic Index » ?

Le risque de survenue de récurrence à distance est difficilement appréciable par les critères cliniques et histopathologiques standards considérés individuellement. Adjuvant ! Online (AO)⁵, version 8 et le Nottingham Prognostic Index (NPI) permettraient d'estimer, en combinant ces différents critères entre eux, le pronostic de la patiente (AO et NPI) et le bénéfice d'un traitement adjuvant sur la survie (AO). Afin d'éclairer le clinicien sur leur fonctionnement et leurs performances, une revue de la littérature a été réalisée.

Il est à noter que les outils MammaPrint® et Oncotype DX™ ont fait l'objet d'un rapport publié en 2009 sur l'état des connaissances et n'ont pas été abordés dans cet argumentaire [INCa2009⁶].

► Conclusions de la littérature et discussion

L'outil Adjuvant ! Online (AO) (version 8) ne prend pas en compte certains facteurs pronostiques importants, telle que l'expression de HER2. De plus, il n'existe pas de données permettant de conclure sur la valeur de l'outil AO chez les patientes françaises alors que les études de validation sur des populations étrangères (britannique et néerlandaise) montrent que les estimations des taux de décès, toutes causes confondues, et du bénéfice attendu des traitements systémiques ne sont pas comparables. De même, pour certains sous-groupes de patientes, l'extrapolation n'est pas fiable, en particulier pour les femmes les plus jeunes (moins de 35 ans) et les plus âgées (plus de 65 ans).

L'index NPI permet de classer les patientes en six catégories pronostiques mais ne repose que sur trois facteurs histologiques (pT, pN, grade). Le caractère discriminant pourrait vraisemblablement être affiné.

Les données actuellement disponibles sur iNPI (« improved NPI ») ne sont pas suffisantes pour en valider la fiabilité⁷.

Recommandations

Compte tenu des limites de ces outils, leur utilisation doit être prudente. Il n'est pas recommandé de décider d'un traitement adjuvant à partir de ces seuls outils.

5 <http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>

6 « Biomarqueurs tissulaires uPA-PAI-1, Oncotype DX™ et MammaPrint® dans la prise en charge du cancer du sein – état des connaissances » (novembre 2009). Disponible sur le site de l'Institut national du cancer www.e-cancer.fr

7 Van Belle V, Van CB, Brouckaert O, Vanden B, I, Pintens S, Harvey V et al. Qualitative assessment of the progesterone receptor and HER2 improves the Nottingham Prognostic Index up to 5 years after breast cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(27):4129-34.

Intitulé de la question 11

Quels sont les délais recommandés entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante ?

Après une chirurgie mammaire, selon les facteurs pronostiques présents, une chimiothérapie peut être indiquée. Une revue de la littérature a été menée afin d'identifier les délais optimaux entre la chirurgie et l'initiation de la chimiothérapie.

► Conclusions de la littérature et discussion

Il semble qu'il y ait un bénéfice à initier un traitement de chimiothérapie dans un délai de 3 mois après la chirurgie (niveau C). En revanche, dans ce délai de 3 mois, les données ne permettent pas d'identifier de délai optimal (niveau de preuve C).

Recommandations

Il est recommandé de débiter la chimiothérapie adjuvante dans les 3 mois après la chirurgie.

3. Références bibliographiques

Les études analysées sont présentées ci-dessous pour chaque question traitée.

Intitulé de la question 1

Lors du bilan initial, l'échographie axillaire avec prélèvement en cas de ganglion suspect doit-elle être systématique ? Auquel cas, quels critères de malignité doivent amener à réaliser le prélèvement ganglionnaire sous échographie ?

[ABE2009] Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy--clinical experience in 100 patients. *Radiology* 2009;250(1):41-9.

[CIATTO2007] Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C et al. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Research & Treatment* 2007;103(1):85-91.

[DUCHESNE2005] Duchesne N, Jaffey J, Florack P, Duchesne S. Redefining ultrasound appearance criteria of positive axillary lymph nodes. *Canadian Association of Radiologists Journal* 2005;56(5):289-96.

[HOUSSAMI2011] Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, III, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Annals of Surgery* 2011;254(2):243-51.

[JUNG2010] Jung J, Park H, Park J, Kim H. Accuracy of preoperative ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for axillary staging in breast cancer. *ANZ Journal of Surgery* 2010;80(4):271-5.

[MATHIJSEN2006] Mathijssen IM, Strijdhorst H, Kiestra SK, Wereldsma JC. Added value of ultrasound in screening the clinically negative axilla in breast cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2006;94(5):364-7.

[NORI2007] Nori J, Vanzi E, Bazzocchi M, Bufalini FN, Distanti V, Branconi F et al. Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *American Journal of Surgery* 2007;193(1):16-20.

Intitulé de la question 2

Lors du bilan initial, en l'absence de signe clinique, existe-t-il des patientes pour lesquelles il est justifié de réaliser un bilan d'extension à distance par l'imagerie ? Si oui, quels examens seraient alors recommandés ?

[BRENNAN2011] Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast* 2011.

[FUSTER2008] Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Muñoz M, Santamaria G et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(29):4746-51.

[GERBER2003] Gerber B, Seitz E, Muller H, Krause A, Reimer T, Kundt G et al. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Research & Treatment* 2003;82(1):29-37.

[KOIZUMI2001] Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. What do breast cancer patients benefit from staging bone scintigraphy? *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2001;31(6):263-9.

[NAKAI2005] Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2005;32(11):1253-8.

[SEGAERT2010] Segaert I, Mottaghy F, Ceyssens S, De WW, Stroobants S, Van OC et al. Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer. *Breast Journal* 2010;16(6):617-24.

[SCHNEIDER2003] Schneider C, Fehr MK, Steiner RA, Hagen D, Haller U, Fink D. Frequency and distribution pattern of distant metastases in breast cancer patients at the time of primary presentation. *Archives of Gynecology & Obstetrics* 2003;269(1):9-12.

Intitulé de la question 3

Doit-on recommander la réalisation à titre systématique d'une IRM cérébrale en cas de tumeur avec surexpression de HER2 ?

[GABOS2006] Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(36):5658-63.

[HEITZ2009] Heitz F, Harter P, Lueck HJ, Fissler-Eckhoff A, Lorenz-Salehi F, Scheil-Bertram S et al. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *European Journal of Cancer* 2009;45(16):2792-8.

[SOUGLAKOS2006] Souglakos J, Vamvakas L, Apostolaki S, Perraki M, Saridaki Z, Kazakou I et al. Central nervous system relapse in patients with breast cancer is associated with advanced stages, with the presence of circulating occult tumor cells and with the HER2/neu status. *Breast Cancer Research* 2006;8(4):R36.

[THAM2006] Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 2006;107(4):696-704.

Intitulé de la question 4

Quelles sont les indications de la surimpression dans le lit tumoral (ou *boost*) ?

[BARTELINK2001] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den BW, Barillot I et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *New England Journal of Medicine* 2001;345(19):1378-87.

[BARTELINK2007] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den BW, Fourquet A et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(22):3259-65.

[COLLETTE2008] Collette S, Collette L, Budiharto T, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H et al. Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer: a study based on the EORTC Trial 22881-10882 'boost versus no boost'. *European Journal of Cancer* 2008;44(17):2587-99.

[JONES2009] Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(30):4939-47.

[MURPHY2011] Murphy C, Anderson PR, Li T, Bleicher RJ, Sigurdson ER, Goldstein LJ et al. Impact of the radiation boost on outcomes after breast-conserving surgery and radiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;81(1):69-76.

[POLGAR2002] Polgar C, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takacs-Nagy Z, Mangel LC et al. Electron and high-dose-

rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlentherapie Und Onkologie* 2002;178(11):615-23.

[POORTMANS2009] Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Kuten A et al. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiotherapy & Oncology* 2009;90(1):80-5.

[ROMESTAING1997] Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(3):963-8.

[VRIELING2000] Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JH, Jager JJ et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. *EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiotherapy & Oncology* 2000;55(3):219-32.

[WERKHOVEN2011] Werkhoven E, Hart G, Tinteren H, Elkhuisen P, Collette L, Poortmans P et al. Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881-10882 boost versus no boost trial. *Radiotherapy & Oncology* 2011;100(1):101-7.

Intitulé de la question 5

Quelles sont les indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné ?

[BENTZEN2008] START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncology* 2008;9(4):331-41.

[BENTZEN2008A] START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098-107.

[CUTULI2009] Cutuli B, De Lafontan B, Vitali E, Costa L, Aristei C, Marchal C et al. Breast conserving treatment (BCT) for stage I-II breast cancer in elderly women: analysis of 927 cases. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2009;71(1):79-88.

[HOPWOOD2010] Hopwood P, Haviland JS, Sumo G, Mills J, Bliss JM, Yarnold JR et al. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncology* 2010;11(3):231-40.

[JAMES2008] James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Francis DP, Hickey BE. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(3):CD003860.

[KIROVA2009] Kirova YM, Campana F, Savignoni A, Laki F, Muresan M, Dendale R et al. Breast-conserving

treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2009;75(1):76-81.

[ORTHOLAN2005] Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM, Largillier R, Courdi A. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005;61(1):154-62.

[OWEN2006] Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncology* 2006;7(6):467-71.

[YARNOLD2005] Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiotherapy & Oncology* 2005;75(1):9-17.

[WHELAN2002] Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2002;94(15):1143-50.

[WHELAN2010] Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2010;362(6):513-20.

Intitulé de la question 6

Quelles sont les indications de l'irradiation partielle mammaire ?

[DODWELL2005] Dodwell DJ, Dyker K, Brown J, Hawkins K, Cohen D, Stead M et al. A randomised study of whole-breast vs tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)* 2005;17(8):618-22.

[POLGAR2007] Polgar C, Fodor J, Major T, Nemeth G, Lovey K, Orosz Z et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma--5-year results of a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007;69(3):694-702.

[RIBEIRO1993] Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)* 1993;5(5):278-83.

[VAIDYA2010] Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9735):91-102.

Intitulé de la question 7

Quelles sont les indications de l'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI) ?

[CHEN2008] Chen RC, Lin NU, Golshan M, Harris JR, Bellon JR. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management -- a systematic review. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(30):4981-9.

[CLARKE2005] Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-106.

[DARBY2005] Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncology* 2005;6(8):557-65.

[GIORDANO2005] Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97(6):419-24.

[HARRIS2006] Harris EE, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt HI, Ferrari VA et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(25):4100-6.

[HOJRIS1999] Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Lancet* 1999;354(9188):1425-30.

[HOONING2007] Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99(5):365-75.

[HUANG2008] Huang O, Wang L, Shen K, Lin H, Hu Z, Liu G et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. *Breast Cancer Research & Treatment* 2008;107(3):379-87.

[LACOUR1983] Lacour J, Le M, Caceres E, Koszarowski T, Veronesi U, Hill C. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer* 1983;51(10):1941-3.

[MCGALE2011] McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiotherapy & Oncology* 2011;100(2):167-75.

[MATZINGER2010] Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, Van den BW 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 Oncologica* 2010;49(1):24-34.

[PATT2005] Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF, Freeman JL, Zhang DD, Buchholz TA et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(30):7475-82.

[VERONESI1985] Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Annals of Surgery* 1985;202(6):702-7.

[VERONESI2008] Veronesi U, Arnone P, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Rotmensz N et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Annals of Oncology* 2008;19(9):1553-60.

Intitulé de la question 8

Quelles sont les indications de l'irradiation postopératoire en cas de chimiothérapie néoadjuvante ?

[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? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010;78(2):337-42.

[HUANG2004] Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(23):4691-9.

[LESCODAN2011] 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011.

[MCGUIRE2007] McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007;68(4):1004-9.

Intitulé de la question 9

En cas de tumeur infracentimétrique, la surexpression de HER2 est-elle une indication à une chimiothérapie avec trastuzumab ?

[CHIA2008] Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(35):5697-704.

[CURIGLIANO2009] Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(34):5693-9.

[GONZALEZANGULO2009] Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-

positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(34):5700-6.

[JOENSUU2003] Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. *Clinical Cancer Research* 2003;9(3):923-30.

[PARK2010A] Park YH, Kim ST, Cho EY, Choi YL, Ok ON, Baek HJ et al. A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (< or = 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? *Breast Cancer Research & Treatment* 2010;119(3):653-61.

Intitulé de la question 10

Doit-on recommander l'utilisation des outils d'aide à la décision médicale Adjuvant ! Online et Nottingham Prognostic Index ?

[BALSLEV1994] Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HT. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Research & Treatment* 1994;32(3):281-90.

[BLAMEY2007] Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, Lee AH, Macmillan RD, Morgan DA et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *Eur J Cancer* 2007;43(10):1548-55.

[CAMPBELL2009] Campbell HE, Taylor MA, Harris AL, Gray AM. An investigation into the performance of the Adjuvant! Online prognostic programme in early breast cancer for a cohort of patients in the United Kingdom. *British Journal of Cancer* 2009;101(7):1074-84.

[GALEA1992] Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 1992;22(3):207-19.

[MOOK2009] Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, van d, V, Visser O, Rutgers SM et al. Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with

the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Oncology* 2009;10(11):1070-6.

[OLIVOTTO2005] Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(12):2716-25.

[OZANNE2009] Ozanne EM, Braithwaite D, Sepucha K, Moore D, Esserman L, Belkora J. Sensitivity to input variability of the Adjuvant! Online breast cancer prognostic model. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(2):214-9.

[PARIDAENS2010] Paridaens RJ, Gelber S, Cole BF, Gelber RD, Thurlimann B, Price KN et al. Adjuvant!

Online estimation of chemotherapy effectiveness when added to ovarian function suppression plus tamoxifen for premenopausal women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 2010;123(1):303-10.

[RAVDIN2001] Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(4):980-91.

[VANBELLE2010] Van Belle V, Van Calster B, Brouckaert O, Vanden Bempt I, Pintens S, Harvey V et al. Qualitative assessment of the progesterone receptor and HER2 improves the Nottingham Prognostic Index up to 5 years after breast cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(27):4129-34.

Intitulé de la question 11

Quels sont les délais recommandés entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante ?

[COLLEONI2000] Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(3):584-90.

[COLD2005] Cold S, Dunning M, Ewertz M, Knoop A, Moller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *British Journal of Cancer* 2005;93(6):627-32.

[HERSHMAN2006] Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Delay of adjuvant chemotherapy initiation following breast cancer surgery among elderly women. *Breast Cancer Research & Treatment* 2006;99(3):313-21.

[JARA2007] Jara Sanchez C, Ruiz A, Martin M, Anton A, Munarriz B, Plazaola A et al. Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast Cancer Research & Treatment* 2007;101(2):215-23.

[LOHRISCH2006] Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(30):4888-94.

[SHANNON2003] Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(20):3792-7.

4. Groupe de travail et coordination

❖ Groupe de travail

CUTULI Bruno, radiothérapeute, Polyclinique de Courlancy, Reims (coordonnateur scientifique)

GIARD-LEFEVRE Sylvia, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille (coordonnateur scientifique)

ANTOINE Martine, anatomopathologiste AP-HP Hôpital Tenon, Paris

BARREAU Béatrice, radiologue, cabinet privé, Anglet

BONNETERRE Jacques, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

CAMPONE Mario, oncologue médical, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

CEUGNART Luc, radiologue, Centre Oscar Lambret, Lille

CLASSE Jean-Marc, chirurgien, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

COHEN Monique, chirurgien, Institut Paoli Calmettes, Marseille et Clinique La Casamance, Aubagne

DOHOLLOU Nadine, oncologue médical, Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux

FOURQUET Alain, radiothérapeute, Institut Curie, Paris

GUINEBRETIERE Jean-Marc, anatomopathologiste, Hôpital René Huguenin - Institut Curie, Saint-Cloud

HENNEQUIN Christophe, radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris

LEVY Laurent, radiologue, Institut de radiologie de Paris, Paris

LEBLANC-ONFROY Magali, radiothérapeute, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

MOURET-REYNIER Marie-Ange, oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

ROUSSEAU Caroline, médecin nucléaire, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain

CASTRO Martine, Europa Donna (représentante de patiente)

❖ Institut national du cancer

Coordination par le département des recommandations pour les professionnels de santé – Direction des soins et de la vie des malades

BESNARD Stéphanie, chargée de projet

MAZEAU-WOYNAR Valérie, responsable du département

VERDONI Laetitia, chef de projet

5. Relecteurs

Xavier Aireau, gynécologue, Centre hospitalier, Cholet
Elisabeth Angellier, oncologue médical, Clinique Notre Dame de Bon secours, Chartres
Olivia Arsène, oncologue médical, Hôpital, Blois
Antoine Arnaud, radiothérapeute, Institut Sainte-Catherine, Avignon
Patrick Auffret, médecin nucléaire, Centre hospitalier, Saint-Grégoire
Sandrine Avigdor, chirurgien, Centre hospitalier régional, Orléans
Thomas Bachelot, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
Chantal Bernard-Marty, oncologue médical, Clinique Pasteur, Toulouse
Aurélien Bellière-Callandry, radiothérapeute, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Claudine Beaumont-Raymond, radiothérapeute, Centre hospitalier, Troyes
Martine Boisserie-Lacroix, radiologue, Institut Bergonié, Bordeaux
Natacha Bourry, radiothérapeute, Centre hospitalier universitaire, Fort-de-France
Céline Bourcier, radiothérapeute, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Christel Breton-Callu, radiothérapeute, Institut Bergonié, Bordeaux
Xavier Carcopino, gynécologue, Hôpital Nord, Marseille
Françoise Callonnec-Lhenaff, radiologue, Centre Henri Becquerel, Rouen
Stéphanie Catala, radiothérapeute, Centre Catalan Oncologie, Perpignan
Mathieu Chastan, médecin nucléaire, Centre Henri Becquerel, Rouen
Loïc Chaigneau, oncologue médical, Centre hospitalier universitaire, Besançon
Claire Charra-Brunaud, radiothérapeute, Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-les- Nancy
Pierre Clavere, radiothérapeute, Centre hospitalier universitaire, Limoges
Charles Coutant, chirurgien, Centre de lutte contre le cancer Goerges François Leclerc, Dijon
Vanessa Conri, chirurgien, Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux
Jean Cuisenier, chirurgien, Centre de lutte contre le cancer Georges-François Leclerc, Dijon
Jean-Claude Darmon, chirurgien, Polyclinique Urbain V, Avignon
Louis-Rémi De Ybarlucea, anatomopathologiste, Centre hospitalier, Le Mans
Suzette Delalogue, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Brigitte de Lafontan, radiothérapeute, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Isabelle Doutriaux-Dumoulin, radiologue, Institut de cancérologie de l'Ouest - Centre René Gauducheau, Saint-Herblain
Pierre-François Dupré, chirurgien, Centre hospitalier régional universitaire, Brest
Marc Espié, oncologue médical, Hôpital Saint-Louis, Paris
Vivianne Feillel, radiologue, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Alain Fignon, chirurgien, Clinique de l'alliance Saint-Cyr, Chambray-les-Tours
Eric Fondrinier, chirurgien, Centre hospitalier général, Aurillac
Xavier Fritel, gynécologue, Centre hospitalier universitaire, Poitiers
Christian Garbar, anatomopathologiste, Institut Jean Godinot, Reims
Jean-Rémi Garbay, chirurgien, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Gérard Ganem, radiothérapeute, Clinique Victor Hugo, Le Mans
Dragos Georgescu, chirurgien, Centre Henri Becquerel, Rouen
René Gilles, radiologue, Clinique Nord, Bordeaux
Julien Grenier, oncologue médical, Institut Sainte-Catherine, Avignon
Séverine Guieu, oncologue médical, Centre Georges François Leclerc, Dijon
Ghassan Harika, chirurgien, Centre hospitalier universitaire, Reims
Elif Hindie, médecin nucléaire, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux
Gilles Houvenaeghel, chirurgien, Institut Paoli Calmettes, Marseille
Dominique Jaubert, oncologue médical, Clinique Tivoli, Bordeaux

William Jacot, oncologue médical, Centre Val d'Aurelle, Montpellier

Marie Jacamon-Materne, radiologue, Centre hospitalier universitaire, Besançon

Christelle Jouannaud, oncologue médical, Institut Jean Godinot, Reims

Jean-François Jung, radiologue, Cabinet de radiologie Les nations, Vandoeuvre-les-Nancy

Anne Karst, radiothérapeute, Centre de radiothérapie de la Roberstau, Strasbourg

Pierre Kerbrat, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes

Michèle Lehmann, gynécologue, Centre hospitalier, Haguenau

Marianne Leheurteur, oncologue médical, Centre Henri Becquerel, Rouen

Anne Lesur, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy

Christelle Levy, oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen

Sylvie Lemery, radiologue, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand

Philippe Liegois, gynécologue, Clinique de l'Orangerie, Strasbourg

Elisabeth Luporsi, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy

Gaetan Macgrogan, anatomopathologiste, Institut Bergonié, Bordeaux

Bertrand May, chirurgien, Polyclinique Majorelle, Nancy

Jean-Luc Manenc, chirurgien, Clinique Médipole Garonne, Toulouse

Philippe Maszelin, médecin nucléaire, Clinique de L'Europe, Amiens

Etienne Martin, radiothérapeute, Centre Georges François Leclerc, Dijon

Philippe Merviel, gynécologue, Centre hospitalier universitaire, Amiens

Fernand Missohou, radiothérapeute, Centre Henri Becquerel, Rouen

Joëlle Mollard, gynécologue, Centre hospitalier universitaire, Limoges

Philippe Montcuquet, oncologue médical, Centre hospitalier universitaire, Besançon

Mireille Mousseau, oncologue médical, Centre hospitalier universitaire, Grenoble

Moïse Namer, oncologue médical, Clinique Saint-Georges, Nice

Jean-Marc Pauly, médecin généraliste, Cabinet médical, Rodemack

David Pasquier, radiothérapeute, Centre cancer Oscar Lambret, Lille

Thierry Petit, oncologue médical, Centre Paul Strauss, Strasbourg

Raphaëlle Pioud-Martigny, chirurgien, Nouvelles cliniques nantaises, Nantes

Christiane Pourny, oncologue médical, Centre hospitalier, Soissons

Marie-Laure Quintyn-Ranty, anatomopathologiste, Centre hospitalier universitaire Rangueil, Toulouse

Nathalie Quenel-Tueux, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux

Joëlle Reyre, anatomopathologiste, Libéral, Toulouse

Agnès Reynaud-Bognoux, radiothérapeute, Centre hospitalier, Tours

Jean-François Rodier, chirurgien, Centre Paul Strauss, Strasbourg

Henri Roche, oncologue médical, Institut Claudius Regaud, Toulouse

Gilles Romieu, oncologue médical, Centre Val d'Aurelle, Montpellier

Danielle Sainte Rose, chirurgien, Centre hospitalier universitaire, Fort de France

Rémy Salmon, chirurgien, Hôpital privé des peupliers, Paris

Jacques Saglier, chirurgien, Clinique Saint-Jean de Dieu, Paris

Jean-Loup Sautière, gynécologue, Centre hospitalier universitaire, Besançon

Pierre Salze, radiothérapeute, Centre Paul Strauss, Strasbourg

Brigitte Seradour, radiologue, Hôpital Privé Beauregard, Marseille

Jean -Yves Seror, radiologue, Centre d'imagerie Duroc, Paris

Anne Tardivon, radiologue, Institut Curie, Paris

Patrice Taourel, radiologue, Centre hospitalier universitaire, Saint-Gely du Fesc

Isabelle Thomassin-Naggara, radiologue, Hôpital Tenon, Paris

Isabelle Treilleux, anatomopathologiste, Centre Léon Bérard, Lyon

Frédéric Trentini, gynécologue, Libéral, Montpellier

Christine Tunon De Lara, chirurgien, Institut Bergonié, Bordeaux

Christelle Tychyj-Pinel, médecin nucléaire, Hôpital Lyon Sud, Pierre Bénite

Jean-Luc Verhaegel, chirurgien, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy

Anne Vincent-Salomon, anatomopathologiste, Institut Curie, Paris

Richard Villet, chirurgien, Hôpital des Diaconesses, Paris

Christian Villanueva, oncologue médical, Centre hospitalier universitaire, Besançon

NOTES

[illegible]

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

SEININFILT12

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax. : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr