

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Astrid THOMIN

Née le 14/01/1991 à NANTES (44)

**Evaluation de l'intérêt de la radiothérapie de la chaîne mammaire interne
dans les cancers du sein : Une étude observationnelle rétrospective.**

Présentée et soutenue publiquement le **14 Octobre 2020** devant un jury
composé de :

Président du Jury : Professeur Gilles CALAIS, Cancérologie-Radiothérapie, Faculté de
Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Lobna OULDAMER, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Hélène VEGAS, Oncologie médicale, PH, CHRU Bretonneau – Tours

**Directrice de thèse : Professeur Isabelle BARILLOT, Cancérologie-Radiothérapie, Faculté
de Médecine – Tours**

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens - relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) - 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr. Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - P. BAGROS - P. BARDOS - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU - C. BERGER - JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L. CASTELLANI - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - P. COSNAY - C. COUET - L. DE LA LANDE DE CALAN - J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES - A. GOUDEAU - J.L. GUILMOT - N. HUTEN - M. JAN - J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y. LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE - AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE - G. LEROY - M. MARCHAND - C. MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C. MORAINÉ - J.P. MUH - J. MURAT - H. NIVET - L. POURCELOT - P. RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER - J.C. ROLLAND - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - D. SIRINELLI - J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEU Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEUX de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive - réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive - réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain
 Médecine Générale || ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine
 Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien.....	Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie - gastroentérologie
FAVRAIS Geraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie - histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS - UMR INSERM 1100
DEROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA - UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS - UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM - UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la
probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à
leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses. Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Mesdames et Messieurs les membres du jury :

A Madame le Professeur Isabelle Barillot :

Merci de m'avoir permis de travailler sur ce sujet et pour toute l'aide que vous m'avez apportée dans la rédaction de cette thèse. Veuillez accepter ces remerciements pour l'enseignement que vous m'avez apporté durant mon internat.

A Monsieur le Professeur Gilles Calais :

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Votre accompagnement et votre enseignement au cours des semestres que j'ai passé au CORAD m'ont permis de progresser et je vous en remercie.

A Madame le Professeur Lobna Ouldamer :

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Madame le Docteur Hélène Végas :

Merci Hélène d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Ta bonne humeur, ta gentillesse et ta bienveillance auprès des patients m'ont toujours impressionnés et j'espère pouvoir faire aussi bien dans ma pratique future. Ca a été un réel plaisir de travailler avec toi sur ces 6 mois d'oncologie médicale.

A toute l'équipe du CORAD :

Au Dr Sophie Chapet : Merci Sophie pour ta gentillesse et ton accompagnement lors de mes différents semestres. Tu t'es toujours rendue disponible pour répondre à mes questions et ton enseignement m'a beaucoup apporté.

A Alice : Merci pour ta bonne humeur et pour ton aide lors des précédents semestres. J'en aurais probablement encore besoin pour mes débuts d'assistantat.

Merci à toute l'équipe de manipulateurs/trices, infirmiers/ères, aides-soignantes, secrétaires médicales de rendre le service aussi accueillant pour les patients mais aussi pour les internes.

A mes cointernes, merci d'avoir rendu ces différents semestres riches en couleur. Sarah, Florence, Alizée & Léandre, j'ai hâte de vous recroiser et de retravailler avec vous.

A mes autres chefs et collègues de travail :

Au service de Pneumologie du CHRO qui m'a accueilli lors de mon premier semestre et qui m'a encadré pour mes débuts en tant qu'interne.

Au service d'oncologie médicale de Chartres et de gastro-entérologie du CHRO pour leur accueil et leur enseignement.

A toute l'équipe du service de radiothérapie du CHRO, Au Dr Wachter, à Elise, Mélanie, Hélène, Olivier et Rémy, vous m'avez donné envie de m'orienter vers la radiothérapie. Merci pour votre enseignement et votre gentillesse.

Au service de radiologie de Blois, merci d'avoir été aussi accueillant et bienveillant et de m'avoir permis d'acquérir des connaissances fondamentales pour ma pratique future.

A toute l'équipe d'oncologie médicale de Tours, au Professeur Linassier, à Bérengère, Mathilde, Hélène, MaBy, Marion, Catherine, Junien et Elise. Merci pour ce semestre très enrichissant à vos côtés, j'ai hâte de bientôt retravailler avec vous.

A toute l'équipe du service de radiothérapie de Nantes, ce semestre aura été une belle découverte tant sur le plan professionnel que sur le plan humain. Merci pour votre enseignement. Et merci à mes chers cointernes sans qui ce semestre n'aurait pas eu la même saveur, Oumaima, Luc, Antoine & Ingrid, j'espère vous recroiser rapidement (Au Maroc l'été prochain ?).

A ma famille :

A mes parents, probablement les meilleurs et les plus patients, qui m'ont toujours soutenu malgré tout. Sans vous je n'aurais même pas passé le cap de la P1. Je ne vous dirais jamais assez merci pour tout ce que vous avez fait pour moi et faites encore. Je vous aime.

A Alexandre et Charlène, merci simplement d'être vous. Votre famille est un vrai modèle de bonheur et pour ça, je vous admire. Vous comptez parmi les personnes les plus importantes pour moi même si je ne vous le montre pas forcément. Savoir que je pourrais toujours compter sur vous est un vrai réconfort.

A Jules, le meilleur neveu que je pouvais avoir ! Etre ta marraine est une grande fierté pour moi. J'espère que je saurais être à la hauteur de ce rôle.

A mes grands-parents, oncle, tantes, cousins et cousines, vous avez tous contribué de près ou de loin à ce que je suis devenue aujourd'hui et je vous remercie.

A mes amis :

A ma Julie, ma sœur de cœur, la meilleure de toute, celle qui me connaît par cœur. Probablement la plus belle personne que je connaisse, ne change rien, je t'aime même plus !

A Florian et Alex, les copains qui me supportent depuis tellement longtemps (et Nico qui s'est ajouté plus récemment). J'aurais tellement de souvenirs à raconter mais c'est peut être pas le meilleur endroit. Alors merci d'être vous tout simplement (et merci de m'attendre la prochaine fois que l'on fait de la randonnée ensemble...) Votre Schredder adoré.

A *Chachou, Léna, Estelle, Camille, Marie, Adé & VErginie*, vous avez fait de ces années de médecine une très très belle aventure. En espérant qu'elle se poursuive encore longtemps, je vous aime les copines !

A *Sofia*, je n'aurais pas pu rêver mieux pour traverser ces 5 années d'internat. On ne s'est probablement pas élevés l'une et l'autre vers le haut en terme de médecine, mais c'était un vrai bonheur de partager tous ces moments avec toi. Une cointerne devenue une amie indispensable, hâte de découvrir les prochaines aventures qui nous attendent !

A *Caro*, je suis ravie d'avoir croisé ton chemin à Orléans, une belle rencontre pour une amitié scellée à jamais. Vous allez me manquer avec Jo mais j'ai hâte de venir vous voir sous les tropiques. Et comme le dit la chanson « I'll be there for you ».

A *Margaux*, probablement l'une des personnes les plus brillantes et les plus fortes que je connaisse. Une amie formidable sur qui j'espère, je pourrais toujours compter.

A *Benito, Romain, Kaczmarek*, faire ce stage en gastro ne m'aura pas permis de m'améliorer en terme de ponction d'ascite, mais il m'aura fait vous rencontrer, et ça c'est le plus important. Et merci à *Guigui* de Serger aussi bien ! Vous êtes des copains extraordinaires les gars, votre petite *****.

Et je n'oublie pas non plus *Manon*, la dernière rapportée ;) un peu de fraîcheur dans notre groupe ! Merci d'être toujours de bonne humeur et d'avoir apporté ton petit grain de folie, c'est un plaisir de te compter parmi mes amis.

A *Nico*, bien plus qu'un cointerne, un futur co-chef avec qui j'ai hâte de partager mon bureau (c'est toujours mieux que juste cointerne).

A *Marion D.* mon meilleur soutien en arrivant à Orléans ! Il aura fallu attendre l'internat pour vraiment se connaître et ça en valait la peine. Une vraie amitié qui est partie pour durer !

A *Charlotte*, ces 6 mois de colocation auront été une belle expérience que je n'oublierais pas de si tôt !

A *Laulau (& Arthur), Marion & Anna*, ce semestre de radiothérapie aura permis de faire naître une belle amitié. Je ne doute pas qu'on va encore partager plein de belles choses dans les années à venir !

A *Cédric & Marine*, la team d'internes d'oncologie de 2015.

Aux copains de Rennes que je n'oublie pas non plus, Willy, Clémence, Kévin, Nadège, Paul, Mary & Etienne.

Table des matières

ABREVIATIONS	11
RESUME	12
ABSTRACT	13
INTRODUCTION	14
MATERIEL ET METHODES	17
2.1 DESIGN ET POPULATION	17
2.2 ANATOMIE ET TECHNIQUES D'IRRADIATION DE LA CHAÎNE MAMMAIRE INTERNE.....	17
2.2.1 ANATOMIE ET DELINEATION DE LA CHAÎNE MAMMAIRE INTERNE	17
2.2.2. TECHNIQUE D'IRRADIATION DE LA CHAÎNE MAMMAIRE INTERNE.....	18
2.3. CRITERES DE JUGEMENT	19
2.4. ANALYSES STATISTIQUES	19
RESULTATS	20
3.1 POPULATION A L'ETUDE	20
3.2 ANALYSE UNIVARIEE : SURVIE SANS MALADIE.....	21
3.3 ANALYSE UNIVARIEE : SURVIE GLOBALE.....	22
3.4 ANALYSES MULTIVARIEES.....	22
3.6 TOXICITE CARDIO-VASCULAIRE	23
DISCUSSION	24
CONCLUSION	27
BIBLIOGRAPHIE	28
TABLEAUX ET FIGURES	31

ABREVIATIONS

CMI = Chaîne Mammaire interne

CHRU = Centre Hospitalier Régional Universitaire

EBCTCG = Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group

EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESMO = European Society for Medical Oncology

ESTRO = European Society for Radiotherapy and Oncology

FeVG = Fraction d'éjection du ventricule gauche

Gy = Gray

HTA = Hypertension artérielle

RCMI = Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

RC3D = Radiothérapie Conformationnelle 3D

RTOG = Radiation Therapy Oncology Group

SSM = Survie sans maladie

SG = Survie globale

RESUME

Evaluation de l'intérêt de la radiothérapie de la chaîne mammaire interne dans le cancer du sein : une étude rétrospective observationnelle

Introduction : La radiothérapie de la chaîne mammaire interne (CMI) reste débattue en raison d'un risque accru de toxicité cardio-vasculaire, bien que les résultats de l'étude EORTC 22922 ont montré que la radiothérapie apporte un bénéfice de l'ordre de 3% en survie sans maladie. Au CHRU de Tours, nous avons cessé d'irradier systématiquement la CMI à partir de 2010, lorsque l'implémentation de l'irradiation conformationnelle 3D, nous a permis d'objectiver que cette irradiation, avec une balistique classique, délivrait souvent une dose moyenne cardiaque au-delà de 5 Gy, seuil du risque d'augmentation de la toxicité. L'objectif de notre étude rétrospective était d'évaluer l'impact de ce changement de pratiques sur la survie sans maladie (SSM), la survie globale (SG) et les complications.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique a été menée au CHRU de Tours sur les données de patientes traitées pour un cancer du sein entre le 01/01/2005 et le 31/12/2015 qui avaient une indication d'irradiation de la CMI selon les référentiels en vigueur. Elles ont été réparties en 3 sous-groupes selon le statut ganglionnaire. Chacun des sous-groupes a ensuite été analysé en fonction de l'irradiation ou non de la CMI. Le critère d'évaluation principal était la SSM. Les critères secondaires étaient la SG et la toxicité cardio-vasculaire.

Résultats : 1116 patientes ont été incluses dans l'étude : 374 avaient une tumeur interne ou centrale pN0 (161 dans le groupe CMI+, 213 dans le groupe CMI-), 538 avaient une tumeur pNmic ou pN1 (294 dans le groupe CMI+ et 244 dans le groupe CMI-) et 177 avaient une tumeur pN2 (109 dans le groupe CMI+ et 68 dans le groupe CMI-). Dans le sous-groupe pN0, aucune différence significative n'a été mise en évidence considérant tous les critères d'évaluation. Concernant les patientes pNmic ou pN1, il n'y avait pas de bénéfice en SSM avec un HR=0.717 (IC95[0.441 ;1.166] p=0.180). En revanche, pour la survie globale, après ajustement, l'irradiation de la CMI est apparue comme le facteur indépendant le plus significatif avec un HR=0.364 (IC95[0.151 ;0.876] p=0.020). Enfin, pour le sous-groupe pN2, aucune différence significative en faveur de la radiothérapie de la CMI n'a été établie en termes de SSM et de SG, même si l'on note une tendance en SG (HR=0.525 (IC95[0.250 ;1.100] p=0.089). Dans aucun des 3 groupes la toxicité cardiovasculaire n'a été augmentée en lien avec l'irradiation de la CMI.

Conclusion : Dans cette étude rétrospective, nous n'avons pas mis en évidence de bénéfice à irradier la CMI quelque soit le statut ganglionnaire en terme de SSM. Cependant, l'irradiation de ce volume ganglionnaire pourrait influencer la SG, chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire.

Mots-clés : radiothérapie, chaîne mammaire interne, cancer du sein

ABSTRACT

Evaluation of the interest of the internal mammary chain irradiation in breast cancer : A retrospective observational study

Introduction: Radiotherapy of the internal mammary chain (IMC) remains debated due to an increased risk of cardiovascular toxicity, although the results of the EORTC 22922 study showed that radiotherapy provides a benefit of 3% in disease-free survival. At the Tours Hospital Center, we stopped systematically irradiating the IMC from 2010, when the implementation of 3D conformal radiation therapy allowed us to objectify that this irradiation, with classical ballistics, often delivered an average cardiac dose above 5 Gy, the threshold of the risk of increased toxicity. The objective of our retrospective study was to evaluate the impact of this change of practice on disease-free survival (DFS), overall survival (OS) and complications.

Material and methods: This monocentric retrospective study was carried out at the Tours Hospital Center on data from patients treated for breast cancer between 01/01/2005 and 31/12/2015 who had an IMC irradiation indication according to current standards. They were divided into 3 sub-groups according to lymph node status. Each of the subgroups was then analysed according to whether or not they had an IMC irradiation indication. The main evaluation endpoint was DFS. The secondary endpoints were OS and cardiovascular toxicity.

Results: 1116 patients were included in the study: 374 had an internal or central pN0 tumour (161 in the IMC+ group, 213 in the IMC- group), 538 had a pNmic or pN1 tumour (294 in the IMC+ group and 244 in the IMC- group) and 177 had a pN2 tumour (109 in the IMC+ group and 68 in the IMC- group). In the pN0 subgroup, no significant difference was found for all evaluation criteria. Concerning pNmic or pN1 patients, there was no benefit in DFS with HR=0.717 (IC95 [0.441 ;1.166] p=0.180). On the other hand, for overall survival, after adjustment, IMC irradiation appeared to be the most significant independent factor with HR=0.364 (IC95 [0.151 ;0.876] p=0.020). Finally, for the pN2 subgroup, no significant difference in favour of IMC irradiation was found in terms of DFS and OS, although there was a trend in OS (HR=0.525 (CI95 [0.250 ;1.100] p=0.089). In none of the 3 groups, cardiovascular toxicity was increased in relation to IMC irradiation.

Conclusion : In this retrospective study, we did not find any benefit to irradiate the IMC regardless of the lymph node status in terms of DFS. However, irradiation of this lymph node volume could influence OS in patients with lymph node invasion.

Key words : radiotherapy, internal mammary chain, breast cancer

INTRODUCTION

Avec 58000 nouveaux cas par an, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent en France devant les cancers colorectaux et du poumon et représente la première cause de décès par cancer chez la femme. Alors que l'incidence reste élevée en France avec environ 88 cas pour 100000 femmes/an estimés en 2012 (1), la survie nette à 5 ans s'est améliorée et est estimée aujourd'hui à environ 87% tous stades confondus notamment grâce aux progrès thérapeutiques majeurs réalisés depuis le début des années 2000 (2).

La radiothérapie a toujours été un élément majeur du traitement post-opératoire des cancers mammaires, que la chirurgie soit radicale ou conservatrice et ceci indépendamment des évolutions de la nature et des indications des traitements médicaux au cours du temps.

Les indications de l'irradiation du sein après traitement conservateur ou de la paroi après mastectomie sont bien définies et consensuelles. Ainsi, dans leur méta-analyse, Darby & al ont démontré en 2011 que l'irradiation était associée à une réduction du risque de récurrence à 10 ans après traitement conservateur du cancer du sein quelque soit le statut ganglionnaire de 35% à 19.3% (réduction absolue du risque de 15.7% (95% IC 13.7-17.7 2p<0.0001)) et une réduction du risque de mortalité par cancer du sein à 15 ans de 25.2% à 21.4% (réduction absolue de 3.8% (95%IC 0.6-6 2p<0.00005)) (3).

Le bénéfice de la radiothérapie après mastectomie a été démontré dans la méta analyse de l'EBCTCG (EarlyBreast Cancer Trialists' Collaborative Group) publiée en 2014 et notamment chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire (4).

Cette méta-analyse portait sur 8135 femmes, le statut ganglionnaire était connu pour 7415 patientes soit 92% d'entre elles (1594 étaient pN0 soit 20% et 5821 étaient pN+ soit 72%). Pour les patientes avec un ganglion sentinelle pN0, les auteurs n'ont pas mis en évidence de gain en terme de rechute loco-régionale ou à distance à 10 ans ou sur le risque de décès par cancer du sein à 20 ans. En revanche, en ce qui concerne les patientes présentant un envahissement ganglionnaire, la radiothérapie réduisait le risque de rechute loco-régionale (2p<0.00001), de rechute à distance (RR 0.68 IC 95% 0.57-0.82 2p=0.0006) et le risque de décès par cancer du sein (RR 0.80 IC 95% 0.67-0.95 2p=0.01). Lorsque l'on regarde de façon détaillée les essais à partir desquels ont été calculés les résultats de la méta-analyse, on s'aperçoit que c'est bien l'irradiation de la paroi thoracique qui améliore de manière significative les résultats alors que l'irradiation des ganglions sans irradiation de la paroi réduit, certes, la probabilité de rechute loco-régionale, mais n'a aucun impact significatif sur la survie globale, ni sur la survie sans récurrence.

Pourquoi le gain apporté par l'irradiation ganglionnaire est il plus difficile à mettre en évidence ? Peut-être, parce que très peu d'essais ont posé la bonne question, peut être parce que les mécanismes de l'impact de l'envahissement ganglionnaire ne sont pas parfaitement connus et parce que, jusqu'à récemment, les techniques d'irradiation qui ne sont pas capables d'épargner suffisamment les organes à risque que sont les poumons et le cœur induisent des complications qui impactent négativement les résultats.

Le concept d'irradiation ganglionnaire est plus complexe à appréhender que celui du sein ou de la paroi, car la zone de drainage ganglionnaire est divisée en 5 niveaux anatomiques dont la probabilité d'envahissement est fonction de la localisation tumorale dans le sein et du stade (**Figure 1**) (5). L'exploration chirurgicale du niveau I (axillaire), par ganglion sentinelle et/ou par curage est la règle, alors que la chirurgie ne concerne pas les niveaux II, III, IV (sus, sous claviculaire et inter pectoraux),

ni la chaîne mammaire interne. De plus la partie basse du niveau I, est toujours incluse dans les champs tangentiels de l'irradiation du sein et de la paroi. Ainsi les recommandations françaises (6) et de l'ESMO (7) sont consensuelles pour n'indiquer que très rarement une irradiation de l'aisselle et d'indiquer l'irradiation de l'aire sus et sous claviculaire en cas d'envahissement axillaire macroscopique.

En revanche, l'irradiation de la chaîne mammaire interne reste actuellement débattue (8), étant potentiellement pourvoyeuse d'une toxicité cardiovasculaire accrue. Il existe des arguments en faveur de cette irradiation. Ainsi, dans des séries chirurgicales, Lacour & al (9) et Veronesi & al (10) retrouvent un taux d'envahissement de la CMI de plus de 19% à plus 20%, les critères histopronostiques classiquement retrouvés comme facteurs de risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne étant l'âge jeune, taille tumorale de plus de 2cm, présence d'un envahissement axillaire.

Deux des 3 essais adressant la question de l'irradiation ganglionnaire mammaire interne ont montré un bénéfice significatif de cette irradiation. Après traitement conservateur, Whelan & al ont démontré dans l'essai MA.20 publié en 2015, qui comparait l'irradiation mammaire et ganglionnaire à l'irradiation mammaire seule chez des patientes avec tumeurs internes et ou envahissement ganglionnaire (11) ont montré un gain en survie sans progression à 10 ans de 5% ($p=0.01$) chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire ou chez les patientes pN0 avec des facteurs péjoratifs de risque de récurrence. On retrouve également un gain en terme de survie sans rechute métastatique de 3.9% ($p=0.03$) et un gain en terme de survie sans rechute loco-régionale de 3% ($p=0.009$). Il n'a pas été mis en évidence de différence en terme de survie globale à 10 ans (82.8% contre 81,8% $p=0.38$). Les aires ganglionnaires traitées comprenaient les aires sus et sous claviculaires, la chaîne mammaire interne plus ou moins la région axillaire. L'essai européen de l'EORTC 22-922 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (12) portant sur 4004 patientes présentant un envahissement ganglionnaire ou non après tumorectomie ou mastectomie totale a retrouvé un gain de survie sans progression à 10 ans de 3% en faveur de la radiothérapie ganglionnaire ($p=0.04$), un gain sur la survie sans rechute métastatique de 3% ($p=0.02$), un gain sur le taux de rechute loco-régionale ou à distance de 3.5% ($p=0.02$) et un gain en terme de décès par cancer du sein à 10 ans de 1.9% ($p=0.02$). En revanche, on ne retrouvait pas non plus d'amélioration sur la survie globale à 10 ans (1.6% $p=0.06$) dans le groupe radiothérapie ganglionnaire. Là encore, les aires ganglionnaires traitées étaient les aires sus et sous claviculaires, la chaîne mammaire interne plus ou moins associée à la région axillaire. En revanche, l'essai prospectif français de Hennequin & al paru en 2013 (13) n'a pas réussi à mettre en évidence de bénéfice significatif aussi bien en terme de survie sans progression qu'en terme de survie globale (59,3% dans le groupe témoin versus 62.6% dans le groupe CMI $p=0.08$). Mais dans cet essai, toutes les patientes qui avaient une indication d'irradiation ganglionnaire ont toutes reçu une irradiation sus et sous claviculaire, seule l'irradiation mammaire interne faisait l'objet de la randomisation.

Le risque d'infarctus qui augmente linéairement de 7,4% par Gray d'augmentation de la dose moyenne au cœur au-delà de 5 Gy (14) est clairement le facteur limitant lorsque l'on considère l'irradiation de la chaîne mammaire interne. L'étude prospective non randomisée danoise DBCG-IMN de Thorsen & al (15) a tenu compte de ce risque cardiaque en ne proposant une irradiation mammaire interne qu'aux patientes qui avaient un cancer du sein droit N+ alors que les patientes présentant un cancer du sein gauche n'étaient pas traitées sur la CMI. Cette étude a montré un bénéfice en terme de survie globale à 8 ans de l'ordre de 3.7% ($p=0.05$) en faveur du groupe CMI. Il existait également un gain concernant le taux cumulé de décès par cancer du sein de l'ordre de 2.5% ($p=0.03$). On ne retrouvait pas en revanche d'amélioration sur la rechute à distance métastatique à 8 ans.

Ainsi on peut estimer à la lecture de toutes ces études que la balance bénéfice risque n'est globalement pas en faveur de l'irradiation mammaire interne puisque le gain obtenu grâce à l'irradiation de la chaîne mammaire interne chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire axillaire ou présentant une tumeur interne est de l'ordre de 3 à 4% alors que le risque de complication cardiaque dépasse 7% dès que la dose moyenne au cœur dépasse 5 Gy.

Au CHRU de Tours, nous avons cessé d'irradier systématiquement la chaîne mammaire interne chez les patients N+ à partir de 2010, lorsque l'implémentation de l'irradiation conformationnelle 3D, nous a permis d'objectiver que l'irradiation avec balistique classique (combinaison de photons et d'électrons) délivrait souvent une dose moyenne cardiaque au-delà de 5 Gy.

L'objectif principal de notre étude rétrospective était d'évaluer l'impact de changement de pratique en terme d'irradiation de la chaîne mammaire interne sur la survie sans maladie sur une population de patientes irradiées dans notre service entre 2005 et 2015.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la toxicité cardio-vasculaire et la survie globale chez les patientes ayant bénéficié d'une irradiation de la chaîne mammaire interne.

MATERIEL ET METHODES

2.1 DESIGN ET POPULATION

Nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique dans le service de Radiothérapie (CORAD) du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours.

Nous avons sélectionné, de façon rétrospective, parmi les 3571 patientes traitées dans le service de radiothérapie pour un cancer du sein entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2015, les 1116 patientes qui avaient une indication d'irradiation de la chaîne mammaire interne selon les référentiels en vigueur. Elles ont été réparties en 3 sous-groupes en fonction du statut ganglionnaire et de la localisation tumorale :

- Les patientes sans envahissement ganglionnaire axillaire (pN0) avec une tumeur centrale ou interne
- Les patientes ayant 1 à 3 ganglions axillaires envahis (pNmic ou pN1)
- Les patientes avec un envahissement massif (pN2 ou plus).

Chacun des sous-groupes a été ensuite décrit en fonction de la réalisation d'une irradiation ou non de la chaîne mammaire interne. (**Figure 2**)

Ont été exclus :

- Les hommes,
- Les patientes présentant un carcinome bilatéral,
- Les patientes ayant un antécédent de radiothérapie mammaire controlatérale
- les patientes ayant bénéficié d'une hormonothérapie néoadjuvante,
- Les patientes métastatiques au diagnostic,
- Les patientes dont le suivi était inférieur à 4 ans.

2.2 ANATOMIE ET TECHNIQUES D'IRRADIATION DE LA CHAÎNE MAMMAIRE INTERNE

2.2.1 ANATOMIE ET DELINEATION DE LA CHAÎNE MAMMAIRE INTERNE

2.2.1.1 Drainage mammaire interne

Les nœuds lymphatiques mammaires internes se situent le long des vaisseaux mammaires internes dans le fascia endothoracique du premier au quatrième espace intercostal. Le pédicule mammaire interne est situé à environ 3 cm de la ligne médiane, à 1,5 cm du bord latéral du sternum. Il est bordé en arrière par la plèvre médiastinale et pariétale. La chaîne mammaire interne se draine directement dans la chaîne supra-claviculaire (16). (**Figure 3**)

2.2.1.2 Délimitation de la chaîne mammaire interne

Selon les recommandations RTOG de 2009, le volume cible de la chaîne mammaire interne s'étend du bord supérieur de la première côte au bord supérieur de la quatrième côte.

Les recommandations de l'ESTRO parues en 2015 définissent quant à elles le volume de la chaîne mammaire interne comme suit (17) (**Figure 4**) :

- Limite supérieure de la CMI : la limite inférieure du niveau IV de Berg
- Limite inférieure de la CMI : le bord supérieur de la 4^{ème} côte
- Limite latérale de la CMI : 5 mm autour de la veine sans prendre le sternum
- Limite antérieure : 5 mm en avant des vaisseaux mammaires internes
- Limite postérieure : la plèvre

Dans notre étude, avant 2010, l'irradiation des patientes était planifiée à partir de 3 coupes anatomiques (1 coupe passant par l'isocentre des champs tangentiels, une coupe supérieure et inférieure), obtenues à l'aide d'un simulateur scanner, sur lesquelles aucune délimitation n'était réalisée. Depuis 2010, le scanner simulateur est utilisé, les volumes cibles et les organes à risque sont systématiquement dessinés selon les critères de l'ESTRO.

2.2.2. TECHNIQUE D'IRRADIATION DE LA CHAÎNE MAMMAIRE INTERNE

Dans tous les cas, indépendamment du fait que l'on ait irradié ou non la CMI, les patientes ont reçu une irradiation du sein ou de la paroi thoracique et des creux sus et sous claviculaire en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire.

Afin de minimiser la dose au cœur, dans la mesure du possible, le volume mammaire interne était inclus dans les tangentiels utilisés pour traiter le sein ou la paroi. Si l'inclusion du volume de la CMI dans les tangentiels conduisait à délivrer l'irradiation à un volume pulmonaire trop important, c'est la technique de CMI directe qui était choisie. Une dose de 46 Gy à 50 Gy à raison de 2 Gy par fraction était délivrée par les tangentiels avec filtres par des photons de 4 à 6 MV, ou par une combinaison de champs inclinés de 15° avec une contribution de 2/3 de photons de 4 ou 6 MV et d'un 1/3 d'électrons (énergie choisie en fonction de la profondeur de la CMI sur les coupes anatomiques) en cas de CMI directe (**Figure 5**). L'irradiation du creux sus-claviculaire était délivrée par un faisceau antérieur de photons de 4 ou 6 MV avec protection laryngée à l'aide d'un cache dans la partie supéro-interne du champ. Depuis 2014, si la chaîne mammaire doit être irradiée, c'est une technique de RCMi volumique qui est utilisée dans tous les cas.

Avant 2010, la distribution de dose était calculée sur les 3 coupes anatomiques, dont au moins une, passant par le volume cardiaque. Depuis la dose est calculée sur tout le volume scanné avec édition d'histogrammes dose-volume.

2.3. CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal était la survie sans maladie, calculée entre la date du début du traitement et la date de survenue de la première rechute loco-régionale, rechute à distance ou décès pour n'importe quelle cause.

Les critères secondaires étaient la survie globale et la toxicité cardio-vasculaire.

2.4. ANALYSES STATISTIQUES

Pour chaque dossier sélectionné, les données recueillies étaient les suivantes : date de prise en charge, âge au diagnostic, type de traitement chirurgical (mastectomie, tumorectomie, zonectomie ou les deux), localisation tumorale (centrale, interne, union des quadrants supérieurs, union des quadrants inférieurs, externe ou rétro-aréolaire), le statut ménopausique, le type histologique (carcinome canalaire infiltrant, carcinome lobulaire infiltrant, les deux ou autre histologie), la latéralité (droit ou gauche), le grade Scarff Bloom et Richardson (SBR) (1,2 ou 3), la présence ou non d'embolies vasculaires, le statut des récepteurs hormonaux, le statut HER2, la taille tumorale selon le TNM, les sites traités par radiothérapie (sein ou paroi, lit tumoral, chaîne mammaire interne, les ganglions sus et sous claviculaires, le creux axillaire), le type de chirurgie ganglionnaire (ganglion sentinelle versus curage axillaire), le statut ganglionnaire clinique avant traitement néoadjuvant (N0 ou N1), le statut ganglionnaire anatomopathologique (pN0, pNmi, pN+ (1-3), pN+ (>3)), l'adjonction ou non d'un traitement systémique (hormonothérapie, chimiothérapie ou les 2, traitement antiHER2), la présence de comorbidités et notamment des facteurs de risque cardio vasculaire (diabète, HTA, tabagisme actif ou sévère, cardiopathie préexistante), la survenue ou non d'une rechute, le délai de rechute, le type de rechute (locale, controlatérale, ganglionnaire ou à distance), la survenue d'une toxicité cardiaque après le traitement quelle qu'elle soit, la survenue du décès, la survenue d'un 2nd cancer.

Pour la description des caractéristiques de la population, les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de la médiane [minimum-maximum]. Les variables qualitatives ont été décrites par leur fréquence.

Un test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et un test du Chi² pour les variables qualitatives ont été réalisés pour juger de la comparabilité des patientes dans chacun des sous-groupes.

Les courbes de survie sans récurrence et survie globale ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par un test du log-rank avec calcul des hazard ratio par un modèle de Cox.

Un modèle de Cox a également été utilisé pour réaliser une analyse uni puis multivariée sur les variables dont le seuil de significativité était inférieur à 0.15. L'hypothèse des hasards proportionnels était vérifiée sur la population totale et dans chaque sous-groupe.

Pour analyser les toxicités cardio-vasculaires, un test de régression logistique a été réalisé en plus du test du Chi².

Les analyses statistiques et les graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel R®. Pour toutes les analyses, un $p < 0.05$ était considéré comme significatif.

RESULTATS

3.1 POPULATION A L'ETUDE

Parmi les 1116 patientes traitées au CHRU de Tours entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2015 qui avaient une indication théorique d'irradiation de la CMI selon les référentiels en vigueur, 374 patientes avaient une tumeur interne ou centrale pN0, 538 une tumeur pNmic ou pN1 quelle que soit la localisation tumorale et 177 une lésion classée pN2. Cinq cent soixante et onze (571) patientes ont reçu une irradiation de la CMI (groupe CMI+) et 545 n'en ont pas bénéficié (groupe CMI-).

Ainsi dans le groupe pN0, 161 patientes appartenaient au groupe CMI+ et 213 au groupe CMI-, 294 et 244 respectivement dans le groupe pN1mic ou pN1. Concernant les tumeurs pN2, 109 patientes se répartissaient dans le groupe CMI+ versus 68 dans le groupe CMI-.

Le suivi médian était de 5,92 ans [5,75 ; 6,0].

3.1.1 Sous-groupe pN0

Les caractéristiques détaillées de chaque sous-groupe sont présentées dans les **tableaux 1, 1bis et 1ter**.

L'âge médian des patientes était de 60 ans dans le groupe CMI+ versus 56 ans dans le groupe CMI- ($p=0,1$).

Les 2 groupes étaient comparables en termes de comorbidités (diabète, HTA, tabac, cardiopathie).

La majorité des patientes ont bénéficié d'une tumorectomie : 59,6% des cas dans le groupe CMI+ versus 53,5% dans le groupe CMI- ($p=0,4$). De même, la technique du ganglion sentinelle a été majoritairement réalisée, mais de façon plus fréquente après 2010, ce qui explique la différence à la limite de la significativité entre les groupes CMI+ et CMI- (46,6% dans le groupe CMI+ versus 59,2% dans le groupe CMI- ($p=0,06$)).

On ne retrouvait pas non plus de différence significative concernant le statut ménopausique, le type histologique, le grade, le côté de la localisation tumorale, les récepteurs hormonaux, le statut HER2 et les embolies vasculaires.

En revanche, bien que les tumeurs T1 étaient le plus fréquemment retrouvées dans chacun des 2 groupes, elles étaient plus fréquentes dans le groupe CMI+ (72%) que dans le groupe CMI- (59%), $p=0,006$, à l'inverse les tumeurs T2 étaient plus fréquentes dans le groupe CMI- (36,3% vs 20,5%, $p=0,0002$).

3.1.2 Sous-groupe pNmic/pN1

L'âge médian des patientes était de 54 ans dans le groupe CMI- versus 56 ans dans le groupe CMI+ ($p=0,06$). Les 2 groupes étaient similaires en termes de comorbidités.

Les 2 groupes ne sont pas comparables au regard de la technique chirurgicale, même si la majorité des patientes dans chacun des groupes a bénéficié d'une tumorectomie (56,5% dans le groupe CMI+ versus 43,4% dans le groupe CMI-, $p=0,005$) complétée par un curage dans la plupart des cas avec 51,7% des patientes dans le groupe CMI+ versus 48,8% dans le groupe CMI- ($p<0,0001$).

En revanche, les groupes étaient comparables en terme de statut ménopausique, côté de la lésion, grade, récepteurs hormonaux, statut HER2, taille de la lésion et traitement systémique.

La prescription de radiothérapie était également similaire entre les 2 groupes avec notamment l'irradiation du creux sus-claviculaire pour la quasi-totalité des patientes avec 97,6% dans le groupe CMI+ et 95,1% dans le groupe CMI- ($p=0,1$).

3.1.3 Sous-groupe pN2

Les patientes étaient plus âgées dans le groupe CMI- avec un âge médian de 61,5 ans versus 51 ans dans l'autre groupe ($p=0,0001$). Ainsi, les patientes étaient le plus souvent ménopausées dans le groupe CMI- avec 70,1% des patientes versus 47,7% des patientes dans l'autre groupe ($p=0,003$).

Les 2 groupes étaient similaires en terme de traitement chirurgical avec la réalisation plus fréquente de mastectomie dans chacun des groupes (54,1% dans le groupe CMI+ et 55,9% dans le groupe CMI-, $p=0,6$) avec la réalisation également plus fréquente d'un curage qui concernait 85,3% des patientes dans le groupe CMI+ et 77,9% des patientes dans le groupe CMI- ($p=0,1$).

On retrouvait plus fréquemment des tumeurs T2 dans chacun des groupes avec 50,5% dans le groupe CMI+ versus 69,1% dans le groupe CMI- ($p=0,01$).

La prescription de radiothérapie était comparable entre les 2 groupes avec l'irradiation de 100% des patientes dans le groupe CMI+ au niveau sus et sous claviculaire et de 97,1% des patientes dans le groupe CMI- ($p=0,07$). Elles ont également été irradiées au niveau axillaire dans 11% des cas dans le groupe CMI+ versus 14,7% dans le groupe CMI- ($p=0,5$).

3.2 ANALYSE UNIVARIEE : SURVIE SANS MALADIE

En analyse univariée, l'irradiation de la CMI n'a eu d'impact significatif sur la survie sans maladie (SSM) dans aucun des groupes.

Dans le sous-groupe pN0, 21% ont récidivé dans le groupe CMI+ et 12,5% dans le groupe CMI- respectivement avec une SSM médiane de 10,8 et 11,2 ans ($HR=0.928$ [0.538 ; 1.600], $p=0.8$). (**Figure 6**).

Le taux de récurrence était un peu plus important en cas d'envahissement ganglionnaire de type pNmic-pN1, 26% et 19,5% dans les groupes CMI+ et CMI- respectivement avec une SSM médiane de 11,4 ans versus 8,7 ans ($HR=0.745$ [0.506 ; 1.100], $p=0.1$). (**Figure 7**)

Enfin, 43% des patientes pN2, ont rechuté dans les 2 groupes avec une SSM médiane plus courte comme pour les patientes pN1, dans le groupe des patientes pN2 non irradiées sur le CMI ($HR=0.812$ [0.506 ; 1.300], $p=0.4$). (**Figure 8**)

L'âge inférieur à 50 ans est apparu comme influençant négativement la SSM en cas d'envahissement ganglionnaire. La présence d'embols lymphatiques n'avait d'impact que chez les patientes pN1. Le statut RH+ s'est révélé protecteur contre la récurrence chez les patientes pN0 et pN1 ainsi que la taille T1 et le grade SBRI en cas d'envahissement ganglionnaire. (**Tableau 2**)

3.3 ANALYSE UNIVARIEE : SURVIE GLOBALE

On ne retrouvait pas non plus de différence significative en terme de survie globale (SG) concernant les sous-groupes de patientes pN0 et pNmic-pN1 qu'elles aient été ou non irradiées sur la chaîne mammaire interne car les décès sont survenus chez moins de 10% de la population avec une médiane de survie globale de plus de 10 ans. (**Figures 9 et 10**)

En revanche, dans le sous-groupe des patientes pN2, on retrouvait une différence significative en faveur du groupe CMI+ avec une SG médiane à 14,2 ans contre 9,7 ans dans le groupe CMI- soit un gain de 4,5 ans (HR=0.508 [0.251 ; 1.030], p=0.05). (**Figure 11**)

Aucun autre facteur n'est apparu comme ayant un impact sur la SG dans le groupe des pN0, si ce n'est le fait d'avoir des embols vasculaires (p=0.10) tout comme un grade SBRI vs SBRII & III. En cas d'envahissement ganglionnaire, la présence d'embols vasculaires multiplie le risque de décès par 2 chez les pN1. Chez les pN2, la taille T1/T2 vs T3/T4 s'est révélée être un facteur protecteur. (**Tableau 3**)

3.4 ANALYSES MULTIVARIEES

3.5.1 Sous-groupe pN0

Aucune variable significative en analyse univariée n'a été retrouvée comme facteur indépendant influençant ni la SSM, ni la SG en l'absence d'envahissement ganglionnaire. Après ajustement sur ces variables le risque relatif de progression et de décès sont respectivement de 0.955 (IC95[0.549-1.660] p=0.900) et 1.550 (IC95[0.428 ; 5.620] p=0.500) si l'on irradie la CMI. (**Tableaux 4 et 5**)

3.5.2 Sous-groupe pNmic + pN1

En analyse multivariée la SSM était significativement meilleure (HR 0.141 IC95[0.044 ; 0.446] p<0.001) chez les patientes RH+ et chez les patientes ayant reçu de la chimiothérapie adjuvante (HR 0.295 IC95[0.090 ; 0.973] p=0.040). On ne mettait pas en évidence de bénéfice à l'irradiation de la chaîne mammaire interne après ajustement avec HR=0.654 (IC95[0.403 ; 1.063] p=0.090). (**Tableau 6**)

En revanche, pour la survie globale, après ajustement, l'irradiation de la chaîne mammaire devient le facteur indépendant le plus significatif avec une différence en sa faveur avec HR=0,369 (IC95[0,160 ; 0,851] p=0,020). (**Tableau 7**). Cependant, cette différence sur les courbes de survie n'apparaît qu'à partir de la 8^{ème} année. La présence d'embols lymphatiques est significative (p=0.040).

3.5.3 Sous-groupe pN2

Dans le sous-groupe pN2, après ajustement sur les facteurs de confusion, nous ne retrouvons pas de différence significative en faveur de la radiothérapie de la chaîne mammaire interne en terme de survie sans maladie et de survie globale avec respectivement HR=0.740 (IC95[0.451 ; 1.214] p=0.233) et HR=0.525 (IC95[0.250 ; 1.100] p=0.089). (**Tableaux 8 et 9**)

3.6 TOXICITE CARDIO-VASCULAIRE

Dans le groupe CMI+, nous avons retrouvé 8 événements cardiaques survenus à l'issue du traitement dont 2 infarctus du myocarde, 2 dysfonctions du ventricule gauche (1 patiente avait eu un traitement antiHER2 et une patiente avait eu de la chimiothérapie), 1 trouble du rythme, 1 trouble de la conduction, 1 cardiomyopathie dilatée et 1 insuffisance cardiaque chez des patientes sans antécédent cardio-vasculaire connu.

Dans le groupe CMI-, nous avons également retrouvé 8 événements cardiaques dont 4 syndromes coronariens (1 patiente avait un antécédent d'hypertension artérielle et 1 patiente avait un antécédent d'insuffisance mitrale), 3 cardiomyopathies hypokinétiques (1 patiente avait un antécédent d'hypertension artérielle) et 1 altération de la FeVG après traitement (chez une patiente ayant eu un traitement combinant chimiothérapie en antiHER2).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes de toxicité cardio-vasculaire entre les patientes ayant bénéficié d'une irradiation de la chaîne mammaire interne ou non (p=0.9). En régression logistique, nous ne retrouvons pas non plus de différence entre les deux groupes avec un odds ratio à 0.954 IC95[0.355 ; 2.559].

DISCUSSION

La radiothérapie de la CMI reste actuellement débattue en raison d'un risque accru de toxicité cardio-vasculaire, bien que les résultats de l'étude EORTC 22922 et l'essai MA.20 aient montré que la radiothérapie apporte un bénéfice de l'ordre de 3% à 5% en survie sans progression respectivement (11,12). Au CHRU de Tours, nous avons cessé d'irradier systématiquement la CMI à partir de 2010, lorsque l'implémentation de l'irradiation conformationnelle 3D, nous a permis d'objectiver que cette irradiation, avec une balistique classique, délivrait souvent une dose moyenne cardiaque au-delà de 5 Gy, seuil du risque d'augmentation de la toxicité. En revanche, contrairement à ces 2 essais, nous avons systématiquement irradié l'aire sus et sous claviculaire chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire.

Dans notre étude rétrospective, nous n'avons pas mis en évidence d'avantage à irradier la CMI en termes de survie sans maladie dans aucun des sous-groupes de patientes, et l'irradiation de ce volume ganglionnaire n'a pas entraîné un taux plus important de toxicité cardiovasculaire. En revanche, l'irradiation de la CMI est un facteur indépendant d'amélioration de la survie globale dans la population des patientes pN1mic et pN1 et il existe une tendance pour le groupe des patientes pN2. Ces résultats sont à analyser en prenant en compte les limites de l'étude : il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique avec des groupes CMI- et CMI+ qui ne sont pas toujours comparables au regard de certaines variables, les dosimétries n'ont pas été analysées, ce qui ne permet pas d'exclure que la CMI n'était pas en partie incluse dans les champs tangentiels dans les groupes CMI-. Un certain nombre de données de toxicité cardio-vasculaire est manquant et la durée médiane de suivi de 6 ans est insuffisante, puisque des événements de toutes natures peuvent être observés tardivement (tous les essais publiés avaient un suivi médian d'au moins 10 ans). De plus, la décision de réaliser une analyse en sous-groupes, plus informative pour la pratique clinique que la prise en compte de la population globale, a réduit la puissance de l'étude.

Nos résultats pour le groupe des patientes pN0, à savoir qu'il n'y a pas d'indication à irradier la CMI chez les patientes avec des tumeurs internes et centrales sans envahissement ganglionnaire, sont en concordance avec les recommandations actuelles du groupe Français Remagus (6) et de l'ESMO (7). Ces mêmes recommandations s'appliquent chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire microscopique. Dans notre étude, nous avons pris la décision d'inclure les patientes pN1mic dans le groupe des patientes pN1, car nous leur proposons systématiquement une irradiation sus et sous claviculaire, alors que nous ne le faisons pas pour les pN0. Est-ce que cette décision a pu influencer les résultats du groupe pN1 ? C'est peu probable car la majorité des patientes pN1mic n'ont pas reçu d'irradiation de la CMI.

Les experts Rémagus et ESMO, recommandent d'irradier systématiquement la CMI en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire. Dans la littérature, le risque d'envahissement ganglionnaire de la chaîne mammaire interne varie entre 5 et 45% (18,19), ce risque augmentant quand il existe un envahissement axillaire, selon la taille tumorale, l'existence d'embolies vasculaires ou l'âge jeune. Mais, en reprenant les essais du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), la majorité des récidives locales surviennent au niveau de la paroi thoracique dans 56,9% des cas, le creux sus-claviculaire dans 22,6% des cas et le creux axillaire dans 11,7% des cas. Les récidives mammaires internes ne sont retrouvées que dans moins de 1% des cas (20). Deux autres essais ont retrouvé des résultats similaires quant à la rechute au niveau de la chaîne mammaire interne égale à 1% voire nulle (21,22). Devant ces faibles taux de rechute, nous avons fait l'hypothèse que c'était plutôt l'irradiation du volume mammaire ou de la paroi et l'irradiation sus et sous claviculaire qui devaient principalement permettre de réduire le risque de récurrence, tout au moins le risque de récurrence

loco-régionale. Cela se confirme dans notre étude, puisque les facteurs qui influencent principalement la survie sans maladie sont la taille tumorale, le grade, le statut des récepteurs hormonaux et les embols vasculaires, mais pas de manière significative l'irradiation de la CMI. Ainsi, il nous apparaît peu probable que le bénéfice de 3% de l'irradiation ganglionnaire décrit dans les essais EORTC et dans l'essai MA-20 pour les patientes présentant un envahissement ganglionnaire inférieur à 3 ganglions (11,12) soit dû à l'irradiation de la chaîne mammaire, mais plutôt de manière prédominante à l'irradiation systématique des creux sus et sous claviculaire. En effet, dans l'essai MA.20, ce sont bien les patientes avec une récurrence loco-régionale avec ou sans métastases qui bénéficient le plus significativement en termes statistiques de l'irradiation de la CMI et du creux sus et sous-claviculaire (gain de 3%, $p=0,0009$). En revanche, il est très étonnant que ce gain ne se soit pas accompagné d'un gain du même ordre en terme de survie globale (gain de 1,6% et 1% dans les essais EORTC et MA.20, respectivement non significatifs).

Dans notre étude, après analyse multivariée, nous avons constaté que l'irradiation de la CMI était le facteur indépendant le plus significatif sur notre critère d'évaluation secondaire qui était la survie globale dans le sous-groupe pN1, alors qu'il ne l'était pas en analyse univariée. Une tendance allant dans le même sens est constatée dans le groupe pN2. Ceci se traduit sur les courbes de survie par un écartement des courbes après 5 ans, mais qui se rapprochent ensuite. Du fait de notre suivi insuffisant, et du caractère rétrospectif de notre étude, il est donc difficile de conclure que ce bénéfice en survie existe à long terme. Cependant, cela suggère que l'irradiation de la CMI pourrait avoir un intérêt en plus de l'irradiation sus et sous claviculaire chez certaines patientes présentant un envahissement ganglionnaire. L'essai Danois a également retrouvé en analyse multivariée un bénéfice à l'irradiation de la CMI pour les patientes ayant un envahissement axillaire de 4 ganglions ou plus (15). Ainsi, les patientes irradiées au niveau de la chaîne mammaire avaient un taux de survie à 8 ans à 68% versus 58,3% pour les autres (HR=0,71 IC95[0,57 ; 0,89]). Une analyse plus fine en fonction du nombre de ganglions envahis et en prenant en compte les profils luminal A,B,HER et triple négatif, plutôt que les facteurs de manière indépendante, aurait-elle une chance de pouvoir mieux individualiser les patientes qui bénéficient réellement de l'irradiation de la CMI ?

Jusqu'à l'avènement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), la balance bénéfico-risque n'était pas en faveur de l'irradiation de la CMI. En effet, alors que Darby & al (14) avaient déjà démontré une relation linéaire de 7% d'excès de risque cardio-vasculaire par Gy additionnel de dose moyenne cardiaque post irradiation mammaire adjuvante, une autre étude plus récente a confirmé ces données en corrélant la dose moyenne à celle reçue au ventricule gauche. Ainsi, Van Den Bogaard & al (23) ont retrouvé un excès de risque cumulé en terme d'événement cardio-vasculaire de 1,13% dans les 9 années de suivi. De même, Cheng & al ont réalisé une méta-analyse de 39 études publiées entre 1980 et 2015 (24) et ont démontré que la radiothérapie était associée à une augmentation absolue du risque de 76,4 cas pour les maladies coronaires et de 125,5 cas pour les décès d'origine cardiaque, pour 100000 patientes-années. L'irradiation de la chaîne mammaire entraîne systématiquement une majoration de la dose délivrée au cœur même en utilisant un champ séparé antérieur mixant des photons et des électrons (25). Elle est de l'ordre de 4,2 Gy pour l'irradiation mammaire sans CMI contre 8,4 Gy en cas d'irradiation concomitante de la CMI pour des études publiées entre 2003 et 2013 (26). Il existe également un risque majoré de sténoses coronaires après radiothérapie mammaire associée à l'irradiation de la chaîne mammaire interne d'autant plus si celle-ci était à gauche (27,28). Notre étude ne nous permet pas de conclure sur l'existence d'un risque accru ou non chez les patientes ayant bénéficié d'une irradiation de la chaîne mammaire interne devant le faible nombre d'événements recueillis. Cela est probablement dû à un suivi maximum de 10 ans dans celle-ci, le délai habituel pour l'apparition de toxicités cardiaques étant habituellement entre 12 et 20 ans (29).

L'utilisation de la RCMI, pourrait-elle changer les choses ? Il est encore trop tôt pour le dire, mais l'analyse des dosimétries en fonction de la présentation anatomique, pourrait aider à choisir la meilleure technique au cas par cas. En revanche, dans leur étude testant la technique d'irradiation mammaire avec asservissement respiratoire, Vikström & al ont retrouvé une réduction de la dose moyenne cardiaque de 3,7 Gy à 1,7 Gy, de même pour la dose à l'artère coronaire qui passait de 18,1 Gy à 6,4 Gy en inspiration bloquée associée à une RC3D utilisant des faisceaux tangentiels (30).

CONCLUSION

Dans cette étude rétrospective, nous n'avons pas mis en évidence de bénéfice en survie sans maladie à irradier la CMI quel que soit le statut ganglionnaire. Cependant, l'irradiation de ce volume ganglionnaire pourrait influencer la survie globale, chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire. Il paraît donc probable à la lumière des résultats des essais thérapeutiques et de notre étude, qu'un sous-groupe de patientes bénéficie de cette irradiation et des analyses complémentaires sur notre population avec un suivi plus long pourrait peut-être nous permettre d'affiner nos résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer du sein [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein
2. Cancers du sein - Recommandations et outils d'aide à la pratique [Internet]. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-du-sein>
3. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 12 nov 2011;378(9804):1707-16.
4. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 20 juin 2014;383(9935):2127-35.
5. Rogé M, Thureau S, Dampierre J, Dubray B, Rivera S. Irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques pour le cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*. 1 déc 2019;23(8):904-12.
6. Cottu P. ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT 2019-2020. :131.
7. ESMO Clinical Practice Guidelines | Early Breast Cancer [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/early-breast-cancer>
8. Hennequin C, Fourquet A. [Controversy about internal mammary chain irradiation in breast cancer]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. oct 2014;18(5-6):351-5.
9. 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*. 15 mai 1983;51(10):1941-3.
10. 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. *Ann Surg*. déc 1985;202(6):702-7.
11. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 23 juill 2015;373(4):307-16.
12. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 23 juill 2015;373(4):317-27.
13. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois J-B, Datchary J, et al. Ten-Year Survival Results of a Randomized Trial of Irradiation of Internal Mammary Nodes After Mastectomy. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 1 août 2013;86(5):860-6.
14. 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*. 14 mars 2013;368(11):987-98.

15. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 23 nov 2015;34(4):314-20.
16. Olivier J-B, Verhaeghe J-L, Butarelli M, Marchal F, Houvenaeghel G. [Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast: contribution of sentinel lymph node biopsy]. *Ann Chir.* déc 2006;131(10):608-15.
17. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol.* 1 janv 2016;118(1):205-8.
18. Farrús B, Vidal-Sicart S, Velasco M, Zanón G, Fernández PL, Muñoz M, et al. Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2004;60(3):715-21.
19. Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, De Cicco C, Renne G, Intra M, et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* nov 2002;9(9):924-8.
20. Taghian A, Jeong J-H, Mamounas E, Anderson S, Bryant J, Deutsch M, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2004;22(21):4247-54.
21. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2003;21(7):1205-13.
22. Strom EA, Woodward WA, Katz A, Buchholz TA, Perkins GH, Jhingran A, et al. Clinical investigation: Regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2005;63(5):1508-13.
23. van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, 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.* 10 avr 2017;35(11):1171-8.
24. Cheng Y-J, Nie X-Y, Ji C-C, Lin X-X, Liu L-J, Chen X-M, et al. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *J Am Heart Assoc.* 21 mai 2017;6(5).
25. Krueger EA, Schipper MJ, Koelling T, Marsh RB, Butler JB, Pierce LJ. Cardiac chamber and coronary artery doses associated with postmastectomy radiotherapy techniques to the chest wall and regional nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2004;60(4):1195-203.
26. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jagsi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2015;93(4):845-53.
27. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 27 déc 2011;30(4):380-6.

28. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Terent A, Blomqvist C. Radiation to supraclavicular and internal mammary lymph nodes in breast cancer increases the risk of stroke. *Br J Cancer*. 10 mars 2009;100(5):811-6.
29. Høst H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer—long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 1986;12(5):727-32.
30. Vikström J, Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Dybvik KI. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta Oncol Stockh Swed*. janv 2011;50(1):42-50.

TABLEAUX ET FIGURES

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

Adapté d'après Offersen et al. et de Rivera et al. [3,4,39].

Figure 1 : Irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques pour le cancer du sein : limites des aires ganglionnaires d'après les recommandations de l'European Society for RadioTherapy and Oncology (ESTRO).

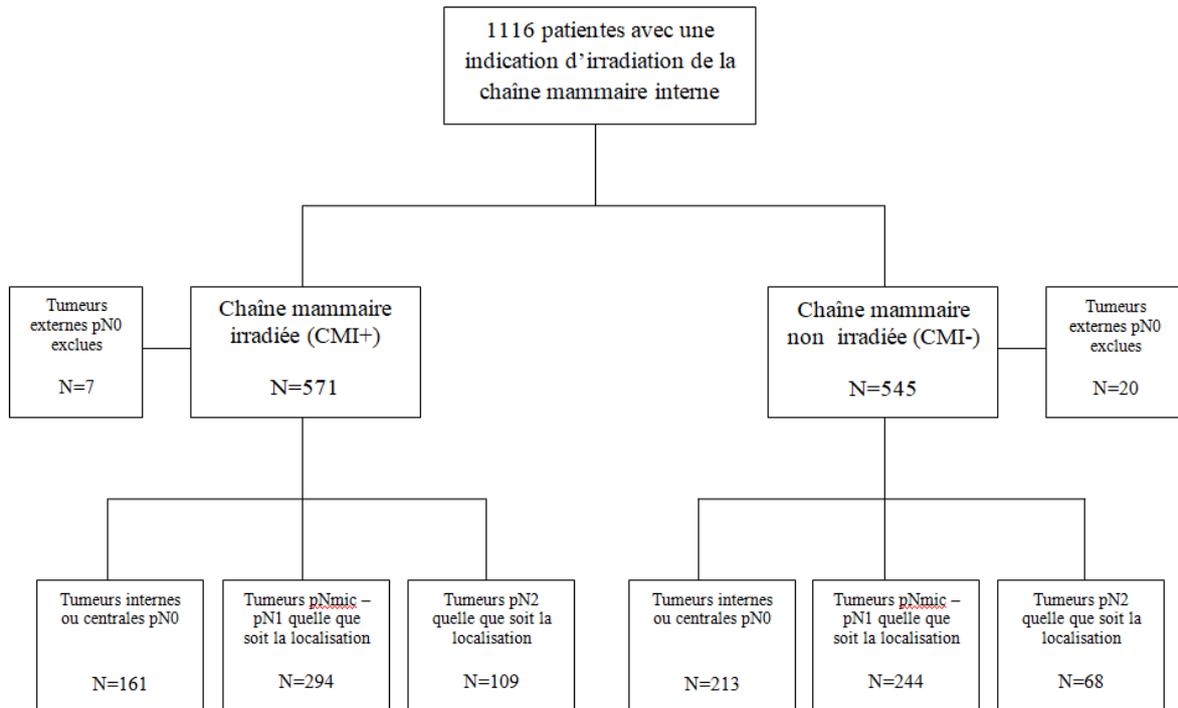


Figure 2 : Diagramme consort. Répartition des patientes en sous-groupes en fonction de l'irradiation ou non de la chaîne mammaire interne et du statut ganglionnaire et de la localisation tumorale.

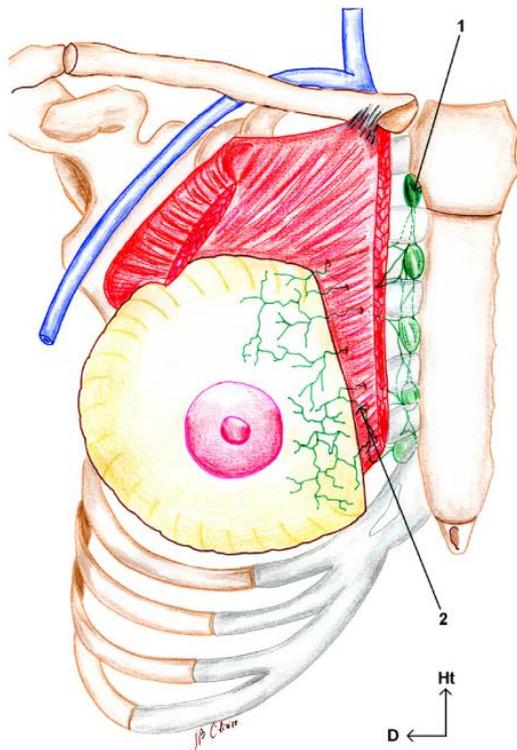


Figure 3 : Voie de drainage lymphatique mammaire interne (1 : lymphonœuds parasternaux, 2 : Rameaux lymphatiques perforants).

Borders per region	Axilla level 1 CTVn_L1	Axilla level 2 CTVn_L2	Axilla level 3 CTVn_L3	Lymph node level 4 CTVn_L4	Internal mammary chain CTVn_IMN	Interpectoral nodes CTVn_interpectoralis	Residual breast CTVp_breast	Thoracic wall CTVp_thoracic wall
Cranial	Medial: 5 mm cranial to the axillary vein Lateral: max up to 1 cm below the edge of the humeral head, 5 mm around the axillary vein	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Caudal limit of CTVn_L4	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Upper border of palpable/visible breast tissue; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint
Caudal	To the level of rib 4 – 5, taking also into account the visible effects of the sentinel lymph node biopsy	The caudal border of the minor pectoral muscle. If appropriate: top of surgical ALND	5 mm caudal to the subclavian vein. If appropriate: top of surgical ALND	Includes the subclavian vein with 5 mm margin, thus connecting to the cranial border of CTVn_IMN	Cranial side of the 4th rib (in selected cases 5th rib, see text)	Level 2's caudal limit	Most caudal CT slice with visible breast	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Ventral	Pectoralis major & minor muscles	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle	Sternocleidomastoid muscle, dorsal edge of the clavicle	Ventral limit of the vascular area	Major pectoral muscle	5 mm under skin surface	5 mm under skin surface
Dorsal	Cranially up to the thoraco-dorsal vessels, and more caudally up to an imaginary line between the anterior edge of the latissimus dorsi muscle and the intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of subclavian vein or to costae and intercostal muscles	Pleura	Pleura	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle
Medial	Level 2, the interpectoral level and the thoracic wall	Medial edge of minor pectoral muscle	Junction of subclavian and internal jugular veins –>level 4	Including the jugular vein without margin; excluding the thyroid gland and the common carotid artery	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Medial edge of minor pectoral muscle	Lateral to the medial perforating mammarian vessels; maximally to the edge of the sternal bone	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Lateral	Cranially up to an imaginary line between the major pectoral and deltoid muscles, and further caudal up to a line between the major pectoral and latissimus dorsi muscles	Lateral edge of minor pectoral muscle	Medial side of the minor pectoral muscle	Includes the anterior scalene muscles and connects to the medial border of CTVn_L3	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Lateral edge of minor pectoral muscle	Lateral breast fold; anterior to the lateral thoracic artery	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Usually anterior to the mid-axillary line

Figure 4 : Recommandations de l'ESTRO sur le contournage des volumes cibles lors de l'irradiation adjuvante.

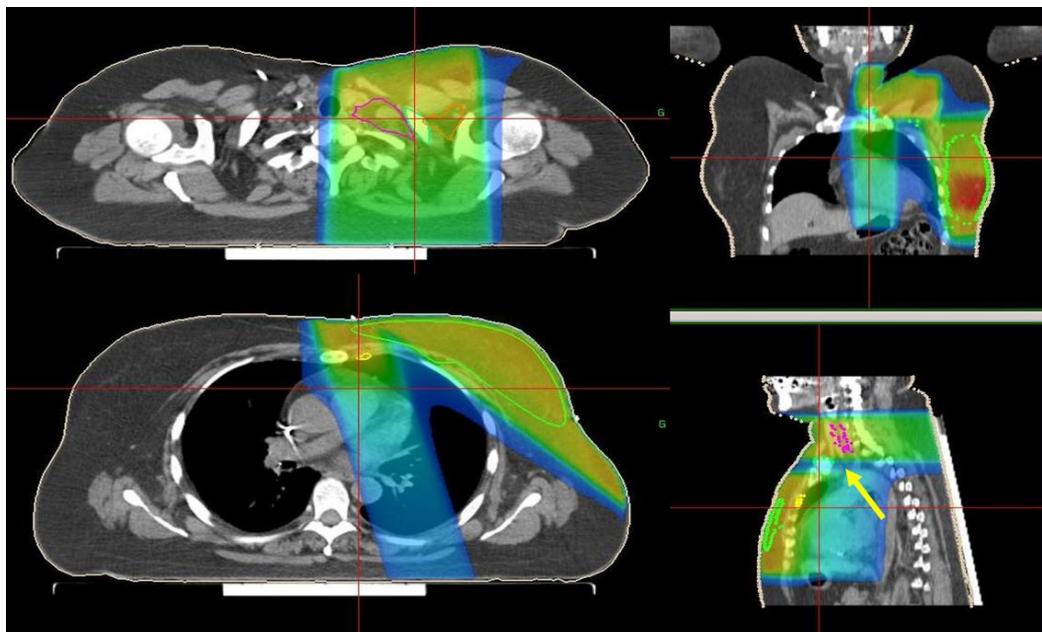


Figure 5 : Exemple de radiothérapie par technique de CMI directe.

	CMI+ (n=161)	CMI- (n=213)	p
Age	60 [23;85]	56 [24;87]	0,1
Comorbidités			
- Diabète	11 (7,2)	8 (3,8)	0,2
- HTA	46 (30,5)	57 (27,3)	0,5
- Cardiopathie	10 (6,6)	17 (8,1)	0,6
- Tabac	5 (3,3)	15 (7,2)	0,1
Traitement chirurgical			
- Mastectomie	24 (14,9)	46 (21,6)	0,4
- Tumorectomie	96 (59,6)	114 (53,5)	
- Zonectomie	36 (22,3)	42 (19,7)	
- Tumorectomie + Mastectomie	3 (1,9)	6 (2,8)	
- Zonectomie + Mastectomie	2 (1,2)	5 (2,4)	
Chirurgie ganglionnaire			
- Ganglion sentinelle	75 (46,6)	126 (59,2)	0,06
- Curage	75 (46,6)	73 (34,3)	
- Les 2	10 (6,2)	14 (6,6)	
Ménopausée	117 (73,1)	136 (63,8)	0,06
Type histologique			
- Carcinome canalaire infiltrant	127 (78,9)	163 (76,5)	0,9
- Carcinome lobulaire infiltrant	23 (14,3)	32 (15,0)	
- Les 2	2 (1,24)	5 (2,4)	
- Autre	9 (5,6)	13 (6,1)	
Côté			
- Droit	70 (43,5)	107 (50,2)	0,3
- Gauche	91 (56,5)	105 (49,3)	0,2
Grades			
- Grade 1	32 (20,0)	33 (15,6)	0,46
- Grade 2	90 (56,3)	118 (55,7)	
- Grade 3	38 (23,8)	60 (28,3)	
Emboles vasculaires positifs	23 (27,4)	36 (26,7)	0,1
Récepteurs hormonaux positifs	142 (88,2)	174 (81,7)	0,09
HER 2 3+	16 (9,94)	25 (11,74)	0,6
Taille			
- T1/T2	149 (92,5)	201 (94,4)	0,47
- T3/T4	12 (7,45)	12 (7,4)	
Type de radiothérapie			
- Paroi	28 (17,4)	58 (27,2)	0,03
- Sein	133 (82,6)	155 (72,8)	0,03
- Lit tumoral	132 (82,0)	151 (70,9)	0,01
- Sus et sous-claviculaire	12 (7,45)	15 (7,04)	0,9
- Axillaire	0	0	
Traitement systémique			
- Hormonothérapie	99 (61,5)	99 (46,5)	0,004
- Chimiothérapie	18 (11,2)	35 (16,4)	0,1
- Hormonothérapie + Chimiothérapie	40 (24,8)	77 (36,2)	0,02
- Anti-HER 2	11 (6,83)	24 (11,27)	0,1

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques des patientes de l'étude pour le sous-groupe pN0 (effectif total n=374). Données présentées sous forme de médiane [minimum-maximum] ou n (%).

	CMI+ (n=294)	CMI- (n=244)	p
Age	54 [27;84]	56 [28;88]	0,06
Comorbidités			
- Diabète	20 (5,6)	15 (8,23)	0,2
- HTA	68 (25,4)	59 (24,3)	0,8
- Cardiopathie	10 (3,7)	15 (6,2)	0,2
- Tabac	24 (8,9)	30 (12,4)	0,2
Traitement chirurgical			
- Mastectomie	82 (27,9)	85 (34,8)	0,005
- Tumorectomie	166 (56,5)	106 (43,4)	
- Zonectomie	18 (6,1)	33 (13,5)	
- Tumorectomie + Mastectomie	25 (8,5)	16 (6,6)	
- Zonectomie + Mastectomie	2 (0,7)	4 (1,6)	
Chirurgie ganglionnaire			
- Ganglion sentinelle	8 (2,7)	36 (14,8)	<0,0001
- Curage	152 (51,7)	119 (48,8)	
- Les 2	133 (45,2)	88 (36,1)	
- Pas d'exploration ganglionnaire	1 (0,3)	1 (0,4)	
Ménopausée	175 (59,5)	154 (63,1)	0,4
Type histologique			
- Carcinome canalaire infiltrant	252 (85,7)	195 (79,9)	0,008
- Carcinome lobulaire infiltrant	30 (10,2)	21 (8,6)	
- Les 2	3 (1,0)	3 (1,2)	
- Autre	9 (3,1)	25 (10,3)	
Côté			
- Droit	151 (51,4)	116 (47,5)	0,4
- Gauche	143 (48,6)	128 (52,5)	0,4
Grades			
- Grade 1	45 (15,9)	27 (11,1)	0,23
- Grade 2	150 (53,0)	130 (53,5)	
- Grade 3	89 (31,2)	86 (35,4)	
Emboles vasculaires positifs	116 (64,8)	109 (60,1)	0,04
Récepteurs hormonaux positifs	253 (86,1)	199 (81,6)	0,2
HER 2 3+	34 (11,6)	38 (15,6)	0,2
Taille			
- T1/T2	262 (89,7)	214 (87,7)	0,46
- T3/T4	30 (10,3)	30 (12,3)	
Type de radiothérapie			
- Paroi	114 (38,8)	105 (43,0)	0,3
- Sein	179 (60,9)	139 (57,0)	0,4
- Lit tumoral	179 (60,9)	137 (56,2)	0,3
- Sus et sous-claviculaire	287 (97,6)	232 (95,1)	0,1
- Axillaire	5 (1,7)	8 (3,3)	0,2
Traitement systémique			
- Hormonothérapie	60 (20,4)	51 (20,9)	0,9
- Chimiothérapie	40 (13,6)	42 (17,2)	0,2
- Hormonothérapie + Chimiothérapie	193 (65,6)	148 (60,7)	0,2
- Anti-HER 2	35 (11,9)	37 (15,2)	0,3

Tableau 1 bis. Caractéristiques épidémiologiques des patientes de l'étude pour le sous-groupe pNmic et pN1 (effectif total n=538). Données présentées sous forme de médiane [minimum-maximum] ou n (%).

	CMI+ (n=109)	CMI- (n=68)	p
Age	51 [23;79]	61,5 [30;84]	0,00001
Comorbidités			
- Diabète	4 (3,8)	8 (11,9)	0,1
- HTA	24 (23,1)	25 (37,3)	0,04
- Cardiopathie	3 (2,9)	7 (10,5)	0,04
- Tabac	11 (10,5)	7 (10,5)	0,7
Traitement chirurgical			
- Mastectomie	59 (54,1)	38 (55,9)	0,6
- Tumorectomie	36 (33,0)	18 (26,5)	
- Zonectomie	2 (1,8)	4 (5,9)	
- Tumorectomie + Mastectomie	8 (7,3)	5 (7,4)	
- Zonectomie + Mastectomie	4 (3,7)	3 (4,4)	
Chirurgie ganglionnaire			
- Ganglion sentinelle	0	0	0,1
- Curage	93 (85,3)	53 (77,9)	
- Les 2	16 (14,7)	13 (19,1)	
- Pas d'exploration ganglionnaire	0 (0,0)	2 (2,9)	
Ménopausée (n=570 vs 545)	52 (47,7)	48 (70,1)	0,003
Type histologique			
- Carcinome canalaire infiltrant	85 (78,7)	48 (70,1)	0,5
- Carcinome lobulaire infiltrant	13 (12,0)	12 (17,6)	
- Les 2	1 (0,9)	2 (2,9)	
- Autre	9 (8,3)	6 (8,8)	
Côté			
- Droit	53 (48,6)	26 (38,2)	0,2
- Gauche	56 (51,4)	42 (61,8)	0,2
Grades			
- Grade 1	8 (7,4)	2 (2,9)	0,03
- Grade 2	43 (39,8)	41 (60,3)	
- Grade 3	57 (52,8)	25 (36,8)	
Emboles vasculaires positifs	59 (79,7)	31 (67,4)	0,1
Récepteurs hormonaux positifs	83 (76,1)	59 (86,8)	0,08
HER 2 3+	19 (17,4)	11 (16,2)	0,8
Taille			
- T1/T2	80 (74,8)	54 (79,4)	0,48
- T3/T4	27 (25,2)	14 (20,6)	
Type de radiothérapie			
- Paroi	73 (67,0)	50 (73,5)	0,4
- Sein	36 (33,0)	18 (26,5)	0,4
- Lit tumoral	35 (32,1)	18 (26,5)	0,4
- Sus et sous-claviculaire	109 (100)	66 (97,1)	0,07
- Axillaire	12 (11,0)	10 (14,7)	0,5
Traitement systémique			
- Hormonothérapie	6 (5,5)	11 (16,2)	0,02
- Chimiothérapie	22 (20,18)	5 (7,35)	0,02
- Hormonothérapie + Chimiothérapie	79 (72,5)	49 (72,1)	1,0
- Anti-HER 2	17 (15,6)	10 (14,7)	0,9

Tableau 1 ter. Caractéristiques épidémiologiques des patientes de l'étude pour le sous-groupe pN2 (effectif total n=177). Données présentées sous forme de médiane [minimum-maximum] ou n (%).

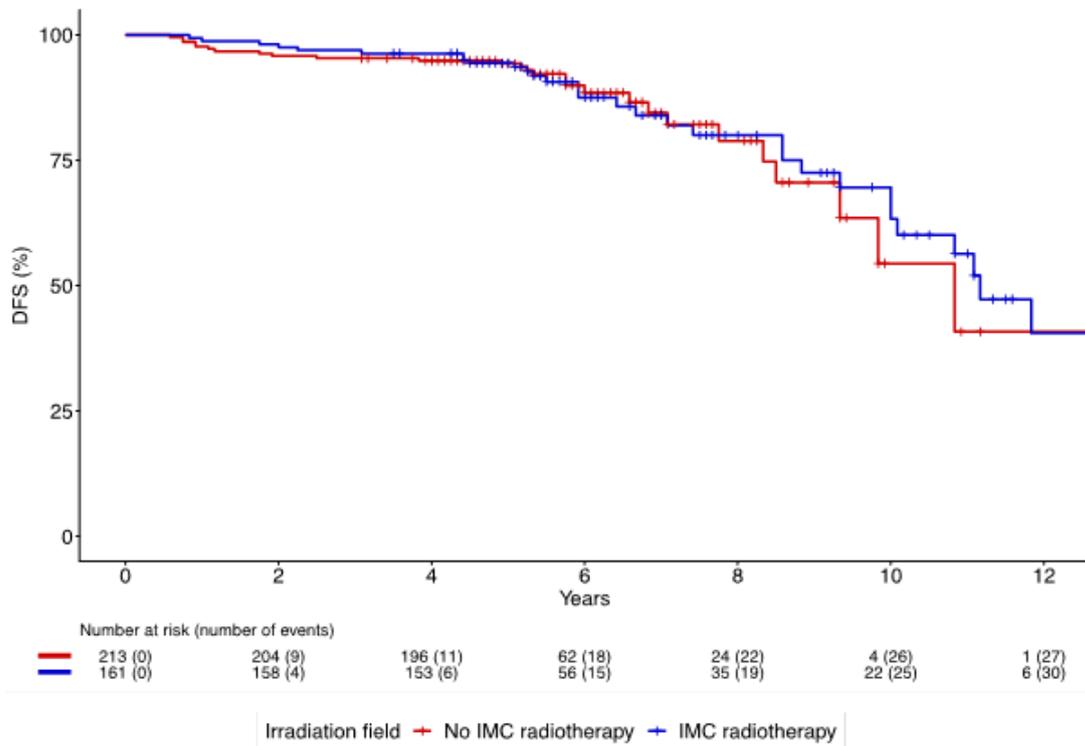


Figure 6. Survie sans maladie pour le sous-groupe pN0.

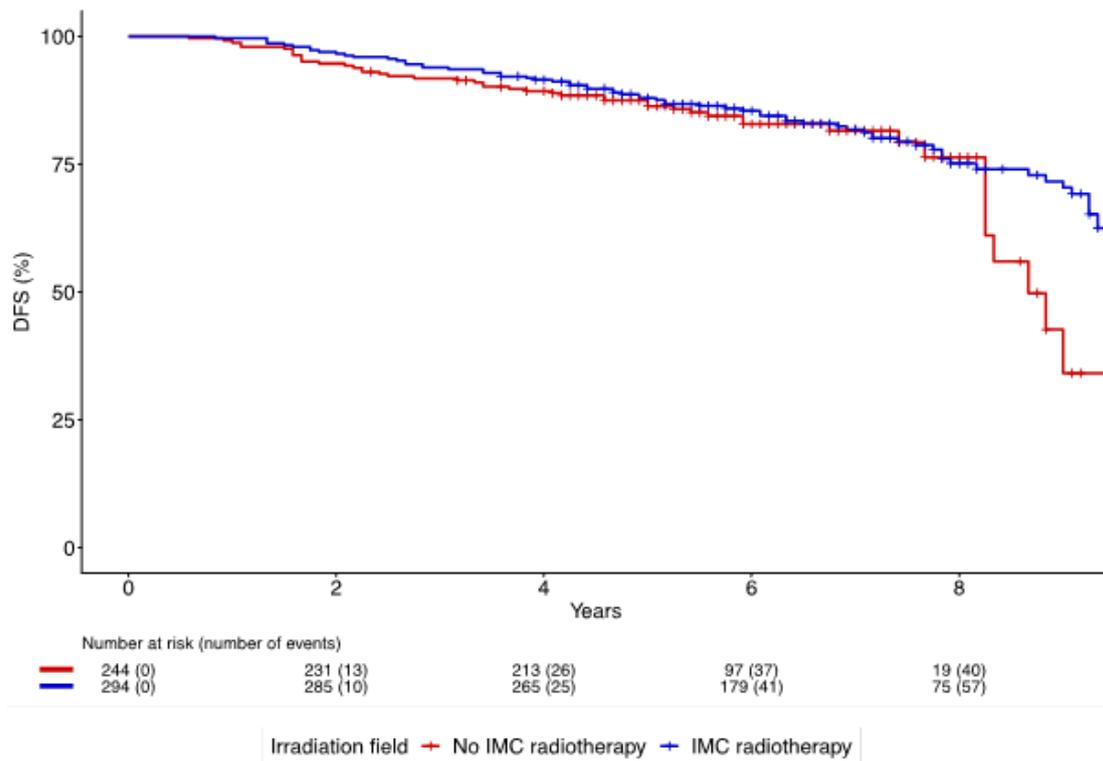


Figure 7. Survie sans maladie pour le sous-groupe pNmic + pN1.

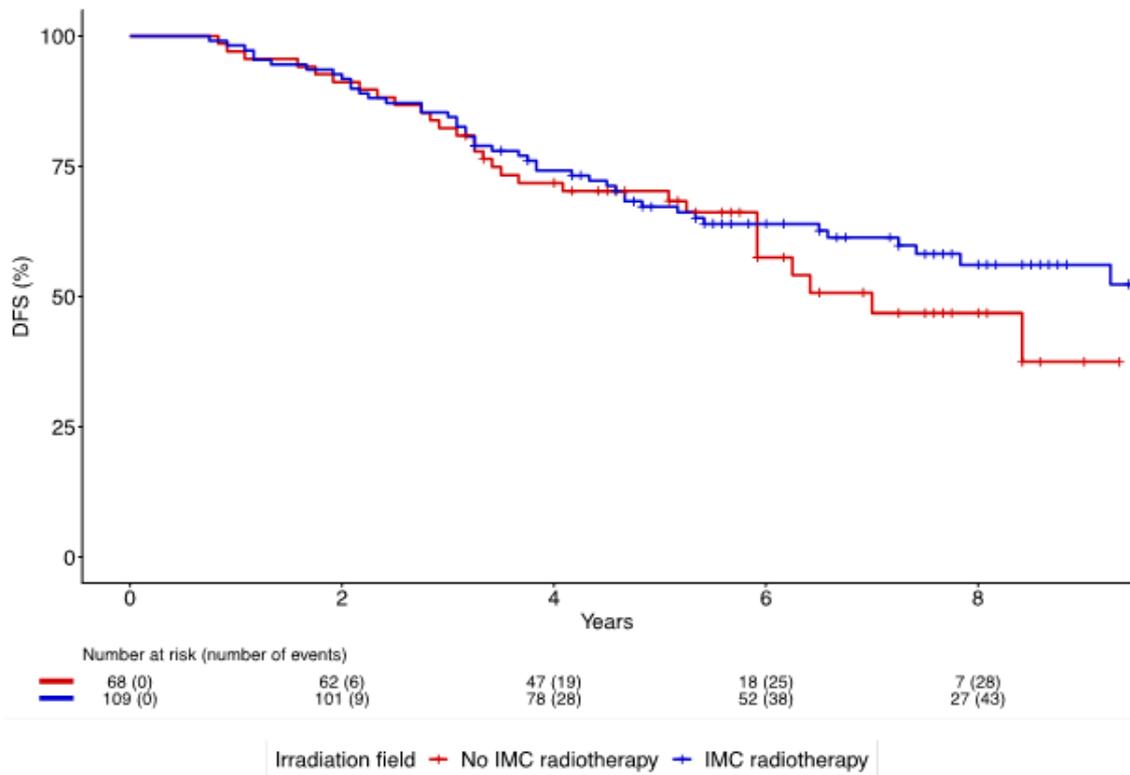


Figure 8. Survie sans maladie pour le sous-groupe pN2.

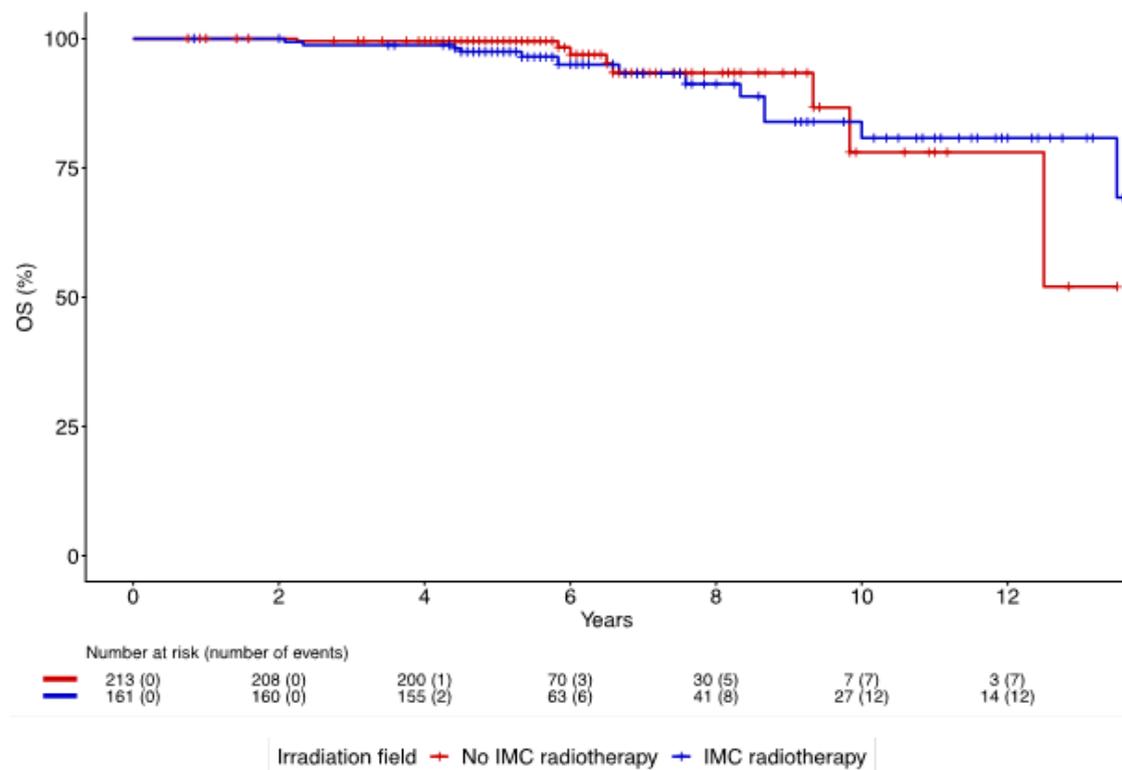


Figure 9. Survie globale pour le sous-groupe pN0.

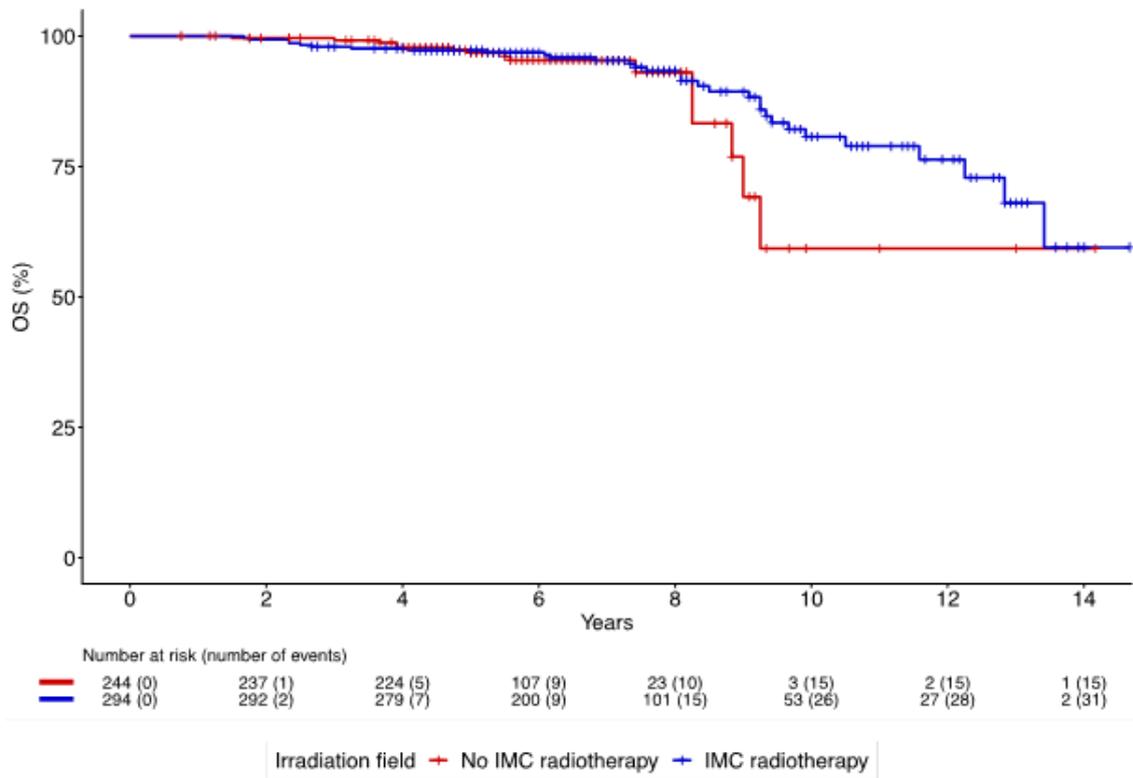


Figure 10. Survie globale pour le sous-groupe pNmic + pN1.

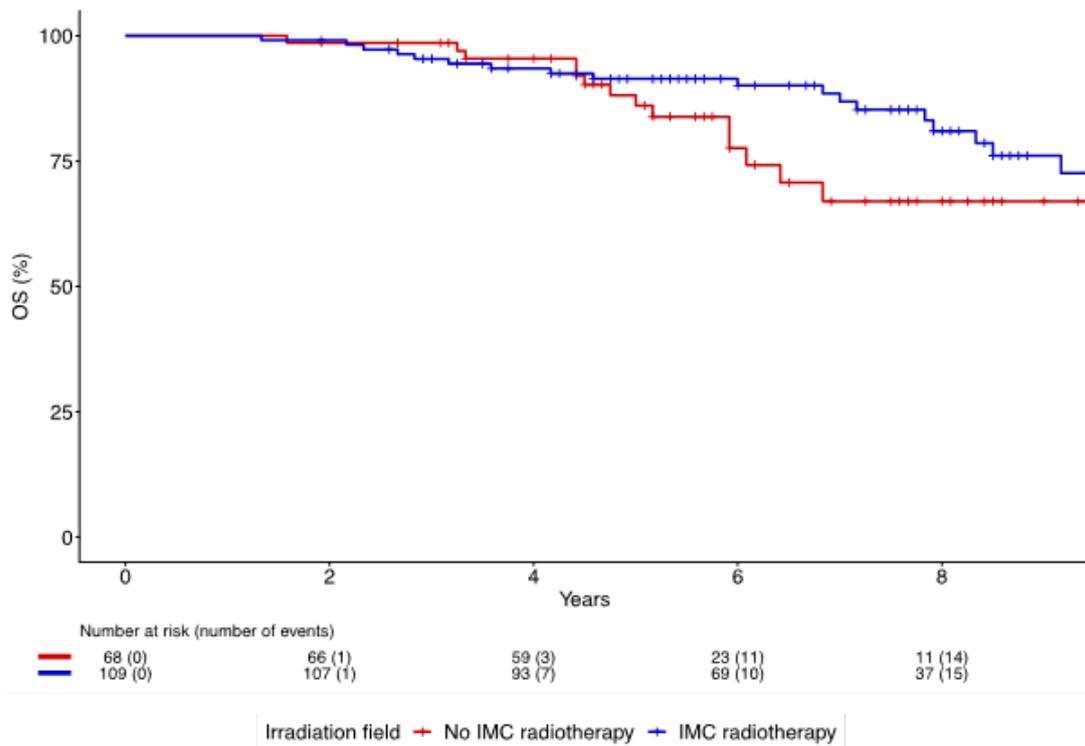


Figure 11. Survie globale pour le sous-groupe pN2.

Variables	pN0			pNmic+pN1			pN2		
	HR	95%IC	p	HR	95%IC	p	HR	95%IC	p
RT CMI versus pas de RT	0.928	0.538-1.600	0.800	0.745	0.506-1.100	0.100	0.812	0.506-1.300	0.400
Age < 50ans	1.110	0.614-2.010	0.700	1.360	0.950-1.950	0.090	1.400	0.887-2.200	0.100
Ménopause	1.160	0.661-2.050	0.600	0.803	0.563-1.150	0.200	0.870	0.550-1.370	0.500
CCI versus autres histologies	1.090	0.549-2.150	0.800	1.510	0.864-2.630	0.100	0.911	0.541-1.530	0.700
<u>Score SBR</u> SBR I vs SBR II & III	0.976	0.476-2.000	0.900	0.405	0.197-0.830	0.010	0.407	0.126-1.320	0.100
RH+	0.498	0.283-0.879	0.010	0.422	0.281-0.635	<0.001	0.789	0.453-1.380	0.400
HER2+++	1.320	0.663-2.640	0.400	1.370	0.857-2.150	0.200	0.548	0.272-1.100	0.090
Emboles vasculaires	1.620	0.693-3.770	0.300	2.090	1.270-3.450	0.003	1.550	0.777-3.090	0.200
<u>Taille</u> T1/T2 vs T3/T4	0.607	0.258-1.430	0.200	0.422	0.273-0.651	<0.001	0.427	0.262-0.695	<0.001
Curage ganglionnaire versus GS	1.450	0.867-2.430	0.200	1.820	0.668-4.960	0.200	0.859	0.119-6.200	0.900
Hormonothérapie adjuvante	0.603	0.358-1.020	0.060	0.972	0.611-1.540	0.900	1.120	0.513-2.450	0.800
Chimiothérapie adjuvante	2.020	1.130-3.590	0.020	2.100	1.380-3.200	<0.001	1.000	0.525-1.910	1.000

Tableau 2. Analyse univariée sur la survie sans maladie par sous-groupe. Les variables étaient intégrées dans le modèle multivarié quand $p < 0.15$.

Variables	pN0			pNmic+pN1			pN2		
	HR	95%IC	p	HR	95%IC	p	HR	95%IC	p
RT CMI versus pas de RT	1.280	0.514-3.190	0.600	0.695	0.357-1.350	0.300	0.508	0.251-1.030	0.050
Age < 50ans	1.100	0.397-3.060	0.900	0.907	0.493-1.670	0.800	1.010	0.516-1.980	1.000
Ménopause	1.410	0.513-3.870	0.500	1.050	0.579-1.890	0.900	1.110	0.570-2.170	0.800
CCI versus autres histologies	0.963	0.323-2.870	0.900	0.957	0.428-2.140	0.900	0.719	0.344-1.500	0.400
<u>Score SBR</u> SBR I vs SBR II & III	3.130	1.180-8.330	0.020	0.276	0.066-1.140	0.060	0.288	0.039-2.120	0.200
RH+	0.792	0.266-2.360	0.700	0.661	0.319-1.370	0.300	1.170	0.453-3.030	0.700
HER2+++	1.030	0.297-3.550	1.000	0.378	0.116-1.230	0.090	0.874	0.362-2.110	0.800
Emboles vasculaires	2.420	0.774-7.590	0.100	2.660	1.090-6.500	0.030	1.010	0.404-2.550	1.000
<u>Taille</u> T1/T2 vs T3/T4	0.416	0.120-1.440	0.200	0.666	0.309-1.430	0.300	0.401	0.202-0.799	0.007
Curage ganglionnaire versus GS	1.400	0.585-3.340	0.400	0.961	0.229-4.040	1.000	0.244	0.033-1.830	0.100
Hormonothérapie adjuvante	0.553	0.226-1.350	0.200	1.470	0.722-2.970	0.300	2.610	1.080-6.310	0.030
Chimiothérapie adjuvante	1.370	0.460-4.090	0.600	1.310	0.612-2.820	0.500	0.791	0.278-2.250	0.791

Tableau 3. Analyse univariée sur la survie globale par sous-groupe. Les variables étaient intégrées dans le modèle multivarié quand $p < 0.15$.

Variables	Multivariée		
	HR	95%IC	p
RT CMI versus pas de RT	0.955	0.549-1.660	0.900
RH+	0.706	0.113-4.410	0.700
Hormonothérapie adjuvante	0.770	0.411-1.440	0.400
Chimiothérapie adjuvante	1.219	0.193-7.700	0.800

Tableau 4. Analyse multivariée sur la survie sans maladie pour le sous-groupe pN0 après ajustement pour RH+, HT adjuvante et CT adjuvante.

Variables	Multivariée		
	HR	95%IC	p
RT CMI versus pas de RT	1.550	0.428-5.620	0.500
<u>Score SBR</u> SBR I vs SBR II & III	4.520	1.077-19.020	0.040
Emboles vasculaires	2.54	0.741-8.690	0.140

Tableau 5. Analyse multivariée sur la survie globale pour le sous-groupe pN0 après ajustement sur SBR I vs SBR II & III et EV.

Variables	Multivariée		
	HR	95%IC	p
RT CMI versus pas de RT	0.654	0.403-1.063	0.090
Age < 50ans	1.254	0.792-1.985	0.330
CCI	2.017	0.918-4.430	0.080
<u>Score SBR</u> SBR I vs SBR II & III	0.410	0.160-1.052	0.060
RH+	0.141	0.044-0.446	<0.001
Emboles vasculaires	1.667	0.986-2.819	0.060
<u>Taille</u> T1/T2 vs T3/T4	0.614	0.335-1.125	0.110
Chimiothérapie adjuvante	0.295	0.090-0.973	0.040

Tableau 6. Analyse multivariée sur la survie sans maladie pour le sous-groupe pN1 après ajustement sur âge < 50ans, CCI, SBR I vs II & III, RH+, EV, T1/T2 vs T3/T4 et CT adjuvante.

Variables	Multivariée		
	HR	95%IC	p
RT CMI versus pas de RT	0.369	0.160-0.851	0.020
<u>Score SBR</u> SBR I vs SBR II & III	0.706	0.157-3.178	0.180
HER2+++	<0.001	NA	0.120
Emboles vasculaires	2.120	0.785-5.707	0.040

Tableau 7. Analyse multivariée sur la survie globale pour le sous-groupe pN1 après ajustement sur SBR I vs SBR II & III, HER2+++ , EV.

Variables	Multivariée		
	HR	95%IC	p
RT CMI versus pas de RT	0.740	0.451-1.214	0.233
Age < 50ans	1.325	0.816-2.152	0.254
<u>Score SBR</u> SBR I vs SBR II & III	0.416	0.123-1.408	0.159
HER2+++	0.603	0.295-1.232	0.165
<u>Taille</u> T1/T2 vs T3/T4	0.492	0.296-0.818	0.006

Tableau 8. Analyse multivariée sur la survie sans maladie pour les pN2 après ajustement sur l'âge < 50ans, le score SBR I vs SBR II & III, HER2+++ et T1/T2 vs T3/T4.

Variables	Multivariée		
	HR	95%IC	p
RT CMI versus pas de RT	0.525	0.250-1.100	0.089
<u>Taille</u> T1/T2 vs T3/T4	2.718	0.345-5.500	0.005
Curage ganglionnaire versus GS	0.341	0.042-2.750	0.313
Hormonothérapie adjuvante	1.954	0.775-4.930	0.156

Tableau 9. Analyse multivariée en survie globale pour le sous-groupe pN2 après ajustement sur T1/T2 vs T3/T4, Curage ganglionnaire et HT adjuvante.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours, le**

THOMIN Astrid

47 pages – 9 tableaux – 11 figures

Résumé : Evaluation de l'intérêt de la radiothérapie de la chaîne mammaire interne dans le cancer du sein : une étude rétrospective observationnelle

Introduction : La radiothérapie de la chaîne mammaire interne (CMI) reste débattue en raison d'un risque accru de toxicité cardio-vasculaire, bien que les résultats de l'étude EORTC 22922 ont montré que la radiothérapie apporte un bénéfice de l'ordre de 3% en survie sans maladie. Au CHRU de Tours, nous avons cessé d'irradier systématiquement la CMI à partir de 2010, lorsque l'implémentation de l'irradiation conformationnelle 3D, nous a permis d'objectiver que cette irradiation, avec une balistique classique, délivrait souvent une dose moyenne cardiaque au-delà de 5 Gy, seuil du risque d'augmentation de la toxicité. L'objectif de notre étude rétrospective était d'évaluer l'impact de ce changement de pratiques sur la survie sans maladie (SSM), la survie globale (SG) et les complications.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique a été menée au CHRU de Tours sur les données de patientes traitées pour un cancer du sein entre le 01/01/2005 et le 31/12/2015 qui avaient une indication d'irradiation de la CMI selon les référentiels en vigueur. Elles ont été réparties en 3 sous-groupes selon le statut ganglionnaire. Chacun des sous-groupes a ensuite été analysé en fonction de l'irradiation ou non de la CMI. Le critère d'évaluation principal était la SSM. Les critères secondaires étaient la SG et la toxicité cardio-vasculaire.

Résultats : 1116 patientes ont été incluses dans l'étude : 374 avaient une tumeur interne ou centrale pN0 (161 dans le groupe CMI+, 213 dans le groupe CMI-), 538 avaient une tumeur pNmic ou pN1 (294 dans le groupe CMI+ et 244 dans le groupe CMI-) et 177 avaient une tumeur pN2 (109 dans le groupe CMI+ et 68 dans le groupe CMI-). Dans le sous-groupe pN0, aucune différence significative n'a été mise en évidence considérant tous les critères d'évaluation. Concernant les patientes pNmic ou pN1, il n'y avait pas de bénéfice en SSM avec un HR=0.717 (IC95[0.441 ;1.166] p=0.180). En revanche, pour la survie globale, après ajustement, l'irradiation de la CMI est apparue comme le facteur indépendant le plus significatif avec un HR=0.364 (IC95[0.151 ;0.876] p=0.020). Enfin, pour le sous-groupe pN2, aucune différence significative en faveur de la radiothérapie de la CMI n'a été établie en termes de SSM et de SG, même si l'on note une tendance en SG (HR=0.525 (IC95[0.250 ;1.100] p=0.089). Dans aucun des 3 groupes la toxicité cardiovasculaire n'a été augmentée en lien avec l'irradiation de la CMI.

Conclusion : Dans cette étude rétrospective, nous n'avons pas mis en évidence de bénéfice à irradier la CMI quelque soit le statut ganglionnaire en terme de SSM. Cependant, l'irradiation de ce volume ganglionnaire pourrait influencer la SG, chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire.

Mots-clés : radiothérapie, chaîne mammaire interne, cancer du sein

Jury :

Président du jury : Professeur Gilles Calais
Directrice de thèse : *Professeur Isabelle Barillot*
 Membres du jury : Professeur Lobna Ouldamer
 Docteur Hélène Végas
 Date de soutenance : 14 Octobre 2020