



HAL
open science

Intérêt de la radiothérapie régionale ganglionnaire dans le traitement du cancer du sein pN0, pN1

Marie-Aimée Acquaviva

► **To cite this version:**

Marie-Aimée Acquaviva. Intérêt de la radiothérapie régionale ganglionnaire dans le traitement du cancer du sein pN0, pN1. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01907638

HAL Id: dumas-01907638

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01907638>

Submitted on 29 Oct 2018

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

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

**Intérêt de la radiothérapie régionale ganglionnaire dans le traitement
du cancer du sein pN0, pN1.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 2 Novembre 2017

Par Madame Marie-Aimée ACQUAVIVA

Née le 4 août 1989 à Haguenau (67)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE RADIOTHÉRAPIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur COWEN Didier	Président
Monsieur le Professeur HOUVENAEGHEL Gilles	Assesseur
Monsieur le Professeur GONCALVES Anthony	Assesseur
Madame le Docteur TALLET Agnès	Directeur

**Intérêt de la radiothérapie régionale ganglionnaire dans le traitement
du cancer du sein pN0, pN1.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 2 Novembre 2017

Par Madame Marie-Aimée ACQUAVIVA

Née le 4 août 1989 à Haguenau (67)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE RADIOTHÉRAPIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur COWEN Didier	Président
Monsieur le Professeur HOUVENAEGHEL Gilles	Assesseur
Monsieur le Professeur GONCALVES Anthony	Assesseur
Madame le Docteur TALLET Agnès	Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

MM FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean

PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-
Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikaël	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)
VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH)
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
FRERE Corinne (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

EBBO Mikael (MCU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

CARRON Romain (MCU PH)
GAILLON Thomas (MCU PH)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Didier Cowen,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre accueil lors de mon premier semestre d'internat dans votre service et les suivants, vos enseignements, et votre confiance. Veuillez recevoir l'expression de mon estime et de mon respect.

A Madame le Docteur Agnès Tallet,

Pour votre participation en tant que directrice de thèse. Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre soutien tout au long de mon parcours. Merci pour l'opportunité que vous m'offrez en me proposant un poste dans votre service. J'admire votre dévouement à la médecine vos connaissances et votre rigueur qui font de vous un exemple à suivre. Soyez assurée de ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Gilles Houveneaghel,

Merci pour votre participation à mon jury de thèse. Merci pour vos connaissances, pour votre investissement dans ce travail, et vos conseils avisés. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon respect.

A Monsieur le Professeur Anthony Goncalves,

Je suis sincèrement honorée de votre participation à ce jury de thèse et vous en remercie. Merci pour votre disponibilité et votre sympathie. Soyez assuré de ma reconnaissance et mon profond respect.

Ringraziamenti

à **babbu, à mamma**: Vi tengu cari più chè più.

Vi ringraziu d'avè mi sempre fattu cunfidenza senza mai mette mi nisuna pressione.

Ringraziu à mamma d'esse sempre vinuta à ognunu di i mo esami per sustene mi, ascoltà incù grande pacienza i mo dubiti, e mo incertezze ò ancu e mo parecchje prisintazione d'articuli medicali... sempre incù parolle chi solu e mamme ponu dì.

Ringraziu à babbu d'esse sempre statu à fianc'à mè tuttu u tempu di sti longhi studii... d'avè sappiutu trasmette mi i valori di tuleranza, di generosità è a fede.

Ciò ch'impreme u più per mè hè di rende vi fieri è felici.

Sperendu chì mai ùn sarete dilusi, a vostra principessa, a vostra Riri.

à **Céline**, a mo surella a più grande. 9 anni ci siparanu ma...

à i nostri scambii vivi, à i nostri dibattiti, à e to 100 000 idee (scambiente?) à tempu, ti ringraziu!

à **Elodie è Jean Paul**, à a to prutezzione, d'esse cusì famiglia... à e to trè meraviglie: **Marc'Andria, Chjara Stella è Anna Dea**, ti ringraziu.

M'ai permessu d'esse a più felice di e zie duttore!

à **u mo fratellu Pierre Francois** chi tengu tantu caru, à i nostr'azzuffi zitellini, à e nostre cassette sott'à i scagni, à a nostra vita di studenti in seme per a mo P1 à l'hotel HR in Corti, ti ringraziu... à a to famigliuccia, **Marie Do è Petru Ghjuvan**. Pf è Marie Do, incù sta tesa ci sò dinò i viaghji più spessu in Aiacciu, tenitevi pronti per e ghjustre inter-couples torna più numerose!

à **Jerome**, u mo cumpagnu, u mo amicu intimu, u mo cunfidente, u mo prumessu.

à a to pacienza tamanta, à u to sustegnu d'ogni ghjornu, à i to cunsiglii preziosi, à a to logica fidata, à u to amore infinitu, ti ringraziu.

Malgratu a difficoltà di a distanza, m'ai sempre fatta andà in avanzu per fà ciò ch'avia sceltu (eppò ùn aghju sceltu a specialità a più corta...)

M'ai permessu d'avanzà, ai schjaritu u mio caminu. Nisunu ùn avaria pussutu fà megliu chè tè è per tuttu ciò chè tu sì ti ringraziu.

Si un anghjulu, u mo anghjulu. Ti tengu carissimu è ancu di più.

à **i to parenti, à i to anziani è e to surelle**.

A Stella-Maria a mo cugina pè a traduzioni

à **tutti quelli chi si nè sò andati troppu in furia**.

A Elise, sans qui cet internat n'aurait pas été le même !

A nos choix ensemble, à nos débriefs de nos journées, à nos anecdotes (précieusement répertoriées), à nos conversations sérieuses et moins sérieuses, à nos soirées à 2, nos soirées cinéma, ou jeux en tout genre.

Il est rare de trouver une personne à qui on peut tout dire. Merci pour ton amitié et ta confiance boubou.

A Lucie, à notre amitié née pendant les ECN (comme quoi...) Le genre d'amitié sincère et profonde que l'on souhaite conserver toute une vie... Merci d'avoir été là durant tout cet internat. Nous passons nos thèses à quelques jours d'intervalle, une autre page de notre courte vie se tourne mais encore de belles aventures s'offrent à nous...

A la team Corse : Alice, Aurélie, Aurélien, Jean-Patrick, Loris, Mathieu, Paul, Seb.

A Seb, toujours présent depuis...le lycée Fesch ? P1, externat, internat... toujours à côté (à part l'année durant laquelle tu m'as abandonné pour aller à Nord...) pas toujours concentré...

Rares sont les personnes aussi gentilles et sur lesquelles on peut compter tous les jours. Merci pour tout ; Je te laisse 2 ans sur Carnoux et après tu rentres en Corse, faut pas déconner !!

A Aurélie, ma psychiatre préférée.

A Alice, pour toutes ces années passées ensemble, une vraie amitié...sereine et pérenne.

A Paul et sa force tranquille.

A Jean-Patrick, le gastro entérologue - cardiologue de l'équipe, et ça c'est rare !

A Nath et Béa, deux belles rencontres de l'IPC !

Nath, une vivacité d'esprit, un pouvoir décisionnel, un cœur énorme.

En somme, une fille géniale et une amie en or. Merci pour ton investissement sans faille.

Béa, A nos débats enflammés sur le plus beau des villages : Lozzi/ Ghisoni...

Tu es la pro des mammos, je ne désespère pas de travailler un jour avec toi sur la plus belle des îles, la nôtre... (on sera d'accord sur ce point là !).

A Clothilde, à notre côté gauche de l'amphi, le meilleur !

A Oona, à nos 6 mois de radiothérapie ensemble, à notre future collaboration au sein de l'institut et à nos évènements hors médecine !

A Myriam, une zenitude à toute épreuve. Merci pour mes 6 premiers mois d'oncologie médicale en OM3 !

A mes amies du lycée : Clémence, Pauline, Anne-Sophie.

A mes co internes de radiothérapie : Alban, Bertrand, Isa, Marie, Morgane, Rémi, Wassim, Laure et Amir.

Isa j'aurai aimé partager cette nouvelle aventure de l'assistantat avec toi... garde ton téléphone toujours près de toi ! il risque de sonner pas mal... merci pour cet internat, nos interrogations communes, notre presque thèse ensemble.

Morgane, Marie, deux filles top tout simplement. Ravie d'avoir pu partager des moments de vie avec vous.

A mes co internes de spécialité : Emeline, Marie, Marjorie, Brice, Maeva, Arnaud, Axel, Rakan... et tous les autres.

Ou autre spécialité : Caroline Rambeaud, Marine Landon, Marie Vermalle.

A Thomas Dubergé, Cécile Cauvin, Aurélie Baret, Marguerite Tyran, Benoît Calderon : les différents assistants au cours de mon internat qui m'ont appris les bases de la radiothérapie.

A Marguerite plus particulièrement, pour avoir vécu avec toi un des plus beaux moments de la vie d'une femme... merci pour ta gentillesse.

A Tovo sans qui mes 6 premiers mois d'internat auraient été plus compliqués !

Au service de radiothérapie de la Timone/Nord, qui m'a accueilli lors de mon tout premier semestre d'internat !

Aux secrétaires, agents d'accueil, brancardiers, manipulateurs radio, physiciens, dosimétristes, infirmières élèves DQPRM...

Merci pour votre accueil, pour nos échanges et le travail effectué tous ensemble !

Aux médecins du service : Pr Cowen, Xavier Muracciole, Laetitia Padovani, Delphine Badinand, Audrey Zaccarioto, Stéphanie Wong.

A Xavier Muracciole, merci pour votre investissement, votre envie de transmettre et votre vision des choses qui pousse sans cesse à réfléchir au-delà des standards...

A Laetitia Padovani, merci pour ta gentillesse, pour tes consultations où l'humain reste la priorité, pour ta patience. J'ai toujours beaucoup aimé travailler auprès de toi.

Au service radiothérapie de l'IPC dans lequel je vais bientôt faire mes premiers vrais pas ...

Aux agents d'accueil, aux secrétaires, aux manipulateurs radio, aux physiciens, dosimétristes, techniciens... Merci pour votre accueil, pour le travail réalisé ensemble aux différents postes, pour nos échanges professionnels et moins professionnels !

Merci à l'équipe médicale : Agnès Tallet, Naji Salem, Laurence Moureau, Laurence Gonzague, Leonel Varella Cagetti, Veronique Favrel, Bertrand Farnault.

A Laurence Gonzague, merci pour votre implication auprès de nous, votre souci de transmission et du travail bien fait, pour vos connaissances, pour nos conversations...Un réel plaisir de travailler avec vous.

A Laurence Moureau, merci pour ton énergie et ta bonne humeur, pour nos échanges professionnels et moins professionnels... pour tes 1000 sims du vendredi matin.

A Naji Salem, pour votre sérénité.

Aux services d'oncologie médicale 3 et 2 dans lesquels j'ai appris à gérer les complications en tout genre des chimiothérapies, des maladies...

Aux AS, aux infirmier(e)s aux secrétaires aux agents.

Merci aux équipes médicales : **Dr Rousseau, Dr Cécile Braticevic, Dr Anne Madroczyk, Dr Renaud Sabatier, Dr Delphine Perrot.**

Au service de radiothérapie de l'institut Sainte Catherine, Avignon, à l'ensemble du personnel paramédical : aux assistantes Corinne, Delphine, Nathalie, Myriam, Julie, Hélène, Yasmina Christiane, merci pour votre gentillesse et votre efficacité à toute épreuve !

Aux manipulateurs, dosimétristes, physiciens : une vraie équipe pleine de bonne humeur et bonnes intentions, un plaisir de travailler à vos côtés.

A l'équipe médical : Merci aux **Dr Marc Alfonsi, Dr Bruno Chauvet, Dr Antoine Arnaud, Dr Lysian Cartier, Dr Alice Mege, Dr Gaëtan De Rauglaudre, Dr Nicolas Pourel** pour toutes les connaissances qu'ils m'ont transmises. **A Marc**, dont j'admire le calme et son approche de la médecine et de la radiothérapie et notre amour en commun de l'île de beauté !

A Antoine, Alice et Lysian, merci pour votre disponibilité, vos consultations et votre implication.

Au service d'HDJ d'oncologie médicale de l'hôpital de Castelluccio dans lequel j'ai passé 6 super mois ! Aux secrétaires (Cathy, Karine...), aux infirmières (Célia, Laetitia X2, Charline, Emilie...) aux AS.

A Pascale Revole, Pascal Bourlet, Jean François Moulin. Vous m'avez beaucoup apporté et je vous en remercie. Ces 6 mois ont été riches en savoir, en interactions humaines et en partage.

A Céline Lantieri, merci pour votre patience, pour votre confiance. Je suis très heureuse de venir travailler dans votre service.

A l'ensemble des soignants,
Aux patients,
A ma famille et amis,

Je dédie cette thèse.



Dio vi salvi, Regina

Dio vi salvi Regina
E Madre Universale
Per cui favor si sale
Al Paradiso.

Voi siete gioia e riso
Di tutti i sconsolati,
Di tutti i tribolati,
Unica speme.

A voi sospira e geme
Il nostro afflitto cuore,
In un mar di dolore
E d'amarezza

Maria, mar di dolcezza
I vostri occhi pietosi,
Materni ed amorosi
A noi volgete.

Noi miseri accogliete
Nel vostro santo Velo
Il vostro Figlio in Cielo
A noi mostrate.

Gradite ed ascoltate,
O Vergine Maria,
Dolce, clemente e pia,
Gli affetti nostri.

Voi dei nemici nostri
A noi date vittoria ;
E poi l'Eterna gloria
In Paradiso.

« L'absurde absolu pour un humain, c'est de se trouver vivant sans raison de vivre »

« On n'est jamais heureux que dans le bonheur qu'on donne. Donner, c'est recevoir. »

« La responsabilité de chacun implique deux actes : vouloir savoir et oser dire. »

« Aimer, c'est ma joie dans ta joie, ta joie dans ma joie, et nous ensemble au service de la joie de tous. »

Abbé Pierre (1912-2007)

« A Castellucciu, nous finirons à Castellucciu

Nous finirons là-bas, là-bas

A Castellucciu, nous finirons à Castellucciu

Etienne ! Etienne ! Tiens-toi bien. »

Antoine Bastelica
Musique : Tao By 1998

Table des matières

Introduction	2
Matériel et méthode	4
Population	4
Analyses statistiques	5
Résultats	6
Données descriptives	6
Facteurs associés à la réalisation d'une irradiation régionale ganglionnaire adjuvante	7
Survie globale	8
Survie sans récurrence métastatique	9
Impact des sous type tumoraux sur la SG en cas de macro métastase ganglionnaire axillaire	10
Discussion	11
Conclusion	18
Figures et tables	19
Bibliographie	39

Introduction

La radiothérapie (RT) est un élément essentiel dans la prise en charge du cancer du sein. Historiquement, les patientes atteintes d'un cancer du sein étaient traitées par mastectomie totale (MT), cette chirurgie étant radicale, terriblement mutilante. Les techniques chirurgicales se sont modifiées au fil des siècles et des années notamment avec l'arrivée de la chirurgie conservatrice pour les tumeurs de petite taille. En 1985, Fisher et al montrait qu'une chirurgie conservatrice associée à une RT adjuvante était équivalente à la MT en termes de survie globale (SG) et survie sans récurrence (SSR) (1). Ce postulat signait l'avènement de la chirurgie conservatrice mais aussi de la RT adjuvante ; en effet, la RT permet une réduction d'environ 70% du taux de récurrence locale (RL), comme il est démontré dans plusieurs études (2). Les méta-analyses de l'EBCTCG de 2005 et 2011 confirment ces données mettant en évidence la diminution notable du risque de RL et l'amélioration de la SG avec la réalisation de la RT chez les patientes traitées par chirurgie conservatrice ou par MT en cas de cancer du sein localement avancé (3,4).

Cependant, la place de la radiothérapie régionale ganglionnaire (RNI) reste, elle, mal définie. Le drainage de la glande mammaire est tributaire de trois régions ganglionnaires lymphatiques : la voie de drainage principale soit l'aire axillaire et les voies de drainage accessoires l'aire sus et sous claviculaire (SC) et la chaîne mammaire interne (CMI). L'aire axillaire est explorée chirurgicalement par la réalisation du ganglion sentinelle (GS) et/ou du curage axillaire (CA) contrairement aux aires SC et CMI. Or, ces aires accessoires peuvent être considérées comme un sanctuaire tumoral à l'origine d'une dissémination secondaire à distance, si l'on considère la théorie d'Halsted (5). Nous n'excluons pas cependant l'hypothèse systémique de Fisher ou diffusion hématogène (6), ces deux théories étant probablement intriquées. Partant de ce constat, les objectifs d'un traitement régional sont de stériliser une potentielle atteinte micro-métastatique dans les ganglions, supposé réduire ainsi le taux de récurrence locorégionale et métastatique à distance et d'apporter un bénéfice en SG.

Le potentiel bénéfique de la RNI doit être mis en balance avec les risques engendrés par celui-ci. En effet, le risque est d'induire une toxicité pouvant augmenter la morbi-mortalité ou diminuer la qualité de vie des patientes.

Les données de la littérature suggèrent le bénéfice de la RNI chez les patientes présentant un cancer du sein classé à haut risque (stade III) quel que soit le type de geste chirurgical (MT ou chirurgie conservatrice). Une méta-analyse de l'EBCTCG de 2014 a montré une diminution significative de la RL et de la mortalité par cancer du sein après radiothérapie post mastectomie (PMRT) chez des patientes ayant de 1 à 3 ganglions envahis (pN1a), les patientes ayant toutes reçu une RNI, ce qui ne permet donc pas d'attribuer à la RNI le bénéfice du traitement par RT adjuvante (7).

Plusieurs questions restent en suspens : quel est l'impact de la RNI chez les patientes pN1a traitées par chirurgie conservatrice ? ; la récurrence locorégionale (et/ou à distance) ne dépend-t-elle que du statut ganglionnaire axillaire ou la présence d'autres facteurs de risque chez des patientes sans envahissement ganglionnaire (pN0) peut-elle justifier d'une RNI ?

Deux grands essais ont directement posé la question de l'impact de la RNI chez des patientes avec envahissement ganglionnaire limité : l'essai de l'institut national du cancer du Canada MA.20 et l'essai de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer EORTC (8,9). Ces essais ont inclus les patientes \geq pN1a mais également les patientes pN0 présentant des facteurs de risque de récurrence tels que le grade, les récepteurs hormonaux (RH), les embolus, la taille, ou encore le quadrant tumoral.

Les résultats de ces essais randomisés et d'une méta-analyse sont tous concordants sur l'impact de RNI sur le contrôle locorégional, la SSR et surtout sur la survie sans récurrence métastatique (SSRM), témoignant de l'importance de stériliser la maladie micro métastatique pour réduire le risque à distance. La méta-analyse montre une amélioration faible mais significative de la SG à 10 ans chez les patientes recevant une RNI (10).

L'objectif principal de ce travail a été ainsi d'étudier à travers une large cohorte multicentrique l'effet sur la SG et SSRM de la RNI chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localisé non métastatique pN0, pN1a traitées par chirurgie conservatrice ou mastectomie. L'objectif secondaire a été d'étudier l'effet de la RNI chez les patientes correspondant aux critères retenus dans les essais de Whelan et al et Poortmans et al.

Matériel et méthode

Population :

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique dans 17 établissements français. Toutes les patientes traitées pour un cancer du sein entre janvier 1999 et décembre 2012 ont été identifiées et leurs données médicales ont été analysées.

Pour participer à cette étude, les patientes devaient satisfaire aux conditions suivantes : être âgées de 18 ans au moins, avoir un diagnostic histologique de carcinome infiltrant, traité initialement sous la forme d'une chirurgie conservatrice ou d'une MT avec évaluation du statut ganglionnaire axillaire par prélèvement du ganglion sentinelle (GS) et/ou curage axillaire (CA), permettant de sélectionner les tumeurs pN0 à pN1a (pas d'atteinte ganglionnaire ou atteinte macroscopique de 3 ganglions au maximum). Les patientes ne devaient pas avoir de métastases, et devaient avoir reçu une radiothérapie adjuvante, les volumes de la radiothérapie étant renseignés (Sein / paroi / aires ganglionnaires SC et CMI).

Etaient exclues les patientes présentant un cancer du sein pT4, inflammatoire, ou traitées par chimiothérapie néoadjuvante, ou avec atteinte ganglionnaire pN_≥2.

Les données suivantes étaient collectées : caractéristiques des patientes (âge au moment de la prise en charge du cancer du sein et données d'évolution de la maladie : récurrence locale, axillaire, métastatique, date de décès) ; caractéristiques tumorales (taille et type histologique, stade clinique, localisation de la tumeur dans le sein, statut des récepteurs hormonaux (œstrogène :RO / progestérone :RP), statut HER2, présence ou pas d'embolies vasculaires péri-tumorales (EPVT), grade SBR, type de chirurgie (Chirurgie conservatrice / MT), mode d'évaluation ganglionnaire, statut ganglionnaire et administration ou pas de traitements adjuvants systémiques (chimiothérapie et/ou hormonothérapie (HT) et/ou trastuzumab).

Nous avons défini 4 groupes de patientes, sélectionnées selon leur statut ganglionnaire : patientes sans atteinte ganglionnaire [pN0], patientes avec atteinte ganglionnaire très limitée, sous la forme de cellules isolées [\leq 0,2 mm, pN0(i+)], patientes avec atteinte ganglionnaire sous la forme de micrométastases (taille des micrométastases >0,2mm

et ≤ 2 mm : pN1mi), patientes avec atteinte ganglionnaire sous la forme de macrométastases (> 2 mm, pN1a) divisé en 1 macrométastase et >1 macrométastase.

L'expression des récepteurs hormonaux (RO/RP) était considérée positive s'ils étaient exprimés par au moins 10% de l'échantillon. Le statut HER2 était déterminé selon les recommandations Françaises par immuno-histochimie +/- hybridation de fluorescence in situ. Les sous-types tumoraux étaient renseignés et classés comme suit : triple négatif (Her2-, RH-), Her2 positif (non luminal, Her2+), luminal A (RH+, Her2-, grade 1 ou 2), luminal B Her2 négatif (RH+, Her2-, Grade 3), luminal B Her2 positif (RH+, Her2+, tous grades).

L'hormonothérapie et le traitement anti Her2 (trastuzumab) étaient prescrits en cas de récepteurs hormonaux positifs et statut Her2 positif respectivement.

Cependant, le statut Her2 n'a pu être déterminé pour toutes les patientes. En effet ce paramètre n'était pas étudié systématiquement au début de la période analysée.

Analyses statistiques :

Nous avons utilisé des analyses statistiques standards pour décrire les caractéristiques des patientes et de leur tumeur : moyenne, médiane, variance, écart type, intervalle de confiance à 95% pour la moyenne.

La comparaison des données globales a été faite par le test du khi2 avec un seuil de significativité du p fixé à 0,05.

La corrélation entre la réalisation de la RNI et les différents facteurs a été étudiée par un modèle de régression logistique binaire.

Les SG et la SSRM ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec le Log-Rank test.

L'impact de la RNI sur la SG et la SRRM a été étudié par le modèle de régression de Cox ajusté sur les récepteurs hormonaux et les sous types tumoraux. Les facteurs significativement corrélés à la réalisation de la RNI ont été introduits dans le modèle, de même que les facteurs significatifs en analyse univariée sur la survie. Le seuil de significativité était fixé comme suit : Hazard Ratio (HR) différent de 1 avec un intervalle de confiance à 95% excluant 1 et une valeur du p inférieure à 0,05.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS16.0.

Résultats

Données descriptives :

Dix-sept centres ont participé à l'étude et nous avons sélectionné 18038 patientes traitées pour un cancer du sein entre 1999 et 2012 dont 59,1% soit 10658 patientes ont été prises en charge après 2003. Les caractéristiques de la population globale sont rapportées dans le **tableau 1**. La grande majorité des patientes étaient traitées de façon conservatrice, avec CA dans la moitié des cas. 7053 patientes (39,1%) étaient dans le groupe ayant bénéficié d'une RNI, et 10985 (60,9%) dans le groupe sans RNI, ce dernier étant majoritairement représenté par des patientes sans envahissement ganglionnaire (88%). Les types histologiques les plus fréquents étaient le carcinome canalaire et le carcinome lobulaire (77,4% et 13,9% respectivement dans la population globale, avec des pourcentages similaires dans les deux groupes). Les $\frac{3}{4}$ des tumeurs étaient des stades précoces (\leq pT1N1mi), de type luminal A, et près d'un quart localisé dans les quadrants internes. Plus de 80% des tumeurs exprimaient les RH, la plupart (88%) ayant reçu une HT adjuvante. Une surexpression de la protéine HER2 a été notée chez 6.6% des patientes, 60% ayant reçu un traitement adjuvant par trastuzumab. Enfin 40% des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante.

Au total, 13392 (74,2%) patientes ont eu un GS dont 8551 sans CA associé (63,9%) et 4841 avec CA (36,1%). Le taux d'atteinte ganglionnaire était réparti de la manière suivante dans la population globale : pN0 : 12528 (67,9%) pN0i+ : 528 (2,9%) pN1mi : 1166 (6,5%) pN1a : 4093 (22,7%).

Les caractéristiques des patientes en fonction de leur statut ganglionnaire sont décrites dans les **tableaux 2, 3 et 4**. De façon non surprenante, ces caractéristiques font apparaître que, plus l'atteinte ganglionnaire est importante, plus les patientes sont susceptibles de présenter des EPVT dans l'échantillon tumoral (pN0-0i+ : 17%, pN1mi : 30%, pN1a : 50%) et une tumeur de grade 3 lorsque l'atteinte ganglionnaire est macroscopique (pN0-0i+ : 15%, pN1mi : 16%, pN1a : 28%) ; les patientes sont plus souvent considérées pour recevoir une chimiothérapie adjuvante (pN0-0i+ : 25%, pN1mi : 52%, pN1a : 86%) et une irradiation des aires ganglionnaires régionales (pN0-0i+ : 22%, pN1mi : 53%, pN1a : 88%). Le suivi médian global était de 58,5 mois (IC95 62,9-64,3).

Facteurs associés à la réalisation d'une irradiation régionale ganglionnaire adjuvante :

Toutes les caractéristiques clinico-biologiques investiguées, supposées être facteurs de risque de récurrence, se sont avérées, en analyse univariée, être significativement prises en considération pour l'indication d'irradiation des aires ganglionnaires locorégionales.

En analyse multivariée, les facteurs indépendants pris en considération pour l'indication de RNI étaient : au premier plan l'atteinte ganglionnaire, en particulier macroscopique (ORs : 24,6 [IC 95% : 21,7-28] ; 5,7 [IC 95% : 4,9-6,7] ; 2,7 [IC 95% : 2,2-3,4], pour les pN1a, pN1mi, pN0i+, respectivement, par rapport aux pN0) ; la taille tumorale était également un facteur décisionnel indépendant (OR : 10,7 [IC 95% : 7,6-15] ; 5 [IC 95% : 4-6,3] ; 3 [IC 95% : 2,4-3,7] ; 1,9 [IC 95% : 1,5-2,4], pour les tumeurs T3, T2, T1c et T1b, respectivement, par rapport aux tumeurs T1a) ; venait ensuite la localisation tumorale, les tumeurs internes recevant 4 fois plus de RNI que les tumeurs centrales ou externes ; la présence d'EPVT dans l'échantillon tumoral était un facteur pronostique indépendant semblant de plus faible poids, avec un OR de 1,3 [IC 95% : 1,2-1,5], de même que le sous-type luminal B HER2-, le grade >1, l'âge ≤ 50 ans (**tableau 5**). Enfin, plus la période de traitement était récente, moins il était envisagé de RNI.

L'analyse multivariée conduite sur le sous-groupe des patientes pN0-0i+ isolait les mêmes facteurs décisionnels indépendants de RNI (excepté le pN, **tableau 6**). Dans le sous-groupe des patientes pN1mi, les facteurs décisionnels indépendants, en sus de l'atteinte ganglionnaire, étaient la taille tumorale > 20mm, la localisation interne de la tumeur, les sous-types histologiques autres que canalaire et un traitement chirurgical conservateur (**tableau 7**). Dans le sous-groupe des patientes pN1a, ne restaient facteurs décisionnels indépendants que l'âge (les patientes de plus de 75 ans étaient beaucoup moins considérées pour une RNI) et la présence d'EPVT (**tableau 7**).

Survie globale

L'impact des différents facteurs pronostiques sus-cités et de la RNI sur la survie globale a été étudié au sein de 7 groupes de population : population globale (PG), pN0,0(i+), pN1mi, pN1a, 1pN1a, population sélectionnée sur les critères de Whelan (11), et population sélectionnée sur les critères de Poortmans (12).

Dans la population globale avec un modèle ajusté sur les sous types tumoraux, les patientes recevant une RNI avaient une amélioration significative de la survie globale HR=0,783 p=0,024 IC95 (0,633-0,968) (**tableau 8**). Les autres facteurs associés à une amélioration de la SG étaient la chimiothérapie adjuvante, les RH positifs.

Les facteurs impactant de manière péjorative sur la SG étaient sans surprise : un âge > 50 ans, la présence d'embolies, le statut ganglionnaire pN1a, le grade II, III, la taille tumorale ≥ 10mm, une chirurgie par MT et les sous types tumoraux Her2, triple négatif et luminal B.

Dans les populations pN0/0(i+), pN1mi, la réalisation d'une RNI n'était pas significativement associée à l'amélioration de la SG (**tableau 9, 10**).

Dans les populations pN1a, 1pN1a, la SG était significativement améliorée par la réalisation de la RNI HR=0,78 p=0,049 IC95 (0,610-0,999) ; HR=0,499 p=0,001 IC95 (0,333-0,749) respectivement (**tableau 11, 12/ Figure 1, 2**). La chimiothérapie adjuvante était également associée à l'amélioration de la SG. Les facteurs entraînant une diminution de la SG étaient : dans la population 1pN1a : l'âge>75 ans, la présence d'EVPT, le grade >1, les sous types tumoraux triple négatif et luminal B Her2 RH+ GIII lorsque le modèle était ajusté sur les sous types tumoraux et pour les pN1a : la taille > 50 mm, la réalisation d'une MT.

La sélection d'une population selon les critères de Whelan (traitement conservateur, pN+, pN0 et T>= 5cm, pN0 et T>=2cm et <10N au curage et 1 des 3 facteurs (G3, ER<0, LVI+) avec curage si GS+) a été possible, hormis le nombre de ganglions prélevés lors du curage <10N car il y avait de nombreux GS seuls si GS négatif. Cette sélection a permis d'isoler 5218 patientes avec la répartition ganglionnaire suivante : 1565 pN0 (30%), 76 pN0(i+) (1,5%), 1060 pN1mi (20,3%), et 2517 pN1a (48,2%). 3248 patientes (62,2%) avaient reçu une RNI. Dans l'étude de Whelan, les pN0 représentaient 9,66% des patientes (177/1832). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la SG en fonction de la réalisation de la RNI (**tableau 13**).

Les critères de sélection pour la population de Poortmans étaient : traitement chirurgical conservateur ou mastectomie, pT1 à pT3, tumeur centrale ou interne quel que soit pN, tumeur externe avec pN1, curage si GS positif. 7822 patientes ont été ainsi sélectionnées dont 3161 pN0 (40,4%), 165 pN0(i+) (2,1%), 403 pN1mi (5,2%) et 4093 pN1a (52,3%). 5146 patientes (65,8%) avaient bénéficié d'une RNI. Dans la population de l'étude de Poortmans, les pN0 représentaient 44,4% des patientes (1778/4004). Dans notre

population, La RNI n'entraînait pas d'amélioration significative sur la SG HR=0,848 p=0,086 IC95 (0,703-1,024) (**tableau 14**).

Survie sans récurrence métastatique

Nous avons étudié la survie sans récurrence métastatique dans l'ensemble de la population et dans chaque sous-groupe d'atteinte ganglionnaire. Au total, nous avons recensé 1180 évènements (490 chez les pN0, pN0(i+), 37 chez les pN1mi, 653 chez les pN1a).

A travers des analyses multivariées, avec ajustement sur les RH avec ou sans HT et sur les sous types tumoraux, nous n'avons pas retrouvé d'impact significatif de la RNI sur la SSRM ni dans la population globale (**tableau 15**) ni dans les sous-populations pN0, 0(i+), pN1mi, pN1a (**tableau 16, 17**). Les facteurs diminuant significativement la SSRM dans la population globale étaient l'âge > 75 ans, la présence d'emboles, le grade >1, l'atteinte ganglionnaire macroscopique, la taille>10mm, la réalisation d'une MT, les sous types tumoraux (Luminal B, Her2+ et triple négatif), les RH négatifs et l'absence d'HT. Nous retrouvons les mêmes facteurs dans les populations pN0, pN0(i+), pN1mi (mis à part la MT) auxquels s'ajoutent une taille >20 mm et les sous types tumoraux Luminal B, Her2+ et triple négatif pour les pN1mi. De même, dans les populations sélectionnées selon les critères de Whelan et al et ceux de Poortmans et al, il n'était pas mis en évidence d'impact significatif de la RNI sur la SSRM.

Seule la population 1pN1a présentait une amélioration significative de la SSRM avec la réalisation d'une RNI HR=0,686 p=0,041 IC95 (0,479-0,985) (**tableau 18 / figure 3**). La chimiothérapie adjuvante était également associée à une amélioration de la SSRM. Les facteurs impactant de manière péjorative la SSRM étaient le grade III, les emboles, la MT, et les sous types luminal B Her2-RH+ G3 et triple négatif.

Impact des sous types tumoraux sur la SG en cas de macro métastase ganglionnaire axillaire

La SG était significativement améliorée par la réalisation d'une RNI dans la population pN1a et cela dès 1 macrométastase envahie (p=0,049). Nous nous sommes intéressés à l'impact du sous type tumoral sur ces résultats. En analyse multivariée, les patientes pN1a de sous type Luminal A ayant reçu une RNI présentaient un bénéfice significatif en termes de SG

par rapport aux patientes traitées sans RNI HR=0,574 p=0,031 IC95(0,346-0,951) (**tableau 19 / figure 4**). Il existait également une différence significative en faveur de la RNI sur la SG dans tous les autres sous types tumoraux chez les pN1a HR=0,617 p=0,05 IC95(0,381-1) (**tableau 20 / figure 5**).

Discussion

L'impact de la RNI dans le cancer du sein continue à être sujet de débat. Le bénéfice escompté de la RNI est à contrebalancer avec la toxicité potentielle ajoutée. De ce fait, les indications d'une telle irradiation ne sont pas clairement définies. Il est néanmoins admis qu'une RNI doit être réalisée chez les patientes à haut risque de récurrence locorégionale (7). Les dernières recommandations de la conférence de consensus de St. Gallen, du DEGRO, du NCCN sont ainsi toutes en faveur d'une RNI chez les patientes ayant une atteinte ganglionnaire \geq pN2a (11-13). Concernant les cancers du sein de « risque intermédiaire » soit les cancers du sein avec envahissement ganglionnaire \leq 3 ganglions et/ ou facteurs pronostiques péjoratifs incluant un grade élevé, la présence d'embolies vasculaires, l'absence d'expression de récepteurs hormonaux et l'âge jeune, la conduite à tenir n'est pas strictement établie et les pratiques varient en fonction des centres. La conférence de consensus de St Gallen et le DEGRO recommandent une RNI chez les patientes pN1a associé à des facteurs de mauvais pronostic tels que l'âge jeune < 40 ans ou RE négatif ou tumeur de grade 3 ou présence d'embolies vasculaires ou tumeur de quadrant interne. Pour les patientes pN1a sans facteur de risque, ils recommandent de peser l'indication d'une RNI avec ses potentiels risques de toxicité. Les recommandations du NCCN apparaissent plus larges, indiquant fortement la RNI chez les pN1a et les pN0 à haut risque de récurrence (11-13).

Nous avons tenté d'apporter des éléments de réponse à cette question à travers une large cohorte multicentrique rétrospective.

Les patientes sélectionnées dans notre étude étaient des patientes atteintes de cancer du sein pT0-pT3, pN0-pN1 traitées par chirurgie conservatrice ou mastectomie avec ou sans facteurs de mauvais pronostic. Les envahissements ganglionnaires \geq pN2 étaient exclus. En effet, à partir d'un statut ganglionnaire pN2, de nombreuses études ont montré que le risque de récurrence locorégionale était élevé et l'indication de radiothérapie ganglionnaire était retenue (11-13). Strom et al proposait en post mastectomie une irradiation sus claviculaire lorsqu'il y avait au moins 4 ganglions envahis au curage axillaire soit chez les pN2, ou > 20% du curage positif (14).

Dans ces conditions, le risque de récurrence sus claviculaire dépassait les 15-20 % contre 5% chez les pN1. Ces résultats étaient en corrélation avec ceux obtenus notamment dans les études de Vicini et al, Recht et al, Katz et al ou encore Taghian et al (15-18).

Cependant, beaucoup ont plaidé pour une irradiation régionale ganglionnaire chez toutes les patientes à haut risque en post mastectomie, s'appuyant sur les résultats des essais randomisés d'Overgaard et de Ragaz publiés à la fin des années 1990 (19-21). Ces essais randomisés montraient une amélioration de la survie globale et survie sans maladie chez les patientes non ménopausées et ménopausées traitées par mastectomie et considérées à haut risque soit les pT3, pT4, pN+. Ces résultats ont été confirmés par ceux de la méta-analyse de l'EBCTCG approuvant clairement l'indication de la radiothérapie post-mastectomie pour les patientes avec un à trois ganglions axillaires envahis (10). Trois essais randomisés ont alors été menés pour déterminer si ces mêmes considérations concernant la RNI pouvaient être valables chez les patientes traitées par une chirurgie conservatrice du sein (8, 9, 22).

Dans notre étude, la comparaison des caractéristiques tumorales des deux groupes de patientes (RNI vs pas de RNI) mettait en évidence deux groupes différents (**tableau 1**). En effet, les patientes ayant bénéficié d'une RNI avaient significativement des tumeurs de plus grande taille, de grade SBR plus élevé, avec davantage d'EVPT, un type d'atteinte ganglionnaire plus sévère, l'administration plus fréquente de chimiothérapie adjuvante et des sous types tumoraux plus agressifs ($p < 0,001$). L'ensemble de ces facteurs différenciant les deux groupes est connu pour être pronostique et décisionnaire dans le choix des traitements du cancer du sein (23-28). L'analyse des facteurs décisionnels indépendants amenant à proposer une RNI a montré que l'ensemble de ces facteurs restaient décisionnels, excepté le type histologique et le type de chirurgie.

La question du bénéfice réel de la RNI, malgré la présence de ces éléments, reste entière pour des tumeurs sans envahissement ganglionnaire ou envahissement ganglionnaire limité.

Afin de tenter d'apporter des éléments de réponse à cette question, nous avons sélectionné les patientes répondant aux critères de sélection de l'étude de Whelan et étudié leur impact sur la SG (8).

La population de Whelan incluait moins de 10% de patientes ayant une tumeur pN0. Ils ont montré une amélioration significative de la SSR et SSRM mais n'ont pas montré d'impact sur

la SG. Notre population, sélectionnée selon les mêmes critères incluait plus de 50% de pN0, nous n'avons pas retrouvé d'impact significatif de la RNI ni sur la SSRM ni sur la SG (**tableau 13**). Notre absence d'impact de la RNI peut s'expliquer par une proportion beaucoup plus importante de pN0, qui potentiellement n'en bénéficient pas.

Nous avons également sélectionné les patientes répondant aux critères de Poortmans et al (9). Parmi les 7822 patientes analysées, 5146 ont eu une RNI et 47,7% étaient pN0, pN0(i+), pN1mi. A nouveau, nous ne retrouvons pas d'amélioration significative de la SG en faveur de la RNI. Mais bien que non significatif, nos résultats mettaient en évidence une tendance équivalente à celle observée par Poortmans et al avec un HR à HR=0,848 et p=0,086. Dans l'étude de Poortmans et al, il existait une tendance à la significativité avec un p à 0,06 et des courbes laissant présager une plus grande différence avec le temps et un impact significatif sur la survie (**tableau 14**).

Nous n'avons pas non plus retrouvé d'impact sur la SSRM contrairement aux résultats de l'étude de Poortmans. Il est possible que notre population pN0 soit différente de celle sélectionnée dans l'étude de Poortmans et al, avec de meilleurs facteurs pronostiques, dans la mesure où le seul critère de sélection des patientes pN0 dans l'étude de Poortmans était la localisation tumorale, cela pouvant expliquer cette différence de résultats sur la SSRM. De plus, la répartition de la localisation tumorale était légèrement différente dans notre population. En effet, les tumeurs centrales étaient codées avec les tumeurs externes, tandis qu'elles appartenaient au même groupe que les tumeurs internes chez Poortmans. Mais l'impact de la localisation tumorale peut être remise en question par des travaux sur le drainage lymphatique de la glande mammaire (29). En effet, Hultborn et al ont montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre le quadrant tumoral et le drainage lymphatique (30). Le drainage serait fonction de la profondeur tumorale. Ainsi, le parenchyme glandulaire mammaire superficiel se draine vers la chaîne axillaire tandis que le parenchyme glandulaire mammaire profond se draine à la fois vers la chaîne axillaire et la chaîne mammaire interne. Il serait probablement intéressant de se pencher davantage sur cette notion de profondeur pour estimer le risque de récurrence locorégionale. Ceci ne va d'ailleurs pas à l'encontre de la dizaine d'essais rétrospectifs relatant une moins bonne survie à traitement et stade égal des patientes présentant une tumeur interne (31), car bien souvent, les tumeurs internes sont profondes du fait de la raréfaction de la glande dans ces quadrants.

A travers ces analyses en sous-groupes selon les critères à la fois de Whelan et Poortmans, nous ne mettons pas en évidence d'amélioration significative de la SG chez les patientes pN0, pN0(i+), pN1mi présentant les facteurs de risque retenus dans la littérature soit le grade 3, la présence d'emboles, les RE négatifs, la taille ou localisation tumorale (8,9).

Dans notre population, nous ne retrouvons pas non plus d'impact de la RNI sur la survie globale dans la population pN0, pN0(i+), pN1mi (**tableau 9, 10**). Il semble important de noter que notre population était élargie aux pN0 sans facteurs de mauvais pronostic. La distinction cellules isolées, atteinte microscopique n'étaient pas précisées dans les précédentes études, les techniques de l'époque ne le permettant pas.

En effet, la technique du ganglion sentinelle réalisée pour des tumeurs de petite taille s'est nettement développée et a permis de mieux définir la détection des micrométastases ganglionnaires axillaires (32). On distingue, à présent, les micrométastases et les cellules isolées. La question actuelle est celle du curage axillaire complémentaire en cas de cellules isolées ou d'atteinte micrométastatique au GS. Le taux de récurrence axillaire, même en l'absence de curage axillaire complémentaire semble très faible dans les différentes études (33-36). Cela peut s'expliquer en partie par la réalisation de traitement adjuvants tels que la chimiothérapie, l'hormonothérapie et la radiothérapie. Les faisceaux tangentiels d'un traitement de radiothérapie mammaire, systématique en cas de traitement conservateur, apportent une dose d'irradiation dans le creux axillaire (37), participant au contrôle local axillaire, avec cependant une couverture pouvant être inhomogène (38,39). Après chirurgie conservatrice ou mastectomie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de s'abstenir du curage axillaire en cas de présence de micrométastases au GS. (40-42). Il est nécessaire d'inclure dans des essais randomisés tels que l'essai SERC pour obtenir des réponses et avoir un niveau de preuve suffisant (43). En tenant compte de la tendance actuelle à ne pas réaliser systématiquement de curage axillaire après un ganglion sentinelle pN0i+ ou pN1mi, bien que cela ne soit pas standardisée, il faut veiller à ne pas sous évaluer le statut ganglionnaire réel de la patiente et ainsi conduire à un sous traitement, le taux de ganglions non sentinelles envahis atteignant les 15 à 18% en cas de micrométastases et 9 à 13% en cas de cellules isolées (32,34).

En effet, nous retrouvons dans notre étude un impact de la RNI avec un gain significatif en SG chez les patientes pN1a et cela dès 1 ganglion macroscopiquement envahi quel que soit le sous type tumoral (**tableau 11, 12 / figure 1, 2**). Dans les études de Whelan et Poortmans, il n'y avait pas d'amélioration significative de la SG mais une tendance à l'amélioration de la probabilité de SG ($p = 0,07$) chez Poortmans et al (8, 9). De plus, dans la méta analyse de Budach et al reprenant ces essais, il était retrouvé un gain en SG apporté par la RNI (10). Nos résultats sont donc concordants avec ceux de la littérature. L'étude de l'impact de la survie globale dans le sous-groupe 1pN1a n'était pas réalisée dans la littérature ; les patientes étant soit pN0, pN1, pN2 sans distinction du nombre exact de ganglion envahi et d'analyse sur ces sous-groupes.

Nous nous sommes également intéressés à l'impact du sous type tumoral sur la SG chez les pN1a. La classification des cancers du sein en sous-types pronostiques amène un niveau de discussion supplémentaire dans la décision de la RNI, sachant que les sous types luminaux présentent un meilleur pronostic (44). Ainsi, les cancers du sein luminaux pourraient être considérés différemment lors de l'indication de la RNI. Cependant, dans une analyse du bénéfice de l'irradiation post-mastectomie (PMRT) en fonction des sous-types tumoraux, Kyndi et al ont suggéré que la PMRT ne bénéficiait en survie qu'aux patientes ayant une tumeur de type luminal (45). Dans le même ordre d'idée, Gingras et al n'ont pas trouvé de bénéfice en SSR de la RNI chez les patientes ayant eu une tumeur HER2 positive avec envahissement ganglionnaire et traitées par thérapie ciblant la protéine HER2(46). Dans notre étude, nous avons observé un bénéfice de la RNI quel que soit le sous type tumoral et plus particulièrement le luminal A qui est considéré comme étant de très bon pronostic (**tableau 19, 20 / figure 4, 5**). Ce résultat n'était pas retrouvé dans les études de Whelan et al et Poortmans et al, car la caractérisation des sous types moléculaire n'était pas encore décrite (8, 9). Ces résultats sont intéressants à considérer. En effet, dans cette dynamique de désescalade thérapeutique et avec l'essor des signatures moléculaires, les indications de chimiothérapie adjuvante sont de plus en plus discutées, notamment chez les patientes Luminal A présentant un envahissement ganglionnaire limité. Cependant, ces tumeurs de bon pronostic sont susceptibles tout de même (et peut-être à fortiori), de tirer un bénéfice à la RNI en cas de statut ganglionnaire pN1a. Il semble donc être important d'être prudent en matière de désescalade thérapeutique multimodale.

Enfin, nous avons regardé l'impact de la RNI sur la SSRM. A travers des analyses multivariées, il n'était pas mis en évidence d'impact significatif de la RNI sur la SSRM ni dans la population globale ni dans les populations pN0, 0(i+), pN1mi, pN1a.

Seule la population 1pN1a présentait une amélioration significative de la SSRM avec la réalisation d'une RNI (**tableau 18, figure 3**). Dans les études de Whelan et Poortmans, l'irradiation des aires ganglionnaires se soldait par une amélioration significative de la probabilité de survie sans récurrence locorégionale, mais aussi et surtout de la survie sans récurrence à distance (8, 9).

Nous nous sommes interrogés sur l'absence d'impact de la RNI sur la SSRM chez les pN1a contrairement aux 1pN1a. La répartition des sous types tumoraux et de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante étaient équivalente entre les deux groupes.

En revanche, dans le sous-groupe ayant une atteinte ganglionnaire macroscopique de plus de 1 ganglion, l'abstention de RNI était très peu fréquente (10%), limitant les possibilités de mettre en évidence une différence sur la SSRM.

Concernant les limites de notre étude, au-delà du caractère rétrospectif, plusieurs éléments sont à discuter. Premièrement le type de données recueillies reste global et certaines informations telles que les volumes et doses exactes des territoires irradiés, la balistique et les données concernant le contrôle qualité de la radiothérapie manquent indéniablement. Les différences dans la délimitation des cibles et des organes à risque pour l'irradiation mammaire entre les établissements / observateurs semblent être cliniquement et dosimétriquement significatives (47), c'est pourquoi des consensus sont hautement souhaitables tels que les guidelines de l'EORTC ou du RTOG, en particulier à l'ère de la RT modulée en intensité et guidée par l'image (48, 49).

Une question non abordée dans notre étude, mais qui reste primordiale dans la prise de décision thérapeutique, est la notion de toxicité radio-induite. Elargir les champs de radiothérapie est susceptible de majorer la toxicité notamment cardiopulmonaire, le risque de lymphoedème et le risque d'affections thyroïdiennes (50-52). D'autant plus que la radiothérapie est prescrite selon des protocoles généraux, sans tenir compte du risque de toxicité à l'échelle individuelle (53, 54). Cette toxicité de la RNI est toutefois discutée, notamment avec l'avènement des techniques modernes d'irradiation (55).

Alors qu'une étude portant sur 2168 patientes, traitées entre 1958 et 2001, rapportait une augmentation des évènements coronariens avec l'augmentation de la dose au cœur (56), une étude rétrospective monocentrique menée sur 2126 patientes traitées entre 1984 et 2007 à l'université du Michigan de Ann Arbor, ne retrouvait pas d'association entre la pratique d'une RNI et la survenue d'évènements cardiaques, avec un recul médian de 9,3 ans (57). Dans l'étude de Poortmans et al, les auteurs rapportaient à 10 ans de suivi une majoration significative du taux de fibrose pulmonaire dans le bras radiothérapie ganglionnaire avec un taux estimé à 4,4% vs 1,7% dans le groupe sans radiothérapie ganglionnaire ($p < 0,001$) (9). Dans l'étude de Whelan, il y avait une augmentation significative du taux de fibrose sous cutanée, de télangiectasies et lymphoedème (7% contre 4%) dans le groupe RNI (8). Dans aucune des deux études, la toxicité cardiaque n'était majorée par l'ajout de l'irradiation de la chaîne mammaire interne. Néanmoins, la toxicité cardiaque pouvant apparaître jusqu'à 20 ans après la radiothérapie, un recul plus long est nécessaire pour conclure.

Le risque de lymphoedème, quant à lui, apparaît plus clairement augmenté après RNI, rapporté dans la récente méta-analyse de Shaitelman et al, comme quasiment trois fois plus fréquent chez les patientes ayant fait l'objet d'un curage axillaire (58). La technique utilisée et le volume traité (notamment son extension aux volumes axillaires des zones 1 et 2) influencent sans doute ce risque de toxicité. Néanmoins, il est à noter que le risque de lymphoedème dépend en premier lieu de la chirurgie effectuée et notamment du type d'exploration axillaire (GS, CA, nombre de ganglions prélevés) (59).

L'irradiation de la CMI est encore plus sujette à controverse, du fait de son faible envahissement décrit dans certaines séries et de sa toxicité cardiaque potentielle (60). De nombreuses études rétrospectives ont été réalisées et ont montré des résultats discordants (61,62). Dans notre étude, nous ne pouvons pas déterminer l'impact propre de chaque aire ganglionnaire irradiée (CMI, SC) dans l'amélioration de la SG. Une étude prospective danoise récemment publiée s'est intéressée uniquement à l'impact de l'irradiation de la CMI et a montré une amélioration de la survie globale de 6,3 % à 8 ans dans le bras radiothérapie CMI chez des patientes $\geq pN1a$, une diminution de la mortalité par cancer du sein de 2,5% et un décès par infarctus identique dans les deux bras (63).

Conclusion

Les résultats de ce travail en accord avec les données de la littérature, permettent de participer à la discussion des indications de radiothérapie régionale ganglionnaire pour les cancers du sein de « risque intermédiaire ».

Les cancers du sein avec envahissement ganglionnaire pN1a correspondent aux situations où une radiothérapie régionale ganglionnaire apparaît la plus justifiée et cela dès un ganglion macroscopiquement envahi et quel que soit le sous type tumoral.

L'absence de bénéfice en survie sans récurrence métastatique et survie globale chez les patientes pN0, pN0 (i+), pN1 mi peut s'expliquer par notre population élargie aux pN0 sans facteur de mauvais pronostic. Nos résultats semblent cohérents avec ceux de Poortmans et al avec la même tendance à la significativité sur la survie globale.

En ce qui concerne l'impact de la RNI chez les patientes porteuses d'une tumeur pN0 non localisée aux quadrants internes, celui-ci reste à démontrer ; il n'est pas exclu qu'une population « à haut risque » mais cumulant plus de critères de mauvais pronostic ou une association de tous ces critères puisse en bénéficier.

Des études prospectives de grande ampleur sur ce groupe bien défini de patientes seraient intéressantes et nécessaires pour confirmer et affiner nos résultats.

Figures et tables

Population Générale Total n=18038 (100%)		RNI n=7053 (39,1%)	Pas de RNI n=10985 (60,9%)	test du Khi-2 (p)	
Age	<=40	1 259 (7,0)	691 (9,8)	568 (5,2)	<0,001
	41-50	4 061 (22,5)	1 861 (26,4)	2 200 (20,0)	
	51-60	5 315 (29,5)	2 037 (28,9)	3 278 (29,9)	
	61-65	2 498 (13,9)	887 (12,6)	1 611 (14,7)	
	66-75	3 704 (20,5)	1 221 (17,3)	2 483 (22,6)	
	>75	1 198 (6,6)	355 (5,0)	843 (7,7)	
Chirurgie	Tumorectomie	14 448 (80,1)	5 106 (72,4)	9 342 (85,0)	<0,001
	Mastectomie	3 590 (19,9)	1 947 (27,6)	1 643 (15,0)	
Curage axillaire CA	Non	8 680 (48,1)	1 262 (17,9)	7 418 (67,5)	<0,001
	Oui	9 355 (51,9)	5 790 (82,1)	3 565 (32,5)	
Ganglion sentinelle GS	Non	4 643 (25,7)	2 875 (40,8)	1 768 (16,1)	<0,001
	Oui	13 395 (74,3)	9 217 (83,9)	4 178 (89,2)	
Histologie	Canalaire	13 966 (77,4)	5 537 (78,5)	8 429 (76,7)	<0,001
	Lobulaire	2 500 (13,9)	1 003 (14,2)	1 497 (13,6)	
	Mixte	337 (1,9)	176 (2,5)	161 (1,5)	
	Autre	1 235 (6,8)	337 (4,8)	898 (8,2)	
Stade T clinique	T0	3 680 (20,4)	884 (12,5)	2 796 (25,5)	<0,001
	T1	10 217 (56,6)	3 662 (51,9)	6 555 (59,7)	
	T2	3 445 (19,1)	2 069 (29,3)	1 376 (12,5)	
	T3	326 (1,8)	260 (3,7)	66 (0,6)	
	inconnu	370 (2,1)	178 (2,5)	192 (1,7)	
Taille tumorale	≤20 mm	13 559 (75,2)	4 211 (59,7)	9 348 (85,0)	<0,001
	>20	4 189 (23,6)	2 759 (39,6)	1 430 (13,3)	
Statut Ganglionnaire	pN0	12 258 (68)	2 635 (21,5)	9 623 (78,5)	<0,001
	pN0 (i+)	521 (2,9)	218 (41,8)	303 (58,2)	
	pN1mi	1 166 (6,5)	620 (53,2)	546 (46,8)	
	pN1a	4 093 (22,7)	3 580 (87,5)	513 (12,5)	
Localisation tumorale	Externe/UQS/UQI	9 876 (54,8)	3 246 (46,0)	6 630 (60,4)	<0,001
	Interne	4 345 (24,1)	2 111 (29,9)	2 234 (20,4)	
	Non connue	3 817 (21,2)	1 696 (24,0)	2 121 (19,3)	
Grade SBR	Grade 1	6 063 (33,6)	1 739 (24,7)	4 324 (39,4)	<0,001
	Grade 2	8 188 (45,4)	3 380 (47,9)	4 808 (43,8)	
	Grade 3	3 251 (18,0)	1 746 (24,8)	1 505 (13,7)	
	Non gradé	536 (3,0)	188 (2,7)	348 (3,2)	
emboles	Non	11 414 (74,7)	3 768 (60,6)	7 646 (84,3)	<0,001
	Oui	3 876 (25,3)	2 454 (39,4)	1 422 (15,7)	
sous types	Luminal A	8 561 (73,9)	2 768 (65,7)	5 793 (78,5)	<0,001
	Luminal B Her2- RH+G3	1 051 (9,1)	567 (13,5)	484 (6,6)	
	Luminal B Her2+RH+	636 (5,5)	288 (6,8)	348 (4,7)	
	Triple négatif	966 (8,3)	406 (9,6)	560 (7,6)	
	Her2	377 (3,3)	182 (4,3)	195 (2,6)	
Récepteurs hormonaux	RH -	2 755 (15,3)	1 377 (19,5)	1 378 (12,5)	<0,001
	RH +	15 073 (83,6)	5 608 (79,5)	9 465 (86,2)	
	Non connu	210 (1,2)	68 (1,0)	142 (1,3)	
Hormonothérapie	Non	4 634 (25,8)	1 884 (26,8)	2 750 (25,1)	<0,001
	Oui	13 324 (74,2)	5 135 (73,2)	8 189 (74,9)	

Her2	Non surexprimé	10 608 (68,6)	3 745 (59,5)	6 863 (74,9)	<0,001
	Surexprimé	1 013 (6,6)	470 (7,5)	543 (5,9)	
	Non connu	3 835 (24,8)	2 075 (33,0)	1 760 (19,2)	
Herceptin	Non	16 070 (96,4)	6 521 (95,6)	9 549 (96,9)	<0,001
	Oui	608 (3,6)	298 (4,4)	310 (3,1)	
Chimiothérapie adjuvante	Non	10 731 (59,5)	2 413 (34,2)	8 318 (75,7)	<0,001
	Oui	7 286 (40,4)	4 634 (65,7)	2 652 (24,1)	
	Non connue	21 (0,1)	6 (0,1)	15 (0,1)	
Récidive	Axillaire	164 (3,9)	92 (3,5)	72 (4,4)	<0,001
	Métastase	1 180 (45,2)	853 (65,4)	327 (23,8)	
	Locale	475 (18,4)	244 (18,4)	231 (18,4)	
Décès	Non	16489 (91,4)	6111 (86,6)	10378 (94,5)	<0,001
	Oui	1549 (8,6)	942 (13,4)	607 (5,5)	
Périodes	1999-2003	7 380 (40,9)	3 702 (52,5)	3 678 (33,5)	<0,001
	2004-2006	4 251 (23,6)	1 449 (20,5)	2 802 (25,5)	
	2007-2009	3 250 (18)	868 (12,3)	2 382 (21,7)	
	≥2010	3 157 (17,5)	1 034 (14,7)	2 123 (19,3)	

Tableau 1 : Caractéristiques de la population globale

Population pN0/0(i+) Total n=12 779 (100%)		RNI n= 2 853 (22,3%)	Pas RNI n= 9 926 (77,7%)	Test du khi-2 (p)	
Age (ans)	<= 40	749 (5,9)	252 (8,8)	497 (5,0)	<0,001
	41-50	2 644 (20,7)	687 (24,1)	1 957 (19,7)	
	51-74	8 352 (65,4)	1 766 (61,9)	6 586 (66,4)	
	>= 75	1 033 (8,1)	148 (5,2)	885 (8,9)	
Chirurgie	TEC	10 871(85,1)	2 353 (82,5)	8 518 (85,8)	<0,001
	Mastectomie	1 908 (14,9)	500 (17,5)	1 408 (14,2)	
Curage Axillaire	Non	8 382 (65,6)	1 082 (37,9)	7 300 (73,5)	<0,001
	Oui	4 397 (34,4)	1 771 (62,1)	2 626 (26,5)	
Ganglion Sentinelle	Non	2 864 (22,4)	1 245 (43,6)	1 619 (16,3)	<0,001
	Oui	9 915 (77,6)	1 608 (56,4)	8 307 (83,7)	
Type Histologique	Canalaire	9 807 (76,7)	2 245 (78,7)	7 562 (76,2)	<0,001
	Lobulaire	1 788 (14,0)	406 (14,2)	1 382 (13,9)	
	Mixte	185 (1,4)	51 (1,8)	134 (1,3)	
	Autre	999 (7,8)	151 (5,3)	848 (8,5)	
Stade Clinique	T0	3 047 (23,8)	404 (14,2)	2 643 (26,6)	<0,001
	T1	7 646 (59,8)	1 694	5 952 (60,0)	
	T2	1 783 (14,0)	654 (22,9)	1 129 (11,4)	
	T3	88 (0,7)	44 (1,5)	44 (0,4)	
	Inconnu	215 (1,7)	57 (2,0)	158 (1,6)	
Statut Ganglionnaire	pN0	12 258(95,9)	2 635 (92,4)	9 623 (96,9)	<0,001
	pN0(i+)	521 (4,1)	218 (7,6)	303 (3,1)	
Localisation Tumorale	Externe/UQS/UQI	6 852 (53,6)	935 (32,8)	5 917 (59,6)	<0,001
	Interne	3 326 (26,0)	1 307 (45,8)	2 019 (20,3)	
	Inconnue	2 601 (20,4)	611 (21,4)	1 990 (20,0)	
Grade SBR	Grade 1	4 755 (37,2)	779 (27,3)	3 976 (40,1)	<0,001
	Grade 2	5 673 (44,4)	1 368 (47,9)	4 305 (43,4)	
	Grade 3	1 910 (14,9)	597 (20,9)	1 313 (13,2)	
	Non Gradé	99 (0,8)	9 (0,3)	90 (0,9)	
Emboles	Non	8 874 (83,3)	1 806 (73,0)	7 068 (86,4)	<0,001
	Oui	1 782 (16,7)	667 (27,0)	1 115 (13,6)	
Sous Types	Luminal A	6 363(76,8)	1 054 (67,7)	5 309 (78,9)	<0,001
	Her 2	221 (2,7)	53 (3,4)	168 (2,5)	
	Triple négatif	698 (8,4)	178 (11,4)	520 (7,7)	
	Luminal B Her2- RH+ G3	592 (7,1)	178 (11,4)	414 (6,2)	
	Luminal B Her2+ RH+	408 (4,9)	94 (6,0)	314 (4,7)	
Récepteurs Hormonaux	RH -	2 020(15,8)	743 (26,0)	1 277 (12,9)	<0,001
	RH +	10 606(83,0)	2 083 (73,0)	8 523 (85,9)	
	Inconnu	153 (1,2)	27 (0,9)	126 (1,3)	
Hormonothérapie	Non	3 590 (28,2)	1 022 (35,9)	2 568 (26,0)	<0,001
	Oui	9 144 (71,8)	1 822 (64,1)	7 322 (74,0)	
Herceptin	Non	11 104(97,0)	2 553 (96,7)	8 551 (97,0)	<0,001
	Oui	349 (3,0)	87 (3,3)	262 (3,0)	
Chimiothérapie Adjuvante	Non	9 586 (75,0)	1 780 (62,4)	7 806 (78,6)	<0,001
	Oui	3 181 (24,9)	1 072 (37,6)	2 109 (21,2)	
	Inconnue	12 (0,1)	1 (0,001)	11 (0,1)	
Récidive	Métastase	490 (3,8)	223 (7,8)	267 (2,7)	<0,001
	Toutes localisations	1 069 (8,4)	438 (15,4)	631 (6,4)	
Décès	Non	11 985(93,8)	2 560 (89,7)	9 425 (95,0)	<0,001
	Oui	794 (6,2)	293 (10,3)	501 (5,0)	
Périodes	1999-2003	4 970 (38,9)	1 701 (59,6)	3 269 (32,9)	<0,001
	2004-2006	3 063 (24,0)	546 (19,1)	2 517 (25,4)	
	2007-2009	2 529 (19,8)	321 (11,3)	2 208 (22,2)	
	≥2010	2 217 (17,3)	285 (10,0)	1 932 (19,5)	

Tableau 2 : Caractéristiques de la population pN0/0 (i+)

	Population pN1mi Total = 1 166 (100%)		RNI n= 620 (53,2%)	Pas RNI n= 546 (46,8%)	Test Khi-2 (p)
Age (ans)	<= 40	80 (6,9)	38 (6,1)	42 (7,7)	<0,001
	41-50	282 (24,2)	159 (25,6)	123 (22,6)	
	51-74	735 (63,1)	395 (63,7)	340 (62,4)	
	>= 75	68 (5,8)	28 (4,5)	40 (7,3)	
Chirurgie	TEC	1 060 (90,9)	580 (93,5)	480 (87,9)	<0,001
	Mastectomie	106 (9,1)	40 (6,5)	66 (12,1)	
Curage Axillaire	Non	176 (15,1)	84 (13,5)	92 (16,9)	<0,001
	Oui	988 (84,9)	536 (86,5)	452 (83,1)	
Ganglion Sentinelle	Non	3 (0,3)	2 (0,3)	1 (0,2)	<0,001
	Oui	1 163 (99,7)	618 (99,7)	545 (99,8)	
Type Histologique	Canalaire	959 (82,2)	496 (80,0)	463 (84,8)	<0,001
	Lobulaire	102 (8,7)	51 (8,2)	51 (9,3)	
	Mixte	16 (1,4)	9 (1,5)	7 (1,3)	
	Autre	89 (7,6)	64 (10,3)	25 (4,6)	
Stade Clinique	T0	232 (19,9)	130 (21,0)	102 (18,7)	<0,001
	T1	738 (63,3)	368 (59,4)	370 (67,8)	
	T2	182 (15,6)	113 (18,2)	69 (12,6)	
	T3	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	
	Inconnu	12 (63,3)	8 (1,3)	4 (0,7)	
Taille Tumorale	<=5 mm	47(4,1)	16 (2,6)	31 (5,7)	<0,001
	5,1-10 mm	255 (22,1)	131 (21,4)	124 (22,9)	
	10,1-19,9 mm	527 (45,7)	262 (42,7)	265 (49,0)	
	20-50 mm	303 (26,3)	189 (30,8)	114 (21,1)	
	> 50 mm	22 (1,9)	15 (2,4)	7 (1,3)	
Localisation Tumorale	Externe/UQS/UQI	763 (65,4)	361 (58,2)	402 (73,6)	<0,001
	Interne	320 (27,4)	196 (31,6)	124 (22,7)	
	Inconnue	83 (7,1)	63 (10,2)	20 (3,7)	
Grade SBR	Grade 1	445 (38,2)	224 (36,1)	221 (40,5)	<0,001
	Grade 2	521 (44,7)	287 (46,3)	234 (42,9)	
	Grade 3	181 (15,5)	100 (16,1)	81 (14,8)	
	Non Gradé	19 (1,7)	9 (1,5)	10 (1,8)	
Emboles	Non	732 (69,8)	406 (69,3)	326 (70,6)	<0,001
	Oui	316 (30,2)	180 (30,7)	136 (29,4)	
Sous Types	Luminal A	565 (78,6)	290 (76,9)	275 (80,4)	<0,001
	Her 2	17 (2,4)	6 (1,6)	11 (3,2)	
	Triple négatif	33 (4,5)	21 (5,6)	12 (3,5)	
	Luminal B Her2- RH+ G3	68 (9,5)	35 (9,3)	33 (9,6)	
	Luminal B Her2+ RH+	36 (5,0)	25 (6,6)	11 (3,2)	
Récepteurs Hormonaux	RH-	75 (6,4)	42 (6,8)	33 (6,0)	<0,001
	RH+	1 077 (92,4)	574 (92,6)	503 (92,1)	
	Inconnu	14 (1,2)	4 (0,6)	10 (1,8)	
Hormonothérapie	Non	126 (10,9)	56 (9,1)	70 (12,9)	<0,001
	Oui	1 030 (89,1)	557 (90,9)	473 (87,1)	
Herceptin	Non	1 111 (96,4)	592 (96,1)	519 (96,6)	<0,001
	Oui	42 (3,6)	24 (3,9)	18 (3,4)	
Chimiothérapie Adjuvante	Non	556 (47,7)	205 (33,1)	351 (64,3)	<0,001
	Oui	607 (52,1)	413 (66,6)	194 (35,5)	
	Inconnu	3 (0,3)	2 (0,3)	1 (0,2)	
Récidive	Métastase	37 (3,2)	26 (4,2)	11 (2,0)	<0,001
	Toutes localisations	83 (7,1)	49 (7,9)	34 (6,2)	
Décès	Non	1 123 (96,3)	589 (95,0)	534 (97,8)	<0,001
	Oui	43 (3,7)	31 (5,0)	12 (2,2)	
Périodes	1999-2003	328 (28,1)	195 (31,5)	133 (24,4)	<0,001
	2004-2006	417 (35,8)	218 (35,2)	199 (36,4)	
	2007-2009	223 (19,1)	105 (16,9)	118 (21,6)	
	≥ 2010	198 (17,0)	102 (16,5)	96 (17,6)	

Tableau 3 : Caractéristiques de la population pN1mi

		Population pN1a Total n=4 093 (100%)	RNI n= 3 580 (87,5%)	Pas RNI n=513 (12,5%)	Test Khi-2 (p)
Age (ans)	<= 40	430 (10,5)	401 (11,2)	29 (5,7)	<0,001
	41-50	1 135 (27,7)	1 015 (28,4)	120 (23,4)	
	51-74	2 210 (54,0)	1 922 (53,7)	288 (56,1)	
	>= 75	317 (7,7)	241 (6,7)	76 (14,8)	
Chirurgie	TEC	2 517 (61,5)	2 173 (60,7)	344 (67,1)	<0,001
	Mastectomie	1 576 (38,5)	1 407 (39,3)	169 (32,9)	
Curage Axillaire	Non	122 (3,0)	96 (2,7)	26 (5,1)	<0,001
	Oui	3 970 (97,0)	3 483 (97,3)	487 (94,9)	
Ganglion Sentinelle	Non	1 776 (43,4)	1 628 (45,5)	148 (28,8)	<0,001
	Oui	2 317 (56,6)	1 952 (54,5)	365 (71,2)	
Type Histologique	Canalaire	3 200 (78,2)	2 796 (78,1)	404 (78,8)	<0,001
	Lobulaire	610 (14,9)	546 (15,3)	64 (12,5)	
	Mixte	136 (3,3)	116 (3,2)	20 (3,9)	
	Autre	147 (3,6)	122 (3,4)	25 (4,9)	
Stade Clinique	T0	401 (9,8)	350 (9,8)	51 (9,9)	<0,001
	T1	1 833 (44,8)	1 600 (44,7)	233 (45,4)	
	T2	1 480 (36,2)	1 302 (36,4)	178 (34,7)	
	T3	236 (5,8)	215 (6,0)	21 (4,1)	
	Inconnu	143 (3,5)	113 (3,2)	30 (5,8)	
Taille Tumorale	<=5 mm	62 (1,5)	52 (1,5)	10 (2,0)	<0,001
	5,1-10 mm	392 (9,7)	318 (9,0)	74 (14,6)	
	10,1-19,9 mm	1 179 (29,2)	994 (28,1)	185 (36,6)	
	20-50 mm	1 935 (47,9)	1 745 (49,3)	190 (37,5)	
	> 50 mm	475 (11,7)	428 (12,1)	47 (9,3)	
Localisation Tumorale	Externe/UQS/UQI	2 261 (55,2)	1 950 (54,5)	311 (60,6)	<0,001
	Interne	699 (17,1)	608 (17,0)	91 (17,7)	
	Inconnue	1 133 (27,7)	1 022 (28,5)	111 (21,6)	
Grade SBR	Grade 1	863 (21,1)	736 (20,6)	127 (24,8)	<0,001
	Grade 2	1 994 (48,7)	1 725 (48,2)	269 (52,4)	
	Grade 3	1 160 (28,3)	1 049 (29,3)	111 (21,6)	
	Non Gradé	8 (0,2)	70 (1,9)	6 (1,2)	
Emboles	Non	1 808 (50,4)	1 556 (49,2)	252 (59,6)	<0,001
	Oui	1 778 (49,6)	1 607 (50,8)	171 (40,4)	
Sous Types	Luminal A	1 633 (63,1)	1 424 (62,5)	209 (66,8)	<0,001
	Her 2	139 (5,4)	123 (5,4)	16 (5,1)	
	Triple négatif	235 (9,1)	207 (9,1)	28 (8,9)	
	Luminal B Her2- RH+ G3	391 (15,1)	354 (15,5)	37 (11,8)	
	Luminal B Her2+ RH+	192 (7,4)	169 (7,4)	23 (7,3)	
Récepteurs Hormonaux	RH-	660 (16,1)	592 (16,5)	68 (13,3)	<0,001
	RH+	3 390 (82,8)	2 951 (82,4)	439 (85,6)	
	Inconnu	43 (1,1)	37 (1,0)	6 (1,2)	
Hormonothérapie	Non	918 (22,6)	806 (22,6)	112 (22,1)	<0,001
	Oui	3 150 (77,4)	2 756 (77,4)	394 (77,9)	
Herceptin	Non	3 855 (94,7)	3 376 (94,8)	479 (94,1)	<0,001
	Oui	217 (5,3)	187 (5,2)	30 (5,9)	
Chimiothérapie Adjuvante	Non	589 (14,4)	428 (12,0)	161 (31,4)	<0,001
	Oui	3 498 (85,5)	3 149 (88,0)	349 (68,0)	
	Inconnu	6 (0,1)	3 (0,1)	3 (0,6)	
Récidive	Métastase	653 (16,0)	604 (16,9)	49 (9,6)	<0,001
	Toutes localisations	858 (21,0)	779 (21,8)	79 (15,4)	
Décès	Non	3 381 (82,6)	2 962 (82,7)	419 (81,7)	<0,001
	Oui	712 (17,4)	618 (17,3)	94 (18,3)	
Périodes	1999-2003	2 082 (50,9)	1 806 (50,4)	276 (53,8)	<0,001
	2004-2006	771 (18,8)	685 (19,1)	86 (16,8)	
	2007-2009	498 (12,2)	442 (12,3)	56 (10,9)	
	> 2010	742 (18,1)	647 (18,1)	95 (18,5)	

Tableau 4 : Caractéristiques de la population pN1a

Population Globale		Ajustement : RH et Localisation Tumorale			Ajustement : Sous Types Tumoraux		
		p value	OR	IC (95%)	p value	OR	IC (95%)
Age (ans)	40-50 Vs <40	0,15	0,794	(0,660-0,956)	0,537	0,927	(0,729 ; 1,179)
	51-75 Vs <40	0,001	0,746	(0,628 ; 0,886)	0,098	0,828	(0,661 ; 1,036)
	> 75 Vs <40	<0,001	0,337	(0,268 ; 0,423)	<0,001	0,359	(0,268 ; 0,482)
Chirurgie (Mastectomie Vs Tumorectomie)		0,113	0,89	(0,771 ; 1,028)	0,408	0,932	(0,788 ; 1,102)
Type Histologique	Lobulaire Vs Canalaire	0,33	0,937	(0,822 ; 1,068)	0,089	0,862	(0,727 ; 1,023)
	Mixte Vs Canalaire	0,183	0,794	(0,566 ; 1,115)	0,133	0,706	(0,449 ; 1,112)
	Autres Vs canalaire	0,136	0,871	(0,727 ; 1,044)	0,224	0,872	(0,7 ; 1,087)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	<0,001	1,872	(1,46 ; 2,358)	<0,001	1,91	(1,386 ; 2,633)
	10,1-19,9 Vs < 5	<0,001	2,965	(2,366 ; 3,715)	<0,001	3,364	(2,461 ; 4,599)
	>20-50 Vs < 5	<0,001	4,999	(3,966 ; 6,301)	<0,001	6,242	(4,544 ; 8,575)
	>50 Vs < 5	<0,001	10,713	(7,626 ; 15,049)	<0,001	14,67	(9,576 ; 22,472)
Statut Ganglionnaire	pN (pN0i+ vs pN0)	<0,001	2,747	(2,237 ; 3,374)	<0,001	2,219	(1,686 ; 2,920)
	pN (pN1mi vs pN0)	<0,001	5,741	(4,949 ; 6,659)	<0,001	5,723	(4,744 ; 34,720)
	pN (pN1a vs pN0)	<0,001	24,613	(21,669 ; 27,958)	<0,001	29,572	(25,188 ; 34,720)
Localisation Tumorale	Interne Vs Externe/Centrale	<0,001	3,948	(3,566 ; 4,371)	<0,001	3,889	(3,403 ; 4,446)
Grade SBR	II vs I	0,001	1,197	(1,081 ; 1,326)			
	III vs I	0,051	1,147	(0,999 ; 1,316)			
Emboles	(Oui Vs Non)	<0,001	1,341	(1,207 ; 1,489)	<0,001	1,302	(1,133 ; 1,495)
Récepteurs Hormonaux	Non Vs Inconnu	0,003	2,226	(1,310 ; 3,784)			
	Oui Vs Inconnu	0,2	1,406	(0,835 ; 2,368)			
Sous Types	Her2 Vs Luminal A				0,198	1,239	(0,894 ; 1,716)
	Triple Négatif Vs Luminal A				0,106	1,177	(0,966 ; 1,434)
	Luminal B Her2- RH+ G3 Vs Luminal A				0,02	1,248	(1,035 ; 1,506)
	Luminal B Her2+ RH+ Vs Luminal A				0,11	1,219	(0,956 ; 1,555)
Période	2004-2006 Vs 1999-2003	<0,001	0,537	(0,479 ; 0,601)	<0,001	0,495	(0,421 ; 0,584)
	2007-2009 Vs 1999-2003	<0,001	0,395	(0,348 ; 0,449)	<0,001	0,367	(0,313 ; 0,431)
	≥2010 Vs 1999-2003	<0,001	0,355	(0,314 ; 0,402)	<0,001	0,314	(0,268 ; 0,367)

Tableau 5 : Facteurs associés à une RNI dans la population globale ajustés sur les RH et localisation tumorale / ajusté sur les sous types tumoraux

pN0, 0(i+)		Ajustement : RH			Ajustement : Sous Type Tumoraux		
		p value	OR	IC (95%)	p value	OR	IC (95%)
Age (ans)	40-50 Vs < 40	0,004	0,722	(0,579 ; 0,899)	0,166	0,816	(0,611 ; 1,089)
	51-75 Vs < 40	0,001	0,698	(0,570 ; 0,855)	0,038	0,754	(0,578 ; 0,985)
	> 75 Vs < 40	<0,001	0,303	(0,228 ; 0,401)	<0,001	0,309	(0,214 ; 0,447)
Chirurgie (Mastectomie Vs Tumorectomie)		0,374	0,92	(0,765 ; 1,106)	0,471	0,925	(0,748 ; 1,143)
Type Histologique	Lobulaire Vs Canalaire	0,064	0,861	(0,735 ; 1,009)	0,011	0,76	(0,614 ; 0,940)
	Mixte Vs Canalaire Autres vs Canalaire	0,296 0,001	0,793 0,689	(0,512 ; 1,226) (0,548 ; 0,866)	0,158 0,009	0,659 0,69	(0,370 ; 1,176) (0,522 ; 0,913)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	<0,001	2,04	(1,549 ; 2,688)	<0,001	2,434	(1,584 ; 3,738)
	10,1-19,9 Vs < 5	<0,001	3,626	(2,768 ; 4,749)	<0,001	5,024	(3,301 ; 7,648)
	>20-50 Vs < 5	<0,001	6,283	(4,757 ; 8,297)	<0,001	9,851	(6,431 ; 15,090)
	>50 Vs < 5	<0,001	26,921	(17,57 ; 41,229)	<0,001	43,587	(25,008 ; 75,968)
pN	(pN0i+ vs pN0)	<0,001	2,939	(2,369 ; 3,646)	<0,001	2,25	(1,682 ; 3,009)
Localisation Tumorale	Interne Vs Externe/Centrale	<0,001	5,65	(5,014 ; 6,366)	<0,001	5,73	(4,879 ; 6,729)
Grade SBR	II Vs I	<0,001	1,272	(1,124 ; 1,441)			
	III Vs I	0,028	1,206	(1,020 ; 1,425)			
Sous Type	Her2 Vs Luminal A				0,036	1,535	(1,028 ; 2,292)
	Triple négatif Vs Luminal A				0,132	1,193	(0,948 ; 1,501)
	Luminal B Her2- RH+G3 Vs LuminalA				0,029	1,293	(1,027 ; 1,628)
	Luminal B Her2+ RH+ Vs Luminal A				0,097	1,284	(0,956 ; 1,723)
Emboles	(Oui vs Non)	<0,001	1,443	(1,266 ; 1,644)	<0,001	1,614	(1,353 ; 1,924)
Récepteurs Hormonaux	Non Vs Inconnu	0,01	2,187	(1,204 ; 3,972)			
	Oui Vs Inconnu	0,356	1,318	(0,733 ; 2,368)			
Période	2004-2006 Vs 1999-2003	<0,001	0,419	(0,365 ; 0,481)	<0,001	0,407	(0,335 ; 0,495)
	2007-2009 Vs 1999-2003	<0,001	0,303	(0,259 ; 0,354)	<0,001	0,288	(0,238 ; 0,349)
	≥2010 Vs 1999-2003	<0,001	0,231	(0,197 ; 0,271)	<0,001	0,21	(0,173 ; 0,255)

Tableau 6 : Facteurs associés à une RNI dans la population pN0, pN0(i+) ajustés sur les RH / ajusté sur les sous types tumoraux

		pN1mi			pN1a		
		p value	OR	IC (95%)	p value	OR	IC (95%)
Age (ans)	40-50 Vs < 40				0,342	0,8	(0,505 ; 1,268)
	51-75 Vs < 40				0,032	0,624	(0,405 ; 0,959)
	> 75 Vs < 40				<0,001	0,269	(0,163 ; 0,443)
Chirurgie (Mastectomie Vs Tumorectomie)		<0,001	0,411	(0,264 ; 0,642)	0,83	0,967	(0,716 ; 1,308)
Type Histologique	Lobulaire Vs Canalaire	0,787	0,942	(0,609 ; 1,456)			
	Mixte Vs Canalaire	0,679	1,249	(0,436 ; 3,578)			
	Autres Vs Canalaire	<0,001	2,539	(1,521 ; 4,239)			
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	0,075	1,858	(0,940 ; 3,674)	0,912	0,955	(0,417 ; 2,185)
	10,1-19,9 Vs < 5	0,093	1,76	(0,909 ; 3,405)	0,755	1,136	(0,510 ; 2,534)
	>20-50 Vs < 5	0,001	3,111	(1,576 ; 6,143)	0,102	1,952	(0,875 ; 4,355)
	>50 Vs < 5	0,008	4,846	(1,52 ; 15,419)	0,234	1,682	(0,716 ; 1,308)
Localisation Tumorale	Interne Vs Externe/Centrale	<0,001	1,865	(1,412 ; 2,462)	0,458	1,114	(0,837 ; 1,483)
Grade SBR	II vs I				0,61	0,934	(0,720 ; 1,213)
	III vs I				0,322	1,175	(0,854 ; 1,615)
Emboles	(Oui vs Non)				0,036	1,267	(1,016 ; 1,580)
Période	2004-2006 vs 1999-2003	0,057	0,737	(0,538 ; 1,010)	0,135	1,249	(0,933 ; 1,672)
	2007-2009 vs 1999-2003	0,02	0,653	(0,455 ; 0,936)	0,577	1,1	(0,786 ; 1,540)
	≥2010 vs 1999-2003	0,145	0,758	(0,523 ; 1,100)	0,87	1,023	(0,778 ; 1,345)

Tableau 7 : Facteurs associés à une RNI dans la population pN1mi /pN1a

Population globale		Ajustement : RH			Ajustement : Sous Type		
		p value	HR	IC (95%)	p value	HR	IC (95%)
RNI (oui vs non)		0,059	0,876	(0,763 ; 1,005)	0,024	0,783	(0,633 ; 0,968)
Chimiothérapie Adjuvante (oui vs non)		<0,001	0,747	(0,643 ; 0,868)	<0,001	0,663	(0,532 ; 0,828)
Age (ans)	40-50 Vs < 40	0,063	0,799	(0,643 ; 0,992)	0,83	0,962	(0,673 ; 1,374)
	51-75 Vs <40	0,007	1,306	(1,077 ; 1,583)	0,005	1,585	(1,153 ; 2,178)
	>75 Vs <40	<0,001	4,07	(3,203 ; 5,171)	<0,001	5,036	(3,480 ; 7,289)
Chirurgie (Mastectomie Vs Tumorectomie)		<0,001	1,715	(1,433 ; 2,053)	<0,001	1,706	(1,362 ; 2,137)
Type Histo- logique	Lobulaire Vs Canalaire	0,276	0,907	(0,761 ; 1,081)	0,817	1,029	(0,807 ; 1,313)
	Mixte Vs Canalaire	0,952	1,011	(0,715 ; 1,428)	0,837	1,05	(0,660 ; 1,672)
	Autres Vs Canalaire	0,905	1,016	(0,783 ; 1,319)	0,928	0,984	(0,693 ; 1,397)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	0,654	1,089	(0,750 ; 1,580)	0,147	1,528	(0,861 ; 2,710)
	10,1-19,9 Vs < 5	0,05	1,429	(1,000 ; 2,042)	0,083	1,635	(0,938 ; 2,851)
	>20-50 Vs < 5	<0,001	2,011	(1,405 ; 2,880)	0,002	2,413	(1,383 ; 4,208)
	>50 Vs < 5	<0,001	3,121	(2,095 ; 4,649)	<0,001	3,806	(2,097 ; 6,909)
pN	pN0i+ vs pN0	0,036	0,625	(0,402 ; 0,971)	0,175	0,656	(0,356 ; 1,207)
	pN1mi vs pN0	0,02	0,669	(0,477 ; 0,938)	0,201	0,755	(0,490 ; 1,162)
	pN1a vs pN0	<0,001	1,781	(1,525 ; 2,080)	<0,001	1,946	(1,546 ; 2,450)
Localisation Tumorale	Interne Vs Externe/Centrale	0,089	1,128	(0,982 ; 1,296)	0,361	1,1	(0,896 ; 1,350)
Grade SBR	II vs I	0,001	1,293	(1,109 ; 1,508)			
	III vs I	<0,001	2,032	(1,703 ; 2,424)			
Emboles	(Oui vs Non)	<0,001	1,402	(1,242 ; 1,583)	<0,001	1,401	(1,165 ; 1,684)
Sous Type	Her2 Vs Luminal A				<0,001	2,398	(1,644 ; 3,498)
	Triple négatif Vs Luminal A				<0,001	2,814	(2,245 ; 3,529)
	Luminal B Her2- RH+ G3 Vs Luminal A				<0,001	2,205	(1,757 ; 2,768)
	Luminal B Her2+ RH+ Vs Luminal A				0,001	1,723	(1,248 ; 2,379)
Récepteurs Hormonaux	Non Vs Inconnu	0,888	1,029	(0,694 ; 1,525)			
	Oui Vs Inconnu	0,035	0,662	(0,451 ; 0,970)			
Période	2004-2006 Vs 1999-2003	<0,001	0,605	(0,512 ; 0,714)	<0,001	0,586	(0,474 ; 0,725)
	2007-2009 Vs 1999-2003	<0,001	0,473	(0,369 ; 0,606)	<0,001	0,428	(0,326 ; 0,561)
	≥2010 Vs 1999-2003	<0,001	0,602	(0,457 ; 0,793)	<0,001	0,56	(0,633 ; 0,968)

Tableau 8 : Survie globale dans la population globale ajustée sur les RH / ajustée sur les sous types tumoraux. Analyse multivariée.

pN0, 0(i+)		Ajustement : RH		
		p value	HR	IC (95%)
RNI (Oui vs non)		0,117	0,868	(0,727 ; 1,036)
Chimiothérapie Adjuvante (Oui vs non)		0,068	0,819	(0,661 ; 1,015)
Age (ans)	40-50 Vs < 40	0,44	0,869	(0,608 ; 1,241)
	51-75 Vs < 40	0,007	1,544	(1,127 ; 2,115)
	> 75 Vs < 40	<0,001	5,055	(3,514 ; 7,271)
Chirurgie (Mastectomie Vs Tumorectomie)		0,004	1,616	(1,169 ; 2,232)
Type Histologique	Lobulaire Vs Canalaire	0,003	0,657	(0,498 ; 0,867)
	Mixte Vs Canalaire	0,111	0,543	(0,256 ; 1,151)
	Autres Vs Canalaire	0,75	1,052	(0,771 ; 1,434)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	0,798	1,053	(0,709 ; 1,563)
	10,1-19,9 Vs < 5	0,031	1,517	(1,039 ; 2,215)
	>20-50 Vs < 5	0,001	1,941	(1,316 ; 2,863)
	>50 Vs < 5	0,02	2,009	(1,117 ; 3,613)
pN	(pN0i+ vs pN0)	0,113	0,696	(0,445 ; 1,089)
Localisation Tumorale	Interne Vs Externe/Centrale	0,001	1,351	(1,125 ; 1,621)
Grade SBR	II vs I	0,098	1,181	(0,970 ; 1,438)
	III vs I	<0,001	1,775	(1,385 ; 2,275)
Emboles	(Oui vs Non)	<0,001	1,401	(1,176 ; 1,669)
Récepteurs Hormonaux	Non Vs Inconnu	0,693	1,118	(0,643 ; 1,943)
	Oui Vs Inconnu	0,307	0,753	(0,437 ; 1,298)
Période	2004-2006 Vs 1999-2003	<0,001	0,564	(0,444 ; 0,717)
	2007-2009 vs 1999-2003	<0,001	0,525	(0,379 ; 0,727)
	≥2010 Vs 1999-2003	0,271	0,812	(0,560 ; 1,177)

Tableau 9 : Survie globale dans la population pN0, 0(i+) ajustée sur les RH.
Analyse multivariée.

pN1mi		Ajustement : RH		
		p value	HR	IC (95%)
RNI (Oui vs non)		0,307	1,437	(0,717 ; 2,881)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	0,423	0,518	(0,104 ; 2,585)
	10,1-19,9 Vs < 5	0,384	0,509	(0,111 ; 2,330)
	> 20-50 Vs < 5	0,713	0,752	(0,165 ; 3,426)
	>50 Vs < 5	0,969	<0,001	(0 ; 1,92)
Grade	II Vs I	0,018	3,02	(1,212 ; 7,523)
	III Vs I	0,002	5,035	(1,789 ; 14,174)
Récepteurs Hormonaux	Non Vs Inconnu	0,944	1,097	(0,084 ; 14,408)
	Oui Vs Inconnu	0,779	0,699	(0,058 ; 8,476)

Tableau 10 : Survie globale dans la population pN1mi ajustée sur les RH.

Analyse multivariée.

pN1a		Ajustement : RH		
		p value	HR	IC (95%)
RNI (Oui vs non)		0,049	0,78	(0,610 ; 0,999)
Chimiothérapie Adjuvante (Oui vs non)		0,025	0,753	(0,588 ; 0,966)
Age (ans)	40-50 Vs < 40	0,078	0,777	(0,586 ; 1,028)
	51-75 Vs < 40	0,193	1,181	(0,919 ; 1,518)
	> 75 Vs < 40	<0,001	3,731	(2,624 ; 5,305)
Chirurgie (Mastectomie Vs Tumorectomie)		<0,001	1,857	(1,485 ; 2,321)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	0,363	2,527	(0,343 ; 18,597)
	10,1-19,9 Vs < 5	0,287	2,919	(0,406 ; 20,975)
	>20-50 Vs < 5	0,126	4,637	(0,650 ; 33,104)
	>50 Vs < 5	0,041	7,817	(1,088 ; 56,173)
Grade SBR	II Vs I	0,017	1,377	(1,058 ; 1,791)
	III Vs I	<0,001	2,162	(1,634 ; 2,861)
Emboles (Oui vs Non)		<0,001	1,375	(1,154 ; 1,637)
Localisation Tumorale		0,286	0,878	(0,692 ; 1,115)
Récepteurs Hormonaux	Non Vs Inconnu	0,847	1,06	(0,585 ; 1,923)
	Oui Vs Inconnu	0,188	0,68	(0,382 ; 1,208)
Période	2004-2006 Vs 1999-2003	<0,001	0,626	(0,490 ; 0,800)
	2007-2009 Vs 1999-2003	<0,001	0,389	(0,256 ; 0,590)
	≥2010 Vs 1999-2003	<0,001	0,392	(0,250 ; 0,615)

Tableau 11 : Survie globale dans la population pN1a ajustée sur les RH.

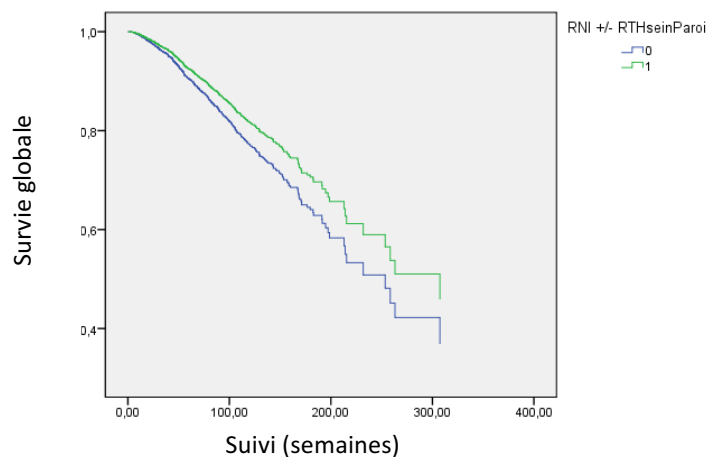


Figure 1 : Fonction de survie pour les pN1a

pN1a Avec 1 seul Ganglion envahi		Ajustement : RH			Ajustement : Sous Type Tumoraux		
		p value	HR	IC (95%)	p value	HR	IC (95 %)
RNI (Oui vs non)		0,001	0,499	(0,333 ; 0,749)	0,004	0,403	(0,218 ; 0,748)
Chimiothérapie Adjuvante (Oui vs non)		0,004	0,516	(0,330 ; 0,806)	0,178	0,526	(0,207 ; 1,339)
Age (ans)	40-50 Vs < 40	0,404	0,773	(0,423 ; 1,414)	0,787	0,877	(0,338 ; 2,276)
	51-75 Vs < 40	0,541	1,185	(0,688 ; 2,041)	0,616	1,24	(0,535 ; 2,874)
	> 75 Vs < 40	0,001	3,333	(1,644 ; 6,757)	0,102	2,949	(0,808 ; 10,758)
Chirurgie (Mastectomie Vs Tumorectomie)		0,161	1,295	(0,902 ; 1,860)	0,988	1,004	(0,580 ; 1,739)
Taille (mm)	5-10 Vs <5	0,794	0,757	(0,094 ; 6,085)			
	10,1-19,9 Vs <5	0,736	1,412	(0,191 ; 10,430)			
	>20-50 Vs <5	0,366	2,494	(0,344 ; 18,084)			
	>50 Vs <5	0,342	2,686	(0,350 ; 20,610)			
Grade SBR	II Vs I	0,885	0,966	(0,606 ; 1,541)			
	III Vs I	0,021	1,806	(1,091 ; 2,991)			
Emboles (Oui Vs Non)		0,039	1,436	(1,018 ; 2,025)	0,156	1,454	(0,867 ; 2,439)
Récepteurs Hormonaux	Non Vs Inconnu	0,325	1,804	(0,557 ; 5,847)			
	Oui vs Inconnu	0,76	0,841	(0,277 ; 2,556)			
Sous-Types	Her2 Vs Luminal A				0,498	1,654	(0,387 ; 7,072)
	Triple négatif Vs Luminal A				<0,001	3,71	(1,878 ; 7,330)
	Luminal B Her2- RH+ G3 Vs Luminal A				0,004	2,587	(1,361 ; 4,919)
	Luminal B Her2+ RH+ Vs Luminal A				0,317	1,576	(0,647 ; 3,842)

Tableau 12 : Survie globale dans la population 1 pN1a ajustée sur les RH / ajustée sur les sous types tumoraux. Analyse multivariée

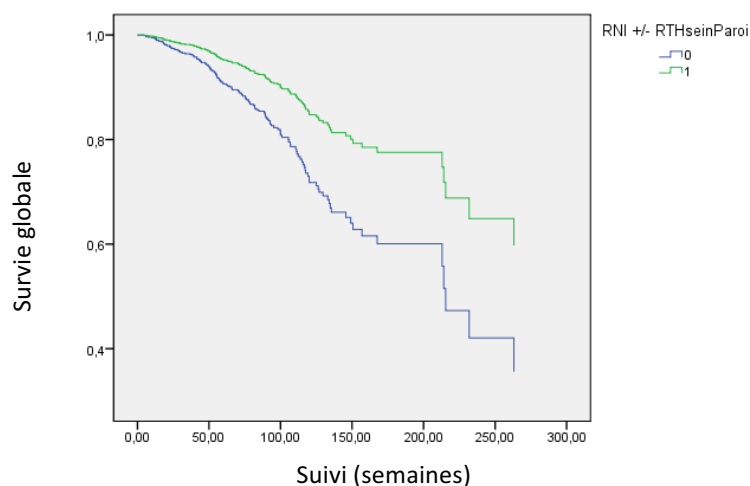


Figure 2 : Fonction de survie pour les pN1a (1 seule atteinte)

Population Critères Whelan		p value	HR	IC (95%)
RNI (Oui vs non)		0,224	1,156	(0,915 ; 1,460)
Age (ans)	40-50 Vs < 40	0,473	0,89	(0,647 ; 1,224)
	51-75 Vs < 40	0,058	1,318	(0,991 ; 1,752)
	> 75 Vs < 40	<0,001	4,415	(3,059 ; 6,373)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	0,383	1,595	(0,559 ; 4,549)
	10,1-19,9 Vs < 5	0,335	1,653	(0,595 ; 4,598)
	>20-50 Vs < 5	0,061	2,644	(0,955 ; 7,320)
	>50 Vs < 5	0,002	5,628	(1,894 ; 16,719)
pN	pN0i+ vs pN0	0,612	0,83	(0,404 ; 1,706)
	pN1mi vs pN0	0,085	0,701	(0,468 ; 1,050)
	pN1a vs pN0	0,005	1,47	(1,126 ; 1,919)
Grade SBR	II vs I	0,002	1,743	(1,235 ; 2,460)
	III vs I	<0,001	2,878	(2,012 ; 4,119)
Emboles	(Oui vs Non)	0,006	1,294	(1,076 ; 1,556)
Récepteurs Hormonaux	Non Vs Inconnu	0,882	0,898	(0,218 ; 3,693)
	Oui Vs Inconnu	0,516	0,627	(0,153 ; 2,563)
Période	2004-2006 Vs 1999-2003	0,077	0,799	(0,624 ; 1,024)
	2007-2009 Vs 1999-2003	<0,001	0,307	(0,182 ; 0,518)
	>2010 Vs 1999-2003	0,051	0,613	(0,375 ; 1,002)

Tableau 13 : Survie globale population Whelan, analyse multivariée

Population Critères Poortmans		p value	HR	IC (95%)
RNI (Oui vs non)		0,086	0,848	(0,703 ; 1,024)
Chimiothérapie Adjuvante (Oui vs non)		0,001	0,72	(0,590 ; 0,879)
Age (ans)	40-50 Vs < 40	0,024	0,75	(0,584 ; 0,963)
	51-75 Vs < 40	0,068	1,232	(0,985 ; 1,542)
	> 75 Vs < 40	<0,001	3,906	(2,891 ; 5,279)
Chirurgie (Mastectomie Vs Tumorectomie)		<0,001	1,771	(1,437 ; 2,184)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	0,875	0,956	(0,543 ; 1,683)
	10,1-19,9 Vs < 5	0,41	1,255	(0,731 ; 2,157)
	>20-50 Vs < 5	0,02	1,909	(1,109 ; 3,285)
	>50 Vs < 5	<0,001	3,273	(1,846 ; 5,801)
pN	pN0i+ vs pN0	0,092	0,52	(0,243 ; 1,113)
	pN1mi vs pN0	0,398	0,79	(0,457 ; 1,365)
	pN1a vs pN0	0,095	1,284	(0,957 ; 1,722)
Localisation Tumorale	Interne Vs Externe/Centrale	0,145	0,837	(0,658 ; 1,064)
Grade SBR	II Vs I	<0,001	1,48	(1,198 ; 1,829)
	III Vs I	<0,001	2,637	(1,875 ; 2,988)
Emboles	(Oui Vs Non)	<0,001	1,399	(1,205 ; 1,625)
Récepteurs Hormonaux	Non Vs Inconnu	0,74	1,094	(0,644 ; 1,860)
	Oui Vs Inconnu	0,129	0,671	(0,401 ; 1,124)
Période	2004-2006 Vs 1999-2003	<0,001	0,62	(0,504 ; 0,762)
	2007-2009 Vs 1999-2003	<0,001	0,454	(0,328 ; 0,629)
	≥2010 Vs 1999-2003	<0,001	0,443	(0,303 ; 0,647)

Tableau 14 : Survie globale population Poortmans, analyse multivariée

Population Globale		Ajustement : RH et hormonothérapie			Ajustement : RH sans hormonothérapie			Ajustement : Sous Types		
		p value	HR	IC (95 %)	p value	HR	IC (95%)	p value	HR	IC (95%)
RNI (Oui vs non)		0,225	1,082	(0,953 ; 1,228)	0,246	1,078	(0,950 ; 1,223)	0,565	1,048	(0,893 ; 1,230)
Chimiothérapie Adjuvante (Oui vs non)		<0,001	0,695	(0,606 ; 0,797)	<0,001	0,683	(0,597 ; 0,781)	<0,001	0,628	(0,531 ; 0,743)
Age (ans)	40-50 Vs < 40	0,002	0,744	(0,616 ; 0,898)	0,001	0,728	(0,603 ; 0,879)	0,061	0,8	(0,634 ; 1,010)
	51-75 Vs < 40	0,462	1,065	(0,900 ; 1,261)	0,807	1,021	(0,863 ; 1,209)	0,216	0,875	(0,708 ; 1,081)
	> 75 Vs < 40	<0,001	2,648	(2,134 ; 3,286)	<0,001	2,531	(2,042 ; 3,138)	<0,001	2,039	(1,563 ; 2,658)
Chirurgie (Mastectomie Vs Tumorectomie)		<0,001	1,61	(1,378 ; 1,882)	<0,001	1,611	(1,381 ; 1,879)	<0,001	1,437	(1,210 ; 1,707)
Type Histo-logique	Lobulaire Vs Canalaire	0,083	0,87	(0,742 ; 1,018)	0,074	0,867	(0,741 ; 1,014)	0,724	0,967	(0,803 ; 1,165)
	Mixte Vs Canalaire	0,855	0,971	(0,709 ; 1,331)	0,94	0,988	(0,721 ; 1,354)	0,925	0,982	(0,666 ; 1,446)
	Autres Vs Canalaire	0,318	0,881	(0,688 ; 1,129)	0,239	0,863	(0,676 ; 1,103)	0,022	0,022	(0,539 ; 0,953)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	0,849	1,034	(0,734 ; 1,456)	0,886	1,025	(0,728 ; 1,444)	0,451	1,16	(0,789 ; 1,705)
	10,1-19,9 Vs <5	0,007	1,576	(1,135 ; 2,188)	0,026	1,449	(1,045 ; 2,011)	0,149	1,315	(0,906 ; 1,909)
	>20-50 Vs <5	<0,001	2,381	(1,713 ; 3,311)	<0,001	2,244	(1,615 ; 3,117)	<0,001	2,023	(1,390 ; 2,943)
	>50 Vs <5	<0,001	4,06	(2,818 ; 5,849)	<0,001	3,675	(2,555 ; 5,287)	<0,001	3,736	(2,472 ; 5,648)
pN	pN0i+ vs pN0	0,02	0,63	(0,427 ; 0,928)	0,006	0,578	(0,392 ; 0,852)	0,905	0,979	(0,688 ; 1,393)
	pN1mi vs pN0	0,109	0,796	(0,602 ; 1,052)	0,017	0,71	(0,537 ; 0,939)	0,324	0,868	(0,654 ; 1,150)
	pN1a vs pN0	<0,001	1,978	(1,716 ; 2,280)	<0,001	1,884	(1,637 ; 2,168)	<0,001	1,544	(1,296 ; 1,840)
Localisation Tumorale	Interne Vs Externe/Centrale	0,175	1,089	(0,963 ; 1,231)	0,137	1,097	(0,971 ; 1,240)	0,239	0,914	(0,786 ; 1,062)
	Grade SBR	II vs I	<0,001	1,405	(1,223 ; 1,615)	<0,001	1,356	(1,181 ; 1,557)		
	III vs I	<0,001	2,044	(1,737 ; 2,406)	<0,001	1,939	(1,651 ; 2,277)			
Emboles (Oui vs non)		<0,001	1,384	(1,240 ; 1,544)	<0,001	1,407	(1,261 ; 1,569)	<0,001	1,328	(1,155 ; 1,527)
Sous Types	Her 2 Vs Luminal A							<0,001	2,39	(1,791 ; 3,188)
	Triple négatif Vs Luminal A							<0,001	2,341	(1,950 ; 2,809)
	Luminal B Her2- RH+G3 Vs luminalA							<0,001	2,122	(1,782 ; 2,527)
	Luminal B Her2+ RH+ Vs luminal A							0,003	1,137	(1,137 ; 1,890)
Récepteurs Hormonaux (Négatif vs positif)		0,341	0,925	(0,789 ; 1,086)	<0,001	1,564	(1,387 ; 1,763)			
Hormonothérapie (Non Vs Oui)		<0,001	1,98	(1,721 ; 2,279)						

Tableau 15 : Analyse multivariée : SSRM population globale ajustée sur les RH avec hormonothérapie/ sans hormonothérapie/ ajustée sur les sous types

pN0, 0(i+) / pN1 mi		Ajustement : RH avec HT			Ajustement : RH sans HT			Ajustement : Sous Type		
		p value	HR	IC (95%)	p value	HR	IC (95 %)	p value	HR	IC (95%)
RNI (Oui vs non)		0,474	1,046	(0,924 ; 1,185)	0,406	1,054	(0,931 ; 1,193)	0,294	1,131	(0,899 ; 1,424)
Chimiothérapie Adjuvante (Oui vs non)		<0,001	0,731	(0,629 ; 0,849)	<0,001	0,711	(0,612 ; 0,826)	0,001	0,638	(0,495 ; 0,823)
Age (ans)	40-50Vs<40	<0,001	0,666	(0,537 ; 0,826)	<0,001	0,639	(0,515 ; 0,793)	0,489	1,199	(0,717 ; 2,005)
	51-75Vs <40	0,004	0,75	(0,618 ; 0,910)	0,001	0,723	(0,596 ; 0,877)	0,153	1,441	(0,874 ; 2,377)
	> 75 Vs <40	<0,001	1,686	(1,319 ; 2,155)	<0,001	1,664	(1,303 ; 2,124)	<0,001	2,616	(1,575 ; 4,343)
Chirurgie (Mastectomie Vs Tumorectomie)		0,106	1,203	(0,962 ; 1,505)	0,062	1,232	(0,990 ; 1,534)	0,225	1,219	(0,885 ; 1,678)
Type Histologique	Lobulaire Vs Canalaire	0,031	0,82	(0,684 ; 0,982)	0,02	0,808	(0,675 ; 0,968)	0,114	0,767	(0,551 ; 1,066)
	Mixte Vs Canalaire	0,247	0,752	(0,464 ; 1,219)	0,159	0,707	(0,436 ; 1,146)	0,639	0,834	(0,391 ; 1,779)
	Autres Vs Canalaire	0,331	0,888	(0,698 ; 1,129)	0,263	0,873	(0,687 ; 1,108)	0,722	0,937	(0,654 ; 1,343)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	0,954	1,008	(0,773 ; 1,314)	0,992	0,999	(0,766 ; 1,302)	0,489	1,199	(0,717 ; 2,005)
	10,1-19,9Vs<5	0,01	1,4	(1,083 ; 1,810)	0,031	1,324	(1,025 ; 1,711)	0,153	1,441	(0,874 ; 2,377)
	>20-50 Vs < 5	<0,001	1,76	(1,351 ; 2,294)	<0,001	1,708	(1,311 ; 2,224)	<0,001	2,616	(1,575 ; 4,343)
	>50 Vs < 5	0,001	2,143	(1,385 ; 3,316)	0,004	1,889	(1,223 ; 2,916)	0,04	2,152	(1,034 ; 4,478)
pN	pN0i+ vs pN0	0,933	0,988	(0,755 ; 1,295)	0,611	0,933	(0,713 ; 1,221)	0,265	0,747	(0,447 ; 1,247)
	pN1mi vs pN0	0,183	0,856	(0,680 ; 1,076)	0,06	0,803	(0,639 ; 1,009)	0,316	0,834	(0,585 ; 1,190)
Localisation tumorale	Interne Vs Externe/Centrale	0,078	1,122	(0,987 ; 1,274)	0,057	1,132	(0,996 ; 1,285)	0,223	1,153	(0,917 ; 1,449)
Grade SBR	II vs I	<0,001	1,316	(1,145 ; 1,511)	0,001	1,272	(1,109 ; 1,460)			
	III vs I	<0,001	1,742	(1,450 ; 2,091)	<0,001	1,647	(1,375 ; 1,972)			
Sous Type	Her 2 Vs LuminalA							0,006	2,237	(1,267 ; 3,951)
	Triple négatif Vs Luminal A							<0,001	2,402	(1,797 ; 3,211)
	Luminal B Her2-RH+ G3 Vs luminal A							<0,001	2,133	(1,574 ; 2,892)
	Luminal B Her2+ RH+ Vs luminal A							0,005	1,824	(1,201 ; 2,769)
Emboles (Oui Vs Non)		<0,001	1,36	(1,199 ; 1,544)	<0,001	1,37	(1,207 ; 1,553)	0,04	1,318	(1,034 ; 4,478)
Récepteurs Hormonaux (Positif Vs Négatif)		0,994	1,001	(0,839 ; 1,194)	<0,001	0,677	(0,590 ; 0,776)			
Hormonothérapie (Non vs Oui)		<0,001	1,69	(1,449 ; 1,971)						

Tableau 16 : Analyse multivariée : SSRM population pN0, pN0(i+), pN1mi ajustée sur les RH / ajustée sur les sous types

pN1a		Ajustement : RH			Ajustement : Sous Type		
		p value	HR	IC (95%)	p value	HR	IC (95%)
RNI (Oui vs non)		0,542	0,932	(0,742 ; 1,170)	0,217	0,82	(0,599 ; 1,123)
Chimiothérapie Adjuvante (Oui vs non)		0,001	0,69	(0,552 ; 0,862)	0,235	0,805	(0,563 ; 1,151)
Age (ans)	40-50 Vs < 40	0,029	0,76	(0,594 ; 0,973)	0,366	0,851	(0,6 ; 1,208)
	51-75 Vs < 40	0,941	1,008	(0,807 ; 1,261)	0,689	1,067	(0,778 ; 1,463)
	> 75 Vs < 40	<0,001	2,225	(1,616 ; 3,065)	<0,001	2,648	(1,706 ; 4,110)
Chirurgie (Mastectomie Vs Tumorectomie)		<0,001	1,673	(1,379 ; 2,029)	<0,001	1,717	(1,342 ; 2,197)
Type histologique	Lobulaire Vs Canalaire	0,372	1,103	(0,889 ; 1,368)	0,429	1,122	(0,843 ; 1,495)
	Mixte Vs Canalaire	0,365	1,188	(0,818 ; 1,726)	0,639	1,13	(0,677 ; 1,887)
	Autres Vs Canalaire	0,073	0,636	(0,388 ; 1,043)	0,044	0,457	(0,213 ; 0,979)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5				0,996	0,996	(0,225 ; 4,416)
	10,1-19,9 Vs < 5				0,853	1,144	(0,277 ; 4,718)
	>20-50 Vs < 5				0,266	2,213	(0,546 ; 8,979)
	>50 Vs < 5				0,04	4,363	(1,067 ; 17,845)
Localisation Tumorale	Interne Vs Externe/Centrale	0,317	0,901	(0,736 ; 1,105)	0,162	0,831	(0,642 ; 1,077)
	Her 2 vs Luminal A				<0,001	2,638	(1,789 ; 3,889)
Sous Type	Triple négatif vs Luminal A				<0,001	2,686	(1,995 ; 3,618)
	Luminal B Her2- RH+ G3 vs luminal A				<0,001	2,339	(1,805 ; 3,032)
	Luminal B Her2+ RH+ vs luminal A				0,027	1,527	(1,048 ; 2,224)
Grade SBR	II vs I	0,001	1,472	(1,164 ; 1,862)			
	III vs I	<0,001	2,109	(1,637 ; 2,718)			
Emboles (Oui Vs Non)		<0,001	1,437	(1,226 ; 1,685)	0,036	1,26	(1,015 ; 1,564)
Récepteurs Hormonaux (Négatif vs positif)		<0,001	1,498	(1,258 ; 1,785)			

Tableau 17 : Analyse multivariée : SSRM population pN1a ajustée sur les RH / ajustée sur les sous types

1 pN1a		Ajustement : RH			Ajustement : Sous Types		
		p value	HR	IC (95%)	p value	HR	IC (95%)
RNI (Oui vs non)		0,041	0,686	(0,479 ; 0,985)	0,166	0,686	(0,403 ; 1,169)
Chimiothérapie Adjuvante (Oui vs non)		0,001	0,521	(0,348 ; 0,779)	0,209	0,61	(0,283 ; 1,318)
Age (ans)	40-50 Vs < 40	0,063	0,628	(0,385 ; 1,025)	0,089	0,545	(0,270 ; 1,097)
	51-75 Vs < 40	0,457	0,844	(0,540 ; 1,320)	0,376	0,757	(0,408 ; 1,402)
	> 75 Vs < 40	0,062	1,808	(0,971 ; 3,369)	0,198	1,86	(0,723 ; 4,787)
Chirurgie (mastectomie vs tumorectomie)		0,001	1,85	(1,269 ; 2,698)	0,025	1,375	(1,070 ; 2,814)
Localisation Tumorale	Interne Vs Externe/Centrale	0,217	1,26	(0,873 ; 1,817)	0,654	1,13	(0,661 ; 1,932)
Sous Type	Her 2 Vs Luminal A				0,973	1,025	(0,245 ; 4,282)
	Triple négatif Vs Luminal A				0,001	2,732	(1,518 ; 4,916)
	Luminal B Her2- RH+ G3 Vs luminal A				<0,001	2,526	(1,501 ; 4,251)
	Luminal B Her2+ RH+ Vs luminal A				0,402	1,381	(0,649 ; 2,941)
Grade SBR	II vs I	0,082	1,44	(0,954 ; 2,172)			
	III vs I	0,001	2,195	(1,390 ; 3,466)			
Emboles	(Oui vs Non)	0,016	1,446	(1,073 ; 1,950)	0,148	1,361	(0,897 ; 2,067)

Tableau 18 : Analyse multivariée : SSRM population 1 pN1a ajustée sur les RH / ajusté sur les sous types

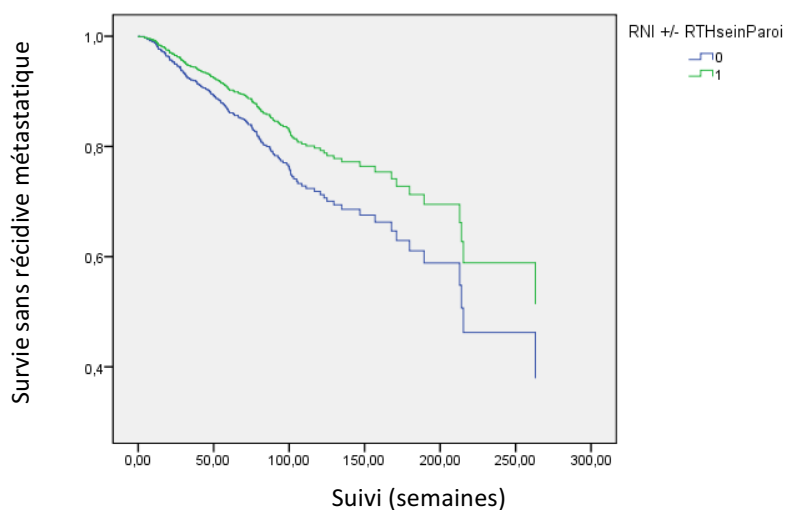


Figure 3 : Fonction de survie sans métastases pour les 1pN1a

pN1 Sous Type Luminal A		p value	HR	IC (95 %)
RNI (Oui vs non)		0,031	0,574	(0,346 ; 0,951)
Age (ans)	40-50 Vs < 40	0,855	0,924	(0,396 ; 2,154)
	51-75 Vs < 40	0,263	1,562	(0,715 ; 3,416)
	> 75 Vs < 40	<0,001	5,794	(2,446 ; 13,727)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	0,879	778,923	(0 ; 9,202)
	10,1-19,9 Vs < 5	0,878	815,14	(0 ; 9,605)
	>20-50 Vs < 5	0,865	1 668,692	(0 ; 1,965)
	>50 Vs < 5	0,853	3 270,305	(0 ; 3,852)
Localisation Tumorale	Interne Vs Externe/Centrale	0,702	0,903	(0,536 ; 1,522)
Grade SBR	II vs I	0,132	1,359	(0,912 ; 2,027)
	III vs I	0,915	<0,001	(0 ; 1,092)
Emboles	(Oui Vs Non)	0,939	1,014	(0,7 ; 1,471)
Période	2004-2006 Vs 1999-2003	0,061	0,615	(0,369 ; 1,023)
	2007-2009 Vs 1999-2003	0,035	0,509	(0,272 ; 0,953)
	≥ 2010 Vs 1999-2003	0,034	0,439	(0,205 ; 0,939)

Tableau 19 : Survie globale dans la population pN1a et sous type Luminal A. Analyse multivariée

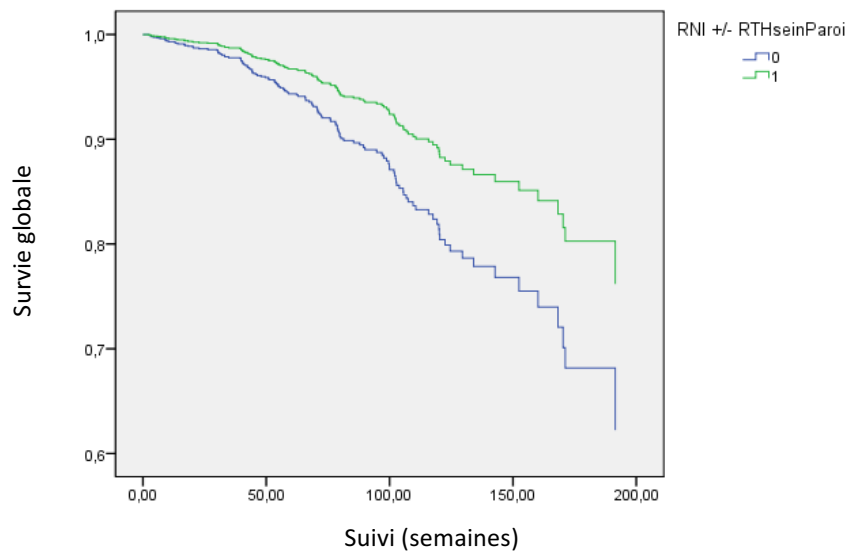


Figure 4 : Fonction de survie pour les pN1a et sous type Luminal A

pN1a Tous les sous types sauf luminal A		p value	HR	IC (95 %)
Age (ans)	RNI (Oui vs non)	0,05	0,617	(0,381 ; 1)
	40-50 Vs < 40	0,963	0,988	(0,598 ; 1,632)
	51-75 Vs < 40	0,339	1,242	(0,797 ; 1,937)
	> 75 Vs < 40	<0,001	5,03	(2,874 ; 8,803)
Taille (mm)	5-10 Vs < 5	0,809	1,093	(0 ; 4,489)
	10,1-19,9 Vs < 5	0,811	1,119	(0 ; 4,160)
	>20-50 Vs < 5	0,798	1,608	(0 ; 6,559)
	>50 Vs < 5	0,778	3,423	(0 ; 13,970)
Localisation Tumorale	Interne Vs Externe/Centrale	0,5	0,859	(0,553 ; 1,335)
Grade SBR	II vs I	0,866	0,913	(0,316 ; 2,637)
	III vs I	0,855	1,102	(0,391 ; 3,106)
Sous Type	Emboles (Oui vs Non)	0,081	1,35	(0,963 ; 1,891)
	Triple négatif Vs Her2	0,957	0,987	(0,604 ; 1,612)
	Luminal B Her2- RH+ G3 Vs Her2	0,373	0,802	(0,494 ; 1,303)
	Luminal B Her2+ RH+ Vs Her2	0,182	0,681	(0,387 ; 1,197)
Période	2004-2006 Vs 1999-2003	0,13	0,749	(0,515 ; 1,089)
	2007-2009 Vs 1999-2003	0,001	0,34	(0,183 ; 0,632)
	≥ 2010 Vs 1999-2003	0,005	0,423	(0,232 ; 0,771)

Tableau 20 : Survie globale dans la population pN1a (tous les sous types autre que Luminal A). Analyse multivariée

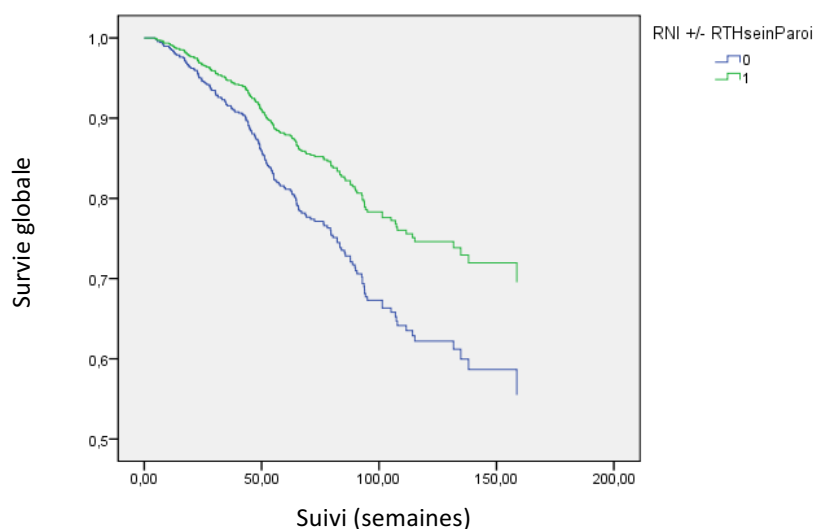


Figure 5 : Fonction de survie pour les pN1a tous les sous types autre luminal A

Bibliographie

1. Fisher B et al Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy with or without Radiation in the Treatment of Breast Cancer *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 665-673.
2. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al Radiotherapy after Breast-Preserving Surgery in Women with Localized Cancer of the Breast, *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1587-1591.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and on 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 ; 366 : 2087–106.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death : meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011 ; 378 : 1707–16.
5. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907 ; 46 :1–19.
6. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer : a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res* 1980 ; 40 : 3863
7. *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* 2014 383 : 2127–35.
8. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 307-16.
9. Poortmans P, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supra-clavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 317-27.
10. Budach et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials *Radiation Oncology* 2013, 8 : 267.
11. Curigliano G, Burstein HJ, Winer P et al. DE-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer : the St. Gallen International Consensus Conference on the primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017 ; 28 : 1700-12.

12. Krug D, Baumann R, Budach W et al. Current controversies in radiotherapy for breast cancer. *Radiat Oncol* 2017 ; 12 : 25.
13. Salerno KE. NCCN Guidelines Update : Evolving Radiation Therapy Recommendations for Breast Cancer. *J Natl Comp Canc Netw* 2017 ; 15 :682-4.
14. Strom E et al. Clinical investigation : regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2005.
15. Vicini F et al. The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 1997.
16. Recht, A, Pierce, F. M. Abner, A. Vincini, F. et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 9 : 988-996 ; 1999.
17. Katz A, Strom E, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy : Implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 18 : 2817-2827, 2000.
18. Taghian A, *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* 2004.
19. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 949–55.
20. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen : Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 1641–48.
21. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer.

22. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, et al : Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013, 86 : 860–866.
23. Truong PT et al. Is Biological Subtype Prognostic of Locoregional Recurrence Risk in Women With pT1-2N0 Breast Cancer Treated With Mastectomy ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013
24. Truong PT, Lesperance M, Culhaci A, et al. Patient subsets with T1-2, node-negative breast cancer at high locoregional recurrence risks after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 175-182.
25. Abi-Raad R, Boutrus R, Wang R, et al. Patterns and risk factors of locoregional recurrence in T1-T2 node negative breast cancer patients treated with mastectomy : Implications for postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011.
26. Selz J, Stevens D, Jouanneau L, et al. Prognostic value of molecular subtypes, Ki67 expression, and impact of postmastectomy radiation therapy in breast cancer patients with negative lymph nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 84 : 1123-1132.
27. Yildirim E, Berberoglu U. Can a subgroup of node-negative breast carcinoma patients with T1-2 tumor who may benefit from postmastectomy radiotherapy be identified ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 : 1024-1029.
28. Jagsi R, Raad RA, Goldberg S, et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy : Implications for postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 1035-1039.
29. Olivier JB, Verhaeghe JL, Butarelli M, Marchal F, Houvenaeghel G. Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : apport de la technique du ganglion sentinelle *Annales de chirurgie* 131, 2006 608-615.
30. Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal AU 198. *Acta radiol* 1955 ; 43 :52-64.
31. Gaffney DK, Tsodikov A, Wiggins CL. Diminished survival in patients with inner versus outer quadrant breast cancers. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 467-72.
32. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of non sentinel lymph node involvement – Groupe des chirurgiens de la Fédération.

33. Park J, Fey JV, Naik AM, Borgen PI, Van Zee KJ, Cody HS. A declining rate of completion axillary dissection in sentinel lymph node-positive breast cancer patients is associated with the use of a multivariate nomogram. *Ann Surg* 2007 ; 245 : 462–8.
34. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011 ; 305 : 569–75.
35. Sola M, Alberro J, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 2013 ; 20 : 120–7.
36. Francissen CM, Dings PJ, van Dalen T, Strobbe LJ, van Laarhoven HW, de Wilt JH. Axillary recurrence after a tumor-positive sentinel lymph node biopsy without axillary treatment : a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2012 ; 19 : 4140–9.
37. Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Buchholz TA. Positive sentinel nodes without axillary dissection : implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 4479–81.
38. Belkacemi Y, Allab-Pan Q, Bigorie V, Khodari W, Beaussart P, Totobenazara JL, et al. The standard tangential fields used for breast irradiation do not allow optimal coverage and dose distribution in axillary levels I–II and the sentinel node area. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 2023–8.
39. Belkacemi Y, Bigorie V, Pan Q, Bouaita R, Pigneur F, Itti E, et al. Breast radiotherapy (RT) using tangential fields (TgF) : a prospective evaluation of the dose distribution in the sentinel lymph node (SLN) area as determined intraoperatively by clip placement. *Ann Surg Oncol* 2014 ; 21 : 3758–65.
40. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micro- metastases (IBCSG 23-01) : a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 297–305.
41. Ram R, Singh J, McCaig E. Sentinel node biopsy alone versus completion axillary node dissection in node-positive breast cancer : systematic review and meta- analysis. *Int J Breast Cancer* 2014 ; 2014 : 513780.
42. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early stage breast cancer : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 1365–83.
43. Houvenaeghel G, Resbeut M, Boher JM. Ganglion sentinelle envahi : faut- il faire le curage ou pas ? Essai randomisé SERC. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 358–63.

44. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U* 2001 ; 98 :10869-74.
45. Kyndi M, Overgaard M, Nielson HM et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer : a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radioter Oncol* 2009 : 74-9.
46. Gingras I, Holmes E, De AE et al. Regional Nodal Irradiation after breast conserving Surgery For early HER 2 positive breast cancer : Results of a subanalysis from the ALTTO trial. *J Natl Cancer Inst* 2017 ; 10.
47. X Allen Li, An Tai, Douglas W et al. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy : an RTOG multi-institutional and multiobserver study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009.
48. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2015 ; 114 : 3-10.
49. White J, Tai W, Arthur D et al. RTOG Breast cancer atlas for radiation therapy planning : consensus definition.
50. O. Riou, C. Bourcier, P. Fenoglietto, D. Azria. L'irradiation des aires ganglionnaires (sus-claviculaire et mammaire interne) augmente-t-elle la toxicité de la radiothérapie adjuvante mammaire ? *Cancer/ Radiothérapie*, Juin 2015.
51. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue : consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003 ; 4 : 529-36.
52. G.L. Smith, B.D. Smith, S.H. Giordano, Y.C. Shih, W.A. Woodward, E.A. Strom, *et al.* Risk of hypothyroidism in older breast cancer patients treated with radiation *Cancer*, 112 (2008), pp. 1371-1379.
53. Azria D, Pointreau Y, Toledano A, Ozsahin M. Facteurs de radiosensibilité tardive des tissus sains. *Cancer Radiother* 2010 ; 14 : 250-4.
54. Azria D, Betz M, Bourcier C, Jeanneret Sozzi W, Ozsahin M. Identifying patients at risk for late radiation-induced toxicity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 ; 84 : e35-41.

- 55.** 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 Oncol* 2005 ; 6 : 557-65.
- 56.** Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 987-98.
- 57.** Dess RT, Liss AL, Griffith KA et al. Ischemic Cardiac Events following treatment of the internal mammary nodal region using contemporary radiation planning techniques. *Int J radiat oncol Biol Phys* 2017.
- 58.** Shaitelman SF, Chiang YJ, Griffin KD et al. Radiation therapy targets and the risk of breast cancer-related lymphoedema : a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2017 ; 162 :201-15.
- 59.** Arrault M, Vignes S. Facteurs de risque de développement d'un lymphoedème du membre supérieur après traitement du cancer du sein. *Bull Cancer* 2006 ; 93 : 1001–1006.
- 60.** C. Hennequin, A. Fourquet Controverse sur l'irradiation de la chaîne mammaire interne dans le cancer du sein. *Cancer/ Radiothérapie* Octobre 2014.
- 61.** Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 883–94.
- 62.** Stemmer SM, Rizel S, Hardan I, Adamo A, Neumann A, Goffman J, et al. The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to III. A breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2713–8.
- 63.** Thorsen LB¹, Offersen BV², Danø H², Berg M², Jensen I², Pedersen AN², Zimmermann SJ², Brodersen HJ², Overgaard M², Overgaard J². DBCG-IMN : A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 1 : 34(4) : 314-20.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Introduction : La radiothérapie régionale ganglionnaire (RNI) fait l'objet de débats, les indications n'étant pas clairement définies pour les cancers du sein de « risque intermédiaire ».

Deux grands essais européen et canadien ont été menés pour répondre à cette question, en analysant l'impact de la RNI chez des patientes présentant un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire limité.

L'objectif principal de ce travail a été d'étudier à travers une large cohorte multicentrique l'effet sur la survie globale et la survie sans récurrence métastatique de la RNI chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localisé non métastatique pN0, pN1a traitées par chirurgie conservatrice ou mastectomie. L'objectif secondaire a été d'étudier l'effet de la RNI chez les patientes correspondant aux critères retenus dans les essais de Whelan et al et Poortmans et al.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique de janvier 1999 à décembre 2012 incluant des patientes présentant un cancer du sein localisé non métastatique pN0, pN1a. Plusieurs groupes de patientes en fonction de leur statut ganglionnaire (pN0, pN0(i+), pN1mi, pN1a) et des critères de sélection de l'étude de Whelan et al et de Poortmans et al ont été définis. L'impact de la RNI sur la survie globale et la survie sans récurrence métastatique a été déterminé par le modèle de régression de Cox.

Résultats : L'analyse a porté sur 18038 patientes dont 39,1% ont bénéficié d'une RNI. 14 222 patientes soit 77,3% n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique.

Nous retrouvons un bénéfice de la RNI en survie globale dans la population pN1a et cela dès un ganglion envahi quel que soit le sous-type tumoral HR=0,78 p=0,049 IC95 (0,610-0,999) ; HR=0,499 p=0,001 IC95 (0,333-0,749).

Nous n'avons pas mis en évidence d'impact significatif de la RNI sur la survie sans récurrence métastatique et la survie globale dans la population pN0, pN0(i+), pN1mi ni même dans les populations sélectionnées selon les critères de Whelan et al et Poortmans et al.

Conclusion : Les résultats de ce travail sont en accord avec les données de la littérature ; ils permettent de participer à la discussion des indications de RNI pour les cancers du sein de « risque intermédiaire ».

Les cancers du sein avec envahissement ganglionnaire pN1a correspondent aux situations où une RNI apparaît la plus justifiée et cela dès un ganglion macroscopiquement envahi et quel que soit le sous type tumoral.

Mots clés : Radiothérapie régionale ganglionnaire, cancer du sein de « risque intermédiaire »
Survie globale, facteurs de risque de récurrence.