



Radiothérapie après mastectomie : en l'absence de consensus, faut-il (re)devenir maximaliste ?

Radiotherapy after mastectomy: is highest better?

Mots-clés : Radiothérapie postopératoire, Mastectomie, Cancer du sein.

Keywords: Postoperative radiotherapy, Mastectomy, Breast cancer.

E. Touboul⁽¹⁾, E. Deniaud-Alexandre⁽¹⁾, F. Huguet⁽¹⁾, M. Rahmoun⁽¹⁾, N. Levasseur⁽¹⁾, F. Deluen⁽¹⁾

Les publications récentes [1-4] et la réactualisation de méta-analyses [5-7] montrent qu'une radiothérapie après mastectomie, associée ou non à un traitement systémique adjuvant, est capable d'améliorer significativement le taux de survie en rémission complète, le taux de survie spécifique, sans excès de risque de décès à long terme par toxicité cardiovasculaire, à condition d'utiliser une technologie et des critères de qualité modernes [6-9]. Ces résultats ont induit des mises à jour des standards et recommandations thérapeutiques [10-12]. En revanche, en pratique clinique quotidienne, l'indication d'une radiothérapie après mastectomie et les volumes cibles à traiter font l'objet de controverses et sont significativement différents entre l'Amérique du Nord et l'Europe et d'une institution à l'autre dans un même continent [13]. En effet, certaines recommandations n'ont pas pu être validées par des études prospectives randomisées et de nombreuses questions concernant la radiothérapie postopératoire après mastectomie ne sont pas résolues actuellement [11].

Intérêt de l'irradiation pariétale après mastectomie pour carcinome infiltrant

Après une mastectomie, la paroi thoracique est le site le plus fréquent de rechute tumorale et représenterait plus de 50 % des rechutes locorégionales [14-17]. Cependant, la

1. Service d'oncologie-radiothérapie, hôpital Tenon APHP, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20. Cancerest, CHU Est, université Paris VI.

TABLEAU I. *Rechutes pariétales après mastectomie seule selon la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire axillaire : 5 758 patientes incluses dans cinq essais du NSABP B15-16-18-22-25 ; d'après Taghian et al. [14].*

Caractéristiques			Rechutes pariétales isolées*
Taille (cm)	Nbre de N+	n Patientes	
≤ 2	1-3	1 045	4,3
	4-9	512	7,3
	≥ 10	187	10,8
2,1-5	1-3	1 489	7,2
	4-9	982	11,5
	≥ 10	500	12,5
> 5	1-3	229	5,2
	4-9	220	14,3
	≥ 10	165	15,9

* Taux actuariel : 56,9 % des rechutes tumorales locorégionales.

fréquence de ces rechutes est difficile à préciser. En effet, dans la plupart des séries publiées, l'analyse des rechutes tumorales se limite aux rechutes locorégionales sans distinguer les rechutes pariétales des rechutes ganglionnaires régionales. Qu'il y ait eu ou non un traitement systémique avec chimiothérapie et/ou hormonothérapie, le risque de rechute locale isolée à 10 ans après mastectomie varie en fonction des caractéristiques tumorales (**tableau I**). Il serait compris entre 2,5 et 5,5 % pour des tumeurs classées T1, 2-N0 ou avec moins de 4 ganglions axillaires histologiquement envahis et de 5 à 16 % pour des tumeurs plus étendues [14]. Le pronostic des rechutes tumorales pariétales est souvent défavorable et s'accompagne dans 50 % des cas de métastases synchrones ou métachrones. Même isolées, elles sont parfois difficilement rattrapables. Une radiothérapie postopératoire pariétale de 45 à 50 Gy en 4,5 à 5 semaines est capable de diminuer significativement le risque de rechute tumorale locale [1-5]. Les consensus actuels en ont limité l'indication aux tumeurs dont la taille est ≥ 5 cm de diamètre et/ou associée à un envahissement ganglionnaire histologique de plus de 3 ganglions axillaires [10-12]. Il est probable que cette irradiation pariétale diminue le risque de rechute locale dans les tumeurs comprises entre 3 et 5 cm de diamètre ou en cas d'envahissement ganglionnaire histologique ≤ 3 ganglions axillaires, d'embolies tumorales intravasculaires étendus, d'extension cutanée ou au muscle pectoral, de tumeur multifocale ou de recoupes chirurgicales limites ou envahies et de différenciation histologique de grade 3 chez une femme de moins de 40 ans [1-4, 14-20]. Des études prospectives randomisées sont nécessaires et les résultats des études européenne et canadienne en cours sont attendus. L'impact de l'irradiation pariétale isolée sur la survie est difficile à préciser car, dans la plupart des séries randomisées, l'irradiation pariétale est associée à une irradiation locorégionale ganglionnaire au moins susclaviculaire et mammaire interne.

TABLEAU II. Impact de la radiothérapie susclaviculaire prophylactique sur le risque de rechute ganglionnaire susclaviculaire.

Auteurs	Recul médian			Rechute ganglionnaire susclaviculaire (%)		
	n Patientes	(mois)	Caractéristiques	Pas de RT*	RT*	Valeur du p
Vicini [21]	456	83	N-	0,7	0	0,71
			1-3 N+	0	3	0,86
			≥ 4 N+	20	0	0,04
Galper [24]	691	96	N-	2	–	
			3 N+	10	–	
			T > 4 cm	8	–	
Fodor [23]	1309	120	> 4 N+	17,5	7,1	0,03
			et T > 2 cm, N+			
Grills [22]	1500	97	N-	1	0	0,64
			1-3 N+	< 1	8	0,004
			≥ 4 N+	11	2	0,10

* RT: radiothérapie.

Intérêt de l'irradiation ganglionnaire dans les carcinomes infiltrants

Irradiation ganglionnaire susclaviculaire

En l'absence d'irradiation locorégionale, l'incidence de la rechute ganglionnaire susclaviculaire varierait de 1 à 17 % selon les caractéristiques de la tumeur [21-25]. Elle correspondrait à 22 ou 26 % des sites de rechute locorégionale [14, 16]. La rechute ganglionnaire susclaviculaire est de mauvais pronostic, avec un taux de survie à 5 ans compris entre 20 et 30 %. L'irradiation prophylactique susclaviculaire de 45 à 50 Gy, en 4,5 à 5 semaines, réduit le risque de rechute ganglionnaire susclaviculaire en présence de facteurs de risque comme un envahissement histologique ≥ 3 ganglions axillaires et/ou une tumeur supérieure à 4 cm de diamètre (*tableau II*) avec un risque faible de morbidité. L'irradiation peut être élargie au troisième relais de Berg lorsque l'envahissement ganglionnaire est ≥ 4 ganglions envahis. Cependant, l'impact d'une irradiation susclaviculaire sur la survie n'est pas connu.

Irradiation ganglionnaire axillaire

L'incidence des rechutes ganglionnaires axillaires après traitement est faible, de l'ordre de 0 à 10 % selon les caractéristiques de la tumeur et le traitement locorégional, et représenterait 11,5 à 13 % des rechutes locorégionales [14, 16]. Les résultats de trois essais randomisés [1-4] et des dernières méta-analyses [5-7] montrent qu'une irradiation pariéto-ganglionnaire systématique, malgré un curage axillaire, a un impact significatif sur la survie, que les patientes aient reçu ou non un traitement systémique adjuvant. Cependant, il est actuellement admis [10, 11] qu'un curage ganglionnaire axillaire de bonne qualité, comprenant en moyenne 10 ganglions axillaires prélevés [23, 24] intéressant les

TABLEAU III. Incidence des rechutes ganglionnaires axillaires en fonction du traitement régional.

Auteurs	Recul médian n Patientes (mois)	Traitement axillaire et rechute (%)				
		Rien	Cur. axill.	Cur. + RT axill.	RT axill.	
Fisher* [28] NSABP-B04	1 079	126	19	1	–	3
Ribeiro [29]	708	65	23	–	–	10
					0	
Vicini [21]	456	83				
	N-		–	0,3	0	–
	1-3 N+		–	0	0	–
	≥ 4 N+		–	9	0	–
Galper [24]	691	96	–	2	–	–
Grills [22]	1 500	97				
	N-		–	1	0	–
	1-3 N+		–	4	2	–
	≥ 4 N+		–	5	0	–
Louis-Sylvestre* [27]	658	180	–	1	–	3

Cur. axill. : curage axillaire. Cur. + RT axill. : curage + radiothérapie axillaire. RT axill. : radiothérapie axillaire.
* Étude prospective randomisée.

groupes axillaires bas et moyen (niveaux 1 et 2 de Berg), est, à lui seul, localement curateur, même en cas de rupture capsulaire [26]. Le bénéfice d'une irradiation axillaire après curage ganglionnaire axillaire est minime en cas d'invasion ganglionnaire axillaire (**tableau III**) et l'association radiochirurgicale augmente très significativement le risque de lymphoedème sévère du membre supérieur. En revanche, en l'absence de curage ganglionnaire axillaire ou en cas de prélèvement ganglionnaire insuffisant, une irradiation externe axillaire est capable d'entraîner un bon contrôle ganglionnaire axillaire, bien que moins efficace que le curage ganglionnaire axillaire [27]. Cette irradiation externe est effectuée jusqu'à la dose de 45 à 50 Gy en 4,5 à 5 semaines chez les patientes N0 cliniques. La dose totale peut être majorée de 5 à 10 Gy en cas d'adénopathie axillaire cliniquement palpable. Le risque de complications postradiques après traitement du creux axillaire par radiothérapie exclusive est faible, toujours inférieur à 5 %, à condition d'utiliser judicieusement l'association rayons X et électrons.

Irradiation ganglionnaire mammaire interne

Bien qu'il soit admis dans les conférences de consensus [11, 12] qu'une irradiation externe de la chaîne mammaire interne, à la dose de 45 à 50 Gy en 4,5 à 5 semaines, peut être proposée dans les tumeurs centrales et des quadrants internes en l'absence ou en présence d'invasion ganglionnaire histologique axillaire quelle que soit la topographie tumorale, son intérêt paraît de plus en plus controversé. Les facteurs de risque d'invasion ganglionnaire mammaire interne sont la taille tumorale > 2 cm de

diamètre, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'âge ≤ 40 ans, alors que la topographie tumorale a une influence mineure [30, 31]. Dans la plupart des séries, la rechute ganglionnaire mammaire interne est rare, même en l'absence d'irradiation [28, 32], et représenterait moins de 1 % des rechutes locorégionales [14, 16]. Dans quelques études comparatives rétrospectives, l'irradiation mammaire interne aurait un impact bénéfique sur la survie sans métastase dans les cancers du sein centraux ou des quadrants internes avec envahissement ganglionnaire axillaire ou dans des formes à risque élevé de rechute [33, 34]. En revanche, d'autres études rétrospectives n'ont pas pu montrer un effet significatif de l'irradiation mammaire interne sur la survie sans métastase [35, 36]. Un essai prospectif français a randomisé 1 281 patientes atteintes d'un adénocarcinome mammaire central ou des quadrants internes et/ou avec un envahissement ganglionnaire histologique axillaire [37]. Après mastectomie, l'étude comparait une irradiation externe postopératoire de 50 Gy en 5 semaines pariéto-susclaviculaire et une irradiation externe à la même dose à la fois pariéto-susclaviculaire et mammaire interne avec alternance de rayons X et d'électrons. Après un recul médian de 6,5 ans, aucune différence en termes de taux de rechute locale, métastatique ou de taux de décès n'a été observée. Les résultats de deux études prospectives randomisées comparables sont attendus, l'une de l'EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*, protocole : 22922/10925) après chirurgie conservatrice ou mastectomie et, l'autre, canadienne, après chirurgie conservatrice. Malgré les développements de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle après simulation par imagerie tomодensitométrique, voire l'utilisation de la modulation d'intensité des faisceaux d'irradiation avec planification dosimétrique inverse, l'irradiation homogène de la chaîne mammaire interne délivrant 100 % de la dose prescrite, sans irradier de manière relativement importante le médiastin moyen et postérieur, n'est pas constamment facilement réalisable selon la morphologie du thorax [38, 39]. Dans certains cas, il est probable qu'une distribution volumique de la dose dans les ganglions mammaires internes, trop hétérogène malgré l'utilisation de techniques modernes d'irradiation, soit inefficace et inutile.

Impact de l'irradiation pariéto-ganglionnaire sur le contrôle locorégional et sur le taux de survie

Trois études prospectives randomisées [1-4] ont montré qu'avec une technique moderne d'irradiation, une radiothérapie à la fois pariétale et ganglionnaire (susclaviculaire, axillaire et mammaire interne) après mastectomie, curage axillaire et chimiothérapie ou hormonothérapie, était capable de diminuer significativement le taux de rechute locorégionale (**tableau IV**) et d'augmenter le taux de survie globale à long terme (**tableau V**), sans excès de toxicité cardiaque [8], mais sans toutefois pouvoir déterminer à quel site irradié revenait ce bénéfice. Les deux essais randomisés danois [1, 2] ont été fortement critiqués pour la qualité du curage axillaire et du traitement systémique.

Tableau IV. Impact de l'irradiation locorégionale postopératoire après mastectomie et curage axillaire sur la rechute locorégionale ; études randomisées.

Études	n Patientes	Recul médian (mois)	Trait. syst. adjuvant	Caractéristiques	RLR (%)		Valeur du p
					Pas de RT	RT	
Overgaard* [1]	1 708	114	CMF	II-III	32	9	< 0,001
DBCCG82b				N-	17	3	
				1-3 N+	30	7	
				> 3 N+	42	14	
				T1	25	6	
				T2	35	10	
				T3	42	12	
Overgaard* [2]	1 375	119	Tam.	II-III	35	8	< 0,001
DBCCG82c				N-	23	6	
				1-3 N+	31	6	
				> 3 N+	46	11	
				T1	33	7	
				T2	37	8	
				T3	34	10	
Ragaz [4]	318	249	CMF	II-III	18	7	0,002
BCCA				1-3 N+	21	9	
				> 3 N+	41	16	

Trait. syst. : traitement systémique. RLR: rechute locorégionale. DBCCG : Danish Breast Cancer Cooperative Group. BCCA : British Columbia Cancer Agency. CMF : cyclophosphamide-méthotrexate-5 fluorouracile. Tam. : tamoxifène. * Une médiane de 7 ganglions axillaires prélevés.

Cependant, la réactualisation de ces deux essais prospectifs danois a analysé 1 152 patientes dont le cancer avait envahi les chaînes ganglionnaires axillaires et pour lesquelles le curage axillaire avait prélevé au moins 8 ganglions. Parmi ces patientes, 552 avaient 1 à 3 ganglions axillaires envahis, et 600 avaient plus de 3 ganglions axillaires envahis. La radiothérapie pariéto-ganglionnaire postopératoire a entraîné une réduction significative du taux d'échec locorégional à 15 ans, de 50 à 9 % en cas d'atteinte de plus de 3 ganglions axillaires ($p < 0,0001$) et de 28 à 5 % en cas d'atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires ($p < 0,0001$). De plus, le bénéfice en taux de survie globale à 15 ans était plus important en cas d'atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires : 59 % contre 48 % ($p = 0,02$) qu'en cas d'atteinte de plus de 3 ganglions axillaires : 21 % contre 12 % ($p = 0,03$).

Les résultats de la méta-analyse du *Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group* (EBCTCG) [5] reposent sur les données de 20 000 patientes randomisées de 1961 à 1990. La radiothérapie locorégionale complémentaire diminue la mortalité spécifique à 20 ans de 4,8 % avec un taux de survie spécifique de 48,6 % dans le groupe sans irradiation contre 53,4 % dans le groupe irradié ($2 p < 0,0001$), quels que soient l'âge, l'état ganglionnaire

TABLEAU V. Impact de l'irradiation locorégionale postopératoire après mastectomie et curage axillaire sur la survie globale ; études randomisées.

Études	n Patientes	Recul médian (mois)	Trait. syst. adjuvant	Caractéristiques	S.G. (%)		Valeur du p
					Pas de RT	RT	
Overgaard* [1]	1 708	114	CMF	II-III	45	54	< 0,001
DBCCG82b				N-	70	82	
				1-3 N+	54	62	
				> 3 N+	20	32	
				T1	58	67	
				T2	38	47	
				T3	33	40	
Overgaard* [2]	1 375	119	Tam.	II-III	36	45	0,03
DBCCG82c				N-	55	56	
				1-3 N+	44	55	
				> 3 N+	17	24	
				T1	44	52	
				T2	32	42	
				T3	29	30	
Ragaz [4]	318	249	CMF	II-III	37	47	0,03
BCCA				1-3 N+	50	51	
				> 3 N+	17	31	

Trait. syst. : traitement systémique. RLR : rechute locorégionale. DBCCG : Danish Breast Cancer Cooperative Group. BCCA : British Columbia Cancer Agency. CMF : cyclophosphamide-méthotrexate-5 fluorouracile. Tam. : tamoxifène. * Une médiane de 7 ganglions axillaires prélevés.

axillaire et le grade histologique. Cependant, ces résultats étaient contrebalancés par un excès de mortalité de 4,3 % liée à une autre cause, dominée par les décès d'origine cardiovasculaires. Van de Steene et al. [6] ont repris la précédente méta-analyse de l'EBCTCG de 1995. Après l'élimination de petits essais et de ceux qui ont débuté avant 1970 pour lesquels la technique de radiothérapie est obsolète ou la méthodologie statistique critiquable, sur 7 840 patientes retenues, le bénéfice lié à la radiothérapie locorégionale postopératoire en termes de survie globale à 10 ans a été de 12,4 % ($p = 0,004$), indépendamment d'un traitement systémique adjuvant. Dans la méta-analyse de Whelan et al. [7], n'ayant retenu que 18 essais et concernant 6 367 patientes dont le traitement a été initié de 1973 à 1984, la radiothérapie locorégionale postopératoire après mastectomie, suivie d'un traitement systémique adjuvant diminue significativement le taux de mortalité à 10 ans de 17 % ($p = 0,004$). Par conséquent, il semble que, dans les cancers du sein comme pour d'autres lésions tumorales malignes, le contrôle tumoral locorégional ait un impact aussi important et aussi significatif sur la survie que le contrôle de la dissémination métastatique par les traitements adjuvants systémiques. Cet impact est d'autant plus important

TABLEAU VI. *Rechute locorégionale après mastectomie: adénocarcinome du sein avec 1 à 3 N+ axillaires.*

Études	1 à 3 N+ n Patientes	Ganglions axillaires prélevés n médian	Médiane de recul (ans)	Trait. syst.	RLR (%)	Analyse multifactorielle du risque de RLR
Overgaard [1] DBCCG82b	516 T1-3	7	9,5	CMF	30	
Overgaard [2] DBCCG83b	403 T1-3	7	9,9	Tam.	31	
Recht [32] ECOG	983 T1-2	15	12,1	CMF et/ou HT	13	
Wooward [17] MDACC	404 T1-2	17	14	Doxo	10	Recours limites ou envahis < 10 N prélevés ou rupture capsulaire
Wallgren [16] IBCSG	2250 T1-2	15	12-15,5	CMF ou Tam.	13,20	
Fodor [23] Budapest	74 T1-2	11	15,7	CT et/ou HT	16	âge ≤ 45 ans
Truong [18] Vancouver	821 T1-2	10	7,7	CT et/ou HT	16	> 25 % N+ tumeur centrale RE-
Taghian [14] NSABP	2257 T1-3	16	11,1	AC/CMF	13	
Ragaz [4] BCCA	92 T1-3	11	20	CMF	21	

Trait. syst. : traitement systémique. *RLR* : rechute locorégionale.

DBCCG : Danish Breast Cancer Cooperative Group. *ECOG* : Eastern Cooperative Oncology Group.

MDACC : MD Anderson Cancer Center. *IBCSG* : International Breast Cancer Study Group.

NSABP : National Surgery Adjuvant Breast and Bowel Project.

BCCA : British Columbia Cancer Agency. *CMF* cyclophosphamide-méthotrexate-5 fluorouracile.

Tam. : tamoxifène. *Doxo* : doxorubicine. *CT* : chimiothérapie. *HT* : hormonothérapie.

que les risques de toxicité tardive postradiques sévères, notamment pulmonaires et cardiaques, ont été significativement réduits depuis l'utilisation de techniques modernes de radiothérapie, malgré l'administration à dose d'intensité croissante des anthracyclines et des taxanes [8, 9]. Les lymphœdèmes sévères du membre supérieur sont devenus rares lorsque l'irradiation épargne le creux axillaire après un curage ganglionnaire axillaire suffisant ramenant au moins 10 ganglions axillaires. La plexite brachiale postradique n'est pratiquement plus observée, à condition de ne pas dépasser la dose dans les aires ganglionnaires de 45 à 50 Gy en 4,5 à 5 semaines et de délivrer une dose < 2,50 Gy par séance. Les autres toxicités postradiques, comme la fracture de côte, l'ostéo-radionécrose de la tête humérale ou les cancers radio-induits, sont devenues exceptionnelles.

Conclusion

Il est actuellement consensuel de proposer une radiothérapie locorégionale après une mastectomie pour un carcinome infiltrant du sein d'un diamètre supérieur ou égal à 5 cm et/ou en cas d'envahissement ganglionnaire histologique axillaire de plus de 3 ganglions [10-12]. L'irradiation pariétale dans tous les cas et l'irradiation susclaviculaire et sous-claviculaire en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire paraissent justifiées puisqu'il s'agit des deux sites les plus fréquents de rechute tumorale locorégionale. En revanche, l'irradiation axillaire ne paraît pas indispensable après un curage axillaire de bonne qualité, car le risque de rechute axillaire est faible, même en cas d'envahissement ganglionnaire histologique axillaire, alors que le risque de lymphoedème sévère du membre supérieur est élevé après l'association curage axillaire et radiothérapie axillaire postopératoire. L'intérêt de l'irradiation ganglionnaire mammaire interne est de plus en plus controversé et la chaîne ganglionnaire mammaire interne est un site exceptionnel de rechute tumorale isolée locorégionale. Les résultats de deux études prospectives randomisées, l'une de l'EORTC et l'autre canadienne, et la réactualisation de l'étude prospective randomisée de la SFRO (Société française de radiothérapie oncologique) sont attendus. Il est possible qu'une radiothérapie locorégionale postopératoire puisse être bénéfique pour un carcinome canalaire infiltrant du sein compris entre 3 et 5 cm de diamètre, dans une forme multifocale ou avec embolus tumoraux intravasculaires étendus et/ou avec 1 à 3 ganglions axillaires envahis, notamment en cas de tumeur classée grade 3 ou chez une femme de moins de 40 ans. Dans ces formes, le risque de rechute tumorale locorégionale n'est pas négligeable après mastectomie : il est compris entre 10 et 30 % à long terme selon les caractéristiques de la tumeur (**tableau VI**). Des études prospectives randomisées sont nécessaires et les résultats d'études en cours (européenne et canadienne) sont attendus.

Références bibliographiques

- [1] Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.
- [2] Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative DBCG82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8.
- [3] Overgaard M, Nielson HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with 4 or more positive nodes, as recommended in international consensus reports ? A subgroup analysis of the DCBG82b and randomized trial. *Radiother Oncol* 2004;73(suppl. 1):s14-s15. *Abstr.* 33.
- [4] Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-26.

- [5] Early Breast Cancer Trialists's Collaborative Group (EBCTCG). Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;335:1757-70.
- [6] Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000;53:263-72.
- [7] Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-9.
- [8] Højis I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG82b and 82c randomized trials. *Lancet* 1999;354:1425-30.
- [9] Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:419-24.
- [10] Harris JR, Halpin-Murphy P, Mc Neese M, Mendenhall NP, Morrow M, Robert NJ. Consensus statement on mastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:989-90.
- [11] Recht A, Edge SB, Solin LJ et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-69.
- [12] Fourquet A, Cutuli B, Luporsi E et al. Standard, Options et Recommandations 2001 pour la radiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique, mise à jour. *Cancer/Radiother* 2002;6:238-58.
- [13] Ceilly E, Jagsi R, Goldberg S et al. Radiotherapy for invasive breast cancer in north America and Europe: results of a survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:365-73.
- [14] Taghian A, Jeong JH, Mamounas E 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;22:4247-54.
- [15] Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Singletary SE, Mc Neese MD. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:735-42.
- [16] Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group trials: though VII. *J Clin Oncol* 2003;21:1205-13.
- [17] Woodward WA, Strom EA, Tucker SL et al. Locoregional recurrence after doxorubicin-based chemotherapy and postmastectomy: implications for breast cancer patients with early-stage disease and predictors for recurrence after postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:336-44.
- [18] Truong PT, Olivetto IA, Kader HA, Panades M, Speers CH, Berthelet E. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1337-47.
- [19] Freedman GM, Fowble BL, Hanlon AL et al. A close or positive margin after mastectomy is not an indication for chest wall irradiation except in women aged fifty or younger. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:599-605.
- [20] Truong PT, Olivetto IA, Speers CH et al. A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:797-804.
- [21] Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna MD 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 Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1069-76.
- [22] Grills IS, Kestin LL, Goldstein N et al. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:658-70.

- [23] Fodor J, Toth J, Major T et al. Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:281-7.
- [24] Galper S, Recht A, Silver B et al. Factors associated with regional nodal failure in patients with early stage breast cancer with 0-3 positive axillary nodes following tangential irradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1157-66.
- [25] Chen SC, Chen MF, Hwang TL et al. Prediction of supraclavicular lymph node metastasis in breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:614-9.
- [26] Pierce LJ, Oberman HA, Strawderman MH, Lichter AS. Microscopic extracapsular extension in the axilla: is this an indication for axillary radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:253-9.
- [27] Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomised study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:97-101.
- [28] Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674-81.
- [29] Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol* 1993;5:278-83.
- [30] Veronesi U, Cascinelli N, Greco M et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985;202:702-7.
- [31] Bobin JY, Mayer M, Crozet B, Clavel M, Pasini E. Place du curage mammaire interne dans la stratégie moderne du traitement du cancer du sein opérable. *Lyon Chir* 1984;80:141-4.
- [32] Recht A, Gray R, Davidson NE et al. Locoregional failure ten years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1689-700.
- [33] Lê M, Arriagada R, de Vathaire F et al. Can internal mammary chain treatment decrease the risk of death for patients with medial breast cancers and positive axillary lymph nodes? *Cancer* 1990;66:2313-8.
- [34] Stemmer SM, Rizel S, Hardan I et al. The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential non randomized study. *J Clin Oncol* 2003;21:2713-8.
- [35] Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: is there a benefit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:997-1003.
- [36] Fowble B, Hanlon A, Freeman G 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.
- [37] Romestaing P, Ecochard R, Hennequin C, Boset JP, Maingon P. The role of internal mammary chain irradiation on survival after mastectomy for breast cancer-results of a phase III SFRO trial. *Radiother Oncol* 2000; 56(suppl. 1):s85. Abstr. 306.
- [38] Cho BCJ, Hurkmans CW, Damen EMF, Zijp LJ, Mijnheer BJ. Intensity modulated versus non intensity modulated radiotherapy in the treatment of the left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiother Oncol*. 2002;62:127-36.
- [39] Arthur DW, Arnfield MR, Warwicke LA, Morris MM, Zwicker RD. Internal mammary node coverage: an investigation of presently accepted techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:139-46.