



Année : 2012



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*Résultats cliniques et techniques d'une radiothérapie hélicoïdale adjuvante  
de cancer du sein localisé après tumorectomie :  
expérience de l'Institut Curie.*

**Présentée et soutenue publiquement le 2/10/2012**

**Par Xavier LIEM**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Jacques BONNETERRE**

**Monsieur le Professeur Philippe NICKERS**

**Monsieur le Docteur David PASQUIER**

**Directrice de Thèse : Madame le Docteur Youlia KIROVA**

## RESUME

**Introduction :** la radiothérapie hélicoïdale (HT) est réalisée grâce à un appareil innovant de radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) qui couple un accélérateur linéaire avec un collimateur multi-lames monté sur un anneau de tomodynamométrie. Nous rapportons l'expérience du Département d'oncologie radiothérapie de l'Institut Curie concernant les patientes nécessitant une irradiation mammaire locorégionale après chirurgie conservatrice.

**Patientes et méthodes :** 20 patientes présentant un carcinome mammaire opérées par mastectomie partielle suivie d'irradiation hélicoïdale ont été enregistrées. L'âge médian est de 49 ans. Les doses prescrites ont été les suivantes : 52,2 Gy sur le sein, 63,8 Gy sur le lit opératoire et 50,6 Gy aux aires ganglionnaires quand cela a été indiqué. Les traitements ont été délivrés en 29 fractions. La dose par fraction a été de : 2,2 Gy pour le *boost*, 1,8 Gy pour le sein et 1,74 Gy pour les aires ganglionnaires (LN), chaque volume étant irradié de manière concomitante. Le choix d'une technique de RCMI a été déterminé par des difficultés techniques rencontrées chez certaines patientes en radiothérapie : jonctions de champs, cancer bilatéral, pectus excavatum, contraintes dosimétriques pulmonaires ou cardiaques. Toutes les toxicités ont été décrites selon la Common Terminology Criteria of Adverse Effects v3.0.

**Résultats :** 22 tumeurs ont été irradiées, avec 81,2 % de carcinomes canaux invasifs. 59,1% ont présenté un envahissement ganglionnaire, 40,9% des lésions sont gauches. 68,1% sont situées dans les quadrants internes. 90,9 % des patientes ont reçu une irradiation sus claviculaire et mammaire interne. La couverture des PTV est la suivante : PTV *boost* : V107 : 0,27% +/- 0,50, V95 : 98,37 % +/- 1,93, indice de conformité : 0,67 ; PTV sein V 107 : 7,76%, +/- 17,30, V95 : 96,81 % +/- 2,26 ; LN V107 : 2,47 % +/- 4,21, V95 : 92,67 % +/- 13,19. La V5 moyenne du sein controlatéral est de 15,48 % +/- 9,62. La V20 poumon

homolatéral est de 18,83% +/- 3,50 et la V5 : 73,13 % +/- 11,76. Pour les lésions gauches, la V30 moyenne du cœur est de 0,90 % +/- 0,78 et la V5 : 57,32 % +/- 20,90. La tolérance a été acceptable avec une seule interruption de traitement peu avant la fin du traitement et trois arrêts temporaires pour toxicité cutanée. 95 % des patientes ont expérimenté une toxicité cutanée : 50 % de grade 1, 45 % de grade 2. Deux patientes ont expérimenté une toxicité cutanée de grade 3. La dose médiane de début de toxicité cutanée a été de 34,2 Gy. Il y a eu trois cas d'œsophagite, un de grade 1 et deux de grade 2. Tous ces symptômes ont disparu dans les 4 à 6 semaines après la fin de la HT. Le suivi médian est 9,7 mois.

**Conclusion :** la radiothérapie hélicoïdale permet une couverture complète des volumes de prescription en diminuant les hautes doses délivrées aux organes à risques comme le cœur et les poumons. Le traitement est bien toléré. Cependant, les basses doses devront être réduites dans de futures études.

**Mots-clés :** radiothérapie hélicoïdale, tomothérapie, sein, modulation d'intensité, tolérance, dosimétrie, reproductibilité

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	9
<b>INTRODUCTION</b> .....	15
1. Epidémiologie .....	15
2. Rappels anatomiques.....	15
<b>LITTERATURE ET PREREQUIS</b> .....	18
1. Place de la radiothérapie dans le carcinome mammaire .....	18
a. Résultats cliniques.....	18
b. Techniques classiques d’irradiation de la glande mammaire.....	22
2. Nouvelles approches en irradiation mammaire .....	23
a. Radiothérapie asservie à la respiration.....	23
b. Radiothérapie conformationnelle par modulation d’intensité.....	24
3. Objectifs de l’étude .....	28
<b>PATIENTES ET METHODES</b> .....	31
1. Critères d’inclusion .....	31
2. Radiothérapie hélicoïdale : le système TomoTherapy® .....	32
3. Spécificités de la radiothérapie hélicoïdale lors d’une irradiation mammaire .....	34
a. Contention et acquisition des images .....	34
b. Délinéation .....	35
c. Prescription et dosimétrie.....	37
4. Evaluation de la toxicité.....	38
5. Analyse des données .....	38

<b>RESULTATS</b> .....	40
1. Description de la population .....	40
2. Tolérance aigüe .....	40
3. Résultats techniques .....	42
a. Faisabilité .....	42
b. Dosimétrie .....	43
<b>DISCUSSION</b> .....	50
1. Synthèse et limites de l'étude.....	50
2. Littérature et radiothérapie hélicoïdale .....	51
a. Données dosimétriques .....	51
b. Résultats cliniques.....	54
3. Avantages et inconvénients de la technique.....	55
<b>CONCLUSION</b> .....	57
Bibliographie.....	58
<b>Glossaire</b> .....	64
<b>ANNEXES</b> .....	65

# **INTRODUCTION**

# INTRODUCTION

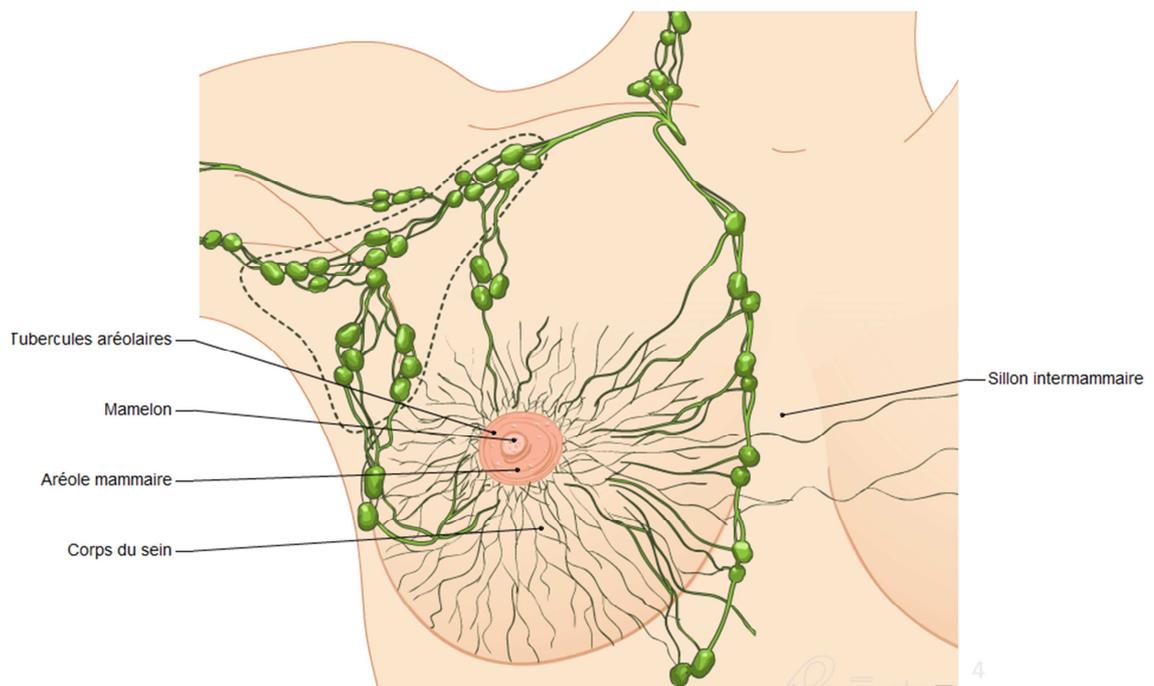
## 1. Epidémiologie

Le cancer du sein est un problème de Santé Publique : malgré une diminution de son incidence, le nombre de nouveaux cas estimé en 2011 est de 53 000, le plaçant au premier rang des cancers de la femme. En France, le taux de mortalité standardisé estimé 2004 - 2008 est de 17,2 pour 100 000, soit une projection de 11 500 décès en 2011 ; cela correspond au 2<sup>ème</sup> cancer le plus mortel chez la femme après le cancer du poumon (source : données Inca (1)).

## 2. Rappels anatomiques

La glande mammaire est située sur la paroi antérieure du thorax, entre le bord latéral du sternum et la ligne médio-axillaire, ligne partant du sommet de l'aisselle selon un plan parallèle au bord inféro-latéral du muscle grand pectoral (2). Dans le sens vertical, elle s'étend entre la troisième et la septième côte. Ces glandes sont à peu près hémisphériques chez la jeune fille, avec une moitié inférieure plus arrondie. Cette disposition s'accroît avec l'âge jusqu'à obtenir une ptose mammaire, avec le sillon sous-mammaire qui sépare les glandes de la paroi thoracique (3). Le rapport avec la paroi thoracique est le fascia pectoral, qui est en regard d'une couche graisseuse sous-cutanée. Il n'y a pas de plan de clivage en superficie, entre la glande et la peau, unies par les ligaments de Cooper (suspenseurs du sein). En périphérie, le tissu mammaire s'amincit sur les côtés de façon progressive et irrégulière.

Le réseau lymphatique mammaire commence au niveau péri-aréolaire, où un plexus collecte le liquide lymphatique. La majeure partie du flux est drainée vers les nœuds lymphatiques axillaires (3). Ceux-ci rejoignent la circulation générale via les nœuds infra-claviculaires et supra-claviculaires, puis le tronc lymphatique jugulaire qui draine la tête et le cou pour le côté droit. A gauche, le flux passe par le conduit thoracique. Une partie du drainage des quadrants latéraux se fait directement vers les nœuds axillaires. Une partie (quadrants internes) rejoint les nœuds de la chaîne mammaire interne. Une voie lymphatique existe du quadrant inféro-interne vers les nœuds lymphatiques diaphragmatiques inférieurs (2). Au niveau fonctionnel, le flux suit les voies de drainage anatomiques (4).



**Figure 1 : drainage lymphatique du sein (d'après e-anatomy)**

## **LITTERATURE ET PREREQUIS**

## LITTERATURE ET PREREQUIS

### 1. Place de la radiothérapie dans le carcinome mammaire

#### a. Résultats cliniques

##### *i. Irradiation de la glande mammaire*

La radiothérapie administrée après chirurgie conservatrice du sein divise par quatre le risque de récurrence locale, améliore la survie à long terme. Le Groupe d'Oxford (EBCTCG) a publié en 2011 une méta-analyse sur données individuelles comprenant 10801 patientes traitées dans 17 essais randomisés. Les 8837 présentant un statut ganglionnaire connu (pN0 ou pN+) ont été incluses dans l'étude. Le groupe irradié présente un bénéfice absolu à 10 ans important : + 15,7 % ( $p \leq 10^{-5}$ ) pour le paramètre « première rechute » (locale, locorégionale ou métastatique), une diminution du risque de décès par cancer du sein à 15 ans de 3,8 % ( $p \leq 10^{-5}$ ) (5). Cet effet se retrouve quels que soient la taille tumorale, le statut ganglionnaire, l'âge et la présence de récepteurs hormonaux, même si ces facteurs peuvent faire varier l'amplitude de ce gain. D'autres méta-analyses plus anciennes retrouvent ces données (6) (7) (8).

##### *ii. Rôle de la surimpression du lit opératoire*

Le schéma optimal et la dose ont été des sujets de débat non résolus par ces méta-analyses. L'EORTC a conduit un essai qui randomisait entre une radiothérapie à 50 Gy sur la glande mammaire versus la même irradiation suivie d'un complément de dose (*boost*) chez 5318 patientes atteintes de tumeurs T1-2, N0-1 M0 opérées de façon conservatrice (9). Cet essai a mis en évidence l'efficacité du *boost* sur le contrôle local à 10,8 ans de suivi médian. Cet effet se retrouve dans toutes les tranches d'âge, même si son amplitude diminue chez les patientes de plus de 60 ans. Un autre essai français (promoteur : Lyon) randomisé a évalué l'intérêt du

*boost* (10 Gy) versus le schéma sans *boost* (50 Gy en 25 fractions) chez 1024 patientes atteintes d'une tumeur de 3 cm ou moins, après chirurgie conservatrice en berges saines (10). Le contrôle local à 5 ans est supérieur dans le bras « *boost* », avec un risque de rechute de 4,5% (IC95 % : 2,7 – 7,4) dans le bras contrôle contre 3,6 % (IC95 % : 1,8 – 7,1 ; p = 0,04) dans le bras « *boost* ». Werkhoven (11) et Jones (12) ont démontré dans le cadre d'études rétrospectives de sous-groupes que ce bénéfice est indépendant d'autres facteurs pronostiques (âge, taille tumorale grade, présence d'un carcinome *in situ*, qualité de l'exérèse, traitements systémiques). Ces éléments sont résumés par le tableau 1.

Essai	n	Suivi médian	Age médian	Tumeurs	Boost	Résultat bras test	Bénéfice absolu	p
<b>EORTC 22881 (9)</b>	5318	10,8	55	T1-2 N0-1	16 Gy ou cut	6,2 % RL 10	- 4 % RL 10	10 <sup>-3</sup>
<b>EORTC 22881 (13)</b>	251	10,8	54	T1-2 N0-1	10 vs 16 Gy*	10,2 % RL 10	+ 6,7 % RL 10	NS
<b>Breast boost (14)</b>	207	5,3	54	T1-2 N0-1	16 Gy ou cut	92,7 % CL 5	+ 7,8 % CL 5	0,005
<b>Lyon (10)</b>	1024	3,3	54	T ≤ 3 cm	10 Gy	3,6 % RL 5	-0,9 % RL 5	0,04

Légende : cut : curiethérapie, RL 5/10 : rechute à 5/10 ans, CL 5 : contrôle local à 5 ans,

\* : comparaison entre un *boost* à 10 Gy (bras test) et 16 Gy (bras témoin)

**Tableau 1 : Contrôle local et radiothérapie**

Le standard actuel « association radio-chirurgicale conservatrice » a été défini sur la base de ces essais, et consiste en une mastectomie partielle suivie d'une radiothérapie de la glande mammaire : 50 Gy en 25 fractions, avec une surimpression sur le lit opératoire de 16 Gy.

### *iii. Irradiation des aires ganglionnaires*

Dans le cas des patientes présentant un envahissement ganglionnaire, on retrouve un avantage concernant la radiothérapie, qu'elle soit délivrée post-mastectomie totale ou post-tumorectomie. Dans l'actualisation la plus récente des méta-analyses de l'EBCTCG (données individuelles de 1050 patientes), le bénéfice absolu à 10 ans est de 21,2 % (toutes premières récidives confondues,  $p \leq 10^{-5}$ ), ce qui se traduit par une diminution absolue de la mortalité à 10 ans de 8,5 % ( $p \leq 0,01$ ) (5). Cet effet s'exerce dans tous les cas d'envahissement ganglionnaire (15). Dans la version de 2005 de cette méta-analyse, les données individuelles de 8505 avec envahissement axillaire ont été revues : la radiothérapie a apporté un bénéfice absolu de 21,4 % en récurrence locale à 15 ans, et un bénéfice absolu de 5,4 % en mortalité liée au cancer du sein à 15 ans (7). L'intérêt de cette irradiation n'est donc plus un sujet de débat.

Classiquement, les aires de drainage ganglionnaire à traiter sont les aires sus et sous claviculaire, et mammaire interne (cf rappels anatomiques). Si le traitement des aires sus et sous claviculaire ne fait pas de débat, la question de l'irradiation mammaire interne reste ouverte. Il existe de nombreux arguments allant dans le sens de cette irradiation. Dans des anciennes séries chirurgicales, Lacour *et al.* (16) retrouvent un taux d'envahissement de la chaîne mammaire interne de plus de 20 % (tumeurs internes ou centrales, en cas d'envahissement axillaire au curage). Veronesi *et al.* (17) rapportent 19 % d'envahissement mammaire interne, ces deux études étant réalisées après dissection chirurgicale. Les critères histopronostiques classiques sont retrouvés : l'âge jeune, une taille tumorale de plus de 2 cm, la présence d'un envahissement axillaire sont des facteurs de risque d'atteinte mammaire interne. Dans une étude de lymphoscintigraphie de détection du ganglion sentinelle réalisée à l'Institut Curie (données non publiées), 19 % de drainage mammaire interne seule ou en association avec le drainage mammaire axillaire a été montré. Stemmer *et al.* (18) a réalisé une

étude prospective séquentielle non randomisée sur 100 patientes avec ou sans irradiation de la chaîne mammaire interne, qui a permis de mettre en évidence un bénéfice en survie sans récurrence métastatique dans le groupe CMI (73% v 52%; p =0,02) avec un suivi médian de 77 mois.

Pour répondre à cette question, un essai EORTC a été réalisé qui randomise 4000 patientes entre une irradiation ganglionnaire (claviculaire et mammaire interne) ou non. Les premiers résultats avec 10 ans de recul sont attendus pour le courant de l'année prochaine.

#### *iv. Toxicité liée à la radiothérapie*

L'effet secondaire de l'irradiation du sein est la fibrose mammaire, qui peut être modérée à sévère. Le risque de fibrose mammaire augmente avec la dose délivrée : dans l'essai *boost no boost* de l'EORTC 22881 (9), l'incidence cumulée de fibrose modérée à sévère à 10 ans est : 13,2 % sans *boost*, 28,1 % avec *boost* de 16 Gy ( $p \leq 0,0001$ ). Dans l'essai de l'EORTC comparant un *boost* de 10 Gy versus 26 Gy (13), le taux de fibrose modérée à sévère à 10 ans est significativement augmenté dans le bras 26 Gy : 54,3 % bras 26 Gy contre 24,0 % bras 10 Gy ( $p \leq 0,0001$ ). Les autres facteurs influençant ce taux de fibrose sont l'énergie des rayons X, la chimiothérapie et la présence d'un hématome post-opératoire (19).

Les données des autres toxicités tardives proviennent des méta-analyses de l'EBCTCG (cf tableau 2). Ces événements indésirables sont liés à l'irradiation des organes sains, tels que le cœur ou le poumon.

	<b>Risque relatif</b>	<b>Ecart type</b>	<b>p</b>
<b>Cancer du poumon</b>	1,18	0,06	0,0007
<b>Cancer de l'œsophage</b>	2,06	0,53	0,05
<b>Sarcomes</b>	2,34	0,63	0,03
<b>Leucémies</b>	1,71	0,36	0,04
<b>Mortalité cardio-vasculaire</b>	1,25	0,06	0,00003

**Tableau 2 : Toxicités à long terme, d'après Fourquet (15)**

Mais cette irradiation induit une mortalité cardio-vasculaire, via l'irradiation des artères coronaires et du myocarde. Les données épidémiologiques américaines (20) peuvent démontrer deux éléments : le hazard ratio ( pour la toxicité cardiaque) est de l'ordre de 1,5 à plus de 10 ans, et que celui-ci diminue depuis les années 1970, en raison de l'amélioration technologique qui permet une meilleure protection des organes sains. Selon Hooning *et al.* (21), l'irradiation du sein seul ne s'accompagne pas de sur-morbidité cardiovasculaire, qui se retrouve en cas d'irradiation mammaire interne.

#### **b. Techniques classiques d'irradiation de la glande mammaire**

L'importance de la discussion autour des techniques de radiothérapie est liée à la possibilité de diminuer la toxicité radio-induite en optimisant la protection des organes à risque (OAR). La technique conventionnelle (RT conventionnelle ou RT2D) disposait deux faisceaux tangentiels opposés autour de la glande mammaire. Il n'y avait pas de calcul de la distribution de dose aux OARs. Deux valeurs : la distance cœur maximum (MHD) et la distance centrale poumon (CLD) mesurées du point de vue du faisceau permettait de définir une protection acceptable des OARs (22). Les aires ganglionnaires ont été traitées (et le sont toujours) par un faisceau antérieur qui peut être un peu incliné. Taylor *et al.* (23) (24) ont mis en évidence que la dose cardiaque lors d'une irradiation mammaire interne est de 3 à 17 Gy (côté gauche) et 2 à 10 Gy (côté droit). L'introduction du scanner a permis de passer aux techniques tridimensionnelles (3D), ce qui s'est traduit par la possibilité de calculer les homogénéités dans les volumes cibles et les histogrammes doses volumes (HDV) dans les OARs.

## 2. Nouvelles approches en irradiation mammaire

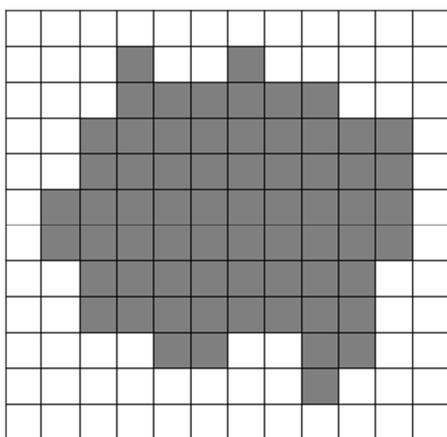
### a. Radiothérapie asservie à la respiration

La radiothérapie asservie à la respiration (RAR) a été développée pour minimiser les incertitudes liées aux mouvements respiratoires, principalement dans les tumeurs thoraciques ou hépatiques. Cette technique permet de ne pas prendre en compte la marge liée aux mouvements respiratoires, ce qui diminue le volume de tissu sain irradié. Un gain thérapeutique est ainsi possible en limitant les toxicités cardiaques, pulmonaires ou œsophagiennes (25). Deux techniques existent actuellement : soit par blocage inspiratoire, qui fait intervenir le patient et le personnel de façon importante ; soit par déclenchement automatique du scanner (étape de simulation) ou de l'accélérateur (traitement) à un moment défini du cycle respiratoire, grâce à un système de capteur d'un signal lumineux émis par un réflecteur posé sur le patient. En pathologie mammaire, diverses équipes démontrent que l'asservissement respiratoire permet une diminution des volumes irradiés cardiaques (26) ou pulmonaires (27). En France, un programme de STIC a permis d'évaluer l'apport clinique, dosimétrique et médico-économique de la RAR. 233 patientes porteuses d'un carcinome mammaire ont été incluses. 75 % ont été traitées avec RAR, avec une bonne compliance (97%), mais cet essai n'est pas randomisé. Les résultats dosimétriques sont en faveur de la RAR : les couvertures de PTV sont identiques, mais il existe un bénéfice en faveur de la RAR pour la protection des volumes pulmonaires ( $V_{25}$ ,  $V_{37}$   $D_{moy}$  meilleures,  $p \leq 0,0001$ ,  $D_{max}$   $p \leq 0,005$ ) et cardiaques ( $V_{40}$ ,  $p \leq 0,01$ ) à haute dose. Bien que la toxicité aigüe cutanée de grade 1-2 soit un peu aggravée par la RAR, la toxicité tardive cutanée est statistiquement meilleure (27 % contre 20 %,  $p \leq 0,0001$ ). Pas de différence de toxicité pulmonaire, avec analyse d'épreuves fonctionnelles, ou cardiaque ; mais les auteurs rappellent que les effectifs et le suivi sont trop faibles pour conclure sur ce point (28).

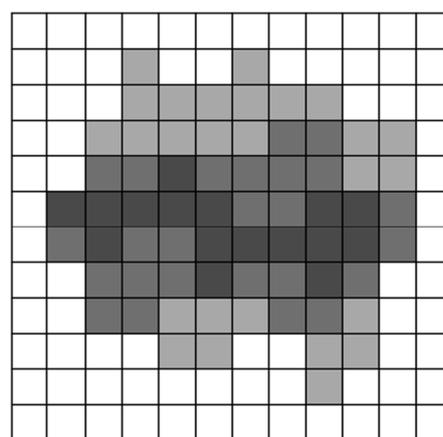
Malgré ces résultats dosimétriques, la radiothérapie asservie à la respiration n'est pas passée dans la routine clinique. Son implémentation et sa réalisation sont chronophages, ce qui entraîne un surcoût (29), en l'absence de preuve formelle de bénéfice clinique.

### b. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

La radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) permet de faire varier l'intensité d'un faisceau grâce au déplacement des lames du collimateur durant une séance. Cette technique nécessite un traitement informatique du mouvement des lames, qui intègre les contraintes de dose des OAR. Les figures 2 et 3 présentent les différences entre un faisceau d'irradiation 3D avec collimateur multi lame vs RCMI. Diverses manières de réaliser une RCMI existent. Avec la technique du *step and shot*, un faisceau modulé est séparé en sous-faisceaux, correspondants à une position du collimateur multi-lame différente. Chaque sous-faisceau est traité l'un après l'autre, avec mouvement du collimateur multi-lame sans irradiation concomitante. La technique du *sliding window* consiste à faire bouger les lames durant la séance d'irradiation.



**Figure 2 : champ 3D avec collimateur multi-lame**



**Figure 3 : champ avec modulation d'intensité**

L'objectif de la RCMI est en général d'augmenter la conformation de la dose à la cible, avec une meilleure protection des organes à risques (OAR), ce qui permet dans un premier temps d'améliorer la toxicité (impact sur la qualité de vie), voire de réaliser une escalade de dose (impact sur le contrôle local). En sénologie, le contrôle local est de l'ordre de 95 %. De plus, il a été admis que la technique de deux faisceaux tangentiels opposés permettrait une protection suffisante des OARs (cœur, poumons). Néanmoins, l'apparition de la tomodensitométrie et la possibilité du calcul de dose en 3D ont permis de démontrer que cette technique provoque des points chauds (plus de 20 % de la dose prescrite) dans les régions supérieures et inférieures du sein (30) ; et que ces points chauds correspondent à une dégradation du résultat cosmétique (31) (32).

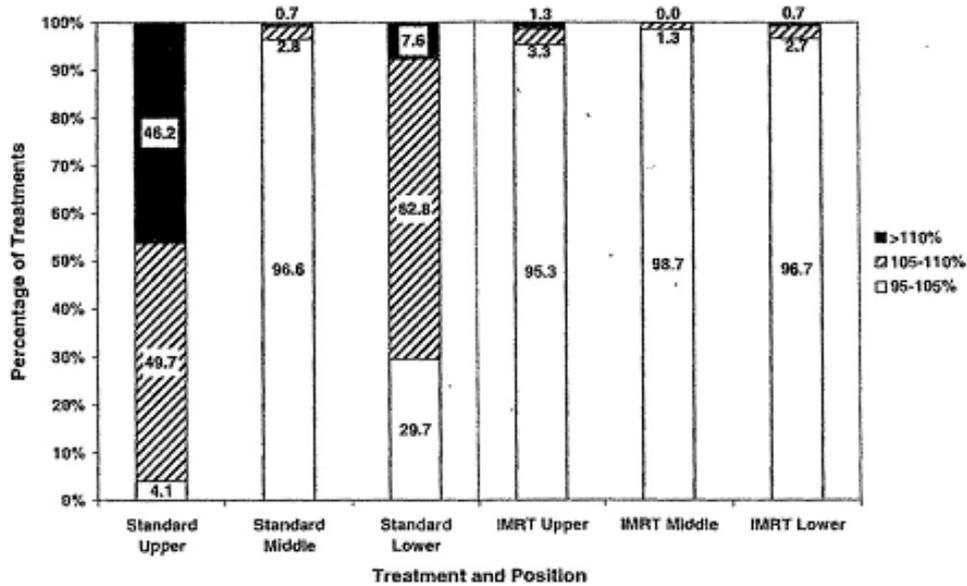
La technique de routine réalisée à l'Institut est dite du « simplified field-in-field » (SFF) (33). Elle correspond à une radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI, cf plus loin) avec planification directe. Après contourage clinique de la glande mammaire par l'oncologue radiothérapeute et scanner dosimétrique, une simulation virtuelle de deux faisceaux tangentiels opposés permet de calculer une première distribution de dose (50 Gy prescrits sur l'axe des faisceaux). L'analyse de cette distribution de dose permet de choisir deux isodoses qui vont définir la limite d'un sous-champ pour améliorer l'homogénéité. La délivrance des faisceaux au poste de traitement se fait en mode « step and shot ». Cette technique présente divers avantages : définition clinique des volumes, planification rapide, adaptation possible sur un accélérateur linéaire classique avec collimateur multilames, possibilité de *boost* intégré. Mais elle n'élimine le problème des jonctions de champs en cas d'irradiation ganglionnaire.

v. *Un avantage dosimétrique*

Ainsi, l'objectif de la RCMI dans l'irradiation mammaire est en premier lieu l'amélioration de l'homogénéité de la dose. Les séries et comparaisons dosimétriques sont nombreuses, et non comparables entre elles (techniques différentes, doses délivrées différentes). Le tableau 3 reprend certaines des études dosimétriques comparatives à une radiothérapie conformationnelle.

<b>Auteurs</b>	<b>n</b>	<b>Résultats : RCMI vs RT conformationnelle</b>	<b>p ≤ 0,05</b>
<b>Li 2004 (34)</b>	25	Amélioration de l'homogénéité (V95, V100, V105) Amélioration de la protection cardiaque et pulmonaire	oui
<b>Morganti 2009 (35)</b>	332	Amélioration de l'homogénéité (V107, Dmax, Dmin) FDR toxicité aigüe cutanée : taille mammaire, CT, âge	oui
<b>IGR 2011 (36)</b>	20	Amélioration de l'homogénéité (IC) Meilleure protection cardiaque (Dmoy), pulmonaire (V20)	oui
<b>Sydney 2009 (37)</b>	20	Amélioration de l'homogénéité (Dmax, Dmoy, Dmin) Meilleure protection cardiaque (V30, V47, 5), pulmonaire (D moy) et sein contrôlatéral (Dmoy)	oui
<b>MSKCC 1999 (38)</b>	10	Amélioration de l'homogénéité Protection des artères coronaires, du poumon homolatéral, du sein homolatéral et des tissus sains de proximité	oui
<b>Royal Madsen 2001 (39)</b>	10	Amélioration de l'homogénéité Protection du cœur	oui
<b>Alberta 2005 (40)</b>	30	RCMI avec planification inverse	-
<b>Alberta 2008 (41)</b>	14	Protection de la peau possible en respectant le PTV	-
<b>Maywood 2006 (42)</b>	10	Couverture PTV identique, amélioration de l'homogénéité Protection : cœur (Dmax), poumons (D moy, D max, V20)	oui

**Tableau 3 : Résultats dosimétriques**



**Figure 4 : inhomogénéité de la dose dans le sein (44)**

Dans une publication dosimétrique sur un essai randomisé (cf plus bas), Donovan *et al.* ont comparé les inhomogénéités des régions hautes, moyennes et basses des seins traités (44). Les données sont montrées en figure 4.

Ces données démontrent que la RCMi offre la possibilité d'une couverture adéquate du PTV, d'une amélioration de l'homogénéité de la dose et d'une protection des OARs, bien que l'essai de Morganti *et al.* prouve que le volume mammaire important est un facteur de risque de toxicité aiguë cutanée (35). Ainsi une irradiation homogène est supposée diminuer le taux de fibrose mammaire, augmentant le résultat cosmétique. Plus important, les protections cardiaques et pulmonaires laissent espérer une diminution de la toxicité tardive, ce qui pourrait être source d'un gain thérapeutique.

#### *vi. Quelle traduction clinique ?*

Ces résultats encourageants ont motivé la réalisation d'essais randomisés entre la RCMi et la radiothérapie conformationnelle ou bidimensionnelle. Pignol *et al.* (45) a publié ses résultats

finaux. 331 patientes ont été randomisées entre RT3D et RCMI. Grâce à la meilleure distribution de dose, 16,6 % des malades ( $p = 0,002$ ) ont pu éviter une desquamation humide, elle-même corrélée à la douleur et une baisse en qualité de vie. Cet élément a été démontré dans l'ensemble de la glande mammaire, mais de manière plus importante dans les quadrants inférieurs (sillon sous-mammaire,  $p = 0,001$ ). La toxicité aigüe cutanée côtée selon le CTCAE de grade 3-4 est passée de 36,7 % (RT3D) à 27,1 % (RCMI,  $p = 0,06$ ). Donovan *et al.* ont traité 306 patientes, soit par RT2D soit par RCMI. A 5 ans de suivi, 80 % des photographies mammaires ont été analysées : le bras contrôle a un risque relatif de 1,7 (IC 95% : 1,2 – 2,5,  $p = 0,008$ ) de développer un changement d'apparence du sein. Une différence significative existe pour l'induration du sein, pour le volume du *boost* ou du sillon sous-mammaire (44). D'autres essais ont publié des résultats intermédiaires. Barnett *et al.* a randomisé 815 patientes jusqu'en juin 2007. Une tendance a été montrée pour une moindre détérioration du résultat cosmétique, ainsi que moins de télangiectasies, mais sans encore de résultats statistiquement différents (46).

Ces résultats sont concordants avec l'amélioration de l'homogénéité du traitement. Dans l'état actuel des connaissances, le suivi est encore insuffisant pour déterminer si la meilleure protection du cœur ou des poumons pourra amener une diminution de la toxicité tardive.

### **3. Objectifs de l'étude**

Dans le cadre du projet de développement du Département de Radiothérapie Oncologie de l'Institut Curie, deux appareils innovants ont été installés, permettant la réalisation de radiothérapie hélicoïdale (HT). Avant de débiter les traitements sur patientes, une étude dosimétrique sur 13 patientes choisies aléatoirement a été réalisée (47) selon la technique du

*boost* intégré. L'objectif du traitement a été de délivrer une dose de 50,68 Gy en 28 fractions sur le volume mammaire, 64,4 Gy sur le lit opératoire en 28 fractions, avec 95 % des volumes recevant plus de 95 % de la dose. La validation a été possible si ces critères ont été remplis, mais un effort supplémentaire a été réalisé pour réduire le volume recevant 107 % de la dose à moins de 1 %. Ces patientes avaient été traitées antérieurement sur des accélérateurs linéaires selon la technique du SFF, mais leurs données dosimétriques ont été reprises rétrospectivement pour comparer les dosimétries 3D et HT. Les couvertures des volumes à traiter (sein, lit opératoire) sont correctes pour les deux techniques, mais la HT améliore les points chauds dans le volume mammaire ( $V_{107\%} = 12,47\% \text{ HT vs } 30,83\% \text{ 3D}$ ,  $p \leq 0,001$ ). Les couvertures pulmonaires homolatérales ( $V_{20 \text{ Gy}} = 6,34\% \text{ HT vs } 10,17\% \text{ 3D}$ ,  $p \leq 0,001$ ) et cardiaques ( $V_{30 \text{ Gy}} = 0,03\% \text{ HT vs } 1,14\% \text{ 3D}$ ,  $p \leq 0,05$ , lésions gauches) ont été améliorées avec la radiothérapie hélicoïdale. Néanmoins, le sein controlatéral est plus irradié ( $V_{5 \text{ Gy}} = 0,27\% \text{ HT vs } 0,00\% \text{ 3D}$ ,  $p \leq 0,01$ ), même si ce niveau d'irradiation est faible.

Après cette validation dosimétrique, un suivi a été mis en place pour suivre toutes les patientes traitées par HT pour des lésions mammaires. Deux types d'indications ont été retenus : les lésions localement avancées (non détaillées dans cette étude) et les lésions difficilement traitables en technique SFF. Notre étude monocentrique rétrospective a pour but d'évaluer la faisabilité, les résultats cliniques précoces et techniques des patientes prises en charge pour une radiothérapie adjuvante mammaire après mastectomie partielle.

## **PATIENTES ET METHODES**

## **PATIENTES ET METHODES**

### **1. Critères d'inclusion**

De mai 2010 à mars 2012, 20 patientes ont été traitées par radiothérapie hélicoïdale dans le service de radiothérapie de l'Institut Curie. Toutes les patientes ont présenté un cancer du sein non métastatique : localisé ou avec envahissement ganglionnaire au terme du bilan.

Aucune de ces 20 patientes n'a dû subir une mastectomie totale. En cas de ganglion sentinelle positif pN1a ( $\geq 2$  mm), un curage ganglionnaire a été réalisé. En cas de ganglion sentinelle positif pN1 i+ ou pN1 mi, l'indication de curage a été discutée en réunion de consultation pluridisciplinaire (RCP).

Le statut des récepteurs hormonaux (RH) et de la surexpression de HER-2 ont été réalisés sur la pièce opératoire selon une technique classique. En présence d'une tumeur triple négative ou HER-2 positive chez une patiente de moins de 70 ans, une chimiothérapie a été proposée (le cas échéant, avec trastuzumab). En présence d'une lésion RH + HER-2 non surexprimée chez une patiente de moins de 70 ans, l'indication de chimiothérapie a été proposée en cas de présence de deux critères suivants : âge de moins de 35 ans, lésion pT2 ou N +  $\geq 4$ , grade 3, prolifération élevée. Cette indication a été discutée si la lésion a été pT2 ou pN  $\geq 1$  à 3. Toutes les patientes avec des récepteurs hormonaux positifs ont bénéficié d'hormonothérapie selon leur statut ménopausique.

L'ensemble de ces indications suivent le référentiel « cancer du sein » commun à l'Institut Curie et l'Institut Gustave Roussy (REMGUS, dernière actualisation août 2011).

L'indication de radiothérapie adjuvante a été posée en RCP. L'indication d'irradiation ganglionnaire est basée sur la présence d'au moins un ganglion envahi. En cas d'une tumeur interne ou centrale, une irradiation de l'aire ganglionnaire sus-claviculaire et mammaire interne a été discutée en fonction de l'âge et de la présence d'emboles. L'indication de radiothérapie hélicoïdale a été discutée en réunion technique dans le service de radiothérapie,

et a été motivée par : des raisons dosimétriques, des raisons anatomiques, une localisation interne de la lésion primitive ou à un cancer bilatéral synchrone.

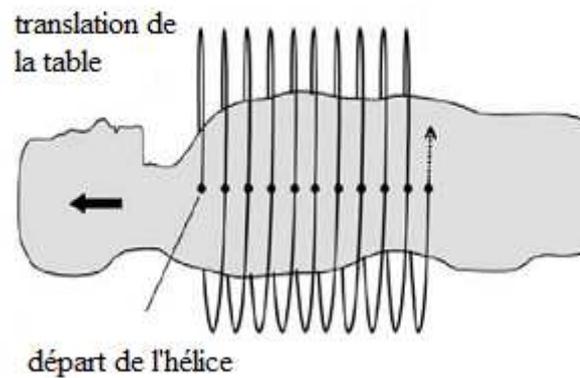
## **2. Radiothérapie hélicoïdale : le système TomoTherapy®**

Le système de radiothérapie hélicoïdale (tomotherapy) est né de l'union d'un accélérateur linéaire et d'une tomodynamométrie. Il a été développé dans le Wisconsin, Etats-Unis, et est commercialisé par la société Accuray®. La première version a été installée à l'Université du Wisconsin et le premier patient a été traité en 2003.

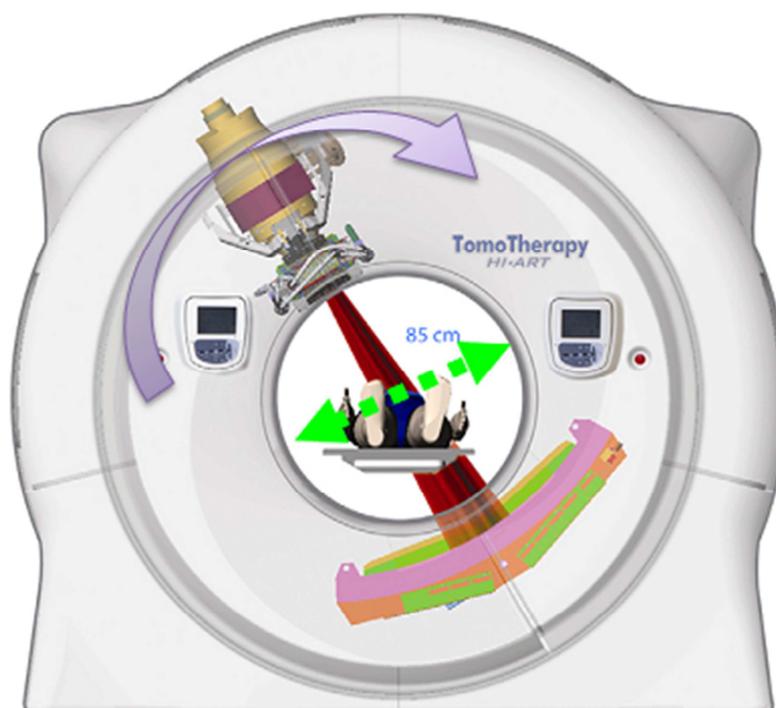
Il s'agit d'un accélérateur linéaire compact délivrant des photons de 6 MeV, et d'une série de détecteurs montés en opposition de l'accélérateur sur un bras en forme d'anneau. L'accélérateur et les détecteurs peuvent tourner autour du patient sur 360°. Cette capacité du bras à tourner de façon continue associée à la translation longitudinale simultanée de la table permet de réaliser des traitements en hélice. La zone à traiter peut atteindre 160 cm. De plus, la présence des détecteurs classiques de scanographe (738 chambres d'ionisation au xénon de 0,73 mm) en opposition permet de réaliser une acquisition volumétrique de haute énergie : scanner MVCT (48).

Ce scanner peut être réalisé avant chaque séance de traitement, ce qui permet de vérifier que la position quotidienne de la patiente correspond à la position de référence définie le jour du scanner dosimétrique. En cas de décalage, le système propose une correction (recalage fait par tomo) pour trouver la position de référence, correction qui peut être acceptée telle quelle ou modifiée par l'équipe de manipulation (recalage manuel). Le recalage tomo est réalisé sur les structures osseuses, et le suivant (manuel) sur les volumes cibles (CTV ou PTV). Les directions dans lesquelles un recalage est possible correspondent aux translations antéro-postérieures (axe y), latérales (axe x) et verticales (axe z). Des déviations peuvent également

être calculées pour les rotations du patient : rotations autour de l'axe pieds - tête (« roll »), autour de l'axe gauche - droite (« pitch »), autour de l'axe antéro-postérieur (« yaw »). Les décalages en rotation « roll » peuvent être corrigés en décalant l'angle incident du faisceau, mais pas pour les deux autres rotations dont les décalages sont donnés à titre indicatif.



**Figure 5 : Principe d'une radiothérapie hélicoïdale**



**Figure 6 : Système Hi-ART®**

Ce système de repositionnement permet une radiothérapie guidée par le scanner MVCT, qui est un concept de radiothérapie guidée par l'image (RTGI ou IGRT pour *image-guided radiotherapy*).

Après validation du repositionnement, la phase de traitement peut commencer. Le faisceau produit par l'accélérateur est collimaté par un système de mâchoires, puis modulée (RCMI) en passant au travers d'un collimateur multilame binaire composé de 64 lames intercalées. Ce système est appelé « binaire » car chaque lame a une position soit fermée, soit ouverte. Le mouvement d'ouverture - fermeture est de 20 millisecondes grâce à un système de pistons à air.

### **3. Spécificités de la radiothérapie hélicoïdale lors d'une irradiation mammaire**

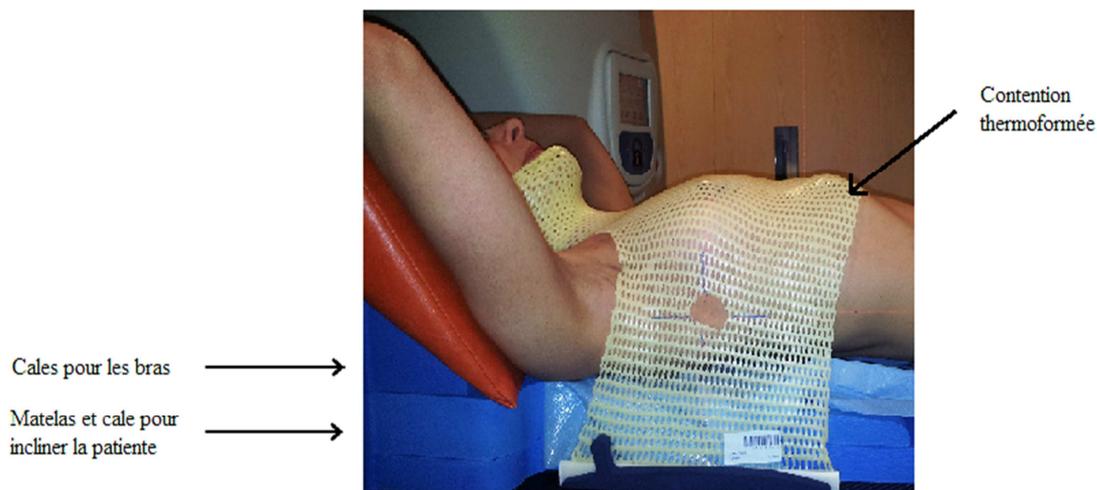
#### **a. Contention et acquisition des images**

Lors du scanner dosimétrique, une contention personnalisée est réalisée pour chaque patiente, permettant de limiter les mouvements inter-fractions. La patiente est installée en décubitus dorsal sur un matelas horizontal, si nécessaire avec une cale d'angulation variable, permettant de créer un plan incliné. Une poignée pour la main (côté malade) est située au-dessus du support pour la tête de la patiente, l'autre main est placée au niveau de la taille. Deux cales de taille variable sont installées de chaque côté du support de la tête pour permettre d'y poser les bras. Cela permet de définir une position confortable pour la patiente. Les limites des glandes mammaires palpables et les cicatrices chirurgicales sont alors définies avec un fil radio-opaque. Puis une contention en plastique thermoformé, sur l'exemple des masques thermoformés utilisés pour les traitements de la tête et du cou, est moulée sur la patiente. Cette contention recouvre la patiente à partir du menton sur l'ensemble de la poitrine. Ces figures 7 et 8 (photographie prise avec accord de la patiente) montrent cette contention. On

réalise alors l'acquisition des images des mâchoires à la moitié de l'abdomen, les coupes étant séparées de 5mm chacune.



**Figure 7: cales, matelas et repose-tête**



**Figure 8 : Matelas et contention**

### **b. Délimitation**

La délimitation s'appuie sur un atlas du service, défini lors de l'étude dosimétrique préliminaire (47). Le volume mammaire est défini grâce aux marqueurs radio-opaques placés lors du scanner de dosimétrie, la limite postérieure est la paroi thoracique définie par le muscle pectoral et les côtes. La limite antérieure est une limite parallèle à la peau, 5 mm en arrière. Le lit opératoire (« CTV lit tumoral », CTV pour *clinical target volum*) est défini en utilisant les clips chirurgicaux, les remaniements post-opératoires visibles en

tomodensitométrie, la mammographie initiale et le compte-rendu opératoire. Le volume « PTV lit tumoral » (PTV pour *prescription target volum*) est défini par une extension géométrique du volume «CTV lit tumoral », avec une marge de 3 à 5 mm. Puis le volume « PTV sein » est défini comme volume « sein » minoré de « PTV boost + 5 mm » pour éviter d'enregistrer la dose délivrée dans le lit opératoire comme un point chaud dans le volume « PTV sein ».

Les aires ganglionnaires ont définies suivant les limites habituelles (49) :

- L'aire sus-claviculaire : la limite antérieure est définie par une ligne parallèle à la peau 5 mm en arrière, la limite postérieure est définie par un plan parallèle passant par les apophyses vertébrales, puis par la plèvre. En dedans, le tendon du muscle sterno-cléïdo-mastoïdien puis la trachée délimitent ce volume ; en dehors, c'est la clavicule dans ses 2/3 externes. En bas, le contour est arrêté au niveau d'un plan parallèle au bord inférieur de la clavicule ; et en haut, au niveau du cartilage cricoïde. La hauteur classique de cette aire est 3 cm.
- L'aire sous-claviculaire : elle est définie en avant par le muscle pectoral, et en arrière par le muscle de la fosse antérieure de l'omoplate. La limite interne est la paroi thoracique, la limite supérieure est le bord inférieur de la clavicule. Le bord inférieur correspond au sommet du curage ganglionnaire axillaire, au mieux défini par des clips chirurgicaux.
- L'aire mammaire : elle suit le pédicule vasculaire mammaire interne, et se poursuit jusqu'au troisième espace intercostal inclus. Elle est limitée en haut par le bord inférieur de la tête de la clavicule. Ses autres limites sont : la plèvre pariétale en arrière, le muscle pectoral en avant, le bord externe du sternum en dedans, et l'angle entre le muscle pectoral et la paroi thoracique en dehors.

Les aires ganglionnaires sont délimitées de manière jointive, ce qui définit le « CTV aires ganglionnaires ». Une marge de 5 mm sur ce CTV permet d'obtenir le « PTV aires ganglionnaires ».

Puis les organes à risque sont contourés : le cœur est défini du tronc pulmonaire à l'apex cardiaque, en incluant le péricarde, les poumons par segmentation automatique, le sein controlatéral grâce aux marqueurs radio-opaques. L'œsophage est délimité de la bouche de Killian au cardia, la thyroïde selon sa position anatomique et la moelle épinière à l'intérieur du canal médullaire sur toute la hauteur de l'acquisition scanographique.

### **c. Prescription et dosimétrie**

La dose prescrite dans le PTV lit tumoral a été de 63,8 Gy ; dans le PTV sein : 52,2 Gy ; dans le PTV aires ganglionnaires : 50,4 Gy, en 29 fractions. La dose par fraction a été de 2,2 Gy dans le PTV lit tumoral, 1,8 Gy dans le PTV sein et 1,74 Gy dans le PTV aires ganglionnaires. 95% de la dose a été prescrite dans 95 % de chaque volume cible. Un effort d'optimisation a été réalisé chaque fois que possible pour limiter le volume du PTV lit tumoral recevant 107 % de la dose. Avant de débiter ce traitement, le calcul de l'équivalence radiobiologique a été réalisé, prenant un rapport  $\alpha/\beta$  égal à 3, valeur classiquement admise dans la littérature (50). Ce calcul est présenté en tableau 4.

La dosimétrie a été réalisée par le logiciel TomoTherapy® selon le principe de la planification inverse, l'optimisation est réalisée en donnant une priorité à la couverture des PTVs. Après validation physique et médicale, le plan de traitement est transféré vers la console de traitement.

	<b>Dose prescrite (Gy) 28 fractions</b>	<b>Equivalent biologique à 2 Gy</b>
<b>Lit tumoral</b>	63.8	66
<b>Sein</b>	52.2	50.5
<b>Aires ganglionnaires</b>	50.4	48.7

**Tableau 4 : Calcul de l'équivalence de la dose**

Les contraintes dosimétriques sont celles du guide des procédures de la SFRO (51), et résumés en tableau 5.

	<b>Contraintes à respecter</b>
<b>Poumon</b>	$V_{20} \leq 15 \%$ , $V_{30} \leq 10 \%$
<b>Cœur</b>	Inférieure à 35 Gy
<b>Moelle</b>	Inférieure à 45 Gy
<b>Œsophage</b>	Max 40 Gy sur 15 cm
<b>Thyroïde</b>	Il faut protéger

**Tableau 5 : contraintes dosimétriques**

#### **4. Evaluation de la toxicité**

Durant le traitement, les toxicités ont été enregistrées chaque semaine lors de la consultation hebdomadaire de suivi de patientes en cours de traitement. Après la fin du traitement, les patientes ont été revues à 6 mois, voire plus en cas de traitements associés (chimiothérapie). Les toxicités ont été cotées avec la Common Terminology Criteria for Adverse Effects v3.0 (CTCAE v3). Un outil informatique de l'Institut Curie tend à améliorer la cotation des effets indésirables en rappelant leur définition à chaque fois que le médecin en rapporte un dans le dossier informatique. Les toxicités aiguës sont définies comme tout évènement secondaire lié à la radiothérapie survenant pendant les 6 mois suivant la fin de l'irradiation.

#### **5. Analyse des données**

Le recueil de données cliniques et dosimétriques, la production d'histogrammes dose-volume (HDV) ont été réalisés par le logiciel Exel®.

# **RESULTATS**

# RESULTATS

## 1. Description de la population

De septembre 2010 à mai 2012, 22 tumeurs ont été irradiées, deux patientes présentant un cancer bilatéral synchrone. L'âge médian est de 49 ans. Le suivi médian de l'étude est de 9,7 mois (min : 6,4 – max : 19,1). Neufs (40,9 %) des patientes ont présenté une lésion gauche. 68.2 % des lésions ont été situées dans un quadrant interne. La taille médiane des lésions primitives a été 22,5 mm (min : 6, max : 6). 54,5 % des lésions ont été de grade 3, et 72.7 % ont présenté des emboles. 73. % ont surexprimé HER-2. 59,1 % des patientes ont présenté un envahissement ganglionnaire, soit 13 patientes. 11 ont présenté moins de trois ganglions envahis. 91 % des aires ganglionnaires sus-claviculaires et mammaires internes ont été irradiées, ce qui est expliqué par la présence de nombreuses lésions internes. Ces résultats sont résumés en tableau 6.

## 2. Tolérance aigüe

L'observance n'a pas été un problème avec 19 patientes qui ont terminé leur traitement. Une patiente présentant une toxicité cutanée de grade 2 a arrêté deux séances avant la fin du traitement. Il y a eu trois interruptions temporaires de traitement, deux pour toxicité cutanée de grade 2 et une pour œdème mammaire.

La tolérance du traitement a été correcte, avec 95 % de toxicité aigüe cutanée dont 50 % de grade 1 et 45 % de grade 2 (soit 9 patientes). Le délai médian entre la première séance et le début de la toxicité cutanée a été de 31 jours, soit 19 séances ; ce qui correspond à une dose de 34,2 Gy sur le sein.

Quatre patientes (20 %) ont subi une toxicité digestive (dysphagie), dont 1 patiente de grade 2. Une patiente a présenté une toux sèche de grade 1. Ces résultats sont décrits en tableau 7.

		n	%	Médiane (mm)	Min	max
<b>Patientes / lésions</b>		20 / 22				
<b>Ménopause</b>		9	45			
<b>Latéralité</b>	Côté droit	13	60			
	Côté gauche	9	40			
<b>Histologie</b>	CCI	18	82			
	CLI	3	14			
	C muc	1	4			
<b>Taille</b>				22.5	6	60
<b>Grade</b>	1	3	14			
	2	12	55			
	3	7	31			
<b>Statut N</b>	N 0	9	41			
	N + 1 – 3	11	50			
	N ≥ 4	2	9			
<b>RH</b>	RO + RP +	14	64			
	RO + RP –	3	14			
	RO – RP +	0	0			
	RO – RP -	5	22			
<b>Statut HER-2</b>	HER-2 +*	6	28			
<b>Chimiothérapie</b>		15	75			
	Néo-adjuvante	8	40			
	Adjuvante	7	35			
	trastuzumab	4	20			
<b>Irradiation N</b>	Sus claviculaire	20	90			
	Sous claviculaire	15	68			
	Mammaire interne	20	90			

Légende : CCI : carcinome canalaire infiltrant, CLI : carcinome lobulaire infiltrant, C muc : carcinome mucineux, RH : récepteurs hormonaux, \* : immunohistochimie : 3+ ou FISH +

**Tableau 6 : Caractéristiques de la population**

<b>Toxicité</b>		n	%	Médiane	Min	Max
<b>Cutanée</b>	Grade 1	10	50			
	Grade 2	19	15			
<b>Délai avant toxicité cutanée</b>	Jours / séances			31 / 19	13 / 5	46 / 29
<b>Digestive</b>	Grade 1	3				
	Grade 2	1				
<b>Délai avant toxicité digestive</b>	Jours / séances			32 / 22		

**Tableau 7: Toxicités aiguës**

### 3. Résultats techniques

#### a. Faisabilité

Les indications de tomothérapie ont été : 16 % de raisons dosimétriques, ce qui correspond le plus souvent à une couverture du cœur ou des poumons inacceptable en technique 3D ; 20 % pour raisons anatomiques (sur le modèle du pectus excavatum), 56 % en raison de la localisation interne de la tumeur initiale, et 8 % des cas pour des lésions bilatérales synchrones.

Le délai médian entre le traitement précédant et la première séance a été de 53 jours (min : 16, max : 112), de 59 jours (min : 30, max : 112) entre une tumorectomie et la radiothérapie, et de 37 jours (min : 16, max : 91) entre la dernière cure de chimiothérapie et la radiothérapie.

La durée totale moyenne d'une séance a été de 25 minutes (IC 99 : 24,37-26.15).

Ces résultats sont résumés en tableau 8.

		n	%	Médiane	Min	Max
<b>Indications tomothérapie</b>	Raisons dosimétriques		16			
	Raisons anatomiques		20			
	Localisation interne		56			
	Cancer bilatéral		8			
<b>Dose prescrite</b>		DT	d/f	n	%	
	Lit opératoire	63.8	2.2	22	100	
	Sein	52.2	1.8	19	86	
		50.4	1.74	3	14	
	Aires ganglionnaires	52.2	1.8	5	25	
		50.4	1.74	15	75	
<b>Durée d'une séance</b>	Moyenne (minutes)	25				
	IC 99 (inférieur – supérieur)		24	26		

Légende : dose en Gy, DT : dose totale, d/f : dose par fraction, IC 99 : intervalle de confiance à 99%

**Tableau 8 : Caractéristiques des traitements**

## b. Dosimétrie

### i. Volumes cibles cliniques (CTV) et de prescription (PTV)

La couverture de tous les volumes tumoraux a été correctement possible pour toutes les patientes, sans point chaud, y compris toutes les aires ganglionnaires. L'indice moyen de conformité pour le PTV lit tumoral est de 0.67 +/- 0.14. Le détail des couvertures des différents volumes cibles est présenté en tableau 9.

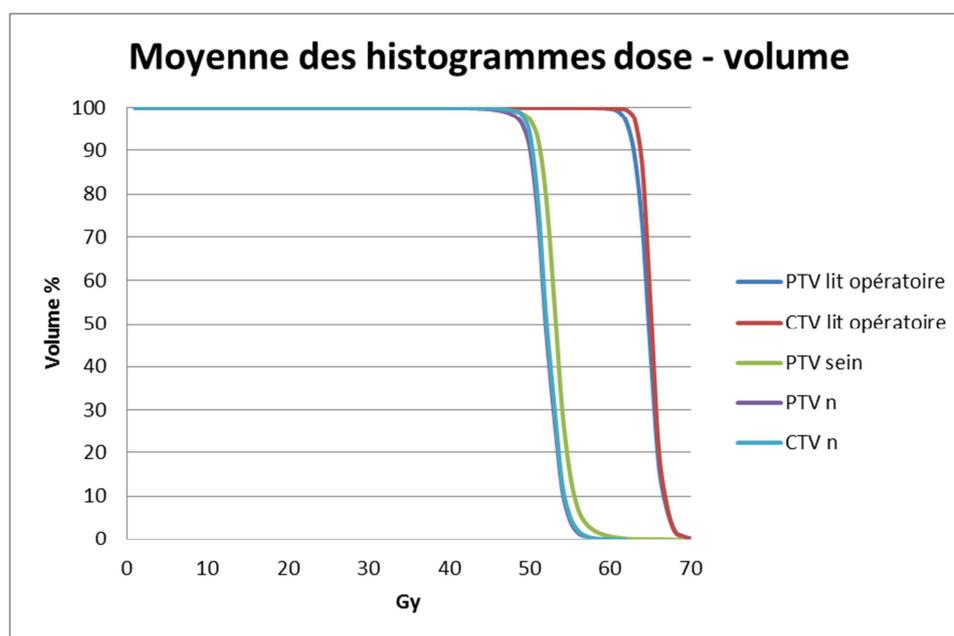


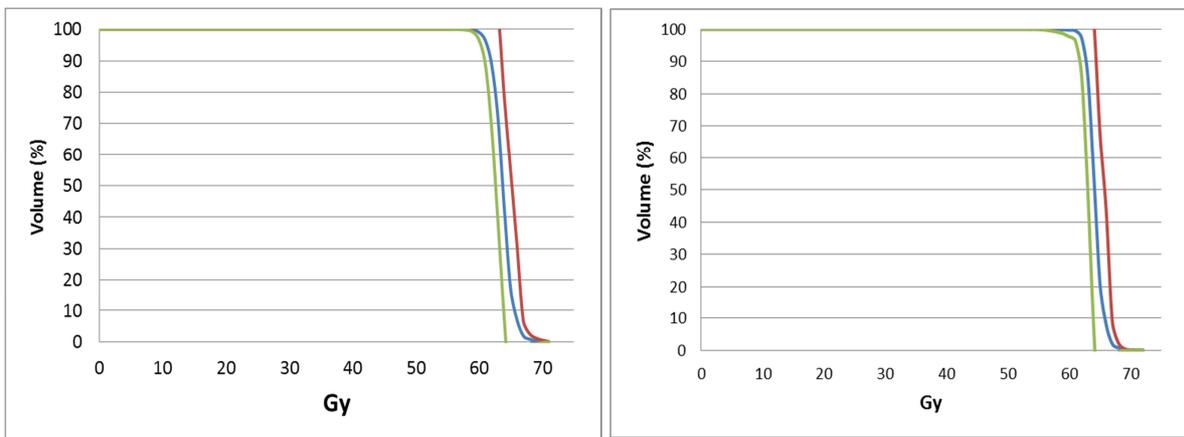
Figure 9 : Histogramme dose volume moyen

	PTV lit tum	CTV lit tum	PTV sein	PTV aires N	CTV aires N
<b>V107 (%)</b>					
Moyenne	0,27	0,22	7,76	2,47	2,32
Ecart type	0,5	0,39	17,30	4,21	3,80
<b>V95 (%)</b>					
Moyenne	98,37	99,41	96,81	92,67	92,67
Ecart type	1,93	1,45	2,26	13,19	13,19
<b>D98 (Gy)</b>					
Moyenne	60,60	62,00	48,76	47,29	48,73
Ecart type	1,89	2,24	1,22	1,55	1,92
<b>D50 (Gy)</b>					
Moyenne	63,36	63,71	52,18	50,88	50,82
Ecart type	1,96	1,99	0,92	1,28	1,29
<b>D2 (Gy)</b>					
Moyenne	65,80	65,69	56,95	53,64	53,48
Ecart type	2,38	2,15	1,97	1,68	1,72

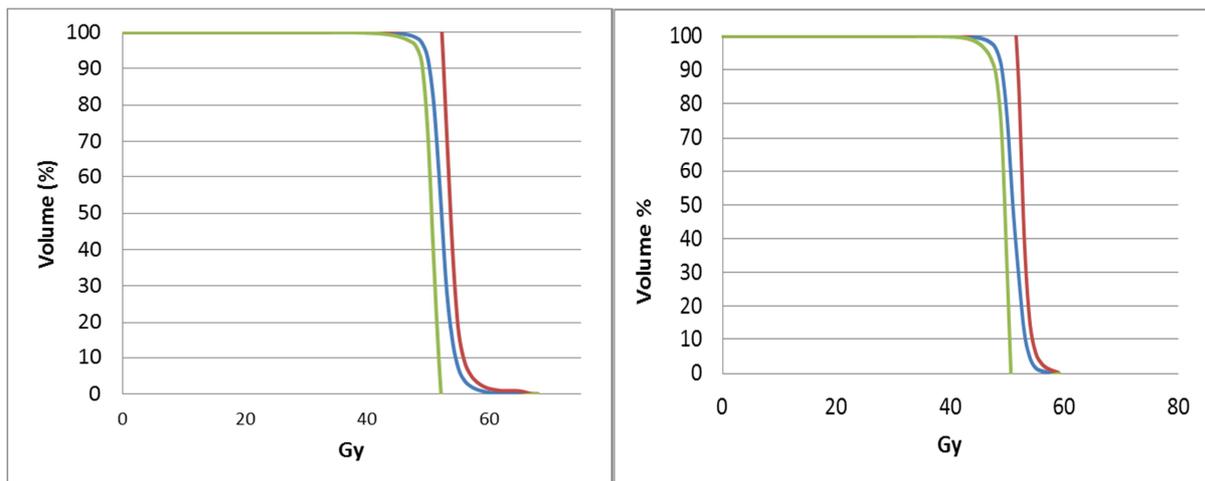
Légende : lit tum : lit tumoral, aires N : aires ganglionnaires

Tableau 9 : Couvertures des volumes cibles

Dans la suite, on présente les figures représentant la moyenne de l’histogramme-dose volume (HDV) sous la forme d’une courbe bleue entourée d’une courbe rouge, qui est la moyenne plus deux fois l’écart type et d’une courbe verte qui est la moyenne moins deux fois l’écart type. Cela montre graphiquement la zone dans laquelle peut se trouver un HDV pour la population. Plus cette zone est étroite, plus la couverture du volume a été reproductible pour la structure représentée. Pour les volumes tumoraux, on voit que cette zone est très étroite, ce qui montre que le traitement a été facilement réalisé.



**Figure 10 : zones d'HDV pour le lit tumoral : PTV (gauche) et CTV (droite)**



**Figure 11 : zones d'HDV pour le PTV sein (gauche)  
et le PTV aires ganglionnaires (droite)**

ii. *Organes à risque (OAR)*

Le tableau 10 présente les paramètres dosimétriques des irradiations des OARs. Ils ont été correctement protégés, les contraintes dosimétriques ayant toujours été respectées lors les limites de doses classiquement admis dans la littérature. Les figures suivantes présentent les zones d'HDVs moyens.

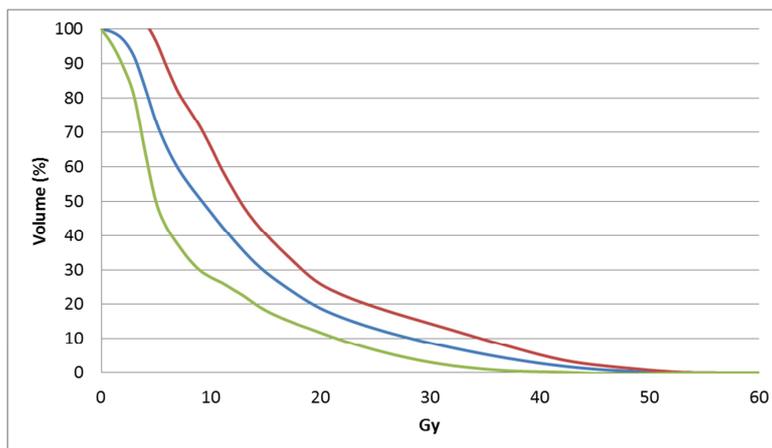
	<b>Poumon homolatéral</b>	<b>Poumon controlatéral</b>	<b>Cœur*</b>	<b>Sein controlatéral</b>	<b>Œsophage</b>	<b>thyroïde</b>
<b>V5 (%)</b>						
<b>Moy</b>	73,13	38,79	57,32	15,48		
<b>ET</b>	11,76	21,01	20,90	9,62		
<b>V20 (%)</b>						
<b>Moy</b>	18,83	4,09			25,45	
<b>ET</b>	3,50	8,74			21,46	
<b>V30 (%)</b>						
<b>Moy</b>	9,52		0,90			36,01
<b>ET</b>	3,23		0,78			28,41
<b>V35 (%)</b>						
<b>Moy</b>			0,41			
<b>ET</b>			0,42			
<b>V45 (%)</b>						
<b>Moy</b>					4,44	
<b>ET</b>					5,82	
<b>D98 (Gy)</b>						
<b>Moy</b>	2,24	1,14	2,26	2,31	2,79	9,72
<b>ET</b>	1,39	0,41	0,99	2,26	3,12	8,47
<b>D50 (Gy)</b>						
<b>Moy</b>	8,80	4,92	6,24	3,19	12,24	20,53
<b>ET</b>	1,69	2,58	1,79	0,53	5,96	12,73
<b>D2 (Gy)</b>						
<b>Moy</b>	41,64	16,12	23,93	8,13	36,20	45,24
	2,56	12,93	4,83	1,83	14,77	16,73

Légende : Moy : moyenne, et : écart type, \* : pour les lésions gauches

**Tableau 10: couvertures des OARs**

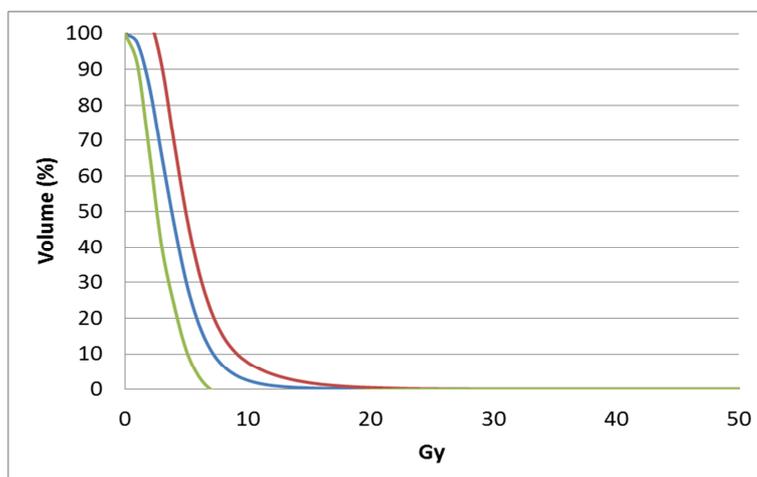
Pour la moelle épinière, le respect des contraintes dosimétriques n'a pas posé de problème particulier, avec une dose maximum moyenne de 29,34 Gy +/-12,93 et une D2 moyenne de 21,21 Gy +/- 9,14 Gy.

La protection du plexus brachial n'a pas été un objectif lors des dosimétries, ce qui se traduit par une D2 moyenne à 47,02 Gy +/- 16,25 Gy.



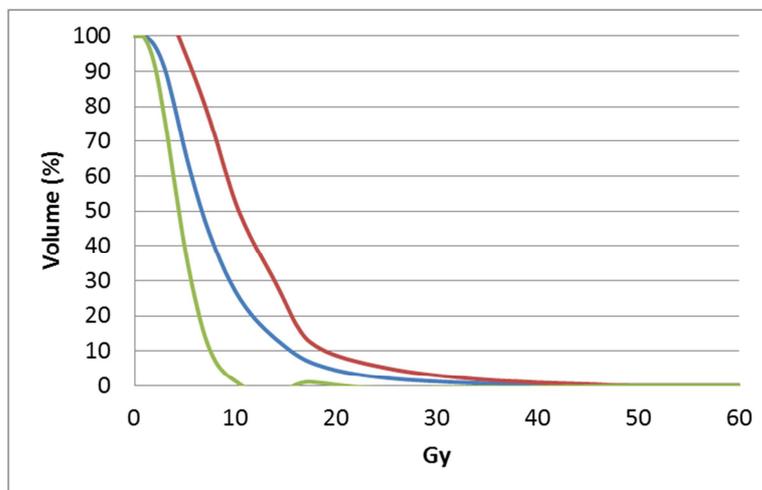
**Figure 12 : HDV poumon homolatéral**

Malgré les irradiations ganglionnaires, le poumon homolatéral est correctement protégé avec 9,52 % du volume qui reçoit en moyenne 30 Gy. La borne supérieure de la zone d'HDV en regard de la V30 (moyenne + 2\*écart type, ici : 16,58 %) respecte la contrainte dosimétrique classiquement admise dans cette situation ( $V_{30} \leq 20\%$ ). La contrainte sur le V20 n'est pas respectée.



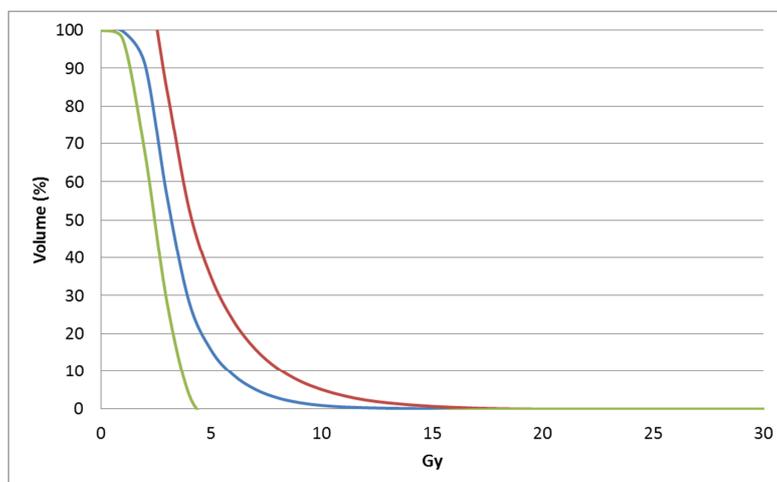
**Figure 13 : HDV poumon controlatéral**

Cette technique implique une irradiation à doses faibles du poumon controlatéral.



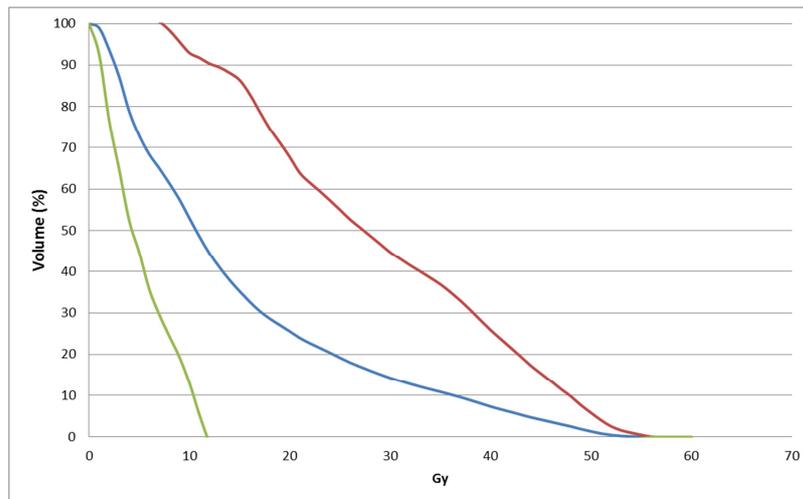
**Figure 14 : HDV cœur chez les patientes présentant une lésion gauche**

La contrainte classique de protection cardiaque ( $V_{35} \leq 30\%$ , (52)) est facilement respectée avec une  $V_{35} = 0,41\%$ .

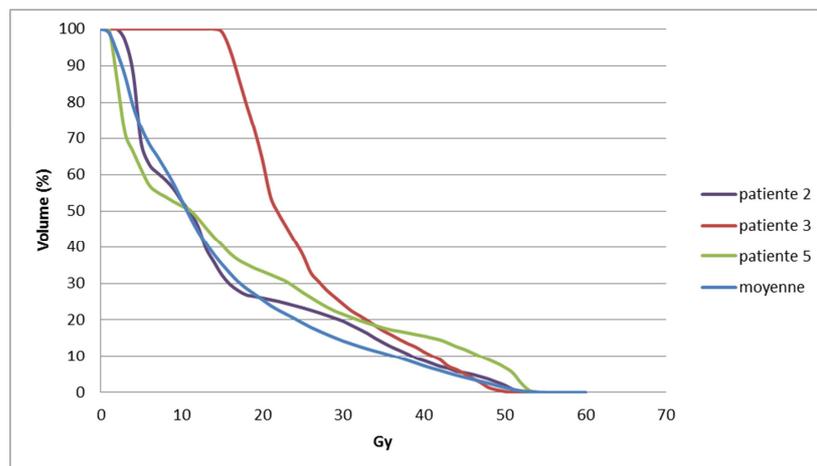


**Figure 15 : HDV sein controlatéral**

Cette technique nécessite néanmoins une irradiation du sein controlatéral à faible dose.



**Figure 16 : HDV œsophage**



**Figure 17 : HDV œsophage chez les patientes ayant présenté une dysphagie**

L'œsophage est un des OARs le moins facilement protégé. Néanmoins, les contraintes dosimétriques retrouvées dans la littérature sont respectées :  $V20 = 25,45 \% \leq 45 \%$  et  $V45 = 4,44 \% \leq 40 \%$  (53). Mais ces contraintes sont prédictives d'œsophagites sévères (grade 3 ou plus). La patiente 3 ayant présenté la dysphagie de grade 2 présente un HDV décalé vers la droite jusqu'à 30 Gy.

# **DISCUSSION**

# DISCUSSION

## 1. Synthèse et limites de l'étude

Cette étude est la première série française sur l'irradiation adjuvante des cancers du sein par radiothérapie hélicoïdale. Elle correspond à l'expérience clinique initiale d'un service de référence dans la prise en charge des cancers du sein. L'originalité du travail est de rapporter de manière conjointe les données cliniques, dosimétriques. D'un point de vue clinique, la tolérance de la technique est acceptable, malgré les interruptions temporaires chez les premières patientes liées à la toxicité cutanée, ce qui représente une courbe d'apprentissage. Les autres toxicités ont été bien supportées et résolutive à la fin du traitement. D'un point de vue dosimétrique, les volumes de prescription, incluant les aires ganglionnaires ont été correctement traités, sans point chaud. Les contraintes dosimétriques classiques de protection des organes à risque ont été facilement respectées, sauf dans le cas de la V20 du poumon homolatéral ( $V20 = 18\%$ , pour une contrainte recommandée à  $15\%$ ). Mais cette recommandation se conçoit pour une irradiation mammaire sans irradiation ganglionnaire, ce qui n'est pas le cas de l'étude. Il pourrait être utile de préciser les recommandations selon les volumes irradiés dans la prochaine édition.

Néanmoins, la population est sélectionnée en raison de la méthodologie de l'étude (expérience clinique initiale sur une partie des patientes traitées en radiothérapie hélicoïdale). Cela correspond à un axe de développement du département, un autre projet étant en cours sur une autre population de patientes (cancer du sein localement évolué avec masse mammaire importante). Une autre limite est le caractère unicentrique et rétrospectif de l'étude. Une manière de corriger ce biais aurait été de réaliser un observatoire prospectif de toutes les patientes. De plus, l'outil informatique de cotation des effets secondaires (rappel automatique à chaque cotation) tend à les uniformiser entre les différents médecins. Il sera nécessaire de poursuivre ce travail pour obtenir un recul plus important (ici : 9,7 mois).

## 2. Littérature et radiothérapie hélicoïdale

### a. Données dosimétriques

Les séries dosimétriques comparent les dosimétries de diverses techniques, en opposant le plus souvent les techniques de RCMI aux techniques conventionnelles (2D ou 3D) sur des séries de cas. Les résultats sont résumés en tableau 11.

Auteur	n	Population	Techniques	HT supérieure	HT inférieure
<b>Caudrelier 2009 (54)</b>	10	Côté gauche irradiation N	RT conv vs HT	V115 <sub>PTV</sub> V30 <sub>cœur</sub> V20 <sub>poumon homo</sub>	V5 <sub>sein controlatéral</sub>
<b>Goddu 2009 (56)</b>	10	Côté gauche irradiation N	RT conv vs HT	D98 <sub>PTV</sub> V20 <sub>poumon homo</sub> V35 <sub>cœur</sub>	V5 <sub>poumon</sub> Dmoy cœur
<b>HIJAL 2010 (47)</b> <b>INSTITUT CURIE</b>	13	Sélection au hasard	RT conv vs HT	V107 <sub>PTV</sub> Poumon homo : Dmoy V5 V20 Cœur <sup>+</sup> : V30 Dmoy	V95 <sub>lit opératoire</sub> V5 <sub>sein controlatéral</sub>
<b>Coon 2010 (57)</b>	15	Côté gauche	RT conv vs RCMI-7fx vs HT	V35 <sub>cœur</sub> V20 <sub>poumon homo</sub>	Dmoy sein controlatéral
<b>Caudell 2007 (58)</b>	10	Côté gauche pas d'irrad N	RT conv vs RCMI vs HT		Homogénéité Cœur : V30 V5 Poumon : V5 Dmoy Dmoy sein controlatéral Durée de planification
<b>Schubert 2011 (59)</b>	10	Côté gauche pas d'irrad N	RT conv vs RCMI vs HT	Dmax PTV Cœur : Dmax V20 Dmax poumon homo	Cœur : Dmoy* V5* Dmoy poumon homo
<b>Ashefani 2011 (60)</b>	5	Paroi N+	RT conv vs HT	Homogénéité paroi et CMI V20 <sub>poumon homo</sub>	Probabilité d'un second cancer <sup>++</sup>
<b>Jones 2011 (61)</b>	10	Paroi N+	RCMI vs HT	homogénéité	Poumon homo : Dmoy V10 V20 Dmoy cœur Durée d'une séance

Légende : RT conventionnelle : RT-2D ou RT-3D, HT : radiothérapie hélicoïdale, Dmoy : dose moyenne, \* : comparaison RCMI – HT, + : pour les lésions gauches, ++ : calcul de cette probabilité selon le modèle de Schneider.

**Tableau 11 : Résultats dosimétriques HT**

En synthèse, la radiothérapie hélicoïdale est supérieure à la RT conventionnelle sur l'homogénéité du volume (moins de points chauds) et sur la protection du poumon homolatéral (V20) et du cœur en cas de lésion gauche (V30 V35). Mais au niveau de doses plus faibles, ces mêmes OARs sont plus irradiés : V5 cœur V5 et V10 poumon. De plus, le sein controlatéral est aussi plus irradié à faibles doses : V5.

L'étude de Caudell *et al.* (58) est la seule négative, avec une meilleure distribution de la dose en RT conventionnelle, qui correspond dans cette étude à une irradiation en faisceaux tangentiels avec des filtres compensateurs. Il est à noter que cette étude n'a pas inclus de patientes avec des irradiations ganglionnaires et/ou des anatomies particulières.

Dans le tableau 12, on retrouve la mise en parallèle des valeurs dosimétriques présentées dans la littérature avec celles de cette étude.

%	Caudrelier (54)	Goddu (56)	Schubert (59)	Curie Liem
<b>Poumon homolatéral</b>				
V5	35.4	57.2	51.6	73.1
V20	9.2	12.3	19.6	18.9
V30	5.1	5.5		9.5
<b>Poumon controlatéral</b>				
V5	38.1	4.8	-	38.8
V20	1.8	-	-	4.1
<b>Cœur (lésions gauches)</b>				
V5	38.2	-	26.5	57.3
V30	1.5	-	-	0.9
Dmoy	7.0	9.8	3.9	6.2
<b>Sein controlatéral V5</b>	31.0	12.7	-	15.5

**Tableau 12 : Valeurs dosimétriques des OARs (HT)**

On met en évidence que les niveaux d'irradiation de la série clinique (Curie Liem) sont cohérents par rapport aux valeurs présentées dans la littérature, et que de la même manière les protections des OARs aux niveaux de dose élevés (de l'ordre de 30 Gy) sont correctes, avec comme contrepartie une irradiation plus large aux niveaux de dose de l'ordre de 5 Gy (V5 poumon homolatéral : 73,1 % et V5 cœur : 57,3 %).

### *i. Comparaison tomothérapie – topothérapie*

Le principal inconvénient de la HT est l'augmentation des faibles doses délivrées aux OARs controlatéraux (poumon, sein). Ceci est lié aux diverses angulations d'entrées des faisceaux. Cet aspect est ajusté lors de la dosimétrie en « bloquant des OARs », ce qui signifie qu'un faisceau peut sortir par cet OAR, mais ne pas y entrer. Mais cela augmente le temps de traitement, sans résoudre complètement le problème.

Pour y pallier, un module de traitement spécifique - topotherapy - a été créé, qui garde une angulation d'entrée fixe, mais qui permet une irradiation en modulation d'intensité grâce au collimateur multilames.

Gonzalez *et al.* (62) ont spécifiquement comparé les deux modes de traitement sur 5 cas sélectionnés au hasard, mais sans irradiation des aires ganglionnaires. Il n'y a eu aucune différence sur la couverture du volume mammaire, mais une légère diminution de l'homogénéité. Une meilleure protection du poumon homolatéral (V20) et du cœur (V30) a été possible. Dans la série de Jones *et al.* (61), la topothérapie permet une amélioration des protections cardiaques (Dmax), pulmonaires (V20) et une absence d'irradiation du sein controlatéral, tout en réduisant le temps de traitement (8 minutes), au prix d'une perte d'homogénéité sur les volumes mammaires et ganglionnaires. Dans la série de Schubert (59), la protection des OARs controlatéral est meilleure avec la topothérapie, mais la différence dosimétrique est trop faible pour engendrer un bénéfice clinique.

Cette technique peut potentiellement permettre de diminuer le temps de séance, mais il manque encore de données dosimétriques (irradiations ganglionnaires) et cliniques.

## **b. Résultats cliniques**

Il n'y a qu'un seul essai publié (Van Parijs *et al.* (63)) présentant l'expérience clinique de HT dans les cancers du sein. C'est un essai randomisé comparant une radiothérapie conventionnelle (66 Gy sur le lit opératoire, 50 Gy sur le sein +/- les aires ganglionnaires en fractionnement conventionnel) à une HT hypofractionnée avec *boost* intégré (42 Gy 2,8 Gy/fraction sur le sein +/- les aires ganglionnaires et 51 Gy 3,4 Gy/fraction sur le lit opératoire, 15 fractions sur 3 semaines), selon un schéma proche de l'essai canadien de Whelan. 70 patientes ont pu être analysées sur les données en toxicités aiguës, la cohorte ayant un suivi médian de 28 mois. Une différence dosimétrique a été retrouvée de manière concordante à la littérature. Aucune différence n'a été mise en évidence sur la toxicité aiguë, avec les taux de toxicités cutanées suivants : HT grade 1 : 59,9 %, grade 2 : 27 % et grade 3 : 8,1 %. La HT a permis une amélioration de la toxicité cutanée à 2 ans : 30 % HT vs 60 % RT conventionnelle ( $p=0,056$ ), une diminution de la toxicité pulmonaire basée sur la DLco (24 % vs 27%,  $p=0,047$ ), mais pas sur le volume expiratoire forcé (*peak-flow*). Malgré le faible recul, on voit apparaître l'impact de l'homogénéité de la dose en HT, qui se traduit par une diminution de la toxicité cutanée tardive. De plus, les résultats en DLco permettent d'espérer que la protection pulmonaire permise par la HT se transforme en diminution de toxicité pulmonaire.

Nos données sont concordantes avec les niveaux de toxicités aiguës publiées par Van Parijs (63), mais notre faible recul ne permet pas d'avoir l'information de la toxicité tardive.

### 3. Avantages et inconvénients de la technique

Ils peuvent être résumés dans le tableau 13 :

Avantages	Inconvénients
Amélioration dosimétrique : couverture PTV protection OAR à haute dose	Dégradation dosimétrique : OARs plus irradiés à faible dose
Diminution de l'étalement <i>boost</i> intégré	Temps de préparation et de séances
Absence de jonctions	
Optimisation personnalisée	
Anatomie complexe irradiation ganglionnaire	

**Tableau 13 : avantages inconvénients de la technique**

En raison de ces limites, la radiothérapie hélicoïdale ne peut pas être proposée à toutes les patientes, mais plutôt à certains cas où une technique conventionnelle sera complexe comme les tumeurs internes ou maladies bilatérales, les irradiations ganglionnaires, les anatomies complexes, ou chez les patientes présentant des antécédents cardiaques ou pulmonaires (importance de la protection des OARs renforcée). Mais le faible recul des données et le manque de données cliniques (taux de contrôle, toxicités tardives) imposent la poursuite de cet axe de développement dans le cadre d'une étude randomisée.

# **CONCLUSION**

## CONCLUSION

Cette étude démontre la faisabilité clinique et l'intérêt dosimétrique d'une radiothérapie hélicoïdale dans l'irradiation adjuvante des cancers du sein, dans des indications particulières :

- Anatomies particulières (pectus excavatum)
- lésions internes ou tumeurs bilatérales, surtout en cas d'irradiation ganglionnaire
- incapacité à protéger correctement les organes sains (poumon, cœur) en technique classique

Néanmoins, il est nécessaire de préciser que cette technique présente deux limites principales : une irradiation du sein et du poumon controlatéraux à faible dose, et un temps de séance augmenté (25 minutes).

De plus, le recul clinique de cette étude et des données publiées dans la littérature reste encore trop court pour démontrer que le gain dosimétrique puisse se transformer en diminution de toxicités cliniques. A plus long terme, il faudra confirmer que le taux de contrôle local reste élevé et que les irradiations des organes à risque controlatéraux n'engendrent pas de toxicité spécifique.

Pour répondre à toutes ces questions, outre un suivi à long terme, l'idéal serait de mettre en place un essai de phase 3 randomisé prospectif dans cette population.

## Bibliographie

1. INCa. Epidémiologie du cancer du sein en France métropolitaine - Données essentielles [Internet]. Available de: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/28-donnees-essentielles/5-epidemiologie-du-cancer-du-sein-en-france-metropolitaine-donnees-essentielles.html>
2. Moore KL, Dalley AF. Anatomie médicale : aspect fondamentaux et applications cliniques. de boeck. 2006.
3. Rouvière H, Delmas A. Anatomie humaine . Descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 2 : tronc. 15ème éd. Masson;
4. Olivier J-B, Verhaeghe J-L, Butarelli M, Marchal F, Houvenaeghel G. Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : apport de la technique du lymphonœud sentinelle. *Annales de Chirurgie*. 2006 déc;131(10):608-15.
5. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. 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 nov 12;378(9804):1707-16.
6. 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 mars;18(6):1220-9.
7. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 déc 17;366(9503):2087-106.
8. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J. Natl. Cancer Inst*. 2004 janv 21;96(2):115-21.
9. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, Bogaert WV den, Fourquet A, et al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. *JCO*. 2007 janv 8;25(22):3259-65.
10. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *JCO*. 1997 janv 3;15(3):963-8.
11. Werkhoven E van, Hart G, Tinteren H van, Elkhuisen P, Collette L, Poortmans P, et al. Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881-10882 boost versus no boost trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2011 juill;100(1):101-7.
12. Jones HA, Antonini N, Hart AAM, Peterse JL, Horiot J-C, Collin F, et al. Impact of Pathological Characteristics on Local Relapse After Breast-Conserving Therapy: A

- Subgroup Analysis of the EORTC Boost Versus No Boost Trial. *JCO*. 2009 oct 20;27(30):4939-47.
13. Poortmans PM, Collette L, Horiot J-C, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Kuten A, et al. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2009 janv;90(1):80-5.
  14. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takácsi-Nagy Z, Mangel LC, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol*. 2002 nov;178(11):615-23.
  15. Fourquet A, Kirova Y, Bollet M-A, Tournat H, Dendale R, Campana F. [Meta-analyses of the effects of radiotherapy in breast cancer: the ultimate evidence?]. *Cancer Radiother*. 2008 nov;12(6-7):554-8.
  16. Lacour J, Le M, Caceres E, Koszarowski T, Veronesi U, Hill C. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer*. 1983 mai 15;51(10):1941-3.
  17. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D, et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg*. 1985 déc;202(6):702-7.
  18. 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 IIIA Breast Cancer Patients After High-Dose Chemotherapy: A Prospective Sequential Nonrandomized Study. *JCO*. 2003 juill 15;21(14):2713-8.
  19. Collette S, Collette L, Budiharto T, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, et al. Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer – A study based on the EORTC trial 22881–10882 ‘boost versus no boost’. *European Journal of Cancer*. 2008 nov;44(17):2587-99.
  20. 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. *The Lancet Oncology*. 2005 août;6(8):557-65.
  21. Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM, et al. Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in 10-Year Survivors of Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2007 mars 7;99(5):365-75.
  22. Kong F-M, Klein EE, Bradley JD, Mansur DB, Taylor ME, Perez CA, et al. The impact of central lung distance, maximal heart distance, and radiation technique on the volumetric dose of the lung and heart for intact breast radiation. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2002 nov 1;54(3):963-71.
  23. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2007 déc 1;69(5):1484-95.

24. Taylor CW, Brønnum D, Darby SC, Gagliardi G, Hall P, Jensen M-B, et al. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977–2001. *Radiotherapy and Oncology*. 2011 août;100(2):176-83.
25. Frazier RC, Vicini FA, Sharpe MB, Yan D, Fayad J, Baglan KL, et al. Impact of breathing motion on whole breast radiotherapy: a dosimetric analysis using active breathing control. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2004 mars 15;58(4):1041-7.
26. Krauss DJ, Kestin LL, Raff G, Yan D, Wong J, Gentry R, et al. MRI-based volumetric assessment of cardiac anatomy and dose reduction via active breathing control during irradiation for left-sided breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005 mars 15;61(4):1243-50.
27. Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR, Nøttrup TJ, Specht L, Nyström H. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006 août 1;65(5):1375-80.
28. Giraud P, Djadi-Prat J, Morvan E, Morelle M, Remmonay R, Pourel N, et al. Intérêts dosimétriques et cliniques de la radiothérapie asservie à la respiration des cancers du poumon et du sein : résultats du Stic 2003. *Cancer/Radiothérapie*. 2012 juill;16(4):272-81.
29. Remonay R, Morelle M, Giraud P, Carrère M-O. [The cost of respiration-gated radiotherapy in the framework of a clinical research programme « STIC »]. *Cancer Radiother.* 2009 juill;13(4):281-90.
30. Solin LJ, Chu JC, Sontag MR, Brewster L, Cheng E, Doppke K, et al. Three-dimensional photon treatment planning of the intact breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991 mai 15;21(1):193-203.
31. Gray JR, McCormick B, Cox L, Yahalom J. Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991 juill;21(2):347-54.
32. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995 févr 15;31(4):753-64.
33. Fournier-Bidoz N, Kirova YM, Campana F, Dendale R, Fourquet A. Simplified field-in-field technique for a large-scale implementation in breast radiation treatment. *Med Dosim.* 2012;37(2):131-7.
34. Li JS, Freedman GM, Price R, Wang L, Anderson P, Chen L, et al. Clinical implementation of intensity-modulated tangential beam irradiation for breast cancer. *Med Phys.* 2004 mai;31(5):1023-31.
35. Morganti AG, Cilla S, Valentini V, Digesu C, Macchia G, Deodato F, et al. Phase I–II studies on accelerated IMRT in breast carcinoma: Technical comparison and acute toxicity in 332 patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2009 janv;90(1):86-92.

36. Heymann S, Verstraet R, Pichenot C, Vergne E, Lefkopoulos D, Husson F, et al. [Intensity modulation in breast radiotherapy: development of an innovative field-in-field technique at Institut Gustave-Roussy]. *Cancer Radiother.* 2011 déc;15(8):663-9.
37. Fong A, Bromley R, Beat M, Vien D, Dineley J, Morgan G. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy techniques and standard wedged tangents for whole breast radiotherapy\*. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology.* 2009;53(1):92-9.
38. Hong L, Hunt M, Chui C, Spirou S, Forster K, Lee H, et al. Intensity-modulated tangential beam irradiation of the intact breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999 juill 15;44(5):1155-64.
39. Landau D, Adams EJ, Webb S, Ross G. Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2001 sept;60(3):247-55.
40. Mihai A, Rakovitch E, Sixel K, Woo T, Cardoso M, Bell C, et al. Inverse vs. forward breast IMRT planning. *Med Dosim.* 2005;30(3):149-54.
41. Saibishkumar EP, MacKenzie MA, Severin D, Mihai A, Hanson J, Daly H, et al. Skin-sparing radiation using intensity-modulated radiotherapy after conservative surgery in early-stage breast cancer: a planning study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008 févr 1;70(2):485-91.
42. Singla R, King S, Albuquerque K, Creech S, Dogan N. Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy (SIB-IMRT) in the treatment of early-stage left-sided breast carcinoma. *Med Dosim.* 2006;31(3):190-6.
43. McCormick B, Hunt M. Intensity-Modulated Radiation Therapy for Breast: Is It for Everyone? *Seminars in Radiation Oncology.* 2011 janv;21(1):51-4.
44. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology.* 2007 mars;82(3):254-64.
45. Pignol J-P, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A Multicenter Randomized Trial of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy to Reduce Acute Radiation Dermatitis. *JCO.* 2008 janv 5;26(13):2085-92.
46. Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson CB, Twyman N, Wishart GC, et al. Randomized Controlled Trial of Forward-Planned Intensity Modulated Radiotherapy for Early Breast Cancer: Interim Results at 2 Years. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics.* 2012 févr 1;82(2):715-23.
47. Hijal T, Fournier-Bidoz N, Castro-Pena P, Kirova YM, Zefkili S, Bollet MA, et al. Simultaneous integrated boost in breast conserving treatment of breast cancer: a dosimetric comparison of helical tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010 mars;94(3):300-6.

48. Tomsej M. Le système de tomothérapie hélicoïdale pour la radiothérapie modulée en intensité et guidée par l'image : développements récents et applications cliniques. *Cancer/Radiothérapie*. 2006 sept;10(5):288-95.
49. Kirova YM, Pena PC, Dendale R, Servois V, Bollet MA, Fournier-Bidoz N, et al. Simplified rules for everyday delineation of lymph node areas for breast cancer radiotherapy. *Br J Radiol*. 2010 janv 8;83(992):683-6.
50. Qi XS, White J, Li XA. Is  $\alpha/\beta$  for breast cancer really low? *Radiother Oncol*. 2011 août;100(2):282-8.
51. Ortholan C, Estivalet S, Barillot I, Costa A, Gérard J-P. Guide des procédures de radiothérapie externe 2007. *Cancer/Radiothérapie*. 2007 nov;11(6-7):329-30.
52. Doyen J, Giraud P, Belkacemi Y. Dose de tolérance des tissus sains : le cœur. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 juill;14(4-5):319-26.
53. Bera G, Pointreau Y, Denis F, Orain I, Dupuis O, Créhange G. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'œsophage. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 juill;14(4-5):327-35.
54. Caudrelier J-M, Morgan SC, Montgomery L, Lacelle M, Nyiri B, MacPherson M. Helical tomotherapy for locoregional irradiation including the internal mammary chain in left-sided breast cancer: Dosimetric evaluation. *Radiotherapy and Oncology*. 2009 janv;90(1):99-105.
55. Uhl M, Sterzing F, Habl G, Schubert K, Holger H, Debus J, et al. Breast cancer and funnel chest: Comparing helical tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy with regard to the shape of pectus excavatum. *Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]*. 2012 févr;188(2):127-35.
56. Goddu SM, Chaudhari S, Mamalui-Hunter M, Pechenaya OL, Pratt D, Mutic S, et al. Helical Tomotherapy Planning for Left-Sided Breast Cancer Patients With Positive Lymph Nodes: Comparison to Conventional Multiport Breast Technique. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2009 mars 15;73(4):1243-51.
57. Coon AB, Dickler A, Kirk MC, Liao Y, Shah AP, Strauss JB, et al. Tomotherapy and Multifield Intensity-Modulated Radiotherapy Planning Reduce Cardiac Doses in Left-Sided Breast Cancer Patients With Unfavorable Cardiac Anatomy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2010 sept 1;78(1):104-10.
58. Caudell JJ, De Los Santos JF, Keene KS, Fiveash JB, Wang W, Carlisle JD, et al. A Dosimetric Comparison of Electronic Compensation, Conventional Intensity Modulated Radiotherapy, and Tomotherapy in Patients With Early-Stage Carcinoma of the Left Breast. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2007 août 1;68(5):1505-11.
59. Schubert LK, Gondi V, Sengbusch E, Westerly DC, Soisson ET, Paliwal BR, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and tomotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2011 août;100(2):241-6.

60. Ashenafi M, Boyd RA, Lee TK, Lo KK, Gibbons JP, Rosen II, et al. Feasibility of Postmastectomy Treatment With Helical TomoTherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2010 juill 1;77(3):836-42.
61. Jones R, Yang W, Read P, Sheng K. Radiation therapy of post-mastectomy patients with positive nodes using fixed beam tomotherapy. *Radiother Oncol*. 2011 août;100(2):247-52.
62. Gonzalez VJ, Buchholz DJ, Langen KM, Olivera GH, Chauhan B, Meeks SL, et al. Evaluation of two tomotherapy-based techniques for the delivery of whole-breast intensity-modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2006 mai 1;65(1):284-90.
63. Van Parijs H, Miedema G, Vinh-Hung V, Verbanck S, Adriaenssens N, Kerkhove D, et al. Short course radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage I-II breast cancer, early toxicities of a randomized clinical trial. *Radiation oncology (London, England)*. 2012 juin 1;7(1):80.

## **Glossaire**

CLD : central lung distance

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Effects

DLco : diffusion libre du monoxyde de carbone

EBCTCG : Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

et : écart type

Gy : Gray

hdv : histogramme dose-volume

HT : radiothérapie hélicoïdale

ic : index de conformité

IGRT : image-guided radiotherapy

MHD : maximal heart distance

n : effectif

OAR : organe à risques

RAR : radiothérapie asservie à la respiration

RCMI : radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

RCP : réunion de consultation pluri-disciplinaire

RH : récepteurs hormonaux

RTGI : radiothérapie guidée par l'image

RT-3D : radiothérapie conformationnelle

RT-2D : radiothérapie bidimensionnelle

sd : déviation standard

STIC : soutien aux techniques innovantes et coûteuses

## ANNEXES

### Classification pTNM :

#### Tumeur primitive (T)

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinome intracanalalaire <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif associé et/ou carcinome <i>in situ</i> (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, bien que la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée.
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur >0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur >0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur >2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b) (ulcération ou nodules cutanés)
T4a	Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)
T4b	Œdème cutané y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	A la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire

#### Adénopathies régionales (N)

pNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
pN0	Pas d'envahissement des ganglions régionaux
pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN1mi	Micrométastase (de plus de 0,2 mm et/ou de plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2 mm dans sa plus grande dimension)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension

<b>pN1b</b>	Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
<b>pN1c</b>	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
<b>pN2</b>	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
<b>pN2a</b>	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm. (au moins un envahissement >2 mm)
<b>pN2b</b>	Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
<b>pN3</b>	Métastases dans une des situations suivantes :
<b>pN3a</b>	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une >2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires.
<b>pN3b</b>	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparent
<b>pN3c</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

### **Métastases à distance (M)**

<b>MX</b>	<b>Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance</b>
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance

## Common Terminology Criteria of Adverse Effects v3.0 :

DERMATOLOGY/SKIN							Page 1 of 3
Adverse Event	Short Name	Grade					
		1	2	3	4	5	
Atrophy, skin	Atrophy, skin	Detectable	Marked	—	—	—	
Atrophy, subcutaneous fat	Atrophy, subcutaneous fat	Detectable	Marked	—	—	—	
ALSO CONSIDER: Induration/fibrosis (skin and subcutaneous tissue).							
Bruising (in absence of Grade 3 or 4 thrombocytopenia)	Bruising	Localized or in a dependent area	Generalized	—	—	—	
Burn	Burn	Minimal symptoms; intervention not indicated	Medical intervention; minimal debridement indicated	Moderate to major debridement or reconstruction indicated	Life-threatening consequences	Death	
REMARK: Burn refers to all burns including radiation, chemical, etc.							
Cheilitis	Cheilitis	Asymptomatic	Symptomatic, not interfering with ADL	Symptomatic, interfering with ADL	—	—	
Dry skin	Dry skin	Asymptomatic	Symptomatic, not interfering with ADL	Interfering with ADL	—	—	
Flushing	Flushing	Asymptomatic	Symptomatic	—	—	—	
Hair loss/alopecia (scalp or body)	Alopecia	Thinning or patchy	Complete	—	—	—	
Hyperpigmentation	Hyperpigmentation	Slight or localized	Marked or generalized	—	—	—	
Hypopigmentation	Hypopigmentation	Slight or localized	Marked or generalized	—	—	—	
Induration/fibrosis (skin and subcutaneous tissue)	Induration	Increased density on palpation	Moderate impairment of function not interfering with ADL; marked increase in density and firmness on palpation with or without minimal retraction	Dysfunction interfering with ADL; very marked density, retraction or fixation	—	—	
ALSO CONSIDER: Fibrosis-cosmesis; Fibrosis-deep connective tissue.							
Injection site reaction/extravasation changes	Injection site reaction	Pain; itching; erythema	Pain or swelling, with inflammation or phlebitis	Ulceration or necrosis that is severe; operative intervention indicated	—	—	
ALSO CONSIDER: Allergic reaction/hypersensitivity (including drug fever); Ulceration.							

DERMATOLOGY/SKIN							Page 2 of 3
Adverse Event	Short Name	Grade					
		1	2	3	4	5	
Nail changes	Nail changes	Discoloration; ridging (koilonychia); pitting	Partial or complete loss of nail(s); pain in nailbed(s)	Interfering with ADL	—	—	
NAVIGATION NOTE: Petechiae is graded as Petechiae/purpura (hemorrhage/bleeding into skin or mucosa) in the HEMORRHAGE/BLEEDING CATEGORY.							
Photosensitivity	Photosensitivity	Painless erythema	Painful erythema	Erythema with desquamation	Life-threatening; disabling	Death	
Pruritus/itching	Pruritus	Mild or localized	Intense or widespread	Intense or widespread and interfering with ADL	—	—	
ALSO CONSIDER: Rash/desquamation.							
Rash/desquamation	Rash	Macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	Macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms; localized desquamation or other lesions covering <50% of body surface area (BSA)	Severe, generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption; desquamation covering ≥50% BSA	Generalized exfoliative, ulcerative, or bullous dermatitis	Death	
REMARK: Rash/desquamation may be used for GVHD.							
Rash: acne/acneiform	Acne	Intervention not indicated	Intervention indicated	Associated with pain, disfigurement, ulceration, or desquamation	—	Death	
Rash: dermatitis associated with radiation - Select: - Chemoradiation - Radiation	Dermatitis – Select	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site	Death	
Rash: erythema multiforme (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)	Erythema multiforme	—	Scattered, but not generalized eruption	Severe (e.g., generalized rash or painful stomatitis); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated	Life-threatening; disabling	Death	
Rash: hand-foot skin reaction	Hand-foot	Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema) or pain, not interfering with function	Ulcerative dermatitis or skin changes with pain interfering with function	—	—	

DERMATOLOGY/SKIN							Page 3 of 3
Adverse Event	Short Name	Grade					
		1	2	3	4	5	
Skin breakdown/ decubitus ulcer	Decubitus	—	Local wound care; medical intervention indicated	Operative debridement or other invasive intervention indicated (e.g., hyperbaric oxygen)	Life-threatening consequences; major invasive intervention indicated (e.g., tissue reconstruction, flap, or grafting)	Death	
REMARK: Skin breakdown/decubitus ulcer is to be used for loss of skin integrity or decubitus ulcer from pressure or as the result of operative or medical intervention.							
Striae	Striae	Mid	Cosmetically significant	—	—	—	
Telangiectasia	Telangiectasia	Few	Moderate number	Many and confluent	—	—	
Ulceration	Ulceration	—	Superficial ulceration <2 cm size; local wound care; medical intervention indicated	Ulceration ≥2 cm size; operative debridement, primary closure or other invasive intervention indicated (e.g., hyperbaric oxygen)	Life-threatening consequences; major invasive intervention indicated (e.g., complete resection, tissue reconstruction, flap, or grafting)	Death	
Urticaria (hives, welts, wheals)	Urticaria	Intervention not indicated	Intervention indicated for <24 hrs	Intervention indicated for ≥24 hrs	—	—	
ALSO CONSIDER: Allergic reaction/hypersensitivity (including drug fever).							
Wound complication, non-infectious	Wound complication, non-infectious	Incisional separation of ≥25% of wound, no deeper than superficial fascia	Incisional separation >25% of wound with local care; asymptomatic hernia	Symptomatic hernia without evidence of strangulation; fascial disruption/dehiscence without evisceration; primary wound closure or revision by operative intervention indicated; hospitalization or hyperbaric oxygen indicated	Symptomatic hernia with evidence of strangulation; fascial disruption with evisceration; major reconstruction flap, grafting, resection, or amputation indicated	Death	
REMARK: Wound complication, non-infectious is to be used for separation of incision, hernia, dehiscence, evisceration, or second surgery for wound revision.							
Dermatology/Skin – Other (Specify, ___)	Dermatology – Other (Specify)	Mid	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death	

GASTROINTESTINAL							Page 3 of 10
Adverse Event	Short Name	Grade					
		1	2	3	4	5	
Dry mouth/salivary gland (xerostomia)	Dry mouth	Symptomatic (dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Symptomatic and significant oral intake alteration (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Symptoms leading to inability to adequately stimulate orally; IV fluids, tube feedings, or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	—	—	
REMARK: Dry mouth/salivary gland (xerostomia) includes descriptions of grade using both subjective and objective assessment parameters. Record this event consistently throughout a patient's participation on study. If salivary flow measurements are used for initial assessment, subsequent assessments must use salivary flow.							
ALSO CONSIDER: Salivary gland changes/saliva.							
Dysphagia (difficulty swallowing)	Dysphagia	Symptomatic, able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing (e.g., altered dietary habits, oral supplements); IV fluids indicated <24 hrs	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (e.g., inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated ≥24 hrs	Life-threatening consequences (e.g., obstruction, perforation)	Death	
REMARK: Dysphagia (difficulty swallowing) is to be used for swallowing difficulty from oral, pharyngeal, esophageal, or neurologic origin. Dysphagia requiring dilation is graded as Stricture/stenosis (including anastomotic), GI – Select.							
ALSO CONSIDER: Dehydration; Esophagitis.							
Enteritis (inflammation of the small bowel)	Enteritis	Asymptomatic, pathologic or radiographic findings only	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Abdominal pain, fever, change in bowel habits with feus; peritoneal signs	Life-threatening consequences (e.g., perforation, bleeding, ischemia, necrosis)	Death	
ALSO CONSIDER: Hemorrhage, GI – Select; Typhilitis (local inflammation).							
Esophagitis	Esophagitis	Asymptomatic pathologic, radiographic, or endoscopic findings only	Symptomatic; altered eating/swallowing (e.g., altered dietary habits, oral supplements); IV fluids indicated <24 hrs	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (e.g., inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated ≥24 hrs	Life-threatening consequences	Death	
REMARK: Esophagitis includes reflux esophagitis.							
ALSO CONSIDER: Dysphagia (difficulty swallowing).							

PULMONARY/UPPER RESPIRATORY							Page 1 of 4
Adverse Event	Short Name	Grade					
		1	2	3	4	5	
Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	ARDS	—	—	Present, intubation not indicated	Present, intubation indicated	Death	
ALSO CONSIDER: Dyspnea (shortness of breath); Hypoxia; Pneumonitis/pulmonary infiltrates.							
Aspiration	Aspiration	Asymptomatic ("silent aspiration"); endoscopy or radiographic (e.g., barium swallow) findings	Symptomatic (e.g., altered eating habits, coughing or choking episodes consistent with aspiration); medical intervention indicated (e.g., antibiotics, suction or oxygen)	Clinical or radiographic signs of pneumonia or pneumonitis; unable to aliment orally	Life-threatening (e.g., aspiration pneumonia or pneumonitis)	Death	
ALSO CONSIDER: Infection (documented clinically or microbiologically) with Grade 3 or 4 neutrophils (ANC <1.0 x 10 <sup>9</sup> /L) – Select; Infection with normal ANC or Grade 1 or 2 neutrophils – Select; Infection with unknown ANC – Select; Laryngeal nerve dysfunction; Neuropathy: cranial – Select; Pneumonitis/pulmonary infiltrates.							
Atelectasis	Atelectasis	Asymptomatic	Symptomatic (e.g., dyspnea, cough), medical intervention indicated (e.g., bronchoscopic suctioning, chest physiotherapy, suctioning)	Operative (e.g., stent, laser) intervention indicated	Life-threatening respiratory compromise	Death	
ALSO CONSIDER: Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS); Cough; Dyspnea (shortness of breath); Hypoxia; Infection (documented clinically or microbiologically) with Grade 3 or 4 neutrophils (ANC <1.0 x 10 <sup>9</sup> /L) – Select; Infection with normal ANC or Grade 1 or 2 neutrophils – Select; Infection with unknown ANC – Select; Obstruction/stenosis of airway – Select; Pneumonitis/pulmonary infiltrates; Pulmonary fibrosis (radiographic changes).							
Bronchospasm, wheezing	Bronchospasm	Asymptomatic	Symptomatic not interfering with function	Symptomatic interfering with function	Life-threatening	Death	
ALSO CONSIDER: Allergic reaction/hypersensitivity (including drug fever); Dyspnea (shortness of breath).							
Carbon monoxide diffusion capacity (DL <sub>CO</sub> )	DL <sub>CO</sub>	90 – 75% of predicted value	<75 – 50% of predicted value	<50 – 25% of predicted value	<25% of predicted value	Death	
ALSO CONSIDER: Hypoxia; Pneumonitis/pulmonary infiltrates; Pulmonary fibrosis (radiographic changes).							
Chylothorax	Chylothorax	Asymptomatic	Symptomatic; thoracentesis or tube drainage indicated	Operative intervention indicated	Life-threatening (e.g., hemodynamic instability or ventilatory support indicated)	Death	
Cough	Cough	Symptomatic, non-narcotic medication only indicated	Symptomatic and narcotic medication indicated	Symptomatic and significantly interfering with sleep or ADL	—	—	

**AUTEUR : LIEM Xavier**

**Date de Soutenance : 2 Octobre 2012**

**Titre de la Thèse :**

***Résultats cliniques et techniques d'une radiothérapie hélicoïdale adjuvante de cancer du sein localisé après tumorectomie : expérience de l'Institut Curie.***

**Thèse, Médecine, Lille,**

**Cadre de classement : DES d'oncohématologie option radiothérapie**

**Mots-clés :** radiothérapie hélicoïdale, tomothérapie, sein, modulation d'intensité, tolérance, dosimétrie, reproductibilité

**Résumé :**

**Introduction :** la radiothérapie hélicoïdale (HT) est réalisée grâce à un appareil innovant de radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) qui couple un accélérateur linéaire avec un collimateur multi-lame monté sur un anneau de tomodensitométrie. Nous rapportons l'expérience du service de Radiothérapie de l'Institut Curie concernant les patientes nécessitant une irradiation mammaire locorégionale après chirurgie conservatrice.

**Patientes et méthodes :** 20 patientes présentant un carcinome mammaire opérées par mastectomie partielle suivie d'irradiation hélicoïdale ont été enregistrées. L'âge médian est de 49 ans. Les doses prescrites ont été les suivantes : 52,2 Gy sur le sein, 63,8 Gy sur le lit opératoire et 50,6 Gy aux aires ganglionnaires quand cela a été indiqué. Les traitements ont été délivrés en 29 fractions. La dose par fraction a été de : 2,2 Gy pour le *boost*, 1,8 Gy pour le sein et 1,74 Gy pour les aires ganglionnaires (LN), chaque volume étant irradié de manière concomitante. Le choix d'une technique de RCMI a été déterminé par des difficultés techniques rencontrées chez certaines patientes en radiothérapie : jonctions de champs, cancer bilatéral, pectum excavatum, contraintes dosimétriques pulmonaires ou cardiaques. Toutes les toxicités ont été décrites selon la Common Terminology Criteria of Adverse Effects v3.0.

**Résultats :** 22 tumeurs ont été irradiées, avec 81,2 % de carcinomes canaux invasifs. 59,1% ont présenté un envahissement ganglionnaire, 40,9% des lésions sont gauches. 68,1% sont situées dans les quadrants internes. 90,9 % des patientes ont reçu une irradiation sus claviculaire et mammaire interne. La couverture des PTV est la suivante : PTV *boost* : V107 : 0,27% +/- 0,50, V95 : 98,37 % +/- 1,93, indice de conformité : 0,67 ; PTV sein V 107 : 7,76%, +/- 17,30, V95 : 96,81 % +/- 2,26 ; LN V107 : 2,47 % +/- 4,21, V95 : 92,67 % +/- 13,19. La V5 moyenne du sein controlatéral est de 15,48 % +/- 9,62. La V20 poumon homolatéral est de 18,83% +/- 3,50 et la V5 : 73,13 % +/- 11,76. Pour les lésions gauches, la V30 moyenne du cœur est de 0,90 % +/- 0,78 et la V5 : 57,32 % +/- 20,90. La tolérance a été acceptable avec une seule interruption de traitement peu avant la fin du traitement et trois arrêts temporaires pour toxicité cutanée. 95 % des patientes ont expérimenté une toxicité cutanée : 50 % de grade 1, 45 % de grade 2. Deux patientes ont expérimenté une toxicité cutanée de grade 3. La dose médiane de début de toxicité cutanée a été de 34,2 Gy. Il y a eu trois cas d'œsophagite, 1 de grade 1 et 2 de grade 2. Tous ces symptômes ont disparus dans les 4 à 6 semaines après la fin de la HT. Le suivi médian est 9,7 mois.

**Conclusion :** la radiothérapie hélicoïdale permet une couverture complète des volumes de prescription en diminuant les hautes doses des organes à risques comme le cœur et les poumons. Le traitement est bien toléré. Cependant, les basses doses devront être réduites dans de futures études.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Lartigau**

**Assesseurs : Pr Bonneterre, Pr Nickers, Dr Kirova (directrice de thèse), Dr Pasquier**

