



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRY WAREMBOURG

Année : 2017

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
rotationnelle en respiration libre et en inspiration profonde,
pour l'irradiation adjuvante mammaire et ganglionnaire gauche :
revue de la littérature et comparaison dosimétrique.**

Présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 2017 à 16 heures

Au pôle Formation

Par Etienne FESSART

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Monsieur le Docteur Franck DARLOY

Monsieur le Docteur Claude KOUAKAM

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur David PASQUIER

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC	Active Breathing Control
CA	Curage Axillaire
CMI	Chaine Mammaire Interne
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event
CO	Index de Couverture
COL	Centre Oscar Lambret
D_{moy}	Dose moyenne
$D_x(\%)$	Dose maximale reçue par x% du volume
DRR	Digital Reconstruction Radiography
ESTRO	European Society of Radiotherapy and Oncology
FDRCV	Facteurs De Risques Cardio-Vasculaires
Gy	Gray
HDV	Histogramme Dose Volume
HI	Index d'Homogénéité
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IP	Inspiration Profonde
IVA	Artère Interventriculaire Antérieure
kV	Kilo-volts
MP	Mastectomie Partielle
MT	Mastectomie Totale
MV	Méga-volts
NCDB	National Cancer Database
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
OAR	Organe A Risque
PTV	Planning Target Volume
QUANTEC	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
RL	Respiration Libre
RPM	Real time Position Management, Real time Position Management
RT	Radiothérapie
RTC3D	Radiothérapie Conformationnelle en 3 dimensions
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
R-IVA	Région Interventriculaire Antérieure
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SFRO	Société Française de Radiothérapie Oncologique
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TPS	Treatment Planning System
$V_{xGy}(\%)$	Volume recevant au moins x Gy
VMAT	Arcthérapie Volumétrique Modulée
Vs	Versus

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	1
INTRODUCTION	2
1. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN	2
2. LA RADIOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU SEIN LOCALISES	3
2.1. Place de la radiothérapie dans la prise en charge des cancers du sein localisés.....	3
2.2. Techniques d'irradiation des volumes mammaires et ganglionnaires.....	6
2.2.1. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.....	6
2.2.2. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.....	9
2.3. Toxicités tardives de la radiothérapie des cancers du sein localisés.....	13
2.3.1. Toxicités cardiaques.....	14
2.3.1.1. Anatomie cardiaque	15
2.3.1.2. Lésions cardiaques radiques :	17
2.3.1.3. Résultats cardiologiques après traitement de cancers du sein localisés.....	21
2.3.1.3.1. Doses cardiaques : méthodologie, limites, évolution.....	21
2.3.1.3.2. Risques liés à la dose moyenne au coeur, au volume cardiaque irradié, et à la date de l'irradiation.	22
2.3.1.3.3. Risques liés aux structures cardiaques irradiées	27
2.3.1.3.4. Modèles prédictifs de tolérance cardiaque aux rayonnements ionisants	29
2.3.1.3.5. Risques liés aux comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaires	31
2.3.1.3.6. Risques liés aux traitements systémiques	33
2.3.1.4. Conclusions sur la toxicité cardiaque après radiothérapie locorégionale mammaire	34
2.3.2. Cancers secondaires	36
3. INTERET DE L'INSPIRATION PROFONDE EN RADIOTHERAPIE DES VOLUMES MAMMAIRES ET GANGLIONNAIRES	38
3.1. Techniques d'asservissements respiratoires en radiothérapie.....	38
3.2. Irradiation en inspiration profonde bloquée.....	39
3.3. Résultats de la technique d'inspiration profonde en radiothérapie des volumes mammaires et ganglionnaires gauches.....	43
3.3.1. Résultats dosimétriques	43
3.3.2. Résultats cliniques :	47
4. OBJECTIFS DE L'ETUDE	48
MATERIELS ET METHODES.....	49
1. POPULATION DE L'ETUDE	49
1.1. Sélection des patient(e)s:	49
2. PLANIFICATION DE LA RADIOTHERAPIE	50
2.1. Acquisition des images.....	50
2.2. Délinéation des volumes anatomiques d'intérêt	50
2.3. Prescription et dosimétrie	51
3. CHOIX DES INDICES DE COMPARAISON.....	53
4. ANALYSE STATISTIQUE DES PARAMETRES DOSIMETRIQUES.....	54
RESULTATS.....	55
1. POPULATION	55
2. VOLUMES CIBLES.....	55
2.1. Comparaison des volumes des PTV.....	55
2.2. Comparaison des indices dosimétriques des PTV.....	55
3. ORGANES A RISQUE.....	58
3.1. Comparaison des volumes des OAR.....	58
3.2. Comparaison des indices dosimétriques des OAR.....	58
3.2.1. Coeur.....	58
3.2.2. Ventricule gauche	60
3.2.3. Artères coronaires.....	61
3.2.4. Valve aortique.....	62
3.2.5. Poumons.....	62

3.2.6. Autres OAR (moelle, sein droit)	62
DISCUSSION	63
CONCLUSION	71
BIBLIOGRAPHIE	72
ANNEXES	81
ANNEXE 1 - EVALUATION DE TOXICITE CARDIAQUE (CTCAE v4.0)	81
ANNEXE 2 - CONTRAINTES DE DOSE RECOMMANDEES DANS LES OAR A CONSIDERER EN RADIOTHERAPIE MAMMAIRE.....	82
ANNEXE 3 - COMPARAISON DOSIMETRIQUE (VMAT vs RTC3D, RL vs IP).....	83
ANNEXE 4 - COMPARAISON DOSIMETRIQUE (EN IP, IMRT TANGENTIELLE vs VMAT)	84
ANNEXE 5 - RECOMMANDATIONS DE L'ESTRO : CTV SEIN/PAROI ET AIRES GANGLIONNAIRES	85
ANNEXE 6 - ATLAS DE CONTOURAGE CARDIAQUE	86
ANNEXE 7 - ATLAS DE DELINEATION DE LA REGION DE L'IVA	88
ANNEXE 8 - EXEMPLE DE DELINEATION D'UNE PATIENTE DE NOTRE ETUDE	89
ANNEXE 9 - COMPARAISON DES VOLUMES DES PTV (POPULATION TOTALE)	90
ANNEXE 10 - COMPARAISON DOSIMETRIQUE DES PTV (POPULATION TOTALE)	91
ANNEXE 11 - COMPARAISON DOSIMETRIQUE DES PTV (POPULATION «SEIN + AIRES GANGLIONNAIRES»).....	93
ANNEXE 12 - COMPARAISON DOSIMETRIQUE DES PTV (POPULATION « PAROIS + AIRES GANGLIONNAIRES »)	96
ANNEXE 13 - HDV DES PTV	98
ANNEXE 14 - COMPARAISON DES VOLUMES DES OAR (POPULATION TOTALE)	102
ANNEXE 15 - COMPARAISON DOSIMETRIQUE DES OAR (POPULATION TOTALE)	103
ANNEXE 16 - COMPARAISON DOSIMETRIQUE DES OAR (POPULATION « SEIN + AIRES GANGLIONNAIRES »)	106
ANNEXE 17 - COMPARAISON DOSIMETRIQUE DES OAR (POPULATION « PAROI + AIRES GANGLIONNAIRES »)	109
ANNEXE 18 - HDV DES CORONAIRES (POPULATION TOTALE)	112
ANNEXE 19 - HDV DE LA VALVE AORTIQUE (POPULATION TOTALE)	115
ANNEXE 20 - HDV DES POUMONS (POPULATION TOTALE)	116

RESUME

Contexte : L'irradiation adjuvante locorégionale des cancers du sein gauche, améliorant le contrôle local et la survie globale, est responsable d'une morbidité cardiaque à long terme. L'inspiration profonde est utilisée par certaines équipes en Radiothérapie Conformationnelle 3D (RTC3D) pour diminuer les doses cardiaques. La Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité (RCMI) permet également une épargne cardiaque en particulier pour les doses les plus élevées. Peu d'études ont évalué la RCMI rotationnelle en inspiration profonde pour la radiothérapie adjuvante mammaire et ganglionnaire gauche.

Méthodes : Notre étude dosimétrique a comparé la RCMI rotationnelle en respiration libre (RL) et en inspiration profonde (IP) pour l'irradiation des volumes mammaires et ganglionnaires gauches. Outre les doses aux organes à risque (OAR) recommandés, les doses aux artères coronaires, à la région inter-ventriculaire antérieure (R-IVA), à la valve aortique ont été comparées. Le test statistique des rangs signés de Wilcoxon Mann-Whitney pour données appariées a été utilisé.

Résultats : La comparaison de 9 patientes (4 seins et aires ganglionnaires, et 5 parois et aires ganglionnaires) est rapportée. Les plans de traitements (volumes, couvertures, homogénéités de doses) étaient comparables pour les volumes cibles. Dans la population totale, l'IP par rapport à la RL diminuait la dose cardiaque ($D_{moy}=4,8$ Gy vs $6,6$ Gy, $p=0,008$; $D_{2\%}=16,8$ Gy vs $23,3$ Gy, $p=0,008$; $V_{25Gy}=0,8\%$ vs $2,2\%$, $p=0,008$; $V_{30Gy}=0,4\%$ vs $1,2\%$, $p=0,009$), aux artères coronaire droite ($D_{moy}=6$ Gy vs $8,9$ Gy, $p=0,028$), interventriculaire antérieure (IVA) ($D_{moy}=9,6$ Gy vs $14,6$ Gy, $p=0,021$), à la R-IVA ($D_{2\%}=17,4$ Gy vs $24,6$ Gy, $p=0,021$), et à la valve aortique ($D_{moy}=4,8$ Gy vs 7 Gy, $p=0,028$). Les doses aux autres OAR étaient comparables.

Conclusion : La RCMI rotationnelle en IP permet une meilleure épargne du cœur, des artères coronaires droite et IVA, et de la valve aortique par rapport aux techniques en RL, pour l'irradiation adjuvante locorégionale des cancers du sein gauche.

INTRODUCTION

1. Epidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est un problème de santé publique, il se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme en France métropolitaine avec 48763 nouveaux cas de cancers invasifs estimés en 2012 et 54062 projetés en 2015, devant les cancers colorectaux et broncho-pulmonaires (1,2). Cette incidence, qui a augmenté entre 1980 et 2012, est en diminution depuis 2005.

Le dépistage organisé, recommandé pour les femmes de 50 à 74 ans, permet une majorité de diagnostic à un stade précoce (75,6% des cancers invasifs dépistés sur la période 2011-2012 en France étaient N0 selon le rapport du comité d'orientation de 2016) (3).

Le pronostic est relativement bon avec une survie globale de 87% à 5 ans et de 76% à 10 ans pour les cancers du sein diagnostiqués en France entre 2005 et 2010 (2). Le taux de mortalité a diminué en moyenne de 0,6% par an entre 1980 et 2012 et de 1,5% par an entre 2005 et 2012 (2). Le pronostic est conditionné par le stade de la maladie. Dans l'étude EUROCORE (4), sur 4478 cancers du sein diagnostiqués en Europe en 1990, la survie globale à 5 ans était de 97,5% pour les stades T1 N0 M0, 76,5% pour les stades T1-3 N+ M0 et 18,4% pour les stades métastatiques.

La forte proportion de patientes présentant un stade local ou locorégional, de bon pronostic, montre les enjeux de mesurer et de limiter les morbidités à long terme induites par les traitements oncologiques locorégionaux.

2. La radiothérapie dans la prise en charge des cancers du sein localisés

2.1. Place de la radiothérapie dans la prise en charge des cancers du sein localisés

L'amélioration de la prise en charge globale multidisciplinaire des cancers du sein localisés s'est traduite par une réduction significative des récurrences locorégionales de 30% à 15% entre 1990 et 2011 (5). Le traitement, individualisé selon les caractéristiques cliniques des patientes et anatomopathologiques de la tumeur, est multimodal, associant la chirurgie, la radiothérapie et les traitements systémiques.

Les méta-analyses des données individuelles de milliers de patientes issues d'essais randomisés montrent que la radiothérapie adjuvante diminue significativement le taux de récurrences ipsilatérales et améliore la survie globale des carcinomes infiltrants (*tableau 1*). L'impact sur la survie globale est proportionnel au contrôle locorégional (1 vie sauvée à 15 ans pour 4 récurrences évitées à 10 ans). La réduction absolue du risque de mortalité spécifique à 15 ans est de 3,8%. Ce gain est d'autant plus important que le risque de récurrence est élevé (réduction absolue de 8,5% en cas d'envahissement ganglionnaire), (*tableau 1, figure 1*). Cependant, le bénéfice en mortalité toutes causes est moindre (3%), en partie du fait de la morbidité des traitements que nous développerons dans le *chapitre 2.3*. L'Institut National du Cancer (INCA) et la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) ont publié des recommandations concernant les indications et les modalités de la radiothérapie adjuvante dans le cancer du sein (6,7).

Après mastectomie partielle, l'irradiation de la glande mammaire résiduelle est systématique. Des essais sont en cours concernant la place de l'irradiation partielle du sein, non validée actuellement.

Après mastectomie totale, la paroi thoracique est irradiée en cas de carcinomes infiltrants de stade T3-T4, d'exérèse incomplète, d'atteinte histologique ganglionnaire. Elle est discutée dans les autres cas selon les facteurs de risques (grade SBR 3, âge < 40 ans, multifocalité, caractère triple négatif ou surexpression HER2, emboles vasculaires).

L'irradiation des aires ganglionnaires sus et sous claviculaire (niveaux de Berg II, III et IV) est recommandée en cas d'atteinte histologique axillaire (macrométastases). Elle peut être discutée pour les tumeurs des quadrants internes sans envahissement ganglionnaire, en fonction de la taille, de l'âge, et de la présence d'emboles vasculaires. L'irradiation axillaire n'est pas systématique car elle majore le risque de lymphoedème, elle est réservée aux atteintes ganglionnaires massives au curage. L'irradiation de la Chaîne Mammaire Interne est à discuter au cas par cas car elle majore la dose délivrée au cœur et aux poumons. Une revue de littérature récente (8) retrouve un bénéfice en maladie sans progression pour une toxicité faible avec la radiothérapie moderne. Une méta analyse de 3 essais randomisés retrouve un bénéfice en survie sans progression et en survie globale en cas d'irradiation des aires ganglionnaires sus-claviculaires, sous-claviculaires et mammaires internes chez les patientes avec atteinte ganglionnaire ou à haut risque (9).

La dose délivrée est classiquement de 45 à 50 Grays (Gy) en 25 fractions étalées sur 33 jours dans le sein et les aires ganglionnaires. Un complément de dose est conseillé dans le lit tumoral de 10 à 16 Gy. Les schémas hypofractionnés délivrant 40 Gy en 15 fractions ne sont pas validés pour l'irradiation ganglionnaire.

Tableau 1 - Impact en contrôle local et en survie de la radiothérapie adjuvante dans le cancer du sein. D'après (10,11).

		Chirurgie seule	Radiothérapie adjuvante	p
Carcinome Infiltrant (MP+/-RT)	Récidives (1) à 10 ans	35%	19,3%	<0,00001
	Décès par cancer du sein à 15 ans	25,2%	21,4%	0,00005
	Décès toutes causes à 15 ans	37,6%	34,6%	0,03
Carcinome Infiltrant pN+ (MP+CA +/-RT)	Récidives (1) à 10 ans	63,7%	42,5%	<0,00001
	Décès par cancer du sein à 15 ans	51,3%	42,8%	0,01
Carcinome Infiltrant pN+ (MT+CA +/-RT)	Récidives (1) à 10 ans	62,5%	51,9%	<0,00001
	Récidives (2) à 10 ans	26%	8,1%	<0,00001
	Décès par cancer du sein à 15 ans	62,6%	55,4%	0,001

(1) Récidives locorégionales ou à distance.

(2) Récidives locorégionales uniquement.

MP=Mastectomie partielle ; MT=Mastectomie totale ; CA=curage axillaire.

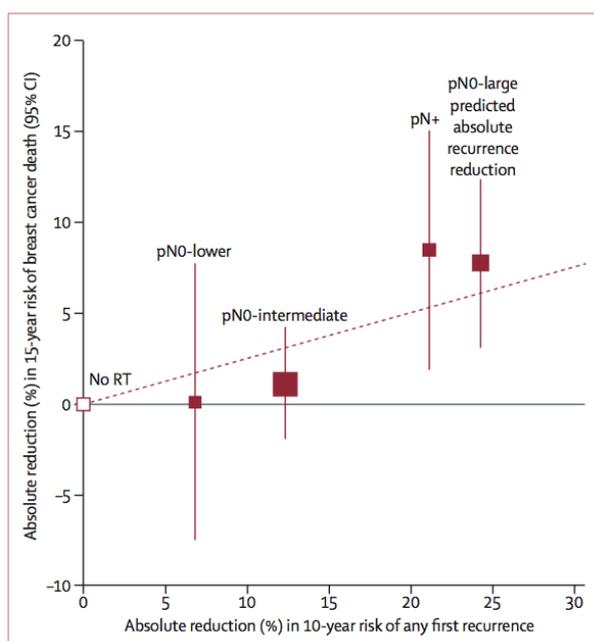


Figure 1 - Réduction absolue du risque de décès par cancer du sein à 15 ans en fonction de la réduction absolue du risque de récurrence (locorégionale ou à distance) à 10 ans, après chirurgie conservatrice et radiothérapie adjuvante. D'après (10).

2.2. Techniques d'irradiation des volumes mammaires et ganglionnaires

Actuellement, la technique d'irradiation recommandée en sénologie est la Radiothérapie Conformationnelle en 3 dimensions (RTC3D). Cependant, la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI), améliorant la couverture des volumes cibles et l'épargne des organes à risques, est indiquée pour les situations complexes (sein très volumineux, pectus excavatum, cancer bilatéral, couverture ou contraintes de doses inadaptée en RTC3D, paroi fine après mastectomie) (7).

2.2.1. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

- **Principes de la technique conformationnelle tridimensionnelle**

Née dans les années 1980, il s'agit d'une technique d'irradiation transcutanée dans laquelle la forme des faisceaux d'irradiation se conforme à la forme du volume tumoral reconstruit en trois dimensions, limitant l'exposition des tissus sains. Une acquisition scannographique tridimensionnelle de la zone d'intérêt à couvrir est effectuée, selon un mode hélicoïdal, en respiration libre. Les images en coupes axiales jointives sont ensuite traitées à l'aide de logiciels spécifiques de dosimétrie appelés TPS (Treatment Planning System). Les volumes cibles anatomocliniques (Clinical Target Volume (CTV) sein, CTV lit tumoral, CTV aires ganglionnaires), et les Organes A Risque (OAR) (moelle épinière, cœur, poumons, œsophage, glande thyroïde) sont délinéés. Une marge prenant en compte les erreurs systématiques et aléatoires est ajoutée au CTV, le volume obtenu est appelé Planning Target Volume (PTV). La planification est directe, réalisée manuellement par un processus d'essais et de corrections successifs, adaptée à l'anatomie de la

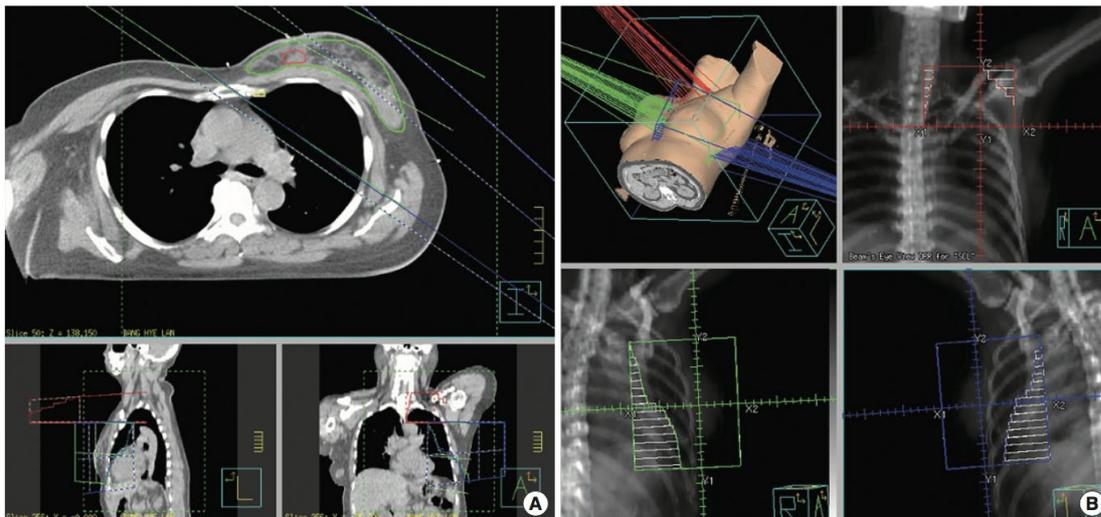
patiente. Le traitement est exécuté par un accélérateur linéaire de particules délivrant des photons de haute énergie. Si la forme du faisceau de photons peut être conformée au volume cible à l'aide de caches en plomb ou d'un collimateur multi-lame (*figure 2*), la fluence (quantité de photons par unité de surface) est uniforme (*figure 5*). En radiothérapie sénologique, la balistique consiste souvent en deux champs tangentiels de photons de 6 à 18 mégavolts (MV) pour le sein, tangentiels réduits pour le lit tumoral, et des champs antérieurs de photons et/ou d'électrons pour les aires ganglionnaires (cf exemple de dosimétrie, *figure 3*). Des faisceaux tangentiels profonds peuvent également être utilisés pour couvrir la CMI.



Figure 2 - . Accélérateur linéaire délivrant un faisceau de photons dont la forme est définie par un collimateur multi-lame.

D'après newsroom.varian.com/imagegallery

Figure 3 - Exemple de dosimétrie du sein et des aires ganglionnaires gauche en RTC3D. D'après (12).



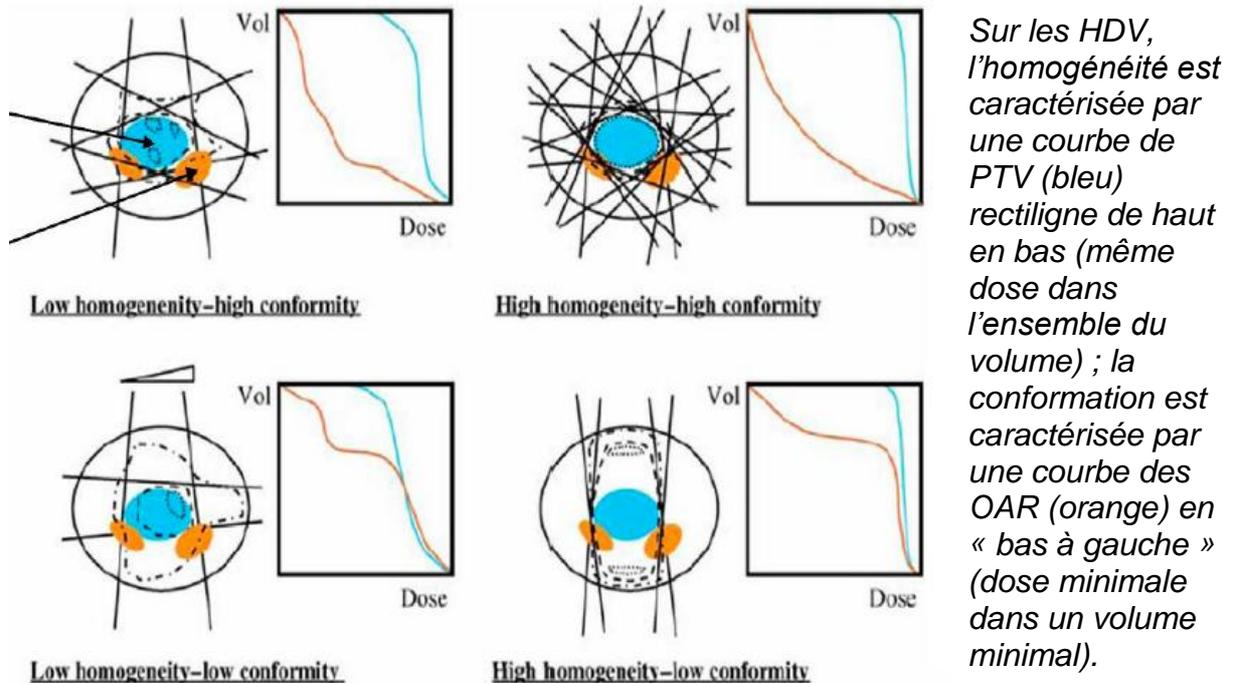
A : planification calculée à partir des images tomodensitométriques.

B : beam eye view des champs de traitement. Des faisceaux tangentiels profonds opposés sont utilisés pour traiter le sein et la CMI gauches; un faisceau antérieur pour le volume ganglionnaire sus et sous claviculaire gauche. Ces faisceaux, juxtaposés, peuvent se recouper.

- **Limites de la technique conformationnelle tridimensionnelle**

L'irradiation par champs tangentiels engendre une hétérogénéité de dose dans le sein traité, compensée en partie par l'utilisation de filtres égalisateurs. La conséquence est une majoration des réactions aiguës dans les zones de surdosage et de moins bons résultats cosmétiques à moyen et long terme en RTC3D par rapport à la RCMI (13). D'autre part, les OAR inclus dans le champ d'irradiation (poumons, cœur) reçoivent une dose élevée rendant nécessaire de dégrader la couverture du volume cible pour respecter les contraintes dosimétriques des OAR. Pour l'irradiation du sein et des aires ganglionnaires, il existe des risques de recoupe de dose à la jonction des faisceaux tangentiels et antérieurs (*figure 3*). Pour améliorer l'homogénéité de dose dans le volume cible et la conformation, la technique tridimensionnelle s'est améliorée avec la technique du champ dans le champ et la multiplication des faisceaux en planification directe (*figure 4*).

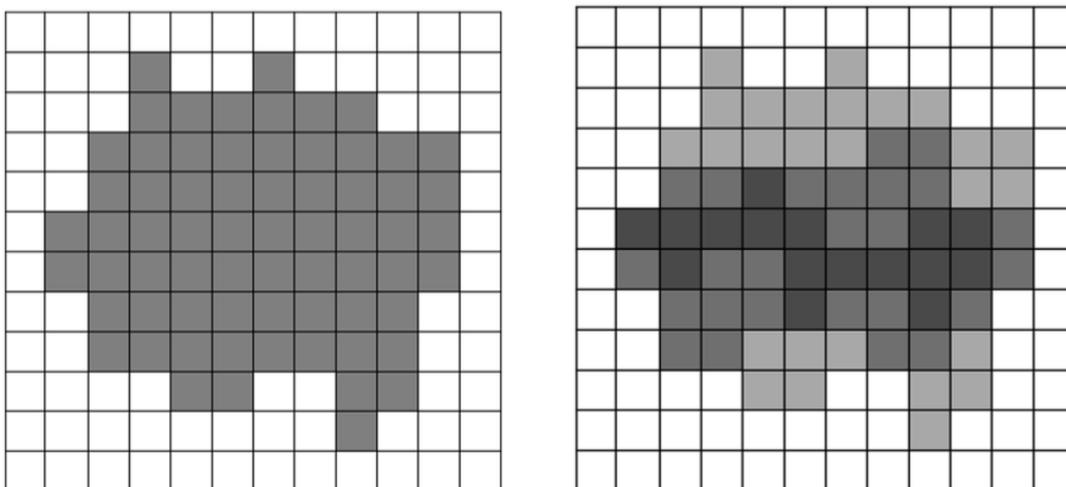
Figure 4 - Représentation schématique de l'homogénéité et de la conformation de la distribution de dose. D'après SFJRO.fr, La prescription de la dose, E.F. Lartigau.



2.2.2. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

Née à la fin des années 1990 grâce aux progrès de l'informatique et du collimateur multi-lame, cette technique utilise une variation de la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux en cours d'irradiation. Cette modulation de l'intensité du rayonnement est permise aujourd'hui par le déplacement des lames du collimateur en cours de séance d'irradiation. La *figure 5* présente les différences entre un faisceau d'irradiation 3D avec collimateur multi-lame et en RCMI. Le scanner de centrage est réalisé selon le même mode opératoire que pour la RTC3D. Le physicien médical renseigne les contraintes de doses issues de la prescription dans les volumes cibles et les OAR. Puis le calcul est effectué à l'aide d'un logiciel spécifique par planification inverse, selon un processus itératif, à la recherche d'une dosimétrie conforme à la prescription parmi les infinités de solutions possibles. Le traitement informatique du mouvement des lames intègre donc les contraintes de doses aux OAR.

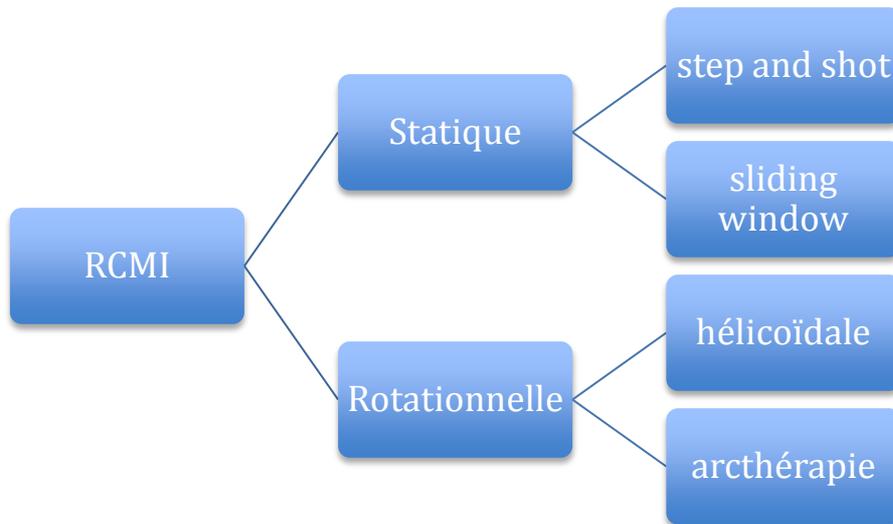
Figure 5 - Visualisation schématique de champs de traitements.



A gauche : Champ 3D avec collimateur multilame. A droite : Champ avec modulation d'intensité.

Plusieurs techniques de RCMI existent (figure 6).

Figure 6 - Organigramme des différentes techniques de RCMI.



- **RCMI statique :**

Le bras de l'accélérateur reste fixe pendant l'irradiation.

En « step and shot », le faisceau modulé est constitué de sous faisceaux (chacun correspondant à une position différente du collimateur multi-lame), traités successivement.

En « sliding window », le faisceau modulé résulte du déplacement continu des lames simultanément à l'irradiation.

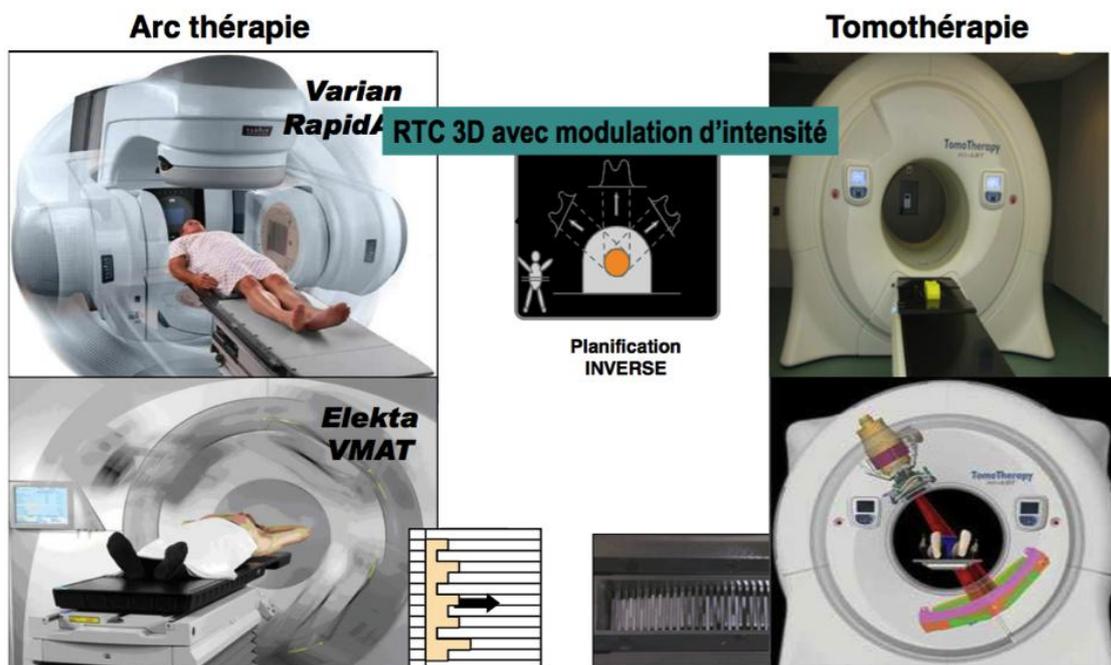
- **RCMI rotationnelle :**

Le déplacement continu des lames s'associe à la rotation continue du bras de l'accélérateur. Ainsi, il est possible, selon la technique utilisée, de faire varier simultanément la vitesse de déplacement en rotation de la source, le déplacement des lames, la rotation du collimateur, et le débit de dose.

Initialement statique selon la technique du « step and shoot » où la multiplication du nombre de faisceaux avait pour inconvénient un allongement du temps de traitement,

la RCMI dans l'irradiation mammaire et ganglionnaire est aujourd'hui le plus souvent rotationnelle, soit par arcthérapie volumétrique modulée (VMAT), soit par tomothérapie hélicoïdale (*figure 7*).

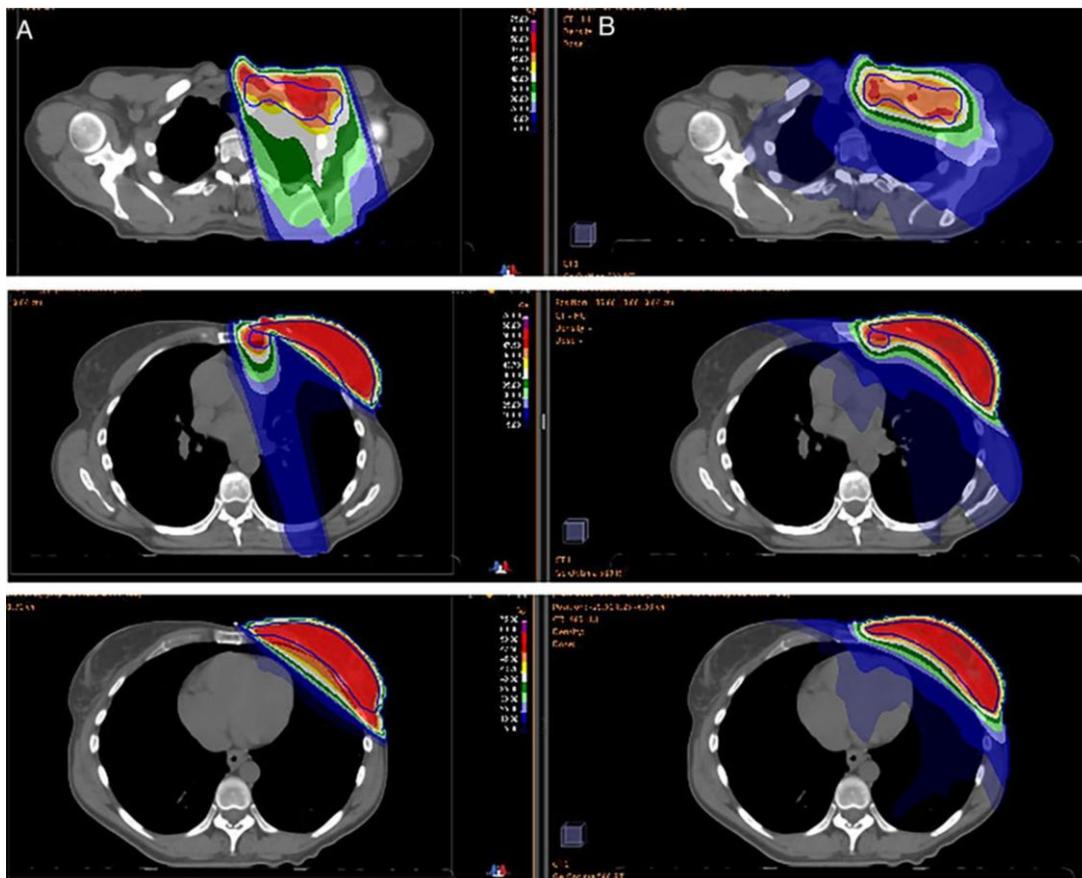
Figure 7 - Equipements délivrant une RCMI rotationnelle. Le mouvement des lames, défini par planification inverse, est simultanément avec la rotation de l'accélérateur. D'après cours DQPRM (Diplôme de Qualification en Physique Radiologique et Médicale) 2015, Saclay.



Comme le montre la *figure 8*, la modulation d'intensité rotationnelle permet (par rapport à la RTC3D) d'améliorer la couverture, l'homogénéité de la dose, et la conformation, et ce d'autant que le volume est complexe. Les OAR sont moins exposés aux fortes doses mais d'avantage aux faibles doses. En cas d'irradiation du sein et de la CMI, le meilleur compromis entre couverture des volumes cibles et épargne des organes critiques est obtenu avec la RCMI en planification inverse (13,14). De plus, la RCMI rotationnelle s'affranchit du risque de recoupes de champs puisque l'ensemble du volume cible est traité simultanément. Elle offre également la possibilité de délivrer un boost concomitant, réduisant l'étalement.

L'étude de soins courants Tomo 1307, prospective et multicentrique (Lille, Douai), évaluant la radiothérapie adjuvante mammaire (avec ou sans irradiation ganglionnaire) par tomothérapie, est en cours (début des inclusions en novembre 2014). Les critères de jugements principaux sont la toxicité aiguë et tardive. Les autres critères de jugement sont la survie sans maladie, la qualité de vie et les résultats esthétiques.

Figure 8 - Distributions de doses selon 2 techniques de radiothérapie du sein et aires ganglionnaires en fractionnement classique. A=RTC3D ; B=RCMI rotationnelle par arcthérapie (2 arcs). D'après (14)



Isodoses 5Gy (bleu foncé) ; 10Gy (bleu) ; 25 Gy (bleu clair) ; 30Gy (vert clair) ; 35Gy (vert foncé) ; 40Gy (blanc) ; 43,7Gy (jaune) ; 45Gy (orange) ; 47,5Gy (rouge foncé) ; 50Gy (rouge).

2.3. Toxicités tardives de la radiothérapie des cancers du sein

localisés

Les toxicités aiguës de la radiothérapie mammaire, définies classiquement en cours de traitement et dans les 6 mois suivant l'irradiation (essentiellement les réactions d'épithélite, plus rarement des pneumopathies) sont la plupart du temps réversibles et ne grèvent pas la survie des patientes.

Les données de suivi à long terme montrent que l'amélioration de la survie globale est à pondérer par la morbidité tardive des traitements. Ainsi la méta analyse d'essais randomisés portant sur plus de 30 000 patientes publiée en 2005 (15) met en évidence, 15 ans après radiothérapie mammaire, un risque significativement plus élevé de mortalité cardiovasculaire, et de cancers secondaires (*tableau 2*). Cependant, ces données sont issues d'études anciennes dont les techniques d'irradiation sont obsolètes.

La chimiothérapie adjuvante est associée à un risque significatif de survenue de leucémies (lymphoïdes et myéloïdes), HR=6.8; 95% (IC 95%=1.3-36.1). En valeur absolue, ce risque est de 0,5% à 10 ans (16).

Tableau 2 - Risque de toxicités à long terme après radiothérapie mammaire. D'après (15,17).

	Rapports de risques annuels (D.S. ^a)	<i>p</i>
Cancer controlatéral (1 ^{er} évènement)	1,18 (0,06)	0,002
Incidence de deuxièmes cancers	1,20 (0,06)	0,001
Poumon	1,61 (0,18)	0,0007
Œsophage	2,06 (0,53)	0,05
Sarcomes	2,34 (0,62)	0,03
Leucémies	1,71 (0,36)	0,04
Mortalité non liée au cancer du sein	1,12 (0,04)	0,001
Mortalité par maladies cardiovasculaires	1,25 (0,06)	0,00003

a : Déviation Standard.

Nous détaillerons dans ce chapitre les toxicités tardives cardiaques radio induites décrites en radiothérapie mammaire. Il faut distinguer les facteurs de risques cardiaques pré existants (liés au patient), ceux liés aux autres traitements (chimiothérapie, thérapies ciblées, hormonothérapie), du risque lié à la radiothérapie.

2.3.1. Toxicités cardiaques

La cardiotoxicité des rayonnements ionisants a d'abord été révélée par l'analyse des survivants de Hiroshima qui ont présenté un sur-risque de mortalité cardiovasculaire 21 à 40 ans après, au delà d'une irradiation estimée de 2Gy (18). L'étude des survivants de maladie de Hodgkin irradiés par champs thoraciques antérieurs montre 88% d'anomalies écho-cardiographiques après 5 à 22 ans de suivi, et jusque 25% de mortalité cardiaque à long terme (19,20).

En radiothérapie mammaire, cette toxicité avait été mise en évidence en 1992 par Rutqvist (21) dans un essai prospectif randomisé chez 960 patientes traitées pour un cancer du sein localisé de 1971 à 1976. 639 patientes ont reçu une radiothérapie néoadjuvante ou adjuvante en fractionnement classique dans des volumes variables (CMI bilatérales pour certaines) avec des techniques hétérogènes (champs tangentiels au ⁶⁰cobalt, électrons), et 321 une chirurgie exclusive. Après un suivi médian de 16 ans, il n'existait pas de différence en mortalité cardiaque. Cependant, dans le sous groupe recevant une forte dose cardiaque (tumeurs du sein gauche traitées par champs tangentiels profonds au ⁶⁰cobalt, 161 patientes), il existait une augmentation significative du risque de mortalité tardive par cardiopathie ischémique par rapport aux patientes traitées par chirurgie exclusive (RR=3.2 (p<0.05)).

Après une description des lésions cardiaques induites par les rayonnements ionisants, nous rapporterons les résultats cliniques principaux de toxicités cardiaques après irradiation adjuvante locorégionale mammaire.

2.3.1.1. Anatomie cardiaque

Le cœur est un organe à risque situé dans le médiastin inférieur et moyen, son grand axe est oblique en avant, en bas et à gauche. Il est composé de 3 tuniques de tissus : endocarde, myocarde, et péricarde (*figure 9*).

-Le péricarde recouvre l'ensemble du cœur et l'émergence des vaisseaux partant et arrivant au cœur : veine cave inférieure, supérieure et artères pulmonaires à droite, veines pulmonaires et aorte à gauche. Il produit un liquide ayant un rôle de lubrification entre les 2 couches péricardiques.

-Le myocarde est un muscle strié, dont l'automatisme est assuré par le nœud sinusal, relayé par le nœud atrio-ventriculaire puis le faisceau atrio-ventriculaire. Sa vascularisation est assurée par les deux artères coronaires qui naissent au dessus de la valve aortique. La coronaire droite donne l'artère interventriculaire postérieure et la rétroventriculaire gauche. La coronaire gauche se divise en artère interventriculaire antérieure (IVA) et artère circonflexe (*figure 10*). Ces vaisseaux alimentent un vaste système capillaire assurant la microvascularisation myocardique.

-L'endocarde est la tunique interne du cœur, composé de cellules endothéliales et de fibres du tissu de conduction cardiaque.

Figure 9 - Vue latérale droite du cœur (coupé par le ventricule droit). D'après E-anatomy.

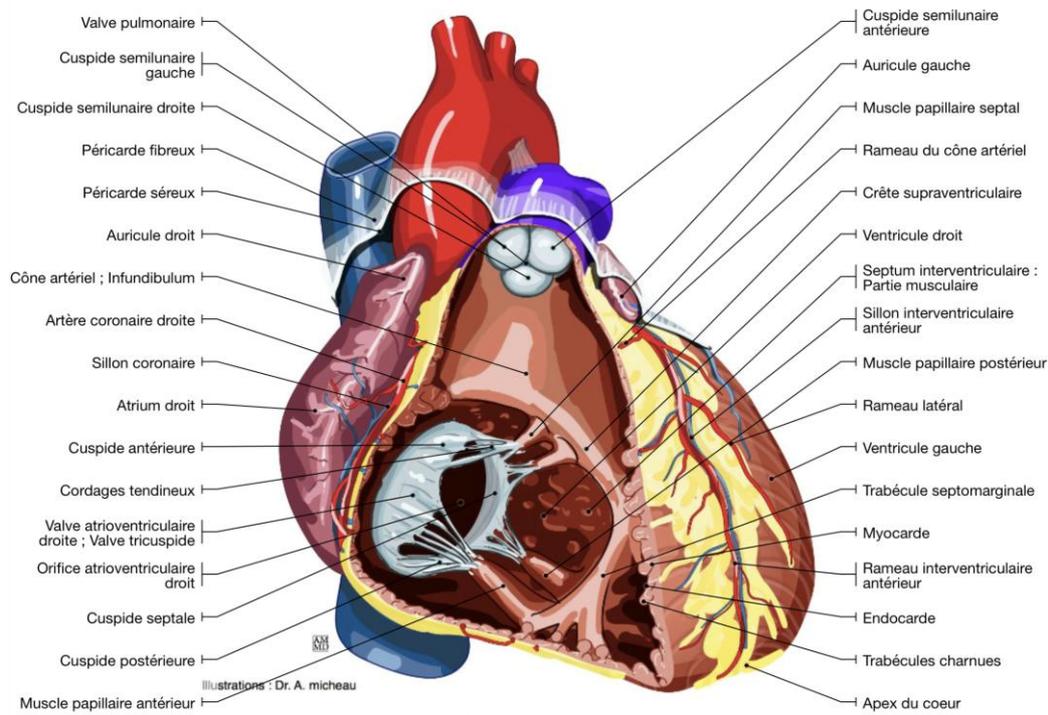
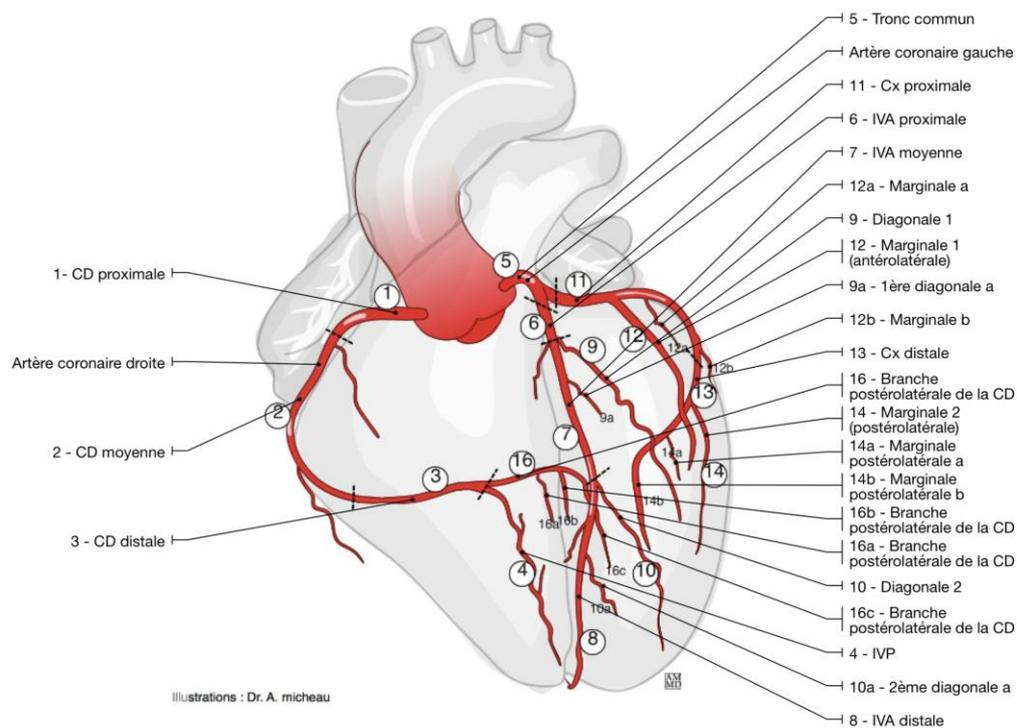


Figure 10 - Vue antérieure de la vascularisation de cœur (nomenclature numérique). D'après E-anatomy.



2.3.1.2. Lésions cardiaques radiques :

- **Physiopathologie**

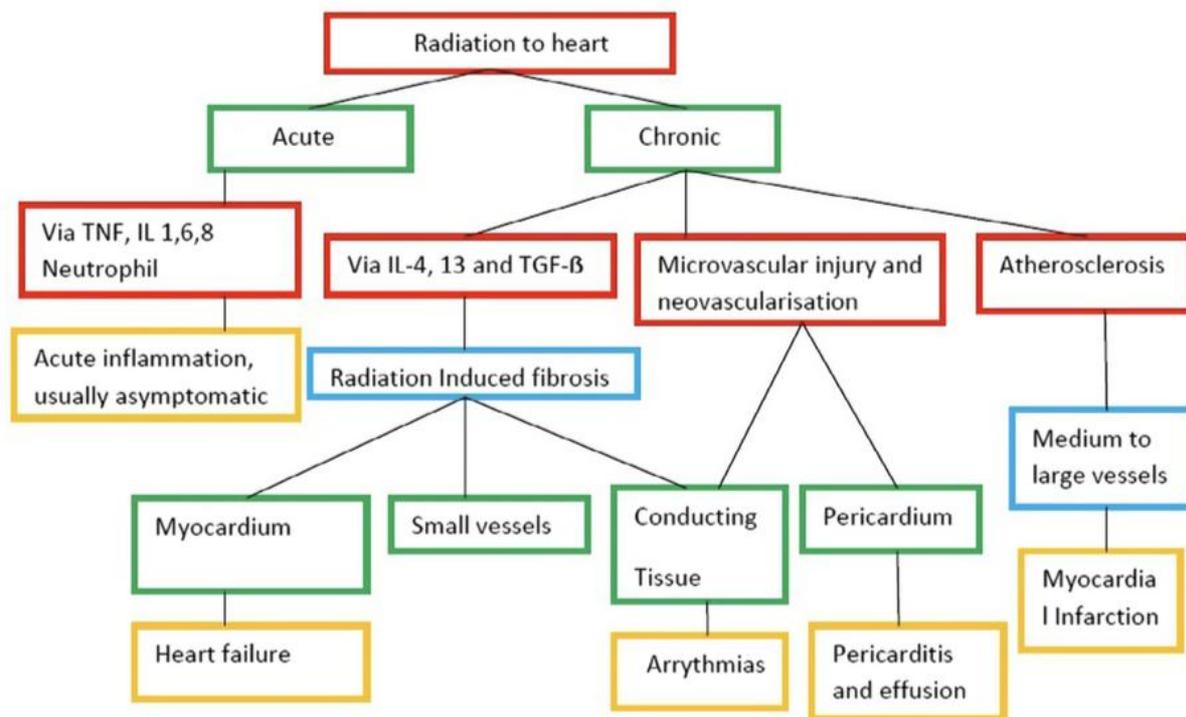
Les radiations ionisantes causent des effets cardiaques aigus et chroniques (*figure 11*). La physiopathologie est complexe et peut être schématiquement décrite en 2 phases (20,22–24).

-La phase aiguë survient quelques minutes après l'irradiation. Elle est le plus souvent asymptomatique. Elle est caractérisée par une réaction inflammatoire (rôle du Tumor Necrosis Factor (TNF), des interleukines IL-1,6,8, et des polynucléaires neutrophiles). Cet environnement initie le recrutement de fibroblastes.

-La phase chronique implique une fibrose causée par l'inflammation (médiée notamment par le Transforming Growth Factor-béta (TGF- β) induisant la différenciation des fibroblastes), des lésions microvasculaires et une athérosclérose des vaisseaux. Un stress oxydatif avec production de radicaux libres favorise le développement de l'athérosclérose. L'ischémie a pour conséquence une hyperplasie fibromusculaire endoluminale.

Les effets à long terme peuvent affecter l'ensemble des tissus cardiaques. Le myocarde peut présenter des troubles de la compliance et des troubles de la conduction de l'automatisme cardiaque. Le péricarde peut être le siège d'un épaissement avec un épanchement plus ou moins abondant. Les valves peuvent présenter des défauts architecturaux.

Figure 11 - Physiopathologie des lésions cardiaques radio-induites. D'après (25).



- **Lésions péricardiques**

La péricardite aiguë en cours de radiothérapie sénologique est rare. Elle correspond à la constitution d'un épanchement séreux entre les deux feuillets du péricarde. Elle ne nécessite qu'exceptionnellement l'arrêt du traitement. Elle est décrite pour des doses cardiaques >40Gy (24,26).

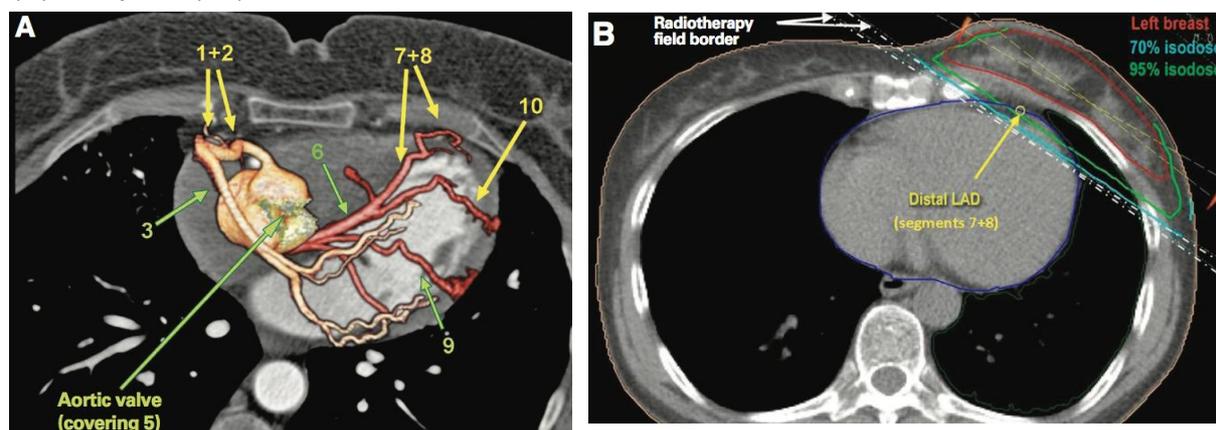
La péricardite radique tardive survient des mois voire des années après irradiation. Elle peut se présenter sous la forme d'un épanchement mais correspond classiquement à un épaissement fibreux du péricarde (le tissu adipeux péricardique est remplacé par du collagène). Sa fréquence est d'environ 1 à 5% après radiothérapie des cancers bronchiques et mammaires (27). Généralement asymptomatique, elle peut se compliquer de péricardite chronique constrictive avec insuffisance cardiaque diastolique. Le traitement est souvent médical, la chirurgie étant réservée aux cas menaçants ou extrêmement exsudatifs.

- **Lésions coronariennes :**

Sur le plan physiopathologique, les lésions coronaires radiques se distinguent de l'athérosclérose par la nature des plaques qui sont plus fibrotiques que lipidiques, et une destruction de la média (28,29). L'IVA, proche des volumes irradiés, est la plus souvent atteinte en cas de radiothérapie mammaire (*figure 12*) (30–32). L'insuffisance coronarienne survient une dizaine d'année après l'irradiation. Les facteurs prédictifs de survenue de ces lésions coronaires sont l'irradiation à un âge jeune, les FDRCV pré existants, l'irradiation de la chaîne mammaire interne, le volume du cœur irradié et la dose cardiaque (33).

La conséquence de la sténose coronaire est une ischémie myocardique. La présentation clinique classique d'angor est parfois atypique, du fait d'une neuropathie secondaire à la radiothérapie et la chimiothérapie (34).

Figure 12 - Coupe scannographique passant par le cœur superposée d'une angiographie coronaire (A) et des champs d'irradiation tangents mammaires gauches (B). D'après (32). *Distal LAD=IVA distale.*



- **Lésions myocardiques :**

L'atteinte myocardique post radique se présente sous la forme d'une cardiomyopathie restrictive. La dysfonction diastolique est liée à une fibrose myocardique et endocardique entraînant une perte d'élasticité. La dysfonction

systolique est rare en l'absence de chimiothérapie par anthracycline ou de thérapie ciblée par trastuzumab (33)

Des modèles expérimentaux chez l'animal ont délivré des fortes doses en fraction unique, rendant l'extrapolation aux protocoles thérapeutiques fractionnés chez l'homme hasardeuse. Dans ces modèles, l'altération du réseau capillaire serait la cause principale de la dégénérescence du myocarde par ischémie (35). Au niveau cellulaire, les cardiomyocytes endommagés sont remplacés par du tissu cicatriciel non fonctionnel (36).

- **Arythmies :**

Des cardiomyopathies rythmiques de tous types peuvent être observées entre 6 mois et 10 ans après irradiation (37), conséquence de la fibrose radio induite des cellules myocardiques responsables de la conduction intracardiaque.

- **Lésions valvulaires :**

Des valvulopathies post radiques ont été décrites après plus de 10 ans chez environ 10% des patients ayant reçu une irradiation médiastinale (34). Les lésions rapportées sont des fibroses et calcifications de l'anneau mitral, de la racine aortique et des bases des valvules aortiques et mitrales. Elles paraissent évoluer suivant des étapes successives, allant d'un épaissement de l'endocarde vers une fibrose valvulaire progressive initialement asymptomatique, puis vers un dysfonctionnement symptomatique pouvant nécessiter un traitement chirurgical (délicat en raison des adhérences induites par l'irradiation) (38).

- **Echelles d'évaluation :**

Pour rapporter les morbidités cardiaques, l'échelle internationale la plus fréquemment utilisée est la CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event), régulièrement actualisée (*CTCAE v4.0 en annexe 1*).

2.3.1.3. Résultats cardiologiques après traitement de cancers du sein localisés

2.3.1.3.1. Doses cardiaques : méthodologie, limites, évolution

Les complications cardiaques surviennent des années voire des décennies après l'irradiation. La radiothérapie sénologique a évolué depuis les années 1970 (39), et les principaux résultats publiés sont issus de techniques hétérogènes, dont la distribution de dose au cœur est variable et difficilement évaluable.

- **Avant la dosimétrie 3D :**

La dose cardiaque dans les études réalisées avant l'avènement de la dosimétrie en 3 dimensions est basée sur des estimations, ne prenant pas en compte l'anatomie individuelle des patientes, pourtant déterminante dans les doses reçues (40). Certaines études estiment la dose cardiaque en remplaçant les champs sur un scanner de patiente à l'anatomie « standard ». Une autre méthodologie a été proposée par Taylor (41). Il a évalué les variabilités inter-patientes et a trouvé que la MHD (Maximal Heart Distance, correspondant à la distance maximale entre la silhouette antérieure du cœur et le bord postérieur du champ d'irradiation, *figure 13*), permet une bonne estimation des doses moyennes au cœur et à l'IVA.

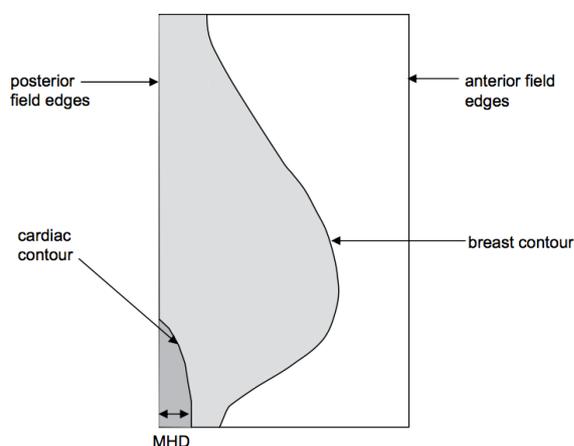


Figure 13 - Schéma d'imagerie depuis la source d'un faisceau tangentiel. Mesure de la MHD. D'après (41)

- **Avec la dosimétrie 3D :**

La dosimétrie en 3 dimensions permet de décrire précisément les doses reçues aux structures délinées. Dans la plupart des études dont le suivi est suffisant pour évaluer les morbidités cardiaques, seul le cœur est déliné et la dose moyenne rapportée.

- **Evolution des doses cardiaques**

Des études dosimétriques démontrent que si la dose moyenne reçue par le cœur est variable selon les volumes traités et l'anatomie des patientes, elle est plus élevée en cas d'irradiation des volumes mammaires gauches par rapport aux droits (0,9 à 14 Gy contre 0,4-6 Gy pour des patientes traitées de 1950 à 1990 selon des techniques anciennes (42) ; 5,4 Gy contre 3,3 Gy pour des études publiées entre 2003 et 2013 (43). Elle est augmentée en cas d'irradiation des aires ganglionnaires gauches (notamment la CMI) : 4,2 Gy pour l'irradiation mammaire sans CMI contre 8,4 Gy en cas d'irradiation concomitante de la CMI, pour des études publiées entre 2003 et 2013 (43). La dose moyenne estimée ne reflète pas les hétérogénéités de la distribution de dose et doit être interprétée avec prudence dans les résultats des différentes études. Ainsi, la dose moyenne au cœur ne préjuge pas des fortes doses reçues par les artères coronaires, notamment l'IVA. Lors d'une irradiation classique par champs tangentiels, les fortes doses sont délivrées au bord antérieur du cœur alors que la partie postérieure ne reçoit que des faibles doses.

2.3.1.3.2. Risques liés à la dose moyenne au coeur, au volume cardiaque

irradié, et à la date de l'irradiation.

- **Date de l'irradiation et période de suivi:**

Le *tableau 3* fait la synthèse non exhaustive des grandes séries évaluant la morbi-mortalité cardiaque après radiothérapie mammaire. Les patientes irradiées dans le

sein gauche selon une technique 2D avant les années 1980-1990, présentent un taux significativement augmenté de mortalité cardiaque par rapport à celles irradiées dans le sein droit, après un suivi supérieur à 10 ans. Selon l'analyse rétrospective de Darby portant sur 300000 cas de cancers du sein aux Etats Unis entre 1973 et 2001 (dont 115165 irradiées) (44), elle augmente avec le temps post-irradiation. Pour les patientes traitées entre 1973 et 1982, le ratio de surmortalité cardiaque avant 10 ans est de 1,20 (IC95%=1,04-1,38) contre 1,58 (1,29-1,95) après 15 ans.

Concernant les patientes irradiées plus récemment, les résultats cardiaques sont discordants :

La surmortalité chez les patientes traitées coté gauche a tendance à diminuer avec l'avènement de la RTC3D dans les années 1980-1990 : le ratio de surmortalité cardiaque après 10 à 15 ans était de 1,42 (IC95%=1,11-1,82) pour les patientes traitées dans les années 1973-1982 contre 1,27 (à la limite de la significativité, IC95%=0,99-1,63) pour les années 1983-1992) (44).

Chez les patientes traitées de 1993 à 2001, il n'était pas retrouvé de différence significative pour un suivi inférieur à 10 ans. Outre l'amélioration des techniques, l'irradiation de la CMI était moins fréquente chez ces patientes irradiées aux Etats Unis récemment (non réalisée pour les N- et environ 20% pour les N+ d'après une enquête réalisée auprès des radiothérapeutes américains en 2001) (45), contribuant probablement à une diminution de la dose et du volume cardiaque irradié.

D'autres données américaines de patientes irradiées après 1980-1990, ne retrouvent pas de sur-morbi-mortalité cardiaque significative après radiothérapie mammaire gauche versus droite, mais les médianes de suivi sont inférieures à 10 ans (46,47).

Une méta analyse récente (48) de 39 études (1191371 patientes) évaluant la morbi-mortalité cardiaque après irradiation mammaire gauche vs droite retrouve un risque

significatif de coronaropathies et de décès cardiaques. Après stratification, ce risque est significatif après 10 ans de suivi pour les patientes traitées avant 1980, mais pas pour les patientes irradiées après les années 1980.

L'étude de Mac Gale (49) (qui a suivi pendant 30 ans 34835 patientes irradiées pour un cancer du sein entre 1976 et 2006) retrouve en revanche une morbidité cardiaque significativement augmentée, même chez les patientes irradiées après 1990, avec un suivi supérieur à 10 ans.

Si les techniques de radiothérapie se sont améliorées, il faut noter parallèlement le développement de l'angioplastie coronaire, qui a fait chuter la mortalité relative aux infarctus (passée de 25% en 1990 à moins de 8% en 2010). Ainsi, il semble plus opportun de comparer l'incidence des coronaropathies et autres morbidités cardiaques que la mortalité cardiovasculaire.

- **Doses moyennes cardiaques :**

Des études ont montré que la toxicité cardiaque chez des patientes irradiées pour un cancer du sein gauche est corrélée à la dose cardiaque moyenne reçue. La question d'un seuil reste débattue. Une récente méta analyse des données individuelles de plus de 40 000 patientes a montré une augmentation proportionnelle du risque relatif de mortalité cardiaque de 4% par Gy (50).

Darby a mis en évidence une augmentation des événements coronariens majeurs (infarctus du myocarde, intervention de revascularisation coronarienne, décès par cardiopathie ischémique) de 7,4% par Gy, sans seuil (51). Cette étude cas-témoins sur 2168 patientes traitées de 1958 à 2001 comporte des limites : les méthodes d'irradiations étaient variables sur une période d'inclusion étendue, les doses cardiaques étaient estimées à partir des champs de traitement replacés sur le scanner d'une patiente d'anatomie « standard ». Elle comporte en outre un biais de

confusion car les comorbidités cardiaques n'ont pas été systématiquement recueillies.

Diverses cardiopathies peuvent être observées : dans l'étude prospective de Mc Gale décrite précédemment (49,52), les premiers événements cardiaques étaient significativement majorés après traitement coté gauche (dose moyenne au cœur=6,3 Gy) par rapport au droit (dose moyenne au cœur=2,7 Gy), répartis de la manière suivante : infarctus du myocarde (Incidence Ratio=1,22 (IC 95%=1,06-1,42) ; RA (augmentation absolue du risque)=0,4%) ; angor (IR=1,15 (1.05–1.49) ; RA=0,3%) ; péricardite (IR=1.61 (1.06–2.43) ; RA=0,1%), valvulopathies (IR=1.54 (1.11–2.13) ; RA=0,2%).

En cas d'irradiation de la CMI, la dose cardiaque moyenne est de l'ordre de 8Gy (43), et le volume cardiaque irradié est augmenté. Hooning (53) a comparé les 942 événements cardiovasculaires de 4414 patientes traitées pour un cancer du sein avec la population générale (suivi médian de 18 ans). Chez les patientes dont la CMI a été irradiée après 1979, Il existait une augmentation significative du risque d'insuffisance cardiaque congestive (HR=2,66, IC95%=1,27-5,61) et de valvulopathies (HR=3,17, IC95%=1,90-5,29).

- **Dose par fraction**

Le rapport α/β du cœur est estimé à 2,5Gy, impliquant une sensibilité à la dose par fraction, mais il n'existe pas de données concernant les sous structures cardiaques (54). Des essais en hypofractionnement modéré du sein seul ne semble pas augmenter la mortalité cardiaque après 14 ans de suivi (55). Cependant, pour l'irradiation ganglionnaire, l'hypofractionnement est en cours d'évaluation et le fractionnement classique est préférable actuellement.

Tableau 3 - Grandes séries évaluant la morbi-mortalité cardiaque après radiothérapie mammaire.

Auteur/ Type d'étude	Population /registre	Années de TTT	Suivi médian	Technique	Volumes traités	Dose/ fractions /étalement (semaines)	Dose (Gy) cardiaque/IVA	Mortalité cardiaque	Morbidité cardiaque
Bouillon (56) Rétrospectif	n=4456 France	1954-84	28 ans	2D (kV/MV)	Sein +/-gg	45-50Gy/18- 25f/4,5-5S	NR	RR=1,56 (IC 95%=1,27-1,9) RT g vs d	Pathologies cardio-vasculaires : RR=1,33 (IC95%=0,99-1,8) RT vs pas de RT
Darby (44) Rétrospectif	n=14608 SEER (US)	1973-82	10-14 ans	NR	Sein +/-gg	NR	NR	RR=1,42 (IC95%=1,11- 1,82) (RT g vs d)	NR
	n=29113 SEER (US)	1983-92	>10 ans					RR=1,27 (IC95%=0,99- 1,63) (RT g vs d)	
	n=71444 SEER (US)	1993- 2001	<10 ans					RR=0,96 (IC95%=0,82- 1,12) (RT g vs d)	
McGale (49) Prospectif	n=34825 Dannemark, Suède	1976- 2006	>10 ans	NR	NR	NR	RT g vs d* : -Dmoy cœur : 6,3 vs 2,7 -Dmoy IVA : 18,8 vs 1,5	Pas de différence RT g vs d	RT g vs d : IDM : IR ⁽²⁾ =1,22 (IC 95%=1,06-1,42) Angor : IR=1,15 (1.05–1.49) Péricardite : IR=1.61 (1.06– 2.43) Valvulopathies : IR=1.54 (1.11–2.13)
Patt (46) Rétrospectif	n=16270 SEER	1986- 1993	9,5 ans	NR	Sein +/-gg	NR	NR	Pas de différence RT g vs d	Cardiopathies ischémiques /valvulaires/rythmiques : Pas de différence RT g vs d
Rutter (47) Rétrospectif	n=344931 NCDB (US)	1998- 2006	6 ans	« techniques modernes »	Sein +/-gg	50,4Gy+/- boost 12Gy/	NR	Pas de différence en survie globale RT g vs d	NR
Merzenich (57) Rétrospectif	N=11983 Allemagne	1998- 2008	6,5 ans	RTC3D	Sein +/-gg	50Gy/25f/5S	NR	Pas de différence RT g vs d	NR
Darby (51) Rétrospectif Cas-témoins	n=2168 Dannemark, Suède	1958- 2001	NA (cas- témoins)	NR	Sein +/-gg	NR	RT g vs d* : Dmoy cœur : 6,6 vs 2,9	Taux d'événements coronaires majeurs (IDM/revascularisation cardiaque/décès par cardiopathie ischémique) augmenté de 7,4% par Gy de Dmoy cardiaque, (IC95%=2.9-14.5; p<0.001),	

NR=Non Renseigné ; NA=Non Applicable ; US=United States of America ; kV=kilovoltage (orthovoltage) ; MV=mégavoltage ; Dmoy=Dose moyenne ; RT g vs d=Radiothérapie sein gauche versus sein droit ; gg=aires ganglionnaires ; *=doses estimées ; ⁽¹⁾=sein gauche traité par champs tangentiels au 60Cobalt ; ⁽²⁾IR=Incidence Ratio ; ⁽³⁾RA=Risque Absolu

2.3.1.3.3. Risques liés aux structures cardiaques irradiées

La dose moyenne au cœur ne reflétant pas la distribution de dose, des études ont recherché des corrélations entre la dose aux structures cardiaques et la toxicité, à l'aide de méthodes d'évaluation cardiaque (coronarographie, SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)).

- **Ventricule gauche (VG):**

L'étude de Marks (58) a montré chez 114 patientes une diminution de la perfusion myocardique en relation avec le volume ventriculaire gauche inclus dans le champs d'irradiation : à 2 ans, elle est de 10-20% en cas de volume ventriculaire gauche inclus dans le champs d'irradiation <5%, contre 50-60% si le volume ventriculaire gauche inclus dans le champs d'irradiation >5%.

Une récente revue de littérature (59) conforte l'hypothèse d'un défaut de perfusion myocardique, corrélé au volume ventriculaire gauche irradié, évalué par SPECT 6 à 24 mois après radiothérapie mammaire.

Des données à plus long terme sont nécessaires pour déterminer si ces anomalies de perfusion ont un retentissement clinique.

- **Artères coronaires :**

Des études dosimétriques ont mis en évidence l'exposition des coronaires aux fortes doses. Des doses de 46 à 52 Gy ont été objectivés dans l'IVA malgré le respect des contraintes de dose au cœur ($V_{40Gy} < 5\%$ et $V_{20Gy} < 10\%$) (31). L'irradiation de la CMI engendre d'autres points chauds (20 à 30 Gy) au niveau de la coronaire gauche commune (60).

La dose aux artères coronaires est rarement renseignée dans les études disposant du suivi suffisant pour objectiver les morbidités radio-induites. Cependant, l'étude de la localisation des coronaropathies après radiothérapie objective d'avantage de sténoses de segments artériels ayant été exposés aux fortes doses.

Correa (30) a étudié la morbidité coronaire après radiothérapie mammaire de 961 patientes naïves d'antécédent cardiaque traitées entre 1977 et 1995. Après un suivi médian de 12 ans, 82 patientes (46 irradiées à gauche et 36 à droite) avaient été évaluées par une épreuve de stress devant un tableau clinique suspect de coronaropathie. Les patientes des 2 groupes étaient comparables (modalités d'irradiation en fractionnement classique, taux d'irradiation des CMI, FDRCV), et leurs risques cardiovasculaires estimés par le score de Framingham étaient similaires aux patientes irradiées n'ayant pas nécessité d'investigations cardiaques. Une différence significative d'anomalies coronaires était retrouvée chez 59% des patientes (n=27/46) irradiées à gauche contre 8% à droite (n=3/36), $p=0,001$. 70% des anomalies coronaires chez les patientes irradiées à gauche et dont l'épreuve de stress était positive concernaient l'IVA (19/27 patientes), qui est le plus souvent incluse dans les fortes doses délivrées par les faisceaux tangentiels gauches. A titre de comparaison, dans la population générale, le taux d'infarctus localisé en territoire antérieur se situe entre 50% et 66%. Cette étude est limitée par sa faible puissance, et un biais de suivi puisque seules les patientes investiguées sur le plan cardiaque du centre référent ont été incluses.

A partir du registre d'angiographies coronaires de 199 patientes irradiées de leur cancer du sein entre 1970 et 2003, Nilsson (32) a retrouvé ce risque majoré de sténoses coronaires (gradées de 0 à 5) pour les patientes traitées à gauche versus à droite :

OR=4,38 (IC95%=1,64-11,7) pour les sténoses de grade 3 à 5. Il a cherché à corréler la localisation de ces sténoses coronaires aux doses reçues par ces artères. 2 groupes de patientes étaient définis selon les segments coronaires ayant reçus de fortes doses: l'artère coronaire droite proximale, à haut risque pour les patientes irradiées dans la CMI droite ou la CMI gauche avant 1995; l'IVA et la diagonale, à haut risque pour les patientes irradiées à gauche. Les autres patientes étaient considérées à bas risque. Le risque de sténose dans les segments considérés était plus élevé dans les groupes à haut risque (OR=1,90 ; IC95% =1,11-3,24).

2.3.1.3.4. Modèles prédictifs de tolérance cardiaque aux rayonnements ionisants

L'avènement de la RTC3D a permis d'observer les corrélations entre les données dosimétriques des histogrammes doses volumes (HDV) des OAR et les résultats cliniques de toxicité. 3 facteurs sont considérés : le volume d'organe irradié, la dose par fraction et la dose totale.

Le cœur est souvent considéré comme un organe en « parallèle » (avec des sous unités fonctionnelles). Son volume irradié semble donc prépondérant dans la toxicité. Mais du fait des fonctions hétérogènes de sous unités comme les valves, de fortes doses dans un faible volume peuvent avoir des conséquences fonctionnelles majeures. Les structures vasculaires (coronaires) sont à considérer en « série », pour lesquelles une forte dose dans un faible volume peut engendrer la perte de fonction.

A partir de ces données, des modèles mathématiques de prédiction de toxicité NTCP (Normal Tissue Complication Probability) ont été élaborés :

Le premier rapport utilisé était celui l'Emami (26). Depuis, les données cliniques de toxicité ont été enrichies. La NTCP du cœur a par exemple été déterminée au cours de

l'irradiation de 157 patients atteints de maladies de Hodgkin, dont 8,3% sont décédés de cardiopathie ischémique (61). L'étude montre une augmentation de la toxicité relative au volume cardiaque irradié. Le groupe le moins à risque était celui recevant moins de 35 Gy dans 30% du volume ($V_{35}<30\%$). Le rapport Quantec (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) a ajouté les toxicités cardiaques à long terme, retrouvant moins de 1% de mortalité cardiaque tardive si la $V_{25}<10\%$, en fractionnement classique. Pili (62) a calculé des contraintes plus précises pour maintenir ce taux de mortalité cardiaque (*tableau 4*).

Tableau 4 - Doses de tolérance du cœur selon l'événement considéré. Pour un fractionnement classique. D'après (62,63)

Structure	Evénement	D_{moy}	$V_{25\text{ Gy}}$	$V_{30\text{ Gy}}$	autres	Note
Coeur	mortalité cardiaque tardive <1% à 15 ans		<10%	<20cm ³	$V_{40\text{Gy}}<10\text{ cm}^3$ $V_{50\text{Gy}}<2\text{cm}^3$ $D_{2\text{cm}^3}<42\text{ Gy}$	Basé sur des modèles prédictifs
Péricarde	Péricardite <15%	<26 Gy		<46%		Basé sur 1 seule étude

A partir des résultats cliniques et des modèles NTCP, des contraintes de doses sont recommandées par les sociétés savantes, résumées en *annexe 2*. Ces données méritent d'être enrichies par la délimitation des structures cardiaques et le recueil prospectif des toxicités (cliniques ou par tests fonctionnels) après irradiation.

2.3.1.3.5. Risques liés aux comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaires

- **Antécédents cardiaques :**

Dans l'étude de Mac Gale décrite précédemment (49), les antécédents de cardiopathies ischémiques augmentaient significativement le risque d'événement cardiaque après irradiation : le ratio d'incidence gauche versus droit était de 1,58 (IC95%=1,19-2,10) contre 1.08 [1.01–1.15] en l'absence d'antécédents de cardiopathie ischémique ; p=0.01).

- **Facteurs De Risques Cardio-Vasculaires (FDRCV) :**

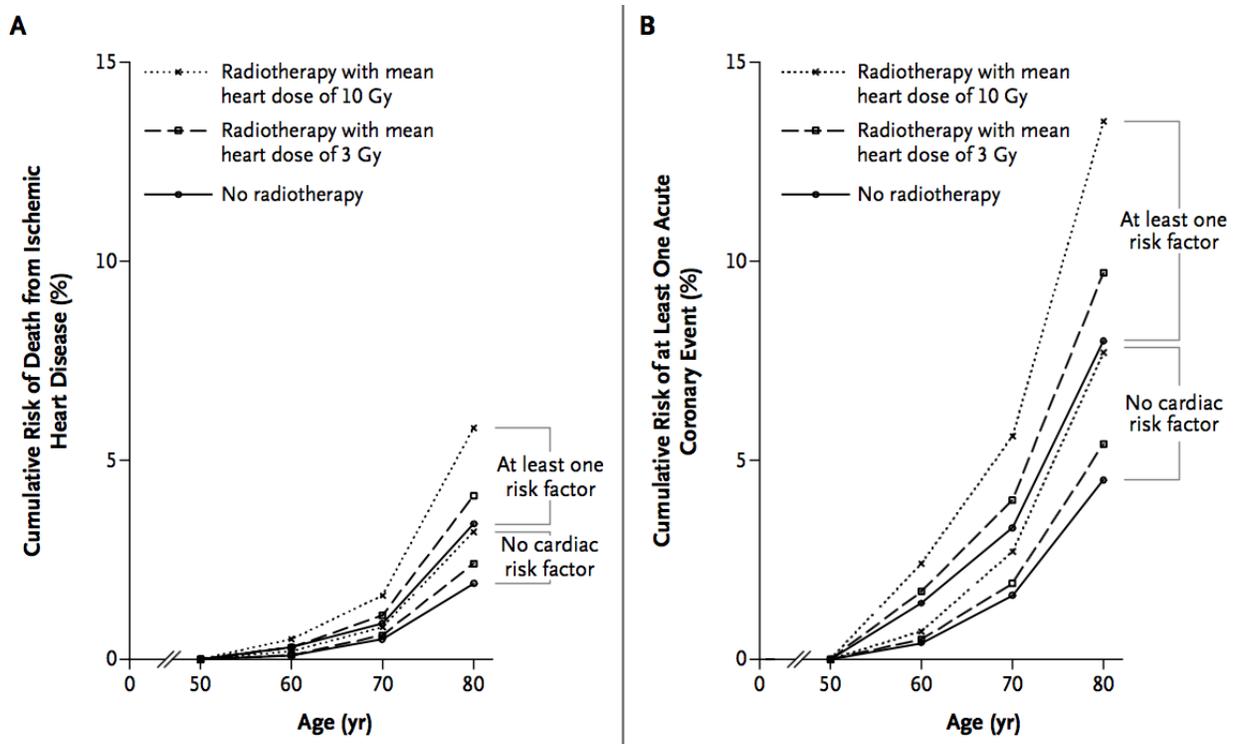
Les FDRCV liés aux patients sont l'âge, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, le surpoids et la dyslipidémie. Une radiosensibilité individuelle pourrait également augmenter le risque de complications cardiaques radio-induites.

L'âge jeune au moment de l'irradiation a été décrit comme facteur de risque indépendant. Après un suivi médian de 18 ans chez plus de 4000 patientes prises en charge entre 1970 et 1986, le ratio d'incidence standardisé d'insuffisance cardiaque était de 6,54 pour les patientes traitées avant 35 ans contre 3,64 entre 35 et 44 ans (53). Dans cette même étude, le tabagisme (non quantifié) avait un effet supra additif sur le risque de développer un infarctus du myocarde.

Une étude de cohorte taïwanaise sur 5828 patientes aux antécédents cardiovasculaires (excepté les syndromes coronariens aigus) suivies pendant 12 ans a retrouvé une augmentation significative de survenue de syndromes coronariens aigus chez les patientes irradiées dans le sein et présentant des antécédents d'hypertension artérielle et de diabète par rapport aux patientes non irradiées (64).

Dans l'étude cas-témoins de Darby (51), les risques de décès par cardiopathie ischémique ou de survenue d'événement coronaire aigu augmente dans les mêmes proportions si la patiente présente ou non au moins un facteur de risque cardiovasculaire au moment de l'irradiation. Ainsi le risque absolu devient considérable en cas d'antécédent cardiovasculaire (figure 14).

Figure 14 - Risque cumulé de décès par cardiopathie ischémique (A) et de survenue d'au moins un évènement coronaire majeur (B). D'après (51).



2.3.1.3.6. Risques liés aux traitements systémiques

- **Chimiothérapie :**

En cas de facteurs de mauvais pronostic, une polychimiothérapie adjuvante (souvent par anthracyclines, cyclophosphamide, taxanes) améliore la survie globale (65,66). Parmi les drogues les plus actives dans le cancer du sein, les anthracyclines ont une toxicité cardiaque propre dose dépendante (67,68). L'analyse rétrospective de 19454 patientes irradiées au Danemark entre 1977 et 2005 retrouve un effet des anthracyclines sur la morbidité cardiaque : l'augmentation du risque de cardiopathies après radiothérapie du sein gauche versus droit (ratio de taux d'incidence=1,11 ; $p=0,005$) est significativement majorée en cas de chimiothérapie par anthracyclines (ratio de taux d'incidence=1,32 ; $p=0,03$) (69). Les taxanes et le cyclophosphamide sont également cardiotoxiques (70).

- **Trastuzumab :**

Les carcinomes mammaire surexprimant HER2 bénéficient de l'ajout du trastuzumab en terme de survie sans récurrence (71), au prix d'une morbidité cardiaque. En effet les myocytes expriment HER2 dont le rôle est cardioprotecteur (72). Une insuffisance cardiaque est décrite chez 1-4% des patientes recevant du trastuzumab (70) et une surveillance de la fonction ventriculaire gauche est nécessaire au cours du traitement.

Après un suivi de 15 mois chez 59 patientes traitées par trastuzumab adjuvant dont 44 ont reçues une radiothérapie mammaire, l'association thérapeutique n'altère pas significativement la FEVG (73).

Après un suivi de 4 ans chez 308 patientes traitées par trastuzumab et radiothérapie locorégionale adjuvante (dont 73,7% d'irradiation de la CMI), les toxicités cardiaques étaient acceptables (74). Des données à plus long terme sont nécessaires pour conclure.

- **Hormonothérapie**

En cas de positivité des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie de 5 ans par anti-aromatases et jusque 10 ans par tamoxifène réduit le risque de récurrence et améliore la survie globale (66,75,76). Le tamoxifène augmente les risques thrombo-emboliques veineux, mais a également un effet hypolipémiant. Les anti-aromatases augmentent le risque cardiovasculaire (77). Une méta analyse de 30000 patientes (78) retrouve un risque cardiovasculaire significativement augmenté en cas de prise d'anti aromatases par rapport au tamoxifène en adjuvant (OR=1,26, p<0,001).

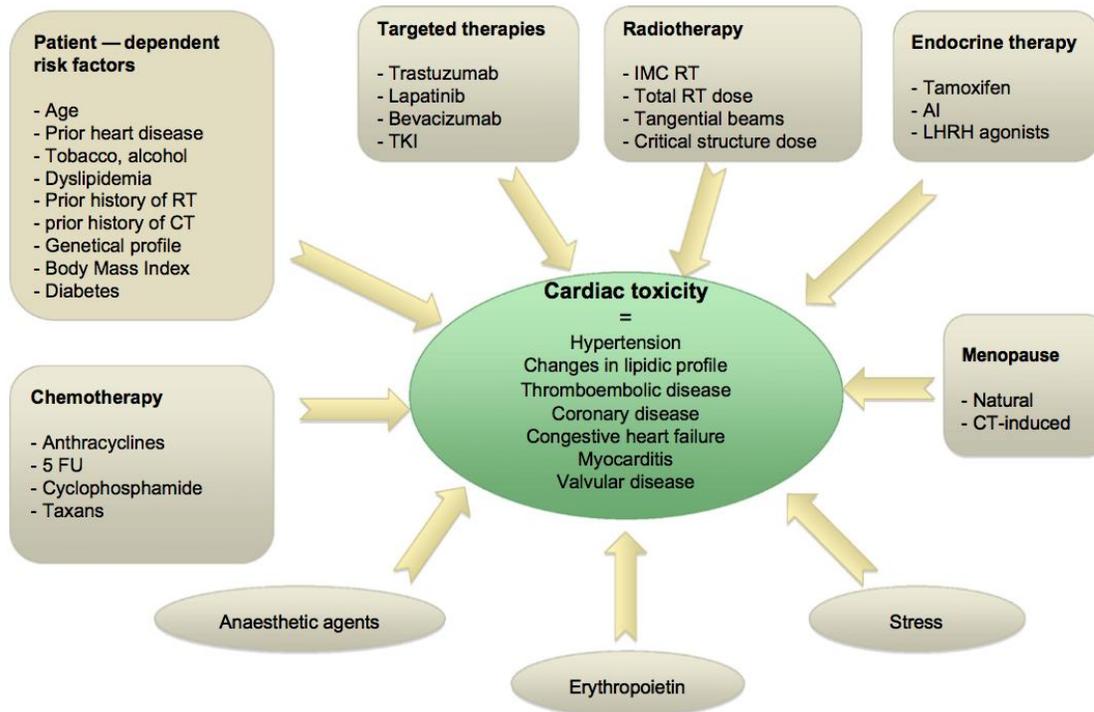
Une étude rétrospective de 31000 patientes (79) ne retrouve pas de risque d'ischémie cardiaque corrélé au traitement anti hormonal adjuvant. En revanche, la survenue d'autres événements cardiaques (arythmie, valvulopathies, péricardite) était majorée en cas de prise d'anti-aromatases par rapport au tamoxifène. Un switch par tamoxifène peut être proposé aux patientes à haut risque (80).

2.3.1.4. Conclusions sur la toxicité cardiaque après radiothérapie locorégionale mammaire

Si la cardiotoxicité des rayonnements ionisants est avérée, les résultats des études en radiothérapie sénologique sont discordants. Les doses reçues par le cœur avec l'amélioration des techniques de radiothérapie sont faibles, mais certaines structures comme l'IVA restent exposées aux fortes doses dans l'irradiation du sein gauche, surtout en cas d'inclusion de la CMI. Les progrès de l'angioplastie coronaire ont contribué à la diminution de la mortalité cardiaque. La morbidité cardiaque dépend du volume irradié, de la dose reçue, de l'anatomie de la patiente, des comorbidités/FDRCV,

et des traitements associés (figure 15). Un contrôle strict des FDRCV est nécessaire. Un suivi cardiologique systématique pourrait être proposé aux patientes à risque.

Figure 15 - Liste de facteurs potentiellement cardiotoxiques auxquels est exposée une patiente irradiée dans le sein. D'après (81).



Concernant la radiothérapie, la meilleure prévention est de diminuer les doses d'irradiations cardiaques. Divers axes d'améliorations existent : l'optimisation dosimétrique (angle des faisceaux, modulation d'intensité, protons...), la sélection des patientes nécessitant une radiothérapie, l'irradiation partielle du sein, la radiothérapie per opératoire, et l'asservissement respiratoire.

2.3.2. Cancers secondaires

Le risque de second cancer, survenant des années voire des décennies après la radiothérapie est une problématique majeure.

D'après la méta analyse de Grantzau portant sur plus de 500 000 patientes (82), le ratio d'incidence standardisé de cancers par organe plus de 15 ans après radiothérapie pour un cancer du sein est estimé à : 1,9 pour le poumon, 2,7 pour l'œsophage, 3,15 pour la thyroïde. Il serait de 6,5 pour les sarcomes à plus de 10 ans. Cette méta analyse, utilisant comme référence la population générale, comporte un biais de suivi puisque les patientes aux antécédents de cancer du sein bénéficient d'une surveillance accrue. De plus, les facteurs de risques connus notamment des cancers du poumon et de l'œsophage n'ont pas été contrôlés. La relation dose/effet n'est pas rapportée.

Ce risque de second cancer est d'autant plus élevé que la patiente est jeune au moment de l'irradiation (83). 2 séries rétrospectives (84,85) ont mis en évidence un risque significatif de développer un cancer du sein controlatéral après irradiation mammaire avant l'âge de 40 à 45 ans, non retrouvé chez les patientes plus âgées. D'autres études n'ont pas montré cette majoration du risque contro-latéral.

Concernant le risque de cancer pulmonaire radio induit chez l'adulte, les études montrent une majoration du risque de second cancer au delà de 15 à 20 Gy (86,87). Cela est concordant avec une méta analyse récente (50) montrant que ce risque n'est plus significatif pour les patientes irradiées dans le sein après les années 1980.

Il a été montré que la RCMI statique par champs tangentiels en radiothérapie mammaire engendre une irradiation inférieure des OAR par rapport à la RTC3D avec filtres physiques (88). Cependant, la RCMI rotationnelle, dont la balistique et le nombre élevé

d'unités moniteurs utilisées expose aux faibles doses un plus grand volume de tissus sains que la méthode classique en RTC3D, pourrait majorer le risque de cancer radio induit (89).

La relation dose/effet des seconds cancers est controversée. Les théories les plus alarmistes (modèle linéaire sans seuil) s'opposent à des modèles plus rassurants (90).

Devant ces controverses, nous colligerons dans notre étude les doses reçues par les différents organes à risques (poumon, sein controlatéral), mais ne discuterons pas de l'impact sur les seconds cancers après radiothérapie. Un recul de plusieurs décennies étant nécessaire pour appréhender ce risque, il semble prudent de préférer la RTC3D chez les patientes très jeunes. L'éviction des facteurs de risques comme le tabac doit être appliquée.

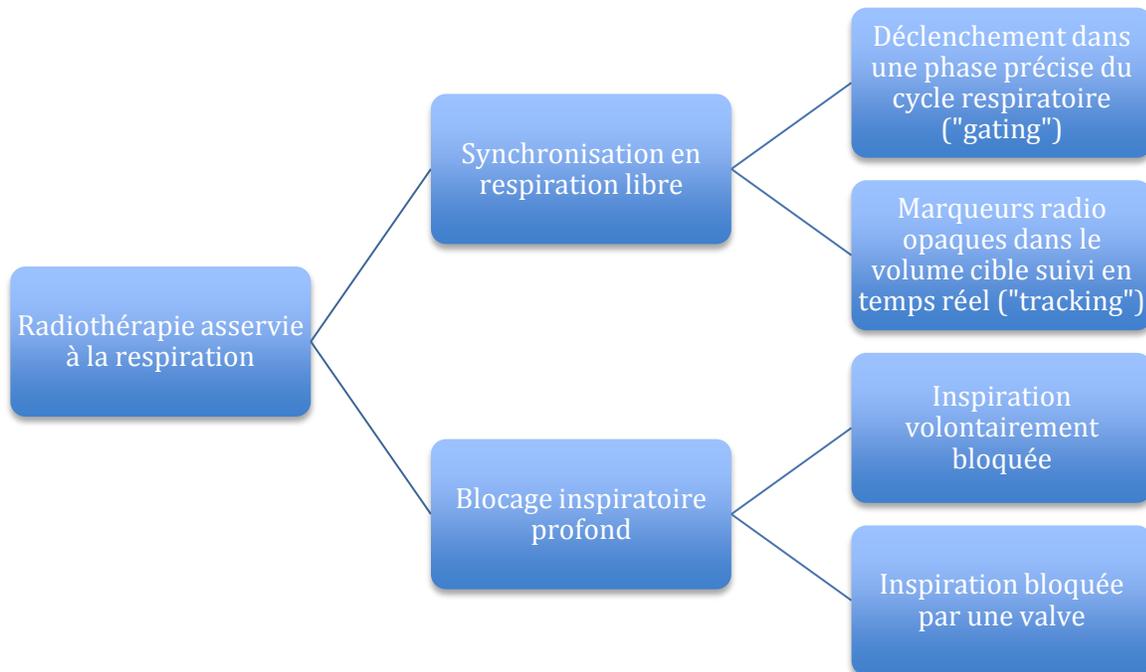
3. Intérêt de l'inspiration profonde en radiothérapie des volumes mammaires et ganglionnaires

3.1. Techniques d'asservissements respiratoires en radiothérapie

La radiothérapie asservie à la respiration regroupe l'ensemble des techniques synchronisant l'irradiation aux mouvements respiratoires. L'intérêt est de minimiser les marges physiques, diminuant ainsi le volume de tissus sain irradié (cœur et poumon dans le cas de la radiothérapie mammaire et des aires ganglionnaires).

Deux approches existent (figure 16) : le traitement synchronisé avec la respiration (« gating » ou « tracking ») et le traitement en blocage inspiratoire profond.

Figure 16 - Organigramme des techniques de radiothérapie asservie à la respiration.



3.2. Irradiation en inspiration profonde bloquée.

Le principe est de délivrer le traitement alors que la patiente a bloqué son inspiration, à une amplitude constante prédéfinie. L'intérêt est de s'affranchir des mouvements respiratoires dans les marges physiques, mais également d'éloigner le cœur des volumes cibles. En effet, l'inspiration entraîne un déplacement inféromédial du cœur (*figure 17*). Une étude sur 10 patientes montre que l'IVA est déviée en inférieur de 11,7mm à 80% de la capacité vitale (inspiration profonde) contre 0,76mm à 20% de la capacité vitale (expiration) (91). L'inspiration profonde bloquée permet une réduction des doses aux OAR (cœur, IVA, poumon) par rapport à l'expiration bloquée (92). Un exemple de comparaison dosimétrique entre respiration libre et inspiration bloquée de 30 irradiations mammaires gauches en IMRT statique (93) est présenté *figures 17 et 18*. Pour assurer la reproductibilité de l'inspiration profonde, plusieurs techniques sont utilisées :

- **Spirométrie :**

La patiente peut respirer dans un spiromètre pour quantifier l'air inspiré. Le blocage en inspiration profonde peut être volontaire (système SDX/DynR® ou imposé à l'aide d'une valve qui bloque la respiration au niveau d'inspiration souhaité (système Active Breathing Control, ABC®). Un feed back visuel par lunettes peut être utilisé. La limite est que la quantification d'air inspiré ne reflète pas forcément la position du thorax selon que la respiration est thoracique ou abdominale. Un capteur optique, par exemple le Real time Position Management (RPM®) peut être ajouté sur l'appendice xyphoïde pour assurer une meilleure reproductibilité de l'inspiration bloquée (*cf « détection des mouvements thoraciques ci dessous*) (94).

- **Détection des mouvements thoraciques:**

Différents systèmes de suivi du cycle respiratoire basés sur les mouvements thoraciques et abdominaux existent. Leurs signaux sont analysés par un logiciel qui peut commander le déclenchement ou l'arrêt de l'irradiation en fonction de la fenêtre prédéfinie correspondant à l'inspiration profonde.

Le système RPM® est constitué d'un cube radio-transparent sur lequel des réflecteurs renvoient une lumière infrarouge à une caméra fixe, dont l'analyse par un logiciel définit le niveau d'inspiration.

Un autre système est la ceinture abdominale Anzai® qui détecte les mouvements respiratoires de l'abdomen. Un feed back visuel peut être utilisé pour aider le patient à appréhender la « fenêtre » d'inspiration profonde.

- **Imagerie surfacique :**

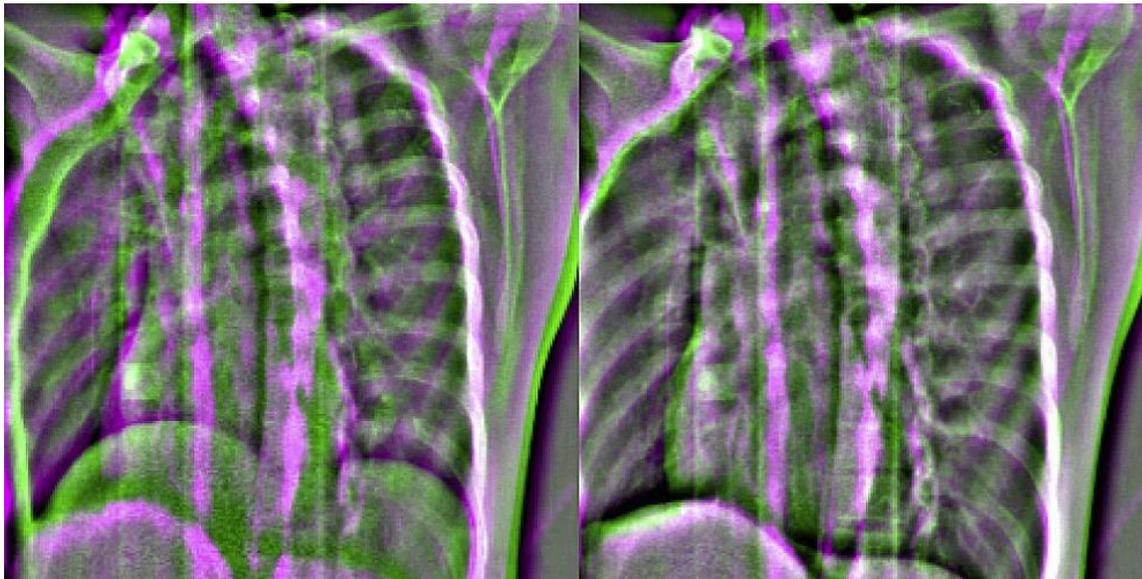
Une autre approche pour monitorer l'inspiration profonde est l'imagerie surfacique. Les systèmes AlignRT® (95) et Catalyst®/Sentinel® (96) ont été testés. Catalyst® est un système de balayage de surface optique couplé à un matériel de re-projection : le système éclaire le thorax par un faisceau de longueur d'onde comprise entre UV et bleu, détecte la lumière réfléchie, et projette les erreurs de posture directement sur la peau du patient et sur un écran. Un code couleur permet de visualiser les erreurs de posture.

Cette dernière technique est utilisée en routine au COL pour la radiothérapie mammaire avec modulation d'intensité.

- **Scopie :**

L'imageur kV du CBCT peut être utilisé en mode « scopie », permettant de monitorer l'inspiration profonde pendant l'irradiation tangentielle en le comparant à la DRR (*image 1*)

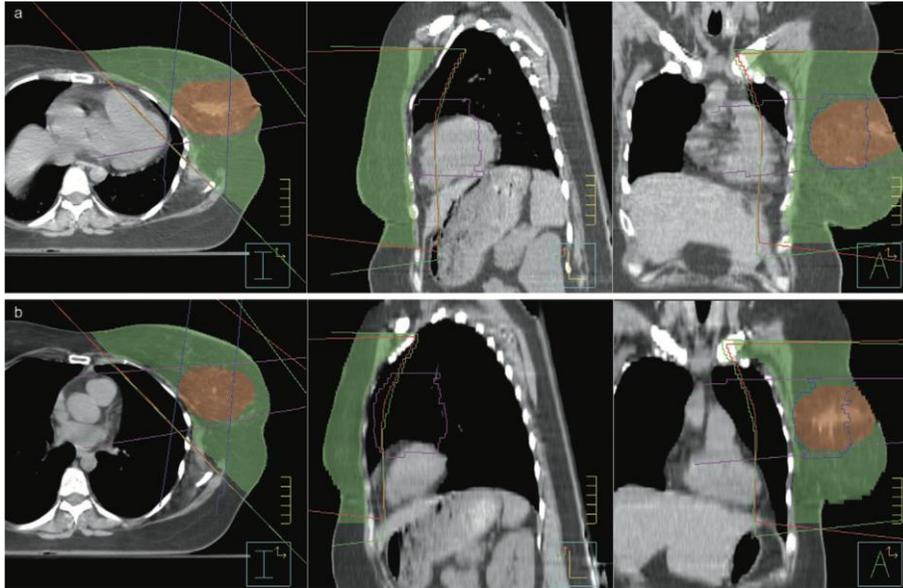
Image 1 - Enregistrement de la scopie par l'imageur kV (en vert) comparé avec la DRR en inspiration profonde (en violet). A gauche en respiration libre, les coupes diaphragmatiques sont éloignées; à droite en inspiration profonde, on observe que les 2 images sont superposées. D'après (97)



- **Marquage à la peau :**

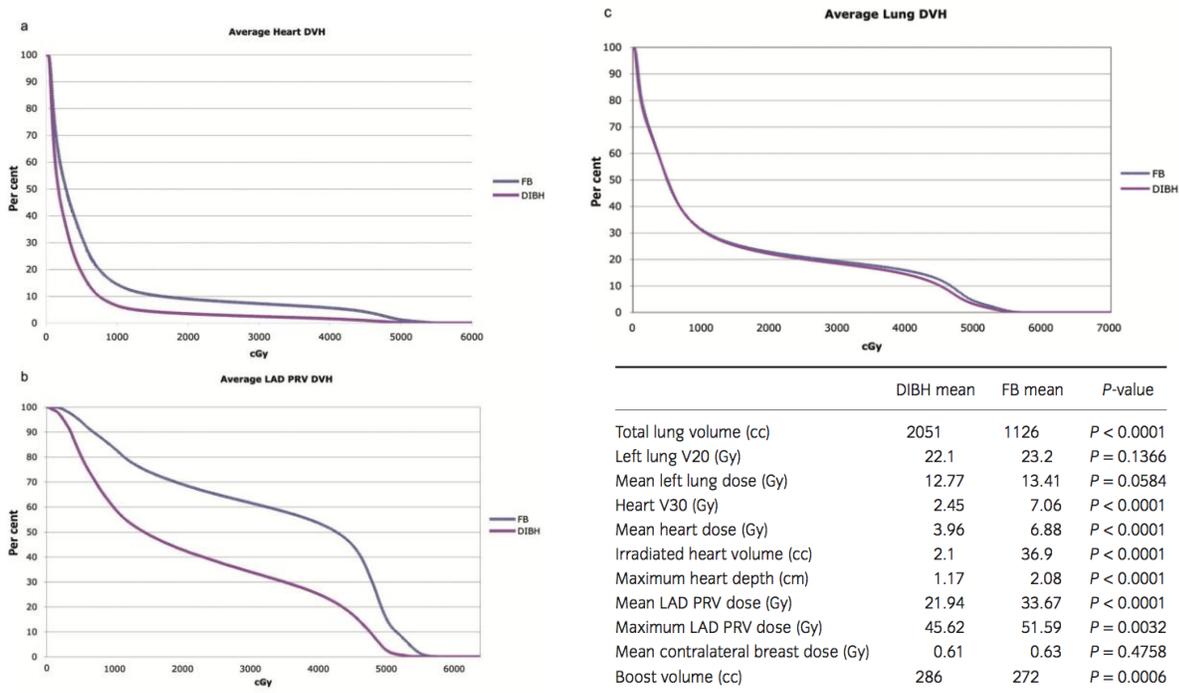
En l'absence d'équipement spécifique, la mesure des distances entre la respiration libre et l'inspiration profonde des marquages à la peau antérieurs et latéraux, avec vérification du champ lumineux de traitement, permet de monitorer l'inspiration profonde (98). Une étude randomisée sur 23 patientes entre le système ABC® et le système de marquage simple à la peau montre une reproductibilité et une épargne des organes à risques comparables (99).

Figure 17 - Coupes axiales, sagittales et coronales d'une patiente traitée en respiration libre (a) et en inspiration profonde (b) en IMRT statique. D'après (93).



En inspiration profonde, les PTV sein (en vert) et du PTV boost (en orange) sont éloignés du cœur déplacé en inféromédial. Les résultats dosimétriques sont présentés dans la figure 22.

Figure 18 - Comparaison des moyennes des DVH de 30 patientes irradiées à gauche. L'étude dosimétrique comparait la respiration libre (courbes bleues) à l'inspiration profonde (courbes mauves). Le système RPM était utilisé. D'après (93)



Les doses au cœur (a) et au PRV IVA (b) (PRV=0,5cm) sont significativement diminuées, en particulier les fortes doses. Les doses au poumon (c) ne sont pas significativement différentes (tableau en bas à droite).

3.3. Résultats de la technique d'inspiration profonde en radiothérapie des volumes mammaires et ganglionnaires gauches

3.3.1. Résultats dosimétriques

- **Sein seul, respiration libre vs inspiration profonde :**

Dans l'irradiation du sein seul, de nombreuses études démontrent un avantage dosimétrique en faveur de l'inspiration profonde (100). Les doses moyennes au cœur sont diminuées de 26 à 75% selon les études.

- **Sein et ganglions, respiration libre vs inspiration profonde :**

Très peu d'études ont comparé (selon diverses techniques) la radiothérapie mammaire et ganglionnaire en inspiration profonde par rapport à la respiration libre en fractionnement classique (*tableau 5*). Les doses moyennes et les V_{20Gy} à V_{30Gy} cardiaques sont significativement plus faibles en inspiration profonde.

Dans l'étude de Hjeltuen en RTC3D (101), la dose à l'IVA est également diminuée. Le poumon gauche est mieux épargné. En revanche, le sein controlatéral reçoit plus de faibles doses. D'autres études ont été réalisées en hypofractionnement et retrouvent les mêmes résultats (102).

Tableau 5 - Etudes comparant respiration libre vs inspiration profonde dans l'irradiation mammaire gauche et ganglionnaire (sus claviculaire, sous claviculaire et CMI) en fractionnement classique (48-52Gy/25f).

Auteur	Technique	n	Cœur Dmoy (Gy) RL vs IP	Cœur autres indices RL vs IP
Remouchamps (103)	RCMI statique (CMI par tangentiels profonds)	9	NR	$V_{30Gy}(\%) = 16,3$ (0,1-25,8) vs $3,1$ (0-10,2) ($p < 0.0004$)
Hjelstuen (101)	RTC3D	17	$6,2$ (2.5-14.4) vs 3.1 (1.8-9.7) ($p < 0,001$)	$V_{25Gy}(\%) = 6.7$ (2.5-14.4) vs 1.2 (0.0-11.5) ($p < 0,001$)
Stranzl (104)	RTC3D (tangentiels profonds sein + CMI seuls)	11	4.0 (1.2-8.5) vs 2.5 (0.7-6.4) ($p = 0,001$)	$V_{20Gy}(\%) = 5.4$ (0.4-13.3) vs 2.4 (0.0-9.3) ($p = 0,01$)

Seuil de significativité : $p < 0,05$.

- **Sein et ganglions, respiration libre vs inspiration profonde en RCMI rotationnelle:**

Le *tableau 6* rapporte les données dosimétriques au cœur, poumons, et sein controlatéral d'une étude en RTC3D (101) et de la seule étude à notre connaissance comparative en RCMI rotationnelle (réalisée en hypofractionnement) (105). Les couvertures des PTV sont comparables ($V_{95\%} > 95\%$). Elles concluent à une diminution des doses cardiaques et à l'IVA en inspiration profonde (doses moyennes et fortes doses). La comparaison entre études est délicate car les prescriptions, les techniques, les optimisations sont différentes.

Tableau 6 - Comparaisons dosimétriques entre respiration libre et inspiration bloquée dans l'irradiation adjuvante mammaire et ganglionnaire gauche.

		Hjelstuen 2012 (101)	Osman 2014 (105)
n		17	13
Technique RT		RTC3D tangentiels (sein+CMI) AP-PA pour ASC	VMAT (2 arcs partiels)
Technique DIBH		RPM	RPM
Volumes traités		Sein + ASC (I, II, III, IV) + CMI PTV=CTV+5mm	Sein + périclaviculaire + CMI PTV=CTV+5mm
Dose(Gy)/fractions(n)		50/25	42,56/16
Cœur	D _{moy} (Gy) RL vs IP	6,2 (3,6) vs 3,1 (1,9) (p<0,001)	VMAT : 5,8 (1,6) vs 4,1 (1,4) (p<0,05)
	Autres RL vs IP	D _{max} (Gy)=47,4 (4,1) vs 33,5 (13,9) (p<0,001) D _{2%} (Gy)=34,1 (14,2) vs 13,1 (11,9) (p<0,001) V _{25Gy} (%)=6.7 (6,8) vs 1.2 (2,8) (p<0,001)	V _{30Gy} (%)=1 (1,2) vs 0,5 (0,9) (p<0,05) V _{20Gy} (%)=3.9 (2,5) vs 2.1 (2,4) (NS) V _{5Gy} (%)=33,6 (16,3) vs 18,7 (11,1) (p<0,05)
IVA	RL vs IP	D _{moy} (Gy)=25 (14,0) vs 10,9 (9,1) (p<0,001) D _{2%} (Gy)=39,2 (14,0) vs 24,1 (16,3) (p=0,001)	NR
Poumon gauche	V _{20Gy} (%) RL vs IP	44,4 (5,0) vs 32,7 (4,8) (p<0,001)	27,9 (11,5) vs 26,5 (8,9) (NS)
	D _{moy} (Gy) RL vs IP	21,7 (2,5) vs 16,4 (2,3) (p<0,001)	14 (3,4) vs 13,3 (3,1) (NS)
Poumon droit	RL vs IP	NR	D _{moy} = 3,4 (1,2) vs 2,6 (0,6) (p<0,05) V _{20Gy} et V _{5Gy} : NS
Sein droit	D _{moy} RL vs IP	2,2 (1,7) vs 2,7 (2) (p=0,012)	2.8 (0,9) vs 2.5 (1,0) (NS)
	V _{2Gy} (%) RL vs IP	22 (16,1) vs 26 (16,4) (p=0,046)	51,3 (24,8) vs 40,7 (28,2) (NS)
	V _{5Gy} (%) RL vs IP	NR	12,9 (7,4) vs 10,3 (6,4) (p<0,05)

RL=Respiration libre ; IP=inspiration profonde ; NR=non renseigné ; NS=non significatif ;
ASC=Axillo-sus-claviculaire

Les écarts types sont notés entre parenthèses. Seuil de significativité : p<0,05

- **Sein et ganglions en inspiration profonde, RCMI rotationnelle versus autres techniques :**

Osman (105) a également comparé l'inspiration profonde en technique VMAT et en RTC3D (données dosimétriques complètes en *annexe 3*) :

La couverture est meilleure en VMAT. Concernant les indices cardiaques, le VMAT fait mieux que la RTC3D sauf pour le V_{2Gy} : les D_{moy} , V_{30Gy} , V_{20Gy} et V_{5Gy} sont plus faibles en VMAT (respectivement 4,1 Gy vs 5Gy ; 0,5% vs 4,9% ; 2,1% vs 7,9% et 18,7% vs 24,3%, $p < 0,05$), mais le V_{2Gy} est plus élevé (68,2% vs 42,3%, $p < 0,05$).

Concernant les indices pulmonaires, le VMAT est moins irradiant que la RTC3D dans le poumon homolatéral (V_{20Gy} , D_{moy} inférieurs) au détriment du poumon controlatéral (V_{5Gy} et D_{moy} plus élevées).

Pour les indices du sein controlatéral, le VMAT est plus irradiant que la RTC3D (augmentation des V_{2Gy} , V_{5Gy} , D_{moy}).

Pham (106) a comparé l'inspiration profonde en technique VMAT par rapport à la RCMI en champs tangentiels (t-RCMI) (données dosimétriques complètes en *annexe 4*) :

La couverture semble meilleure en VMAT (IC=1,17 vs 1,92) mais il n'y a pas eu de comparaison statistique.

Concernant les indices cardiaques : le VMAT délivre moins de fortes doses (V_{20Gy} , V_{25Gy} , V_{30Gy} et V_{40Gy}) mais plus de faibles doses (V_{5Gy}). Il n'y avait pas de différence significative pour la dose moyenne. Pour l'IVA, la D_{max} et la D_{moy} sont diminuées en VMAT.

Les indices pulmonaires montrent une diminution en VMAT du V_{30Gy} pulmonaire homolatéral, au détriment du V_{5Gy} homolatéral (plus élevé) et des indices du poumon controlatéral (D_{moy} , V_{5Gy} , V_{20Gy} plus élevés)

Les indices du sein controlatéral, retrouvent que le VMAT est plus irradiant (V_{5Gy} , D_{moy} plus élevées).

3.3.2. Résultats cliniques :

Les toxicités aiguës sont identiques en respiration libre et en inspiration profonde dans l'irradiation du sein seul (107).

L'inspiration profonde étant une technique récente, il existe peu de données sur le long terme. Ces données sont souvent issues de l'irradiation du sein seul.

Dans l'étude STIC (107), l'analyse des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) ne montrait pas de différence lors des évaluations des 12^e et 24^e mois.

Une étude de phase III sur 57 patientes traitées entre 2006 et 2010 en RTC3D (dont 25% d'irradiation ganglionnaire) randomisées entre inspiration profonde et respiration libre a évalué la perfusion cardiaque par SPECT avant et 6 mois après l'irradiation. La diminution de la perfusion cardiaque est équivalente entre les 2 groupes (108). Zagar (109) ne retrouve pas de diminution de perfusion cardiaque 6 mois après irradiation en inspiration profonde dans une étude sur 20 patientes (dont 35% irradiées dans la CMI gauche).

Des études randomisées avec un suivi long sont nécessaires pour étudier les effets cardiaques radio induits avec ou sans inspiration profonde.

4. Objectifs de l'étude

L'irradiation en inspiration profonde existe depuis de nombreuses années, permettant une meilleure épargne cardiaque. Elle est le plus souvent réalisée dans le traitement du sein seul en RTC3D. Les nouvelles techniques en RCMI rotationnelle, parfois utilisées dans l'irradiation mammaire et ganglionnaire gauche, ont été très peu évaluées. La seule étude comparant respiration libre avec inspiration profonde (105) montre une diminution des doses cardiaques (D_{moy} , fortes et faibles doses), et dans une moindre mesure des D_{moy} pulmonaires et du $V_{5\text{Gy}}$ au sein controlatéral.

L'objectif de notre étude est la comparaison des données dosimétriques cardiaques (cœur, coronaires, VG, valve aortique) en inspiration profonde par rapport à la respiration libre dans l'irradiation mammaire gauche et ganglionnaire en RCMI rotationnelle.

Nous comparerons également les données dosimétriques des autres organes à risque (poumons, sein controlatéral), et des PTV.

MATERIELS ET METHODES

1. Population de l'étude

Réaliser deux scanners dosimétriques en inspiration libre et forcée avant une radiothérapie mammaire aurait nécessité la mise en place d'une étude clinique avec les démarches administratives inhérentes. Dans ces conditions, à partir du registre des patients traités par radiothérapie stéréotaxique (cyberknife) au COL entre 2008 et 2012 de localisations pulmonaires, nous avons recherché des patientes simulées en respiration libre et en inspiration profonde avec un volume d'acquisition compatible avec une planification de radiothérapie mammaire et ganglionnaire gauche. Devant le nombre limité de dossiers incluables, nous avons étendu les recherches aux hommes, en considérant leurs parois thoraciques.

1.1. Sélection des patient(e)s:

- **Critères d'inclusion :**

-2 scanners dosimétriques (respiration libre et inspiration profonde).

-Volumes d'acquisition comprenant la paroi thoracique, avec pour limite craniale le cartilage cricoïde.

- **Critères d'exclusion :**

-Volumes d'acquisition insuffisants.

2. Planification de la radiothérapie

2.1. Acquisition des images.

Elle a été réalisée au moyen d'un scanner Aquilon LBTM (Toshiba), non injecté, en position de traitement avec des coupes de 1 mm selon le protocole en radiothérapie stéréotaxique du service de radiothérapie du Centre Oscar Lambret. Les patient(e)s ont été installé(e)s en décubitus dorsal, les deux bras le long du corps ou au dessus de la tête sur un plan non incliné. Les images ont été transférées vers le logiciel Ray Station pour la délimitation des volumes d'intérêt et la planification dosimétrique.

2.2. Délimitation des volumes anatomiques d'intérêt.

- **Volumes cibles anatomo-cliniques (CTV):**

Les Volumes cibles anatomo-cliniques ont été délimités à partir des recommandations de l'ESTRO 2015, *annexe 5* (110). Les CTV ganglionnaires correspondaient aux aires 2, 3, 4 et la chaîne mammaire interne. Pour les 5 seins, un volume de boost était délimité dans le quadrant supéro externe par expansion de 1 à 2 cm autour d'un point.

- **Volumes cibles prévisionnels (PTV) :**

Les PTV étaient construits par expansion volumétrique de 0.5cm (suivi d'une rétraction de 3mm de la peau pour ne pas optimiser en zone de non-équilibre électronique) à l'ensemble des volumes cités ci-dessus.

- **Organes à risques**

Les OAR délimités étaient : cœur et ses structures, glande thyroïde, œsophage, moelle épinière, poumons gauche et droit, sein controlatéral, selon les recommandations SFRO (111). Les structures cardiaques délimitées étaient les artères coronaires (le tronc

commun coronaire gauche, l'IVA, l'artère circonflexe, l'artère coronaire droite), le ventricule gauche, la valve aortique. Les autres sous structures cardiaques et la segmentation coronaire n'étaient pas identifiables sur nos scanners non injectés. L'atlas utilisé était celui publié par Feng, *annexe 6* (112).

Cependant, devant la variabilité inter observateur de leur délinéation (de 1 à 4 mm pour le tronc commun coronaire gauche et l'IVA d'après l'étude de Wennstig (113)), la région de l'IVA (R-IVA) a été également délinéée selon l'article de Lee (114), *annexe 7*.

Un exemple de contourage d'une des patiente de notre étude est en *annexe 8*.

Nous n'avons pas réalisé de PRV cardiaque ni coronaires car il s'inclurait dans le volume pulmonaire (densité faible avec résultats non interprétables). Pour tenir compte des déplacements (erreurs systématiques liées au remplacement, erreurs aléatoires liées à la respiration, aux battements cardiaques), il faudrait tester la robustesse du plan en déplaçant le cœur dans chaque direction, ce qui n'est pas réalisable en pratique.

2.3. Prescription et dosimétrie

La dose prescrite aux PTV sein, paroi thoracique, ganglionnaires était de 50Gy en 25 fractions de 2 Gy étalée sur 5 semaines (1 fraction par jour et 5 fractions par semaine). La dose prescrite au PTV lit tumoral était de 60 Gy en 25 fractions de 2,4 Gy selon la technique du boost intégré, étalé sur 5 semaines. La dose reçue par 50% du volume ($D_{50\%}$) devait être égale à la dose prescrite.

- **Objectifs de couverture :**

95% des volumes cibles devait recevoir au moins 95% de la dose prescrite (47,5Gy pour les PTV sein, paroi, et ganglionnaires ; 57 Gy pour le PTV lit tumoral).

- **Objectifs d'homogénéité de dose :**

98% du volume devait recevoir au moins 90% de la dose prescrite (45Gy pour les PTV sein, paroi, et ganglionnaires ; 54 Gy pour le PTV lit tumoral). 2% du volume devait recevoir moins de 107% de la dose prescrite (53,5Gy pour les PTV sein, paroi, et ganglionnaires ; 64,2 Gy pour le PTV lit tumoral). En raison du boost intégré, le PTV sein était amputé du (boost+2cm) pour les objectifs d'homogénéité de dose.

- **Contraintes aux OAR :**

Les contraintes de doses appliquées aux organes à risque ont été celles du protocole validé pour un fractionnement classique dans le service de radiothérapie du Centre Oscar Lambret (*annexe 2*). Il n'y a pas eu d'optimisation sur les sous structures cardiaques.

- **Calcul dosimétrique :**

La distribution de dose était calculée par planification inverse en RCMI rotationnelle par tomothérapie (photons d'énergie 6 MégaVolts (MV)). La dosimétrie était réalisée à l'aide du logiciel Ray station, en optimisation multicritères, avec l'algorithme « collapsed cone ». Elle était effectuée par le même physicien pour l'ensemble des plans de traitement. La priorité était donnée à la couverture, puis aux contraintes cardiaques, puis aux contraintes des autres OAR. Le temps de traitement estimé était limité, inférieur à 400 secondes.

3. Choix des indices de comparaison

- **PTV** : nous avons recueilli les indices habituellement retenus par l'ICRU 83.
 - $D_{95\%}$ (correspond à la dose reçue par 95% du volume).
 - $D_{98\%}$ (correspond à la dose minimale délivrée dans 98% du PTV. Cet indice rapporte les « points froids »).
 - $D_{2\%}$ (correspond à la dose maximale délivrée dans 2% du PTV. Il rapporte les « points chauds ». C'est un indice plus fiable que la D_{max} , pour laquelle existent plus d'incertitudes).
 - Index d'homogénéité : HI (Homogeneity Index) = $(D_{2\%} - D_{98\%}) / D_{50\%}$.
 - Index de couverture : $CO = D_{95\%} / D_{98\%}$
- **OAR** : nous avons recueilli les indices habituellement retrouvés dans la littérature.
 - Cœur : D_{moy} ; $D_{2\%}$ (correspond à la dose maximum délivrée dans 2% du cœur) ; V_{30Gy} , V_{25Gy} , V_{5Gy} : volumes recevant au minimum 30 Gy, 25 Gy, et 5 Gy respectivement.
 - Coronaires (tronc commun gauche, IVA, circonflexe, coronaire droite, région IVA) : D_{moy} et $D_{2\%}$
 - Poumon homolatéral : D_{moy} , V_{30Gy} , V_{20Gy} , V_{5Gy} .
 - Poumon controlatéral : V_{30Gy} , V_{20Gy} , V_{5Gy} .
 - Sein controlatéral : D_{moy} , V_{5Gy} , $D_{2\%}$
 - Moelle : D_{max}
 - Valve aortique : le volume étant très faible, nous avons recueilli la D_{moy} .

4. Analyse statistique des paramètres dosimétriques

Les caractéristiques dosimétriques et de volumes ont été décrites par leurs médianes, valeurs extrêmes, moyennes et écart-types.

Les caractéristiques dosimétriques ont été comparées entre inspiration profonde (IP) et respiration libre (RL) dans la population totale (9 patients) puis selon les volumes planifiés (population « sein + aires ganglionnaires » (4 patientes) et population « paroi thoracique + aires ganglionnaires » (5 patients)).

La comparaison des données a été réalisée à l'aide du test des rangs signés de Wilcoxon Mann-Whitney pour données appariées. Le seuil de significativité était fixé à $p < 0.05$. Le logiciel utilisé était Stata v13.1 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

RESULTATS

1. Population

5 patientes (sein + aires ganglionnaires) et 5 patients (paroi thoracique + aires ganglionnaires) ont été inclus. Ils ont été simulés entre 2008 et 2012, pour irradiation stéréotaxique de métastases ou primitifs pulmonaires. Une erreur d'exportation pour les données d'une patiente a réduit notre population à 4 seins et 5 parois thoraciques.

2. Volumes cibles

2.1. Comparaison des volumes des PTV

Les moyennes des volumes des PTV des 9 patient(e)s ont été comparées entre inspiration profonde (IP) et respiration libre (RL). Il n'y avait pas de différence significative, suggérant une bonne reproductibilité des volumes délinés (*annexe 9*).

2.2. Comparaison des indices dosimétriques des PTV

Les résultats des indices dosimétriques des PTV sont détaillés en *annexes 10 à 12*. Les HDV sont rapportés en *annexe 13*.

- **Population totale :**

Les indices dosimétriques des PTV « aires ganglionnaires » ont été étudiés pour l'ensemble de la population.

-La couverture des PTV « aires ganglionnaires » (caractérisée par la $D_{95\%}$) était proche de 47,5 Gy (95% de la dose prescrite).

-Les $D_{50\%}$ étaient proches de la dose prescrite (entre 49,7 Gy pour les PTV CMI en RL et en IP, et 50,6 Gy pour les PTV sus claviculaire en RL).

-Les « points chauds » ($D_{2\%}$) et « points froids » ($D_{98\%}$) respectaient les critères ICRU 83 (respectivement $<107\%$ et $>90\%$ des doses prescrites).

-Les indices d'homogénéité (HI) et de couverture (CO) étaient bons (ils tendaient respectivement vers 0 et 1).

-La comparaison statistique entre RL et IP retrouvait des indices de couvertures comparables, à l'exception des PTV sous claviculaire pour lequel la $D_{95\%}$ était significativement plus élevée en IP. L'homogénéité de dose (caractérisée par la $D_{2\%}$ et la $V_{107\%}$) était comparable. L'index d'homogénéité (HI) était significativement plus élevé en RL.

- **Population « sein + aires ganglionnaires » (annexe 11) :**

Nb : concernant le volume PTV sein, en raison du boost intégré, les indices ont été calculés pour l'ensemble du volume et pour le volume « PTV sein - boost » pour apprécier les indices d'homogénéité ($D_{2\%}$, $D_{107\%}$ et HI).

-La couverture était respectée pour les PTV mammaires.

-Les $D_{50\%}$ étaient proches de la dose prescrite (entre 49,7 Gy pour les PTV CMI en RL, et 50,6 Gy pour les PTV sus claviculaire en RL ; 61 Gy pour les PTV boost en RL et en IP).

-Les $D_{2\%}$ et $D_{98\%}$ respectaient les critères ICRU 83 (respectivement $<107\%$ et $>90\%$ des doses prescrites, à l'exception de la $D_{98\%}$ des PTV CMI en IP qui était légèrement inférieur à 90% (44,9 Gy ; 99,7%).

-Les HI et CO étaient bons (ils tendaient respectivement vers 0 et 1).

-La comparaison statistique RL vs IP pour chacun des indices ne retrouvait pas de différence significative.

- **Population « paroi thoracique + aires ganglionnaires » (annexe 12) :**

-La couverture était respectée pour les PTV paroi thoracique.

-Les $D_{50\%}$ étaient proches de la dose prescrite (entre 47,7 pour le PTV paroi en RL et 50,6 Gy pour le PTV sus claviculaire en RL).

-Les $D_{2\%}$ et $D_{98\%}$ respectaient les critères ICRU 83 (respectivement $<107\%$ et $>90\%$ des doses prescrites).

-Les HI et CO étaient bons (ils tendent respectivement vers 0 et 1).

-La comparaison statistique RL vs IP ne retrouvait pas de différence significative, à l'exception des PTV sous claviculaire pour lesquels la $D_{95\%}$, la $D_{98\%}$ et le CO étaient significativement plus élevées, et le HI significativement diminué en IP.

3. Organes à risque

3.1. Comparaison des volumes des OAR

Les moyennes des volumes des OAR ont été comparées entre inspiration profonde (IP) et respiration libre (RL) pour l'ensemble des 9 patient(e)s (*annexe 14*) :

Les seuls volumes différant significativement étaient le cœur ($738,2 \pm 124,9 \text{ cm}^3$ en RL vs $687,9 \pm 105,1 \text{ cm}^3$ en IP, $p=0,021$), et les poumons. Le volume pulmonaire homolatéral passait de $1252,2 \pm 517,1 \text{ cm}^3$ en RL à $1949,5 \pm 897,5 \text{ cm}^3$ en IP, $p=0,008$. Le volume pulmonaire controlatéral passait de $1386,9 \pm 240 \text{ cm}^3$ en RL à $2059,1 \pm 622 \text{ cm}^3$ en IP, $p=0,008$).

3.2. Comparaison des indices dosimétriques des OAR

3.2.1. Coeur

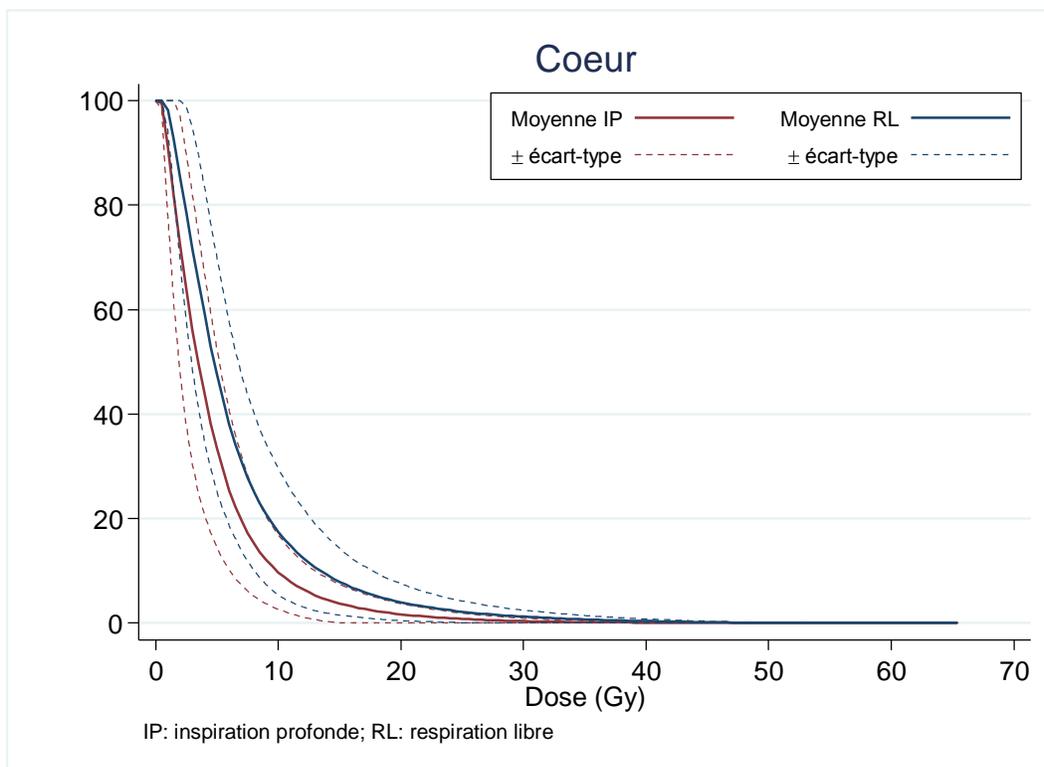
- **Population totale** (*tableau 7*) :

Les D_{moy} , $D_{2\%}$, $V_{25\text{Gy}}$, $V_{30\text{Gy}}$ cardiaques étaient significativement diminués en IP. Le résultat était à la limite de la significativité pour le $V_{5\text{Gy}}$. Les HDV du cœur (*figure 19*) permettent de visualiser la meilleure épargne cardiaque en IP.

Tableau 7 - Comparaison des moyennes des indices cardiaques, IP vs RL, dans la population totale

Indices cardiaques	IP (N=9)	RL (N=9)	p
D_{moy} (Gy) (écart-type)	4.8 (2)	6.6 (2.5)	0.008
D_{2%} (Gy) (écart-type)	16.8 (7.6)	23.3 (8.7)	0.008
V_{25Gy} (%) (écart-type)	0.8 (1.1)	2.1 (2.1)	0.008
V_{30Gy} (%) (écart-type)	0.4 (0.6)	1.2 (1.2)	0.009
V_{5Gy} (%) (écart-type)	33.5 (19)	47.6 (22.3)	0.051

Figure 19 - HDV des moyennes des doses cardiaques en RL (en bleu) et en IP (en rouge) dans la population totale.



- **Population « sein + aires ganglionnaires »** (*annexe 16*) :

Les différences n'étaient pas significatives. On observait cependant une tendance à la diminution des indices dosimétriques cardiaques en IP.

- **Population « paroi thoracique + aires ganglionnaires »** (*tableau 8*) :

Les D_{moy} , $D_{2\%}$, V_{25Gy} cardiaques étaient significativement plus faibles en IP. On observait une tendance à la diminution des V_{30Gy} et V_{5Gy} en IP.

Tableau 8 - Comparaison des moyennes des indices cardiaques, IP vs RL, dans la population « paroi thoracique + aires ganglionnaires »

Indices cardiaques	IP (N=5)	RL (N=5)	p
D_{moy} (Gy) (écart-type)	4 (2.1)	5.4 (2.1)	0.043
$D_{2\%}$ (Gy) (écart-type)	12.7 (6.7)	19.2 (7.4)	0.043
$V_{25(Gy)}$ (%) (écart-type)	0.3 (0.6)	1.1 (1.3)	0.043
V_{30Gy} (%) (écart-type)	0.1 (0.3)	0.6 (0.8)	0.057
V_{5Gy} (%) (écart-type)	27 (23)	39.3 (21.3)	0.08

3.2.2. Ventricule gauche

Seule la D_{moy} était significativement diminuée en IP dans la population « paroi + aires ganglionnaires » (2,6Gy+/-1,4 Gy vs 3,7+/-1,6 Gy, p=0,043). Les autres indices du VG n'étaient pas significativement différents, mais on observait une tendance à la diminution des D_{moy} et des $D_{2\%}$ en IP (*annexe 15 à 17*).

3.2.3. Artères coronaires

- **Population totale** (*tableau 9*) :

Les D_{moy} des artères coronaires droites et de l'IVA étaient significativement diminuées en IP. Le résultat était à la limite de la significativité pour la diminution en IP de la $D_{2\%}$ de l'IVA.

Les D_{moy} et $D_{2\%}$ de la région de l'IVA étaient significativement diminuées en IP.

Les HDV réalisés pour chaque coronaire et la région de l'IVA illustrent l'avantage dosimétrique de l'IP par rapport à la RL (*annexe 18*).

Tableau 9 - Comparaison des moyennes des indices coronaires, IP vs RL, dans la population totale

Indices coronaires		IP (N=9)		RL (N=9)		p
coronaire commune g	D_{moy} (Gy) (écart-type)	7.2	(2.8)	9.7	(3.6)	0.07
	$D_{2\%}$ (Gy) (écart-type)	9.0	(2.8)	11.8	(3.8)	0.09
coronaire d	D_{moy} (Gy) (écart-type)	6	(3.3)	8.9	(5.7)	0.028
	$D_{2\%}$ (Gy) (écart-type)	8.7	(4.6)	13.3	(8.9)	0.07
circonflexe	D_{moy} (Gy) (écart-type)	4.3	(1.8)	5.0	(1.7)	0.14
	$D_{2\%}$ (Gy) (écart-type)	6.6	(2.2)	8.3	(2.5)	0.09
IVA	D_{moy} (Gy) (écart-type)	9.6	(5.5)	14.6	(5.6)	0.021
	$D_{2\%}$ (Gy) (écart-type)	16.6	(10.4)	23.8	(8.3)	0.051
Région IVA	D_{moy} (Gy) (écart-type)	9.3	(4.8)	13.9	(5.1)	0.021
	$D_{2\%}$ (Gy) (écart-type)	17.4	(10.7)	24.6	(8.1)	0.028

- **Population « sein + aires ganglionnaires »** (*annexe 16*) :

Les différences n'étaient pas significatives mais on observait une tendance à la diminution des indices coronaires en IP.

- **Population « paroi thoracique + aires ganglionnaires »** (*annexe 17*):

La D_{moy} de l'IVA était significativement diminuée en IP. On observait une tendance à la diminution (non significative) des indices coronaires en IP.

3.2.4. Valve aortique

La D_{moy} de la valve aortique était significativement diminuée en IP ($p=0.028$) dans la population totale (*tableau 10*), illustrée par l'HDV (*annexe 19*). Cette différence n'était pas significative dans les sous populations.

Tableau 10 - Comparaison des moyennes des indices de la valve aortique, IP vs RL

Indices Valve aortique	IP	RL	p
Population totale D_{moy} (écart-type)	N=9 4.8 (2.5)	N=9 7 (4.6)	0.028
Population « sein + aires ganglionnaires » D_{moy} (écart-type)	N=4 6.7 (1.8)	N=4 10 (5.6)	0.14
Population « paroi + aires ganglionnaires » D_{moy} (écart-type)	N=5 3.3 (1.9)	N=5 4.6 (2)	0.08

3.2.5. Poumons

Les résultats sont détaillés en *annexes 15 à 17*.

La seule différence significative concernait le $V_{30\text{Gy}}$ du poumon gauche de la population « paroi thoracique + aires ganglionnaires », qui était significativement diminué en IP ($p=0,043$).

La plupart des indices pulmonaires montraient une tendance non significative à la diminution en IP dans la population totale, illustrée par les HDV (*annexe 20*).

3.2.6. Autres OAR (moelle, sein droit)

Dans la population « paroi + aires ganglionnaires », la D_{max} à la moelle était significativement plus élevée en IP (24,8+/-1,1 Gy vs 23,3+/-2,2 Gy ($p=0.043$)). Les autres indices ne montraient pas de différences significatives (*annexes 15 à 17*).

Nous n'avons pas réalisé de comparaison statistique pour les autres OAR (œsophage, thyroïde), qui respectaient en tout les cas les contraintes recommandées.

DISCUSSION

Notre étude dosimétrique a comparé chez 9 patient(e)s l'inspiration profonde à la respiration libre dans l'irradiation adjuvante mammaire et ganglionnaire gauche en RCMI rotationnelle. Les dosimétries n'ont pas été comparées à la technique en RTC3D.

L'inspiration profonde permet une diminution des doses reçues par le cœur et ses sous structures, bien qu'elle ne soit pas toujours significative. Le manque de puissance de notre étude ne nous permet pas de conclure dans les sous populations « sein + aires ganglionnaires » et « paroi + aires ganglionnaires » et nous discuterons essentiellement les résultats de la population totale.

Aucun avantage dosimétrique significatif aux autres OAR (poumons, sein controlatéral, moelle) n'est observé dans la population totale.

- **Volumes cibles**

Les plans de traitement sont comparables pour les volumes cibles, avec une couverture et une homogénéité de dose acceptables des PTV (bien qu'il existe une différence de faible amplitude mais significative pour le PTV sous claviculaire), permettant une comparaison des données dosimétriques aux OAR.

Les PTV « aires ganglionnaires » ne peuvent pas respecter les objectifs de couverture car comprennent du poumon dans leurs volumes, et optimiser la dose dans l'air pourrait conduire à un sur dosage en raison de la zone de non équilibre électronique à l'interface tissus-air.

Afin d'obtenir une meilleure couverture des PTV, une modulation plus importante de l'intensité du faisceau serait nécessaire mais se ferait au détriment du temps de

traitement qui serait plus important (et donc augmenterait le risque de mouvements des patientes pendant les séances).

- **Modification des volumes pulmonaires et cardiaques à l'inspiration :**

L'inspiration profonde est objectivée par une augmentation significative des volumes pulmonaires par rapport à la respiration libre.

Le volume cardiaque est diminué en inspiration profonde bloquée, comme dans l'étude de Hjelstuen. Sur le plan physiopathologique, cette diminution est expliquée par le caractère prolongé de l'inspiration profonde bloquée lors de l'acquisition scannographique. En effet lors de la phase inspiratoire, la pression dans les alvéoles pulmonaires, augmentant la pression précapillaire, entraîne de manière transitoire une augmentation des volumes cardiaques droits et une diminution des volumes cardiaques gauches ; l'inspiration bloquée prolongée entraîne ensuite une diminution du retour veineux au niveau des cavités droites, expliquant la diminution du volume cardiaque global.

- **Impact clinique potentiel de nos résultats :**

- **Cœur :**

La D_{moy} cardiaque est réduite significativement de près de 2 Gy en inspiration profonde, la ramenant sous les 5Gy. Cette réduction a un impact clinique potentiel en terme de réduction de la morbi-mortalité cardiaque. En effet, il a été démontré une augmentation linéaire sans seuil des risques relatifs de mortalité cardiaque en relation avec la D_{moy} cardiaque reçue (de 4% par Gy,) et de coronaropathie (de 7,4% par Gy, (51)). La dose cardiaque en IP dans notre étude ($D_{\text{moy}}=4,79$ Gy) se rapproche des doses observées

habituellement dans l'irradiation du sein seul en respiration libre en radiothérapie moderne (4,2 Gy, (43)). Cette diminution pourrait permettre d'éviter l'augmentation significative du risque d'insuffisance cardiaque congestive retrouvée chez les patientes irradiées au niveau de la CMI après 1979 (HR=2,66, IC95%=1,27-5,61) et de valvulopathies (HR=3,17, IC95%=1,90-5,29), par rapport à celles non irradiées dans la CMI (53).

On observe une diminution significative des fortes doses (la $D_{2\%}$ est réduite de 6,55 Gy ; les V_{25Gy} et V_{30Gy} sont divisées par 3). Cette diminution est moindre sur les faibles doses (V_{5Gy} divisée par 1,4 ; à la limite de la significativité).

- **Coronaires :**

La diminution significative observée des doses à l'IVA (par exemple 5Gy de moins en dose moyenne à l'IVA ; $D_{2\%}$ diminuée de 7 Gy pour la région de l'IVA) a un impact clinique potentiel étant donné les risques de coronaropathies liées aux fortes doses, principalement de l'IVA (30,32).

- **Valve aortique :**

Les doses moyennes à la valve aortique sont significativement diminuées en IP de l'ordre de 2 Gy. L'impact potentiel sur la réduction de valvulopathies radio induites est difficile à évaluer et nécessiterait un suivi à long terme. Cependant, il a été montré une augmentation significative des valvulopathies en cas de traitement gauche vs droit (49), et en cas d'irradiation de la CMI (53).

- **Ventricule gauche**

La tendance observée à la diminution des doses moyennes et des fortes doses au VG n'est pas significative. Cela peut être expliqué par la faible puissance de notre étude et la mauvaise reproductibilité de leur délinéation entre RL et IP sur nos scanners non

injectés, pouvant masquer une différence probable en faveur d'une diminution des fortes doses délivrées en IP. Si cette tendance était confirmée, elle pourrait être bénéfique en diminuant le défaut de perfusion myocardique (corrélé au volume ventriculaire gauche recevant des fortes doses) rapporté dans la littérature (58,59). Des données à long terme sont également nécessaires pour en évaluer le retentissement clinique.

- **Poumons**

La seule différence significative est retrouvée dans la population « paroi + aires ganglionnaires, avec un V_{30Gy} pulmonaire gauche faiblement diminué en IP. Ce seul résultat ne permet pas de conclure sur un éventuel avantage d'épargne pulmonaire en IP retrouvés dans des études en RTC3D (115).

Les contraintes dosimétriques pulmonaires recommandées sont respectées. Les V_{20Gy} au poumon gauche sont $<25\%$ et au poumon controlatéral $<0,5\%$. Nous n'avons pas calculé le V_{20} pulmonaire total mais il respecte probablement les critères SFRO ($V_{20Gy}<22\%$). Le V_{5Gy} est relativement élevé ($>60\%$ pour le poumon gauche et $>30\%$ pour le poumon droit), caractéristique de la RCMI rotationnelle qui délivre plus de faibles doses que la RTC3D. La toxicité potentielle pulmonaire de notre étude semble acceptable.

- **Sein droit**

Dans notre étude, l'inspiration profonde n'apporte pas de bénéfice en terme d'épargne du sein controlatéral, contrairement à certaines études en RCMI statique (103). Les contraintes recommandés par la SFRO sont largement respectées dans les 2 cas ($V_{5Gy}<15\%$).

- **Comparaison avec la littérature :**

Le *tableau 11* compare nos résultats avec l'étude de Pham (106) qui a rapporté des résultats en IP et en RL selon une technique VMAT en fractionnement classique, sans boost, et en incluant l'aire axillaire I. Cette étude n'a pas rapporté de comparaison statistique entre RL et IP. Les patientes étaient sélectionnées (ne respectant pas les contraintes en RL).

Nous n'avons pas retrouvé d'étude effectuant la comparaison statistique entre la RCMI rotationnelle en RL vs IP dans l'irradiation locorégionale mammaire gauche en fractionnement classique.

Tableau 11 - Comparaison des données dosimétriques (RL vs IP) avec la littérature.

		Notre étude (RL vs IP)	Pham (106) (RL vs IP)
n		9	15
Technique		Tomothérapie	VMAT
Cœur	D _{moy} (Gy)	6,6 (2,5) vs 4,8 (1,9) ; (p=0,008)	8,1 (2,0) vs 5,7 (1,4)
	V _{30Gy} (%)	1,2 (1,2) vs 0,4 (0,6) ; (p=0,009)	3,7 (3,2) vs 1 (1,1)
	V _{25Gy} (%)	2,2 (2,1) vs 0,8 (1,1) ; (p=0,008)	5,9 (4,1) vs 1,9 (1,8)
	V _{5Gy} (%)	47,6 (22,3) vs 33,5 (18,9) ; (p=0,051)	50,4 (13,5) vs 35,8 (14,6)
IVA	D _{moy} (Gy)	14,6 (5,6) vs 9,6 (5,5) ; (p=0,021)	24,7 (6,5) vs 17,4 (5,8)
	Autre	D _{2%} (Gy)=23,8 (8,3) vs 16,7 (10,4) (p=0,051)	D _{max} (Gy)= 40,9 (6,0) vs 33,3 (8,9)
Poumon gauche	V _{20Gy} (%)	24,8 (2,9) vs 23,2 (3,7) ; (p=0,21)	35,3 (3,4) vs 34,4 (3,3)
	D _{moy} (Gy)	12,9 (1,5) vs 12, 1 (2,0) ; (p=0,14)	18,2 (1,1) vs 18,2 (0,9)
Poumon droit	D _{moy} (Gy)	4,7 (1,4) vs 4 (1,2) ; (p=0,14)	6 (1,1) vs 4,7 (0,7)
	V _{5Gy} (%)	39,6 (18,6) vs 31,6 (13,2) ; (p=0,14)	50,7 (11,4) vs 37,1 (8,7)
Sein droit	D _{moy} (Gy)	3,4 (0,5) vs 3,2 (0,7) ; (p=0,17)	5,1 (1,0) vs 5 (1,0)
	V _{5Gy} (%)	10,7 (6,8) vs 8,4 (6,3) ; (p=0,26)	35,1 (13,2) vs 35,6 (11,9)

Les écarts types sont notés entre parenthèses. Seuil de significativité : p<0,05.

Les résultats vont dans le même sens d'épargne cardiaque et de l'IVA en IP (malgré l'absence de comparaison statistique dans l'étude de Pham). Les résultats de notre étude semblent meilleurs en terme d'épargne des OAR (cœur, poumons, sein controlatéral) en RL et en IP.

Cependant, les dosimétries ont été réalisées par des équipes différentes avec des critères d'optimisation propres et des techniques différentes, rendant la comparaison difficile.

Osman (105), qui a comparé des dosimétries RL vs IP des mêmes volumes cibles que notre étude en RCMI rotationnelle, mais en hypofractionnement (ne permettant pas de comparaison directe) (tableau 6), a retrouvé comme nous une diminution significative des V_{5Gy} , V_{30Gy} , D_{moy} cardiaques en IP. Il n'a pas retrouvé non plus de différence pour les indices du sein controlatéral. Concernant les poumons, seule la D_{moy} au poumon droit était significativement diminuée en IP (tendance observée également dans notre étude mais non significative).

Des études évaluant la RT hypofractionnée pour les volumes ganglionnaires sont en cours. Pour notre étude nous avons choisi un fractionnement classique qui reste recommandé.

En IP, la réduction des indices pulmonaires gauches (V_{20Gy} , D_{moy}) et au sein controlatéral (V_{2Gy} , D_{moy}) n'est observée qu'en RTC3D (101), *tableau 6*.

- **Limites de l'étude :**

La faible puissance de notre étude dosimétrique masque probablement des différences, notamment pour les coronaires dans les sous populations.

Il n'a pas été possible, hors étude clinique, de réaliser un scanner de simulation supplémentaire en inspiration profonde chez les patientes prises en charge pour un cancer du sein dans notre centre. Nous avons donc travaillé sur les données de patients antérieurement simulés pour une irradiation stéréotaxique pulmonaire, dont la position de traitement est parfois différente (bras le long du corps). De plus cette population présente des comorbidités cardiaques différentes des patientes traitées habituellement.

Les scanners non injectés, de façon similaire aux scanners dosimétriques pour radiothérapie mammaire, sont probablement une source de biais dans le contourage du VG et des coronaires.

En population « sein + aires ganglionnaires », aucune différence significative ne ressort. Cependant, l'effectif est très faible et ne permet de mettre en évidence que d'importantes différences ; on observe une tendance pour les D_{moy} , $D_{2\%}$, $V_{25\text{Gy}}$, $V_{30\text{Gy}}$ cardiaques ($p=0.07$).

- **Faisabilité clinique :**

La faisabilité de la RCMI rotationnelle dans l'irradiation mammaire et ganglionnaire en IP est délicate. Une patiente sans comorbidités respiratoires peut maintenir l'apnée pendant 20 secondes (116). Le temps de traitement semble actuellement incompatible (plusieurs minutes en tomothérapie hélicoïdale, 1 minute par arc en VMAT). Cependant, en arcthérapie, il est possible de le décomposer en 4 à 6 « sous arcs ». Une étude

préclinique a en effet montré qu'il est possible d'interrompre et de reprendre l'arc en fonction de la fenêtre respiratoire choisie (117).

Un système de ventilation assistée (PART=Percussion Assisted RT) a été mis au point pour permettre une apnée en inspiration de plus de 5 minutes (118,119) mais nécessite un investissement technique important.

Si elles étaient réalisables, faudrait il effectuer toutes les irradiation locorégionales mammaires gauches en RCMI rotationnelle avec inspiration profonde ? D'un point de vue dosimétrique, la sélection de ces patientes semble pertinente. En effet, le pourcentage de réduction des doses au cœur et à l'IVA en inspiration profonde est supérieur en cas d'irradiation ganglionnaire associée par rapport à l'irradiation du sein seul (102). En pratique, cette technique augmenterait le temps de prise en charge et mobiliserait le personnel (éducation des patientes (15-30 minutes (100)), travail dosimétrique, temps de traitement).

Les données de toxicités cardiaques disponibles avec un recul suffisant sont issues des techniques 3D. L'avènement de la RCMI en respiration libre a déjà permis un gain significatif en terme d'épargne cardiaque par rapport à la RTC3D (120), et les tests cardiologiques réalisés avec un faible recul (1 an), ne montrent pas d'anomalies. Cependant, dans l'attente des résultats cliniques à long terme, il semble crucial de disposer d'outils supplémentaires pour minimiser les doses cardiaques des patientes les plus à risque (doses cardiaques élevées en RL, comorbidités cardiovasculaires, traitements cardiotoxiques associés). Concernant la réduction de la D_{moy} cardiaque, les patientes bénéficiant le plus de l'inspiration profonde en RCMI rotationnelle sont celles dont la D_{moy} est la plus élevée en respiration libre en RTC3D (105). La mesure de la

distance de contact cardiaque avec la paroi thoracique en respiration libre est prédictive de la dose cardiaque (121).

Des outils prédictifs intégrant données dosimétriques et cliniques semblent nécessaires pour sélectionner les patientes.

CONCLUSION

La toxicité cardiaque tardive après radiothérapie des cancers du sein est un sujet important, particulièrement dans l'irradiation adjuvante locorégionale mammaire gauche. Notre étude a montré l'avantage dosimétrique de l'inspiration profonde en RCMI rotationnelle dans cette population, en terme d'épargne cardiaque, coronaires, et de la valve aortique, sans augmenter les faibles doses aux autres OAR. L'amélioration des techniques de radiothérapie pourrait permettre de réaliser de tels traitements, et un suivi prospectif à long terme serait nécessaire pour en évaluer l'impact clinique et sélectionner les patientes en bénéficiant le plus, comparativement aux techniques standard recommandées de RTC3D.

Bibliographie

1. Les cancers en France - Edition 2014 - V6.pdf.
2. Les-cancers-en-France-edition-2015-2.pdf.
3. depistage-cancer-sein-rapport-concertation-sept-2016.pdf.
4. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer*. 1 sept 2003;106(3):416- 22.
5. Bouganim N, Tsvetkova E, Clemons M, Amir E. Evolution of sites of recurrence after early breast cancer over the last 20 years: implications for patient care and future research. *Breast Cancer Res Treat*. 1 juin 2013;139(2):603- 6.
6. Cancer du sein Indications de radiothérapie INCA 2008.pdf.
7. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. [Radiotherapy of breast cancer]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 10 août 2016;
8. Verma V, Vicini F, Tendulkar RD, Khan AJ, Wobb J, Edwards-Bennett S, et al. Role of Internal Mammary Node Radiation as a Part of Modern Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol*. juin 2016;95(2):617- 31.
9. Budach W, Kammers K, Boelke E, Matuschek C. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer-a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):267.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, 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 Lond Engl*. 12 nov 2011;378(9804):1707- 16.
11. EBCTCG. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet*. 27 juin 2014;383(9935):2127- 35.
12. Chung Y, Yoon HI, Kim YB, Ahn SK, Keum KC, Suh C-O. Radiation pneumonitis in breast cancer patients who received radiotherapy using the partially wide tangent technique after breast conserving surgery. *J Breast Cancer*. 2012;15(3):337–343.
13. Riou O, Fenoglietto P, Lemanski C, Azria D. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers du sein : intérêt, limitations, modalités techniques. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2012;16(5–6):479- 84.
14. Tyran M, Mailleux H, Tallet A, Fau P, Gonzague L, Minsat M, et al. Volumetric-modulated arc therapy for left-sided breast cancer and all regional nodes improves target volumes coverage and reduces treatment time and doses to the heart and left coronary artery, compared with a field-in-field technique. *J Radiat Res (Tokyo)*. nov 2015;56(6):927- 37.
15. EBCTCG. 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. *The Lancet*. 17 déc 2005;366(9503):2087- 106.

16. Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K, Rugo HS, Moy B, Goldstein LJ, et al. Risk of Marrow Neoplasms After Adjuvant Breast Cancer Therapy: The National Comprehensive Cancer Network Experience. *J Clin Oncol*. févr 2015;33(4):340- 8.
17. 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 J Soc Francaise Radiother Oncol*. nov 2008;12(6- 7):554- 8.
18. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Hoel DG. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 3. Noncancer mortality based on the revised doses (DS86). *Radiat Res*. mai 1992;130(2):249- 66.
19. Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1997;8 Suppl 1:115- 8.
20. Doyen J, Giraud P, Belkacemi Y. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: cardiac structures]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. juill 2010;14(4- 5):319- 26.
21. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22(5):887- 96.
22. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-Induced Heart Disease: Pathologic Abnormalities and Putative Mechanisms. *Front Oncol [Internet]*. 18 févr 2015 [cité 31 mai 2017];5.
23. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2016;8(9):504.
24. Raghunathan D, Khilji MI, Hassan SA, Yusuf SW. Radiation-Induced Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep [Internet]*. mai 2017 [cité 31 août 2017];19(5).
25. Madan R, Benson R, Sharma DN, Julka PK, Rath GK. Radiation induced heart disease: Pathogenesis, management and review literature. *J Egypt Natl Cancer Inst*. déc 2015;27(4):187- 93.
26. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mai 1991;21(1):109- 22.
27. Bibault J-E, Giraud P. Complications cardiaques de la radiothérapie. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat*. déc 2016;2016(253):9- 12.
28. Brosius FC, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med*. mars 1981;70(3):519- 30.
29. Virmani R, Farb A, Carter AJ, Jones RM. Pathology of radiation-induced coronary artery disease in human and pig. *Cardiovasc Radiat Med*. mars 1999;1(1):98- 101.
30. Correa CR, Litt HI, Hwang W-T, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2007;25(21):3031- 7.
31. Nilsson G, Witt Nyström P, Isacson U, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, et al. Radiation dose distribution in coronary arteries in breast cancer radiotherapy. *Acta Oncol*. 2 août 2016;55(8):959- 63.
32. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol*.

1 févr 2012;30(4):380- 6.

33. Marlière S, Vautrin E, Saunier C, Chaikh A, Gabelle-Flandin I. [Radiation-related heart toxicity: Update in women]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. déc 2016;65(6):411- 9.
34. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 21 sept 2016;37(36):2768- 801.
35. Schultz-Hector S, Trott K-R. Radiation-induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol*. janv 2007;67(1):10- 8.
36. Quintela-Pousa A-M, Vozenin M-C. Mécanismes de la toxicité cardiaque induite par les rayonnements ionisants. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat*. déc 2016;2016(253):22- 8.
37. Strender LE, Lindahl J, Larsson LE. Incidence of heart disease and functional significance of changes in the electrocardiogram 10 years after radiotherapy for breast cancer. *Cancer*. 1 mars 1986;57(5):929- 34.
38. Carlson RG, Mayfield WR, Normann S, Alexander JA. Radiation-associated valvular disease. *Chest*. mars 1991;99(3):538- 45.
39. Overgaard M, Juul Christensen J. Postoperative radiotherapy in DBCG during 30 years. Techniques, indications and clinical radiobiological experience. *Acta Oncol*. janv 2008;47(4):639- 53.
40. Di Franco R, Ravo V, Nieddu V, Crispo A, Falivene S, Giugliano FM, et al. Detection of a numeric value predictive of increased dose to left anterior descending coronary artery (LAD) in radiotherapy of breast cancer. *SpringerPlus [Internet]*. 23 juin 2016 [cité 12 juill 2016];5(1).
41. Taylor CW, McGale P, Povall JM, Thomas E, Kumar S, Dodwell D, et al. Estimating Cardiac Exposure From Breast Cancer Radiotherapy in Clinical Practice. *Int J Radiat Oncol*. mars 2009;73(4):1061- 8.
42. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2007;69(5):1484- 95.
43. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jagsi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol*. 15 nov 2015;93(4):845- 53.
44. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. août 2005;6(8):557- 65.
45. Taghian A, Jagsi R, Makris A, Goldberg S, Ceilley E, Grignon L, et al. Results of a survey regarding irradiation of internal mammary chain in patients with breast cancer: Practice is culture driven rather than evidence based. *Int J Radiat Oncol*. nov 2004;60(3):706- 14.
46. Patt DA, Goodwin JS, Kuo Y-F, Freeman JL, Zhang DD, Buchholz TA, et al. Cardiac Morbidity of Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 oct 2005;23(30):7475- 82.
47. Rutter CE, Chagpar AB, Evans SB. Breast Cancer Laterality Does Not Influence Survival in a Large Modern Cohort: Implications for Radiation-Related Cardiac Mortality.

Int J Radiat Oncol. 1 oct 2014;90(2):329- 34.

48. Cheng Y-J, Nie X-Y, Ji C-C, Lin X-X, Liu L-J, Chen X-M, et al. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *J Am Heart Assoc.* 21 mai 2017;6(5).

49. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N-O, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol.* août 2011;100(2):167- 75.

50. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 20 mai 2017;35(15):1641- 9.

51. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 14 mars 2013;368(11):987- 98.

52. Offersen B, Højris I, Overgaard M. Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer – Is it still an issue? *Radiother Oncol.* août 2011;100(2):157- 9.

53. 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. *J Natl Cancer Inst.* 7 mars 2007;99(5):365- 75.

54. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, Grimaldi L, Pili G, Portaluri M. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mai 2012;103(2):133- 42.

55. Chan EK, Woods R, Virani S, Speers C, Wai ES, Nichol A, et al. Long-term mortality from cardiac causes after adjuvant hypofractionated vs. conventional radiotherapy for localized left-sided breast cancer. *Radiother Oncol.* janv 2015;114(1):73- 8.

56. Bouillon K, Haddy N, Delalogue S, Garbay J-R, Garsi J-P, Brindel P, et al. Long-Term Cardiovascular Mortality After Radiotherapy for Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 25 janv 2011;57(4):445- 52.

57. Merzenich H, Bartkowiak D, Schmidberger H, Schmidt M, Schwentner L, Wiegel T, et al. 3D conformal radiotherapy is not associated with the long-term cardiac mortality in breast cancer patients: a retrospective cohort study in Germany (PASSOS-Heart Study). *Breast Cancer Res Treat.* janv 2017;161(1):143- 52.

58. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou S-M, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol.* sept 2005;63(1):214- 23.

59. Kaidar-Person O, Zagar TM, Oldan JD, Matney J, Jones EL, Das S, et al. Early cardiac perfusion defects after left-sided radiation therapy for breast cancer: is there a volume response? *Breast Cancer Res Treat.* juill 2017;164(2):253- 62.

60. Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, El Baf F, Mandin A-M, Girinsky T, et al. Dependence of Coronary 3-Dimensional Dose Maps on Coronary Topologies and Beam Set in Breast Radiation Therapy: A Study Based on CT Angiographies. *Int J Radiat Oncol.* mai 2014;89(1):182- 90.

61. Eriksson F, Gagliardi G, Liedberg A, Lax I, Lee C, Levitt S, et al. Long-term

- cardiac mortality following radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis with the relative seriality model. *Radiother Oncol.* 2000;55(2):153–162.
62. Pili G, Grimaldi L, Fidanza C, Florio ET, Petruzzelli MF, D'Errico MP, et al. Geometric and Dosimetric Approach to Determine Probability of Late Cardiac Mortality in Left Tangential Breast Irradiation: Comparison Between Wedged Beams and Field-in-Field Technique. *Int J Radiat Oncol.* nov 2011;81(3):894- 900.
63. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. The Use of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Models in the Clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2010;76(3 0):S10- 9.
64. Lee Y-C, Chuang J-P, Hsieh P-C, Chiou M-J, Li C-Y. A higher incidence rate of acute coronary syndrome following radiation therapy in patients with breast cancer and a history of coronary artery diseases. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2015;152(2):429- 35.
65. Group EBCTC, others. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet.* 2012;379(9814):432–444.
66. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 14 mai 2005;365(9472):1687- 717.
67. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med.* 21 mars 2013;368(12):1154- 6.
68. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New Insight Into Epirubicin Cardiac Toxicity: Competing Risks Analysis of 1097 Breast Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 6 août 2008;100(15):1058- 67.
69. Rehammar JC, Jensen M-B, McGale P, Lorenzen EL, Taylor C, Darby SC, et al. Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977-2005. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mai 2017;123(2):299- 305.
70. Monsuez J-J, Charniot J-C, Vignat N, Artigou J-Y. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol.* sept 2010;144(1):3- 15.
71. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet.* mars 2017;389(10075):1195- 205.
72. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail.* janv 2016;9(1):e002661.
73. Shaffer R, Tyldesley S, Rolles M, Chia S, Mohamed I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: A retrospective single-institution study. *Radiother Oncol.* janv 2009;90(1):122- 6.
74. Jacob J, Belin L, Pierga J-Y, Gobillion A, Vincent-Salomon A, Dendale R, et al. Concurrent administration of trastuzumab with locoregional breast radiotherapy: long-term results of a prospective study. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2014;148(2):345- 53.
75. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The*

Lancet. mars 2013;381(9869):805- 16.

76. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(12):1135–1141.
77. Ewer MS, Glück S. A woman's heart: The impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer.* 1 mai 2009;115(9):1813- 26.
78. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7 sept 2011;103(17):1299- 309.
79. Haque R, Shi J, Schottinger JE, Chung J, Avila C, Amundsen B, et al. Cardiovascular Disease After Aromatase Inhibitor Use. *JAMA Oncol.* 1 déc 2016;2(12):1590.
80. Puhalla S, Jankowitz RC, Davidson NE. Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer: Don't Ditch the Switch! *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7 sept 2011;103(17):1280- 2.
81. Chargari C, Kirov KM, Bollet MA, Magné N, Védrine L, Cremades S, et al. Cardiac toxicity in breast cancer patients: From a fractional point of view to a global assessment. *Cancer Treat Rev.* juin 2011;37(4):321- 30.
82. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer among patients treated with and without postoperative radiotherapy for primary breast cancer: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including 522,739 patients. *Radiother Oncol.* déc 2016;121(3):402- 13.
83. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M, et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer.* 5 janv 2010;102(1):220- 6.
84. Boice JD, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 19 mars 1992;326(12):781- 5.
85. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, Boice JD, Shore RE, Andersson M, et al. Dose to the Contralateral Breast From Radiotherapy and Risk of Second Primary Breast Cancer in the WECARE Study. *Int J Radiat Oncol.* nov 2008;72(4):1021- 30.
86. Grantzau T, Thomsen MS, Væth M, Overgaard J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol.* juin 2014;111(3):366- 73.
87. Rubino C, Vathaire F de, Shamsaldin A, Labbe M, Lê MG. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *Br J Cancer.* 1 sept 2003;89(5):840- 6.
88. Pignol J-P, Keller BM, Ravi A. Doses to internal organs for various breast radiation techniques - implications on the risk of secondary cancers and cardiomyopathy. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2011;6:5.
89. Hall EJ, Wu C-S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol.* mai 2003;56(1):83- 8.
90. Daşu A, Toma-Daşu I, Olofsson J, Karlsson M. The use of risk estimation models for the induction of secondary cancers following radiotherapy. *Acta Oncol.* janv 2005;44(4):339- 47.
91. Jagsi R, Moran JM, Kessler ML, Marsh RB, Balter JM, Pierce LJ. Respiratory motion of the heart and positional reproducibility under active breathing control. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys. 1 mai 2007;68(1):253- 8.
92. Vourch S, Migliorini P, Miranda O, Malhaire J-P, BouSSION N, Pradier O, et al. [Benefits of breathing-adapted radiation therapy for breast cancer]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* févr 2016;20(1):30- 5.
93. Hayden AJ, Rains M, Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* août 2012;56(4):464- 72.
94. Mittauer KE, Deraniyagala R, Li JG, Lu B, Liu C, Samant SS, et al. Monitoring ABC-assisted deep inspiration breath hold for left-sided breast radiotherapy with an optical tracking system. *Med Phys.* janv 2015;42(1):134- 43.
95. Alderliesten T, Sonke J-J, Betgen A, Honnef J, van Vliet-Vroegindeweij C, Remeijer P. Accuracy evaluation of a 3-dimensional surface imaging system for guidance in deep-inspiration breath-hold radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2013;85(2):536- 42.
96. Schönecker S, Walter F, Freisleder P, Marisch C, Scheithauer H, Harbeck N, et al. Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the CatalystTM/SentinelTM system for deep inspiration breath-hold (DIBH). *Radiat Oncol [Internet].* déc 2016 [cité 2 août 2017];11(1).
97. Borst GR, Sonke J-J, den Hollander S, Betgen A, Remeijer P, van Giersbergen A, et al. Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2010;78(5):1345- 51.
98. Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM, Carr K, Landeg S, Clements N, et al. Voluntary Breath-hold Technique for Reducing Heart Dose in Left Breast Radiotherapy. *J Vis Exp JoVE [Internet].* 3 juill 2014 [cité 13 juill 2016];(89).
99. Bartlett FR, Colgan RM, Carr K, Donovan EM, McNair HA, Locke I, et al. The UK HeartSpare Study: Randomised evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy. *Radiother Oncol.* août 2013;108(2):242- 7.
100. Latty D, Stuart KE, Wang W, Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci.* mars 2015;62(1):74- 81.
101. Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Vikström J, Dybvik KI. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk. *Acta Oncol Stockh Swed.* mars 2012;51(3):333- 44.
102. Yeung R, Conroy L, Long K, Walrath D, Li H, Smith W, et al. Cardiac dose reduction with deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer radiotherapy patients with and without regional nodal irradiation. *Radiat Oncol Lond Engl.* 22 sept 2015;10.
103. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2003;55(2):392- 406.
104. Stranzl H, Zurl B, Langsenlehner T, Kapp KS. Wide tangential fields including the internal mammary lymph nodes in patients with left-sided breast cancer. Influence of respiratory-controlled radiotherapy (4D-CT) on cardiac exposure. *Strahlenther Onkol*

- Organ Dtsch Röntgenges Al. mars 2009;185(3):155- 60.
105. Osman SOS, Hol S, Poortmans PM, Essers M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juill 2014;112(1):17- 22.
106. Pham TT, Ward R, Latty D, Owen C, Gebiski V, Chojnowski J, et al. Left-sided breast cancer loco-regional radiotherapy with deep inspiration breath-hold: Does volumetric-modulated arc radiotherapy reduce heart dose further compared with tangential intensity-modulated radiotherapy? *J Med Imaging Radiat Oncol*. août 2016;60(4):545- 53.
107. Giraud P, Djadi-Prat J, Morvan E, Morelle M, Remmonay R, Pourel N, et al. [Dosimetric and clinical benefits of respiratory-gated radiotherapy for lung and breast cancers: results of the STIC 2003]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. août 2012;16(4):272- 81.
108. Zellars R, Bravo PE, Tryggestad E, Hopfer K, Myers L, Tahari A, et al. SPECT analysis of cardiac perfusion changes after whole-breast/chest wall radiation therapy with or without active breathing coordinator: results of a randomized phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2014;88(4):778- 85.
109. Zagar TM, Kaidar-Person O, Tang X, Jones EE, Matney J, Das SK, et al. Utility of Deep Inspiration Breath Hold for Left-Sided Breast Radiation Therapy in Preventing Early Cardiac Perfusion Defects: A Prospective Study. *Int J Radiat Oncol*. avr 2017;97(5):903- 9.
110. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. janv 2015;114(1):3- 10.
111. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. [Delineation of organs at risk and dose constraints]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 8 août 2016;
112. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2011;79(1):10- 8.
113. Wennstig A-K, Garmo H, Hållström P, Nyström PW, Edlund P, Blomqvist C, et al. Inter-observer variation in delineating the coronary arteries as organs at risk. *Radiother Oncol*. janv 2017;122(1):72- 8.
114. Lee J, Hua K-L, Hsu S-M, Lin J-B, Lee C-H, Lu K-W, et al. Development of delineation for the left anterior descending coronary artery region in left breast cancer radiotherapy: An optimized organ at risk. *Radiother Oncol*. mars 2017;122(3):423- 30.
115. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. janv 2013;106(1):28- 32.
116. Boda-Heggemann J, Knopf A-C, Simeonova-Chergou A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al. Deep Inspiration Breath Hold-Based Radiation Therapy: A Clinical Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2016;94(3):478- 92.
117. Nicolini G, Vanetti E, Clivio A, Fogliata A, Cozzi L. Pre-clinical evaluation of respiratory-gated delivery of volumetric modulated arc therapy with RapidArc. *Phys Med Biol*. 2010;55(12):N347.
118. Parkes MJ, Green S, Stevens AM, Parveen S, Stephens R, Clutton-Brock TH.

Safely prolonging single breath-holds to >5 min in patients with cancer; feasibility and applications for radiotherapy. *Br J Radiol.* juill 2016;89(1063):20160194.

119. Péguret N, Ozsahin M, Zeverino M, Belmondo B, Durham A-D, Lovis A, et al. Apnea-like suppression of respiratory motion: First evaluation in radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* févr 2016;118(2):220- 6.

120. 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. *Radiother Oncol.* janv 2009;90(1):99- 105.

121. Rochet N, Drake JI, Harrington K, Wolfgang JA, Napolitano B, Sadek BT, et al. Deep inspiration breath-hold technique in left-sided breast cancer radiation therapy: Evaluating cardiac contact distance as a predictor of cardiac exposure for patient selection. *Pract Radiat Oncol.* juin 2015;5(3):e127-134.

Annexes

Annexe 1 - Evaluation de toxicité cardiaque (CTCAE v4.0)

Effets secondaires	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Péricardite	Asymptomatique, ECG ou examen clinique compatible avec une péricardite (ex : frottement)	Symptomatique (ex : douleur thoracique)	Péricardite avec conséquences physiologiques (ex : constriction péricardique)	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : tamponnade péricardique)	Décès
Myocardite	Asymptomatique avec anomalies biologiques (ex : BNP ou à l'imagerie)	Symptomatique lors d'un effort léger ou modéré	Sévère ; symptomatique au repos ou lors d'une activité ou effort léger ; nécessitant un traitement	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement IV ou support hémodynamique mécanique)	Décès
Insuffisance cardiaque	Asymptomatique avec anomalies biologiques (ex : BNP ou à l'imagerie)	Symptomatique lors d'un effort léger ou modéré	Sévère ; symptomatique au repos ou lors d'une activité ou effort léger ; nécessitant un traitement	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement IV ou support hémodynamique mécanique)	Décès
Syndrome coronaire aigu	-	Symptomatique, angor progressif ; enzymes cardiaques normales ; hémodynamique stable	Symptomatique, angor instable et/ou infarctus du myocarde aigu ; enzymes cardiaques anormales, hémodynamique stable	Mise en jeu du pronostic vital ; symptomatique, angor instable et/ou infarctus du myocarde aigu ; enzymes cardiaques anormales, hémodynamique instable	Décès
Valvulopathie	Epaississement valvulaire asymptomatique avec ou sans régurgitation valvulaire ou sténose à l'imagerie	Asymptomatique ; régurgitation ou sténose modérée à l'imagerie	Symptomatique ; régurgitation ou sténose sévère à l'imagerie ; symptômes contrôlés par un traitement médical	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : emplacement valvulaire, valvuloplastie)	Décès
Trouble du rythme ou de la conduction	Asymptomatique, ne nécessitant aucun traitement	Prise en charge médicale non urgente	Nécessitant un traitement médical	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge urgente	Décès

Annexe 2 - Contraintes de dose recommandées dans les OAR à considérer en radiothérapie mammaire

	Cœur (1)	Poumons			Thyroïde	Larynx	Oesophage	Sein contro- latéral	Moelle
		homolatéral	controlatéral	bilatéral					
Quantec (63)	$V_{25Gy} < 10\%$ (pour $< 1\%$ de mortalité cardiaque tardive) $D_{moy} < 26Gy$ (pour $< 15\%$ de péricardite)			$V_{20Gy} < 30\%$ (pour $< 20\%$ de pneumopathie symptomatique)		$D_{moy} < 44Gy$ (pour $< 20\%$ d'œdème)	$V_{35} < 50\%$ (pour $< 30\%$ d'oesophagite aigue $G \geq 2$)		$D_{max} 50Gy$ (pour $0,2\%$ de myélite)
SFRO Recorad 2016 (111)	$D_{moy} \leq 5Gy$ $V_{20Gy} < 20\%$ $V_{5Gy} < 50\%$	$V_{30Gy} < 10\%$		$D_{moy} \leq 15Gy$ Sein+ganglions : $V_{20Gy} \leq 22\%$ (pour 0% de pneumopathie $G \geq 2$)	$D_{moy} < 30Gy$	$D_{moy} < 43,5 Gy$	$V_{20} < 35\%$	$V_{5Gy} \leq 15\%$	$D_{max} \leq 50 Gy$
COL (2) (RT sein gauche)	$V_{15Gy} < 20\%$ $V_{20Gy} < 15\%$ $V_{25Gy} < 10\%$	$V_{15Gy} < 50\%$ $V_{20Gy} < 35\%$ $V_{30Gy} < 20\%$ $V_{35Gy} < 15\%$	$V_{10Gy} < 50\%$ $V_{12Gy} < 35\%$ $V_{15Gy} < 20\%$	$V_{20Gy} < 35\%$ $V_{30Gy} < 20\%$	$V_{50Gy} < 50\%$	$V_{30Gy} < 60\%$ $V_{45Gy} < 50\%$ $D_{max} 65Gy$	$V_{45} < 40\%$ $V_{55} < 30\%$	$V_{5Gy} < 50\%$ $V_{7Gy} < 35\%$ $V_{10Gy} < 20\%$ $V_{20Gy} < 15\%$	$D_{max} 50Gy$

(1) Il n'existe pas de recommandations concernant la dose aux sous structures cardiaques

(2) Centre Oscar Lambret, Lille

Annexe 3 - Comparaison dosimétrique (VMAT vs RTC3D, RL vs IP)

13 patientes (seins gauches+ganglions) en irradiation hypofractionnée (42,56 Gy en 16 fractions). D'après (105).

Structure	Parameter	3D-CRT FB	3D-CRT vmDIBH	VMAT FB	VMAT vmDIBH
PTV	#MU	589 (559–618)	594 (564–624)	682 (649–732)	549 (528–569)
	Volume	812 (524–1191)	786 (527–1156)	812 (524–1191)	786 (527–1156)
	V _{95%} (%)	95.3 ± 2.5 (89.3–98.3)	95.3 ± 2.7 (90.3–98.3)	95.4 ± 1.2 (94.0–98.1)	96.0 ± 1.5 (93.6–99.1)
	D _{1%} (%)	116.6 ± 4.4**	117.3 ± 4.4**	111.4 ± 3.2	111.2 ± 2.4
	CI	0.4 ± 0.1 (0.3–0.6)**	0.4 ± 0.1 (0.3–0.5)**	0.7 ± 0.1 (0.6–0.8)	0.7 ± 0.1 (0.6–0.8)
IMN	V _{95%} (%)	89.2 ± 7.7 (76.2–99.5)**	93.3 ± 5.3 (85.5–100)**	98.8 ± 1.8 (95.0–100)	99.1 ± 1.6 (95.0–100)
Periclav	V _{95%} (%)	97.2 ± 3.8 (87.7–100)	97.8 ± 4.4 (87.1–100)	98.7 ± 2.0 (94.6–100)	99.2 ± 1.4 (96.2–100)
Heart	V _{30 Gy} (%)	12.8 ± 7.7 (2.6–23.7)**	4.9 ± 4.7 (0.0–14.6)**	1.0 ± 1.2 (0–4.2)	0.5 ± 0.9 (0.0–2.8)
	V _{20 Gy} (%)	16.6 ± 7.2 (6.7–29.4)**	7.9 ± 7.3 (0.3–25.9)*	3.9 ± 2.5 (0.0–7.7)*	2.1 ± 2.4 (0.0–6.8)
	V _{5 Gy} (%)	39.1 ± 14.0 (14.2–60.7)*	24.3 ± 15.0 (7.8–61.0)*	33.6 ± 16.3 (6.3–70.3)*	18.7 ± 11.1 (7.7–43.7)
	V _{2 Gy} (%)	57.3 ± 9.2 (34.7–69.3)**	42.3 ± 13.7(20.0–70.8)**	87.1 ± 13.5(52.7–100)*	68.3 ± 11.4 (51.2–87.2)
	D _{mean} (Gy)	9.0 ± 2.2 (4.1–12.8)**	5.0 ± 2.1 (2.0–8.9)*	5.8 ± 1.6 (2.7–8.4)*	4.1 ± 1.4 (2.6–6.5)
	IL lung	Volume	1238(810–1840)*	2009 (1292–2853)*	1238 (810–1840)*
V _{20 Gy} (%)		44.2 ± 9.1 (31.2–57.1)**	38.7 ± 6.7 (25.8–51.2)**	27.9 ± 11.5 (11.4–55.0)	26.5 ± 8.9 (16.1–44.0)
V _{5 Gy} (%)		69.4 ± 16.8 (42.6–95.6)	65.5 ± 13.3 (45.0–94.2)	67.5 ± 13.6 (42.0–92.7)	66.2 ± 10.6 (50.4–86.5)
D _{mean} (Gy)		19.0 ± 3.5 (13.3–23.8)**	17.1 ± 2.4 (13.0–21.9)**	14.0 ± 3.4 (8.4–21.3)	13.3 ± 3.1 (9.6–18.8)
CL lung	V _{20 Gy} (%)	0.0 ± 0.0 (0.0)	0.0 ± 0.0 (0.0)	0.2 ± 0.4 (0.0–1.6)	0.0 ± 0.0 (0.0–0.1)
	V _{5 Gy} (%)	0.0 ± 0.0 (0.0)**	0.1 ± 0.2 (0.0–0.9)**	17.8 ± 13.6 (5.7–57.7)	11.2 ± 6.7 (1.2–27.6)
	D _{mean} (Gy)	0.4 ± 0.1 (0.3–0.4)**	0.4 ± 0.1 (0.2–0.7)**	3.4 ± 1.2 (2.2–6.9)*	2.6 ± 0.6 (1.5–3.6)
Lungs	Volume	2811(1990–3864)*	4438 (3167–6066)*	2811(1990–3864)*	4439 (3167–6066)
	V _{20 Gy} (%)	20.1 ± 3.9 (13.4–27.2)**	17.3 ± 2.3 (12.7–20.9)**	12.4 ± 5.2 (5.4–26.2)	11.6 ± 3.9 (7.3–19.5)
	D _{mean} (Gy)	8.7 ± 1.5 (6.1–11.3)*	7.8 ± 0.8 (6.2–9.0)	8.3 ± 1.8 (5.5–12.2)*	7.5 ± 1.4 (5.5–10.0)
CL breast	V _{20 Gy} (%)	0.4 ± 0.7 (0.0–2.2)	0.6 ± 1.0 (0.0–2.5)	0.1 ± 0.1 (0.0–0.4)	0.1 ± 0.1 (0.0–0.3)
	V _{5 Gy} (%)	1.6 ± 1.9 (0.0–5.4)**	1.7 ± 2.2 (0.0–6.0)**	12.9 ± 7.4 (1.8–24.0)*	10.3 ± 6.4 (1.0–18.0)
	V _{2 Gy} (%)	5.6 ± 5.8 (0.1–20.7)**	5.8 ± 6.1 (0.1–21.4)**	51.3 ± 24.8 (13.6–82.6)	40.7 ± 28.2 (8.7–88.9)
	D _{mean} (Gy)	0.7 ± 0.4 (0.1–1.4)**	0.7 ± 0.6 (0.2–1.7)**	2.8 ± 0.9 (1.3–3.9)	2.5 ± 1.0 (1.0–3.7)
Non-target tissue	V _{5 Gy} (%)	21.4 ± 4.3 (14.6–29.2)*	20.9 ± 4.3 (15.9–30.7)*	28.2 ± 6.5 (9.5–33.8)	28.3 ± 3.9 (23.2–34.5)
	D _{mean} (Gy)	6.0 ± 0.8 (4.8–7.6)	6.0 ± 0.6 (5.3–7.0)	5.9 ± 1.2 (2.5–6.9)*	5.8 ± 0.6 (4.9–6.7)

Abbreviations: 3D-CRT = three-dimensional conformal radiotherapy, FB = free breathing, vmDIBH = voluntary moderately deep inspiration breath-hold, PTV = total planning target volume, IMN = PTV internal mammary lymph nodes, Periclav = PTV periclavicular lymph nodes, CI = conformity index, IL = ipsilateral, CL = contralateral, V_{x Gy} = the fractional volume of the organ receiving x Gy, D_{1%} = near-maximum dose, D_{mean} = mean dose. Data are shown as mean values with one standard deviation, range between brackets.

* Statistically significantly ($p < 0.05$) different compared with the VMAT(vmDIB).

** Also significantly different compared with VMAT(FB).

Annexe 4 - Comparaison dosimétrique (en IP, IMRT tangentielle vs VMAT)

15 patientes (seins gauches+ganglions, sélectionnées car ne respectant pas en respiration libre la contrainte cardiaque $V_{25Gy} < 10\%$). D'après (106).

		Mean (standard deviation), $n = 15$			
		t-IMRT-DIBH	VMAT-DIBH	t-IMRT-FB	VMAT-FB
Heart	Mean (Gy)	5.0 (2.4)	5.7 (1.4) ^{NS}	9.7 (3.3)	8.1 (2.0)
	V5 Gy (%)	16.1 (9.2)	35.8 (14.6) *	29.4 (10.8)	50.4 (13.5)
	V10 Gy (%)	10.0 (6.5)	10.6 (6.0) ^{NS}	21.5 (8.5)	20.2 (8.9)
	V20 Gy (%)	7.3 (5.4)	3.2 (2.6) *	17.3 (7.0)	8.7 (5.2)
	V25 Gy (%)	6.4 (5.0)	1.9 (1.8) *	15.9 (6.6)	5.9 (4.1)
	V30 Gy (%)	5.3 (4.5)	1.0 (1.1) *	14.5 (6.2)	3.7 (3.2)
	V40 Gy (%)	2.9 (3.2)	0.1 (0.2) *	10.9 (5.3)	0.8 (1.3)
LAD	Mean (Gy)	26 (9.5)	17.4 (5.8) *	39.0 (6.8)	24.7 (6.5)
	Dmax (Gy)	44.5 (7.9)	33.3 (8.9) *	50.6 (1.6)	40.9(6.0)
Combined lung	Mean (Gy)	8.8 (1.1)	11.0 (0.8) *	10.0 (1.4)	11.3 (1.0)
	V5 Gy (%)	26.3 (2.5)	61.7 (6.3) *	27.4 (3.3)	67.6 (8.0)
	V20 Gy (%)	17.1 (2.6)	16.1 (2.0) *	19.3 (3.0)	15.8 (2.1)
	V30 Gy (%)	15.1 (2.6)	9.2 (2.3) *	17.6 (3.0)	9.2 (1.6)
Left lung	Mean (Gy)	18.3 (2.5)	18.2 (0.9) ^{NS}	21.8 (2.9)	18.2 (1.1)
	V5 Gy (%)	56.1 (4.9)	90 (5.5) *	61.8 (5.9)	89.3 (5.8)
	V20 Gy (%)	36.9 (5.5)	34.4 (3.3) ^{NS}	44.0 (6.2)	35.3 (3.4)
	V30 Gy (%)	32.7 (5.5)	20.5 (2.8) *	40.2 (6.4)	21.1 (3.1)
Right lung	Mean (Gy)	0.6 (0.2)	4.7 (0.7) *	0.8 (0.3)	6.0 (1.1)
	V5 Gy (%)	0.4 (0.6)	37.1 (8.7) *	0.7 (1.1)	50.7 (11.4)
	V20 Gy (%)	0.0 (0.0)	0.2 (0.3) *	0.2 (0.4)	0.7 (0.8)
Contralateral breast	Mean (Gy)	1.6 (1.2)	5.0 (1.0) *	1.5 (1.0)	5.1 (1.0)
	V5 Gy (%)	5.4 (4.1)	35.6 (11.9) *	5.0 (3.7)	35.1 (13.2)
PTV coverage	D95 [‡]	47.7	48.3	48.0	48.2
	Max point Dose	55.2	55.8	55.0	56.1
	Monitor Units	539	548 ^{NS}	514	578
	Conformity Index	1.95	1.3	1.92	1.17

*Statistically significant difference ($P < 0.05$) for VMAT-DIBH compared with t-IMRT-DIBH. †LAD, left anterior descending coronary artery.
‡D95 = minimum dose to 95% or more of planning target volume (PTV). NS, no significance ($P > 0.05$) for VMAT-DIBH compared with t-IMRT-DIBH.

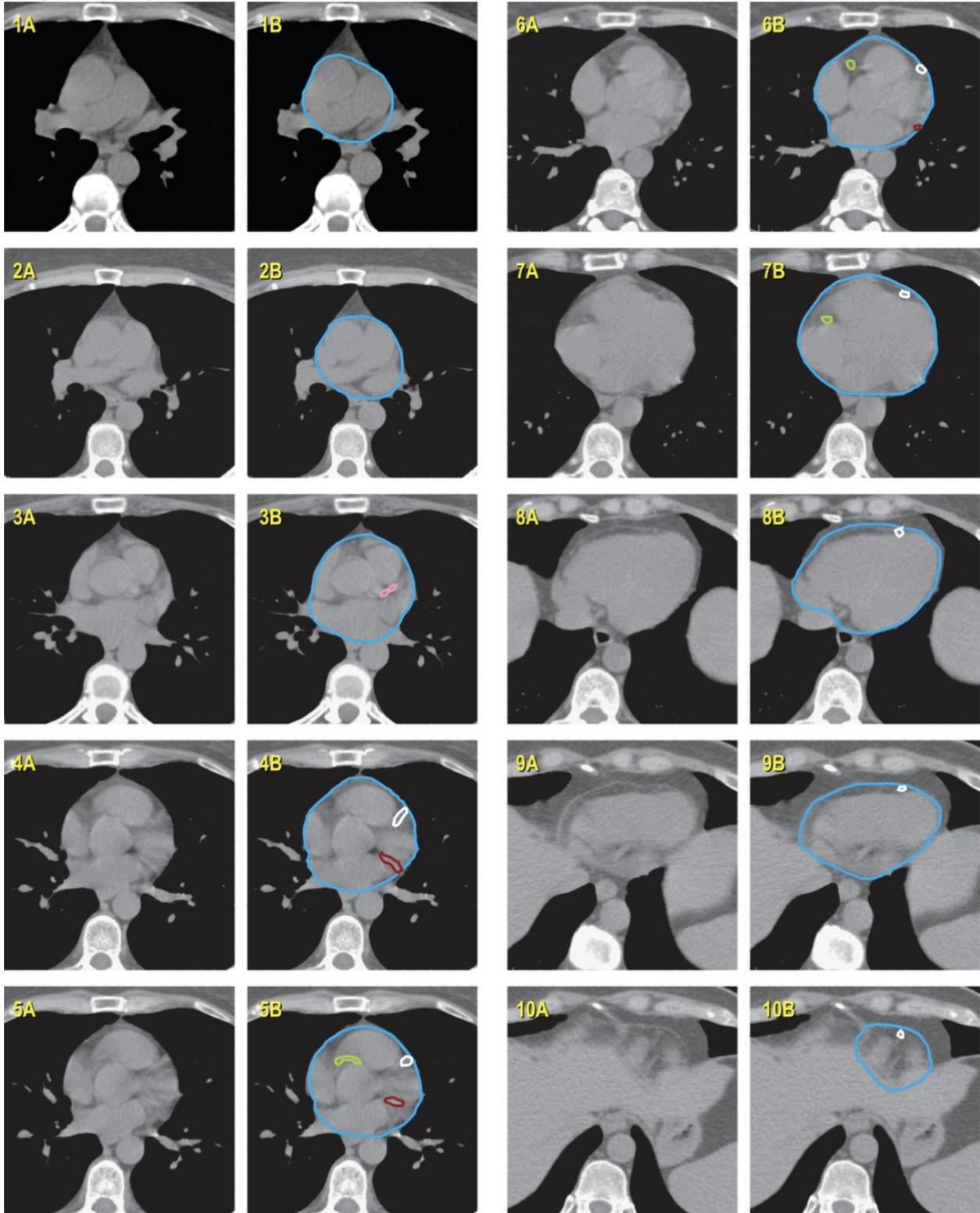
Annexe 5 - Recommandations de l'ESTRO : CTV sein/paroi et aires ganglionnaires

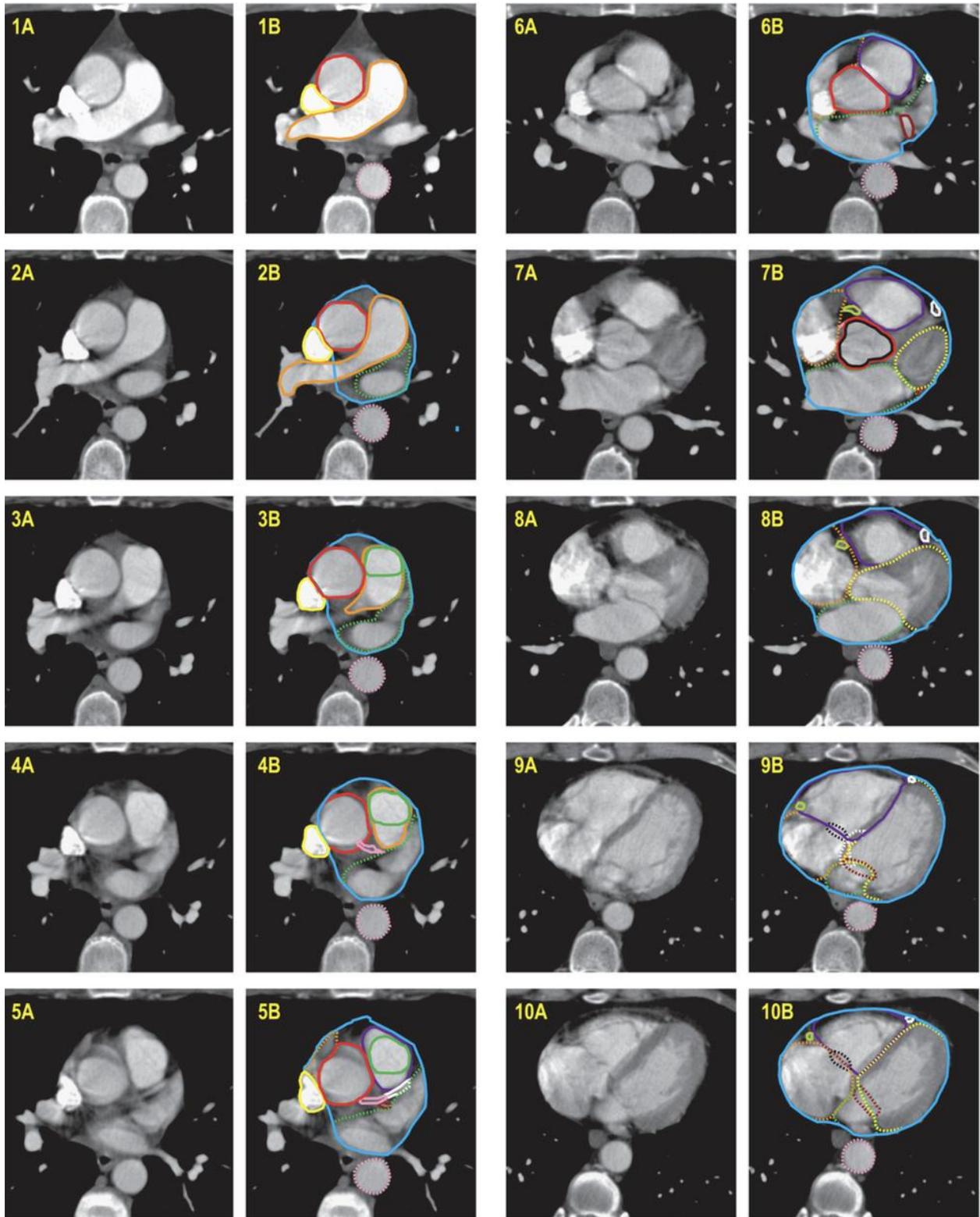
D'après (110).

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

Annexe 6 - Atlas de contourage cardiaque

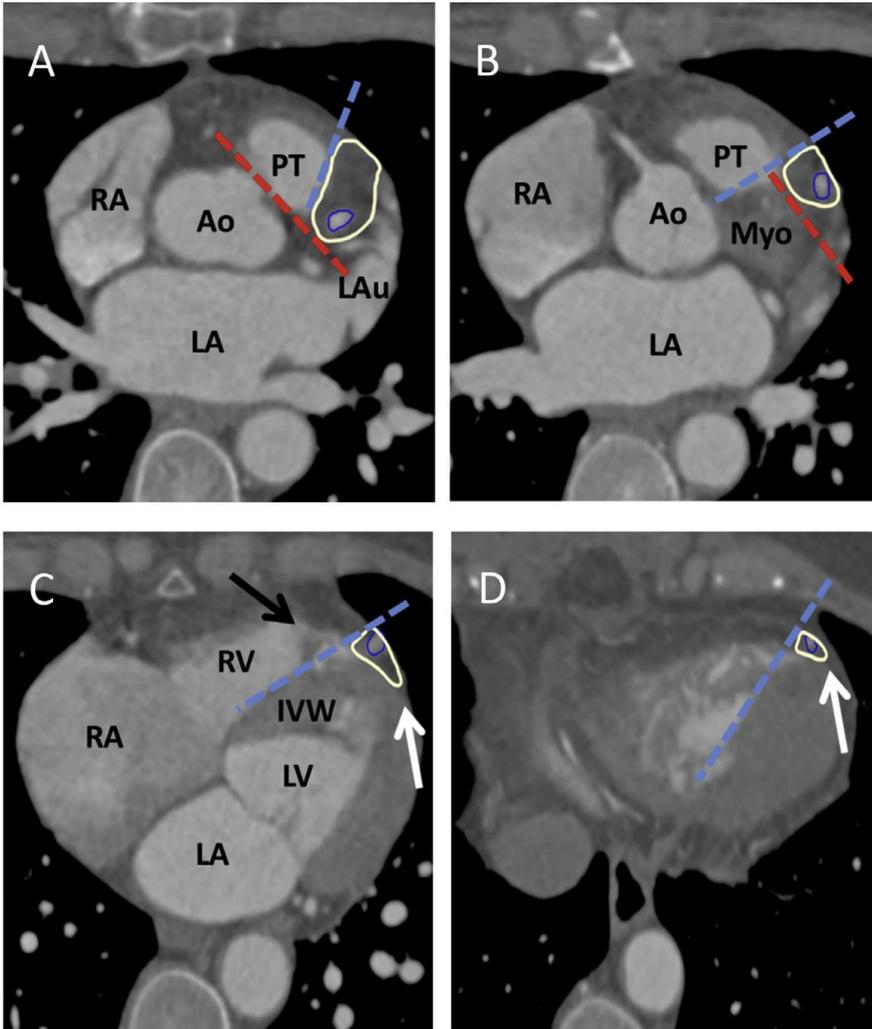
D'après (112).





Annexe 7 - Atlas de délimitation de la région de l'IVA

L'IVA est délimitée en bleu foncé, la région IVA en jaune. D'après (114)



-Limite craniale (coupe A) : division du tronc commun de l'artère coronaire gauche en IVA et artère circonflexe.

-Limite caudale (coupe D) : apex cardiaque.

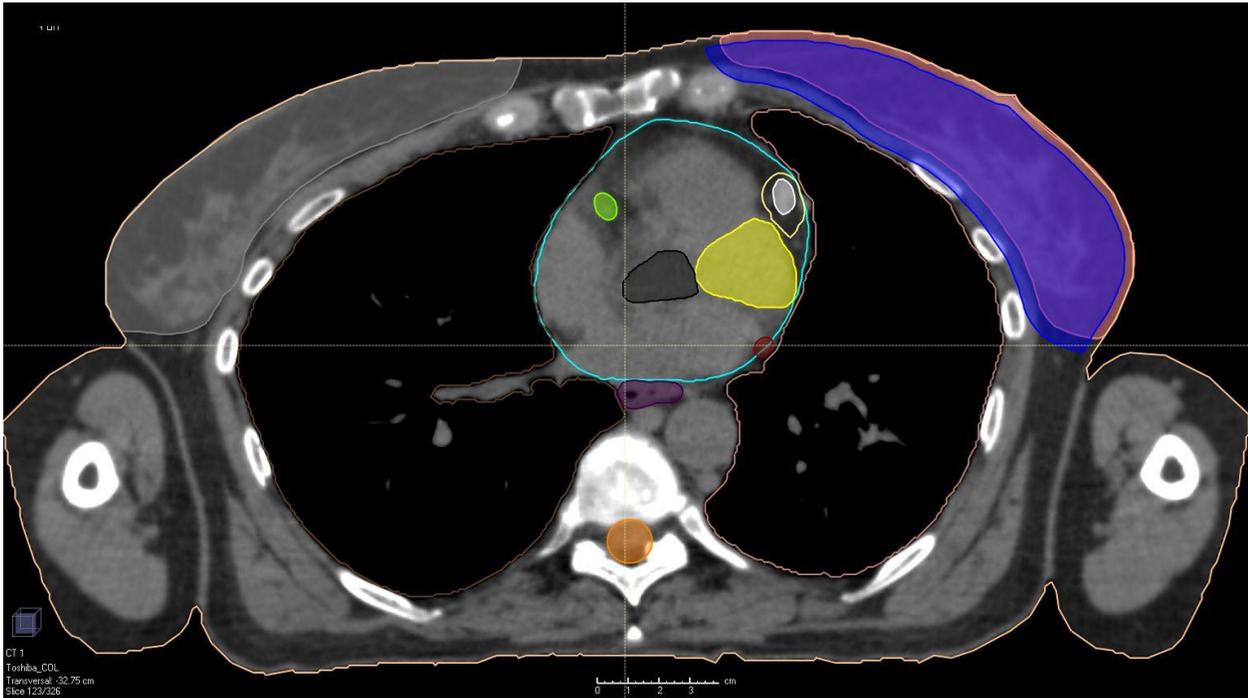
-Limite postérieure (trait pointillé rouge) : interface entre le tronc pulmonaire (PT) et l'aorte (Ao), coupe (A) ou au niveau du bord antérieur du myocarde (Myo), coupe (B).

-Limite médiale (trait pointillé bleu clair) : le long du bord postérieur gauche du tronc pulmonaire, coupes (A,B) ou le bord inférieur du septum interventriculaire, coupes (C,D).

-Limite latérale en antérieure (flèches blanches) : péricarde.

Annexe 8 - Exemple de délimitation d'une patiente de notre étude

Coupe axiale passant par le coeur d'une patiente en inspiration profonde.



Structures cardiaques : cœur (bleu ciel) ; ventricule gauche (jaune) ; valve aortique (noir) ; coronaire droite (vert) ; IVA (blanc) ; circonflexe (rouge) ; région coronaire antérieure (trait jaune pale).

Autres structures visibles sur la coupe : CTV sein gauche (rose) ; PTV sein gauche (bleu) ; œsophage (violet) ; moelle (orange)

Annexe 9 - Comparaison des volumes des PTV (population totale)

Volumes	IP		RL		p-value
PTV sein g/paroi	N=9		N=9		0.59
Médiane (extrêmes)	579.951	(289.227 ; 2211.755)	574.675	(292.968 ; 2272.345)	
Moyenne (écart-type)	895.420	711.985	890.590	722.066	
PTV boost	N=4		N=4		0.72
Médiane (extrêmes)	70.386	(39.863 ; 152.386)	69.130	(38.957 ; 159.634)	
Moyenne (écart-type)	83.255	48.927	84.213	52.852	
PTV CMI	N=9		N=9		0.95
Médiane (extrêmes)	42.039	(26.324 ; 49.657)	43.036	(25.602 ; 52.389)	
Moyenne (écart-type)	41.143	7.164	41.250	8.066	
PTV sous clav	N=9		N=9		0.77
Médiane (extrêmes)	134.741	(102.069 ; 206.032)	132.903	(87.633 ; 210.494)	
Moyenne (écart-type)	144.810	35.831	142.292	40.283	
PTV sus clav	N=9		N=9		0.77
Médiane (extrêmes)	51.066	(31.614 ; 59.895)	47.343	(31.951 ; 57.809)	
Moyenne (écart-type)	47.094	9.373	46.960	9.687	

IP=Inspiration Profonde

RL=Respiration Libre

Annexe 10 - Comparaison dosimétrique des PTV (population totale)

Caractéristiques	IP	RL	p-value
PTV CMI			
PTV CMI D95% (Gy)	N=9	N=9	0.68
Médiane (extrêmes)	46.100 (43.979 ; 47.445)	46.380 (44.744 ; 47.468)	
Moyenne (écart-type)	46.131 1.010	46.229 0.820	
PTV CMI D50% (Gy)	N=9	N=9	0.86
Médiane (extrêmes)	49.703 (48.501 ; 50.390)	49.513 (48.809 ; 50.326)	
Moyenne (écart-type)	49.665 0.544	49.655 0.493	
PTV CMI D2% (Gy)	N=9	N=9	0.26
Médiane (extrêmes)	51.844 (51.084 ; 52.764)	51.907 (51.169 ; 52.986)	
Moyenne (écart-type)	51.803 0.485	52.064 0.555	
PTV CMI D98% (Gy)	N=9	N=9	0.37
Médiane (extrêmes)	45.025 (43.204 ; 46.577)	45.569 (44.152 ; 46.687)	
Moyenne (écart-type)	44.957 1.012	45.404 0.792	
PTV CMI HI	N=9	N=9	0.31
Médiane (extrêmes)	0.138 (0.108 ; 0.162)	0.135 (0.124 ; 0.144)	
Moyenne (écart-type)	0.138 0.016	0.134 0.007	
PTV CMI CO	N=9	N=9	0.14
Médiane (extrêmes)	0.982 (0.954 ; 0.986)	0.982 (0.976 ; 0.987)	
Moyenne (écart-type)	0.975 0.012	0.982 0.003	
PTV SOUS CLAVIERE			
PTV sous clav D95% (Gy)	N=9	N=9	0.038
Médiane (extrêmes)	47.494 (45.902 ; 47.811)	46.778 (45.797 ; 47.627)	
Moyenne (écart-type)	47.291 0.642	46.747 0.701	
PTV sous clav D50% (Gy)	N=9	N=9	0.52
Médiane (extrêmes)	50.255 (49.852 ; 51.152)	50.141 (49.957 ; 50.542)	
Moyenne (écart-type)	50.348 0.390	50.190 0.235	
PTV sous clav D2% (Gy)	N=9	N=9	0.77
Médiane (extrêmes)	51.718 (51.313 ; 53.180)	51.747 (51.375 ; 52.389)	
Moyenne (écart-type)	51.882 0.571	51.855 0.349	
PTV sous clav D98% (Gy)	N=9	N=9	0.051
Médiane (extrêmes)	46.540 (44.596 ; 47.193)	45.581 (44.224 ; 46.569)	
Moyenne (écart-type)	46.338 0.882	45.497 0.894	
PTV sous clav HI	N=9	N=9	0.028
Médiane (extrêmes)	0.110 (0.084 ; 0.139)	0.124 (0.106 ; 0.151)	
Moyenne (écart-type)	0.110 0.018	0.127 0.016	
PTV sous clav CO	N=9	N=9	0.07
Médiane (extrêmes)	0.980 (0.972 ; 0.987)	0.974 (0.965 ; 0.982)	
Moyenne (écart-type)	0.980 0.006	0.973 0.005	

Caractéristiques	IP	RL	p-value
PTV SUS CLAVIERE			
PTV sus clav D95% (Gy)	N=9	N=9	0.17
Médiane (extrêmes)	47.991 (45.489 ; 48.304)	47.421 (45.814 ; 47.967)	
Moyenne (écart-type)	47.486 0.978	47.096 0.797	
PTV sus clav D50% (Gy)	N=9	N=9	0.31
Médiane (extrêmes)	50.365 (49.756 ; 51.423)	50.513 (50.310 ; 51.162)	
Moyenne (écart-type)	50.464 0.571	50.574 0.275	
PTV sus clav D2% (Gy)	N=9	N=9	0.31
Médiane (extrêmes)	51.599 (50.679 ; 53.607)	51.949 (51.416 ; 52.826)	
Moyenne (écart-type)	51.810 0.873	52.053 0.401	
PTV sus clav D98% (Gy)	N=9	N=9	0.14
Médiane (extrêmes)	46.682 (44.266 ; 47.428)	46.280 (44.530 ; 46.891)	
Moyenne (écart-type)	46.471 1.081	45.992 0.822	
PTV sus clav HI	N=9	N=9	0.21
Médiane (extrêmes)	0.108 (0.065 ; 0.146)	0.116 (0.100 ; 0.152)	
Moyenne (écart-type)	0.106 0.025	0.120 0.019	
PTV sus clav CO	N=9	N=9	0.21
Médiane (extrêmes)	0.979 (0.967 ; 0.986)	0.976 (0.972 ; 0.981)	
Moyenne (écart-type)	0.979 0.006	0.977 0.003	

Annexe 11 - Comparaison dosimétrique des PTV (population «sein + aires ganglionnaires»)

Caractéristiques	IP	RL	p-value
PTV SEIN			
PTV sein D95% (Gy)	N=4	N=4	0.07
Médiane (extrêmes)	47.583 (47.482 ; 47.801)	47.799 (47.569 ; 48.152)	
Moyenne (écart-type)	47.612 0.137	47.830 0.255	
PTV sein D50% (Gy)	N=4	N=4	0.72
Médiane (extrêmes)	50.212 (50.036 ; 50.635)	50.327 (50.028 ; 50.954)	
Moyenne (écart-type)	50.273 0.266	50.409 0.397	
PTV sein D98% (Gy)	N=4	N=4	0.14
Médiane (extrêmes)	45.827 (45.247 ; 46.492)	46.339 (46.261 ; 46.770)	
Moyenne (écart-type)	45.849 0.642	46.427 0.233	
PTV sein CO	N=4	N=4	0.47
Médiane (extrêmes)	0.964 (0.947 ; 0.976)	0.971 (0.966 ; 0.975)	
Moyenne (écart-type)	0.963 0.015	0.971 0.004	
PTV SEIN BOOST			
PTV sein-boost D95% (Gy)	N=4	N=4	0.14
Médiane (extrêmes)	47.422 (46.956 ; 47.565)	47.515 (47.290 ; 47.731)	
Moyenne (écart-type)	47.342 0.266	47.513 0.225	
PTV sein-boost D50% (Gy)	N=4	N=4	1.00
Médiane (extrêmes)	49.982 (49.829 ; 50.289)	49.889 (49.818 ; 50.744)	
Moyenne (écart-type)	50.020 0.218	50.085 0.441	
PTV sein-boost D2% (Gy)	N=4	N=4	0.72
Médiane (extrêmes)	52.035 (51.543 ; 52.607)	52.199 (51.809 ; 52.756)	
Moyenne (écart-type)	52.055 0.455	52.240 0.470	
PTV sein-boost D98% (Gy)	N=4	N=4	0.47
Médiane (extrêmes)	45.380 (44.624 ; 46.185)	45.971 (45.832 ; 46.170)	
Moyenne (écart-type)	45.392 0.883	45.986 0.161	
PTV sein-boost HI	N=4	N=4	0.27
Médiane (extrêmes)	0.141 (0.128 ; 0.152)	0.132 (0.122 ; 0.141)	
Moyenne (écart-type)	0.141 0.011	0.132 0.010	
PTV sein-boost CO	N=4	N=4	0.47
Médiane (extrêmes)	0.962 (0.938 ; 0.974)	0.968 (0.960 ; 0.975)	
Moyenne (écart-type)	0.959 0.017	0.968 0.006	
PTV CMI			
PTV CMI D95% (Gy)	N=4	N=4	0.72
Médiane (extrêmes)	46.210 (45.737 ; 46.786)	46.426 (45.547 ; 47.468)	
Moyenne (écart-type)	46.236 0.566	46.467 0.786	
PTV CMI D50% (Gy)	N=4	N=4	0.72
Médiane (extrêmes)	49.704 (49.498 ; 50.390)	49.733 (49.203 ; 50.326)	
Moyenne (écart-type)	49.824 0.390	49.749 0.502	

Caractéristiques	IP	RL	p-value
PTV CMI D2% (Gy)	N=4	N=4	0.47
Médiane (extrêmes)	51.718 (51.507 ; 52.764)	52.304 (51.599 ; 52.986)	
Moyenne (écart-type)	51.927 0.576	52.298 0.571	
PTV CMI D98% (Gy)	N=4	N=4	0.47
Médiane (extrêmes)	44.609 (44.119 ; 46.152)	45.581 (44.473 ; 46.687)	
Moyenne (écart-type)	44.873 0.886	45.581 0.904	
PTV CMI HI	N=4	N=4	0.27
Médiane (extrêmes)	0.140 (0.131 ; 0.155)	0.136 (0.125 ; 0.144)	
Moyenne (écart-type)	0.142 0.010	0.135 0.008	
PTV CMI CO	N=4	N=4	0.27
Médiane (extrêmes)	0.971 (0.954 ; 0.986)	0.982 (0.976 ; 0.984)	
Moyenne (écart-type)	0.971 0.014	0.981 0.003	
PTV SOUS CLAVIERE			
PTV sous clav D95% (Gy)	N=4	N=4	0.47
Médiane (extrêmes)	47.314 (46.611 ; 47.494)	46.597 (45.857 ; 47.415)	
Moyenne (écart-type)	47.183 0.393	46.617 0.653	
PTV sous clav D50% (Gy)	N=4	N=4	0.27
Médiane (extrêmes)	50.398 (50.144 ; 51.152)	50.078 (50.000 ; 50.499)	
Moyenne (écart-type)	50.523 0.453	50.164 0.232	
PTV sous clav D2% (Gy)	N=4	N=4	0.47
Médiane (extrêmes)	51.768 (51.505 ; 53.180)	51.655 (51.375 ; 52.340)	
Moyenne (écart-type)	52.055 0.774	51.756 0.422	
PTV sous clav D98% (Gy)	N=4	N=4	0.47
Médiane (extrêmes)	46.154 (45.394 ; 46.540)	45.354 (44.273 ; 46.569)	
Moyenne (écart-type)	46.061 0.513	45.388 0.956	
PTV sous clav HI	N=4	N=4	0.72
Médiane (extrêmes)	0.117 (0.110 ; 0.130)	0.122 (0.114 ; 0.150)	
Moyenne (écart-type)	0.119 0.010	0.127 0.017	
PTV sous clav CO	N=4	N=4	0.72
Médiane (extrêmes)	0.976 (0.972 ; 0.980)	0.973 (0.965 ; 0.982)	
Moyenne (écart-type)	0.976 0.004	0.974 0.007	
PTV SUS CLAVIERE			
PTV sus clav D95% (Gy)	N=4	N=4	0.47
Médiane (extrêmes)	47.543 (46.423 ; 48.108)	47.231 (46.079 ; 47.967)	
Moyenne (écart-type)	47.404 0.822	47.127 0.819	
PTV sus clav D50% (Gy)	N=4	N=4	0.47
Médiane (extrêmes)	50.112 (49.756 ; 51.423)	50.529 (50.310 ; 50.887)	
Moyenne (écart-type)	50.351 0.747	50.564 0.239	
PTV sus clav D2% (Gy)	N=4	N=4	1.00
Médiane (extrêmes)	51.627 (50.679 ; 53.607)	52.017 (51.416 ; 52.826)	
Moyenne (écart-type)	51.885 1.233	52.069 0.614	

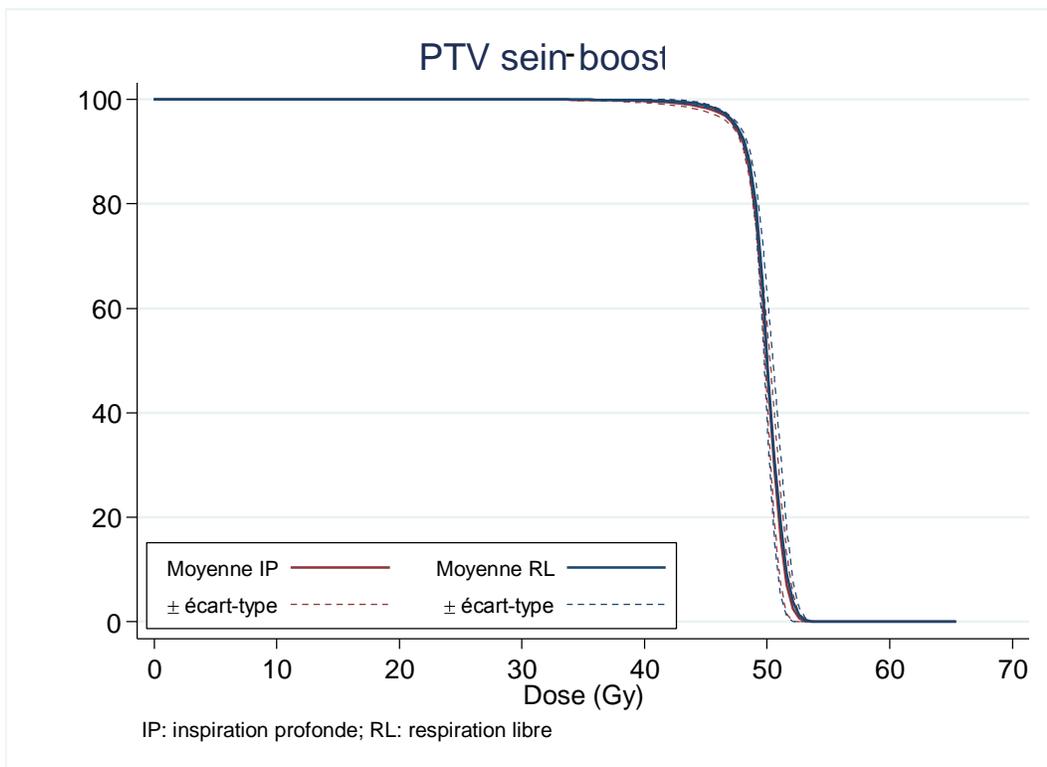
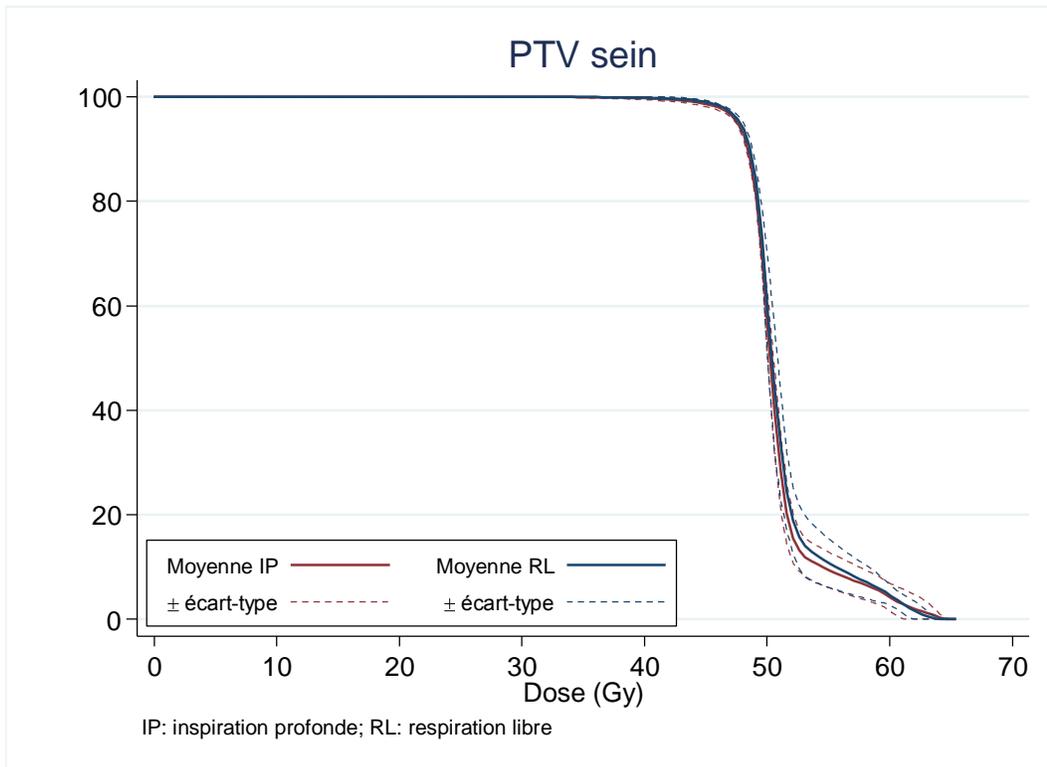
Caractéristiques	IP	RL	p-value
PTV sus clav D98% (Gy)	N=4	N=4	0.27
Médiane (extrêmes)	46.559 (45.423 ; 47.428)	46.053 (45.168 ; 46.714)	
Moyenne (écart-type)	46.492 0.988	45.997 0.671	
PTV sus clav HI	N=4	N=4	0.47
Médiane (extrêmes)	0.118 (0.065 ; 0.126)	0.114 (0.101 ; 0.152)	
Moyenne (écart-type)	0.107 0.029	0.120 0.022	
PTV sus clav CO	N=4	N=4	0.27
Médiane (extrêmes)	0.981 (0.976 ; 0.986)	0.975 (0.974 ; 0.980)	
Moyenne (écart-type)	0.981 0.004	0.976 0.003	
PTV BOOST			
PTV boost D95% (Gy)	N=4	N=4	0.72
Médiane (extrêmes)	58.147 (57.883 ; 58.564)	58.344 (57.366 ; 58.788)	
Moyenne (écart-type)	58.185 0.344	58.211 0.618	
PTV boost D50% (Gy)	N=4	N=4	1.00
Médiane (extrêmes)	60.977 (59.869 ; 62.537)	60.803 (60.399 ; 62.201)	
Moyenne (écart-type)	61.090 1.118	61.051 0.793	
PTV boost D2% (Gy)	N=4	N=4	0.72
Médiane (extrêmes)	63.184 (61.917 ; 64.658)	62.872 (62.536 ; 64.136)	
Moyenne (écart-type)	63.236 1.131	63.104 0.720	
PTV boost D98% (Gy)	N=4	N=4	0.47
Médiane (extrêmes)	57.559 (56.356 ; 58.118)	56.563 (56.389 ; 58.144)	
Moyenne (écart-type)	57.398 0.768	56.914 0.826	
PTV boost HI	N=4	N=4	0.72
Médiane (extrêmes)	0.089 (0.086 ; 0.117)	0.100 (0.081 ; 0.125)	
Moyenne (écart-type)	0.095 0.015	0.101 0.018	
PTV boost CO	N=4	N=4	0.27
Médiane (extrêmes)	0.990 (0.974 ; 0.992)	0.977 (0.968 ; 0.989)	
Moyenne (écart-type)	0.986 0.009	0.978 0.010	

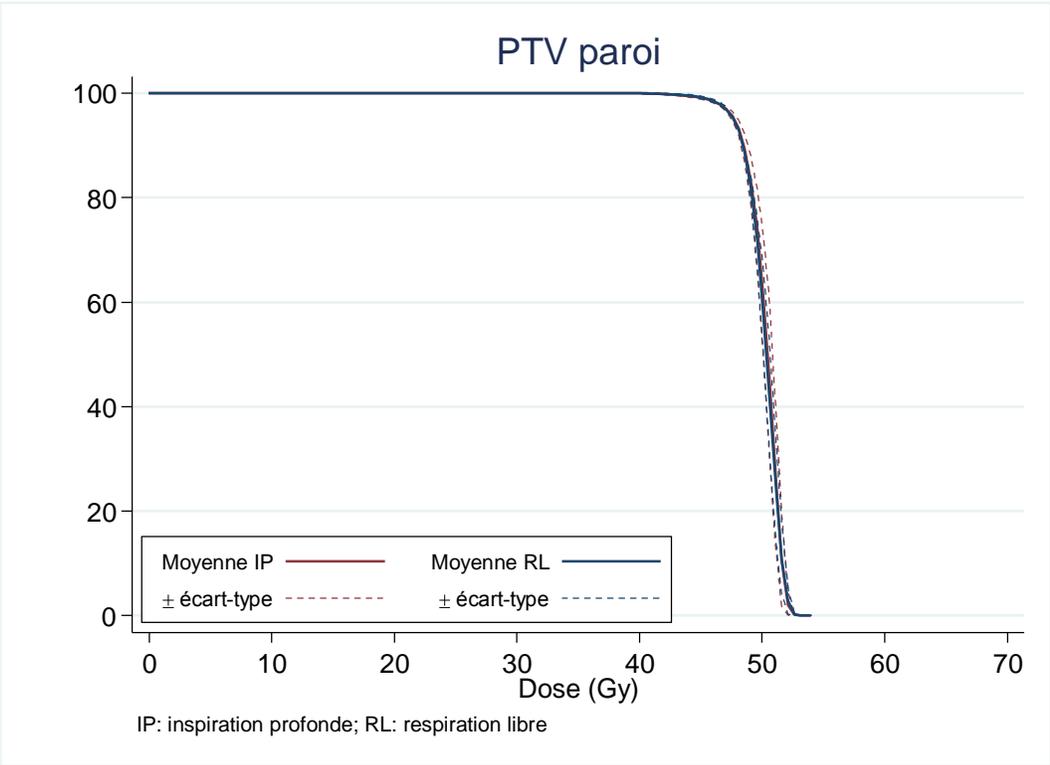
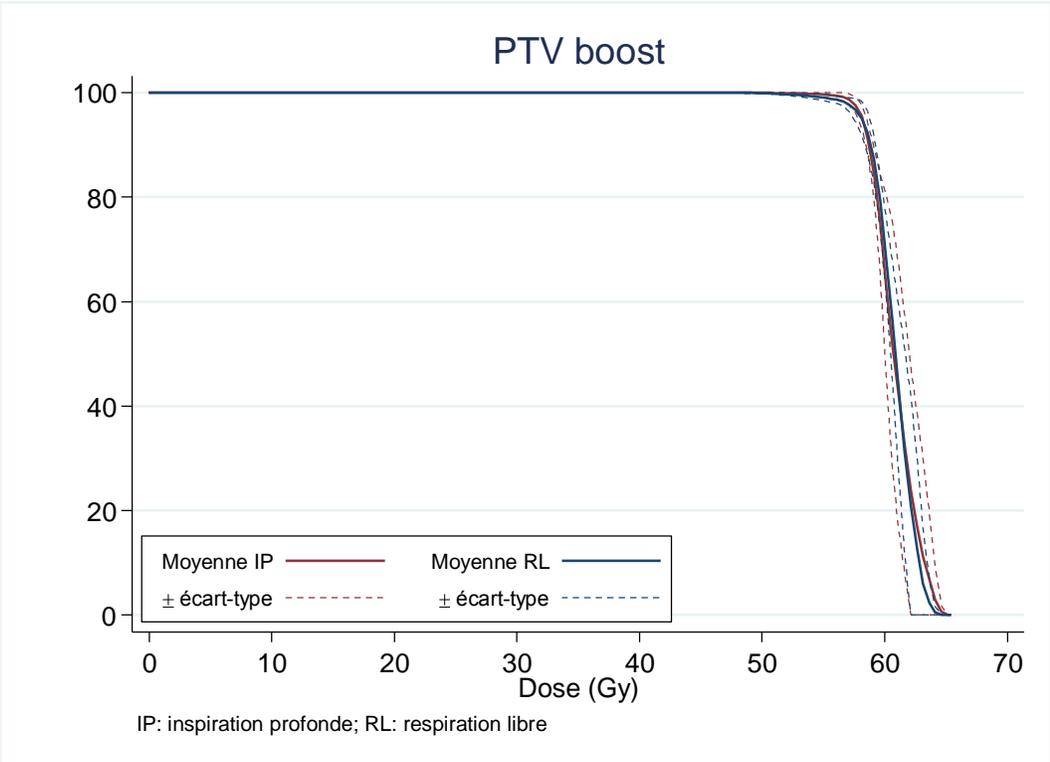
Annexe 12 - Comparaison dosimétrique des PTV (population « parois + aires ganglionnaires »)

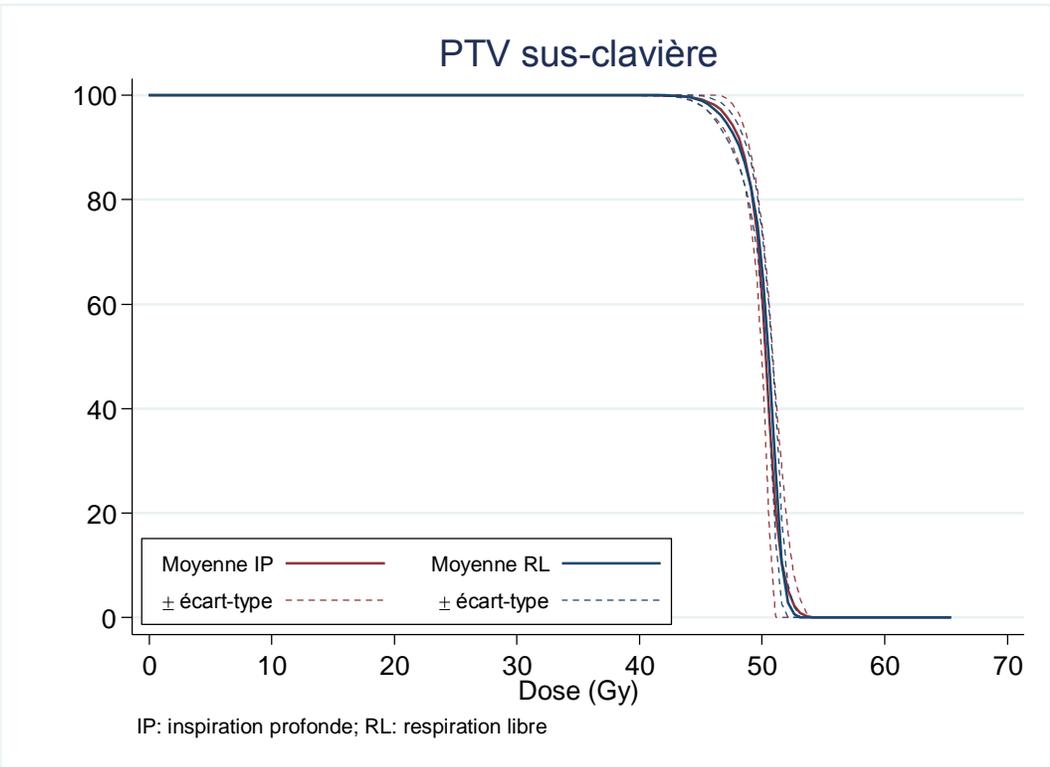
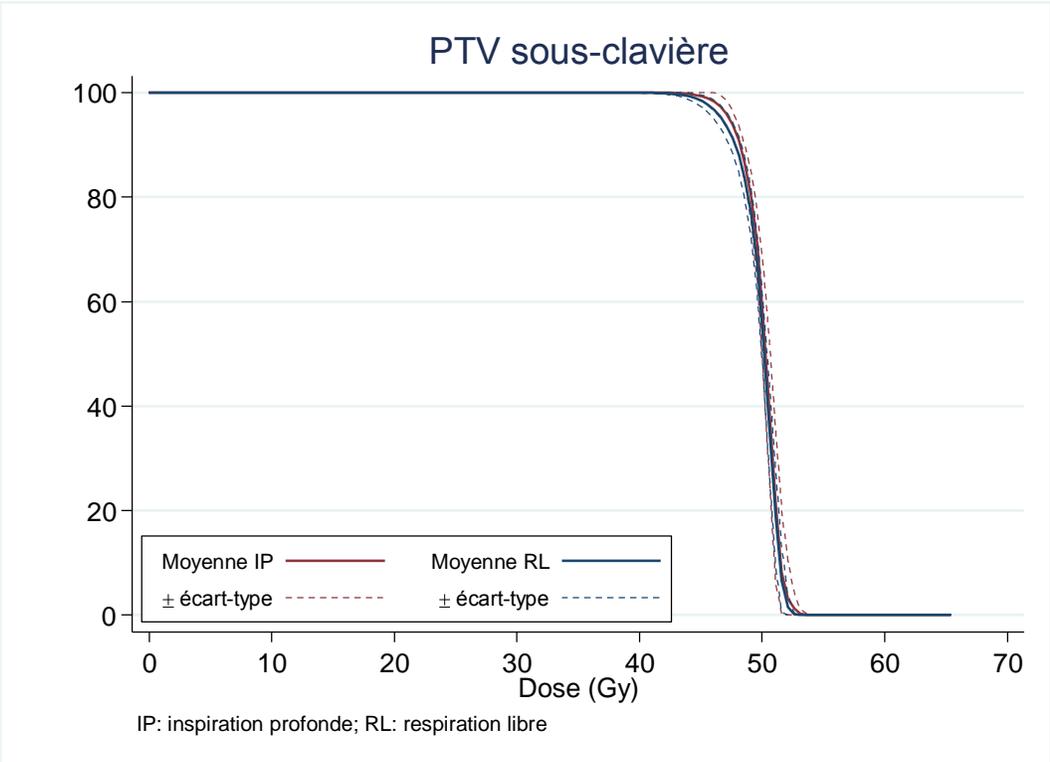
Caractéristiques	IP	RL	p-value
PTV PAROI			
PTV paroi D95% (Gy)	N=5	N=5	0.23
Médiane (extrêmes)	50.497 (50.075 ; 51.057)	50.434 (49.974 ; 50.729)	
Moyenne (écart-type)	50.483 0.401	50.377 0.286	
PTV paroi D50% (Gy)	N=5	N=5	0.89
Médiane (extrêmes)	47.697 (47.571 ; 48.294)	47.692 (47.608 ; 47.716)	
Moyenne (écart-type)	47.777 0.297	47.674 0.044	
PTV paroi D2% (Gy)	N=5	N=5	0.14
Médiane (extrêmes)	51.948 (51.813 ; 52.383)	52.093 (51.765 ; 52.434)	
Moyenne (écart-type)	52.006 0.223	52.112 0.243	
PTV paroi D98% (Gy)	N=5	N=5	0.69
Médiane (extrêmes)	46.380 (46.129 ; 46.907)	46.354 (46.320 ; 46.794)	
Moyenne (écart-type)	46.449 0.304	46.462 0.201	
PTV paroi HI	N=5	N=5	0.69
Médiane (extrêmes)	0.114 (0.113 ; 0.123)	0.119 (0.111 ; 0.128)	
Moyenne (écart-type)	0.116 0.004	0.119 0.006	
PTV paroi CO	N=5	N=5	0.50
Médiane (extrêmes)	0.922 (0.911 ; 0.926)	0.922 (0.914 ; 0.927)	
Moyenne (écart-type)	0.920 0.006	0.922 0.005	
PTV CMI			
PTV CMI D95% (Gy)	N=5	N=5	0.89
Médiane (extrêmes)	46.100 (43.979 ; 47.445)	46.180 (44.744 ; 47.145)	
Moyenne (écart-type)	46.047 1.334	46.039 0.883	
PTV CMI D50% (Gy)	N=5	N=5	0.89
Médiane (extrêmes)	49.662 (48.501 ; 50.191)	49.513 (48.809 ; 50.257)	
Moyenne (écart-type)	49.537 0.658	49.581 0.530	
PTV CMI D2% (Gy)	N=5	N=5	0.50
Médiane (extrêmes)	51.972 (51.084 ; 52.053)	51.884 (51.169 ; 52.637)	
Moyenne (écart-type)	51.703 0.439	51.876 0.522	
PTV CMI D98% (Gy)	N=5	N=5	0.50
Médiane (extrêmes)	45.049 (43.204 ; 46.577)	45.285 (44.152 ; 46.216)	
Moyenne (écart-type)	45.024 1.202	45.264 0.765	
PTV CMI HI	N=5	N=5	0.50
Médiane (extrêmes)	0.137 (0.108 ; 0.162)	0.132 (0.124 ; 0.144)	
Moyenne (écart-type)	0.135 0.020	0.133 0.008	
PTV CMI CO	N=5	N=5	0.35
Médiane (extrêmes)	0.982 (0.959 ; 0.984)	0.984 (0.980 ; 0.987)	
Moyenne (écart-type)	0.978 0.011	0.983 0.003	

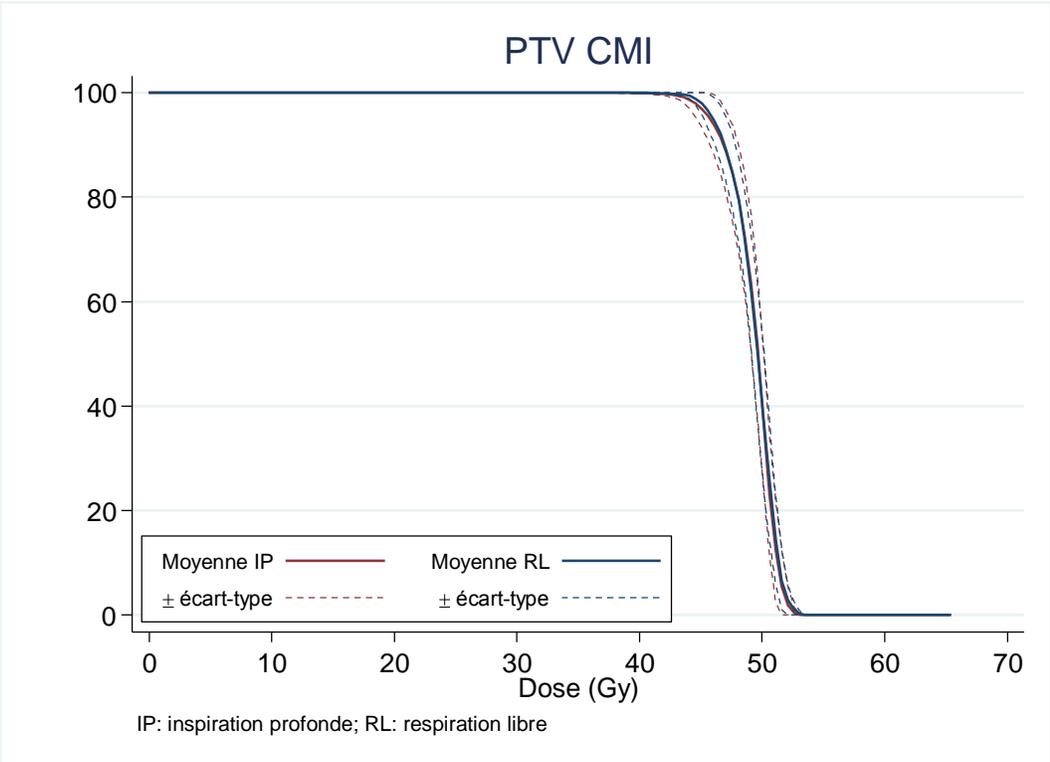
Caractéristiques	IP	RL	p-value
PTV SOUS CLAVIERE			
PTV sous clav D95% (Gy)	N=5	N=5	0.043
Médiane (extrêmes)	47.749 (45.902 ; 47.811)	47.183 (45.797 ; 47.627)	
Moyenne (écart-type)	47.378 0.828	46.852 0.795	
PTV sous clav D50% (Gy)	N=5	N=5	0.89
Médiane (extrêmes)	50.255 (49.852 ; 50.583)	50.183 (49.957 ; 50.542)	
Moyenne (écart-type)	50.207 0.308	50.211 0.262	
PTV sous clav D2% (Gy)	N=5	N=5	0.23
Médiane (extrêmes)	51.718 (51.313 ; 52.346)	51.747 (51.688 ; 52.389)	
Moyenne (écart-type)	51.744 0.385	51.934 0.303	
PTV sous clav D98% (Gy)	N=5	N=5	0.043
Médiane (extrêmes)	46.987 (44.596 ; 47.193)	45.853 (44.224 ; 46.445)	
Moyenne (écart-type)	46.560 1.104	45.584 0.943	
PTV sous clav HI	N=5	N=5	0.043
Médiane (extrêmes)	0.096 (0.084 ; 0.139)	0.124 (0.106 ; 0.151)	
Moyenne (écart-type)	0.103 0.021	0.127 0.017	
PTV sous clav CO	N=5	N=5	0.043
Médiane (extrêmes)	0.987 (0.972 ; 0.987)	0.974 (0.966 ; 0.978)	
Moyenne (écart-type)	0.983 0.007	0.973 0.005	
PTV SUS CLAVIERE			
PTV sus clav D95% (Gy)	N=5	N=5	0.23
Médiane (extrêmes)	47.991 (45.489 ; 48.304)	47.421 (45.814 ; 47.799)	
Moyenne (écart-type)	47.552 1.181	47.071 0.874	
PTV sus clav D50% (Gy)	N=5	N=5	0.50
Médiane (extrêmes)	50.397 (50.177 ; 51.351)	50.452 (50.354 ; 51.162)	
Moyenne (écart-type)	50.554 0.459	50.582 0.329	
PTV sus clav D2% (Gy)	N=5	N=5	0.23
Médiane (extrêmes)	51.599 (51.114 ; 52.753)	51.949 (51.857 ; 52.329)	
Moyenne (écart-type)	51.751 0.612	52.040 0.196	
PTV sus clav D98% (Gy)	N=5	N=5	0.23
Médiane (extrêmes)	46.682 (44.266 ; 47.422)	46.280 (44.530 ; 46.891)	
Moyenne (écart-type)	46.454 1.267	45.989 1.006	
PTV sus clav HI	N=5	N=5	0.23
Médiane (extrêmes)	0.101 (0.074 ; 0.146)	0.116 (0.100 ; 0.146)	
Moyenne (écart-type)	0.105 0.026	0.120 0.018	
PTV sus clav CO	N=5	N=5	0.50
Médiane (extrêmes)	0.979 (0.967 ; 0.984)	0.976 (0.972 ; 0.981)	
Moyenne (écart-type)	0.977 0.007	0.977 0.004	

Annexe 13 - HDV des PTV









Annexe 14 - Comparaison des volumes des OAR (population totale)

Caractéristiques	IP		RL		p-value
a circonflexe	N=9		N=9		0.09
Médiane (extrêmes)	1.490	(0.474 ; 6.104)	1.470	(0.482 ; 2.723)	
Moyenne (écart-type)	1.916	1.719	1.452	0.753	
a coronaire d	N=9		N=9		0.59
Médiane (extrêmes)	2.559	(0.574 ; 4.321)	2.533	(0.469 ; 4.466)	
Moyenne (écart-type)	2.733	1.145	2.656	1.209	
a coronaire commune g	N=9		N=9		0.59
Médiane (extrêmes)	0.778	(0.214 ; 1.836)	0.725	(0.203 ; 1.863)	
Moyenne (écart-type)	0.864	0.537	0.759	0.475	
a IVA	N=9		N=9		0.44
Médiane (extrêmes)	3.885	(2.314 ; 6.408)	3.317	(2.485 ; 6.738)	
Moyenne (écart-type)	4.078	1.284	3.969	1.623	
Coeur	N=9		N=9		0.021
Médiane (extrêmes)	621.422	(577.238 ; 865.554)	693.311	(588.381 ; 903.503)	
Moyenne (écart-type)	687.859	105.094	738.207	124.959	
LADR	N=9		N=9		0.52
Médiane (extrêmes)	10.179	(6.482 ; 13.489)	10.472	(6.849 ; 16.806)	
Moyenne (écart-type)	10.266	2.711	10.475	3.244	
Moelle thoracique	N=9		N=9		0.26
Médiane (extrêmes)	67.681	(38.562 ; 96.229)	62.513	(34.665 ; 76.174)	
Moyenne (écart-type)	63.926	18.667	59.064	15.056	
Poumon controlateral	N=9		N=9		0.008
Médiane (extrêmes)	1997.049	(1184.016 ; 3004.444)	1338.757	(914.267 ; 1729.536)	
Moyenne (écart-type)	2059.081	622.006	1386.927	239.991	
Poumon homolateral	N=9		N=9		0.008
Médiane (extrêmes)	1567.576	(807.000 ; 3197.457)	1049.975	(668.605 ; 2321.300)	
Moyenne (écart-type)	1949.523	897.520	1252.246	517.057	
Sein controlateral	N=9		N=9		0.52
Médiane (extrêmes)	505.484	(231.855 ; 2086.507)	522.147	(228.760 ; 2081.967)	
Moyenne (écart-type)	798.106	676.752	824.229	716.463	
valve aortique	N=9		N=9		0.09
Médiane (extrêmes)	1.654	(0.947 ; 2.016)	1.560	(1.159 ; 3.488)	
Moyenne (écart-type)	1.551	0.324	1.850	0.728	
VG	N=9		N=9		0.31
Médiane (extrêmes)	163.348	(120.268 ; 239.056)	161.783	(128.377 ; 241.820)	
Moyenne (écart-type)	164.632	34.626	167.906	36.889	

Annexe 15 - Comparaison dosimétrique des OAR (population totale)

Caractéristiques	IP		RL		p-value
COEUR					
cœur Dmoy (Gy)	N=9		N=9		0.008
Médiane (extrêmes)	5.348	(1.692 ; 7.497)	5.765	(2.777 ; 10.859)	
Moyenne (écart-type)	4.794	1.970	6.560	2.521	
cœur D2% (Gy)	N=9		N=9		0.008
Médiane (extrêmes)	15.584	(6.200 ; 27.586)	24.041	(9.944 ; 34.663)	
Moyenne (écart-type)	16.761	7.606	23.311	8.664	
cœur V25 (%)	N=9		N=9		0.008
Médiane (extrêmes)	0.093	(0.000 ; 2.875)	1.780	(0.001 ; 5.765)	
Moyenne (écart-type)	0.779	1.112	2.154	2.074	
cœur V30 (%)	N=9		N=9		0.009
Médiane (extrêmes)	0.003	(0.000 ; 1.395)	0.971	(0.000 ; 3.358)	
Moyenne (écart-type)	0.359	0.566	1.211	1.248	
cœur V5 (%)	N=9		N=9		0.051
Médiane (extrêmes)	37.224	(3.624 ; 55.883)	46.731	(11.393 ; 85.091)	
Moyenne (écart-type)	33.466	18.980	47.569	22.344	
CORONAIRES					
coronaire com g Dmoy (Gy)	N=9		N=9		0.07
Médiane (extrêmes)	6.870	(2.872 ; 11.586)	8.719	(5.265 ; 15.824)	
Moyenne (écart-type)	7.230	2.808	9.659	3.552	
coronaire com g D2% (Gy)	N=9		N=9		0.09
Médiane (extrêmes)	9.733	(4.827 ; 12.443)	9.655	(6.601 ; 17.450)	
Moyenne (écart-type)	9.019	2.790	11.797	3.836	
coronaire d Dmoy (Gy)	N=9		N=9		0.028
Médiane (extrêmes)	6.014	(1.402 ; 10.610)	5.393	(1.942 ; 16.852)	
Moyenne (écart-type)	5.987	3.336	8.880	5.674	
coronaire d D2% (Gy)	N=9		N=9		0.07
Médiane (extrêmes)	8.097	(2.778 ; 15.004)	8.756	(2.488 ; 26.688)	
Moyenne (écart-type)	8.747	4.601	13.274	8.866	
circonflexe Dmoy (Gy)	N=9		N=9		0.14
Médiane (extrêmes)	4.397	(1.903 ; 7.929)	4.567	(2.382 ; 7.219)	
Moyenne (écart-type)	4.257	1.813	5.044	1.697	
circonflexe D2% (Gy)	N=9		N=9		0.09
Médiane (extrêmes)	6.695	(3.447 ; 9.909)	8.727	(3.724 ; 11.833)	
Moyenne (écart-type)	6.642	2.220	8.330	2.519	
IVA Dmoy (Gy)	N=9		N=9		0.021
Médiane (extrêmes)	11.416	(2.751 ; 19.877)	17.074	(5.155 ; 20.260)	
Moyenne (écart-type)	9.552	5.481	14.631	5.583	

Caractéristiques	IP		RL		p-value
IVA D2% (Gy)	N=9		N=9		0.051
Médiane (extrêmes)	17.495	(4.604 ; 36.467)	25.959	(9.521 ; 34.581)	
Moyenne (écart-type)	16.649	10.376	23.777	8.311	
REGIONIVA					
région IVA Dmoy (Gy)	N=9		N=9		0.021
Médiane (extrêmes)	11.514	(2.719 ; 14.580)	15.216	(5.208 ; 19.116)	
Moyenne (écart-type)	9.331	4.828	13.882	5.134	
région IVA D2% (Gy)	N=9		N=9		0.028
Médiane (extrêmes)	17.622	(4.501 ; 34.438)	27.766	(12.115 ; 34.504)	
Moyenne (écart-type)	17.352	10.720	24.627	8.074	
VENTRICULE GAUCHE					
VG Dmoy	N=9		N=9		0.11
Médiane (extrêmes)	3.799	(1.156 ; 6.183)	5.107	(2.222 ; 6.987)	
Moyenne (écart-type)	3.392	1.558	4.278	1.789	
VG D2%	N=9		N=9		0.09
Médiane (extrêmes)	9.209	(2.207 ; 18.579)	10.314	(4.727 ; 18.812)	
Moyenne (écart-type)	8.755	5.154	10.983	4.556	
VALVE AORTIQUE					
valve aortique Dmoy	N=9		N=9		0.028
Médiane (extrêmes)	4.805	(1.369 ; 8.586)	5.843	(2.238 ; 16.540)	
Moyenne (écart-type)	4.821	2.495	6.986	4.636	
POUMON					
Poumon gauche Dmoy (Gy)	N=9		N=9		0.14
Médiane (extrêmes)	11.560	(8.981 ; 15.158)	12.475	(11.241 ; 15.746)	
Moyenne (écart-type)	12.147	1.959	12.906	1.524	
Poumon gauche V20 (%)	N=9		N=9		0.21
Médiane (extrêmes)	23.150	(18.289 ; 28.682)	24.884	(19.290 ; 28.587)	
Moyenne (écart-type)	23.164	3.674	24.474	2.855	
Poumon gauche V30 (%)	N=9		N=9		0.17
Médiane (extrêmes)	12.983	(9.234 ; 17.460)	13.494	(9.309 ; 16.446)	
Moyenne (écart-type)	12.164	2.853	13.016	2.288	
Poumon gauche V5 (%)	N=9		N=9		0.31
Médiane (extrêmes)	64.722	(40.186 ; 81.718)	64.136	(53.941 ; 92.792)	
Moyenne (écart-type)	62.640	13.438	66.648	13.969	
Poumon droit Dmoy (Gy)	N=9		N=9		0.14
Médiane (extrêmes)	3.980	(1.967 ; 5.574)	5.088	(2.496 ; 7.339)	
Moyenne (écart-type)	3.963	1.222	4.717	1.448	
Poumon droit V20 (%)	N=9		N=9		0.13
Médiane (extrêmes)	0.002	(0.000 ; 1.288)	0.022	(0.000 ; 0.230)	
Moyenne (écart-type)	0.265	0.496	0.057	0.079	

Caractéristiques	IP		RL		p-value
Poumon droit V30 (%)	N=9		N=9		0.09
Médiane (extrêmes)	0.000	(0.000 ; 0.541)	0.000	(0.000 ; 0.006)	
Moyenne (écart-type)	0.078	0.181	0.001	0.002	
Poumon droit V5 (%)	N=9		N=9		0.14
Médiane (extrêmes)	34.246	(12.758 ; 48.289)	41.679	(6.397 ; 72.004)	
Moyenne (écart-type)	31.585	13.228	39.559	18.572	
MOELLE					
moelle Dmax	N=9		N=9		0.31
Médiane (extrêmes)	25.713	(14.501 ; 29.133)	25.112	(19.545 ; 29.545)	
Moyenne (écart-type)	24.871	4.346	25.476	3.097	
SEIN					
sein droit Dmoy	N=9		N=9		0.17
Médiane (extrêmes)	3.244	(1.677 ; 4.060)	3.436	(2.595 ; 4.143)	
Moyenne (écart-type)	3.154	0.700	3.413	0.527	
sein droit D2%	N=9		N=9		0.37
Médiane (extrêmes)	6.365	(5.154 ; 10.921)	6.499	(6.278 ; 7.262)	
Moyenne (écart-type)	6.684	1.694	6.674	0.398	
sein droit V5 (%)	N=9		N=9		0.26
Médiane (extrêmes)	6.001	(2.438 ; 21.365)	8.167	(5.142 ; 22.511)	
Moyenne (écart-type)	8.413	6.308	10.744	6.765	

Annexe 16 - Comparaison dosimétrique des OAR (population « sein + aires ganglionnaires »)

Caractéristiques	IP		RL		p-value
COEUR					
cœur Dmoy (Gy)	N=4		N=4		0.07
Médiane (extrêmes)	5.773	(4.235 ; 7.497)	8.140	(4.721 ; 10.859)	
Moyenne (écart-type)	5.819	1.377	7.965	2.518	
cœur D2% (Gy)	N=4		N=4		0.07
Médiane (extrêmes)	22.142	(15.584 ; 27.586)	31.174	(16.553 ; 34.663)	
Moyenne (écart-type)	21.864	5.719	28.391	8.062	
cœur V25 (%)	N=4		N=4		0.07
Médiane (extrêmes)	1.301	(0.093 ; 2.875)	3.875	(0.283 ; 5.765)	
Moyenne (écart-type)	1.393	1.356	3.450	2.291	
cœur V30 (%)	N=4		N=4		0.07
Médiane (extrêmes)	0.598	(0.003 ; 1.395)	2.252	(0.064 ; 3.358)	
Moyenne (écart-type)	0.648	0.739	1.982	1.381	
cœur V5 (%)	N=4		N=4		0.47
Médiane (extrêmes)	38.783	(32.777 ; 55.883)	57.105	(32.316 ; 85.091)	
Moyenne (écart-type)	41.557	10.043	57.904	21.635	
CORONAIRES					
coronaire com g Dmoy (Gy)	N=4		N=4		0.14
Médiane (extrêmes)	8.816	(6.266 ; 11.586)	12.991	(8.719 ; 15.824)	
Moyenne (écart-type)	8.871	2.434	12.631	3.047	
coronaire com g D2% (Gy)	N=4		N=4		0.14
Médiane (extrêmes)	11.031	(9.095 ; 12.443)	15.682	(9.490 ; 17.450)	
Moyenne (écart-type)	10.900	1.487	14.576	3.748	
coronaire d Dmoy (Gy)	N=4		N=4		0.07
Médiane (extrêmes)	9.183	(4.405 ; 10.610)	12.525	(4.464 ; 16.852)	
Moyenne (écart-type)	8.345	2.810	11.592	5.430	
coronaire d D2% (Gy)	N=4		N=4		0.14
Médiane (extrêmes)	12.935	(6.129 ; 15.004)	21.011	(5.630 ; 26.688)	
Moyenne (écart-type)	11.751	3.875	18.585	9.046	
circonflexe Dmoy (Gy)	N=4		N=4		0.14
Médiane (extrêmes)	4.612	(3.822 ; 5.323)	5.848	(4.473 ; 7.150)	
Moyenne (écart-type)	4.592	0.638	5.830	1.394	
circonflexe D2% (Gy)	N=4		N=4		0.07
Médiane (extrêmes)	7.578	(5.537 ; 8.642)	10.274	(8.727 ; 11.833)	
Moyenne (écart-type)	7.333	1.485	10.277	1.701	

Caractéristiques	IP		RL		p-value
IVA Dmoy (Gy)	N=4		N=4		0.47
Médiane (extrêmes)	11.490	(5.391 ; 19.877)	18.183	(5.155 ; 20.260)	
Moyenne (écart-type)	12.062	5.951	15.445	6.989	
IVA D2% (Gy)	N=4		N=4		0.47
Médiane (extrêmes)	18.983	(8.879 ; 36.467)	26.991	(9.521 ; 30.388)	
Moyenne (écart-type)	20.828	11.527	23.473	9.476	
REGION IVA					
région IVA Dmoy (Gy)	N=4		N=4		0.14
Médiane (extrêmes)	12.610	(5.626 ; 14.219)	17.387	(5.208 ; 18.999)	
Moyenne (écart-type)	11.266	3.939	14.745	6.483	
région IVA D2% (Gy)	N=4		N=4		0.27
Médiane (extrêmes)	22.916	(9.155 ; 34.438)	28.703	(12.115 ; 33.676)	
Moyenne (écart-type)	22.356	11.209	25.799	9.450	
VENTRICULE GAUCHE					
VG Dmoy	N=4		N=4		0.47
Médiane (extrêmes)	3.895	(3.793 ; 6.183)	5.314	(2.222 ; 6.987)	
Moyenne (écart-type)	4.441	1.164	4.960	1.993	
VG D2%	N=4		N=4		0.72
Médiane (extrêmes)	9.633	(7.072 ; 18.579)	13.405	(4.727 ; 14.814)	
Moyenne (écart-type)	11.230	5.058	11.588	4.622	
VALVE AORTIQUE					
valve aortique Dmoy	N=4		N=4		0.14
Médiane (extrêmes)	7.003	(4.233 ; 8.586)	10.061	(3.104 ; 16.540)	
Moyenne (écart-type)	6.706	1.823	9.941	5.587	
POUMON					
Poumon gauche Dmoy (Gy)	N=4		N=4		0.72
Médiane (extrêmes)	13.831	(13.096 ; 15.158)	14.106	(12.964 ; 15.746)	
Moyenne (écart-type)	13.979	0.903	14.230	1.306	
Poumon gauche V20 (%)	N=4		N=4		1.00
Médiane (extrêmes)	26.167	(25.370 ; 28.682)	26.282	(24.884 ; 28.587)	
Moyenne (écart-type)	26.596	1.545	26.509	1.786	
Poumon gauche V30 (%)	N=4		N=4		1.00
Médiane (extrêmes)	13.852	(12.983 ; 17.460)	14.206	(13.494 ; 16.446)	
Moyenne (écart-type)	14.537	1.991	14.588	1.318	
Poumon gauche V5 (%)	N=4		N=4		0.72
Médiane (extrêmes)	73.631	(64.722 ; 81.718)	77.039	(64.136 ; 92.792)	
Moyenne (écart-type)	73.425	7.504	77.751	13.403	
Poumon droit Dmoy (Gy)	N=4		N=4		0.47
Médiane (extrêmes)	5.160	(3.980 ; 5.574)	5.228	(5.088 ; 7.339)	
Moyenne (écart-type)	4.969	0.733	5.721	1.086	
Poumon droit V20 (%)	N=4		N=4		0.27
Médiane (extrêmes)	0.511	(0.000 ; 1.288)	0.099	(0.022 ; 0.230)	

Caractéristiques	IP		RL		p-value
Moyenne (écart-type)	0.578	0.648	0.113	0.091	
Poumon droit V30 (%)	N=4		N=4		0.16
Médiane (extrêmes)	0.076	(0.000 ; 0.541)	0.000	(0.000 ; 0.006)	
Moyenne (écart-type)	0.173	0.255	0.002	0.003	
Poumon droit V5 (%)	N=4		N=4		0.47
Médiane (extrêmes)	44.608	(34.262 ; 48.289)	45.111	(41.679 ; 72.004)	
Moyenne (écart-type)	42.942	6.066	50.976	14.112	
MOELLE					
moelle Dmax	N=4		N=4		0.47
Médiane (extrêmes)	27.997	(14.501 ; 29.133)	28.320	(26.631 ; 29.545)	
Moyenne (écart-type)	24.907	6.975	28.204	1.232	
SEIN					
sein droit Dmoy	N=4		N=4		0.47
Médiane (extrêmes)	3.523	(3.244 ; 4.060)	3.837	(3.436 ; 4.143)	
Moyenne (écart-type)	3.587	0.359	3.813	0.373	
sein droit D2%	N=4		N=4		0.72
Médiane (extrêmes)	6.567	(5.154 ; 10.921)	7.139	(6.375 ; 7.262)	
Moyenne (écart-type)	7.302	2.527	6.979	0.416	
sein droit V5 (%)	N=4		N=4		0.72
Médiane (extrêmes)	12.595	(2.438 ; 21.365)	17.578	(8.705 ; 22.511)	
Moyenne (écart-type)	12.248	8.044	16.593	6.161	

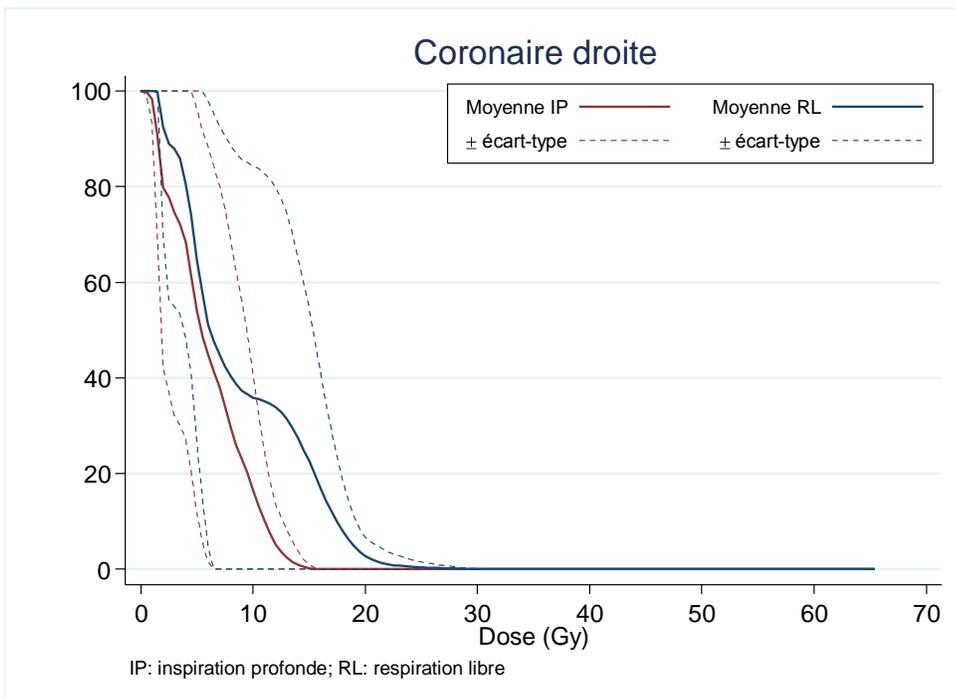
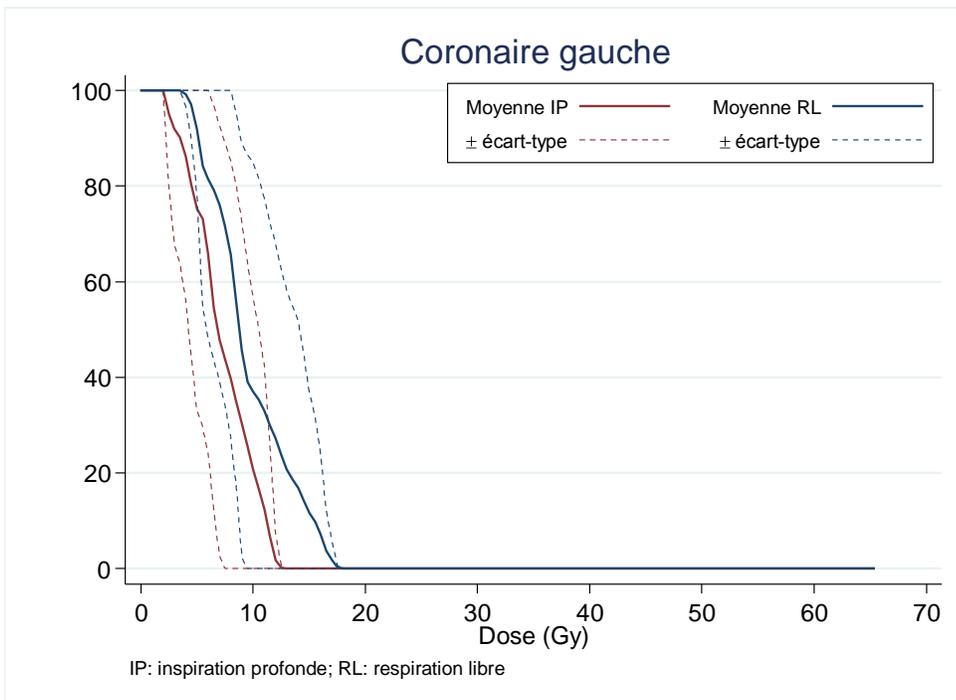
Annexe 17 - Comparaison dosimétrique des OAR (population « paroi + aires ganglionnaires »)

Caractéristiques	IP		RL		p-value
COEUR					
cœur Dmoy (Gy)	N=5		N=5		0.043
Médiane (extrêmes)	3.720	(1.692 ; 6.661)	5.517	(2.777 ; 8.550)	
Moyenne (écart-type)	3.973	2.109	5.437	2.099	
cœur D2% (Gy)	N=5		N=5		0.043
Médiane (extrêmes)	12.847	(6.200 ; 23.047)	17.555	(9.944 ; 28.990)	
Moyenne (écart-type)	12.679	6.655	19.248	7.414	
cœur V25 (%)	N=5		N=5		0.043
Médiane (extrêmes)	0.000	(0.000 ; 1.441)	0.528	(0.001 ; 3.054)	
Moyenne (écart-type)	0.288	0.644	1.118	1.282	
cœur V30 (%)	N=5		N=5		0.057
Médiane (extrêmes)	0.000	(0.000 ; 0.634)	0.163	(0.000 ; 1.805)	
Moyenne (écart-type)	0.127	0.284	0.594	0.785	
cœur V5 (%)	N=5		N=5		0.08
Médiane (extrêmes)	24.172	(3.624 ; 51.420)	36.034	(11.393 ; 69.803)	
Moyenne (écart-type)	26.993	22.957	39.301	21.335	
CORONAIRES					
coronaire com g Dmoy (Gy)	N=5		N=5		0.23
Médiane (extrêmes)	6.204	(2.872 ; 9.469)	8.185	(5.265 ; 8.728)	
Moyenne (écart-type)	5.918	2.545	7.282	1.542	
coronaire com g D2% (Gy)	N=5		N=5		0.35
Médiane (extrêmes)	6.868	(4.827 ; 10.989)	9.605	(6.601 ; 12.885)	
Moyenne (écart-type)	7.515	2.747	9.574	2.237	
coronaire d Dmoy (Gy)	N=5		N=5		0.14
Médiane (extrêmes)	4.059	(1.402 ; 7.164)	5.317	(1.942 ; 16.010)	
Moyenne (écart-type)	4.101	2.516	6.711	5.390	
coronaire d D2% (Gy)	N=5		N=5		0.35
Médiane (extrêmes)	6.136	(2.778 ; 11.908)	7.505	(2.488 ; 20.278)	
Moyenne (écart-type)	6.344	3.852	9.026	6.713	
circonflexe Dmoy (Gy)	N=5		N=5		0.69
Médiane (extrêmes)	2.752	(1.903 ; 7.929)	4.348	(2.382 ; 7.219)	
Moyenne (écart-type)	3.990	2.464	4.415	1.786	
circonflexe D2% (Gy)	N=5		N=5		0.69
Médiane (extrêmes)	5.547	(3.447 ; 9.909)	7.418	(3.724 ; 8.790)	
Moyenne (écart-type)	6.089	2.709	6.773	1.922	
IVA Dmoy (Gy)	N=5		N=5		0.043
Médiane (extrêmes)	6.001	(2.751 ; 13.537)	14.179	(8.451 ; 19.180)	
Moyenne (écart-type)	7.544	4.709	13.979	4.952	

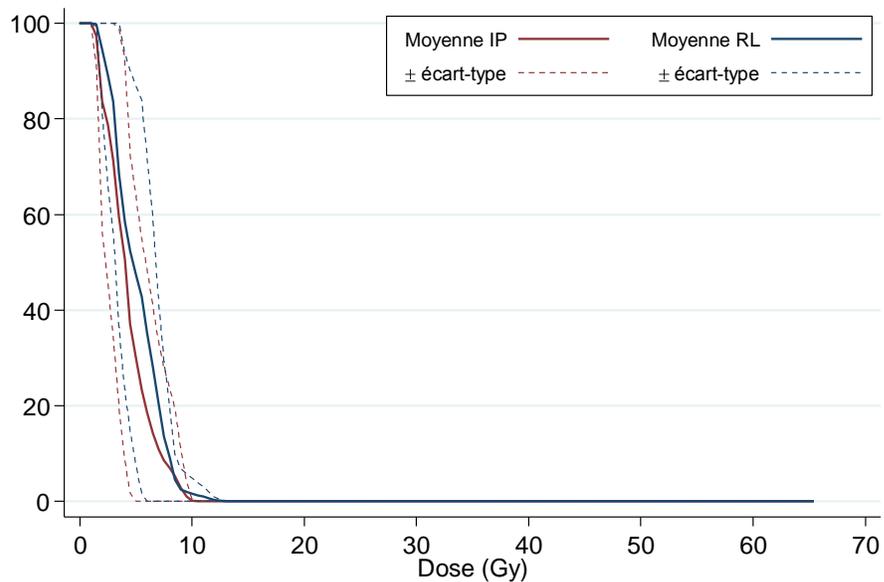
Caractéristiques	IP		RL		p-value
IVA D2% (Gy)	N=5		N=5		0.08
Médiane (extrêmes)	9.964	(4.604 ; 24.952)	24.763	(15.567 ; 34.581)	
Moyenne (écart-type)	13.307	9.178	24.021	8.404	
REGION IVA					
région IVA Dmoy (Gy)	N=5		N=5		0.08
Médiane (extrêmes)	5.861	(2.719 ; 14.580)	14.085	(8.351 ; 19.116)	
Moyenne (écart-type)	7.783	5.314	13.191	4.457	
région IVA D2% (Gy)	N=5		N=5		0.08
Médiane (extrêmes)	10.512	(4.501 ; 25.529)	23.367	(15.336 ; 34.504)	
Moyenne (écart-type)	13.349	9.516	23.689	7.805	
VENTRICULE GAUCHE					
VG Dmoy	N=5		N=5		0.043
Médiane (extrêmes)	1.931	(1.156 ; 4.210)	2.750	(2.326 ; 5.820)	
Moyenne (écart-type)	2.553	1.362	3.732	1.608	
VG D2%	N=5		N=5		0.08
Médiane (extrêmes)	4.570	(2.207 ; 12.522)	10.065	(6.168 ; 18.812)	
Moyenne (écart-type)	6.776	4.786	10.500	4.984	
VALVE AORTIQUE					
valve aortique Dmoy	N=5		N=5		0.08
Médiane (extrêmes)	3.286	(1.369 ; 5.567)	4.584	(2.238 ; 7.162)	
Moyenne (écart-type)	3.313	1.887	4.622	1.963	
POUMON					
Poumon gauche Dmoy (Gy)	N=5		N=5		0.08
Médiane (extrêmes)	10.943	(8.981 ; 11.560)	11.929	(11.241 ; 12.475)	
Moyenne (écart-type)	10.682	1.011	11.847	0.459	
Poumon gauche V20 (%)	N=5		N=5		0.08
Médiane (extrêmes)	20.472	(18.289 ; 23.150)	23.020	(19.290 ; 25.887)	
Moyenne (écart-type)	20.417	1.998	22.846	2.542	
Poumon gauche V30 (%)	N=5		N=5		0.043
Médiane (extrêmes)	9.464	(9.234 ; 13.409)	11.666	(9.309 ; 14.829)	
Moyenne (écart-type)	10.266	1.781	11.758	2.172	
Poumon gauche V5 (%)	N=5		N=5		0.35
Médiane (extrêmes)	52.814	(40.186 ; 67.042)	54.437	(53.941 ; 67.621)	
Moyenne (écart-type)	54.012	10.467	57.765	5.799	
Poumon droit Dmoy (Gy)	N=5		N=5		0.23
Médiane (extrêmes)	2.986	(1.967 ; 4.188)	4.182	(2.496 ; 5.497)	
Moyenne (écart-type)	3.159	0.875	3.914	1.223	
Poumon droit V20 (%)	N=5		N=5		0.16
Médiane (extrêmes)	0.000	(0.000 ; 0.077)	0.000	(0.000 ; 0.065)	
Moyenne (écart-type)	0.016	0.034	0.013	0.029	

Caractéristiques	IP		RL		p-value
Poumon droit V30 (%)	N=5		N=5		0.32
Médiane (extrêmes)	0.000	(0.000 ; 0.006)	0.000	(0.000 ; 0.000)	
Moyenne (écart-type)	0.001	0.003	0.000	0.000	
Poumon droit V5 (%)	N=5		N=5		0.23
Médiane (extrêmes)	20.408	(12.758 ; 34.246)	35.686	(6.397 ; 51.685)	
Moyenne (écart-type)	22.500	9.498	30.426	17.489	
MOELLE					
moelle Dmax	N=5		N=5		0.043
Médiane (extrêmes)	24.835	(23.391 ; 26.163)	23.977	(19.545 ; 25.112)	
Moyenne (écart-type)	24.842	1.135	23.294	2.158	
SEIN					
sein droit Dmoy	N=5		N=5		0.22
Médiane (extrêmes)	3.136	(1.677 ; 3.537)	3.205	(2.595 ; 3.629)	
Moyenne (écart-type)	2.808	0.738	3.093	0.405	
sein droit D2%	N=5		N=5		0.35
Médiane (extrêmes)	6.365	(5.417 ; 6.715)	6.371	(6.278 ; 6.633)	
Moyenne (écart-type)	6.189	0.509	6.430	0.138	
sein droit V5 (%)	N=5		N=5		0.35
Médiane (extrêmes)	5.952	(2.563 ; 8.184)	5.530	(5.142 ; 8.167)	
Moyenne (écart-type)	5.346	2.141	6.065	1.217	

Annexe 18 - HDV des coronaires (population totale)

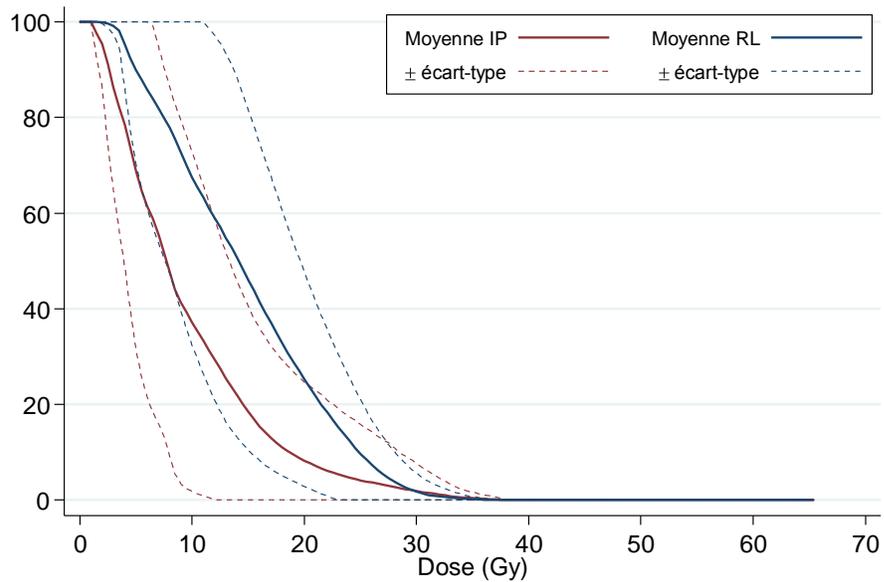


Coronaire circonflexe



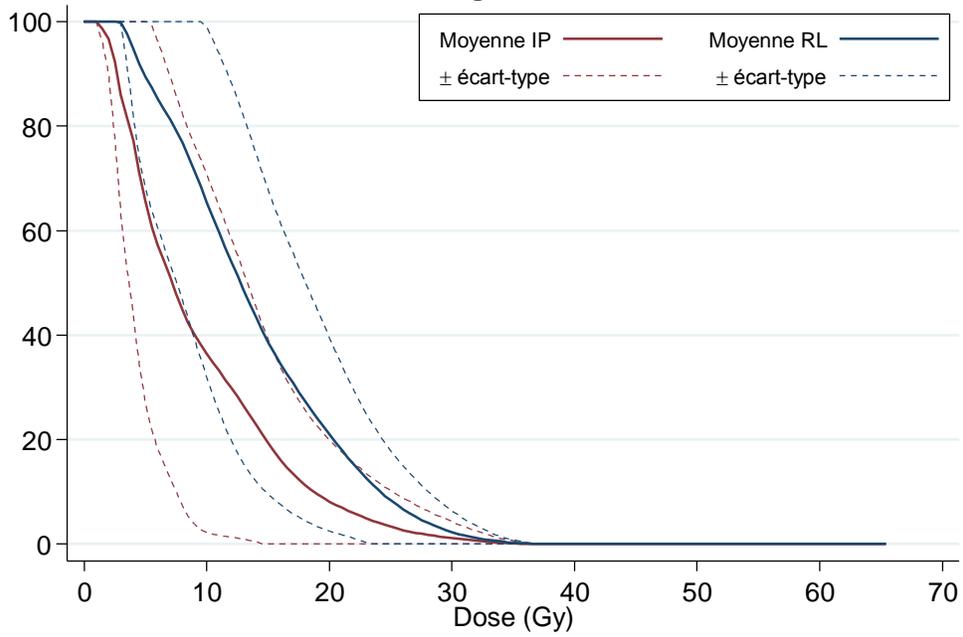
IP: inspiration profonde; RL: respiration libre

Coronaire IVA



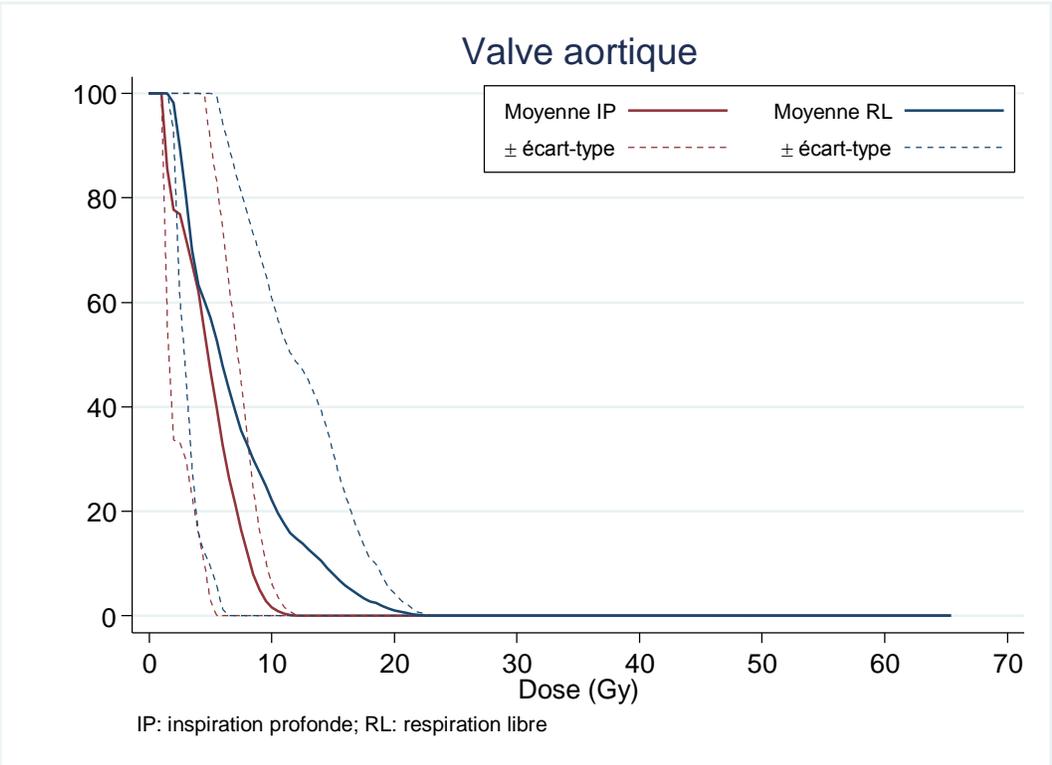
IP: inspiration profonde; RL: respiration libre

Région IVA

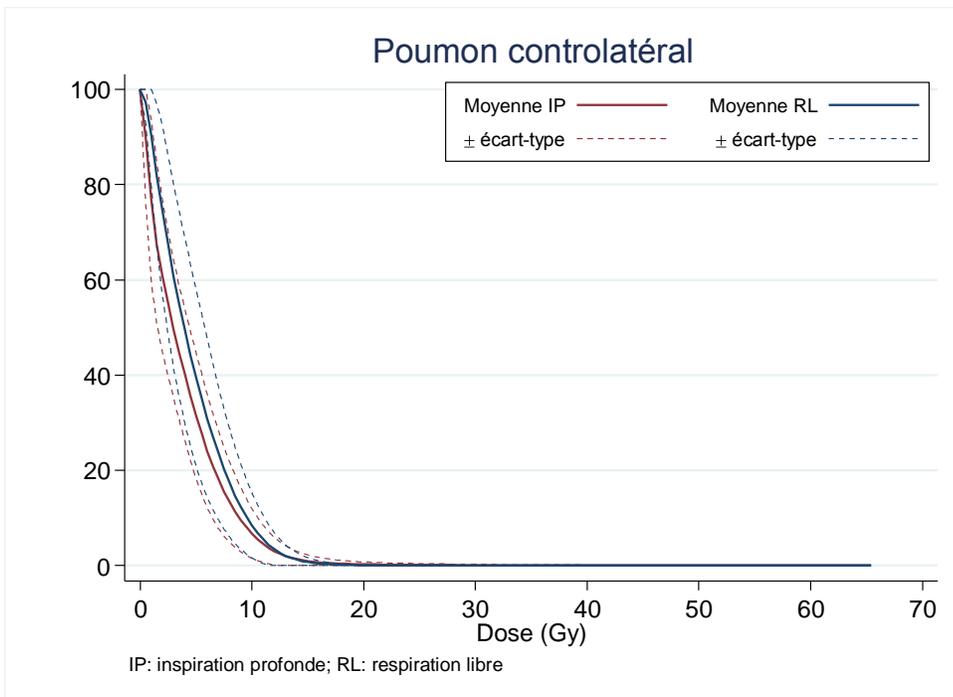
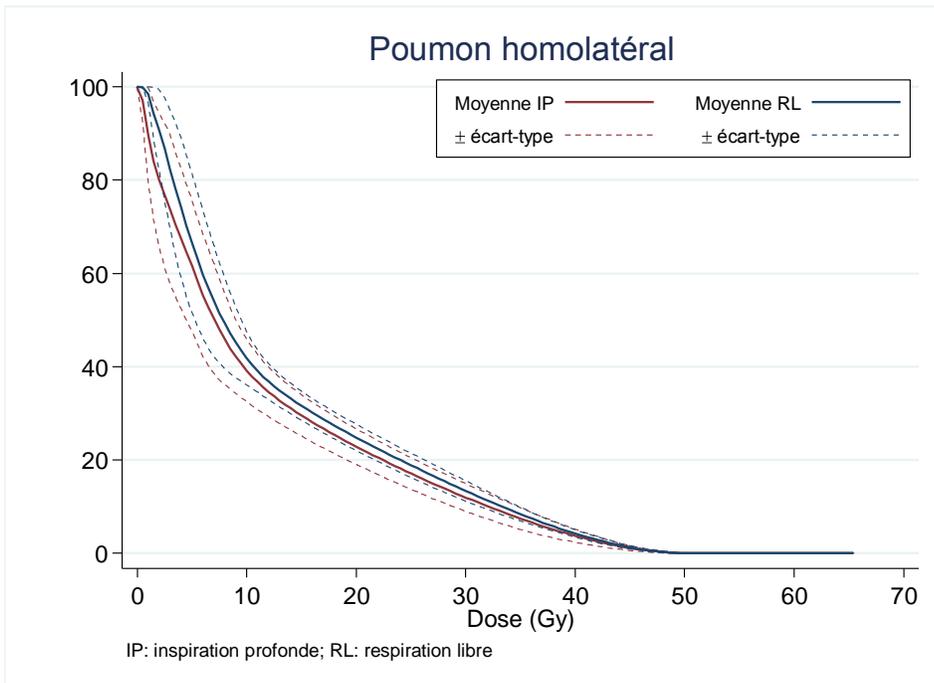


IP: inspiration profonde; RL: respiration libre

Annexe 19 - HDV de la valve aortique (population totale)



Annexe 20 - HDV des poumons (population totale)



AUTEUR : Nom : Fessart

Prénom : Etienne

Date de Soutenance : 27 novembre 2017

Titre de la Thèse :

Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité rotationnelle en respiration libre et en inspiration profonde, pour l'irradiation adjuvante mammaire et ganglionnaire gauche : revue de la littérature et comparaison dosimétrique.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Oncologie

DES + spécialité : Oncologie option radiothérapie

Mots-clés : Radiothérapie, cancer du sein, radiothérapie avec modulation d'intensité, inspiration profonde.

Résumé :

Contexte : L'irradiation adjuvante locorégionale des cancers du sein gauche, améliorant le contrôle local et la survie globale, est responsable d'une morbidité cardiaque à long terme. L'inspiration profonde est utilisée par certaines équipes en Radiothérapie Conformationnelle 3D (RTC3D) pour diminuer les doses cardiaques. La Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité (RCMI) permet également une épargne cardiaque en particulier pour les doses les plus élevées. Peu d'études ont évalué la RCMI rotationnelle en inspiration profonde pour la radiothérapie adjuvante mammaire et ganglionnaire gauche.

Méthodes : Notre étude dosimétrique a comparé la RCMI rotationnelle en respiration libre (RL) et en inspiration profonde (IP) pour l'irradiation des volumes mammaires et ganglionnaires gauches. Outre les doses aux organes à risque (OAR) recommandés, les doses aux artères coronaires, à la région inter-ventriculaire antérieure (R-IVA), à la valve aortique ont été comparés. Le test statistique des rangs signés de Wilcoxon Mann-Whitney pour données appariées a été utilisé.

Résultats : La comparaison de 9 patientes (4 seins et aires ganglionnaires, et 5 parois et aires ganglionnaires) est rapportée. Les plans de traitements (volumes, couvertures, homogénéités de doses) étaient comparables pour les volumes cibles. Dans la population totale, l'IP par rapport à la RL diminuait la dose cardiaque ($D_{moy}=4,794$ Gy vs $6,560$ Gy, $p=0,008$; $D_{2\%}=16,761$ Gy vs $23,311$ Gy, $p=0,008$; $V_{25Gy}=0,779\%$ vs $2,154\%$, $p=0,008$; $V_{30Gy}=0,359\%$ vs $1,211\%$, $p=0,009$), aux artères coronaire droite ($D_{moy}=5,987$ Gy vs $8,880$ Gy, $p=0,028$), interventriculaire antérieure (IVA) ($D_{moy}=9,553$ Gy vs $14,631$ Gy, $p=0,021$), à la R-IVA ($D_{2\%}=17,353$ Gy vs $24,627$ Gy, $p=0,021$), et à la valve aortique ($D_{moy}=4,821$ Gy vs $6,986$ Gy, $p=0,028$). Les doses aux autres OAR étaient comparables.

Conclusion : La RCMI rotationnelle en IP permet une meilleure épargne du cœur, des artères coronaires droite et IVA, et de la valve aortique par rapport aux techniques en RL, pour l'irradiation adjuvante locorégionale des cancers du sein gauche.

Composition du Jury :

Président : Pr Eric Lartigau

Assesseurs : Pr Pierre COLLINET, Pr Nicolas PENEL, Dr Franck DARLOY, Dr Claude KOUAKAM, Dr David PASQUIER