



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Radiothérapie adjuvante du cancer du sein par tomothérapie avec boost
intégré, évaluation prospective de la toxicité et de la qualité de vie**

Présentée et soutenue publiquement le 01/07/2019 à 16h au Pôle formation
Par Benoît Bataille

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric Lartigau

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nicolas Penel

Monsieur le Professeur Pierre Collinet

Monsieur le Docteur Damien Carlier

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 abréviations

Gène BRCA	Gène BReast CAncer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2
RAR	Réduction absolue du risque
RR	Risque Relatif
RT-3D	Radiothérapie Tridimensionnelle
RT-2D	Radiothérapie bidimensionnelle
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité
VMAT	Volumetric Arc Therapy
GTV	Gross Tumor Volume
CTV	Clinical Target Volume
PTV	Planned Target Volume
Gy	Grays
OAR	Organe à risque
Sus-clav	sus claviculaire
Sous-clav	sous claviculaire
CMI	chaîne mammaire interne
D_{mean}	Dose moyenne
$V_{x\%}$	Volume recevant x % de la dose prescrite
V_x	Volume recevant x Gy
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30 items

QLQ-Br23	Quality of Life Questionnaire-Breast 23 items
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
HDV	Histogramme Dose-Volume
PS	Performans Status
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
mm	millimeters
cc	centimètres cube
MVCT	Mega volt computed tomography
DS	Déviation standard
OR	Odds Ratio
SHR	Sub hazard ratio
RR	Risque relatif
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
p	valeur de p
vs	versus
SFRO	Société Française de Radiothérapie Oncologique
PROS	<i>patient reported outcomes</i> ou résultat rapporté par le patient

Table des matières

Résumé	1
Introduction.....	1
I- Généralités.....	1
1) Epidémiologie	1
2) Dépistage et diagnostic	2
3) Bilan initial et classification.....	2
4) Stratégie thérapeutique du cancer du sein localisé.....	2
II- Irradiation du cancer du sein localisé	4
1) Rationnel	4
2) Modalités de l'irradiation adjuvante.....	5
a) Dose, fractionnement et étalement.....	5
b) Volumes.....	6
c) Technique	6
d) Limites de la RT3D	7
Dosimétriques.....	7
Cliniques.....	9
III- Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)	10
1) Principes.....	10
2) Techniques de RCMI.....	11
3) Applications cliniques de la RCMI	12
4) La tomothérapie.....	13
IV- La RCMI dans le cancer du sein.....	14
1) Données dosimétriques	14
2) Données cliniques	18
3) Limites	20
V- L'hypofractionnement dans le traitement du cancer du sein	21
1) Généralités	21
2) Boost concomitant.	21
VI- Problématiques et objectifs de l'étude	23
1) Problématique.....	23
2) Objectifs	24
Matériels et méthodes.....	25
I- Population.....	25
1) Critères d'inclusion	25
2) Critères d'exclusion	25
II- Critères d'évaluation.....	26
1) Critère principal	26
2) Critères secondaires	26
a) Score esthétique.....	26
b) Qualité de vie.....	26
c) Survie sans récurrence.....	27
III- Prise en charge thérapeutique et surveillance	27
1) Première consultation et inclusion.....	27

2) Scanner dosimétrique	27
3) Définition des volumes d'intérêt	28
a) Volumes cibles	28
b) Organes à risque	29
c) Prescription de la dose, du fractionnement et de l'étalement	29
4) Dosimétrie	30
5) Traitement et surveillance	30
IV- Recueil des données	31
1) Paramètres étudiés	31
2) Recueil des données cliniques	31
3) Recueil des données dosimétriques	32
V- Analyse statistique	32
1) Détermination du nombre de sujets nécessaires	32
2) Tolérance	33
3) Survie	34
4) Qualité de vie	34
5) Aspects éthiques et réglementaires	35
a) Aspects réglementaires	35
b) Information des patientes	35
c) Confidentialité des données	36
Résultats	37
I- Population	37
1) Données démographiques	37
2) Données tumorales initiales	39
3) Données tumorales anatomopathologiques	40
II- Traitement	43
1) Chirurgie	43
2) Traitements systémiques	43
3) Radiothérapie	43
III- Données de survie	45
1) Suivi médian	45
2) Survie globale	45
3) Survie sans récurrence	46
IV- Toxicités	47
1) Toxicités aiguës	47
2) Toxicités chroniques	48
3) Aspects esthétiques	51
4) Comparaison des toxicités selon la méthode de délimitation	53
V- Facteurs pronostiques de toxicités	53
1) Toxicités aiguës	53
a) Facteurs pronostiques de toxicité cutanée aiguë de grade ≥ 2	53
b) Facteurs pronostiques de toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 1	55
2) Toxicités tardives	58
a) Facteurs pronostiques de toxicité cutanée tardive de grade ≥ 1	58
VI- Qualité de vie	60
Discussion	65
I- Comparaison des toxicités de notre étude avec les données de la littérature	66
1) Toxicités aiguës	66
a) Toxicité œsophagienne aiguë	66
b) Toxicité cutanée aiguë	67

c) Œdème mammaire aigu	69
d) Fibrose mammaire et du lit opératoire	70
2) Toxicité tardive.....	71
a) Aspect cosmétique	71
b) Toxicités cutanées tardives.....	72
c) Fibrose mammaire et du lit opératoire	73
d) Œdème chronique	75
II- Comparaison des facteurs pronostiques de toxicité	76
1) Toxicité cutanée aiguë	76
2) Toxicité œsophagienne aiguë	78
3) Toxicité cutanée tardive	78
III- Comparaison des données de qualité de vie.....	79
IV- Toxicité cardiaque	81
V- RCMI et risque de second cancer.....	82
VI- Points forts de l'étude	83
VII- Limites de l'étude	84
Conclusion	85
Bibliographie.....	86
Annexes	101

RESUME

Contexte : La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par tomothérapie est attrayante du point de vue dosimétrique pour l'irradiation mammaire adjuvante. L'objectif de cette étude est d'évaluer les toxicités aiguës et tardives ainsi que la qualité de vie des patientes traitées par cette technique.

Méthode : Il s'agissait d'une étude de soins courants, prospective, bicentrique, incluant les patientes traitées par tomothérapie avec boost intégré ou irradiation ganglionnaire pour un cancer du sein localisé. L'irradiation délivrait 50Gy en 25 fractions de 2 Gy au niveau du sein ou de la paroi, et des aires ganglionnaires, avec boost concomitant à la dose de 60 Gy (fractions de 2,4Gy) au niveau du lit tumoral.

Résultats : 288 patientes ont été incluses, dont 226 (78,3%) ont reçu une irradiation des aires ganglionnaires. 278 patientes (96,5%) ont présenté une épithélite aiguë, dont 172 (59,7%) de grade 1, 102 (35,4%) de grade 2, et 4 (1,4%) de grade 3. 18 patientes (6,3%) ont présenté une œsophagite aiguë de grade 2. 152 patientes (53,1%) ont développé une toxicité cutanée chronique, dont 96,7% étaient de grade 1. Une fibrose mammaire ou pariétale a été retrouvée chez 113 patientes (39,2%). En analyse multivariée, le tabagisme, la D98% de la peau sus-claviculaire et l'absence de chimiothérapie étaient associés à la toxicité cutanée aiguë de grade ≥ 2 . L'aspect cosmétique du sein à un an a été jugé « bon ou excellent » dans 84,6% selon les patientes. La qualité de vie s'est améliorée au cours du temps, notamment chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie.

Conclusion : L'irradiation par tomothérapie présente une toxicité acceptable, cependant un suivi plus long est nécessaire pour évaluer l'impact des faibles doses.

INTRODUCTION

I- Généralités

1) *Epidémiologie*

Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de cancer chez la femme en France. En 2015, l'incidence de la maladie était de 54000 nouveaux cas, dont 78% concernaient des femmes de plus de 50 ans, et la mortalité de 12000 décès par an (1). Au cours des dernières années, une baisse de la mortalité a été constatée, liée au dépistage et à l'amélioration des thérapeutiques (2).

Les facteurs de risque reconnus pour le développement de cette pathologie sont l'âge, une prédisposition génétique (comme une mutation des gènes BRCA 1 et 2), un antécédent familial au premier degré de cancer du sein, la consommation d'alcool, un antécédent personnel d'irradiation thoracique, et l'exposition hormonale endogène (puberté précoce, nulliparité, première grossesse tardive, absence d'allaitement, obésité) ou exogène (traitement hormonal substitutif de la ménopause). Les mutations des gènes BRCA1 et 2 représentent un sur-risque majeur et exposent à un risque d'incidence cumulée de cancer du sein de 72% et 69% respectivement (3)

Le pronostic du cancer du sein est globalement bon, avec une survie à cinq ans de 87% tous stades confondus. Cependant, il existe une disparité selon les stades de la maladie. Au stade T1N0M0, la survie à cinq ans est de 97%, aux stades T1-3N1M0, elle diminue à 77%, enfin au stade métastatique elle est de 18% (4).

2) Dépistage et diagnostic

Le dépistage du cancer du sein est généralisé en France depuis les années 1990. Pour la population générale, il concerne les femmes entre 50 et 74 ans, et consiste en la réalisation d'une mammographie tous les deux ans. Pour les femmes à risque élevé de développer un cancer du sein, un dépistage individualisé est préconisé. Les patientes mutées BRCA 1 et BRCA 2 bénéficient d'un dépistage mammographique et par IRM mammaire, tous les ans, à partir de 30 ans ou 5 ans avant le diagnostic du cas index dans le cas d'une histoire familiale (5). Le dépistage généralisé a permis de mettre en évidence des cancers du sein de stade plus précoce (75% de cancers du sein sans envahissement ganglionnaire) (6).

Le type histologique le plus fréquemment rencontré est le carcinome invasif non spécifique (ex carcinome canalaire invasif). L'étude anatomo-pathologique permet de déterminer les facteurs pronostics de récurrence et d'orienter la prise en charge thérapeutique.

3) Bilan initial et classification

Le bilan initial comporte une évaluation clinique et pré-opératoire, des examens d'imagerie (mammographie et échographie), ainsi que l'étude anatomo-pathologique. A l'issue de ce bilan, une classification précise de la maladie peut être établie à partir de la classification TNM de 2010 (**Annexe 1**), permettant de guider la décision de traitement.

4) Stratégie thérapeutique du cancer du sein localisé

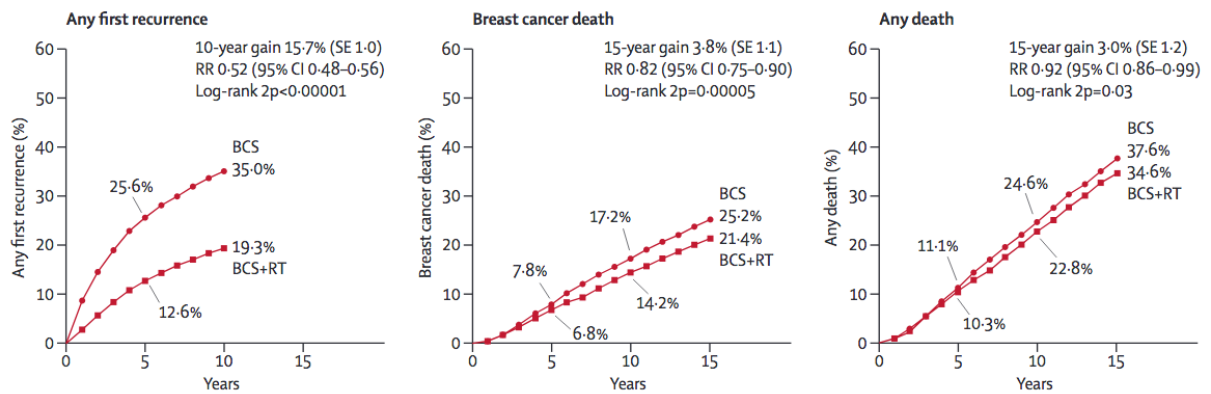
La pierre angulaire du traitement du cancer du sein localisé est la chirurgie. Elle comporte une exploration ganglionnaire (ganglion sentinelle +/- curage axillaire en cas de positivité) et une mastectomie partielle ou totale selon le degré d'atteinte

mammaire. En cas de cancer du sein à haut risque de récurrence (triple négatif, surexpression de HER-2, envahissement ganglionnaire ≥ 3 ganglions, grade élevé), une chimiothérapie peut être délivrée en situation adjuvante comme néo-adjuvante. Si le risque de récurrence est considéré comme intermédiaire, une évaluation par signature génomique pourrait aider la décision thérapeutique. Dans tous les cas, l'hormonothérapie adjuvante est indiquée en cas de positivité des récepteurs hormonaux. L'irradiation est systématiquement délivrée en cas de mastectomie partielle. En cas de mastectomie totale, elle est réalisée si les critères suivants sont présents : $\geq pT3$, $\geq pN1$, sexe masculin, indication d'irradiation des aires ganglionnaires. Pour les tumeurs $pT2$ l'irradiation est indiquée si au moins deux des facteurs suivants sont présents : âge < 40 ans, multifocalité, grade 2 ou 3, emboles vasculaires (7). La radiothérapie concerne tout d'abord le sein ou la paroi, en général à la dose de 50 grays (Gy) en 25 fractions de 2 Gy. Récemment, des schémas d'irradiation hypofractionnée ont vu le jour, permettant de réaliser un traitement aussi efficace et sûr, en un nombre réduit de séances (40,05 Gy en 15 fractions dans l'essai START B) (8–10). Ce type de schéma est indiqué chez les femmes de plus de 50 ans, porteuses d'une tumeur de bon pronostic (T1 ou T2, récepteurs hormonaux positifs, absence d'atteinte ganglionnaire, absence d'emboles, marges saines, grade 1 ou 2, absence de chimiothérapie adjuvante) (11). Ensuite, l'irradiation peut intéresser les aires ganglionnaires pour les tumeurs $\geq pN1$, ou pour les tumeurs $pN0$ des quadrants internes ou centraux en fonction de la taille (> 2 cm), de l'âge et de la présence d'emboles vasculaire. Un complément de dose (16 Gy en 8 fractions ou 10 Gy en 5 fractions) ou boost au niveau du lit de tumorectomie est généralement indiqué chez les patientes de moins de 65 ans, ou en cas de facteurs histologiques péjoratifs chez les patientes de plus de 65 ans (grade élevé, berges envahies, présence d'emboles vasculaires, taille tumorale importante, carcinome in situ associé) (7).

II- Irradiation du cancer du sein localisé

1) Rationnel

Le bénéfice de l'irradiation adjuvante dans le cancer du sein localisé a été démontré par des essais randomisés. Dans la méta-analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group), actualisée en 2011, après chirurgie conservatrice, la radiothérapie adjuvante améliorait le taux de récurrence à 10 ans de 15,7% (35% vs 19,3%), ainsi que la mortalité spécifique par cancer du sein de 3,8% à 15 ans (25,2% vs 21,4%), ce quel que soit le statut ganglionnaire (pN0 ou pN+) (**figure 1**). Après mastectomie totale, seules les patientes pN+ avaient une réduction de la mortalité spécifique après irradiation (Réduction Absolue du Risque [RAR] = 5,4 % : 54,7% vs 60,1% ; $2p=0,0002$). L'amélioration du contrôle local chez les patientes pN0 traitées par mastectomie totale et radiothérapie n'était pas accompagnée d'une amélioration significative de mortalité spécifique (12,13). Par contre, il a été constaté un excès de mortalité non due au cancer du sein chez les patientes traitées par radiothérapie, avec des techniques anciennes, en comparaison aux patientes non irradiées (Risque Relatif [RR] = 1,12 ; $2p = 0,001$), principalement de cause cardiaque (RR = 1,27 ; $2p = 0,0001$) (13).

Figure 1. Efficacité de la radiothérapie adjuvante après mastectomie partielle

Légende : BCS : chirurgie conservatrice du sein ; RT : radiothérapie ; RR : risque relatif
 Après mastectomie partielle, il existe un bénéfice statistiquement significatif de l'irradiation adjuvante de 15,7% à 10 ans pour la récurrence (locale ou à distance), de 3,8% à 15 ans pour la mortalité spécifique par cancer du sein, et de 3% à 15 ans pour la survie globale. D'après (12)

2) Modalités de l'irradiation adjuvante

a) Dose, fractionnement et étalement

La dose habituellement délivrée est de 50 Gy en 25 fractions de 2Gy, au niveau mammaire et ganglionnaire (11). Un complément de dose sur le lit de tumorectomie, ou boost, est généralement appliqué pour les patientes de moins de 65 ans, délivrant 16 Gy en 8 fractions de 2 Gy de façon séquentielle (14). L'ensemble du traitement comprend donc en général 33 séances et s'étale sur 6 semaines et demie environ.

Le boost a démontré son intérêt en termes de contrôle local dans un essai de l'EORTC. Les patientes étaient randomisées entre une irradiation classique (50 Gy en 25 fractions de 2 Gy) ou une irradiation classique suivie d'un boost séquentiel de 16Gy en 8 fractions de 2 Gy. Avec un suivi médian de 17,2 ans, le taux de récurrence locale était réduit de façon significative, passant de 13% dans le groupe contrôle à 9% dans le bras expérimental (Hazard ratio [HR] = 0,65 [Intervalle de confiance à 95% {IC95%}

0,52-0,81], $p < 0,0001$) (14,15). Cependant, son bénéfice était d'autant plus important que la patiente est jeune, et son application engendrait un taux de fibrose du lit opératoire majoré (14).

Dernièrement, plusieurs protocoles d'irradiation hypofractionnée ont vu le jour, permettant une équivalence en termes de résultats et de toxicités, en un temps réduit (9,10,16,17).

b) Volumes

L'irradiation adjuvante comprend le sein ou la paroi thoracique en totalité. Les aires ganglionnaires sont comprises dans les volumes traités en cas d'atteinte initiale. Dans ce dernier cas, il convient d'inclure les aires sus-claviculaire, sous-claviculaire, et la chaîne mammaire interne, définies selon les recommandations de contourage de l'EORTC (18). Concernant la chaîne mammaire interne, son inclusion dans les volumes de traitement reste débattue (19). Une étude randomisée n'a pas réussi à démontrer un bénéfice à son irradiation à l'époque de l'irradiation 2D (20). Cependant, une étude prospective Danoise a retrouvé un bénéfice en termes de survie globale, de survie spécifique et de survie sans métastases chez des patientes porteuses d'un cancer du sein droit avec atteinte ganglionnaire traitées par irradiation incluant la chaîne mammaire interne, en comparaison à des patientes porteuses d'un cancer du sein gauche avec atteinte ganglionnaire sans irradiation mammaire interne (21).

c) Technique

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RT3D) est la technique d'irradiation dite classique. Elle a remplacé la radiothérapie 2D (RT2D) grâce à l'avènement de l'imagerie en coupes tel que le scanner. Il s'agit du traitement standard dans cette indication (11). Elle est permise grâce à l'acquisition de données morphologiques de la patiente à l'aide d'un scanner dosimétrique qui est réalisé en

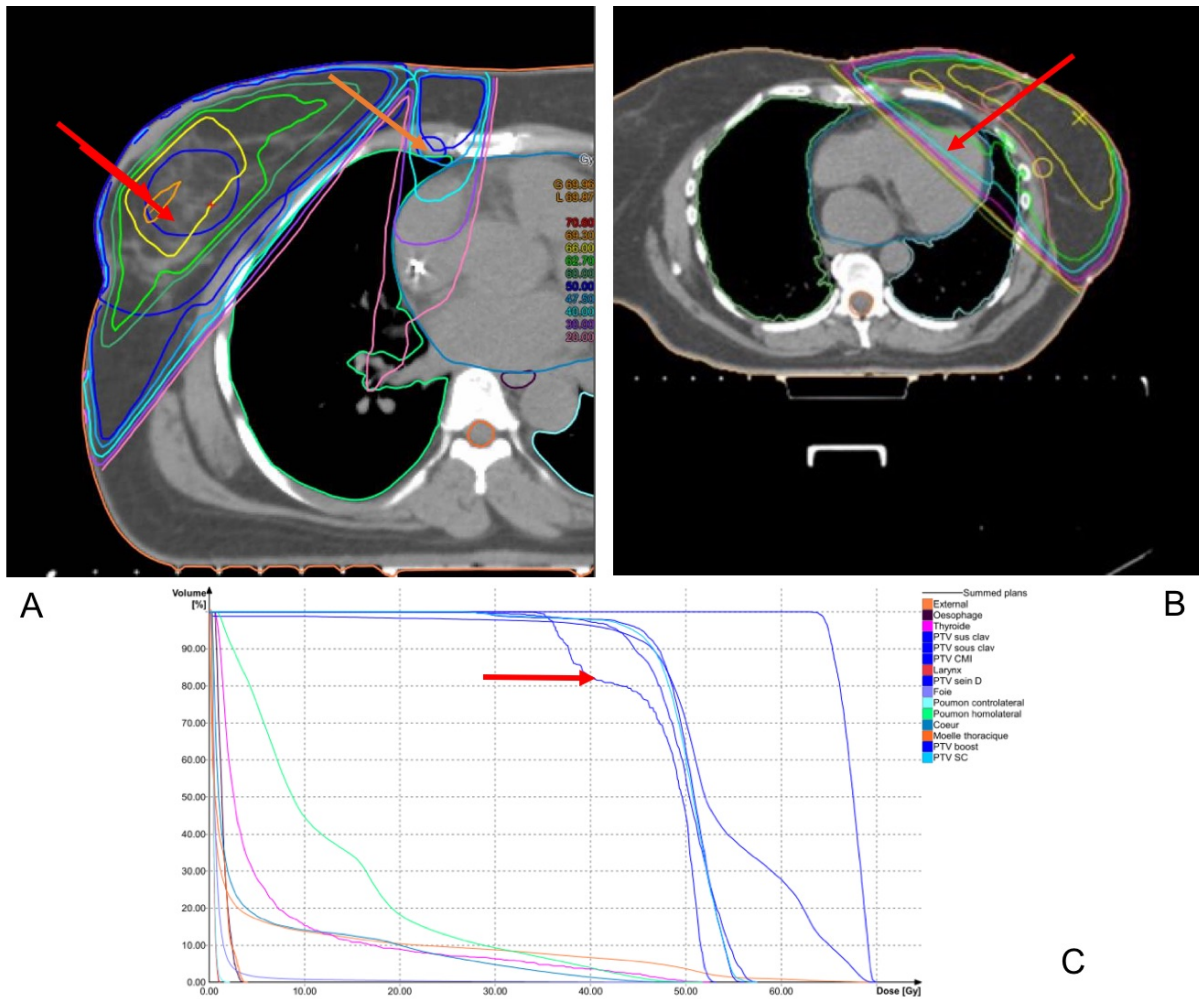
position de traitement. A partir de ces images, l'oncologue-radiothérapeute définit les volumes cibles à traiter, ainsi que les organes à risque (OAR) à protéger. Dans le cas du cancer du sein, l'irradiation du sein (ainsi que le boost) ou de la paroi est réalisée au moyen de deux faisceaux tangentiels opposés de photons (**figure 2**). Ceci permet une épargne des principaux OAR que sont le cœur et le poumon homolatéral. Quant aux aires ganglionnaires, leur traitement est plus complexe, et fait généralement appel à des faisceaux antérieurs mixant photons et électrons.

d) Limites de la RT3D

Dosimétriques

Plusieurs critiques sont permises pour la RT3D dans le traitement du cancer du sein. Tout d'abord, lorsque l'irradiation des aires ganglionnaires est nécessaire, la complexité des volumes à traiter est limitante. Il convient d'utiliser un mélange de photons et d'électrons pour couvrir la chaîne mammaire interne qui est superficielle, ainsi que pour certains volumes de boost situés près de la peau, ce qui a pour conséquence d'entraîner une dose à la peau plus importante, et d'accroître le risque de toxicités à long terme (télangiectasies notamment) (22). Ensuite, les volumes ganglionnaires étant traités par des faisceaux différents, le repositionnement de ceux-ci est parfois complexe, et expose à des jonctions de champs au sein desquels une dose d'irradiation majorée peut être retrouvée. Enfin, la répartition de dose n'est pas parfaitement homogène dans le volume mammaire. Avec l'utilisation de faisceaux tangentiels, il existe des zones de « surdosages » recevant une dose supérieure à la dose prescrite, pouvant engendrer un surcroît de toxicités aiguë et tardive, et des zones de « sous dosages » recevant une dose inférieure à la dose prescrite, pouvant conduire à un traitement sous-optimal (23–25). La **figure 2**. illustre les limites de la RT3D.

Figure 2. Exemples de dosimétrie en RT3D et limites.



A. Dosimétrie d'un traitement en RT3D d'un cancer du sein droit et des aires ganglionnaires. Il existe des zones de surdosage au sein du volume mammaire (flèche rouge) et une insuffisance de couverture du volume de la chaîne mammaire interne (flèche orange) associée à la délivrance de fortes doses au niveau d'une partie du cœur.

B. Dosimétrie d'un traitement en RT3D d'un cancer du sein gauche mettant en évidence une tranche importante de cœur et de poumon recevant des fortes doses (flèche rouge).

C. Histogramme dose-volume du traitement correspondant à la figure A, illustrant l'insuffisance de couverture de certains volumes cibles (flèche rouge pointant la chaîne mammaire interne)

Cliniques

L'irradiation mammaire ou pariétale, associée ou non au traitement des aires ganglionnaires, est pourvoyeuse d'effets indésirables. Les effets secondaires aigus sont définis comme liés au traitement et survenant dans les 90 jours suivant l'irradiation. Ils sont mesurés de façon reproductible par l'échelle NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4 (**annexe 2**). Ils sont majoritairement représentés par la dermatite aigüe, présente dans 90% des cas et régressent spontanément (26). Les effets tardifs, définis comme apparaissant 90 jours après la fin de l'irradiation, sont plus rares. Ces derniers ne régressent pas spontanément et sont responsables de séquelles pour la patiente, amputant de façon significative sa qualité de vie (27). Dans cette catégorie, on retrouve tout d'abord les effets loco-régionaux esthétiques (fibrose, déformation, atrophie, télangiectasies, dyschromies) et fonctionnels (raideur du bras, lymphœdème) (28). Ensuite, l'irradiation du cancer du sein peut avoir un impact cardiaque et respiratoire. La toxicité cardiaque est surtout présente lors d'une irradiation du côté gauche. Dans la littérature, on retrouve un risque relatif de survenue d'événements cardio-vasculaires variant de 1,2 à 3,5 selon les séries (12,29,30). Une étude rétrospective portant sur plus de 2000 patients a retrouvé une corrélation entre la dose moyenne cardiaque et la fréquence de survenue d'événements cardio-vasculaires. Les auteurs estimaient que l'incidence des événements cardiaques augmentaient de façon linéaire avec la dose, à raison de 7% de sur-risque par Gray de dose moyenne cardiaque. Ces travaux ont néanmoins été réalisés d'après des fantômes anthropométriques, chez des patientes traitées avec des techniques maintenant considérées comme obsolètes (31). Pour d'autres équipes, il semblerait que ce soit d'avantage la dose moyenne reçue par l'artère coronaire qui soit corrélée à la toxicité cardiaque (32). L'irradiation mammaire adjuvante peut par ailleurs être responsable d'une toxicité pulmonaire,

représentée par la pneumopathie radique et la fibrose pulmonaire, et dont l'incidence de survenue est corrélée à la dose ainsi qu'au volume pulmonaire atteint (33). Enfin, il existe un risque de survenue de second cancer après irradiation mammaire dont le risque relatif est estimé à 1,12 (IC : 1,06 – 1,19) dans une méta-analyse qui portait sur un grand nombre de patientes (plus de 700 000) (34).

Fort de ces constatations, de nouvelles techniques de radiothérapie ont vu le jour, dont le but est de limiter la survenue d'effets indésirables tout en préservant l'efficacité de la RT3D.

III- Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)

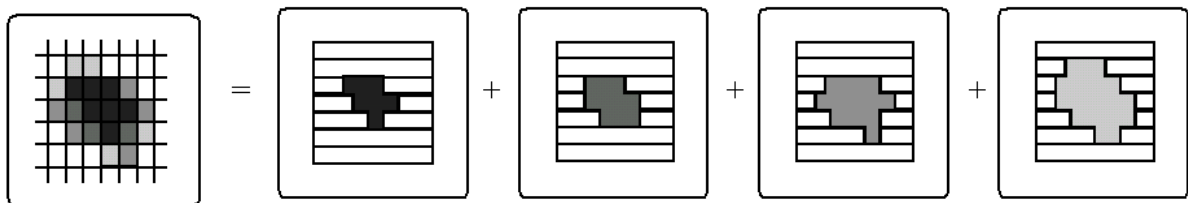
1) Principes

La RCMI a été développée depuis la fin des années 1990, comme une amélioration de la RT3D, afin de s'affranchir des limites de celle-ci. Elle est basée sur la modulation de la fluence des photons au sein même du faisceau, au cours de la séance d'irradiation. Ceci permet de créer un gradient de dose, permettant soit d'améliorer l'homogénéité de la dose reçue par le volume cible, soit de créer volontairement un sous-volume recevant une dose plus forte au sein du volume à traiter. Ceci autorise également une meilleure conformation du faisceau au volume à traiter, notamment pour les volumes complexes proches de structures critiques (35).

Cette technique est rendue possible grâce à plusieurs innovations technologiques. En premier lieu, l'appareil de radiothérapie est équipé d'un collimateur multi-lames. Le déplacement des lames au cours de la séance de radiothérapie permet de créer des faisceaux d'intensités inhomogènes (**figure 3**). Ensuite, la dosimétrie fait

appel à la technique dite de planification inverse, utilisant les progrès informatiques des logiciels de planification. La dosimétrie n'est plus obtenue en plaçant des faisceaux prédéfinis, mais en partant de la dose souhaitée dans les volumes cibles, et des contraintes à appliquer aux OAR. Le logiciel de planification analyse un grand nombre de solutions, et la meilleure est définie par le physicien médical suite au processus d'optimisation. (36,37).

Figure 3. Schématisation du principe de la modulation d'intensité



Le faisceau modulé est la résultante de plusieurs « sous faisceaux » de formes et fluences différentes, générés grâce au déplacement des lames du collimateurs multi-lames. D'après (38)

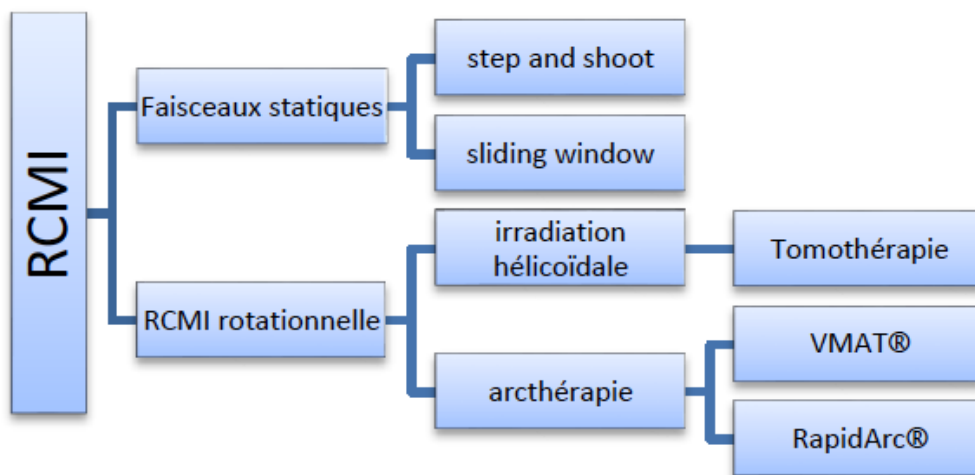
2) Techniques de RCMI

Différentes techniques de RCMI existent. La RCMI statique utilise des faisceaux modulés par le collimateur multi-lames, avec le bras de l'accélérateur linéaire qui reste fixe. Elle a l'avantage de permettre l'utilisation des appareils de RT3D simplement implémentés d'un collimateur multi-lames. L'irradiation peut se faire de façon continue durant le déplacement des lames (sliding-window) ou séquentielle, avec un arrêt de l'irradiation entre chaque faisceau modulé (step and shoot) (39,40).

La RCMI rotationnelle est quant à elle caractérisée par un mouvement de rotation continu du bras de l'accélérateur, en même temps que le mouvement des lames du collimateur multi-lames. Ceci permet une modulation de l'intensité fine par la

modification des différents paramètres que sont la vitesse de déplacement des lames, la vitesse de rotation du bras, le débit de dose, et éventuellement un mouvement de rotation du collimateur multi-lames. L'irradiation peut être délivrée en déplaçant la source en continu tout autour du patient, en tomothérapie hélicoïdale (Tomothérapie) ; ou au moyen d'arcs, selon la technique dite d'arcthérapie volumétrique (VMAT®, RapidArc®) (41). (**Figure 4**).

Figure 4. Schématisation des techniques possibles en RCMI.



RCMI : radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, VMAT : volumetric arc therapy

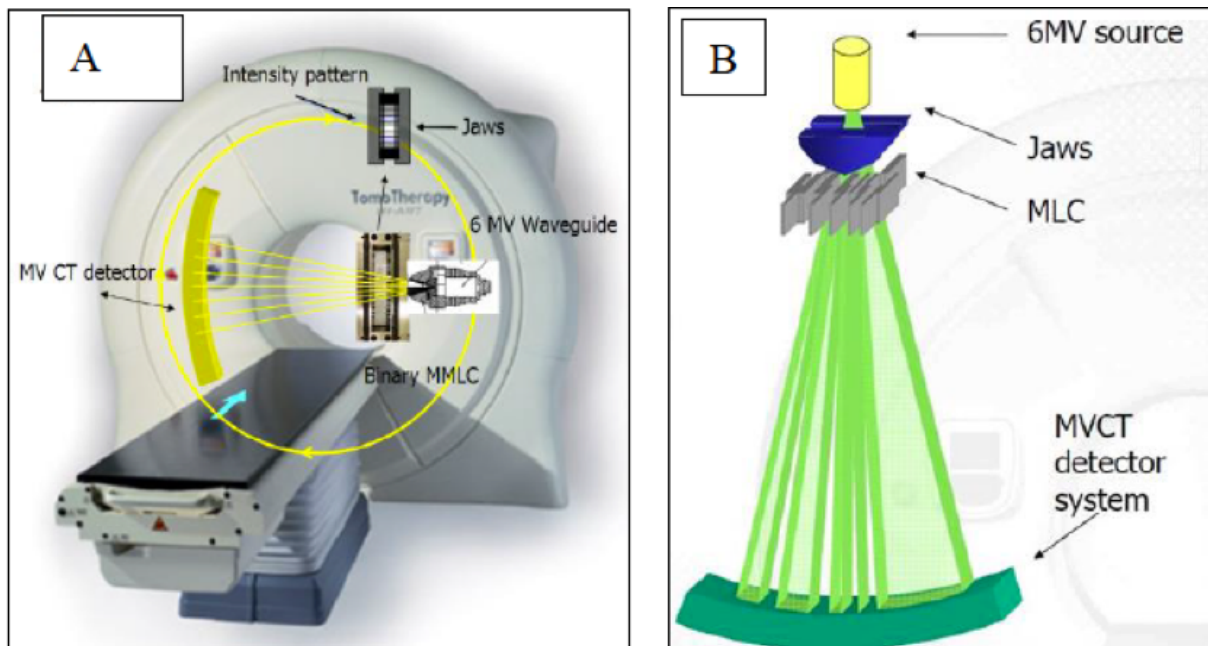
3) Applications cliniques de la RCMI

La RCMI a démontré un avantage dosimétrique et clinique dans de nombreuses localisations. Dans notre pays, la haute autorité de santé reconnaît l'utilité de la technique dans le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures, de la prostate, du canal anal (42). Pour d'autres localisations, comme les cancers

gynécologiques, en dépit d'un gain dosimétrique évident, et de son utilisation large en pratique, la RCMI n'est pas considérée comme le traitement standard (43).

4) La tomothérapie

Il s'agit d'une technique de radiothérapie dédiée à la RCMI. La tomothérapie possède la particularité de délivrer une irradiation hélicoïdale, la tête de l'accélérateur étant disposée dans un anneau (**figure 5**). Par ailleurs, à l'opposé de l'accélérateur, se trouvent des détecteurs, permettant d'acquérir des images de haute énergie (Mega Volt Computed Tomography ou MVCT). Ceci permet de contrôler la position du patient en comparant les images générées avant chaque séance avec les images du scanner dosimétrique. Ce principe correspond à la radiothérapie guidée par l'image (RTGI) qui est un préalable indispensable à la réalisation d'une irradiation de haute précision en RCMI. L'accélérateur linéaire délivre un faisceau de photons d'intensité constante de 6 mégavolts, qui est ensuite colimaté par un système de mâchoires en un faisceau étroit. Puis l'intensité du faisceau est modulée par un collimateur multi-lames binaire de 64 unités. L'irradiation est également possible avec bras fixe modulé en intensité, grâce au module Tomodirect™.

Figure 5. Principes de la tomothérapie hélicoïdale.

A : vue d'ensemble de la Tomothérapie® : le déplacement longitudinal de la table (flèche bleue) couplé au mouvement circulaire de l'accélérateur génère un traitement hélicoïdal. B : système d'imagerie embarquée détectant des images MVCT (Mégavoltage computed tomography) permettant le contrôle quotidien du patient.

IV- La RCMI dans le cancer du sein

1) Données dosimétriques

Plusieurs études purement dosimétriques comparent la RCMI à la RT3D ou à la RT2D dans le cadre du traitement du cancer du sein. Celles-ci sont d'une grande hétérogénéité dans les volumes traités et la technique utilisée, rendant leur comparaison difficile.

Pour une irradiation de la paroi thoracique exclusive (sans aires ganglionnaires), le gain dosimétrique est net, avec une amélioration de l'homogénéité de la dose (représenté par des indices d'homogénéité et de conformité supérieurs) pour la RCMI en comparaison à la RT3D. Par ailleurs, la dose aux OAR est globalement moindre

(Dose moyenne [D_{mean}] pulmonaire réduite de 21%, volume recevant 70% de la dose prescrite [$V_{70\%}$] cardiaque réduite de 43%, D_{mean} cardiaque réduite de 20%) (44).

Pour une irradiation du sein seul, une amélioration de l'homogénéité dans le volume à traiter est constatée, avec une réduction des zones de sous-dosage et de surdosage. Concernant les OAR, il semble exister une réduction de volumes d'organes recevant des fortes doses. En revanche, tel qu'attendu, il existe une augmentation de l'irradiation à faible dose, se traduisant par une augmentation de la dose moyenne ou du volume pulmonaire recevant 5 Gy (V_5 Gy), ainsi qu'une irradiation de zones qui ne sont pas atteintes par la RT3D telles que le sein controlatéral et le poumon controlatéral (38,45–51).

De façon intéressante, dans une étude comparant l'ensemble des techniques modernes (IMRT statique, VMAT, tomothérapie hélicoïdale, tomothérapie directe) à la RT3D pour une irradiation du sein seul, les meilleurs résultats étaient obtenus avec la tomothérapie directe (meilleure couverture du volume ; V_5 Gy, V_{10} Gy et D_{mean} pulmonaires, ainsi que la dose maximum au sein controlatéral les plus basses). La tomothérapie hélicoïdale, quant à elle, possédait les meilleurs résultats de V_{20} Gy pulmonaire (52).

Dans des situations particulières comme le *pectus excavatum* ou le cancer du sein bilatéral, le gain dosimétrique semble majeur, aussi bien pour la couverture des volumes cibles que pour la protection des OAR (53–55). Ceci fait de la RCMI la technique d'irradiation de choix dans ces situations (11).

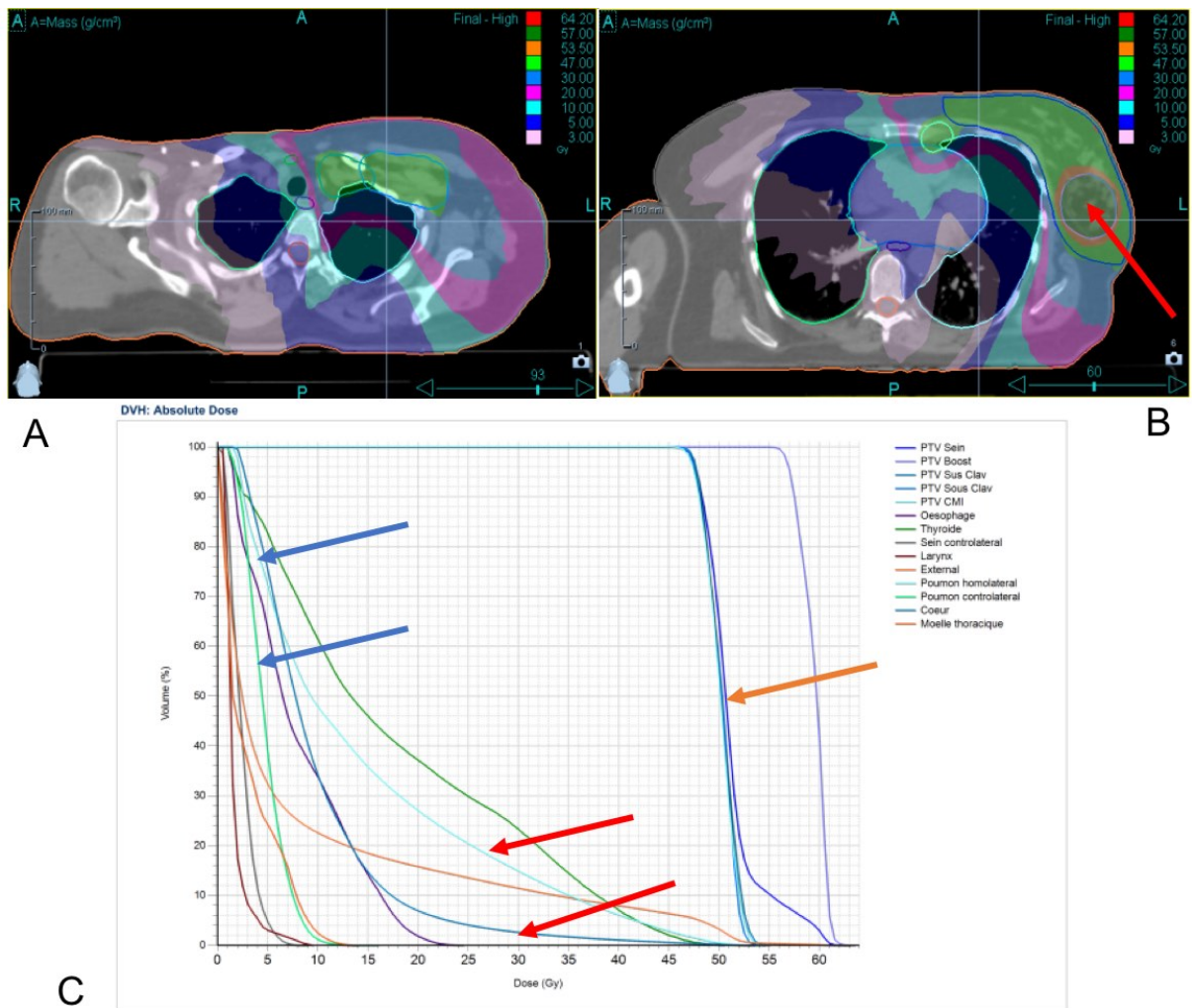
Enfin, en cas d'irradiation ganglionnaire associée à l'irradiation pariétale ou mammaire, le bénéfice dosimétrique paraît encore plus important. En effet, le volume cible global à couvrir est plus grand, majorant l'avantage dosimétrique de la RCMI. Dans une étude comparant RCMI statique et RT3D pour des patientes irradiées sur la paroi thoracique et les aires ganglionnaires, il était constaté une réduction significative

de la dose minimale dans les volumes traités (ou points froids) : 31,2 +/- 16,5 Gy pour la RT3D vs 43,7 +/- 1,1 Gy pour la RCMI ($p=0,004$) (56). Cependant, la complexité des volumes à traiter dans le cas d'une irradiation ganglionnaire a rapidement conduit les équipes à délaissier les techniques de RCMI statique pour la RCMI rotationnelle, permettant de multiplier les portes d'entrée des faisceaux. Dans une étude de *Caudrelier et al*, portant sur 10 patientes comparant la tomothérapie hélicoïdale à la RT3D à 3 ou 4 faisceaux, la couverture des volumes cibles était améliorée par la RCMI. Bien que le volume recevant 95% de la dose prescrite (V95% qui est un critère de qualité de la couverture de l'irradiation) était équivalent : 99,9% +/- 0,4% en tomothérapie contre 98,8% +/-1,4% pour la RT3D, on constatait une réduction des points chauds qui passaient de 60,8% à 31,1% pour la V107%, et de 9,9% à 0,04% pour la V115%, à l'aide de la tomothérapie (57). Dans une étude similaire de *Lamberth et al*, comparant RT3D et tomothérapie hélicoïdale pour 10 patientes porteuses d'un cancer du sein gauche avec envahissement ganglionnaire, une amélioration de la V95% était cette fois constatée, passant de 90,1% +/- 5,2% avec la RT3D à 98,0% +/- 0,8% avec la tomothérapie. De la même façon, la tomothérapie hélicoïdale réduisait les volumes à hautes doses (V109%) (58). Une étude au design semblable retrouvait une D95% du PTV sous ou sus-claviculaire à 45Gy pour la tomothérapie hélicoïdale vs 36,3 Gy pour la RT3D, et une D95% du PTV chaîne mammaire interne à 45Gy vs 36,9 Gy (58). Concernant une autre technique de RCMI, l'arcthérapie volumétrique ou VMAT, celle-ci était comparée à la RT3D par *Popescu et al*. Les résultats de l'étude, portant sur 5 patientes irradiées sur le sein gauche et la chaîne mammaire interne étaient en faveur de l'amélioration de l'homogénéité du traitement pour le VMAT en comparaison à la RT3D (index d'homogénéité : 0,96 +/- 0,04 vs 0,84 +/- 0,1) (59).

Pour la protection des principaux OAR que sont le cœur et les poumons, la RCMI semble également faire mieux que la RT3D, pour les fortes doses d'irradiation qui sont

les paramètres classiquement étudiés. Ainsi, dans l'étude de *Caudrelier et al.*, un gain de 22% était constaté pour la V20 pulmonaire, et de 23% pour la V30 (57). Pour *Popescu et al.*, la V30 cardiaque était diminuée de 13,8% en RCMI en comparaison à la RT3D, et la V20 pulmonaire passait de 37% en RT3D à 17% en VMAT (59). Les bénéfices dosimétriques de la tomothérapie sont représentés dans la **figure 6**.

Figure 6. Exemple d'une dosimétrie en tomothérapie avec ses avantages et limites.



A : couverture optimale des volumes cibles ganglionnaires

B : création d'un volume recevant une dose plus importante au sein du volume à traiter (flèche rouge : volume du boost intégré), sans altérer l'homogénéité de dose. Réduction des fortes doses au niveau cardiaque et pulmonaire, au prix d'une augmentation des faibles doses

C : histogrammes dose-volume montrant une couverture optimale des volumes cibles (flèche orange), une réduction des fortes doses (flèches rouges), mais une augmentation des faibles doses (flèches bleues)

2) Données cliniques

Trois études prospectives randomisées sont disponibles pour évaluer le gain clinique de la RCMI en comparaison aux techniques classiques. Les caractéristiques de celles-ci sont résumées dans le **tableau 1**.

Tableau 1. Résumé des études cliniques randomisées comparant RCMI et RT-2D dans le cancer du sein. D'après (60–64)

Auteurs	N	Critères d'inclusion	Techniques	Objectif principal
<i>Donovan et al. (2007)</i>	306	T1-T3, N0-N1, M0 Mastectomie partielle	RT2D vs RCMI « step and shoot » avec planification directe (technique de « champ dans le champ »)	Effets esthétiques tardifs
<i>Pignol et al. (2008)</i>	358	Idem	Idem avec possibilité de planification inverse dans le bras expérimental	Toxicité cutanée aigüe
<i>Mukesh et al. (2013)</i>	815	Idem	Idem	Effets esthétiques tardifs

N : nombre de patientes incluses ; T : stade tumoral de la classification TNM ; N : stade ganglionnaire de la classification TNM, M : stade métastatique de la classification TNM ; RT2D : radiothérapie bidimensionnelle ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

Dans L'étude anglaise de *Donovan et al.*, les patientes incluses étaient considérées à risque d'effets secondaires puisque possédaient un volume mammaire important. A cinq ans, une modification de l'aspect esthétique du sein était plus fréquemment retrouvée dans le bras RT2D par rapport au bras RCMI (58% vs 40%, risque relatif [RR] = 1,7 [IC95% 1,2 – 2,5], p=0,008). Par ailleurs, il existait significativement moins

de fibrose avec la RCMI (60). L'étude de *Pignol et al.*, quant à elle, retrouvait une réduction absolue de 16,6% d'épithélite exsudative en faveur de la RCMI en comparaison à la RT2D (47,8% vs 31,2%, $p=0,0002$). Il n'était pas retrouvé de différence significative pour les autres critères secondaires (61). L'actualisation des données ne permettait pas de retrouver une différence significative de toxicité tardive, en termes de douleurs, de qualité de vie ou d'aspect esthétique (65). Enfin, l'étude de *Mukesh et al.* n'incluait que les patientes présentant une inhomogénéité de dose dans le sein ($V107\% \geq 2\text{cm}^3$). Pour celles-ci, il était constaté une amélioration de distribution de dose en faveur de la RCMI, des résultats esthétiques globaux améliorées par la RCMI (OR = 0,68 [IC 95% 0,48 – 0,96], $p = 0,027$), et moins de télangiectasies dans le bras RCMI (OR = 0,58 [IC 95% 0,36 – 0,92], $p=0,038$) (62–64). Au total, ces trois études ont démontré un bénéfice de la RCMI en termes de réactions aiguës, d'aspect esthétique tardif et de télangiectasies, grâce à une amélioration de l'homogénéité de la dose dans le sein.

Les limites de ces études sont cependant nombreuses. Tout d'abord, dans les trois cas, le bras témoin est la RT2D qui n'est plus le standard actuel dans cette indication. Par ailleurs, les bras expérimentaux sont des techniques de RCMI simples, à faisceaux statiques. Les techniques plus complexes (RCMI rotationnelle) qui sont désormais utilisées en pratique courante dans les services de radiothérapie n'ont pas été évaluées. Ensuite, les volumes traités étaient limités au sein, sans irradiation ganglionnaire (cas dans lequel le gain dosimétrique semble le plus important). Enfin, la question de l'efficacité n'est pas tranchée, puisque les études n'étaient pas conçues pour répondre à cette question, et les données disponibles étaient limitées (seul l'essai de *Mukesh et al.* présentait des données de survies équivalentes entre les deux groupes à cinq ans).

3) *Limites*

La RCMI entraîne une réduction des fortes doses au niveau des OAR, mais engendre une augmentation du volume d'OAR recevant des faibles doses. Ceci est dû à l'utilisation d'un nombre de faisceaux plus importants (66). Tout d'abord, la V5 pulmonaire homolatérale est augmentée lors d'une irradiation mammaire et ganglionnaire. Elle passe de 49,8% en RT3D à 87,3% en tomothérapie hélicoïdale et de 46,8% en RT3D à 70,2% en VMAT (58,59). Cependant ces résultats sont à pondérer, puisque deux autres études ne retrouvaient pas de majoration de cette donnée dosimétrique (35,4% pour la tomothérapie vs 48,5% pour la RT3D ; 33% en VMAT vs 39% en RT3D) (57,67). De plus, il n'est pas retrouvé de majoration de la toxicité pulmonaire dans les études cliniques (60,61,64). Alors qu'ils étaient quasiment indemnes de toute irradiation dans les techniques de RT3D ou de RCMI statique, les organes controlatéraux que sont le sein et le poumon reçoivent également des faibles doses avec les techniques de RCMI moderne : de 8% à 39,8% de la dose prescrite pour la V5 pulmonaire controlatérale ; de 10% à 33% pour la V5 mammaire controlatérale (57–59,68,69). Les techniques plus anciennes avec filtres en coin physiques étaient néanmoins à l'origine d'une dose diffusée au sein controlatéral non modélisée par les systèmes de calcul (70).

Par conséquent, l'augmentation des volumes sains irradiés pourrait théoriquement majorer le risque de cancer radio-induit (71–74). Cependant, les études concernant l'IMRT dans le cancer du sein ne disposent pour le moment pas d'un recul suffisant pour juger de cela.

Enfin, le temps de préparation du traitement (acquisition des images, contourage, dosimétrie) ainsi que la durée de la séance d'irradiation (incluant le temps de positionnement par l'imagerie) sont majorés, entraînant un coût plus important (75).

V- L'hypofractionnement dans le traitement du cancer du sein

1) Généralités

L'hypofractionnement consiste en l'utilisation d'une dose par séance supérieure au fractionnement classique (1,8 à 2Gy). Cette méthode vise à diminuer la durée totale de traitement en diminuant le nombre de séances.

Plusieurs essais prospectifs randomisés ont testé ces schémas hypofractionnés dans le cancer du sein, avec un total de 7000 patientes incluses environ. Les résultats concluaient à la non-infériorité des schémas hypofractionnés en termes de récurrence loco-régionale et de survie globale (9,10,16). Par ailleurs, les toxicités sur les tissus sous-cutanés n'étaient pas statistiquement différentes entre les bras de traitement des études START A et B (RR poolé = 1,00 [IC95% 0,8 – 1,3]) (76). De façon similaire, dans l'essai de *Whelan et al.*, la modification de l'aspect cutané n'était pas différente entre les schémas normo et hypofractionnés (16). Ainsi, il est désormais possible d'effectuer une irradiation selon le protocole de l'essai START B par exemple, délivrant une dose de 40,05 Gy en 15 fractions quotidiennes de 2,67 Gy, le tout s'étalant sur trois semaines (10).

2) Boost concomitant.

Lorsque le boost était réalisé dans les essais d'hypofractionnement, il était délivré de façon séquentielle, amputant ainsi partiellement le bénéfice de la réduction de l'étalement. Ainsi, afin de réduire la durée totale de l'également, grâce notamment à l'avènement de la RCMI permettant un gradient de dose important au sein du volume cible, se sont développées des techniques dites de boost intégré ou concomitant.

Cette technique peut être appliquée aussi bien aux régimes normofractionnés qu'hypofractionnés. Il s'agit de réaliser le boost en même temps que l'irradiation du sein, afin de ne pas allonger l'étalement. Il existe donc deux doses de prescription, l'une à 2 Gy par séance pour le sein, l'autre à une dose par séance supérieure pour le boost. Par ailleurs, ceci permet d'exploiter la sensibilité présumée des cancers du sein aux fortes doses par fraction (caractérisée par un rapport α/β bas) (77). Une étude de faisabilité a ainsi estimé qu'il fallait appliquer une dose de 2,4 Gy par fraction, pour un total de 60 Gy en 25 fractions pour une équivalence biologique de dose au boost classique (45 + 16 Gy) (78).

L'équipe d'Eindhoven possède la plus large série de patientes traitées avec une technique de boost intégré. L'étude portait sur 940 patientes traitées par RT3D avec boost intégré sur le lit opératoire (dose par séance de 2,3 Gy dans le boost). Les toxicités aiguës étaient acceptables (60% de grade 1 ; 31,1% de grade 2 ; 1,1% de grade 3) (79). Une fibrose de grade ≥ 2 était retrouvée chez 8,5% des cas dans le lit opératoire et dans 49,4% des cas dans le sein. Des résultats esthétiques médiocres ou mauvais étaient retrouvés dans 39,7% des cas (80). Ceci confirme la faisabilité d'un boost concomitant dans le traitement adjuvant du cancer du Sein. Néanmoins, il convient de noter que ce traitement était réalisé en RT3D et non en RCMI, et que les taux de fibroses étaient relativement élevés. Peu de données existent concernant la réalisation d'une telle technique en RCMI.

Par ailleurs, plusieurs essais de phase I/II ont évalué la réalisation d'une irradiation hypofractionnée associée à une boost concomitant. La dose par fraction dans le lit de tumorectomie variait entre de 2,5 et 3,3 Gy, l'étalement entre 3 et 4 semaines. Les résultats sont en faveur de toxicités aiguës de faible grade, de résultats cosmétiques satisfaisants (jugés bons ou excellents par la majorité des patientes),

ainsi que de taux de contrôle local comparable aux essais historiques de boost séquentiel (81–84).

Un essai de phase III (IMRT-MC2) est en cours, randomisant les patientes entre un traitement conventionnel (RT3D à la dose de 50,4Gy en 28 fractions puis boost séquentiel de 16 Gy en 8 fractions de 2 Gy) à une irradiation avec boost concomitant (RCMI à la dose de 50,4 Gy en 29 fractions sur le sein et 64,4 Gy en 28 fractions de 2,3 Gy sur le lit tumoral). Les auteurs espèrent une amélioration de l'aspect esthétique à 2 ans pour la RCMI avec boost concomitant (85). Une autre étude du RTOG randomise les patientes entre irradiation conventionnelle avec boost séquentiel (50 Gy + 16Gy) à une irradiation hypofractionnée associée à un boost intégré (40,05 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy dans le sein et 48 Gy en 15 fractions de 3,2 Gy dans le lit opératoire) (86).

VI- Problématiques et objectifs de l'étude

1) Problématique

Les techniques d'irradiation modernes telles que la tomothérapie hélicoïdale, et l'utilisation de boost concomitant semblent présenter des avantages dosimétriques, cliniques et organisationnels pour le traitement des cancers du sein. Notre étude est une évaluation prospective bicentrique, en soins courants, des paramètres de toxicité, de qualité de vie et d'efficacité de la tomothérapie avec boost intégré dans le traitement adjuvant du cancer du sein localisé.

2) Objectifs

L'objectif principal est de décrire la toxicité aiguë, et d'évaluer les facteurs pronostiques de toxicité aiguë de grade ≥ 2 chez les patientes traitées par tomothérapie pour un cancer du sein en situation adjuvante.

Les objectifs secondaires ont pour but de :

- Décrire la toxicité à long terme
- Evaluer les facteurs pronostiques de toxicité tardive
- Comparer la toxicité en fonction du protocole de délinéation utilisé (RTOG ou ESTRO)
- Evaluer la qualité de vie à l'aide des questionnaires QLQ-C30 et QLQ-Br23
- Evaluer les résultats esthétiques
- Evaluer l'efficacité en termes de survie sans récurrence et de survie globale.

MATERIELS ET METHODES

I- Population

1) Critères d'inclusion

Tous les critères cités ci-dessous étaient nécessaires pour l'inclusion :

- Age \geq 18 ans
- Patiente présentant un cancer du sein histologiquement prouvé
- Relevant d'une irradiation adjuvante après mastectomie partielle ou totale, avec ou sans irradiation ganglionnaire
- Non opposition de la patiente

2) Critères d'exclusion

Un seul des critères suivants était suffisant pour la non-inclusion :

- Maladie métastatique à l'inclusion
- Patiente présentant une pathologie sévère ou non contrôlée pouvant compromettre la participation à l'étude
- Femme enceinte ou allaitante
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.

II- Critères d'évaluation

1) Critère principal

Les effets secondaires aigus (survenant dans les 90 jours à compter de la fin de la radiothérapie) ainsi que les effets tardifs liés à la radiothérapie (survenant après 90 jours à compter de la fin de la radiothérapie) étaient jugées selon l'échelle NCI-CTCAE v4.0 à partir des données recueillies par le clinicien. L'analyse étant réalisée par organe, la toxicité cutanée et la toxicité œsophagienne étaient considérées comme « co-primaires ».

2) Critères secondaires

a) Score esthétique

Il était évalué par la patiente et le clinicien selon un critère subjectif : aspect esthétique excellent, bon, moyen ou médiocre.

b) Qualité de vie

Elle était évaluée selon les questionnaire de qualité de vie QLQ-C30 (**annexe 3**) et QLQ-Br23 (**annexe 4**) de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), comprenant respectivement 30 et 23 items. Ils étaient remplis par la patiente lors de chaque consultation. La réponse se faisait selon une échelle ordinale en quatre (pas du tout, un peu, assez, beaucoup) ou sept points (de 1 : très mauvais à 7 : excellent). Les échelles mesurées pouvaient être regroupées en :

- Données de qualité de vie globale
- Échelles fonctionnelles (activité physique, activité personnelle, état émotionnel, activité cognitive et intellectuelle, activité sociale, image du corps, activité et plaisir sexuel, perspectives d'avenir),

- Echelles de symptômes fréquemment associés au cancer du sein ou à son traitement (asthénie, nausées et vomissements, douleur, dyspnée, insomnie, anorexie, constipation, diarrhées, difficultés financières, effets secondaires du traitement systémique, symptômes au niveau du sein, symptômes au niveau du bras, gêne liée à la perte de cheveux)

c) Survie sans récurrence

Elle était calculée depuis la date de l'inclusion jusqu'à la première manifestation de la récurrence. Les patientes qui étaient toujours en vie sans signe de récurrence au moment de la dernière visite étaient censurées à partir de la dernière date renseignée.

III- Prise en charge thérapeutique et surveillance

1) Première consultation et inclusion

La patiente était reçue par le radiothérapeute référent pour la première fois suite à la décision de traitement prise en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le but de cette première consultation était d'expliquer à la patiente les modalités, buts et effets secondaires de l'irradiation. La participation à l'étude était proposée lors de cette consultation, et un délai de réflexion était laissé à la patiente pour accepter ou refuser celle-ci. Le recrutement des patientes était effectué au Centre Oscar Lambret (centre investigateur) et au centre Léonard de Vinci (à partir de 2016)

2) Scanner dosimétrique

Un scanner dosimétrique était réalisé en position de traitement. Les patientes étaient installées en décubitus dorsal, sur plan incliné, avec les bras positionnés derrière la tête. L'**Annexe 5** représente le protocole suivi pour le scanner dosimétrique au centre Oscar Lambret.

3) Définition des volumes d'intérêt

Une fois le scanner dosimétrique effectué, la délinéation des volumes d'intérêt ainsi que des OAR était effectuée par le médecin. Au Centre Oscar Lambret, les logiciels Oncentra Masterplan (Elekta®) et Raystation (Raysearch®) ont été successivement utilisés. Au centre Léonard de Vinci, le logiciel utilisé était MIM (MIM-Software®). Les volumes des PTV (Planned Target Volume) étaient définis à partir des CTV correspondants.

a) Volumes cibles

Ils étaient définis selon les recommandations du RTOG depuis le début des inclusions jusque décembre 2015, puis selon les recommandations de l'ESTRO après janvier 2016, date de la publication de nouvelles recommandations de contourage (18). Concernant la dernière version de définition des volumes cibles, on dénombrait :

- Le Clinical Target Volume (CTV) du sein ou de la paroi (respectivement dénommés « CTV sein » ou « CTV paroi »), correspondant à l'ensemble de la glande mammaire résiduelle après mastectomie partielle, ou à la paroi thoracique post-mastectomie totale. La définition du volume pouvait être réalisée à l'aide de marqueurs radio-opaques placés autour du sein ou sur la cicatrice de mastectomie lors du scanner dosimétrique.
- Le « CTV boost ». Il correspondait au volume de surimpression, lorsque celui-ci était indiqué après mastectomie partielle. Il s'agissait du lit opératoire, repéré sur le scanner dosimétrique grâce aux clips placés par le chirurgien lors de l'intervention, auquel on ajoutait une marge de 5 mm dans toutes les directions.

- Les CTV ganglionnaires, comprenant le CTV sus-claviculaire ou « CTV sus-clav » (aire IV), le CTV sous-claviculaire ou « CTV sous-clav » (aires II et III, et aire « interpectorale »), ainsi que le CTV chaîne mammaire interne ou « CTV-CMI ». Le CTV axillaire (aire I) était optionnel (indiqué en cas d'envahissement axillaire majeur). Les limites étaient celles définies par les recommandations (18).
- Les PTV étaient obtenus en ajoutant à chacun des volumes une marge isotropique de 5 mm, avec une rétraction au contour externe de la patiente de 3 mm, dans le but de ne pas sur-doser la peau à cause des mouvements respiratoires de la patiente (87).

b) Organes à risque

Les OAR suivants étaient délimités selon les recommandations : cœur (de la bifurcation de l'artère pulmonaire vers le haut à l'apex cardiaque en bas), le poumon droit, le poumon gauche, la moelle épinière, la thyroïde, le larynx, le foie, le sein contro-latéral, le contour externe de la patiente (« external »), le contour interne (« internal ») défini comme une rétraction de 3 mm du volume « external », ainsi que les volumes cutanés (« peau sein » ou « peau paroi », « peau sus-clav », « peau sous-clav »).

c) Prescription de la dose, du fractionnement et de l'étalement

La dose prescrite était de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy au niveau du « PTV sein » ou du « PTV paroi », ainsi qu'au niveau des aires ganglionnaires. Lorsqu'il y avait indication à réaliser un boost sur le lit de tumorectomie, celui-ci était réalisé selon la technique du boost concomitant, et le volume « PTV boost » recevait une dose totale de 60 Gy en 25 fractions de 2,4 Gy. Cette dose était considérée comme équivalente biologiquement à la dose de 66 Gy en fractions

de 2 Gy, classiquement recommandée en boost séquentiel (78). L'étalement était ainsi de cinq semaines. Un minimum de 4 séances devait être réalisé par semaine, pour ne pas avoir une interruption de traitement de plus de trois jours. Les contraintes de dose appliquées aux OAR étaient issues des contraintes du Département Universitaire du Centre Oscar Lambret version 4 (**Annexe 6**). Ce tableau était défini à partir des données publiées dans la littérature (11,88–92).

4) Dosimétrie

Elle était réalisée par les dosimétristes et physiciens médicaux. La dosimétrie inverse était réalisée avec le logiciel TomoEdge® (Accuray) à partir des doses à atteindre dans les volumes cibles et des contraintes de dose à respecter pour les OAR. L'optimisation prenait en compte les faibles doses délivrées aux OAR selon le principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable), car il n'existe pas de données publiées robustes pour les contraintes à appliquer dans ces cas. Après validation médicale du plan de traitement, l'irradiation pouvait débuter.

5) Traitement et surveillance

L'irradiation s'étalait sur cinq semaines. La position du patient était contrôlée chaque jour au poste de traitement par le manipulateur en radiothérapie à l'aide de l'imagerie embarquée (MVCT) et/ou d'une imagerie surfacique (Catalyst ; C-RAD ®). En cas de décalage de plus de 5 mm de l'imagerie quotidienne par rapport aux images du scanner dosimétrique, la validation du médecin était indispensable. Durant toute la durée du traitement, une consultation hebdomadaire était réalisée, permettant au médecin d'évaluer la tolérance immédiate de l'irradiation, et de recueillir les éléments indispensables à l'étude : score OMS, toxicités aiguës selon l'échelle CTCAEv4.0. A l'issue du traitement, une consultation de fin d'irradiation était réalisée pour définir la

suite du traitement et le suivi. Dans le cadre du protocole, la patiente était revue en consultation à un mois, à six mois, puis tous les ans pendant cinq ans. En dehors de la surveillance protocolaire, les patientes bénéficiaient d'une surveillance clinique régulière auprès des différents praticiens intervenus dans sa prise en charge (radiothérapeute, oncologue médical, chirurgien, gynécologue), ainsi qu'une mammographie annuelle, conformément aux recommandations de suivi (7).

IV- Recueil des données

1) Paramètres étudiés

Les données démographiques, cliniques, paracliniques et des traitements à l'inclusion étaient recueillies en consultant le dossier médical informatisé de la patiente. Ensuite, à chaque consultation, étaient recueillis :

- Les données démographiques (à l'inclusion)
- Le Performans Status (PS) de l'OMS
- Les signes cliniques loco-régionaux (seins, aires ganglionnaires, bras)
- La tolérance (toxicités aiguës et tardives selon l'échelle NCI-CTCAE)
- L'aspect esthétique du sein traité
- Les questionnaires de qualité de vie QLQ-C30 et QLQ-Br23

2) Recueil des données cliniques

Les types de toxicité suivants étaient étudiés :

- La toxicité cutanée définie par les termes suivants : radiodermite, ulcération, nécrose, télangiectasies, atrophie, hyperpigmentation, hypopigmentation.
- La fibrose du sein

- La fibrose du lit opératoire
- La toxicité œsophagienne
- Les toxicités cardio-respiratoires

Concernant la fibrose du lit opératoire, seules les toxicités inexistantes à l'inclusion ou de grade supérieur à celui rapporté initialement étaient prises en compte.

3) Recueil des données dosimétriques

Les données du scanner dosimétrique, des structures délinéées et de la matrice de dose issue du plan de traitement étaient recueillies à partir des logiciels de contourage et de dosimétrie des différents centres. Elles étaient exportées vers le logiciel Artiview™ (Aquibase®), permettant de générer un tableur Excel™ répertoriant les histogrammes dose-volume (HDV) des différents volumes. Ce dernier était exploitable pour l'analyse statistique. Mon rôle était de consulter chacun des dossiers techniques avec le scanner dosimétrique et les volumes délinéés, de vérifier la dénomination correcte des volumes, de créer les volumes cutanés, puis de créer les tableurs Excel™ correspondants aux données dosimétriques de chacune des patientes.

V- Analyse statistique

L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Stata v15.0 (StataCorp. 2017. *Stata Statistical Software : Release 15*. College Station, TX : StataCorp LLC).

1) Détermination du nombre de sujets nécessaires

Le critère d'évaluation principal était la toxicité aiguë de grade ≥ 2 (considéré comme un échec), l'analyse étant réalisée par organe (peau ou œsophage). Pour la recherche de facteurs pronostiques, il fallait observer au moins 10 échecs par facteur

pronostique. Il était prévu d'étudier 9 facteurs pronostiques de toxicité cutanée, et 5 facteurs pronostiques de toxicité œsophagienne. Il était attendu 90 patientes avec une toxicité cutanée de grade ≥ 2 et 50 patientes avec une toxicité œsophagienne de grade ≥ 2 . Selon la littérature, le taux de toxicité aiguë cutanée de grade ≥ 2 estimé est de 30%, ce qui correspond à une taille d'échantillon nécessaire de 300 patientes pour observer 90 évènements (93). Le taux de toxicité œsophagienne de grade ≥ 2 était estimé à 10%, ce qui correspond à une taille d'échantillon nécessaire de 500 patientes pour observer 50 évènements (94). Un nombre total de 500 patientes était donc à inclure dans l'étude, avec une analyse de la toxicité aiguë cutanée réalisable dès 300 patientes incluses.

2) Tolérance

Les toxicités aiguës œsophagiennes et cutanées étaient décrites en fréquence et pourcentage par type de toxicité et par grade maximal observé dans les 90 jours à compter de la fin de radiothérapie.

L'association entre toxicité aiguë de grade ≥ 2 et caractéristiques cliniques et dosimétriques était analysée pour les variables qualitatives à l'aide du test du Khi-2 ou du test exact de Fisher en cas de faibles effectifs, et pour les variables quantitatives à l'aide du test de Student si valide (normalité des variables ou effectif ≥ 30) ou du test non paramétrique de Wilcoxon Mann-Whitney dans le cas contraire. Le seuil de significativité était fixé à $p < 0.05$ bilatéral. Les variables pour lesquelles la p-value était < 0.10 en analyse univariée étaient incluses dans un modèle de régression logistique multivarié.

L'incidence cumulée de toxicité tardive était estimée par la méthode des risques compétitifs (Kalbleisch et Prentice), en tenant compte du délai depuis la date de fin de radiothérapie jusqu'à l'apparition de toxicité tardive, et en considérant la récurrence ou le

décès comme un risque compétitif. Les patientes en vie sans récurrence et sans toxicité tardive étaient censurées à la date des dernières nouvelles.

L'association entre toxicité tardive de grade ≥ 2 et caractéristiques cliniques et dosimétriques était analysée à l'aide des sub-distribution hazard ratios estimés par les modèles de régression de Fine and Gray. Les variables pour lesquelles la p-value était < 0.10 en analyse univariée étaient incluses dans un modèle de régression à risques compétitifs multivarié (Fine et Gray).

3) Survie

La survie sans récurrence était estimée par la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte du délai depuis la date d'inclusion jusqu'à la date de récurrence ou du décès (quelle qu'en soit la cause). Les patients en vie sans récurrence étaient censurés à la date des dernières nouvelles.

La survie globale était estimée par la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte du délai depuis la date d'inclusion jusqu'à la date du décès. Les patients en vie étaient censurés à la date des dernières nouvelles. Le suivi médian était calculé par la méthode de Kaplan-Meier inversée.

4) Qualité de vie

Les scores correspondant aux échelles de qualité de vie des questionnaires QLQ-C30 et QLQ-Br23 étaient calculés selon la méthode de l'EORTC à l'inclusion et aux différents temps de suivi. Les différences de scores lors du suivi par rapport à l'inclusion étaient également calculées et décrites par leurs médianes, valeurs extrêmes, moyennes et écart-types. L'évolution du score au cours du temps était analysée par modèle mixte pour mesures répétées, reliant la variation du score par rapport à l'inclusion avec ajustement sur le score à l'inclusion. Le coefficient du modèle

traduisait l'augmentation ou la diminution du nombre de points du score par unité de temps en mois (exemple : un coefficient de +0,5 traduisait une augmentation de 0,5 points par mois, soit 12 points en 24 mois)

Pour chaque dimension du QLQ-C30 et du QLQ-Br23, une détérioration définitive de la qualité de vie était définie par une diminution du score ≥ 10 points (pour les échelles fonctionnelles et l'échelle de santé globale) ou une augmentation de score ≥ 10 points (pour les échelles symptomatiques) par rapport au score à inclusion, sans amélioration ultérieure ≥ 10 points en comparaison au score à inclusion.

5) Aspects éthiques et réglementaires

a) Aspects réglementaires

L'étude était réalisée conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques et à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; ainsi qu'à la loi de Santé Publique (Lois n° 2004-806 du 9 août 2004 et 2006-450 du 18 avril 2006).

L'étude a également fait l'objet d'une demande d'avis auprès du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et une demande d'autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

b) Information des patientes

En application de la Loi Informatique et Liberté, la patiente était informée de son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées à l'occasion de cet observatoire. Ce droit pouvait s'exercer à tout moment auprès du médecin observateur. La non-opposition de la patiente était reportée dans le dossier médical.

c) Confidentialité des données

Conformément au Code de la Santé Publique, le personnel collaborant à la réalisation de l'étude était tenu au secret professionnel. Le respect de l'anonymat était assuré par l'investigateur coordonnateur. Le nom des patientes n'était pas transmis au promoteur, mais les données étaient délivrées avec un numéro et les initiales du patient. Une liste permettant la correspondance entre le numéro d'inclusion et l'identification de la patiente était disponible auprès de la cellule d'investigation mais n'a pas été transmise au promoteur. Aucune donnée nominative n'a été transmise à l'extérieur du Centre Oscar Lambret. Les données provenant du centre Léonard De Vinci étaient anonymisées et protégées pour leur transfert en vue de l'analyse au Centre Oscar Lambret.

RESULTATS

I- Population

1) Données démographiques

300 patientes ont été incluses dans cette étude. Une patiente (#96) a été secondairement exclue car traitée selon un schéma hypofractionné. 11 patientes ont été secondairement exclues de l'analyse car elles n'ont pas été traitées. Les raisons étaient les suivantes :

- #2 : progression locale et métastatique avant irradiation
- #9, #99, #261 : décision de la patiente
- #23 : changement de machine de traitement (RT3D)
- #47 : décision de l'investigateur
- #141 : changement de centre pour le traitement par radiothérapie afin de raccourcir le délai
- #176, 249 : inclusion à tort : opposition de la patiente pour la participation à l'étude
- #256 : décision de l'investigateur car irradiation de la paroi seule prévue (pas d'irradiation du sein, des aires ganglionnaires ni boost)
- #278 : inclusion à tort car patiente métastatique

L'analyse a ainsi porté sur 288 patientes. L'âge médian au diagnostic était de 55 ans (32-82). Dans les antécédents, on relevait 122 patientes (42,4%) avec une histoire familiale de cancer du sein. 79 patientes (27,4%) étaient fumeuses (sevrées ou non). Par ailleurs, 94 patientes (32,8%) avaient des antécédents de maladies cardiaques, et

29 (10,1%) de maladies respiratoires. Les données cliniques des patientes sont répertoriées dans le **tableau 2**.

Tableau 2. Caractéristiques initiales des patientes

Caractéristiques	Nombre (%)	Médiane (min-max)
Age		55 (32 – 82)
Tabagisme	79 (27,4%)	
Nombre de paquets/année		17,5 (0,5 – 51)
Antécédents cardiaques	94 (23,8%)	
Diabète	43 (14,9%)	
Dyslipidémie	91 (28,3%)	
Antécédents respiratoires	29 (10,1%)	
Antécédents familiaux de cancer du sein	122 (42,4%)	
IMC (Kg/m²)		26,5 (16,5 – 48,8)
Normal	111 (38,8%)	
Surpoids (≥25)	95 (33,2%)	
Obésité (≥30)	80 (28 %)	
Score OMS		
0	222 (79%)	
1	58 (20,6%)	
2	1 (0,4%)	
Taille de la poitrine		
Petite (85A-B, 90A)	31 (11,6%)	
Moyenne (85C, 90B-C, 95A-B)	76 (28,4%)	
Volumineuse (>85C, >90C, >95B)	161 (60,1%)	

Min : minimum ; max : maximum ; IMC : indice de masse corporelle (Kg/m²), OMS :

Organisation mondiale de la santé

2) *Données tumorales initiales*

La latéralité était répartie de façon homogène, avec 48,6% de cancers du sein gauche et 45,8% à droite, alors que les tumeurs bilatérales représentaient 5,6% des cas. Selon la classification TNM 2010, les patientes présentaient majoritairement des tumeurs de moins de 5cm (T1 dans 33,6% des cas et T2 dans 38,6%). 74 patientes (28,6%) présentaient un envahissement ganglionnaire initial, alors que 91 patientes (35,1%) était indemnes d'atteinte ganglionnaire. La taille tumorale clinique médiane était de 30 mm (0 - 300), la taille mammographique médiane de 24 mm (3 - 80).

Les données tumorales sont résumées dans le **tableau 3**.

Tableau 3. Caractéristiques tumorales initiales.

Caractéristiques	Nombre (%)	Médiane (min-max)
Latéralité		
Gauche	140 (48,6%)	
Droite	132 (45,8%)	
Bilatérale	16 (5,6%)	
Taille (mm)		
Clinique		30 (0 – 300)
Mammographique		24 (3 – 80)
Stade tumoral		
T1	87 (33,6%)	
T2	100 (38,6%)	
T3	21 (8,1%)	
T4	10 (3,9%)	
Stade ganglionnaire		
N0	91 (35,1%)	
N1-3	74 (28,6%)	
Nx	94 (36,3%)	

Min : minimum ; max : maximum ; mm : millimètres ; T : stade de la tumeur primitive selon la classification TNM ; N : stade ganglionnaire selon la classification TNM

3) Données tumorales anatomopathologiques.

L'histologie majoritairement représentée était le carcinome canalaire infiltrant dans 75,4% des cas (N=217), puis le carcinome lobulaire infiltrant dans 11,4% des cas (N=33), et une histologie plus rare ou mixte dans 13,2% des cas (N=38). Une composante in situ était retrouvée chez 116 patientes (41,3%). 158 patientes (65,8%)

présentaient une tumeur peu différenciée, 59 patientes (24,6%) une tumeur moyennement différenciée, et 23 (9,6%) une tumeur bien différenciée. Le grade tumoral selon Scarff Bloom et Richardson (SBR) était coté à 1 pour 64 patientes (24,2%), 2 pour 143 patientes (54,2%), 3 pour 57 patientes (21,6%). Des embolies vasculaires étaient présents dans près d'un tiers des cas (77 patientes [31,2%]). Concernant les marqueurs surfaciques, les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 247 patientes (86,4%), le récepteur HER2 était surexprimé chez 42 patientes (15,4%), alors que 28 patientes (9,7%) présentaient une tumeur triple négative. Le stade tumoral post-opératoire selon la classification pTNM suivait la distribution suivante : pT1 : 122 patientes (46%), pT2 : 110 patientes (41,5%), pT3 : 30 patientes (11,3%), pT4 : 3 patientes (1,1%) ; pN0 : 60 patientes (21,8%), pN1-3 : 215 patientes (78,3%). Les caractéristiques anatomopathologiques post-opératoires sont résumées dans le **tableau 4**.

Tableau 4. Données anatomopathologiques post-opératoires.

Caractéristiques	Nombre	%
Histologie		
Carcinome canalaire infiltrant	217	75.4%
Carcinome lobulaire infiltrant	33	11.4%
Autres	38	13,2%
Composante in situ (N=281)	116	41.3%
Différenciation (N=240)		
Bien différencié	23	9.6%
Moyennement différencié	59	24.6%
Peu différencié	158	65.8%
SBR (N=264)		
SBR I	64	24.2%
SBR II	143	54.2%
SBR III	57	21.6%
Embols vasculaires péri-tumoraux (N=247)	77	31.2%
Récepteurs hormonaux positifs (N=286)	247	86.4%
Récepteurs œstrogènes positifs (N=286)	243	85.0%
Récepteurs progestérone positifs (N=286)	205	71.7%
HER2 positifs (N=273)	42	15.4%
Triple négatif (N=288)	28	9.7%
pT (N=265)		
pT1	122	46.0%
pT2	110	41.5%
pT3	30	11.3%
pT4	3	1.1%
pN (N=275)		
pN0	60	21.8%
pN1	158	57.5%
pN2	42	15.3%
pN3	15	5.5%

SBR : Scarff Bloom Richardson ; RH : récepteurs hormonaux ; HER2 : human epidermal growth factor type 2.

II- Traitement

1) Chirurgie

Cent-vingt patientes (41,7%) ont été traitées par mastectomie totale, et 168 (58,3%) par mastectomie partielle. Une étude ganglionnaire était effectuée dans tous les cas, 176 patientes (61,1%) via la technique du ganglion sentinelle, et 205 patientes (71,2%) par curage axillaire. Une ré-intervention était nécessaire pour 54 patientes (18,8%), 15 patientes (5,2%) par mastectomie totale, 21 patientes (7,3%) par chirurgie partielle pour reprise des berges ou nouvelle tumorectomie, et 18 patientes (6,3%) pour un curage axillaire seul. Trois patientes (1%) ont bénéficié d'une reconstruction immédiate (deux par lambeau, et une par prothèse). Le délai médian entre la dernière intervention chirurgicale et l'irradiation était de 4,7 mois (1,1 – 30,1).

2) Traitements systémiques

Deux-cent neuf patientes (72,6%) ont été traitées par chimiothérapie : 50 (17,4%) par chimiothérapie néo-adjuvante, 148 (51,4%) par chimiothérapie adjuvante et 11 (3,8%) par chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante. Un traitement anti-HER2 (Trastuzumab) était délivré chez 57 patientes (19,8%). Deux-cent vingt-sept patientes ont été traitées par hormonothérapie adjuvante (80,2%).

3) Radiothérapie

Sept patientes (2,4%) ont reçu un schéma de dose différent de celui du protocole. Toutes les patientes traitées par mastectomie partielle ont reçu une surimpression sur le lit de tumorectomie. Une irradiation ganglionnaire était réalisée chez 226 patientes (78,3%). La durée médiane de traitement était de 36 jours (33-45). Quarante-huit patientes (30,6%) ont été traitées avant janvier 2016, et ont ainsi eu une délinéation

des volumes cibles selon les recommandations du RTOG et 200 patientes (69,4%) à partir de janvier 2016 avec une délimitation selon le consensus de l'EORTC. Les caractéristiques de l'irradiation relatives aux volumes cibles sont répertoriées dans le **tableau 5**. Concernant les doses délivrées aux organes à risque, elles étaient conformes aux recommandations de l'étude, le détail étant rapporté dans le **tableau 6**.

Tableau 5. Caractéristiques de l'irradiation (volumes cibles)

Caractéristiques	Nombre (%)	Médiane (min-max)
Dose totale mammaire ou pariétale (Gy)		
60	162 (56,3%)	
50	118 (41%)	
59,75	4 (1,4%)	
58,25	2 (0,7%)	
57,6	1 (0,3%)	
Irradiation ganglionnaire	226 (78,3%)	
Boost	170 (59%)	
Dose/fraction du boost (Gy)		2,4 (2,2 - 2,4)
Durée de l'irradiation (jours)		36 (33 - 45)
Volume du « CTV paroi » (cc)		359 (92 – 1245)
Volume du « CTV sein » (cc)		811 (225 – 3249)
Volume du « CTV boost » (cc)		26 (1 – 210)

Min : minimum ; max : maximum ; Gy : Gray ; cc : centimètres cube

Tableau 6. Données dosimétriques relatives aux OAR

OAR	Données dosimétriques : moyenne (écart type)		
Moelle épinière	D_{mean} : 4,7 (1,8)	$D2\%$: 14,8 (5,5)	
Thyroïde	D_{mean} : 25,3 (10)		
Œsophage	D_{mean} : 11,4 (4,3)	$V30$: 9,5 (8,9)	$V45$: 1,2 (2,5)
Cœur (sein droit)	D_{mean} : 6,4 (2,3)	$V15$: 5,9 (5)	$V40$: 0,1 (0,2)
Cœur (sein gauche)	D_{mean} : 7,8 (3)	$V15$: 11,3 (7)	$V40$: 0,5 (0,6)
Poumon homolatéral	D_{mean} : 13,5 (2,7)	$V20$: 24,1 (7)	$V30$: 14 (4,8)
Poumon controlatéral	D_{mean} : 4,8 (1,6)	$V15$: 1,9 (2,3)	$V20$: 0,5 (0,9)
Sein controlatéral	D_{mean} : 3,8 (1,4)	D_{max} : 15,2 (6,2)	

OAR : organes à risque ; D_{mean} : dose moyenne (en grays) ; $D2\%$: dose délivrée dans 2% du volume de l'organe (en grays) ; Vx : volume de l'organe recevant x grays (en pourcentage)

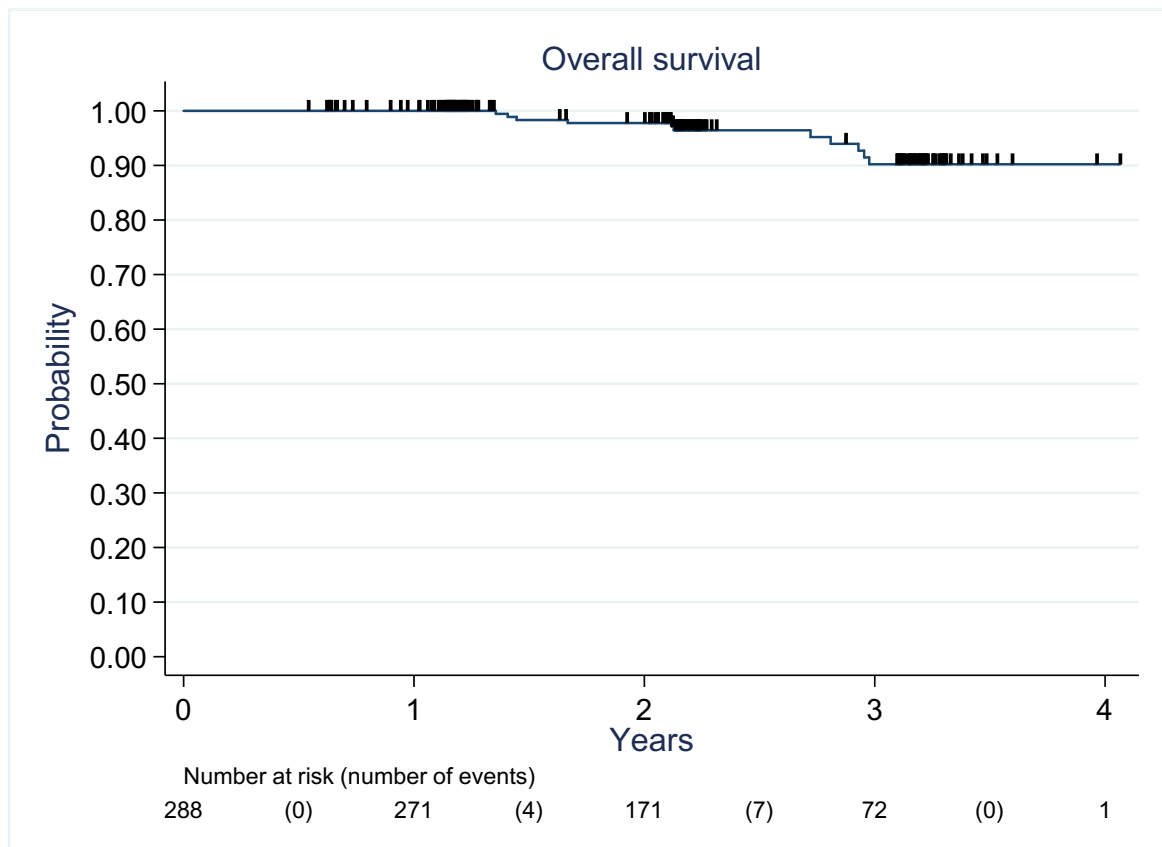
III- Données de survie

1) Suivi médian

Le suivi médian des patientes était de 2.1 ans depuis l'inclusion (de 6 mois à 4 ans).

2) Survie globale

Lors de l'analyse, 11 patientes (3.8%) étaient décédées dont sept décès liés à la progression du cancer du sein. Le taux de survie globale à 2 ans était de 97,8% (IC 95% 94,1 – 99,2%) (figure 7).

Figure 7. Survie globale (méthode de Kaplan-Meier)

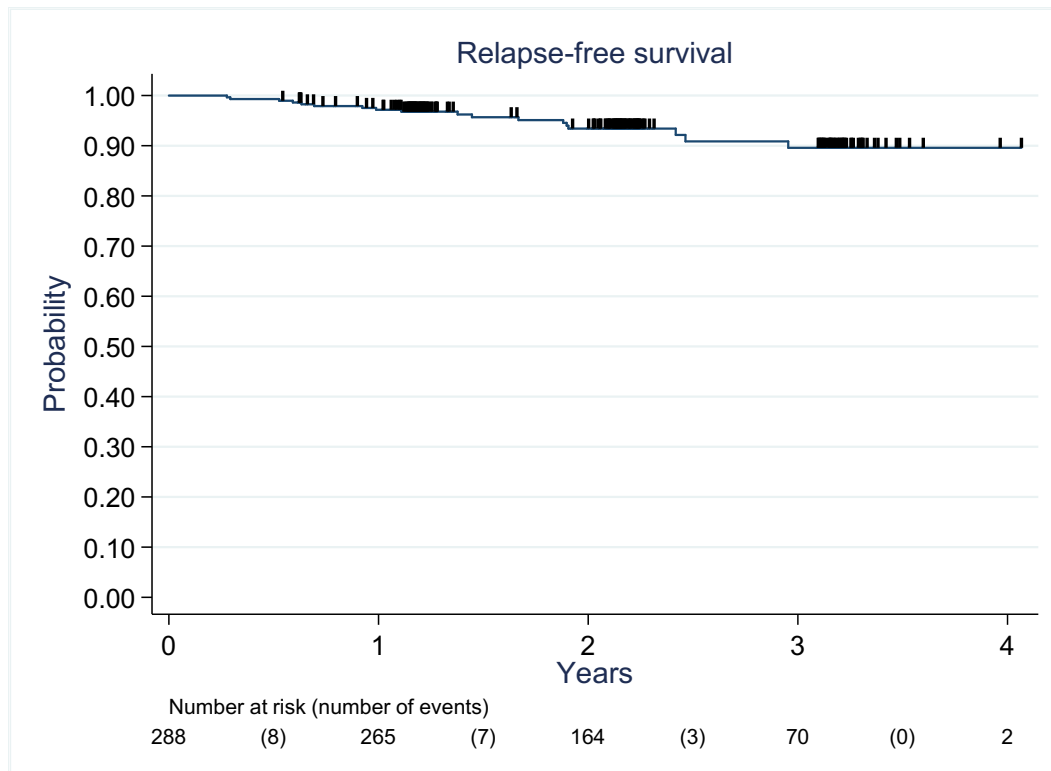
Overall survival : survie globale ; *Years* : années ; *Probability* : probabilité ; *Number at risk (number of events)* : nombre à risque (nombre d'événements)

3) Survie sans récurrence

Dix-sept récurrences ont été rapportées : 13 récurrences métastatiques pures, 3 récurrences locales (associées à une récurrence régionale et métastatique dans les trois cas) et une récurrence régionale associée à une récurrence métastatique.

Les localisations métastatiques étaient réparties de la façon suivante : osseuse (n=9), hépatique (n=8), pulmonaire (n=5) ; cérébrale (n=4), cutanée (n=4), lymphatique (n=2), surrénalienne (n=1).

Au total 19 patientes ont récidivé et/ou sont décédées. Le taux de survie sans récurrence à 2 ans était de 93,4 % (IC95% 89,2 – 96,0) (**figure 8**).

Figure 8. Survie sans récurrence (méthode de Kaplan-Meier)

*Relapse-free survival : survie sans récurrence ; Years : années ; Probability : probabilité ;
Number at risk (number of events) : nombre à risque (nombre d'événements)*

IV- Toxicités

1) Toxicités aiguës

Les toxicités aiguës étaient de grade faible à modéré (aucun grade 4 ou 5). La principale toxicité aiguë était cutanée (96,5% des cas), avec une dermatite de grade 1 chez 172 patientes (59,7%), de grade 2 chez 102 patientes (35,4%), de grade 3 chez quatre patientes (1,4%), sans aucune réaction de grade 4 ou 5. Par ailleurs, une œsophagite était constatée chez 138 patientes (47,9%), 120 (41,7%) de grade 1, dix-huit (6,3%) de grade 2; une asthénie chez 127 patientes (44,1%), 114 de grade 1 (39,6%), treize de grade 2 (4,5%), et un œdème chez 57 patientes (19,8%) dont 55 (19,1%) de grade 1, et une patiente (0,3%) de grade 2.

Par ailleurs, une fibrose mammaire était mise en évidence chez 93 patientes (55,3% des patientes traitées par chirurgie partielle), dont 88 patientes de grade 1 (52,3%) et quatre de grade 2 (2,4%). Une fibrose localisée au niveau du lit opératoire était constatée chez 51 patientes (30,4% des patientes traitées par chirurgie partielle), dont 47 (28,0%) de grade 1 et trois (1,8%) de grade 2. Les toxicités aiguës sont présentées dans le **tableau 7**.

2) Toxicités chroniques

Les effets secondaires tardifs étaient également de grade faible à modéré. 152 patientes (53,1%) présentaient une toxicité cutanée tardive tous grades confondus, dont 147 (51,4%) de grade 1, deux (0,6%) de grade 2, et deux (0,6%) de grade 3 (une radiodermite à 6 mois et une ulcération-nécrose à 12 mois). L'incidence cumulée de toxicité cutanée de grade ≥ 1 à 26 mois était de 59,2% (IC95% 52,2 – 66,3). L'incidence cumulée de toxicité cutanée de grade ≥ 2 à 26 mois était de 1,7% (IC95% 0,6-4,5).

69 patientes (41,1%) avaient un œdème mammaire, dont 63 (37,5%) de grade 1, et 5 (3,0%) de grade 2.

La toxicité œsophagienne n'était présente que chez six patientes (2,1%), toutes de grade 1. L'incidence cumulée de toxicité œsophagienne de grade ≥ 1 à 26 mois était de 2,4% (IC95% 1,1-5,3).

Il était retrouvé une fibrose mammaire chez 68 des 168 patientes (40,5%) traitées par mastectomie partielle, parmi lesquelles 59 cas (35,3%) de grade 1 et 9 cas (5,4%) de grade 2. Aucun grade >2 n'était constaté. L'incidence cumulée de fibrose de grade ≥ 2 à 26 mois était de 7,3% (IC95% 3,5-15,1). Chez les 120 patientes traitées par mastectomie totale, la fibrose pariétale était présente chez 51 patientes (42,9%), parmi lesquelles 42 cas (35,3%) de grade 1 et 9 cas (5,4%) de grade 2. L'incidence cumulée de fibrose pariétale de grade ≥ 2 à 26 mois était de 7,0% (2,9 – 16,4).

Enfin, parmi les 168 patientes traitées par mastectomie partielle, la fibrose du lit opératoire était présente chez 66 patientes (39,5%), avec 56 (33,5%) grade 1 et 10 (6,0%) grade 2, sans aucun grade ≥ 3 . L'incidence cumulée de fibrose du lit opératoire de grade ≥ 1 à 26 mois était de 49,3% (IC95% 39,8 – 59,7). L'incidence cumulée de fibrose du lit opératoire de grade ≥ 2 à 26 mois était de 7,8% (IC95% 3,9 – 15,6).

Les toxicités tardives sont reportées dans le **tableau 7**.

Tableau 7. Toxicités aiguës et tardives selon l'échelle CTCAE version 4

Type de toxicité	Aigüe : N (%)	Chronique : N (%)
Toxicité cutanée	278 (96,5%)	152 (53,1%)
Grade 1	172 (59,7%)	147 (51,0%)
Grade 2	102 (35,4%)	2 (0,6%)
Grade 3	4 (1,4%)	2 (0,6%)
Toxicité œsophagienne	138 (47,9%)	6 (2,1%)
Grade 1	120 (41,7%)	6 (2,1%)
Grade 2	18 (6,3%)	-
Asthénie	127 (44,1%)	154 (53,8%)
Grade 1	114 (39,6%)	144 (50,3%)
Grade 2	13 (4,5%)	10 (3,5%)
Œdème	57 (19,8%)	69 (24,1%)
Grade 1	55 (19,1%)	63 (22,0%)
Grade 2	1 (0,3%)	5 (1,7%)
Grade non connu	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Fibrose mammaire (N=168)	57 (33,9%)	68 (40,7%)
Grade 1	54 (32,1%)	59 (35,3%)
Grade 2	2 (1,2%)	9 (5,4%)
Grade non connu	1 (0,6%)	-
Fibrose pariétale (N=120)	36 (30,0%)	51 (42,9%)
Grade 1	34 (28,3%)	42 (35,3%)
Grade 2	2 (1,7%)	9 (7,6%)
Fibrose du lit opératoire (N=168)	31 (18,8%)	66 (39,5%)
Grade 1	29 (17,6%)	56 (33,5%)
Grade 2	1 (0,6%)	10 (6,0%)
Grade non connu	1 (0,6%)	-

N : nombre

3) Aspects esthétiques

L'aspect esthétique était évalué par le médecin et la patiente de façon indépendante. Les évaluations de l'aspect esthétique effectuées par le médecin ou la patiente étaient globalement concordantes. Pour exemple, à un an suivant l'irradiation, sur 135 patientes évaluées par le médecin et 136 auto-évaluations par les patientes, l'aspect était jugé « médiocre » pour un médecin (0,7%) et 3 patientes (2,2%) ; « moyen » pour 17 médecins (12,6%) et 18 patientes (13,2%) ; « bon » pour 64 médecins (47,4%) et 62 patientes (45,6%) ; et « excellent » pour 53 médecins (39,3%) et 53 patientes (39%). A un an, 88 jugements étaient concordants sur les 131 évalués à la fois par le médecin et la patiente, et le jugement de l'aspect esthétique ne différait pas de façon statistiquement significative (test exact de symétrie : $p=0,54$). L'ensemble des données est repris dans le **tableau 8**.

Tableau 8. Aspect esthétique du sein traité selon le médecin et la patiente au cours du suivi.

Aspect esthétique	1 mois	6 mois	1 an	2 ans	3 ans
Médiocre					
Selon le médecin	4/156 (2,6%)	0/155 (0%)	1/135 (0,7%)	0/85 (0%)	0/28 (0%)
Selon la patiente	3/158 (1,9%)	3/154 (1,9%)	3/136 (2,2%)	2/86 (2,3%)	0/29 (0%)
Moyen					
Selon le médecin	19/156 (12,2%)	16/155 (10,3%)	17/135 (12,6%)	11/85 (12,9%)	7/28 (25%)
Selon la patiente	25/158 (15,8%)	15/154 (9,7%)	18/136 (13,2%)	8/86 (9,3%)	3/29 (10,3%)
Bon					
Selon le médecin	87/156 (55,8%)	84/155 (54,2%)	64/135 (47,4%)	38/85 (44,7%)	12/28 (42,9%)
Selon la patiente	87/158 (55,1%)	85/154 (55,2%)	62/136 (45,6%)	44/86 (51,2%)	16/29 (55,2%)
Excellent					
Selon le médecin	46/156 (29,5%)	55/155 (35,5%)	53/135 (39,3%)	36/85 (42,4%)	9/28 (32,1%)
Selon la patiente	43/158 (27,2%)	51/154 (33,1%)	53/136 (39%)	32/86 (37,2%)	10/29 (34,5%)

4) Comparaison des toxicités selon la méthode de délinéation

Quatre-vingt-huit patientes ont été traitées avant janvier 2016 et ont eu une délinéation des volumes cibles selon les recommandations du RTOG, alors que 200 patientes ont été traitées à partir de janvier 2016, et ont été délinéées selon le consensus de l'ESTRO. Les différences de recommandations se situent majoritairement au niveau des volumes ganglionnaires. En effet, le consensus du RTOG se base sur des repères osseux, alors que l'ESTRO est basé sur des repères vasculaires.

Concernant la toxicité aigüe, le taux de toxicité aigüe œsophagienne de grade ≥ 1 était significativement plus élevé avec la délinéation selon les recommandations du RTOG (60.2% vs 42.5% ; $p=0.006$). Par ailleurs, le taux de fibrose aigüe du lit opératoire de grade ≥ 1 était significativement plus élevé avec la délinéation selon les recommandations du RTOG (30.1% vs 15.3% ; $p=0.006$). Aucune autre différence significative n'était observée.

Concernant la toxicité tardive, aucune différence significative n'était observée.

V- Facteurs pronostiques de toxicités

1) Toxicités aigües

a) Facteurs pronostiques de toxicité cutanée aigüe de grade ≥ 2

En analyse univariée, les paramètres significativement associés à la toxicité cutanée aigüe de grade ≥ 2 étaient :

- L'IMC en tant que valeur continue : OR = 1,06 (IC95% 1,02-1,11), $p=0,008$
- Le tabagisme : OR = 1,92 (IC95% 1,13-3,25), $p=0,015$
- La chimiothérapie : les patientes ayant reçu une chimiothérapie avaient moins de risque d'effets secondaires cutané aigus de grade ≥ 2 par rapport

- à celles n'ayant pas reçu de chimiothérapie : OR = 0,52 (IC95% 0,33-0,95), p=0,030
- Le volume du CTV : OR = 1,001 (IC95% 1,0002-1,0012), p=0,003
 - Le volume du PTV : OR = 1,007 (IC95%1,0006-1,0132), p=0,025
 - Le volume du CTV recevant 95% de la dose (V95%) : OR = 1,001 (IC95% 1,0002-1,0011), p=0,005.
 - Le volume cutané : OR = 1,007 (IC95% 1,0003-1,0133), p=0,036
 - La dose reçue par 98% du volume « peau sus-claviculaire » (D98%) : OR = 1,028 (IC95% 1,0035-1,0538), p=0,002.

En analyse multivariée, les paramètres significativement associés à la toxicité aiguë cutanée de grade ≥ 2 étaient :

- Le tabagisme : OR = 2,10 (IC95% 1,14-3,87), p=0,017.
- La chimiothérapie : OR = 0,52 (IC95% 0,27-0,98), p=0,044.
- La D98% du volume « peau sus-claviculaire » : OR = 1,030 (IC95% 1,001-1,061), p=0,045.

L'IMC, la V95% du CTV, le volume cutané et le volume de la « peau sus-claviculaire » n'étaient pas significativement associés à la toxicité aiguë cutanée de grade ≥ 2 . Les données fortement liées entre elles (facteur de corrélation $> 0,7$), notamment différentes données dosimétriques d'un même organe n'étaient pas évaluables en analyse multivariée. Les principaux résultats sont présentés dans le **tableau 9**. L'analyse complète est présentée en **annexe 7**.

Tableau 9 : facteurs pronostiques de toxicité cutanée aigüe de grade ≥ 2

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Clinique				
Tabagisme	1,92 (1,13-3,26)	0,015	2,10 (1,14-3,87)	0,017
Chimiothérapie	0,56 (0,33-0,95)	0,030	0,52 (0,27-0,98)	0,044
Dosimétrie				
V95% CTV	1,007 (1,0-1,01)	0,025	1,01 (0,99-1,01)	0,11
Volume cutané	1,01 (1,0-1,01)	0,036	1,006 (0,9-1,01)	0,15
D98% peau sus-clav	1,03 (1,0-1,05)	0,002	1,03 (1,0-1,06)	0,045

OR : Odds ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p : valeur de p ; IMC : indice de masse corporelle (Kg/m^2) ; poitrine volumineuse : $>85\text{C}/>90\text{C}/>95\text{B}$; NA : non applicable : pour certains paramètres dosimétriques, les données étant fortement liées entre elles, l'analyse multivariée n'a pas été effectuée ; CTV : Clinical Target Volume ; PTV : Planned Target Volume ; Vx% : volume recevant x% de la dose prescrite (en cc) ; Dx% : dose délivrée dans x% du volume (en Grays) ; sus-clav : sus claviculaire

b) Facteurs pronostiques de toxicité œsophagienne aigüe de grade ≥ 1

La recherche de facteurs pronostiques de toxicité œsophagienne aigüe de grade ≥ 2 n'a pas été réalisée par manque d'événements. En effet, seules 18 patientes ont présenté ce type d'effets secondaires et il était convenu au protocole une analyse en cas de survenue de 30 événements au minimum. Ainsi, la recherche de facteurs pronostiques de toxicité œsophagienne aigüe de grade ≥ 1 a été réalisée.

Différents paramètres dosimétriques de l'œsophage étaient significativement associés à une toxicité œsophagienne aigüe de grade ≥ 1 :

- La dose moyenne : OR = 1,18 (IC95% 0,99-1,04), $p < 0,0001$
- La dose délivrée dans 2% du volume (D2%) : OR = 1,08 (IC95% 1,06-1,11), $p < 0,0001$
- La D50% : OR = 1,08 (IC95% 1,01-1,15), $p = 0,037$

- La D95% : OR = 1,38 (IC95% 1,15-1,66), p=0.0005
- La D98% : OR = 1,40 (IC95% 1,15-1,71), p=0.0007
- Le volume recevant 30 Gy (V30Gy) : OR = 1,07 (IC95% 1,04-1,11), p<0.0001
- La V45Gy : OR = 1,27 (IC95% 1,11-1,45), p=0.0001

Par ailleurs, chaque Dx% était significativement associée à la toxicité œsophagienne aigue de grade ≥ 1 ($p < 0.05$) à l'exception des doses reçues par 55% à 58% du volume de l'organe, pour lesquelles les valeurs de p étaient à la limite de la significativité ($p = 0.051$ à $p = 0.053$). L'ensemble de ces données est représenté dans le **tableau 10**. L'analyse multivariée n'était pas réalisée car les paramètres dosimétriques étaient trop corrélés entre eux ($r^2 > 0,7$)

Tableau 10 : facteurs pronostiques de toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 1

Analyse univariée		
	OR (IC95%)	p
Age	1,01 (0,98-1,03)	0,67
IMC		
Continu	1,01 (0,97-1,05)	0,69
≥ 30	1,13 (0,64-2,02)	0,90
Tabagisme	1,16 (0,69-1,95)	0,57
Diabète	1,43 (0,71-2,89)	0,32
Chimiothérapie	1,14 (0,68-1,91)	0,62
Dosimétrie		
Volume	1,02 (0,99-1,04)	0,22
D_{mean}	1,18 (1,10-1,26)	<0,0001
D2%	1,08 (1,06-1,11)	<0,0001
D50%	1,08 (1,01-1,15)	0,037
D95%	1,38 (1,15-1,66)	0,0005
D98%	1,40 (1,15-1,71)	0,0007
V30 Gy	1,07 (1,04-1,11)	<0,0001
V50 Gy	1,27 (1,11-1,45)	0,0001

OR : Odds ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p : valeur de p ; IMC : indice de masse corporelle (Kg/m^2) ; $Vx\%$: volume recevant $x\%$ de la dose prescrite (en cc) ; $Dx\%$: dose délivrée dans $x\%$ du volume (en Grays) ; D_{mean} : dose moyenne (en grays)

2) Toxicités tardives

a) Facteurs pronostiques de toxicité cutanée tardive de grade ≥ 1

Seules quatre patientes ont présenté une toxicité cutanée tardive de grade ≥ 2 .

Ce nombre étant insuffisant pour la réalisation d'une étude pronostique, celle-ci a porté sur les facteurs pronostiques de toxicité cutanée tardive de grade ≥ 1 .

En analyse univariée, les paramètres associés à la survenue d'une toxicité cutanée tardive de grade ≥ 1 étaient :

- L'IMC en valeur catégorielle (plus ou moins de 30) : SHR = 1,61 (IC95% 1,05-2,46), $p=0,029$.
- La taille du bonnet $\geq C$: SHR = 1,84 (IC95% 1,13-2,98), $p=0,013$.
- La dose reçue par 95% du PTV : SHR = 0,987 (IC95% 0,975-0,999), $p=0,045$.
- Les doses reçues par 95% et 98% du PTV CMI : SHR = 0,973 (IC95% 0,957-0,990), $p=0,002$ pour la D95% ; et SHR = 0,977 (IC 95% 0,962-0,991), $p=0,002$ pour la D98%.
- La dose reçue par 98% du « CTV sous-claviculaire » : SHR = 0,979 (IC95% 0,958-0,999), $p=0,049$
- La dose moyenne cutanée ainsi que les doses reçues par 50%, 95% et 98% du volume cutané avec respectivement SHR = 1,168 (IC95% 1,009-1,351), $p=0,037$; SHR = 1,239 (IC95% 1,022-1,502), $p=0,028$; SHR = 1,035 (IC95% 1,006-1,065), $p=0,019$; et SHR = 1,033 (IC95% 1,010-1,056), $p=0,005$.

L'âge, le tabagisme, le diabète, la chimiothérapie, l'aspect esthétique avant irradiation, le type de chirurgie, la surimpression du lit opératoire, ainsi que les autres paramètres dosimétriques n'étaient pas associées à une toxicité cutanée tardive de grade ≥ 1 .

En analyse multivariée, les paramètres significativement associés à la toxicité tardive cutanée de grade ≥ 1 étaient :

- La taille des bonnets $\geq C$: SHR = 1,97 (IC95% 1,13-3,45), $p=0,018$.
- La dose reçue par 95% du PTV CMI : : SHR = 0,978 (IC95% (0,96 -0,992), $p=0,003$
- La dose reçue par 98% du CTV sous-claviculaire : SHR = 0,920 (0,89-0,95), $p<0,01$
- La dose reçue par 98% du volume cutané (D98%) : SHR = 1,034 (IC95% 1,007-1,063), $p=0,015$.

Les résultats principaux sont résumés dans le **tableau 11**. L'ensemble des résultats est présenté en **annexe 8**.

Tableau 11 : facteurs pronostiques de toxicité cutanée tardive de grade ≥ 1

Paramètre	Analyse multivariée	
	SHR (IC95%)	p
Clinique		
Taille du bonnet $\geq C$	1,97 (1,13-3,45)	0,018
Dosimétrie		
D95% PTV CMI	0.978 (0,96 -0,992)	0,003
D98% CTV sous-clav	0.920 (0,89-0,95)	<0,001
D98% cutanée	1.03 (1,01-1,06)	0.015

IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p : valeur de p ; CTV : clinical target volume ; PTV : planned target volume ; Dx% : dose délivrée dans x% du volume (en Grays) ; sous-clav : sous-claviculaire ; CMI : chaîne mammaire interne

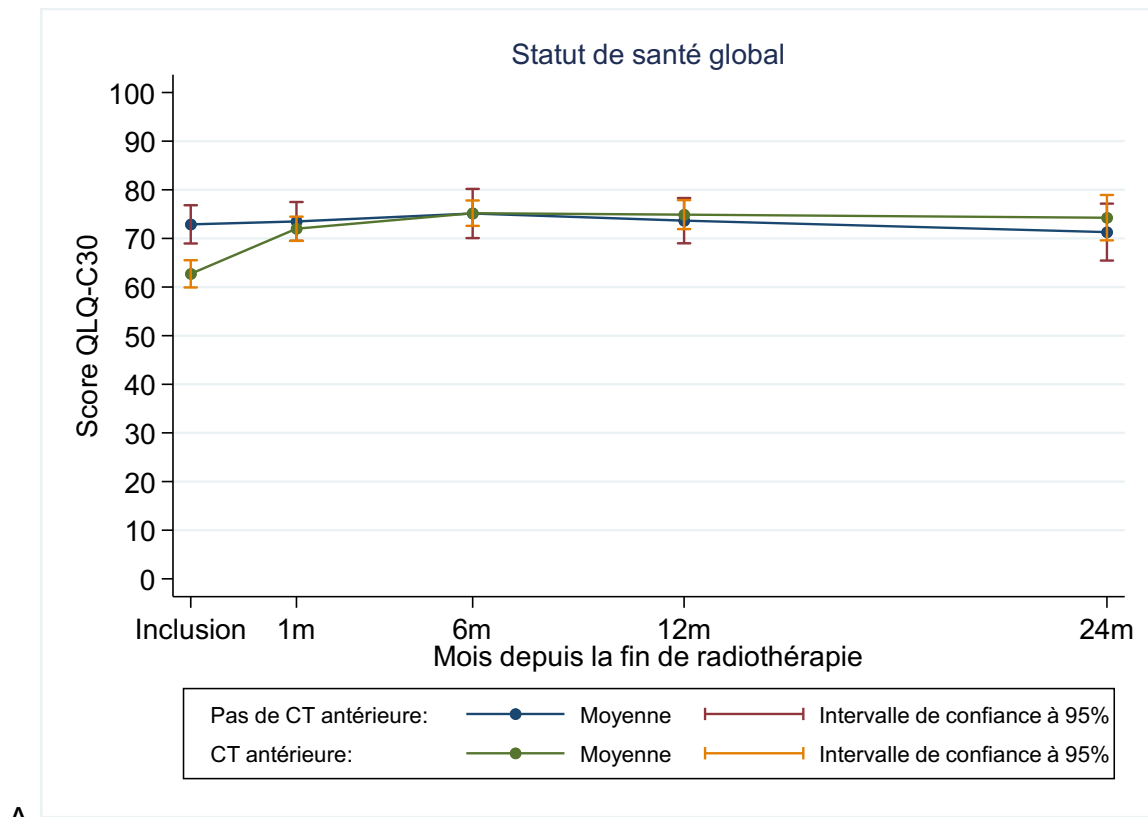
VI- Qualité de vie

Pour chaque score des questionnaires de qualité de vie QLQ-C30 et QLQ-Br23, la différence de score à chaque temps du suivi par rapport au score à l'inclusion était calculée.

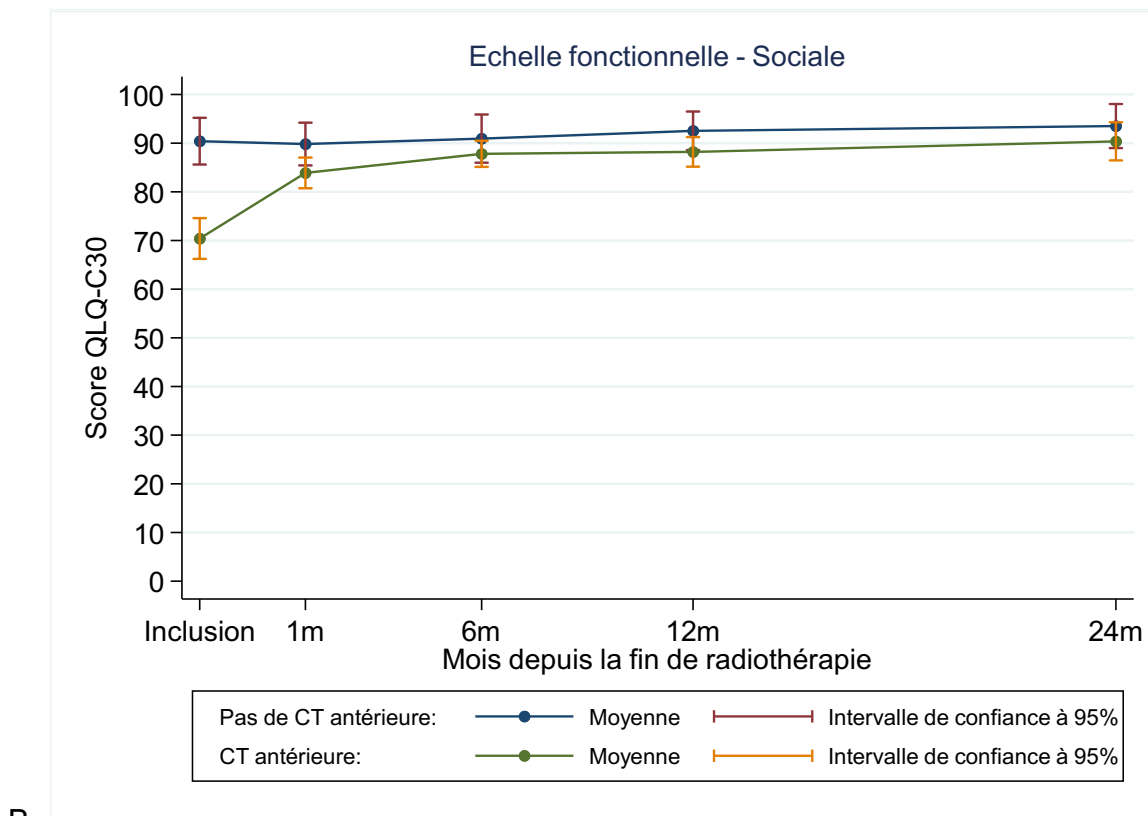
Dans la population globale, les scores reflétant la santé globale et la plupart des échelles fonctionnelles augmentaient au cours du temps, traduisant une meilleure qualité de vie globale. Par ailleurs, la majeure partie des scores traduisant des symptômes diminuaient au cours du temps reflétant un ressenti atténué des différents paramètres au fil du suivi. Seuls les items correspondant à l'activité cognitive, le plaisir sexuel, l'insomnie, la constipation, et les symptômes au niveau du bras n'évoluaient pas de façon significative, suggérant l'absence d'impact des traitements sur ceux-ci. Cependant, entre les patientes ayant reçu une chimiothérapie antérieure et celles n'en ayant pas reçu, les scores à l'inclusion et leur évolution était différente. La moyenne des scores à l'inclusion était significativement plus basse chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie. De plus, alors que dans la population ayant reçu une chimiothérapie l'évolution de la plupart des scores au cours du temps était significative, ceci n'était retrouvé que pour certains items dans la population de patientes non traitées par chimiothérapie (activité physique, activité sociale, image du corps, activité sexuelle, perspectives d'avenir, insomnie, effets secondaires du traitement systémique, symptômes au niveau du sein). De façon plus précise, pour certains items, on constatait une dégradation initiale des scores moyens à un mois et 6 mois, correspondant à la réactions aiguës liées à l'irradiation, avant d'assister à une amélioration permettant un retour à l'état de base. Ce profil évolutif particulier concernait l'échelle de fonctionnement sociale, l'activité sexuelle, le plaisir sexuel, l'asthénie, les nausées, la douleur, la dyspnée, l'anorexie, des diarrhées, et de façon

plus marquée les symptômes au niveau du sein et du bras. A noter que pour les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie, le statut de santé global n'évoluait pas de façon significative au cours du temps. L'évolution des scores de qualité de vie au cours du temps est représentée dans la **figure 9**. Les scores initiaux moyens et leur évolution chez les patientes ayant reçu ou non une chimiothérapie sont regroupées dans **l'annexe 9**.

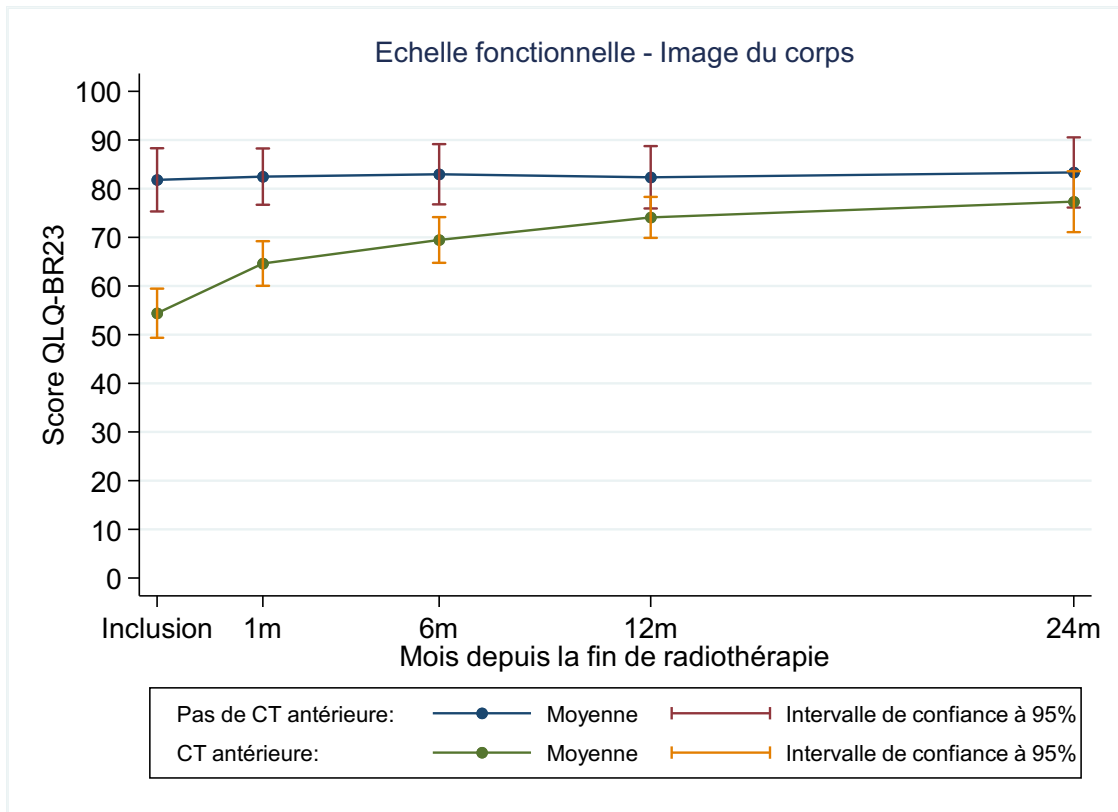
Figure 9. Evolution de certains scores de qualité de vie au cours du temps en fonction de la chimiothérapie.



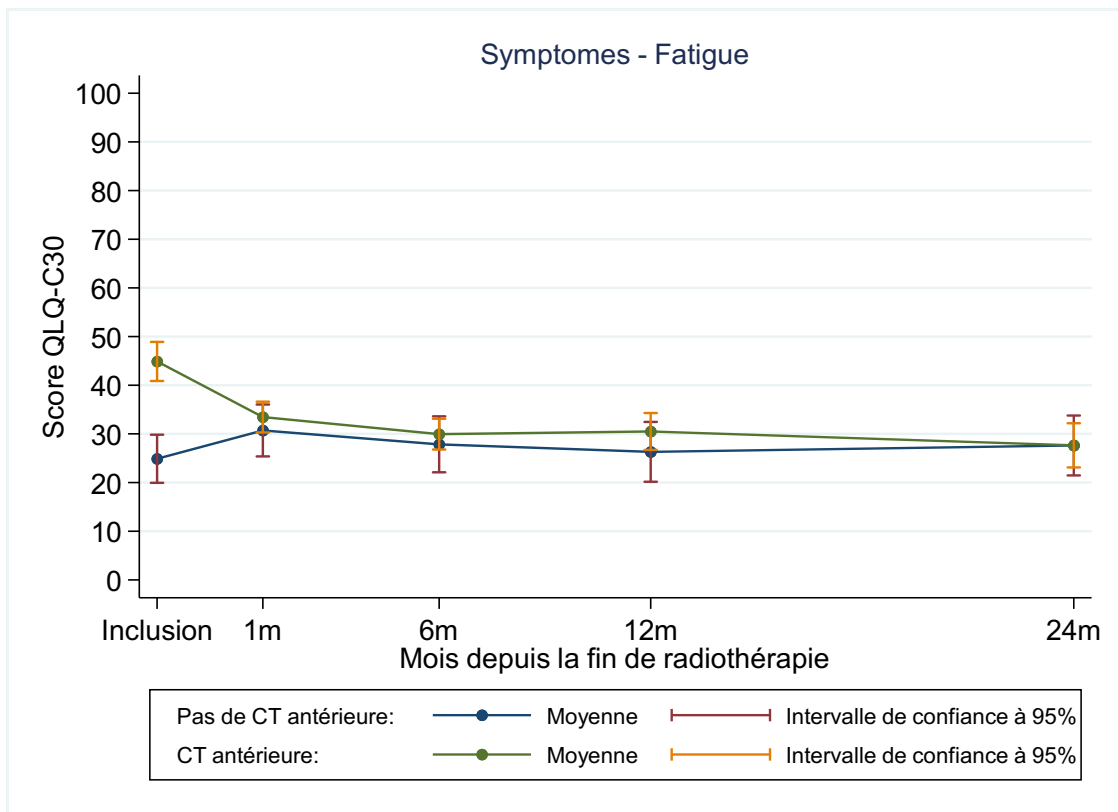
A



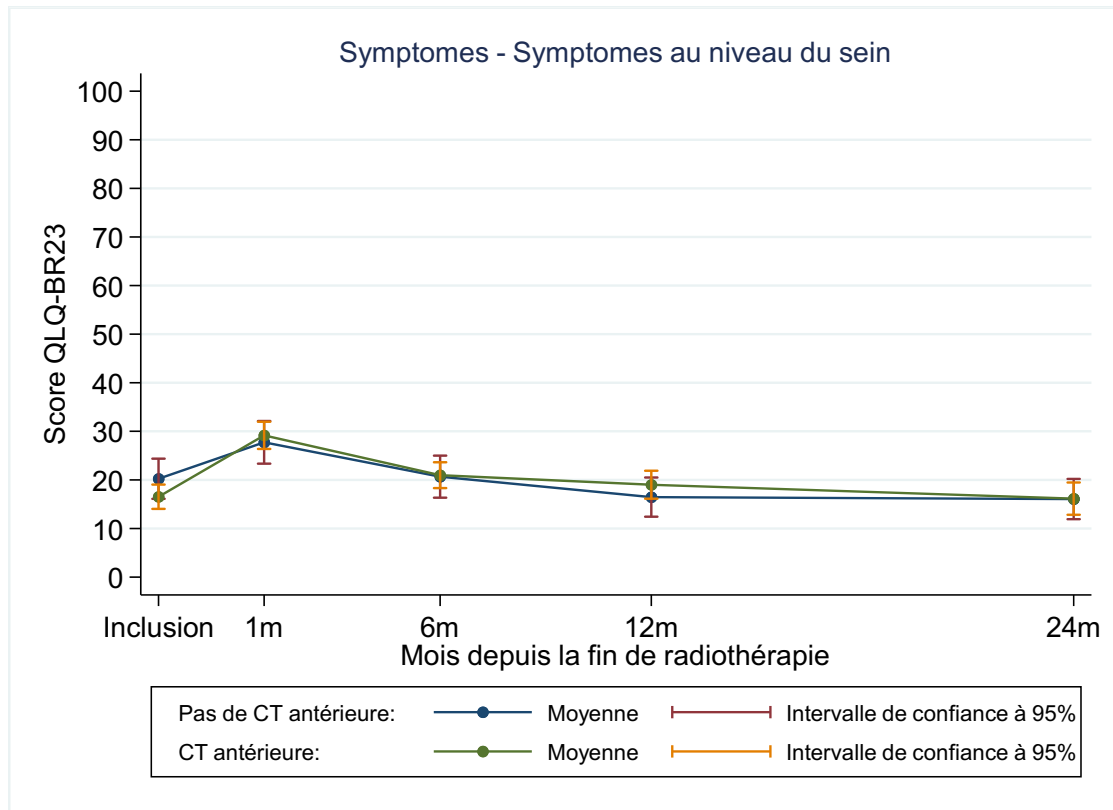
B



C



D



E

Scores moyens des réponses aux questionnaires de qualité de vie concernant les items suivants : A : statut de santé globale ; B : échelle de fonctionnement social ; C : échelle d'image du corps ; D : fatigue ; E : symptômes au niveau du sein

CT : chimiothérapie

DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer de façon prospective les résultats de toxicité, de qualité de vie et d'efficacité d'une technique moderne de RCMI, la tomothérapie, avec boost intégré, dans le traitement adjuvant du cancer du sein.

Notre population regroupait 288 patientes, dont plus des trois-quarts présentaient un envahissement axillaire (78,3%) indiquant une irradiation des aires ganglionnaires.

Concernant la toxicité aiguë, la majeure partie des patientes avaient une réaction d'épithélite (N= 278 ; 96,5%), qui était la plupart du temps modérée (grade ≥ 3 : N=4 ; 1,4%). En analyse multivariée, le tabagisme et la D98% du volume « peau sus-claviculaire » étaient associés à la toxicité cutanée aiguë de grade ≥ 2 , alors que la chimiothérapie était protectrice. L'œsophagite aiguë concernait 138 patientes (47,9%) et était de grade faible à modéré (pas de grade ≥ 3). Les facteurs associés à celle-ci étaient uniquement des paramètres dosimétriques de l'organe (D_{mean} , D2%, D50%, D95%, D98%, V30 Gy, V50 Gy). Les toxicités tardives œsophagiennes étaient rares (N = 6 ; 2,1% ; toutes de grade 1). La fibrose mammaire et la fibrose pariétale étaient respectivement retrouvées dans 68 (40,7%) et 51 (42,9%) cas, alors que la fibrose du lit opératoire était présente chez 66 patientes (39,5%). Concernant l'aspect esthétique du sein à un an de l'irradiation, il était jugé « bon ou excellent » pour 84,6% des patientes, ce qui était globalement concordant avec l'évaluation des médecins. Les scores de qualité de vie des patientes s'amélioraient au cours du temps, et ce de façon plus marquée chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie. En termes d'efficacité, la survie globale et la survie sans récurrence à 2 ans étaient respectivement de 97.8% (IC 95% : 94.1 - 99.2%), et 93.4 % (IC95% : 89.2 - 96.0%).

I- Comparaison des toxicités de notre étude avec les données de la littérature

1) Toxicités aiguës

a) Toxicité œsophagienne aiguë

Peu de données existent concernant la toxicité aiguë œsophagienne quelle que soit la technique. En effet, la plupart des études de RCMI ne concernaient qu'une irradiation du sein seul, cas dans lequel l'œsophage n'est pas atteint. Dans les éléments publiés de la littérature, on retrouve essentiellement des séries rétrospectives récentes. Une étude de faible effectif a inclus 14 patientes prises en charge par tomothérapie hélicoïdale pour un cancer du sein bilatéral. Une œsophagite aiguë était retrouvée dans 43% des cas (100% de grade 1) (95). Par ailleurs, une étude à l'effectif plus large menée par *Wang et al.* s'intéressait à 200 patientes ayant reçu une irradiation par RCMI après mastectomie totale, dont 173 (86,5%) avaient reçu une irradiation ganglionnaire. Une œsophagite était présente chez seulement 21 patientes (10,5%), dont 18 (9%) de grade 1, et trois (1,5%) de grade 2 (96). Concernant l'étude d'*Aoulad et al.*, la population était constituée de 292 patientes (dont 57,3% d'atteinte ganglionnaire) traitées par tomothérapie en situation adjuvante dans un centre français. Il était constaté 19,9% d'œsophagite aiguë de grade 1 et 2, nécessitant dans 5,8% des cas une corticothérapie orale de courte durée (94). Enfin, dans une étude prospective portant sur 30 patientes porteuses de cancer du sein avec atteinte ganglionnaire traitées par tomothérapie hélicoïdale, *Caudrelier et al.* décrivaient 37% d'œsophagite, toutes de grade 1 (57). Au total, on constate globalement un taux d'œsophagite aiguë légèrement plus important dans notre étude (47,9% dont 6,3% de grade 2 et aucun grade ≥ 3) en comparaison aux données de la littérature. Ceci peut

s'expliquer par plusieurs raisons. Tout d'abord, notre taux de patientes présentant un envahissement ganglionnaire, et donc justifiant une irradiation des volumes ganglionnaires loco-régionaux était important (78,2%). Comme seule l'irradiation ganglionnaire est pourvoyeuse de cette toxicité, il est logique qu'elle soit plus fréquemment retrouvée au sein de notre population. Par ailleurs, le caractère prospectif de notre étude permet d'éviter les biais d'évaluation, contrairement aux recueils rétrospectifs où cet effet secondaire est peu souvent relevé, et pourrait être sous-évalué. Enfin le respect des contraintes de délinéation (RTOG puis ESTRO), comme cela a été le cas dans notre étude implique de délivrer une dose de radiothérapie au niveau de l'œsophage.

b) Toxicité cutanée aigüe

La toxicité aigüe de l'irradiation mammaire est principalement représentée par la dermite aigüe. Les principaux essais de RCMI et leurs taux de toxicité cutanée aigüe sont présentés dans le **tableau 13**.

Tableau 13. Toxicité cutanée aiguë dans les principaux essais de RCMI mammaire

Auteur (année)	N	Design	Boost conco	RCMI	Toxicité cutanée (%)			
					Gr0	Gr1	Gr2	Gr3
<i>Kestin</i> (2000)	10	Rétro	Non	Statique	-	-	-	0
<i>Vicini</i> (2002)	281	Rétro	Non	Statique	56		42	3
<i>Freedman</i> (2006)	73	Rétro	Non	Statique	0	30	70	0
<i>Harsolia</i> (2007)	93	Rétro	Non	Statique	-	-	41	
<i>Mc Donald</i> (2008)	121	Rétro	Non	Statique	1	60	39	0
<i>Morganti</i> (2009)	102	Pros	Oui	Statique	-	-	45	2
<i>Freedman</i> (2009)	399	Rétro	Non	Statique	48		52	
<i>Mc Donald</i> (2010)	354	Rétro	Oui	Statique	1	56	43	1
<i>Majumdar</i> (2011)	45	Rétro	Oui	Statique	2	2	64	31
<i>Raza</i> (2012)	28	Rétro	Oui	Statique	0	29	71	0
<i>Shah</i> (2012)	93	Rétro	Non	Statique	-	-	-	1
<i>Keller</i> (2013)	105	Rétro	Non	Statique	-	-	68	
<i>Franco</i> (2013)	120	Pros	Non	Tomo D	22	63	12	3
<i>Ha</i> (2013)	214	Rétro	Non	Statique	82		16	1
<i>Liem</i> (2014)	20	Rétro	Oui	Tomo	5	50	45	-
<i>Caudrelier</i> (2014)	30	Pros	Non	Tomo	0	14	73	13
<i>De Langhe</i> (2014)	45	Rétro	Non	Statique	33		87	
<i>Blanchecotte</i> (2015)	103	Rétro	Non	Statique	-	-	10	
<i>Wojcieszynski</i> (2015)	32	Rétro	Oui	Tomo	-	-	25	-
<i>Fiorentino</i> (2015)	112	Rétro	Oui	Rota	7	72	21	0
<i>Wang</i> (2017)	200	Rétro	Non	Statique	0	29	70	2
<i>Nagai</i> (2017)	152	Rétro	Non	Tomo D	-	84	13	3
<i>Li</i> (2017)	106	Pros	Non	Statique	-	-	29	13
<i>Aoulad</i> (2017)	292	Rétro	Oui	Tomo	0	75	23	2
<i>Fiorentino</i> (2018)	40	Rétro	Oui	Rota	-	63	25	0
<i>Lee</i> (2018)	95	Rétro	Non	Statique	-	45	48	7
<i>Iorio</i> (2018)	45	Rétro	Non	Rota	51	36	13	0
Notre étude	288	Pros	Oui	Tomo	4	60	35	1

Légende : N : Nombre de patientes ; boost conco : boost concomitant ; RCMI : radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité ; Rétro : rétrospectif ; Pros : prospectif ; Tomo : Tomothérapie ; Tomo D : Tomo Direct® ; Eval tox : Système d'évaluation de la toxicité (RTOG ou NCI-CTCAE) ; Gr : Grade ; - : pas de données.

Références : (22,68,93,94,97–116).

Les résultats proviennent de séries aux méthodologies et techniques de RCMI mammaires hétérogènes, rendant la comparaison délicate. Nos résultats de toxicité cutanée aiguë semblent néanmoins concordants avec les données de la littérature, avec une majorité de réactions de faible grade (60% de grade 1 et 35% de grade 2, 1% de grade 3) qui sont généralement responsables d'un retentissement limité.

Néanmoins, il semble que la toxicité aiguë cutanée en RCMI soit moindre que pour les traitements en RT3D. Tout d'abord, cela était retrouvé dans l'essai de *Freedman et al.* qui ont comparé 73 patientes traitées par RCMI avec une cohorte appariée de 60 patientes traitées en RT3D. Le taux de desquamation humide de grade 2 était significativement plus élevé en RT3D (38%) en comparaison à la RCMI (21%) ($p=0,001$) (102). Ensuite, avec un niveau de preuve plus élevé, l'essai randomisé de *Pignol et al.* comparant la RT2D à la RCMI faisait le même constat, à savoir une réduction absolue de 16,6% du taux d'épithélite aiguë exsudative en faveur de la RCMI (47,8% vs 31,2%) (61).

c) Œdème mammaire aigu

L'œdème mammaire est un symptôme fréquent survenant rapidement au cours de l'irradiation et pouvant être responsable de douleurs et d'une diminution de la qualité de vie chez les patientes (117). Il est corrélé aux résultats chirurgicaux, puisque

plus fréquemment rencontré en cas d'œdème ou d'infection post-opératoire (118). Dans notre série, 59 patientes (19,8%) présentaient un œdème mammaire aigu dont 96% étaient de grade 1. Ceci est plutôt concordant avec les données comparables de la littérature. Pour exemple, *Aoulad et al.* ont décrit un taux d'œdème aigu de grade ≥ 2 de 19,5% avec une irradiation en tomothérapie hélicoïdale (94). Malheureusement, la plupart des autres études de RCMI ne rapportaient pas le taux d'œdème aigu, ou celui-ci n'était pas différencié du reste des toxicités cutanées aiguës. On constate néanmoins que l'irradiation en RCMI apporte un bénéfice dans ce domaine. En effet, dans l'étude de *Harsolia et al.*, comparant une cohorte de 93 patientes traitées par RCMI avec une cohorte comparable de 79 patientes traitées par RT3D au sein de la même institution, il existait une réduction significative du taux d'œdème mammaire aigu de grade ≥ 2 en faveur de la RCMI chez les patientes au volume mammaire élevé (1% vs 29%, $p=0,02$) (106).

d) Fibrose mammaire et du lit opératoire

La fibrose mammaire et la fibrose du lit opératoire sont des paramètres difficiles à étudier à la phase aiguë suivant l'irradiation. En effet, ces toxicités sont classiquement décrites comme tardives, c'est-à-dire survenant après trois mois après la fin de la radiothérapie. La présence d'une fibrose mammaire ou du lit opératoire à la phase aiguë pourrait d'avantage être rattachée à la prise en charge chirurgicale, ce d'autant que la patiente a eu plusieurs interventions chirurgicales, ou a présenté des complications post-opératoires (hématome, œdème, infection). Dans la plupart des essais, seule la fibrose tardive est reportée, rendant toute comparaison impossible.

2) Toxicité tardive

a) Aspect cosmétique

L'aspect cosmétique du sein traité est une donnée subjective, dont l'évaluation se fait généralement selon quatre possibilités (excellent, bon, moyen mauvais). Notre étude relevait des évaluations globalement satisfaisantes et concordantes entre patientes et médecins, avec des résultats cosmétiques à un an estimés « bons ou excellents » dans 86,7% des cas selon les médecins et dans 84,6% des cas selon les patientes. De plus, il existait une bonne concordance chez une même patiente entre l'évaluation de la patiente et du médecin. Ces données sont relativement cohérentes avec les résultats retrouvés en RCMI, notamment la série rétrospective de grande ampleur du *Fox Chase Cancer Center* (946 patientes avec des cancers du sein de petit stade) dans laquelle les auteurs relevaient 96% de résultats « bons ou excellents » selon les médecins et 88% selon les patientes (119). La RCMI semble avoir un impact sur les résultats esthétiques à long terme, en comparaison aux techniques plus anciennes de radiothérapie externe. Dans l'essai randomisé de l'université de Cambridge, une amélioration cosmétique à cinq ans était retrouvée en faveur de la RCMI en comparaison à la RT2D (OR = 0,68 ; IC95% : 0,48-0,96 ; p = 0,027) (64). De la même façon, l'essai randomisé du *Royal Marsden Hospital* retrouvait un risque plus élevé de modification de l'aspect du sein (évalué par photographies) en RT2D en comparaison à la RCMI (RR : 1,7 [IC 95% : 1,2-2,5] ; p=0,008) (60). En effet, les résultats cosmétiques sont corrélés avec les toxicités tardives telles que la fibrose, l'œdème ou les télangiectasies qui sont moins fréquentes en RCMI (119). Cependant, dans l'essai randomisé canadien actualisé à 10 ans, aucune différence de résultats cosmétiques « bons et excellents » n'était retrouvée (82% vs 82,7%) (65). Enfin, il convient de relever que les résultats cosmétiques sont fortement liés aux données de

la chirurgie initiale. En cas de complications post-opératoires ou de résultats cosmétiques altérés après chirurgie, l'irradiation ne permet bien entendu pas d'améliorer les résultats esthétiques. Ainsi dans l'essai « boost versus no boost », *Vrieling et al*, ont démontré que, outre la réalisation de la surimpression du lit opératoire, les facteurs associés à un résultat cosmétique péjoratifs étaient chirurgicaux : une cavité opératoire de grand volume, une localisation dans les quadrants inférieurs, et la présence de complications post opératoires (120).

b) Toxicités cutanées tardives

Les effets secondaires tardifs cutanés sont principalement les télangiectasies, mais aussi les troubles de la pigmentation, l'atrophie cutanée, la radiodermite chronique, l'ulcération ou la nécrose. L'ensemble de ces séquelles, bien que n'altérant pas le pronostic vital, sont responsables d'un préjudice esthétique et d'une amputation de la qualité de vie significative pour les patientes. Notre cohorte comportait 152 patientes (53,1%) avec une toxicité cutanée tardive, parmi lesquelles 147 (51,0%) étaient de grade 1, deux (0,6%) étaient de grade 2, et deux (0,6%) de grade 3. Parmi ces effets tardifs, la plupart étaient une hyperpigmentation cutanée (N = 125, toutes de grade 1). Seules 20 patientes (7,0%) avaient des télangiectasies. L'hyperpigmentation apparaît en général immédiatement après l'irradiation, faisant suite à la réaction d'épithélite aiguë, et a tendance à persister quelques mois à quelques années, puis à s'estomper par la suite. Comme le recul de notre étude est peu important (suivi médian de 2,1 ans), cette toxicité pourrait être surestimée. Ainsi, la toxicité semble acceptable, car généralement de grade faible. De plus, en comparaison aux cohortes de patientes traitées par faisceaux d'électrons (pour le boost ou le traitement de la chaîne mammaire interne et de l'aire sus-claviculaire), nos résultats retrouvent un taux nettement inférieur de télangiectasies (59% à 5 ans en

électrons) (121). En RT3D, parmi une cohorte de 416 patientes, le taux de télangiectasies était de 31,4% (122). L'avantage de la RCMI n'est cependant pas clairement démontré, puisque deux essais randomisés présentaient des résultats contradictoires. L'essai de l'université de Cambridge retrouvait une réduction du taux de télangiectasies à 5 ans en faveur de la RCMI (OR, 0,58 ; IC 95% : 0,36-0,92 ; p = 0,021) (64), alors que l'essai canadien ne retrouvait pas de différence de taux de télangiectasies en RCMI par rapport à la RT2D (7,8% vs 12,2%) (65).

c) Fibrose mammaire et du lit opératoire

La fibrose mammaire après radiothérapie adjuvante est un effet secondaire relativement fréquent qui peut entraîner des douleurs et des résultats cosmétiques altérés. La radiothérapie adjuvante en RCMI du sein a notamment été développée afin d'améliorer le taux de fibrose de grade élevé grâce à l'amélioration de l'homogénéité de la dose délivrée. Ainsi, l'essai randomisé du *Royal Marsden* retrouvait une réduction significative de l'induration mammaire dans l'ensemble des sites pour les patientes traitées en RCMI vs RT2D (pour le lit de tumorectomie : 61% vs 37%, p<0,001), qui n'était pas corrélée à une amélioration de la qualité de vie (60). Les taux d'induration à 2 ans dans le centre du sein et dans le lit de tumorectomie étaient respectivement de 27% et 54% pour la RT2D, et de 16% et 37% pour les patientes traitées en RCMI (60). Cependant, les deux autres essais randomisés ne retrouvaient pas de différence entre les deux groupes. L'essai randomisé de l'université de Cambridge n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative du taux de fibrose mammaire à cinq ans (64). Enfin, dans l'actualisation des données de l'essai randomisé canadien comparant RT2D et RCMI, il n'était pas retrouvé de différence significative du taux de fibrose mammaire (17% vs 24%, p=0,58) (65). A titre de comparaison avec les techniques plus anciennes, l'essai EORTC réalisé en RT2D « boost vs no boost » retrouvait à dix

ans, dans le bras avec surimpression sur le lit opératoire, des taux de fibrose « modérée à sévère » et « sévère » chez 28,1% et 4,4% des patientes respectivement (120). Les résultats actualisés après vingt ans de suivi retrouvaient un taux d'incidence cumulée de fibrose de tous grade allant de 57,2% dans le bras contrôle à 71,4% dans le bras avec surimpression sur le lit opératoire (14). Dans notre étude, parmi les 168 patientes traitées par mastectomie partielle, une fibrose mammaire était retrouvée chez 68 patientes (40,7%), parmi lesquelles 59 (35,3%) de grade 1, et 9 (5,4%) de grade 2 ; et parmi celles traitées par mastectomie totale (120 patientes), 51 (42,9%) avaient une fibrose pariétale, dont 42 (35,3%) de grade 1 et 9 (7,6%) de grade 2, sans grade supérieur dans les deux cas. La fibrose du lit opératoire était présente chez 66 des 168 patientes traitées par chirurgie partielle (39,5%), avec 56 (33,5%) grade 1 et 10 (6,0%) grade 2, sans aucun grade ≥ 3 . On constate ainsi que l'incidence de la fibrose était légèrement plus élevée que dans les données de la littérature, avec cependant une très grande majorité de grade 1. Plusieurs éléments pourraient expliquer ces résultats. Tout d'abord, le caractère prospectif et systématique du recueil de données permet de détecter la moindre fibrose de grade 1, qui correspond à une discrète induration du sein, sans retentissement fonctionnel ou esthétique. Ensuite, notre cohorte était composée d'une proportion importante de patientes présentant des éléments reconnus comme des facteurs de risque de développer une fibrose mammaire ou du lit opératoire : surpoids (33,2%), tabagisme (27,4%), chimiothérapie antérieure (72,6%), irradiation des aires ganglionnaires (78,3%), boost sur le lit opératoire (100% des traitements chirurgicaux conservateurs) (123,124).

Par ailleurs notre étude comportait la réalisation d'une surimpression concomitante sur le lit opératoire. Bien qu'utilisée couramment, les conséquences de cette technique sur le taux de fibrose sont peu connues sur le long terme. Dans l'étude de *Bantema-Joppe et al.* évaluant de façon prospective la réalisation d'un boost intégré en RT3D, à trois

ans, il était constaté un taux de fibrose de grade ≥ 2 de 8,5% dans le lit opératoire, et de 49,4% au niveau de l'ensemble du sein (80). Ces taux de toxicités retrouvés dans la plus large série de patientes traitées en boost intégré sont notablement supérieurs aux nôtres, suggérant un potentiel effet bénéfique de la RCMI par rapport à la RT3D.

d) Œdème chronique

Dans une revue de la littérature, *Verbelen et al.* ont retrouvé un taux d'œdème mammaire après irradiation variant entre 0 et 90,4%, témoignant des grandes disparités entre les études et dans le recueil des données (125). Des facteurs de risque potentiels ont été mis en évidence : un volume mammaire ou du boost important, un IMC élevé, une tumeur primitive de grande taille, une densité plus importante du tissu mammaire, la présence d'une infection post-opératoire, la présence d'effets secondaires post-opératoires, un diabète de type II (125). Dans l'essai randomisé *de Mukesh et al.* comparant la RCMI mammaire à la RT2D chez 815 patientes au plan de traitement inhomogène (D2cc du sein > 107%), il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant l'œdème mammaire chronique à 5 ans (OR = 0,74; IC 95% : 0,48 – 1,15 ; p=0,18) (64). *Harsolia et al.* quant à eux, retrouvaient une réduction de l'œdème chronique de grade ≥ 2 en faveur de la RCMI en comparaison à la RT3D (1% vs 25%, p<0,001) (106). Dans notre étude, 69 patientes (24,1%) présentaient un œdème mammaire chronique, avec 63 (22%) grade 1, cinq grades 2 (1,7%) et un grade non connu. On constate donc que le taux d'œdème est comparable à cette dernière étude, avec néanmoins une sévérité plus faible.

II- Comparaison des facteurs pronostiques de toxicité

1) Toxicité cutanée aiguë

Dans notre étude, les facteurs associés à la survenue d'une toxicité cutanée aiguë de grade ≥ 2 étaient l'IMC, le tabagisme, les volumes de CTV et PTV, la V95% du CTV, le volume du « CTV boost », le volume cutané, et la D98% du volume cutané sus-claviculaire en analyse univariée. En analyse multivariée, seuls le tabagisme, la D98% du volume cutané sus-claviculaire étaient associés à la survenue d'effets secondaires. Par ailleurs, la chimiothérapie semblait jouer un rôle protecteur.

Concernant les paramètres cliniques (BMI, volume mammaire, tabagisme), ces éléments sont confirmés par bon nombre d'études tant en RT3D qu'en RCMI (94,100,103,105,111,112,118). Cependant, la chimiothérapie est plutôt reconnue comme facteur de risque de toxicité aiguë dans d'autres études (49,103,118,126). Seuls *De Langhe et al*, retrouvaient des résultats similaires à notre série, avec moins de toxicité cutanée aiguë pour les patientes traitées par chimiothérapie ou trastuzumab (100). Bien qu'il soit difficile d'avancer une explication concernant la moindre toxicité cutanée chez les patientes traitées par chimiothérapie, plusieurs hypothèses peuvent être avancées. Les patientes étant traitées d'abord par anthracyclines puis taxanes, elles reçoivent pendant cette seconde séquence une corticothérapie intermittente pouvant avoir une action immunosuppressive et anti-inflammatoire. Ces effets, couplés au pouvoir immunosuppresseur de la chimiothérapie pourraient réduire la réaction inflammatoire au moment de la radiothérapie. Par ailleurs, les résultats concernant l'utilisation du trastuzumab sont contradictoires, tantôt protecteur (100), tantôt à risque (111). Par ailleurs, d'autres éléments ont été retrouvés comme étant

associés à la survenue d'une épithélite aiguë en RCMI : l'utilisation d'hormonothérapie concomitante à l'irradiation, la présence d'une mutation génétique du gène MLH1 (impliqué dans la réparation de l'ADN), ainsi que le traitement en décubitus dorsal (en opposition au décubitus ventral) (100). Enfin, dans notre étude, il n'était pas retrouvé d'association entre le type de chirurgie (mastectomie partielle ou totale) et la survenue de toxicité cutané.

En ce qui concerne les éléments dosimétriques, les données de la littérature sont moins homogènes et beaucoup moins étudiées. Puisqu'ils sont liés au volume mammaire, les facteurs tels que le volume du CTV, le volume du PTV, et la V95% du CTV sont significativement associés à une épithélite dans notre étude. L'irradiation des aires ganglionnaires est également un facteur de risque majeur de survenue d'épithélite aiguë exsudative (126). Ainsi les paramètres en lien avec le volume de peau en regard des volumes traités pourraient être intéressants pour prédire la survenue d'épithélite. Dans notre étude, le volume total de peau était significativement associé à la toxicité cutanée en analyse univariée, mais pas en multivarié. De façon similaire, une équipe taiwanaise retrouvait une association entre le volume de peau recevant 35 Gy et la survenue d'épithélite aiguë de grade ≥ 2 , avec un volume seuil de 83mL de peau recevant cette dose comme seuil à ne pas dépasser pour rester en dessous de 50% de toxicités (114).

Par ailleurs, plusieurs études retrouvent une association entre la survenue d'épithélite exsudative et l'utilisation d'irradiation normofractionnée (1,8 à 2 Gy par séances) en comparaison aux régimes hypofractionnés (100,126). Seulement, la toxicité aiguë se manifestant en général à partir de la troisième semaine de traitement en dose conventionnelle, il est probable que les régimes hypofractionnés présentent une toxicité cutanée retardée qui n'est pas relevée en cours d'irradiation.

2) Toxicité œsophagienne aiguë

Dans notre étude, certains paramètres dosimétriques étaient associés de façon significative à la toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 1 (D_{mean} , $D2\%$, $D50\%$, $D95\%$, $D98\%$, $V30$ Gy, $V50$ Gy, et chaque $Dx\%$ à l'exception des doses reçues par 55% à 58% du volume). Les paramètres cliniques n'étaient quant à eux pas corrélés à celle-ci. Les données publiées dans la littérature établissant une corrélation entre paramètres dosimétriques et risque de toxicité œsophagienne proviennent exclusivement d'études portant sur les cancers broncho-pulmonaires, et sont donc peu applicables à notre cas. L'impact des fortes doses est bien connu (risque d'œsophagite sévère si $V60$ Gy $\geq 30\%$) (127). Pour les doses plus modérées, il semble qu'une $V20 \geq 35\%$ soit corrélée à la survenue d'une œsophagite de grade ≥ 3 (128). Notre étude est à ce jour la première mettant en évidence une corrélation entre paramètres dosimétriques et toxicité œsophagienne dans le cadre du cancer du sein. Seuls *Aoulad et al.* rapportaient l'absence d'association entre la survenue d'une œsophagite aiguë et divers paramètres cliniques (âge, tabagisme, IMC, maladies associées) (94). Notre étude apporte donc de nouveaux éléments pour la toxicité œsophagienne aiguë, suggérant une association forte entre la toxicité et l'histogramme dose-volume de l'organe.

3) Toxicité cutanée tardive

Au sein de notre cohorte, les facteurs associés à une toxicité cutanée tardive de grade ≥ 1 étaient l'IMC ≥ 30 , la taille du bonnet $\geq C$, la $D95\%$ du PTV, la $D95\%$ du PTV CMI, la $D98\%$ du PTV CMI, la $D98\%$ du CTV sous-clav, la D_{mean} cutanée, les $D50\%$, $D95\%$ et $D98\%$ du volume cutané en analyse univariée, En analyse multivariée, seules la taille du bonnet ($\geq C$), la $D95\%$ du PTV CMI, la $D98\%$ du CTV sous-clav, et la $D98\%$ du volume cutané demeuraient statistiquement significatives. Ainsi, on constate que,

quelle que soit la technique (RCMI ou RT3D), les femmes avec une poitrine volumineuse ont un risque majoré de toxicité cutanée tardive, ce qui est également retrouvé dans d'autres études (129). En RT3D, dans l'essai de *Lilla et al.*, les facteurs de risque associés au développement de télangiectasies étaient : la présence de fibrose, l'âge, les toxicités aiguës cutanées, le tabagisme (122). D'autres facteurs pronostiques d'effets secondaires cutanés tardifs étaient : la dose totale, la réalisation d'un boost, le BMI, la taille du bonnet (120,129,130). Par ailleurs, l'association entre la survenue de télangiectasies et de fibrose pourrait être le reflet d'un excès de radiosensibilité intrinsèque, ou de facteurs de risques communs (131). Ces constatations nous confortent dans le choix de réaliser systématiquement une rétraction du PTV à 3mm sous la peau, afin de préserver l'homogénéité de la dose reçue par celle-ci en regard des volumes traités, à la vue de son impact pronostique sur la toxicité à long terme.

III- Comparaison des données de qualité de vie

La qualité de vie est désormais une donnée primordiale dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein, et est au cœur des préoccupations des médecins impliqués dans cette pathologie. Son évaluation s'est considérablement développée grâce à la généralisation d'outils de mesure fiables et reproductibles comme les échelles de l'EORTC. Ainsi, les « *patient reported outcomes* » (PROS) ou « symptômes rapportés par les patients » reflètent de façon fidèle le ressenti des patients vis-à-vis de leur maladie et des traitements, et peuvent servir d'outil comparatif de différentes stratégies de traitement. Dans notre étude, les scores de qualité de vie avaient une tendance globale à s'améliorer au cours du temps. Ce phénomène était en grande partie dû à la proportion importante de patientes traitées par chimiothérapie (73%). En effet, en l'absence de chimiothérapie, les items correspondant au statut

global de santé ($p=0,51$) et la plupart des items d'échelles symptomatiques n'étaient pas significativement modifiés après irradiation (**annexe 9**). Cependant, pour certains autres éléments (notamment les symptômes au niveau du sein), la qualité de vie était initialement dégradée (à un et 6 mois), pour ensuite revenir à l'état basal. A contrario, les patientes qui ont reçu une chimiothérapie avaient un score à l'inclusion moins bon que la population sans chimiothérapie, et la variation de ce score était différente au cours du suivi, avec une amélioration plus marquée. L'impact de la chimiothérapie est une donnée bien connue et rapportée dans la plupart des études traitant du sujet, quelle que soit la technique d'irradiation employée (132,133). Par ailleurs, certains auteurs ont reporté l'association entre des facteurs liés à la patiente et aux traitements antérieurs (l'âge jeune, le BMI, le type de chirurgie, les complications post-opératoires, l'aspect cosmétique post-chirurgical, la réalisation d'un curage axillaire) avec la qualité de vie (133,134). Dans une cohorte prospective de 175 patientes traitées en RT3D pour un cancer du sein de bon pronostic (27% de chimiothérapie seulement), les auteurs décrivaient une diminution significative de la qualité de vie (évaluée par les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-BR23) dans la période suivant immédiatement l'irradiation, qui s'améliorait ensuite (135). Ces résultats se retrouvent dans notre étude, avec certains paramètres de qualité de vie liés à l'irradiation (symptômes au niveau du sein notamment) ayant tendance à s'altérer initialement (à un mois et 6 mois) pour revenir à leur état de base, voir s'améliorer ensuite. Cependant, il convient de noter que dans les trois essais randomisés ayant comparé la RCMI à la RT2D, il n'existait pas de différence statistiquement significative de qualité de vie entre les deux groupes (60,61,134). Ceci peut s'expliquer par le fait que seuls certains items des questionnaires de l'EORTC correspondent aux toxicités spécifiques de l'irradiation. Les autres représentent majoritairement des données de qualité de vie globale et des éléments pouvant être liés aux autres traitements (chimiothérapie, hormonothérapie,

chirurgie). Ainsi, dans l'optique d'améliorer la qualité de vie des patientes atteintes de cancers du sein, il convient d'adopter une approche pluridisciplinaire et globale, puisque l'impact des différents traitements semble indissociable.

IV- Toxicité cardiaque

Les toxicités cardiaques sont peu fréquentes mais potentiellement graves. Dans la méta-analyse d'Oxford, les patientes traitées par irradiation présentaient une surmortalité de cause différente du cancer du sein représentée par les événements cardio-vasculaires (12). Ceci est d'autant plus vrai pour une irradiation du sein gauche avec traitement de la chaîne mammaire interne, qui est située à proximité immédiate du cœur. Dans notre étude, les effets cardio-vasculaires n'étaient pas étudiés par manque de suivi et de puissance. Nous pouvons néanmoins analyser les paramètres dosimétriques. Les fortes doses reçues par le cœur lors d'une irradiation du sein gauche étaient très peu élevées : $V_{40} = 0,5\%$ (SD 0,6). Par ailleurs, les faibles doses étaient acceptables, en-dessous des contraintes habituellement appliquées dans ce type d'irradiation ($V_{15} = 11,3\%$ [SD 7] ; et $D_{\text{mean}} = 7,8$ Gy [SD 3]). Alors que *Darby et al.* ont suggéré que la toxicité cardiaque était corrélée de façon linéaire à la dose moyenne reçue au cœur (augmentation de 7,4% tous les Gy sans seuil), la réduction de ce paramètre dosimétrique grâce à la RCMI est bien établie, notamment dans le cas de traitements des aires ganglionnaires (29). Cependant, le choix du paramètre dosimétrique le plus relevant pour la toxicité cardiaque radio-induite étant débattu (fortes doses, dose moyenne, dose aux artères coronaires), des données cliniques sont nécessaires pour préciser les recommandations de contraintes de dose au niveau cardiaque et/ou aux sous structures cardiaques (comme l'artère coronaire antérieure) en RCMI.

V- RCMI et risque de second cancer

Le risque de cancer secondaire après irradiation mammaire a été estimé grâce à de larges séries rétrospectives. L'étude de *Burt et al.* a inclus 374 993 patientes de la SEER *database* de 1973 à 2008, retrouvant 3,4% des seconds cancers attribuables à la radiothérapie (136). Une méta-analyse publiée en 2015 a quant à elle inclus 762 468 patientes. Les auteurs retrouvaient un sur-risque de cancers dans les organes adjacents au sein, allant d'un risque relatif de 1,39 pour le poumon, à 2,53 pour le sarcome des tissus mous (34). Certains auteurs suggèrent un risque de carcinogénèse radio-induite à 10 ans plus important en RCMI par rapport à la RT3D, passant de 1% à 1,75% (71). Cependant, une étude présentée récemment à l'ASCO, portant sur une cohorte de 430 866 patients traités par RT3D, RCMI ou protonthérapie, estime qu'il n'y a pas de risque accru de développer un cancer avec la RCMI en comparaison à la RT3D (OR = 1,01 ; IC95% 0,98 – 1,03 ; p=0,62) (137). Ensuite, les calculs de risque sont basés sur des données de carcinogénèse issues des grandes séries des patients survivants d'Hiroshima ou Nagasaki et ne se sont pas confirmés pour d'autres localisations comme le cancer de la prostate. Ainsi, l'extrapolation aux patientes traitées par radiothérapie peut être sujette à débat, à la vue des différences d'irradiation en termes de doses, de type de rayonnement, de débit de dose (138). Par ailleurs, *Dasu et al.* ont démontré que suivant le modèle théorique utilisé (modèle linéaire sans seuil, modèle linéaire avec seuil, modèle compétitif entre les probabilité de mutations et de mort cellulaire), le calcul du risque pouvait être significativement différent, pointant notamment l'importance de l'hétérogénéité de dose (139). Enfin, des études ont révélé que le sur-risque de cancer après irradiation d'un cancer du sein n'était pas présent en deçà de 15 Gy pour le cancer du poumon et 24 Gy pour les

sarcomes, suggérant que les faibles doses n'auraient pas d'impact sur le risque de second cancer (140,141).

Ainsi, le sur risque de second cancer après RCMI en comparaison à la RT3D est très incertain. A contrario, d'autres facteurs sont bien établis : le risque de cancer secondaire après irradiation pour un cancer du sein chez une patiente fumeuse augmente de 17,3% par Gy supplémentaire délivré au poumon (140).

VI- Points forts de l'étude

Tout d'abord, il s'agit à notre connaissance d'une des plus larges séries de patientes traitées par tomothérapie avec boost concomitant dans un contexte de cancer du sein en situation adjuvante. 288 patientes ont été incluses jusque maintenant, et l'étude se poursuit jusqu'à inclusion de 500 patientes, ce qui permettra d'augmenter la puissance et d'allonger le suivi. Ensuite, le caractère prospectif de l'étude permet d'obtenir des données complètes et non biaisées de l'incidence des toxicités au cours de l'irradiation. L'étude a ainsi permis de mettre en évidence la présence de toxicités principalement de faible grade (grande majorité de grade 1). Ceci nous amène à conclure qu'il s'agit d'un traitement globalement bien toléré, à court et long terme. Par ailleurs, les données de qualité de vie sont d'une grande importance, puisque permettent de connaître l'impact des toxicités et le ressenti propre des patientes, qui est parfois différent de celui des médecins. Enfin, il s'agit d'une étude de soins courants, c'est-à-dire incluant des patientes non sélectionnées, ce qui permet de refléter avec justesse la population de patientes prises en charge au sein des établissements concernés par l'étude.

VII- Limites de l'étude

Plusieurs éléments de l'étude incitent à la prudence quant aux conclusions de celle-ci.

Tout d'abord, notre population était relativement hétérogène, puisqu'étaient incluses des patientes opérées par mastectomie totale ou partielle, avec ou sans chimiothérapie antérieure, boost concomitant, ou irradiation ganglionnaire. Cependant, une majorité de patientes présentait une maladie localement évoluée (aire axillaire envahie dans 78,3% des cas, chimiothérapie dans 72,6% des cas, irradiation ganglionnaire effectuée dans 78% des cas). Ceci peut notamment engendrer un taux de complications aiguës et chroniques plus importants car les volumes traités en cas d'atteinte ganglionnaire sont plus grands. Ce point confère néanmoins à notre étude une ressemblance avec la population de la vie réelle, qui est souvent différente de celle des études cliniques où les patientes sont sélectionnées. En outre, la possibilité de diviser la population en plusieurs sous-catégories n'a pas été retenue car cela aurait engendré une perte de puissance statistique.

Ensuite, le suivi relativement court (médiane : 2,1 ans) ne permet d'avoir qu'une vision partielle des toxicités à long terme. C'est le cas pour les effets secondaires cutanés, et mammaires, dont l'incidence et la sévérité peuvent augmenter avec le temps ; mais surtout pour les toxicités plus graves que sont les toxicités cardio-respiratoires. Cependant, pour ces dernières toxicités, étant donné la rareté des événements, et la période de latence très longue, il semble difficile de pouvoir conclure à partir d'une cohorte prospective. Ainsi, la plupart des données disponibles à ces sujets sont rétrospectives, regroupées en méta-analyses aux effectifs très importants.

CONCLUSION

La RCMI par tomothérapie du cancer du sein en situation adjuvante est une technique innovante qui permet une couverture plus conforme des volumes cibles et une limitation des fortes doses aux organes à risque en comparaison à la RT3D. La meilleure couverture des volumes cibles, en particulier ganglionnaires, et la préservation cardiaque pour les doses les plus élevées peut faire espérer un gain thérapeutique. Notre étude met en évidence des toxicités aiguës et tardives peu fréquentes et globalement de faible grade, permettant de préserver l'aspect cosmétique du sein et la qualité de vie des patientes. La réalisation d'une surimpression sur le lit opératoire ne semble pas altérer ces résultats, et a pour conséquence un étalement du traitement plus court. Cependant, les bénéfices de cette technique sur la toxicité cardiaque et respiratoire, ainsi que le potentiel risque de carcinogénèse radio-induite par les faibles doses ne sont pas établis et méritent des études dédiées avec un suivi à très long terme. Le présent rapport étant une analyse intermédiaire, l'étude se poursuit jusqu'à recrutement de 500 patientes, ce qui permettra d'affiner les résultats obtenus avec une puissance statistique plus importante.

BIBLIOGRAPHIE

1. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-sein>.
2. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2011 Nov;61(6):408–18.
3. University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut, USA, Sauter ER. Breast Cancer Prevention: Current Approaches and Future Directions. *European Journal of Breast Health* [Internet]. 2018 May 16 [cited 2019 Mar 23]; Available from: <http://www.eurjbreasthealth.com/eng/makale/601/54/Full-Text>
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. *International Journal of Cancer*. 2003 Sep 1;106(3):416–22.
5. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1740821/fr/cancer-du-sein-modalites-specifiques-de-depistage-pour-les-femmes-a-haut-risque.
6. [depistage-cancer-sein-rapport-concertation-sept-2016.pdf](http://www.concertation-depistage.fr/wp-content/uploads/2016/10/depistage-cancer-sein-rapport-concertation-sept-2016.pdf) [Internet]. [cited 2019 Mar 23]. Available from: <http://www.concertation-depistage.fr/wp-content/uploads/2016/10/depistage-cancer-sein-rapport-concertation-sept-2016.pdf>
7. <https://www.onco-hdf.fr/1-referentiels/referentiels-nord-pas-calais.html>.
8. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2013 Oct;14(11):1086–94.
9. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2008 Apr;9(4):331–41.
10. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The Lancet*. 2008 Mar;371(9618):1098–107.
11. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*. 2016 Sep;20:S139–46.
12. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of

radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet*. 383(9935):2127–35.

13. *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*. 2005 Dec;366(9503):2087–106.

14. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015 Jan;16(1):47–56.

15. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Aug;25(22):3259–65.

16. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010 Feb 11;362(6):513–20.

17. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-du-sein#toc-recommandations-de-prise-en-charge-specialis-e>.

18. 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2015 Jan;114(1):3–10.

19. Hennequin C, Romestaing P, Maylin C. Irradiation des aires ganglionnaires dans le cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*. 2008 Nov;12(6–7):559–64.

20. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois J-B, Datchary J, et al. Ten-Year Survival Results of a Randomized Trial of Irradiation of Internal Mammary Nodes After Mastectomy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2013 Aug;86(5):860–6.

21. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *JCO*. 2016 Feb;34(4):314–20.

22. Li J, Wang X, Ma J, Yu X, Guo X, Zhang Z. Prospective evaluation of skin

- toxicities in patients receiving post-mastectomy irradiation of chest wall, supra/infraclavicular and internal mammary nodes delivered by conventional versus intensity-modulated radiotherapy technique. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Oct 3 [cited 2019 Mar 4];8(45). Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/20820>
23. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, Martinez A, Mitchell CK, Wallace MF, et al. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Dec 1;54(5):1336–44.
24. 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*. 2012 Sep;16(5–6):479–84.
25. Solin LJ, Chu JCH, Sontag MR, Brewster L, Cheng E, Doppke K, et al. Three-dimensional photon treatment planning of the intact breast. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 1991 May;21(1):193–203.
26. Kraus-Tiefenbacher U, Sfantizky A, Welzel G, Simeonova A, Sperk E, Siebenlist K, et al. Factors of influence on acute skin toxicity of breast cancer patients treated with standard three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) after breast conserving surgery (BCS). *Radiat Oncol*. 2012 Dec 18;7:217.
27. Koch L, Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, Holleczerk B, Singer S, et al. Quality of life in long-term breast cancer survivors – a 10-year longitudinal population-based study. *Acta Oncologica*. 2013 Aug;52(6):1119–28.
28. Doré M, Hennequin C. Séquelles esthétiques de la radiothérapie adjuvante dans le traitement conservateur du cancer du sein localisé. *Cancer/Radiothérapie*. 2012 Sep;16(5–6):462–9.
29. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *The Lancet Oncology*. 2005 Aug;6(8):557–65.
30. Taylor CW, Brønnum D, Darby SC, Gagliardi G, Hall P, Jensen M-B, et al. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977–2001. *Radiotherapy and Oncology*. 2011 Aug;100(2):176–83.
31. 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. *New England Journal of Medicine*. 2013 Mar 14;368(11):987–98.
32. 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. Radiotherapy and Oncology. 2011 Aug;100(2):167–75.*
33. Blom Goldman U, Svane G, Anderson M, Wennberg B, Lind P. Long-term functional and radiological pulmonary changes after radiation therapy for breast cancer. *Acta Oncologica. 2014 Oct;53(10):1373–9.*
34. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiotherapy and Oncology. 2015 Jan;114(1):56–65.*
35. Taylor A. Intensity-modulated radiotherapy - what is it? *Cancer Imaging. 2004;4(2):68–73.*
36. Lefkopoulos D, Vieillevigne L, Grandjean P, Berre F, Dejean C. La planification inverse en radiothérapie d'intensité modulée. *Cancer/Radiothérapie. 1999 Nov;3:160s–70s.*
37. Bibault JE, Giraud P. Techniques innovantes en radiothérapie externe. *Innov Ther Oncol*2016 ; 2 : 119-125.doi :10.1684/ito.2016.0047.
38. Selvaraj RN, Beriwal S, Pourarian RJ, Lalonde RJ, Chen A, Mehta K, et al. Clinical Implementation of Tangential Field Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Using Sliding Window Technique and Dosimetric Comparison with 3D Conformal Therapy (3DCRT) in Breast Cancer. *Medical Dosimetry. 2007 Dec;32(4):299–304.*
39. Bortfeld T, Boyer AL, Schlegel W, Kahler DL, Waldron TJ. Realization and verification of three-dimensional conformal radiotherapy with modulated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Nov 15;30(4):899–908.*
40. Convery DJ, Webb S. Generation of discrete beam-intensity modulation by dynamic multileaf collimation under minimum leaf separation constraints. *Physics in Medicine and Biology. 1998 Sep 1;43(9):2521–38.*
41. Balaji K, Subramanian B, Yadav P, Anu Radha C, Ramasubramanian V. Radiation therapy for breast cancer: Literature review. *Medical Dosimetry. 2016;41(3):253–7.*
42. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/rapport_rcmi_canal_anal.pdf.
43. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/tc_rcmi_col_uterus_vd_2015-03-09_10-26-33_857.pdf.
44. Rudat V, Aziz Alaradi A, Mohamed A, Al-Yahya K, Altuwaijri S. Tangential beam

- IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: A dosimetric comparison. Radiation Oncology [Internet]. 2011 Dec [cited 2019 Mar 6];6(1). Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-6-26>*
45. Baycan D, Karacetin D, Balkanay AY, Barut Y. *Field-in-field IMRT versus 3D-CRT of the breast. Cardiac vessels, ipsilateral lung, and contralateral breast absorbed doses in patients with left-sided lumpectomy: a dosimetric comparison. Japanese Journal of Radiology. 2012 Dec;30(10):819–23.*
46. Zhou G-X, Xu S-P, Dai X-K, Ju Z-J, Gong H-S, Xie C-B, et al. *Clinical Dosimetric Study of Three Radiotherapy Techniques for Postoperative Breast Cancer: Helical Tomotherapy, IMRT, and 3D-CRT. Technology in Cancer Research & Treatment. 2011 Feb;10(1):15–23.*
47. Sas-Korczyńska B, Śladowska A, Rozwadowska-Bogusz B, Dyczek S, Lesiak J, Kokoszka A, et al. *Comparison between intensity modulated radiotherapy (IMRT) and 3D tangential beams technique used in patients with early-stage breast cancer who received breast-conserving therapy. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy. 2010 Jul;15(4):79–86.*
48. Fong A, Bromley R, Beat M, Vien D, Dineley J, Morgan G. *Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy techniques and standard wedged tangents for whole breast radiotherapy. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology. 2009 Feb;53(1):92–9.*
49. Morganti AG, Cilla S, Valentini V, Digesu' C, Macchia G, Deodato F, et al. *Phase I–II studies on accelerated IMRT in breast carcinoma: Technical comparison and acute toxicity in 332 patients. Radiotherapy and Oncology. 2009 Jan;90(1):86–92.*
50. Schubert LK, Gondi V, Sengbusch E, Westerly DC, Soisson ET, Paliwal BR, et al. *Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and tomotherapy. Radiotherapy and Oncology. 2011 Aug;100(2):241–6.*
51. Chan T, Tang J, Tan PW, Roberts N. *Dosimetric evaluation and systematic review of radiation therapy techniques for early stage node-negative breast cancer treatment. Cancer Management and Research. 2018 Oct;Volume 10:4853–70.*
52. Zeverino M, Petersson K, Kyroudi A, Jeanneret-Sozzi W, Bourhis J, Bochud F, et al. *A treatment planning comparison of contemporary photon-based radiation techniques for breast cancer. Physics and Imaging in Radiation Oncology. 2018*

Jul;7:32–8.

53. Bourgier C, Lemanski C, Ducteil A, Molinier J, Morel A, Thézenas S, et al. Dosimétrie du cancer du sein bilatéral: première expérience avec l'arthérapie volumétrique modulée (VMAT). *Cancer/Radiothérapie*. 2014 Oct;18(5–6):617.
54. Draghici R, Bourgier C, Lemanski C, Ducteil A, Charissoux M, Molinier J, et al. Modulation d'intensité par arthérapie volumique pour cancer du sein bilatéral: résultats de tolérance immédiate. *Cancer/Radiothérapie*. 2014 Oct;18(5–6):615.
55. Teh BS, Lu HH, Sobremonte S, Bellezza D, Chiu JK, Carpenter LS, et al. The Potential Use of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Women with Pectus Excavatum Desiring Breast-Conserving Therapy. *The Breast Journal*. 2001 Jul;7(4):233–9.
56. Krueger EA, Fraass BA, McShan DL, Marsh R, Pierce LJ. Potential gains for irradiation of chest wall and regional nodes with intensity modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2003 Jul;56(4):1023–37.
57. Caudrelier J-M, Morgan SC, Montgomery L, Lacelle M, Nyiri B, MacPherson M. Helical tomotherapy for locoregional irradiation including the internal mammary chain in left-sided breast cancer: Dosimetric evaluation. *Radiotherapy and Oncology*. 2009 Jan;90(1):99–105.
58. Lamberth F, Guilbert P, Gaillot-Petit N, Champagne C, Looten-Vieren L, Nguyen TD. Indications potentielles de la tomothérapie hélicoïdale dans les cancers du sein. *Cancer/Radiothérapie*. 2014 Jan;18(1):7–14.
59. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, et al. Volumetric Modulated Arc Therapy Improves Dosimetry and Reduces Treatment Time Compared to Conventional Intensity-Modulated Radiotherapy for Locoregional Radiotherapy of Left-Sided Breast Cancer and Internal Mammary Nodes. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2010 Jan;76(1):287–95.
60. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2007 Mar;82(3):254–64.
61. Pignol J-P, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A Multicenter Randomized Trial of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy to Reduce Acute Radiation Dermatitis. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 May;26(13):2085–92.

62. Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson CB, Twyman N, Wishart GC, et al. *Randomized Controlled Trial of Forward-Planned Intensity Modulated Radiotherapy for Early Breast Cancer: Interim Results at 2 Years. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2012 Feb;82(2):715–23.
63. Barnett GC, Wilkinson J, Moody AM, Wilson CB, Sharma R, Klager S, et al. *A randomised controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: Baseline characteristics and dosimetry results. Radiotherapy and Oncology.* 2009 Jul;92(1):34–41.
64. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson C, Dorling L, et al. *Randomized Controlled Trial of Intensity-Modulated Radiotherapy for Early Breast Cancer: 5-Year Results Confirm Superior Overall Cosmesis. Journal of Clinical Oncology.* 2013 Dec 20;31(36):4488–95.
65. Pignol J-P, Truong P, Rakovitch E, Sattler MG, Whelan TJ, Olivetto IA. *Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy (IMRT) randomized controlled trial. Radiotherapy and Oncology.* 2016 Dec;121(3):414–9.
66. Hacıislamoglu E, Colak F, Canyilmaz E, Zengin AY, Yilmaz AH, Yoney A, et al. *The choice of multi-beam IMRT for whole breast radiotherapy in early-stage right breast cancer. SpringerPlus [Internet].* 2016 Dec [cited 2019 Mar 7];5(1). Available from: <http://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016-2314-2>
67. Osman SOS, Hol S, Poortmans PM, Essers M. *Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. Radiotherapy and Oncology.* 2014 Jul;112(1):17–22.
68. Liem X, Chira C, Fourquet A, Campana F, Peurién D, Fournier-Bidoz N, et al. *Résultats préliminaires d'une tomothérapie hélicoïdale adjuvante avec boost intégré dans le cadre d'un traitement conservateur d'un cancer du sein. Cancer/Radiothérapie.* 2014 Jan;18(1):15–22.
69. Goddu SM, Chaudhari S, Mamalui-Hunter M, Pechenaya OL, Pratt D, Mutic S, et al. *Helical Tomotherapy Planning for Left-Sided Breast Cancer Patients With Positive Lymph Nodes: Comparison to Conventional Multiport Breast Technique. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2009 Mar;73(4):1243–51.
70. Borghero YO, Salehpour M, McNeese MD, Stovall M, Smith SA, Johnson J, et al. *Multileaf field-in-field forward-planned intensity-modulated dose compensation for whole-breast irradiation is associated with reduced contralateral breast dose: A phantom model comparison. Radiotherapy and Oncology.* 2007 Mar;82(3):324–8.

71. Hall EJ, Wu C-S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 May 1;56(1):83–8.
72. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2005 Jul;62(4):1195–203.
73. Abo-Madyan Y, Aziz MH, Aly MMOM, Schneider F, Sperk E, Clausen S, et al. Second cancer risk after 3D-CRT, IMRT and VMAT for breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2014 Mar;110(3):471–6.
74. Lee B, Lee S, Sung J, Yoon M. Radiotherapy-induced secondary cancer risk for breast cancer: 3D conformal therapy versus IMRT versus VMAT. *Journal of Radiological Protection*. 2014 Jun;34(2):325–31.
75. Smith BD, Pan I-W, Shih Y-CT, Smith GL, Harris JR, Punglia R, et al. Adoption of Intensity-Modulated Radiation Therapy for Breast Cancer in the United States. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2011 May 18;103(10):798–809.
76. James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Francis DP, Hickey BE. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cited 2019 Mar 19]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003860.pub2>*
77. Qi XS, White J, Li XA. Is α/β for breast cancer really low? *Radiotherapy and Oncology*. 2011 Aug;100(2):282–8.
78. Guerrero M, Li XA, Earl MA, Sarfaraz M, Kiggundu E. Simultaneous integrated boost for breast cancer using imrt: a radiobiological and treatment planning study. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2004 Aug;59(5):1513–22.
79. van der Laan HP, Dolsma WV, Maduro JH, Korevaar EW, Hollander M, Langendijk JA. Three-Dimensional Conformal Simultaneously Integrated Boost Technique for Breast-Conserving Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2007 Jul;68(4):1018–23.
80. Bantema-Joppe EJ, Schilstra C, de Bock GH, Dolsma WV, Busz DM, Langendijk JA, et al. Simultaneous Integrated Boost Irradiation After Breast-Conserving Surgery: Physician-Rated Toxicity and Cosmetic Outcome at 30 Months' Follow-Up. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2012 Jul;83(4):e471–7.

81. Cante D, Rosa La Porta M, Casanova-Borca V, Sciacero P, Girelli G, Pasquino M, et al. Accelerated Hypofractionated Adjuvant Whole Breast Radiotherapy with Concomitant Photon Boost after Conserving Surgery for Early Stage Breast Cancer: A Prospective Evaluation on 463 Patients: Hypofractionation and Breast Cancer. *The Breast Journal*. 2011 Nov;17(6):586–93.
82. Ciervide R, Dhage S, Guth A, Shapiro RL, Axelrod DM, Roses DF, et al. Five Year Outcome of 145 Patients With Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) After Accelerated Breast Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2012 Jun;83(2):e159–64.
83. Freedman GM, Anderson PR, Bleicher RJ, Litwin S, Li T, Swaby RF, et al. Five-year local control in a phase II study of hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 15;84(4):888–93.
84. Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ, Ma C-M, Li J, Swaby RF, et al. Four-Week Course of Radiation for Breast Cancer Using Hypofractionated Intensity Modulated Radiation Therapy With an Incorporated Boost. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2007 Jun;68(2):347–53.
85. Askoxylakis V, Jensen AD, Häfner MF, Fetzner L, Sterzing F, Heil J, et al. Simultaneous integrated boost for adjuvant treatment of breast cancer- intensity modulated vs. conventional radiotherapy: The IMRT-MC2 trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2011 Dec [cited 2019 Mar 23];11(1). Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-11-249>
86. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01349322>.
87. Crop F, Heckel R, Pasquier D, Lartigau E, Reynaert N. EP-1617: Optimal skin retraction for Helical Tomotherapy breast planning ñ robustness vs skin dose. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;111:S211.
88. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Heart. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2010 Mar;76(3):S77–85.
89. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong F-M (Spring), Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Lung. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2010 Mar;76(3):S70–6.
90. Ortholan C, Estivalet S, Barillot I, Costa A, Gérard J-P. Guide des procédures de radiothérapie externe 2007. *Cancer/Radiothérapie*. 2007 Nov;11(6–7):329–30.

91. Timmerman RD. An Overview of Hypofractionation and Introduction to This Issue of *Seminars in Radiation Oncology*. *Seminars in Radiation Oncology*. 2008 Oct;18(4):215–22.
92. Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 1991 May;21(1):109–22.
93. Wojcieszynski AP, Olson AK, Rong Y, Kimple RJ, Yadav P. Acute Toxicity From Breast Cancer Radiation Using Helical Tomotherapy With a Simultaneous Integrated Boost. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2016 Apr;15(2):257–65.
94. Aoulad N, Massabeau C, de Lafontan B, Vieillevigne L, Hangard G, Ciprian C, et al. Toxicité aiguë de la tomothérapie des cancers mammaires. *Cancer/Radiothérapie*. 2017 May;21(3):180–9.
95. Ekici K, Gokce T, Karadogan I, Fatma Eraslan A, Akcay C, Temelli O, et al. Is helical tomotherapy-based intensity-modulated radiotherapy feasible and effective in bilateral synchronous breast cancer? A two-center experience. *J BUON*. 2016 Feb;21(1):46–52.
96. Wang Q, Jie W, Liang Z, Wu H, Cheng J. Postmastectomy intensity modulation radiated therapy of chest wall and regional nodes: Retrospective analysis of the performance and complications up for 5 years. *Medicine*. 2017 Sep;96(39):e7956.
97. Freedman GM, Li T, Nicolaou N, Chen Y, Ma CC-M, Anderson PR. Breast intensity-modulated radiation therapy reduces time spent with acute dermatitis for women of all breast sizes during radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 1;74(3):689–94.
98. Raza S, Lymberis SC, Ciervide R, Axelrod D, Fenton-Kerimian M, Magnolfi C, et al. Comparison of Acute and Late Toxicity of Two Regimens of 3- and 5-Week Concomitant Boost Prone IMRT to Standard 6-Week Breast Radiotherapy. *Frontiers in Oncology [Internet]*. 2012 [cited 2019 Mar 23];2. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2012.00044/abstract>
99. Keller LMM, Cohen R, Sopka DM, Li T, Li L, Anderson PR, et al. Effect of bra use during radiation therapy for large-breasted women: Acute toxicity and treated heart and lung volumes. *Practical Radiation Oncology*. 2013 Jan;3(1):9–15.
100. De Langhe S, Mulliez T, Veldeman L, Remouchamps V, van Greveling A, Gilsoul M, et al. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer [Internet]*. 2014 Dec [cited 2019 Mar

23];14(1). Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-711>

101. Caudrelier J-M, Meng J, Esche B, Grimard L, Ruddy T, Amjadi K. IMRT sparing of normal tissues in locoregional treatment of breast cancer. *Radiation Oncology [Internet]*. 2014 Dec [cited 2019 Mar 23];9(1). Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-9-161>

102. Freedman GM, Anderson PR, Li J, Eisenberg DF, Hanlon AL, Wang L, et al. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Decreases Acute Skin Toxicity for Women Receiving Radiation for Breast Cancer: *American Journal of Clinical Oncology*. 2006 Feb;29(1):66–70.

103. Fiorentino A, Mazzola R, Ricchetti F, Giaj Levra N, Fersino S, Naccarato S, et al. Intensity modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in early breast cancer irradiation. Report of feasibility and preliminary toxicity. *Cancer/Radiothérapie*. 2015 Aug;19(5):289–94.

104. Kestin LL, Sharpe MB, Frazier RC, Vicini FA, Yan D, Matter RC, et al. Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Dec 1;48(5):1559–68.

105. Franco P, Zeverino M, Migliaccio F, Sciacero P, Cante D, Casanova Borca V, et al. Intensity-modulated adjuvant whole breast radiation delivered with static angle tomotherapy (TomoDirect): a prospective case series. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2013 Nov;139(11):1927–36.

106. Harsolia A, Kestin L, Grills I, Wallace M, Jolly S, Jones C, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy Results in Significant Decrease in Clinical Toxicities Compared With Conventional Wedge-Based Breast Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2007 Aug;68(5):1375–80.

107. McDonald MW, Godette KD, Butker EK, Davis LW, Johnstone PAS. Long-Term Outcomes of IMRT for Breast Cancer: A Single-Institution Cohort Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2008 Nov;72(4):1031–40.

108. Ha B, Suh HS, Lee J, Lee K-J, Lee R, Moon BI. Long-term results of forward intensity-modulated radiation therapy for patients with early-stage breast cancer. *Radiation Oncology Journal*. 2013;31(4):191.

109. Majumdar D, Mohammed SS, Naseer MA, Jacob J, Mohan R, Ebenezer SB, et al. Respiratory gated simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy

- (SIB-IMRT) after breast conservative surgery for carcinoma of the breast: The Salmaniya Medical complex experience. *Gulf J Oncolog.* 2011 Jul;(10):53–9.
110. McDonald MW, Godette KD, Whitaker DJ, Davis LW, Johnstone PAS. Three-Year Outcomes of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy With Simultaneous Integrated Boost. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2010 Jun;77(2):523–30.
111. Blanchecotte J, Ruffier-Loubière A, Reynaud-Bougnoux A, Barillot I. Toxicité aiguë cutanée de l'irradiation mammaire avec modulation d'intensité avec technique de champ dans le champ (optimisation avec pré-segmentation). *Cancer/Radiothérapie.* 2015 Apr;19(2):82–8.
112. Shah C, Wobb J, Grills I, Wallace M, Mitchell C, Vicini FA. Use of intensity modulated radiation therapy to reduce acute and chronic toxicities of breast cancer patients treated with traditional and accelerated whole breast irradiation. *Practical Radiation Oncology.* 2012 Oct;2(4):e45–51.
113. Fiorentino A, Gregucci F, Mazzola R, Figlia V, Ricchetti F, Sicignano G, et al. Intensity-modulated radiotherapy and hypofractionated volumetric modulated arc therapy for elderly patients with breast cancer: comparison of acute and late toxicities. *La radiologia medica [Internet].* 2018 Dec 13 [cited 2019 Mar 23]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11547-018-0976-2>
114. Lee T-F, Sung K-C, Chao P-J, Huang Y-J, Lan J-H, Wu H-Y, et al. Relationships among patient characteristics, irradiation treatment planning parameters, and treatment toxicity of acute radiation dermatitis after breast hybrid intensity modulation radiation therapy. Zhang Q, editor. *PLOS ONE.* 2018 Jul 16;13(7):e0200192.
115. Iorio GC, Franco P, Gallio E, Martini S, Arcadipane F, Bartoncini S, et al. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) to deliver nodal irradiation in breast cancer patients. *Medical Oncology [Internet].* 2018 Jan [cited 2019 Mar 23];35(1). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12032-017-1061-8>
116. Nagai A, Shibamoto Y, Yoshida M, Inoda K, Kikuchi Y. Intensity-modulated radiotherapy using two static ports of tomotherapy for breast cancer after conservative surgery: dosimetric comparison with other treatment methods and 3-year clinical results. *Journal of Radiation Research.* 2017 Jul;58(4):529–36.
117. Adriaenssens N, Verbelen H, Lievens P, Lamote J. Lymphedema of the operated and irradiated breast in breast cancer patients following breast conserving surgery and radiotherapy. *Lymphology.* 2012 Dec;45(4):154–64.

118. Back M, Guerrieri M, Wratten C, Steigler A. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004 Feb;16(1):12–6.
119. Keller LMM, Sopka DM, Li T, Klayton T, Li J, Anderson PR, et al. Five-year Results of Whole Breast Intensity Modulated Radiation Therapy for the Treatment of Early Stage Breast Cancer: The Fox Chase Cancer Center Experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2012 Nov;84(4):881–7.
120. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JH, Jager JJ, et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC “boost vs. no boost” trial. *EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol*. 2000 Jun;55(3):219–32.
121. Huang EY, Chen HC, Wang CJ, Sun LM, Hsu HC. Predictive factors for skin telangiectasia following post-mastectomy electron beam irradiation. *The British Journal of Radiology*. 2002 May 31;75(893):444–7.
122. Lilla C, Ambrosone CB, Kropp S, Helmbold I, Schmezer P, von Fournier D, et al. Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007 Nov;106(1):143–50.
123. Bourgier C, Lacombe J, Solassol J, Mange A, Pèlerin A, Ozsahin M, et al. Late side-effects after curative intent radiotherapy: Identification of hypersensitive patients for personalized strategy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2015 Mar;93(3):312–9.
124. Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnayder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2015 Nov;141(11):1985–94.
125. Verbelen H, Gebruers N, Beyers T, De Monie A-C, Tjalma W. Breast edema in breast cancer patients following breast-conserving surgery and radiotherapy: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014 Oct;147(3):463–71.
126. Parekh A, Dholakia AD, Zabransky DJ, Asrari F, Camp M, Habibi M, et al. Predictors of radiation-induced acute skin toxicity in breast cancer at a single institution: Role of fractionation and treatment volume. *Advances in Radiation Oncology*. 2018 Jan;3(1):8–15.
127. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Han JY, Zo JI, et al. Dose-volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-

- dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2005 Jul;62(4):995–1002.
128. Wei X, Liu HH, Tucker SL, Liao Z, Hu C, Mohan R, et al. Risk factors for acute esophagitis in non–small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2006 Sep;66(1):100–7.
129. Moody AM, Mayles WP, Bliss JM, A'Hern RP, Owen JR, Regan J, et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol*. 1994 Nov;33(2):106–12.
130. Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Odén A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Dec 1;36(5):1065–75.
131. Tutt A, Yarnold J. Radiobiology of breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Apr;18(3):166–78.
132. Daldoul A, Khechine W, Bhiri H, Ammar N, Bouriga R, Krir MW, et al. Factors Predictive of Quality of Life among Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev [Internet]*. 2018 Jun [cited 2019 Apr 13];19(6). Available from: <http://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.6.1671>
133. Sura K, Tan K, Freedman GM, Troxel AB, Lin LL. Factors Affecting Breast Cancer Patient Quality of Life in Association With Radiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2013 Oct;87(2):S115–6.
134. Mukesh MB, Qian W, Wilkinson JS, Dorling L, Barnett GC, Moody AM, et al. Patient reported outcome measures (PROMs) following forward planned field-in field IMRT: Results from the Cambridge Breast IMRT trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2014 May;111(2):270–5.
135. Kindts I, Laenen A, van den Akker M, Weltens C. PROMs following breast-conserving therapy for breast cancer: results from a prospective longitudinal monocentric study. *Supportive Care in Cancer [Internet]*. 2019 Feb 21 [cited 2019 Apr 13]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-019-04698-0>
136. Burt LM, Ying J, Poppe MM, Suneja G, Gaffney DK. Risk of secondary malignancies after radiation therapy for breast cancer: Comprehensive results. *The Breast*. 2017 Oct;35:122–9.
137. Xiang MH, Chang DT, Pollom EL. Risk of subsequent cancer diagnosis in patients treated with 3D conformal, intensity modulated, or proton beam radiation therapy. *JCO*

2019;37:1503–1503.

138. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2* [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2006 [cited 2019 Apr 19]. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/11340>

139. Daşu A, Toma-Daşu I, Olofsson J, Karlsson M. The use of risk estimation models for the induction of secondary cancers following radiotherapy. *Acta Oncologica*. 2005 Jan;44(4):339–47.

140. Grantzau T, Thomsen MS, Væth M, Overgaard J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2014 Jun;111(3):366–73.

141. 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*. 2003 Sep;89(5):840–6.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM du cancer du sein, 7^e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM"

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur \geq

T1 : tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion \leq 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur \leq 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur \leq 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < tumeur \leq 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires \leq 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)

- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Annexe 2. Echelle NCI-CTCAE version 4 pour les effets secondaires concernant l'irradiation mammaire

Toxicités	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Dysphonie	Modification légère ou intermittente de la voix normale	Modifications modérées ou persistantes de la voix, la personne reste encore compréhensible	Modification sévère de la voix (qui peut être chuchotée), nécessiter de fréquemment répéter ou d'être en face de la personne pour comprendre	
Fibrose/Induration	Induration légère, possibilité de mobiliser la peau horizontalement (glissement) et perpendiculairement (pincement vers le haut)	Induration modérée, possibilité de faire glisser la peau mais pincement impossible, interférant avec les IADL.	Induration sévère, impossibilité de faire glisser ou de pincer la peau, interférant avec les ADL.	
Fibrose pulmonaire	Hypoxémie légère, fibrose pulmonaire radiologique < 25% du volume pulmonaire	Hypoxémie modérée, HTAP, fibrose pulmonaire radiologique entre 25 et 50 % du volume pulm	Hypoxémie sévère, signes d'insuffisance cardiaque droite, fibrose pulm entre 50 et 75 % du vol pulm.	Mise en jeu du pronostic vital
Laryngite	Léger mal de gorge, voix rauque	Mal de gorge modéré, antalgiques indiqués	Mal de gorge sévère, endoscopie nécessaire	
Œdème	Gonflement ou modification de l'anatomie à l'inspection proche. Aucune incapacité ou détérioration fonctionnelle.	Oedème modéré avec limitation des IADL, intervention médicale indiquée	Modification très importante des contours anatomiques normaux avec limitation des ADL, œdème majeur.	
Œsophagite	Asymptomatique, diagnostic à l'examen clinique uniquement, ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique, difficultés à s'alimenter et à déglutir, compléments oraux indiqués	Difficultés sévères à s'alimenter et à déglutir, hospitalisation ou nutrition entérale ou parentérale indiquée	Mise en jeu du pronostic vital
Pneumopathie	Asymptomatique, diagnostic sur l'imagerie, ne nécessitant pas de traitement	Symptomatique, traitement médical indiqué, limitation des IADL	Symptômes sévères, limitations des ADL, oxygénothérapie	Mise en jeu du pronostic vital
Radiodermite	Erythème léger ou desquamation sèche	Erythème modéré à vif, desquamation humide en patch, essentiellement limitée aux plis cutanés, œdème modéré.	Desquamation humide survenant en dehors des plis cutanés, saignements induits par des traumatismes mineurs ou une abrasion.	Nécrose de la peau ou ulcération de l'ensemble du derme, saignements spontanés, greffe de peau indiquée
Télangiectasies	Pas d'impact psychosocial	Impact psychosocial		

Annexe 3 : Questionnaire QLQ-C30

FRENCH



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser:

Vos initiales:

--	--	--	--	--

Date de naissance (jour/mois/année):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année):

31									
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée:				
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur)?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

FRENCH

Au cours de la semaine passée:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
16. Avez-vous été constipé(e)?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4
18. Étiez-vous fatigué(e)?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e)?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvaise

Excellente

Annexe 4 : Questionnaire QLQ-Br23

FRENCH

**EORTC QLQ - BR23**

Les patientes rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affectée par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours de la semaine passée:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31. Avez-vous eu la bouche sèche?	1	2	3	4
32. La nourriture et la boisson avaient-elles un goût inhabituel?	1	2	3	4
33. Est-ce que vos yeux étaient irrités, larmoyants ou douloureux?	1	2	3	4
34. Avez-vous perdu des cheveux?	1	2	3	4
35. Répondez à cette question uniquement si vous avez perdu des cheveux : La perte de vos cheveux vous a-t-elle contrariée?	1	2	3	4
36. Vous êtes-vous sentie malade ou souffrante?	1	2	3	4
37. Avez-vous eu des bouffées de chaleur?	1	2	3	4
38. Avez-vous eu mal à la tête?	1	2	3	4
39. Vous êtes-vous sentie moins attirante du fait de votre maladie ou de votre traitement?	1	2	3	4
40. Vous êtes vous sentie moins féminine du fait de votre maladie ou de votre traitement?	1	2	3	4
41. Avez-vous trouvé difficile de vous regarder nue?	1	2	3	4
42. Votre corps vous a-t-il déplu?	1	2	3	4
43. Vous êtes vous inquiétée de votre santé pour l'avenir?	1	2	3	4
Au cours des <u>quatre</u> dernières semaines:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
44. Dans quelle mesure vous êtes-vous intéressée à la sexualité?	1	2	3	4
45. Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport)?	1	2	3	4
46. Répondez à cette question uniquement si vous avez eu une activité sexuelle: Dans quelle mesure l'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

FRENCH

Au cours de la semaine passée:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
47. Avez-vous eu mal au bras ou à l'épaule?	1	2	3	4
48. Avez-vous eu la main ou le bras enflé?	1	2	3	4
49. Avez-vous eu du mal à lever le bras devant vous ou sur le côté?	1	2	3	4
50. Avez-vous ressenti des douleurs dans la région du sein traité?	1	2	3	4
51. La région de votre sein traité était-elle enflée?	1	2	3	4
52. La région de votre sein traité était-elle particulièrement sensible?	1	2	3	4
53. Avez-vous eu des problèmes de peau dans la région de votre sein traité (démangeaisons, peau qui pèle, peau sèche)?	1	2	3	4

Annexe 5 : Protocole pour le scanner dosimétrique du cancer du sein au Centre Oscar Lambret

SCANNER - PROTOCOLE SEIN

INJECTION

OUI NON

PREPARATION MATERIEL

- ✚ Utilisation du MedTec :
 - Angulation 2 plié, position de la tête en I.
 - Angulation, élévation du bras et élévation de la main définies selon le poste de traitement et adaptées à la personne soignée :
- ➔ Tomo : Dt (0/0/4) / G (0/0/4)
- ➔ Clinac : Si sein Dt D(20/0/3) / G (0/0/4)
Si sein G D(0/0/4) / G(20/0/3)
- ✚ Positionnement de la cale fesses
- ✚ Cale rouge sous genoux



PREPARATION PATIENT

- ✚ Torse nu
- ✚ Retirer bijoux
- ✚ Blouse

TECHNIQUE DE POSITIONNEMENT

- ✚ Décubitus dorsal sur MedTec
- ✚ Confort du patient ++ : adaptation des angulations et des élévations du bras et de la main
- ✚ Tête dans l'axe
- ✚ Cale fesses
- ✚ Cale rouge sous les genoux



RADIOTHERAPIE/METIERS/ SCANNER - PROTOCOLE SEIN / RP ext./ENR/024 / 11/09/2014 – V 01

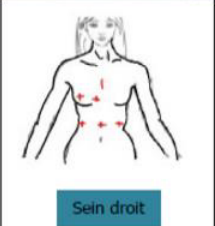
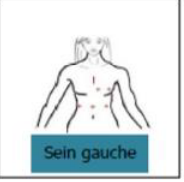

- ✚ Alignement sagittal médian
- ✚ Mise en place du cerclage métallique, symbolisant les limites de la glande mammaire (inf. sup, interne et externe).
- ✚ Positionner les billes métalliques sur les points de bascule
- ✚ Repères : ➔ Points de bascule, règlette et alignement sagittale médian en tomo
➔ Points de bascule, règlette, alignement sagittal médian + simulation virtuelle en clinac (cf PR 07 – FT/010 Simulation virtuelle)

SCANNER

KV	mAs modulation XV	BRUIT	ROTATION	EPAISSEUR RECONST.	THICKNESS	PITCH FACTOR / HELICAL PITCH	RECONST. TYPE	LIMITES	DFOV	CENTRAGE / SCOUT
120	Min 100 Max 500	8,5 qualité ++	0.5	3/3 mm	1.0*16	0.938/15	TAP axial std	C1 – L3	Thorax avec parties molles	C1


MOSAÏQ

Positionnement Données de référence/images

<p>Accessoires</p> <p>Accessoire 1: <input type="text"/></p> <p>Accessoire 2: <input type="text"/></p> <p>Accessoire 3: <input type="text"/></p> <p>Accessoire 4: <input type="text"/></p>	<p>Paramètres géométriques/DSP</p> <p>Paramètres du bras</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Bras (deg)</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Champ X (cm)</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Champ Y (cm)</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> </tr> </table> <p>Paramètres de table</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Vertical (cm)</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Latéral (cm)</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Longitudinal (cm)</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Rot. iso. (deg)</td> <td>0,0</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td>Rot. plateau (deg)</td> <td>0,0</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td>Tangage (deg)</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Roulis (deg)</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> </tr> </table>	Bras (deg)	0,0	0,0	Champ X (cm)	0,0	0,0	Champ Y (cm)	0,0	0,0	Vertical (cm)	0,0	0,0	Latéral (cm)	0,0	0,0	Longitudinal (cm)	0,0	0,0	Rot. iso. (deg)	0,0	1,0	Rot. plateau (deg)	0,0	1,0	Tangage (deg)	0,0	0,0	Roulis (deg)	0,0	0,0	<p>Protos/Diagrammes</p> <div style="text-align: center;">  <p>Sein droit</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">  <p>Sein gauche</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Sein tomo</p> </div> </div>
Bras (deg)	0,0	0,0																														
Champ X (cm)	0,0	0,0																														
Champ Y (cm)	0,0	0,0																														
Vertical (cm)	0,0	0,0																														
Latéral (cm)	0,0	0,0																														
Longitudinal (cm)	0,0	0,0																														
Rot. iso. (deg)	0,0	1,0																														
Rot. plateau (deg)	0,0	1,0																														
Tangage (deg)	0,0	0,0																														
Roulis (deg)	0,0	0,0																														

Détailages de positionnement (Ecran)

Prescrit (cm) Positionnement (cm)



RADIOTHERAPIE/METIERS/ SCANNER - PROTOCOLE SEIN / RP ext./ENR/024 / 11/09/2014 – V 01

Annexe 6 : Tableau de contraintes de dose aux OAR du Centre Oscar Lambret

Moëlle et nerfs	> 15 fractions	6 f	5 f	3 f	1 f
Moëlle épinière	V45 < 10 % max 50 Gy	V21,5 < 1,2 cm ³ V24 < 0,25 cm ³	V20 < 1,2 cm ³ V22,5 < 0,25 cm ³	V16 < 1,2 cm ³ V18 < 0,25 cm ³	V7 < 1,2 cm ³ V10 < 0,25 cm ³
	max 40 Gy - radiochimio	max 32 Gy	max 30 Gy	max 22 Gy	V14 < 0,035 cm ³
Plexus brachial	max 55 Gy	V32 < 3 cm ³ max 34 Gy	V30 < 3 cm ³ max 32 Gy	V22,5 < 5 cm ³ max 24 Gy	V14 < 3 cm ³ V18 < 0,035 cm ³
Queue de cheval	max 50 Gy	V32 < 5 cm ³ max 37 Gy	V30 < 5 cm ³ max 34 Gy	V22 < 5 cm ³ max 24 Gy	V14 < 5 cm ³ V16 < 0,035 cm ³
Plexus sacré	max 54 Gy	V32 < 3 cm ³	V30 < 3 cm ³	V22 < 3 cm ³	V14 < 3 cm ³
Thorax	> 15 fractions	6 f	5 f	3 f	1 f
Poumons (D+G) sans PTV	V20 < 35 % V30 < 20 %	V 13,5 < 1500 cm ³ V14,5 < 1000 cm ³ (Vtotal - V13,5) > 1500 cm ³	V 12,5 < 1500 cm ³ V13,5 < 1000 cm ³ (Vtotal - V12,5) > 1500 cm ³	V5 < 50 % V10 < 30 % (Vtotal - V11) > 1500 cm ³	V5 < 50 % V7 < 1500 cm ³ (Vtotal - V7) > 1500 cm ³
Poumon unique	V5 < 60 % V20 < 10 %			V20Gy < 20%	
Poumon homolatéral rt mammaire	V15 < 50 % V20 < 35 % V30 < 20 % V35 < 15 %				
Poumon controlatéral rt mammaire	V10 < 50 % V12 < 35 % V15 < 20 %				
Trachée, grosses bronches	max 80 Gy	V19 < 4 cm ³ max 41 Gy	V18 < 4 cm ³ max 38 Gy	V15 < 4 cm ³ V20 < 1 cm ³ max 30 Gy	V10 < 4 cm ³ V20 < 0,035 cm ³ max 22 Gy
Coeur	V40 < 50 % V50 < 15 cm ³ max 60 Gy	V34 < 15 cm ³ V43 < 1 cm ³	V32 < 15 cm ³ V40 < 1 cm ³	V24 < 15 cm ³ max 30 Gy	V16 < 15 cm ³
Coeur irradiation mammaire gauche	V15 < 20 % V20 < 15 % V25 < 10 %				
Gros vaisseaux		V50 < 10 cm ³ max 57 Gy	V47 < 10 cm ³ max 53 Gy	V39 < 10 cm ³ max 45 Gy	V31 < 10 cm ³ max 37 Gy
Œsophage	V45 < 40 % V55 < 30 %	V21,5 < 10 cm ³ V29,5 < 5 cm ³	V20 < 10 cm ³ V27,5 < 5 cm ³	V15 < 10 cm ³ V21 < 5 cm ³ V25 < 0,5 cm ²	V8 < 10 cm ³ V14 < 5 cm ³ V20 < 0,5 cm ³
Sein (sein controlatéral rt mammaire)	V5 < 50 % V7 < 35 % V10 < 20 % V20 < 15 %				

La dose de tolérance s'exprime de la façon suivante : $V_x < Y \%$
la dose X Gy ne doit pas être délivrée dans plus de Y% du volume de l'OAR
ex : $V_{20} < 30 \%$ = 20 Gy ne doivent pas être délivrés dans plus de 30 % du volume de l'organe

La dose « max » ne doit pas être délivrée sur plus de 2% de l'organe à risque à l'exception de la moëlle où cette contrainte est absolue.

Priorités entre les contraintes :

Organes en série (moëlle, grêle, rectum ...) : respecter en priorité les contraintes aux fortes doses
Organes en parallèle (foie, poumon, rein ...) : respecter en priorité les contraintes aux doses faibles et moyennes

Sauf indication contraire : privilégier la couverture du PTV puis les contraintes aux OAR, puis la réduction de nombre d'UM

« Ces niveaux de dose peuvent éventuellement être dépassés sous réserve d'une justification liée au contrôle local et à la survie du patient, après information et accord de celui-ci.
Ces dépassements sont notamment possibles lorsqu'ils concernent des organes à risque pour lesquels les lésions radiques n'ont pas de conséquences vitales. »
Consensus 2007 – SFRO - Guide des procédures en radiothérapie externe

Références

IJROBP vol 73 n3 supplément spécial 2010
Consensus 2007 – SFRO – Guide des procédures en radiothérapie externe
Timmerman ; Seminars in Radiation Oncology 2008;18;4:215-222
Gimm ; J App Clin Med Phys 2011

Milano ; Seminars in Radiation Oncology 2007 ; 17;131-140
Emami ; Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:109-122, 1991
Cancer Radiothérapie 14 ; 2010 (tout le numéro)

contact : x-mirabel@o-lambret.fr

Document édité le 21/10/2011

Validation en réunion de département le 17 octobre 2011

Annexe 7 : facteurs pronostiques de toxicité cutanée aiguë de grade ≥ 2

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Age	1,01 (0,99-1,03)	0,35		
IMC				
Continu	1,06 (1,02-1,11)	0,08	1,02 (0,96-1,09)	0,56
≥ 30	1,78 (0,98-3,22)	0,16		
Taille du bonnet $\geq C$	1,24 (0,75-2,07)	0,40		
Poitrine volumineuse	1,20 (0,54-2,67)	0,36		
Tabagisme	1,92 (1,13-3,26)	0,015	2,10 (1,14-3,87)	0,017
Diabète	0,85 (0,41-1,78)	0,67		
Chimiothérapie	0,56 (0,33-0,95)	0,030	0,52 (0,27-0,98)	0,044
Aspect esthétique avant irradiation moyen				
Boost	1,16 (0,71-1,90)	0,55		
Mastectomie partielle	1,29 (0,79-2,11)	0,30		
Dosimétrie				
Volume CTV	1,001 (1-1,001)	0,003	NA	
V95% CTV	1,007 (1,0-1,01)	0,025	1,01 (0,99-1,01)	0,11
Volume PTV	1,001 (1-1,001)	0,005	NA	
V95% PTV	1,005 (0,9-1,01)	0,059	NA	
Volume cutané	1,01 (1,0-1,01)	0,036	1,006 (0,9-1,01)	0,15
Volume peau sus-clav	0,9 (0,9-1,0001)	0,55	0,99 (0,9-1,02)	0,57
D95% peau sus-clav	1,02 (0,99-1,01)	0,051	NA	
D98% peau sus-clav	1,03 (1,0-1,05)	0,002	1,03 (1,0-1,06)	0,045

OR : Odds ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p : valeur de p ; IMC : indice de masse corporelle (Kg/m^2) ; poitrine volumineuse : $>85\text{C}/>90\text{C}/>95\text{B}$; NA : non applicable : pour certains paramètres dosimétriques, les données étant fortement liées entre elles, l'analyse multivariée n'a pas été effectuée ; CTV : Clinical Target Volume ; PTV : Planned Target Volume ; Vx% : volume recevant x% de la dose prescrite (en cc) ; Dx% : dose délivrée dans x% du volume(en Grays) ; sus-clav : sus claviculaire

Annexe 8 : facteurs pronostiques de toxicité cutanée tardive de grade ≥ 1

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	SHR (IC95%)	p	SHR (IC95%)	p
Age	0,99 (0,98-1,01)	0,54		
IMC				
Continu	1,02 (0,99-1,05)	0,22		
≥ 30	1,61 (1,05-2,46)	0,029		
Taille du bonnet $\geq C$	1,84 (1,13-2,98)	0,013	1,97 (1,13-3,45)	0,018
Poitrine volumineuse	1,74 (0,78-3,88)	0,36		
Tabagisme	1,43 (0,91-2,23)	0,12		
Diabète	0,60 (0,31-1,17)	0,14		
Chimiothérapie	0,92 (0,58-1,46)	0,74		
Aspect esthétique avant irradiation moyen				
Boost	0,93 (0,60-1,41)	0,72		
Mastectomie partielle	1,01 (0,66-1,56)	0,95		
Dosimétrie				
D95% PTV	0,99 (0,98-0,99)	0,045	1,04 (0,78-1,38)	0,80
D95% PTV CMI	0,97 (0,96-0,99)	0,002	NA	
D98% PTV CMI	0,98 (0,96-0,99)	0,002	0,98 (0,94-1,03)	0,51
D98% CTV sous-clav	0,98 (0,96-0,99)	0,049	0,99 (0,68-1,44)	0,94
D95% PTV sous-clav	0,98 (0,95-1,0)	0,060	NA	
D98% PTV sous-clav	0,98 (0,95-1,0)	0,060	0,88 (0,66-1,17)	0,37
D95% PTV sus-clav	0,98 (0,96-1,0)	0,068	1,07 (0,75-1,51)	0,73
D _{mean} cutanée	1,17 (1,01-1,35)	0,037	NA	
D50% cutanée	1,24 (1,02-1,50)	0,029	NA	
D95% cutanée	1,04 (1,01-1,07)	0,019	NA	
D98% cutanée	1,03 (1,01-1,06)	0,005	1,03 (1,01-1,06)	0,015
D50 % peau sus-clav	0,98 (0,96-1,0)	0,074	0,99 (0,96-1,02)	0,51

Annexe 9. Scores initiaux moyens et évolution des scores de qualité de vie chez les patientes ayant reçu ou non une chimiothérapie

Items des scores de qualité de vie	Score initial moyen (écart-type)				Modèle mixte pour mesures répétées Variation de score				
	Pas de CT		CT		P	Pas de CT antérieure		CT antérieure	
	Antérieure (N=79)		antérieure (N=209)			Coefficient (IC95%) relatif au temps	p	Coefficient (IC95%) relatif au temps	p
Statut de santé global (N=250)	72.9	(17.1)	62.7	(18.8)	<0.001	0.061 (-0.121 ; 0.242)	0.51	0.360 (0.225 ; 0.494)	<0.001
Echelles fonctionnelles									
Activité physique (N=252)	88.6	(12.9)	80.6	(15.6)	<0.001	-0.131 (-0.245 ; -0.017)	0.025	0.214 (0.130 ; 0.299)	<0.001
Activité personnelle (N=252)	86.4	(20.6)	70.3	(27.2)	<0.001	-0.054 (-0.297 ; 0.189)	0.66	0.577 (0.405 ; 0.747)	<0.001
Activité émotionnelle (N=249)	73.9	(22.8)	71.5	(23.8)	0.47	0.104 (-0.097 ; 0.306)	0.31	0.140 (-0.006 ; 0.286)	0.060
Activité cognitive (N=250)	88.0	(20.2)	80.8	(21.8)	0.015	-0.135 (-0.316 ; 0.047)	0.15	0.031 (-0.105 ; 0.168)	0.65
Activité sociale (N=247)	90.4	(20.6)	70.4	(28.0)	<0.001	0.231 (0.026 ; 0.436)	0.027	0.669 (0.503 ; 0.835)	<0.001
Image du corps (N=247)	81.8	(27.8)	54.4	(33.7)	<0.001	0.234 (0.050 ; 0.417)	0.013	0.831 (0.661 ; 1.002)	<0.001
Activité sexuelle (N=232)	19.2	(25.5)	19.5	(22.4)	0.92	0.298 (0.078 ; 0.518)	0.008	0.196 (0.060 ; 0.332)	0.005
Plaisir sexuel (N=88)	59.7	(21.9)	55.7	(24.5)	0.47	-0.381 (-0.811 ; 0.049)	0.082	0.151 (-0.136 ; 0.439)	0.30
Perspectives d'avenir (N=245)	53.1	(32.6)	41.0	(31.7)	0.009	0.629 (0.327 ; 0.930)	<0.001	0.927 (0.723 ; 1.131)	<0.001
Echelles symptomatiques									
Fatigue (N=250)	24.9	(21.2)	44.9	(27.1)	<0.001	0.008 (-0.213 ; 0.228)	0.94	-0.602 (-0.760 ; -0.443)	<0.001
Nausées, vomissement (N=252)	1.8	(7.5)	10.6	(20.9)	<0.001	-0.005 (-0.129 ; 0.120)	0.94	-0.239 (-0.358 ; -0.119)	<0.001
Douleur (N=252)	22.2	(22.5)	29.9	(27.4)	0.032	-0.138 (-0.389 ; 0.113)	0.28	-0.211 (-0.383 ; -0.040)	0.016
Dyspnée (N=248)	12.3	(20.4)	23.8	(27.4)	0.001	0.052 (-0.189 ; 0.294)	0.67	-0.250 (-0.434 ; -0.066)	0.008
Insomnie (N=251)	32.9	(30.5)	37.1	(30.7)	0.32	0.342 (0.021 ; 0.666)	0.037	-0.130 (-0.348 ; 0.087)	0.24
Anorexie (N=251)	4.5	(15.9)	18.3	(28.9)	<0.001	0.022 (-0.188 ; 0.232)	0.84	-0.441 (-0.605 ; -0.278)	<0.001
Constipation (N=249)	14.2	(22.0)	15.5	(26.3)	0.71	0.048 (-0.164 ; 0.260)	0.66	-0.047 (-0.207 ; 0.113)	0.57
Diarrhée (N=249)	6.7	(18.2)	15.3	(25.0)	0.007	0.030 (-0.186 ; 0.246)	0.78	-0.239 (-0.406 ; -0.072)	0.005
Difficultés financières (N=244)	6.8	(15.7)	15.6	(27.8)	0.012	0.045 (-0.109 ; 0.198)	0.57	-0.287 (-0.437 ; -0.138)	<0.001
Effets secondaires du traitement systémique (N=248)	10.4	(9.6)	39.9	(22.2)	<0.001	0.167 (0.050 ; 0.284)	0.005	-0.767 (-0.904 ; -0.629)	<0.001
Symptômes au niveau du sein (N=247)	20.2	(17.7)	16.5	(16.7)	0.13	-0.421 (-0.602 ; -0.240)	<0.001	-0.191 (-0.323 ; -0.059)	0.005
Symptômes au niveau du bras (N=248)	21.2	(17.7)	22.6	(22.4)	0.58	-0.016 (-0.214 ; 0.180)	0.87	0.029 (-0.127 ; 0.185)	0.72
Gêne liée à la perte de cheveux (N=127)*	23.3	(27.4)	64.4	(33.8)	-	-	-	-0.938 (-1.322 ; -0.553)	<0.001

P : valeur de p ; CT : chimiothérapie ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; * : comparaison non effectuée car faible effectif de patientes ayant répondu à cette question dans la population de patientes non traitées par chimiothérapie (non concerné)

L'évolution du score au cours du temps était analysée par modèle mixte pour mesure répétées, reliant la variation du score par rapport à l'inclusion avec ajustement sur le score à l'inclusion. Le coefficient du modèle traduisait l'augmentation ou la diminution du nombre de points du score par unité de temps en mois (exemple : un coefficient de +0,5 traduisait une augmentation de 0,5 points par mois, soit 12 points

AUTEUR : Nom : BATAILLE

Prénom : Benoît

Date de Soutenance : 01^{er} juillet 2019

Titre de la Thèse :

Radiothérapie adjuvante du cancer du sein par tomothérapie avec boost intégré, évaluation prospective de la toxicité et de la qualité de vie

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Oncologie

DES + spécialité : *Oncologie Radiothérapie*

Mots-clés : cancer du sein, radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, tomothérapie, qualité de vie

Contexte : La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par tomothérapie est attrayante du point de vue dosimétrique pour l'irradiation mammaire adjuvante. L'objectif de cette étude est d'évaluer les toxicités aiguës et tardives ainsi que la qualité de vie des patientes traitées par cette technique.

Méthode : Il s'agissait d'une étude de soins courants, prospective, bicentrique, incluant les patientes traitées par tomothérapie avec boost intégré ou irradiation ganglionnaire pour un cancer du sein en situation adjuvante. L'irradiation délivrait 50Gy en 25 fractions de 2 Gy au niveau du sein ou de la paroi, et des aires ganglionnaires, avec boost concomitant à la dose de 60 Gy (fractions de 2,4Gy) au niveau du lit opératoire.

Résultats : 288 patientes ont été incluses, dont 226 (78,3%) ont reçu une irradiation des aires ganglionnaires. 278 patientes (96,5%) ont présenté une épithélite aiguë, dont 172 (59,7%) de grade 1, 102 (35,4%) de grade 2, et 4 (1,4%) de grade 3. 18 patientes (6,3%) ont présenté une œsophagite aiguë de grade 2. 152 patientes (53,1%) ont développé une toxicité cutanée chronique, dont 95,3% étaient de grade 1. Une fibrose au niveau mammaire ou pariétale a été retrouvée chez 113 patientes (39,2%). En analyse multivariée, le tabagisme, la D98% de la peau sus-claviculaire et l'absence de chimiothérapie étaient associés à la toxicité cutanée de grade ≥ 2 . L'aspect cosmétique du sein à un an a été jugé « bon ou excellent » dans 86,7% des cas selon le médecin et 84,6% selon les patientes. La qualité de vie des patientes s'est améliorée au cours du temps, notamment chez les patientes traitées par chimiothérapie. En termes d'efficacité, la survie globale et la survie sans récurrence à 2 ans étaient respectivement de 97,8% (IC 95% : 94,1 - 99,2%), et 93,4 % (IC95% : 89,2 - 96,0%).

Conclusion : L'irradiation par tomothérapie présente une toxicité acceptable, cependant un suivi plus long est nécessaire pour évaluer l'impact des faibles doses

Composition du Jury :

Président : Pr Lartigau

Assesseurs : Pr Penel, Pr Collinet, Dr Carlier

Dr Pasquier, **directeur de thèse**