



**HAL**  
open science

# Évaluation à long terme de l'efficacité et la tolérance de la technique d'irradiation des cancers du sein en decubitus lateral isocentrique à l'Institut Curie

Estelle Bronsart

► **To cite this version:**

Estelle Bronsart. Évaluation à long terme de l'efficacité et la tolérance de la technique d'irradiation des cancers du sein en decubitus lateral isocentrique à l'Institut Curie. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01439292

**HAL Id: dumas-01439292**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01439292>**

Submitted on 18 Jan 2017

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

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

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNES  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNÉE 2016

n° 2016-130

**EVALUATION A LONG TERME DE L'EFFICACITE ET LA  
TOLERANCE DE LA TECHNIQUE D'IRRADIATION DES  
CANCERS DU SEIN EN DECUBITUS LATERAL  
ISOCENTRIQUE A L'INSTITUT CURIE**

Thèse pour le doctorat en médecine (diplôme d'état)  
présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2016 par  
**BRONSART ESTELLE**

**PRÉSIDENT DU JURY**

Monsieur le Professeur Claude KRZISCH,  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, (Cancérologie, radiothérapie)  
Oncopôle, CHU AMIENS

**JUGES**

Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY,  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Cardiologie),  
Chef du service de Cardiologie, Chef du pôle « Cœur-Thorax-Vaisseaux »

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT,  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,  
Chef du service d'Oncologie médicale

Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT,  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,  
(Gynécologie obstétrique)

Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE,  
Praticien Hospitalier Service d'Oncologie-Radiothérapie

Madame le Docteur Céline BIHAN,  
Praticien Hospitalier Service d'Oncologie Médicale

**DIRECTEUR**

Madame le Docteur Youlia KIROVA,  
Praticien Hospitalier, département de radiothérapie, INSTITUT CURIE

# 1. Remerciements

---

Mes premiers remerciements sont tout naturellement adressés au Docteur Youlia Kirova pour avoir dirigé ce travail et m'avoir fait l'honneur de me proposer ce sujet, mais aussi pour son expertise, son soutien et sa disponibilité. J'espère que l'avenir nous permettra d'unir une nouvelle fois nos compétences.

Je remercie le Professeur Krzisch d'avoir accepté la présidence de cette thèse et pour lequel je souhaite exprimer mon admiration tant pour ses compétences que pour ses connaissances en radiothérapie.

Je remercie l'ensemble des membres de mon jury d'avoir accepté d'examiner cette thèse. Merci aux Docteurs Tribouilloy, Sergent, Coutte, Bihan pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

Je remercie particulièrement le Professeur Chauffert de m'avoir accueilli au sein de son service et de m'avoir apporté l'enseignement de qualité qu'il a su y prodiguer. J'estime grandement l'étendue de vos connaissances, votre jugement critique, votre soutien et votre disponibilité et j'espère que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance qu'il me donne l'occasion de vous témoigner.

Je remercie le département de radiothérapie de l'Institut Curie de m'avoir accueillie pendant un semestre et où j'ai eu la chance de pouvoir bénéficier d'un enseignement de grande qualité dans une ambiance de convivialité. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Je remercie l'ensemble de ceux qui m'ont entouré pendant toute la durée de mon internat et plus particulièrement les équipes médicales et paramédicales de services de radiothérapie et d'oncologie médicale avec lesquelles j'ai eu un réel plaisir à travailler. Je remercie notamment les docteurs Coutte et Marque pour la radiothérapie et les docteurs Bihan et Boone pour l'oncologie médicale.

Je remercie également les internes rencontrés tout au long de cet internat et qui ont grandement participé à mon épanouissement. Merci à Amandine, Julie, Justine, Ruxandra, Julien, Jessica, Anna de m'avoir tant apporté et ce bien au-delà des murs du CHU, j'espère que l'avenir m'offrira encore pleins de bons moments à vos côtés.

Merci aussi à mes cointernes de radiothérapie : Ilan, Farid, Vivien, Amer, Arnaud, Clémence, Laura et les petits nouveaux. Merci à mes cointernes oncologues médicaux : Emma, Aline (les deux), Mony, Aurélie, Diana et les autres. Mais aussi aux hématologues : Déborah, Caroline, Alexis et ceux que j'oublie. Merci à mes cointernes parisiens : Laura, Marine, Arthur, Manu et Marc ainsi qu'à mes chefs parisiens : Samar, Ilan et Emmanuel.

Je ne pourrai manquer de remercier et de témoigner ma reconnaissance à mes amis de longues dates sans qui ma vie ne serait pas la même : Charlotte, Clémence pour tout ce qu'elles m'apportent au quotidien Perrine et Chacha que j'aimerais voir plus souvent mais avec qui j'ai tant partagé, Julien, Karine pour son aide si précieuse dans la rédaction de mes travaux, Marion, Raphaëlle, Dylan, Chloé, Antoine, Soso, Thibaut, Joséphine, Léa, Simon, Aurélien....

Je remercie mes parents à qui je dois tout. Merci pour votre présence, votre soutien et tout ce que vous m'apportez depuis toujours.

Je remercie toute ma famille et notamment Agathe et Arthur.

Un immense merci à Charles qui est à mes côtés chaque jour. Merci d'avoir partagé cette épreuve avec moi, merci pour ta présence, ton aide, tes relectures et tes précieux conseils. Merci de me soutenir et de m'encourager sans cesse. Merci pour l'amour que tu me donnes au quotidien et qui me permet d'avancer. C'est à travers notre bonheur que je trouve ma force et mes capacités.

Une pensée pour le petit être qui m'aura accompagné pendant tout ce travail et qui verra le jour très prochainement. Merci pour la grandeur que tu m'apportes et j'espère que tu seras fier de ta maman.

## 2. Liste des abréviations

---

AC : doxorubicine, cyclophosphamide  
APBI : accelerated partial breast irradiation  
BRCA 1 et 2 : Breast cancer gène 1 et 2  
CCIS : carcinome canalaire in situ  
CMI : chaîne mammaire interne  
CTV : clinical tumor volume  
DLI : décubitus latéral isocentrique  
Dmoy : dose moyenne  
EORTC : european organization treatment of cancer  
FEC : 5-fluorouracil, epirubicine, cyclophosphamide  
Gy : gray  
INCA : Institut National du CAncer  
IMC : indice de masse corporelle  
mV : mégavolt  
PALB2 : partner and localizer of BRAC2  
PTEN : phosphatase and tensin homolog  
PTV : planning target volume  
RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité  
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire  
RTOG : radiation therapy oncology group  
SBR : Scarff Bloom and Richardson  
TC : docétaxel et cyclophosphamide

### 3. Liste des tableaux et figures

---

#### Figures :

- Figure 1 : schéma représentant un lobule (CHU Montpellier)
- Figure 2 : schéma représentant un acinus (CHU Montpellier)
- Figure 3 : coupe scannographique de la répartition de dose selon le traitement dit "classique"
- Figure 4 : installation d'une patiente en vue d'un traitement dit "classique"
- Figure 5 : schéma d'irradiation en DLI (Institut Curie)
- Figure 6 : installation d'une patiente en vue d'un traitement en DLI (Institut Curie)
- Figure 7 : installation d'une patiente lors de la simulation virtuelle en DLI (Institut Curie)
- Figure 8 : photos d'une radioépidermite de grade 1 en traitement dit "classique" (CHU Amiens)
- Figure 9 : photo de téléangiectasies de grade 1 (CHU Nantes)
- Figure 10 : aspect scannographique de fibrose pulmonaire après radiothérapie mammaire dite "classique"
- Figure 11 : simulation virtuelle de traitement en DLI
- Figure 12 : survie globale
- Figure 13 : survie sans rechute
- Figure 14 : survie sans rechute selon l'âge
- Figure 15 : survie sans rechute selon le fractionnement
- Figure 16 : intervalle libre sans métastase

#### Tableaux :

- Tableau 1 : classification TNM des cancers du sein 7ème édition 2010
- Tableau 2 : caractéristiques cliniques de la population de l'étude
- Tableau 3 : caractéristiques morphologiques de la population de l'étude
- Tableau 4 : caractéristiques tumorales de la population de l'étude
- Tableau 5 : prise en charge thérapeutique
- Tableau 6 : radiothérapie reçue
- Tableau 7 : étude dosimétrique selon les différents fractionnements
- Tableau 8 : résultats de la première évaluation esthétique
- Tableau 9 : résultats esthétiques de la première évaluation selon le fractionnement et la dose de radiothérapie
- Tableau 10 : résultats esthétiques selon la taille de bonnet
- Tableau 11 : résultats esthétiques selon la réalisation ou non d'une chimiothérapie adjuvante
- Tableau 12 : résultats esthétiques selon la réalisation ou non d'une hormonothérapie adjuvante
- Tableau 13 : toxicités constatées lors de la première consultation
- Tableau 14 : toxicités constatées lors de la fin de la radiothérapie
- Tableau 15 : radiodermite selon le fractionnement et la dose de la 1ère toxicité retrouvée
- Tableau 16 : déformation selon le fractionnement et la dose de la 1ère toxicité retrouvée
- Tableau 17 : Radiodermite selon la taille de bonnet de soutien gorge
- Tableau 18 : Déformation selon la taille de bonnet de soutien gorge
- Tableau 19 : Fibrose selon la taille de bonnet
- Tableau 20 : récurrence
- Tableau 21 : métastases survenues pendant le suivi

## 4. Table des matières

---

<b>1. Remerciements</b>	<b>2</b>
<b>2. Liste des abréviations</b>	<b>4</b>
<b>3. Liste des tableaux et figures</b>	<b>5</b>
<b>4. Table des matières</b>	<b>6</b>
<b>5. Introduction</b>	<b>8</b>
<b>5.1. Cancer du sein</b>	<b>8</b>
5.1.1. Données épidémiologiques	8
5.1.2. Données anatomopathologiques	8
5.1.3. Classification TNM	9
5.1.4. Prise en charge thérapeutique des cancers du sein localisé	10
5.1.4.1. Chirurgie conservatrice ou tumorectomie	10
5.1.4.2. Chimiothérapie des cancers du sein localisés	11
5.1.4.3. Hormonothérapie	11
<b>5.2. Radiothérapie des cancers du sein localisé</b>	<b>11</b>
5.2.1. Radiothérapie standard	11
5.2.2. Decubitus Lateral Isocentrique (DLI)	13
5.2.3. Schémas d'hypo fractionnement	15
<b>5.3. Toxicités liées à la radiothérapie mammaire</b>	<b>16</b>
5.3.1. Toxicités aiguës	16
5.3.1.1. Toxicités cutanées	16
5.3.1.2. Toxicité pulmonaire	17
5.3.1.3. Autres toxicités	17
5.3.2. Toxicités tardives	17
5.3.2.1. Toxicités cutanées	17
5.3.2.2. Toxicité cardiaque	17
5.3.2.3. Toxicité pulmonaire	19
5.3.2.4. Cancers radio-induits	20
<b>5.4. Objectifs de mon travail</b>	<b>20</b>
<b>6. Matériel et méthode</b>	<b>21</b>
<b>6.1. Population de l'étude</b>	<b>21</b>
<b>6.2. Spécificité de l'irradiation selon la technique DLI</b>	<b>21</b>
6.2.1. Contention et acquisition des images	21
6.2.2. Délimitation des volumes et simulation virtuelle	21
<b>6.3. Etude dosimétrique</b>	<b>22</b>
<b>6.4. Choix des paramètres évalués</b>	<b>22</b>
<b>6.5. Analyse statistique</b>	<b>23</b>
<b>7. Résultats</b>	<b>24</b>
<b>7.1. Descriptif de la population</b>	<b>24</b>
7.1.1. Caractéristiques cliniques	24
7.1.2. Caractéristiques tumorales	24
7.1.3. Prise en charge thérapeutique	26
<b>7.2. Résultats dosimétriques</b>	<b>27</b>
<b>7.3. Résultats esthétiques</b>	<b>28</b>
7.3.1. Résultats esthétiques à la première évaluation	28
7.3.2. Résultats esthétiques selon le fractionnement et la dose de radiothérapie en analyse univariée	28
7.3.3. Résultats esthétiques selon la taille de bonnet en analyse univariée	29

7.3.4.	Résultats esthétiques selon la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante ou non en analyse univariée .....	30
7.3.5.	Résultats esthétiques selon la réalisation d'une hormonothérapie adjuvante ou non en analyse univariée .....	30
<b>7.4.</b>	<b>Résultats sur la toxicité.....</b>	<b>31</b>
7.4.1.	Toxicités constatées lors de la première consultation .....	31
7.4.2.	Toxicités constatées lors de la consultation de fin de radiothérapie.....	33
7.4.3.	Toxicités selon le fractionnement en analyse univariée.....	35
7.4.3.1.	Radiodermite.....	35
7.4.3.2.	Déformation.....	35
7.4.4.	Toxicité selon la taille de bonnet en analyse univariée.....	36
7.4.4.1.	Radiodermite.....	36
7.4.4.2.	Déformation.....	36
7.4.4.3.	Fibrose.....	37
<b>7.5.</b>	<b>Survie et suivi.....</b>	<b>38</b>
7.5.1.	Survie globale .....	38
7.5.2.	Survie sans rechute.....	38
7.5.3.	Survie sans rechute selon l'âge.....	39
7.5.4.	Survie sans rechute selon le fractionnement.....	40
7.5.5.	Intervalle libre sans métastase .....	40
7.5.6.	Récidives.....	41
7.5.7.	Métastases survenues pendant le suivi.....	43
<b>8.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>45</b>
8.1.	Doses moyennes aux organes à risques en DLI .....	45
8.2.	Résultat esthétique en DLI.....	46
8.3.	Toxicités en DLI .....	47
8.4.	Données de survie.....	48
<b>9.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>49</b>
<b>10.</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>50</b>



# 5. Introduction

## 5.1. Cancer du sein

### 5.1.1. Données épidémiologiques

Le cancer du sein est le cancer de la femme le plus fréquent. Chaque année, plus d'un million de nouveaux cas sont diagnostiqués à travers le monde. En 2002, le cancer du sein représentait la 1ère cause de mortalité chez les femmes. Selon l'INCA l'incidence du cancer du sein invasif est en augmentation constante de 1 à 3% par an depuis une trentaine d'années et ce pour toutes les classes d'âge, en 2012 on observait 48763 nouveaux cas de cancers du sein avec un taux de mortalité de 15.7 pour 100000 femmes.

C'est ainsi qu'en France le dépistage organisé a été mis en place depuis 2004 et grâce à lui, la mortalité par cancer du sein a diminué. En effet, même si son rôle dans l'augmentation de l'incidence des cancers du sein en France est toujours discuté (1), il semble incontestable qu'il permet un diagnostic efficace et précoce des lésions mammaires (2) (3).

De plus de nombreux progrès en génétique et en biologie moléculaire ont également modifié et amélioré la prise en charge des cancers du sein. En effet 6 à 10% des cancers du sein sont de forme familiale et parmi eux une mutation délétère peut être retrouvée dans 2% des cas. Les mutations des gènes BRCA 1 et 2 ainsi que P53, PTEN, STK11, PALPB2 sont recherchées après une enquête génétique dans les formes familiales de cancer du sein. Chez les femmes porteuses de mutations les recommandations de l'INCA suggèrent une surveillance renforcée et des gestes de prévention peuvent être proposés.

### 5.1.2. Données anatomopathologiques

La glande mammaire est constituée de plusieurs lobules, eux-mêmes constitués de canaux galactophores et d'acini. (Figure 1). L'épithélium mammaire qui les compose est formé d'une membrane basale, de cellules épithéliales, de cellules myoépithéliales et d'un tissu conjonctif comportant des fibroblastes, des capillaires et du tissu palléal. (Figure 2)

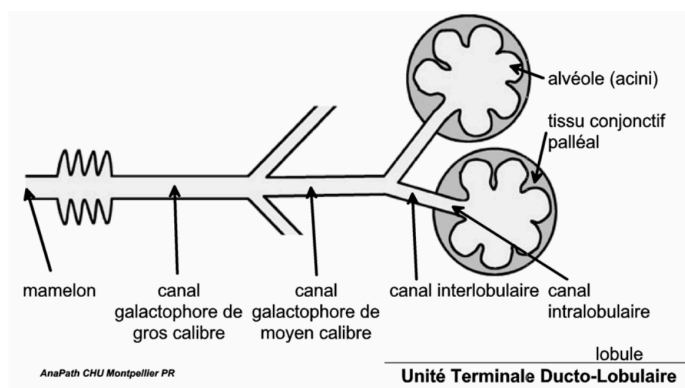


Figure 1. Schéma représentant un lobule (Service anatomopathologie du CHU de Montpellier)

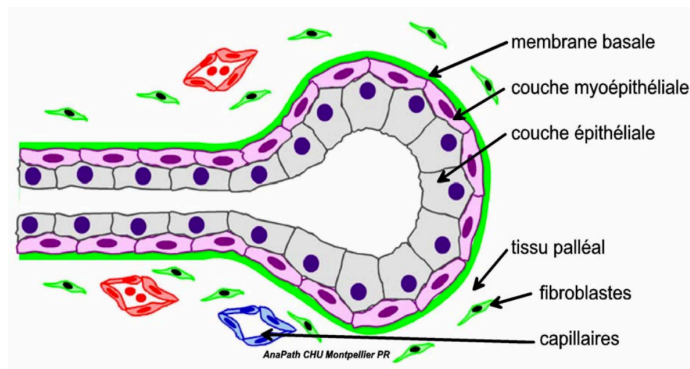


Figure 2. Schéma représentant un acinus (service anatomopathologie CHU Montpellier)

L'examen anatomopathologique définitif est réalisé à partir de la pièce opératoire voire de la biopsie s'il n'y a pas d'indication de chirurgie. On observe plusieurs types de lésions malignes correspondant à différents types histologiques aux caractéristiques propres et dont la prise en charge thérapeutique peut-être différente (4) (5).

Les carcinomes sont les plus fréquents puisqu'ils représentent 90% des cancers du sein. On distingue les carcinomes in situ, qui se développent dans les galactophores et/ou les acini sans franchissement de la lame basale. Ils peuvent être de deux types : les carcinomes canauxiaux in situ, dont l'aspect macroscopique est aspécifique et souvent mal délimité et l'aspect microscopique montre une prolifération intra-galactophorique de bas grade, de haut grade ou de grade intermédiaire ; et les carcinomes lobulaires in situ dont l'aspect macroscopique est souvent multifocal et l'aspect microscopique montre une prolifération dans les acinis et les petits canaux. Pour les carcinomes in situ, la présence de micro-invasion ou de zone de nécrose doivent être précisées. Lorsque la membrane basale est franchie, on parle de carcinome infiltrant dont on observe également deux types : les carcinomes canauxiaux infiltrants (les plus fréquents) et les carcinomes lobulaires infiltrants.

L'examen anatomopathologique permet également de définir certains facteurs pronostiques essentiels à la décision thérapeutique : le grade histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) (6) utilisé pour les carcinomes infiltrants (réactualisé par Elston-Ellis) (7) qui dépend du degré de différenciation, de l'activité mitotique et du pléomorphisme nucléaire. Mais aussi, le statut ganglionnaire et la taille tumorale, la présence d'embolies vasculaires, la détermination du KI67, la qualité des marges chirurgicales notamment si elles sont saines ou non, la distance minimale des marges et leur topographie mais aussi le statut des récepteurs hormonaux et HER2 sont des éléments primordiaux à la décision thérapeutique (8)(9)(10).

### 5.1.3. Classification TNM

La classification TNM des cancers du sein est obtenue après réalisation des examens complémentaires et utile pour compléter le diagnostique. En effet, la prise en charge thérapeutique dépend beaucoup du stade TNM de la tumeur. Sa dernière actualisation date de 2010, elle représente la 7ème édition (classification UICC TNM des tumeurs malignes) et elle est utilisée très régulièrement lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Tableau 1. Classification TNM des cancers du sein 7ème édition 2010

TNM	Stade	Localisation
<b>T</b>	is	In situ
	1	≤ 2cm (a ≤ 0,5cm / b : 0,5 à 1cm / c : 1 à 2cm)
	2	2-5cm
	3	> 5cm
	4	extension direct a : paroi thoracique sauf m.pectoral b : peau = œdème, peau d'orange, ulcération, nodules perméation c : T4a + T4b d : Tumeur inflammatoire
<b>N</b>	0	Pas d'envahissement ganglionnaire
	1	ADP axillaires homolatérales mobiles
	2	ADP axillaires homolatérales fixes a : ADP axillaires homolatérales fixes b : ADP mammaires internes homolatérales sans ADP axillaires cliniques
	3	ADP mammaires internes ou sous-claviculaires + ADP axillaires ou sus-claviculaires cliniques a : ADP sous-claviculaires + axillaires homolatérales b : ADP mammaires internes + axillaires homolatérales c : ADP sus-claviculaires
<b>M</b>	0	Pas de métastase
	1	Métastase (ADP sus-claviculaires incluses)

#### 5.1.4. Prise en charge thérapeutique des cancers du sein localisé

##### 5.1.4.1. Chirurgie conservatrice ou tumorectomie

Selon les recommandations de l'INCA, une chirurgie conservatrice est proposée chaque fois que la situation le permet ce qui dépend de la tumeur elle même et de ses caractéristiques histologiques, mais aussi du volume mammaire et du choix de la patiente. Lorsqu'elle est indiquée, la chirurgie conservatrice comporte l'exérèse de la tumeur dans sa totalité avec des berges saines sur le plan macroscopique. Elle doit permettre un contrôle local satisfaisant pour un résultat esthétique acceptable(11). Il existe plusieurs techniques chirurgicales qui ne seront pas détaillées ici. Elle comporte également une chirurgie axillaire. Le ganglion sentinelle est la technique de référence pour les cancers unifocaux T1 ou T2 N0 sans atteinte ganglionnaire clinique. (12)La technique du ganglion sentinelle nécessite une technique précise et doit être réalisée par des chirurgiens mais aussi des anatomopathologistes et des médecins nucléaires entraînés. Pour les grosses tumeurs (>T2) ou en cas d'envahissement axillaire clinique, le curage axillaire peut être proposé d'emblé sinon il est réalisé en cas de ganglion sentinelle positif avec présence de micrométastases (pN1mic) ou de macrométastases (pN1) voire de cellules tumorales isolées (pN0(I+)), (13) et doit comporter au moins 10 ganglions.

#### 5.1.4.2. Chimiothérapie des cancers du sein localisés

Depuis très longtemps l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein a été prouvé. En effet c'est en 1976 que parait la première étude montrant un bénéfice en survie globale de la chimiothérapie adjuvante (14) Depuis, de nombreux protocoles ont été étudiés et les recommandations actuelles sont les suivantes :

Dans les cancers du sein localisé, la chimiothérapie peut être indiquée selon certains critères : en cas de tumeurs exprimant Her2, en cas de tumeur triple négative ou en cas de facteur de risque de récurrence (histologiques ou cliniques) pour des tumeurs avec des récepteurs hormonaux positifs mais n'exprimant pas Her2.

Pour les tumeurs n'exprimant pas Her2, plusieurs schémas de chimiothérapie peuvent être proposés : 3 ou 4 FEC100+ 3ou 4 Docétaxel (15); 4 AC + 4 Docétaxel (16); 4AC+ 12 Paclitaxel hebdomadaire (17) 4 Docétaxel-Cyclophosphamide (TC) (18); 6 FEC 100 (19). Pour les tumeurs exprimant Her2 : 3 FEC 100+ 3 Docétaxel + Trastuzumab ; 4 AC+ 12 Paclitaxel + Trastuzumab ; 6 Carboplatine-Docétaxel + Trastuzumab (20); TC +Trastuzumab (21). En cas de tumeur exprimant Her2, le Trastuzumab doit être poursuivi pendant un an. En cas de traitement par Anthracycline et/ou Trastuzumab, une évaluation cardiaque doit être effectuée avant de débuter la chimiothérapie. En effet une fonction ventriculaire normale est essentielle pour traiter un patient par Trastuzumab, cette évaluation doit ensuite être effectuée tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement. (22) Une baisse de la fonction ventriculaire peut amener le médecin à interrompre le traitement. (23)

L'histoire de la chimiothérapie adjuvante continue, de nouveaux protocoles et de nouvelles molécules sont étudiés. La chimiothérapie adjuvante s'inscrit dans un ensemble de traitement adjuvant comprenant également l'hormonothérapie et la radiothérapie.

#### 5.1.4.3. Hormonothérapie

L'hormonothérapie est prescrite si un des deux récepteurs hormonaux (estrogène ou progestérone) est positif et pour une durée de cinq ans (24).

Il en existe plusieurs types : les anti-estrogènes comme le tamoxifène ou les anti-aromatases. Le rôle bénéfique du tamoxifène est indépendant du statut ganglionnaire, et ce en diminuant le risque de récurrence à cinq ans, en diminuant le risque de décès et en diminuant le risque de second cancer controlatérale (25) il est indiqué chez les femmes non-ménopausées. De même le rôle bénéfique des anti-aromatases a été montré dans plusieurs études randomisées (26-28) et il est recommandé de les utiliser en priorité chez les femmes ménopausées (29) .En cas d'utilisation d'anti-aromatase, une ostéodensitométrie et un bilan phosphocalcique sont nécessaires avant de débuter le traitement puis une fois par an. La suppression ovarienne peut également être parfois proposée, aux femmes jeunes en cas de contre-indication au tamoxifène (accident thromboembolique ou obésité morbide) ou en association au tamoxifène si l'âge de la patiente est inférieur à 35 ans (30)(31).

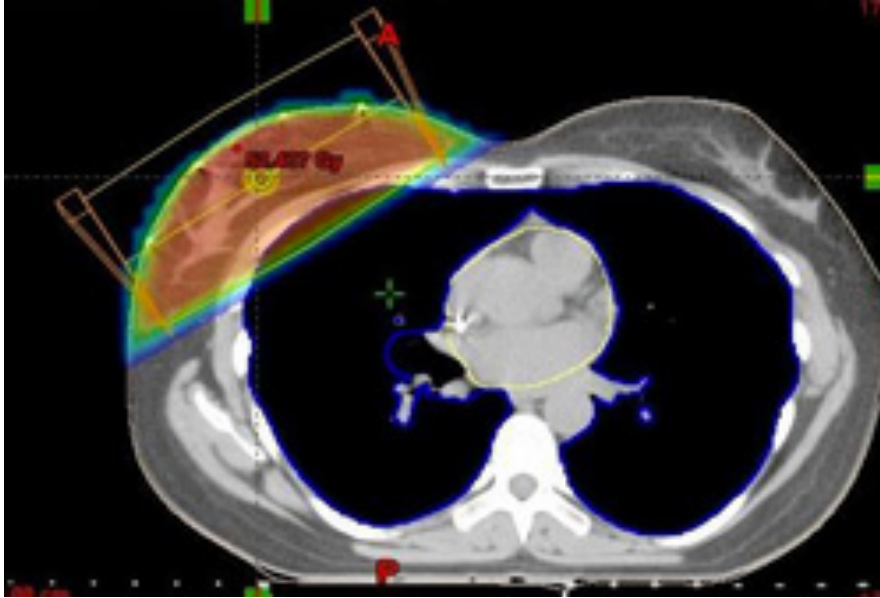
## 5.2. Radiothérapie des cancers du sein localisé

### 5.2.1. Radiothérapie standard

La radiothérapie a pour rôle principal de limiter la récurrence locale du cancer mais également d'améliorer la survie des patients, une réduction du risque de mortalité de 15% est observée à 15ans. Dans les formes à haut risque de récurrence son action locorégionale se traduit même par un bénéfice en survie à long terme (32-34). Ce rôle et son efficacité ont été démontrés grâce à de nombreuses études et ne sont aujourd'hui aucunement remis en cause (35). La radiothérapie est essentielle en cas de chirurgie conservatrice du sein et elle comprend l'ensemble de la glande mammaire. En effet après une chirurgie conservatrice elle permet une réduction très significative des rechutes locales à 10 ans qui passe ainsi de 20-25% à 8%. Elle doit être débutée

dans les 6 semaines qui suivent la chirurgie et en cas de chimiothérapie adjuvante, dans les 6 mois (environ 5 semaines après la dernière cure de chimiothérapie).

La technique de référence ou "classique" se déroule en décubitus dorsal, l'irradiation se fait par deux faisceaux opposés et tangentiels à la paroi thoracique (figures 3 et 4). Chaque faisceau est traité à chaque séance. La courbure de la paroi thoracique et l'étalement de la glande mammaire sur celui-ci entraîne l'irradiation d'un certain volume pulmonaire et cardiaque qui sont alors inclus dans le volume traité.



*Figure 3. Coupe scannographique de répartition de la dose selon un traitement dit "classique"*



*Figure 4. Installation d'une patiente en vue d'un traitement dit "classique"*

Actuellement la dose est de 50Gy en 25 fractions de 2 Gy. Cette dose représente la dose totale nécessaire pour le contrôle local de la maladie car le contrôle local dépend de cette dose (36). Une surimpression du lit tumoral à la dose de 15 à 25 Gy peut être proposé dans certains cas

(âge < 60 ans, Grade histologique III ou IV, présence d'embolies vasculaires, Ki élevé > 20%, marges chirurgicales positives). Il se fait grâce à plusieurs techniques : en radiothérapie externe grâce aux photons (champs "réduits") ou aux électrons (champ "direct") ou en curiethérapie (37)(38)(39). Le bénéfice du boost dans le contrôle local de la maladie a été prouvé par plusieurs essais randomisés. Dès 1997, dans une étude Lyonnaise (38), 1024 femmes ont été traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie externe du sein à la dose de 50Gy en 20 fractions. Parmi elles, certaines ont reçu une surimpression du lit tumoral à la dose de 10 Gy en électron et d'autres non. Le taux de récurrence à 5 ans est alors de 4,5% dans le groupe n'ayant pas reçu de boost contre 3,6% avec  $p=0.044$ . Une autre grande étude de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (40) plus récente, portant sur 5318 patientes traitées par tumorectomie en berges saines suivie d'une radiothérapie (50Gy en 25 fractions) puis soit elles recevaient une surimpression du lit tumoral de 16 Gy en 8 fractions soit pas de surimpression. Le taux de rechute locale était de 6,8% en absence de surimpression contre 4,3% en cas de surimpression avec  $p=0,0001$ . De plus, selon cette étude le bénéfice de la surimpression du lit tumoral est particulièrement net chez les femmes jeunes : pour les patientes de moins de 40 ans on passait de 20% à 9% de rechute local à 5ans avec l'irradiation du boost. D'autres études ont ensuite confirmé ces résultats (41,42).

En plus, de l'irradiation de la glande mammaire elle-même, une irradiation des aires ganglionnaires sus-claviculaire et mammaire interne peuvent être indiquées pour des cancers du sein localisé (43)(44)(45). Ainsi, en cas de tumeur située dans les quadrants internes de taille supérieure à 2cm ou en cas d'embolies vasculaires, de grade 3, d'âge inférieur à 40ans ou de tumeur triple négative, une irradiation des ces aires ganglionnaires peut être proposée. Cependant l'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI) est toujours controversée (46)(47). En effet seulement trois essais randomisés ont été conduits dans le but d'évaluer son efficacité et le gain en survie globale était faible alors que l'on attribue toujours une toxicité cardiaque importante liée à l'irradiation de la CMI bien que les techniques utilisées dans les essais qui l'ont analysé ne soient plus d'actualité. Ainsi l'utilité et la place de la radiothérapie dans la prise en charge thérapeutique des cancers du sein ne sont plus à démontrer, aujourd'hui l'objectif de tout radiothérapeute est d'améliorer sa technique et de proposer le meilleur traitement à son patient. De plus les limites de la technique dite "classique" sont à présent bien connues, en effet, la dose reçue par le poumon homolatéral et controlatéral mais aussi celle reçue par le cœur ou le sein controlatéral constituent des problématiques rencontrées quotidiennement par le radiothérapeute d'autant que les complications à longs termes sont clairement identifiées. Ces complications à longs termes semblent directement liées à l'anatomie du patient, en effet l'irradiation des poitrines volumineuses est toujours plus compliquée et pourvoyeuse de plus d'effets indésirables précoces, mais également de la dose délivrée, du fractionnement et de la technique d'irradiation. Plusieurs techniques ont été développées pour améliorer la distribution de la dose dans la glande mammaire, diminuer les toxicités aiguës et tardives ainsi qu'améliorer la reproductibilité de la technique et apparaissent comme de réelles alternatives. Ainsi l'irradiation en décubitus ventrale a été décrite par plusieurs équipes. En effet Grann a publié en 2000 une étude sur 66 patientes traitées en décubitus ventral si elles avaient des seins volumineux avec une ptose importante ou des antécédents de pathologies cardiovasculaires. La tolérance était très bonne avec seulement des toxicités précoces de grade I et II et des toxicités tardives uniquement d'ordre cosmétique (48-50). La technique développée depuis de nombreuses années à l'Institut Curie comporte une irradiation en décubitus latéral et est tout aussi bénéfique en termes de toxicité et de tolérance. (51)(52)(53).

### 5.2.2. Decubitus Latéral Isocentrique (DLI)

La technique du Decubitus Latéral Isocentrique (DLI) répond parfaitement à la problématique des effets secondaires cardiaques et pulmonaires de la radiothérapie. En effet, grâce à cette technique la dose reçue par le cœur et les poumons est minime.

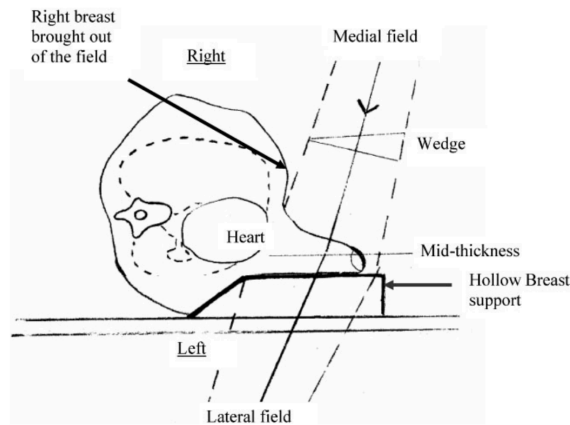


Figure 5 : schéma d'une irradiation en DLI

C'est dans les années 90 que cette technique a été décrite pour la première fois, puis par Vilcoq et Fourquet (51) avec du cobalt puis la technique s'est développée avec les photons. Les patientes sont traitées sur le côté du sein traité avec le bras homolatéral sous la tête et le bras controlatéral situé sur le support dorsal afin d'avoir un maximum de confort en assurant un minimum de mobilité. Le sein traité quant à lui, repose sur une cale en carbone dont l'effet "bolus" est considéré comme très faible et mesurant 6 ou 7 mm (Figure 5 et 6). Cette cale est formée d'une partie plate où repose le sein traité et d'une partie courbe qui épouse la forme convexe du thorax. L'alignement du patient est obtenu par la projection à la peau des lasers mobiles. Deux faisceaux isocentriques: interne et externe, inclinés de  $0^\circ$  à  $10^\circ$  par rapport à la verticale sont utilisés (Figure 7). Initialement c'est du cobalt qui était utilisé mais aujourd'hui la radiothérapie en DLI se fait grâce aux photons de 4 à 6 mV. Cette technique permet ainsi de "détacher" la glande mammaire de la paroi thoracique ce qui entraîne une irradiation quasi-nulle du poumon et du cœur. Le sein controlatéral est maintenu grâce à une bande et ainsi ne retombe pas dans le champ d'irradiation. (54)(53).

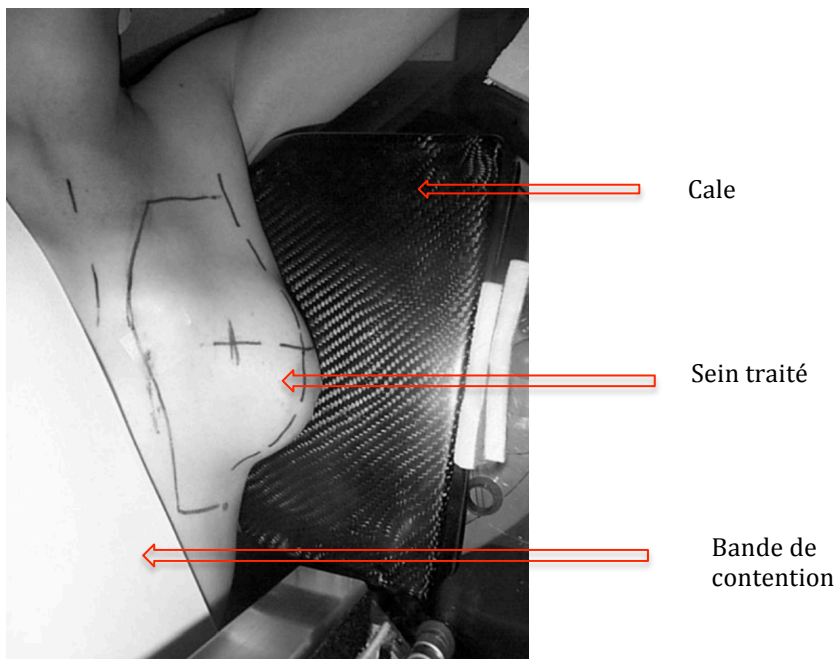


Figure 6. Installation de la patiente pour un traitement en DLI (Institut Curie).

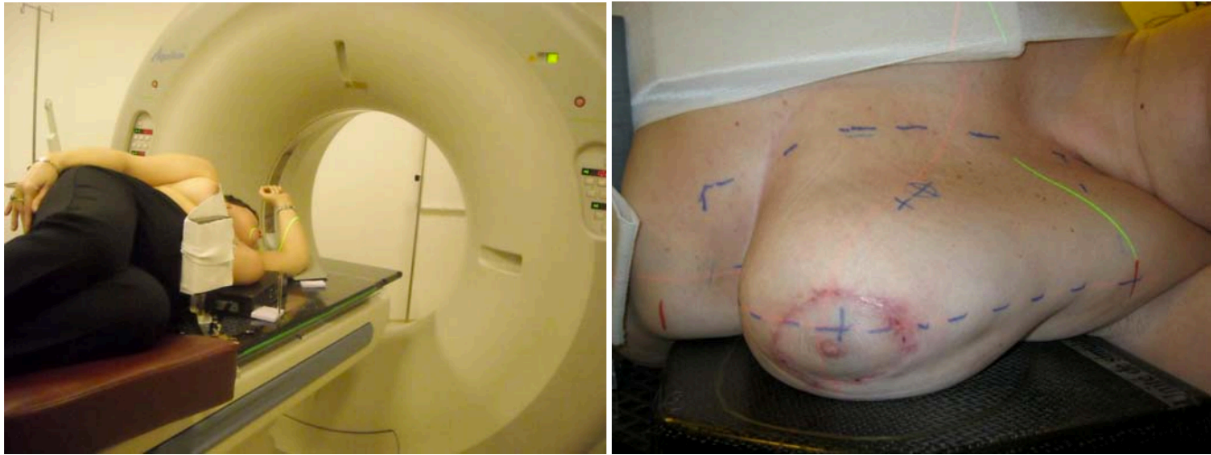


Figure 7. Installation d'une patiente lors de la simulation virtuelle d'un traitement en DLI (Institut Curie) (52)

Cette technique était initialement utilisée pour les patientes aux seins volumineux, puis son utilisation s'est rapidement étendue à toutes les patientes dont les seins se détachent bien de la paroi thoracique. Une étude l'a analysé sur environ 1000 patientes traitées à l'Institut Curie. (52) et a montré un réel intérêt afin de limiter l'irradiation pulmonaire et cardiaque. En effet cette technique permet d'irradier le sein avec une répartition de dose tout à fait homogène en limitant de manière significative les doses reçues par le cœur, le poumon et le sein controlatéral. Une étude publiée en 2014 portant sur 56 patientes à fortes poitrines traitées selon la technique DLI à l'Institut Curie, après une chirurgie conservatrice du sein dans le cadre de cancers localisés montrait l'excellente répartition dosimétrique. Les patientes recevaient la dose de 50 Gy en 25 fractions avec ou sans boost de 16 Gy. En effet, la dose moyenne au poumon homolatéral était de 0.96Gy et pour les 26 patientes atteintes d'un cancer du sein gauche, la dose moyenne au cœur était de 1.35 Gy. La tolérance précoce était bonne avec un taux de radiodermite de grade 1 de 37.5%, de grade 2 de 58.9% avec seulement 1.8% de grade 3. Ainsi en soulignant une réelle diminution de dose au poumon homolatéral et au cœur en assurant une très bonne tolérance des patientes, cette étude démontre bien le réel intérêt de cette technique. (53)

Afin d'en assurer la reproductibilité, le technique DLI utilise également des lasers mobiles lors du centrage dont les projections sont marquées sur la peau de la patiente ainsi que des images portales réalisées régulièrement. La dose utilisée est la même que pour les traitements en décubitus dorsal à savoir 50 Gy en fractions de 2 Gy. Et comme pour les traitements en décubitus dorsal, il semble intéressant de développer des schémas d'hypofractionnement afin de réduire la durée de la radiothérapie tout en conservant son efficacité et en n'entraînant pas plus d'effets indésirables.

### 5.2.3. Schémas d'hypo fractionnement

Afin de répondre aux contraintes humaines (augmentation de l'incidence des cancers, vieillissement de la population) et techniques (cout des traitements et des nombreux déplacements), des schémas d'hypofractionnement sont développés et de plus en plus utilisés. En effet, le fractionnement standard à 2 Gy par fraction est le fruit de l'équilibre entre l'action anti-tumorale la plus efficace possible et le moins d'effets secondaires. L'hypofractionnement consiste à délivrer des doses par fractions plus importantes avec une dose totale moindre et donc une durée de traitement diminuée. Ce concept repose sur la radiosensibilité intrinsèque des lignées cellulaires du cancer du sein qui ont un rapport  $\alpha/\beta$  inférieur à 4 et sont donc plus sensibles à des doses par fractions élevées (55). Ainsi certaines études ont déjà pleinement justifié l'utilisation de l'hypofractionnement dans le cadre de traitement de tumeurs mammaires (56).



Dans l'essai de Whelan (57) les patientes étaient traitées par chirurgie conservatrice en berges saines sans atteinte ganglionnaire puis recevait une radiothérapie selon deux schémas. Le premier schéma était en fractionnement classique, 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy et le deuxième en hypofractionnement soit 42,5 Gy en 16 fractions. Dans cette étude les résultats en terme de récurrence locale étaient équivalents. Dans les essais anglais START A et START B, les résultats sont similaires. En effet, dans START A étaient comparés le schéma standard à 41,6 Gy en 13 fractions (58) et le risque de récurrence locale de chaque groupe était identique et faible. De même dans l'essai START B ou le schéma standard était comparé à 40 Gy en 15 fractions (59). La réactualisation des résultats à 10 ans (60) confirme ces résultats. De plus la toxicité cutanée à long terme était analysée : l'induration du sein, les télangiectasies et l'oedème était moins important dans les groupes hypofractionnés dans les deux essais. Ainsi la réduction du nombre de fraction et donc de la durée du traitement semble parfaitement efficace et moins toxique que le traitement standard. Ces schémas pourraient donc tout aussi bien être utilisés en technique DLI et peu d'étude se sont à ce jour penchées sur la question. Une étude (61) a analysé prospectivement la tolérance cutanée du schéma 42,9 Gy en 13 fractions et 79% des patientes avaient été traitées en DLI. Une autre étude parue en 2010 (62) sur 396 patientes de plus de 70 ans traitées à l'Institut Curie entre 1995 et 1999, dont certaines en DLI, montrait que sur les 79 traitées en hypofractionnement (32,5 Gy en 5 fractions pendant 5 semaines avec pour 29 d'entre elles un boost de 13 Gy soit deux fractions de 6,5 Gy) la tolérance et les données de survie après 7 ans de suivi étaient excellentes. Les résultats montrent une bonne efficacité et une bonne tolérance du traitement mais souligne l'intérêt du suivi à long terme des patientes car l'apparition de la toxicité cutanée était souvent retardée.

### 5.3. Toxicités liées à la radiothérapie mammaire

#### 5.3.1. Toxicités aiguës

##### 5.3.1.1. Toxicités cutanées

La radiodermite est fréquente et survient dans les 10 à 15 jours après le début du traitement (Figure 8). Elle est divisée en plusieurs grades selon la gravité : grade 1, érythème cutané, grade 2 desquamation, oedème, suintement des plis, grade 3, desquamation exsudative et confluent avec suintement en dehors des plis et le grade 4 où apparaissent ulcérations et hémorragies spontanées.



Figure 8. Photos de radiodermite de grade 1 du sein droit en traitement dit "classique" (CHU Amiens)

### 5.3.1.2. Toxicité pulmonaire

Les séquelles pulmonaires de la radiothérapie du cancer du sein sont plus rares que pour les irradiations dans le cadre de malade de Hodgkin ou de cancer broncho-pulmonaire. De plus leur retentissement clinique est souvent inférieur à 1%. A la phase précoce, la plus fréquente est la bronchiolite organisée ou BOOP (Bronchiolitis Obiliterans Organizing Pneumonia) (41-44) on retrouve également des pneumopathies radiques qui surviennent dans le 1 à 6 mois après le début du traitement et son incidence est de 1 à 5% (63).

### 5.3.1.3. Autres toxicités

La dysphagie, la mucite oesophagienne peuvent également être des toxicités secondaires de l'irradiation mammaire mais restent exceptionnelles en cas d'irradiation de la glande mammaire sans irradiation des aires ganglionnaires, notamment sus et sous claviculaire.

## 5.3.2. Toxicités tardives

### 5.3.2.1. Toxicités cutanées

La fibrose cutanée tardive est une toxicité fréquente de l'irradiation mammaire. En effet, l'interaction des rayonnements ionisants avec le tissu cutané altère celui-ci et entraîne une fibrose superficielle. Cette fibrose cutanée se traduit par une induration de la peau (grade 1) qui peut aller jusqu'à un aspect sclérosé (grade 3). Elle peut avoir des conséquences esthétiques mais également fonctionnelles en limitant l'amplitude des mouvements. Connue depuis longtemps, on reconnaît aujourd'hui qu'elle dépend du volume irradié, de la dose reçue et du fractionnement utilisé. La déformation et les télangiectasies (figure 9) peuvent aussi être retrouvées et gradées selon leur intensité et leur nombre.



Figure 9. Télangiectasie de grade 1

### 5.3.2.2. Toxicité cardiaque

Pendant longtemps il a été admis que les lésions cardiaques après irradiations apparaissaient pour des doses de plus de 30 Gy et ce n'est que plus récemment que des études se sont penchées sur les effets des doses de moins de 30Gy sur le cœur (64)(65).

La toxicité cardiaque de la radiothérapie peut se manifester sous différentes formes et entraîner différentes pathologies dont les incidences sont variables selon les études. Physiologiquement, l'irradiation entraîne une atteinte des capillaires sanguins et donc une fibrose radio-induite de ceux-ci (66) puis une athérosclérose (67) qui peuvent ensuite entraîner une ischémie et une fibrose définitive (68). On observe très rarement des péricardites aiguë ou chronique (5%) parfois jusqu'à plus de 10 après la radiothérapie, des myocardiopathies (5 à 50%), des valvulopathies (20%) dont le délais médian d'apparition est de 8 ans et dont le risque de survenue était largement augmenté en cas d'irradiation de la CMI avant 1980 selon une étude de Hooning parue en 2008 (69), des coronaropathies (5 à 10%) dont le délais médian d'apparition est de 6 à 10 ans et pour lesquelles on retrouve une sténose de 90 voire 100% chez 75% des patients

(70), des troubles de la conduction (5%) parmi lesquels on peut parfois observer des bloc de branche droit complet jusqu'à 23 ans après la radiothérapie (69).

Une des premières études consacrées aux effets à long terme de la radiothérapie mammaire est parue en 1987 (71). Elle retrouvait une mortalité par maladie cardiaque augmentée chez les patientes ayant reçu de la radiothérapie. Une deuxième étude plus récente a montré une augmentation de la mortalité cardiaque 27% dans le groupe ayant reçu une chirurgie puis une radiothérapie par rapport au groupe ayant seulement reçu un chirurgie (32).

Une méta-analyse parue en 2005 (25) montre que le risque relatif de la mortalité cardiaque à 15 ans est de 1,27, et le risque de développer un infarctus du myocarde après une radiothérapie du sein gauche est de 1,5 à 3,2 selon les études (72-74). La même année S. Darby publie une étude sur plus de 300000 patientes traitées pour un cancer du sein localisé ou locorégional entre 1973 et 2001 aux Etats Unis et là aussi on observe une augmentation du taux de mortalité cardiaque chez les patientes traitées par radiothérapie. Ce taux de mortalité semble d'autant plus élevé chez les patientes traitées pour un cancer du sein gauche par rapport à celles traitées pour un cancer du sein droit (75). Cependant ces résultats bien qu'ils soient obtenus avec un large recul (plus de 10 ans) concernent des techniques de radiothérapies anciennes puisque les études datent des années 90.

On observe également que cette toxicité cardiaque est nettement majorée en cas de facteurs de risque cardiovasculaires associés. En effet dans une étude publiée en 1994, une surmortalité de 5% par infarctus du myocarde était observée chez les patients bénéficiant d'une radiothérapie pour une maladie de Hodgkin en cas de facteurs de risque (FDR) cardiovasculaire associé alors qu'elle n'était pas augmentée en l'absence de FDR cardiovasculaire associé (76). L'âge au moment de l'irradiation apparait lui aussi comme facteur important. En effet il semblerait que les risques de complications cardiovasculaires soient plus importants pour les patients irradiés entre 20 et 49 ans bien que les résultats ne soient pas significatifs (67).

Cette cardiotoxicité peut être aussi majorée par l'association à d'autres thérapeutiques elles-mêmes cardiotoxiques. En effet, certaines chimiothérapies (anthracyclines, cyclophosphamides, FU) sont cardiotoxiques (77), tout comme certaines thérapies ciblées (trastuzumab) (78).

Cette toxicité cardiaque de la radiothérapie est directement liée à plusieurs paramètres : la dose moyenne reçue par le cœur et les vaisseaux, la dose par fraction et le rapport dose/volume irradié. L'influence de la dose est à présent clairement établit, dans une étude parue en 2010 et reposant sur 2183 patientes irradiées pour un cancer du sein, S. Darby a montré que les complications cardiaques de la radiothérapie surviennent dès les faibles doses. En effet des effets étaient observés pour des doses reçues par le cœur de 3 à 17Gy et on observe une relation très linéaire entre la dose moyenne au cœur et le risque de complications cardiovasculaires avec un excès de risque absolu de 7,4% par gray délivré au cœur (IC 95% [2,9-14,5]) et indépendamment de tout facteur de risque cardiovasculaire. Ce risque de complication augmente donc avec la dose reçue, mais également avec la durée du suivi. En effet, on observe ce risque en général 5 ans après la fin de la radiothérapie et jusqu'à 20 ans de suivi (67). Et c'est dans une étude parue en 2013 que la dose moyenne reçue par le cœur (Dmoy) apparait comme critère le plus pertinent pour prédire le risque de développement de pathologie ischémique cardiaque (79) et c'est l'irradiation de l'artère coronaire interventriculaire antérieure qui apparait comme responsable du développement de ces pathologies cardiaques ischémiques (80,81). Le volume cardiaque irradié semble lui aussi être un facteur important. En effet, certaines études ont montré que l'irradiation d'une partie du cœur seulement entraînait moins de complications chez des patientes irradiées pour un cancer du sein (82) (83).

Il est à noter cependant que ces études reposent sur des techniques de radiothérapie anciennes. Bien quelles soient essentielles et que tous les radiothérapeutes doivent les avoir à l'esprit afin de définir au mieux le traitement de leurs patients et leur permettre le meilleur traitement avec le moins d'effet indésirable, les données ainsi dégagées sont à modérer et ne peuvent s'appliquer de manière identique aux techniques actuelles (65)(75).

### 5.3.2.3. Toxicité pulmonaire

La toxicité pulmonaire tardive se traduit principalement par la fibrose pulmonaire, mais aussi l'altération des épreuves fonctionnelles respiratoires et l'apparition de cancer radio-induit. La fibrose pulmonaire va du grade 1 qui correspond à une simple modification du parenchyme à l'imagerie jusqu'au grade 4 qui correspond à une insuffisance respiratoire chronique nécessitant une assistance respiratoire.

La réponse du tissu pulmonaire aux rayonnements ionisants est mal comprise et résulte probablement de mécanismes immunitaires et inflammatoires (84)(85)(86). L'altération du parenchyme pulmonaire suite à une radiothérapie se déroule en trois phases. Tout d'abord on observe une phase exsudative précoce dans les 30 jours qui suivent le début du traitement avec des atteintes endothéliales puis vasculaires et des dégradations de la matrice extracellulaire. Ensuite survient une phase de pneumonie, 1 à 3 mois après pendant laquelle les alvéoles sont détruites de manière non spécifique (87). A l'imagerie, on peut retrouver sur le scanner thoracique des images en verre dépoli du parenchyme pulmonaire ou un syndrome de condensation focale dans les champs d'irradiation (88). Enfin arrive la phase de réparation, plus de 3 mois après la radiothérapie, correspondant à une phase inflammatoire chronique avec activation du système immunitaire inné et production de cytokines profibrosantes. Pendant cette phase on peut retrouver à l'anatomopathologie des épaississements fibreux des parois alvéolaires avec accumulation de collagène (89) et au scanner des images de fibrose, de bronchiectasie et des syndromes de condensation pleurale (Figure 10).

La fibrose bronchique dépend essentiellement du volume pulmonaire irradié et de la dose totale délivrée. C'est pourquoi de nombreuses études se sont penchées sur les contraintes dosimétriques du poumon. En effet il est aujourd'hui habituel de respecter certaines contraintes afin de limiter la survenue d'un tel effet indésirable, le volume pulmonaire recevant 30 Gy ne doit pas excéder 20%, de même le volume pulmonaire recevant 20 Gy ne doit pas excéder 30%. Ainsi dans une étude publiée en 2007, Kahan et al ont montré une augmentation significative du nombre de pneumopathies et de fibroses pulmonaires à 12 mois chez des patientes ayant été traitées par radiothérapie conformationnelle 3D pour un cancer du sein. Des études réalisées chez des patients irradiés pour des cancers du poumon relataient également l'importance du volume pulmonaire irradié et de la dose reçue pour les complications pulmonaires de la radiothérapie (90). Certains ont ainsi montré dans une étude sur 201 patients que les paramètres dosimétriques le plus important étaient la dose moyenne au poumon et le volume pulmonaire recevant 30 Gy (V30). En effet si le volume pulmonaire recevant 30 Gy est inférieur à 18%, le risque de pneumopathie radique est de 6% alors qu'il est de 24% au delà. Dans une étude dosimétrique publiée par Graham et al (91) chez 99 patients traités pour un cancer du poumon, aucune pneumopathie n'était observée si le volume pulmonaire recevant 20 Gy (V20) est inférieur à 22% et il est de 7% si le V20 est compris entre 22% et 31%. De même aucune pneumopathie n'était observée en cas de dose moyenne au poumon inférieure à 10 Gy alors que le risque est de 24% si la dose moyenne est supérieure à 20 Gy et 36% si elle est supérieure à 36 Gy.

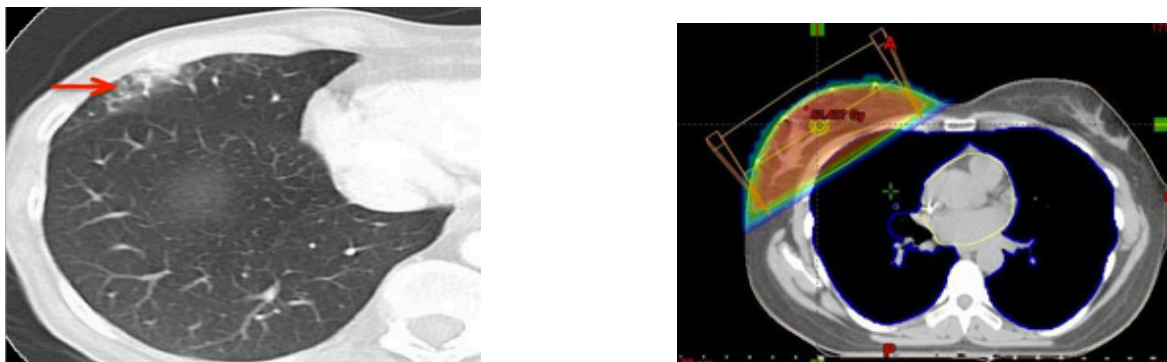


Figure 10. Aspect scannographique de fibrose pulmonaire après radiothérapie mammaire conformationnelle par deux faisceaux tangentiels

#### 5.3.2.4. Cancers radio-induits

Le risque carcinogène des radiations ionisantes a été mis en évidence dans les années 20 lorsque la Commission Internationale de Protection Radiologique a admis le lien de cause à effet qui existe entre les radiations ionisantes et la survenue d'un cancer. Depuis, des études ont d'abord été réalisées sur les survivants des bombes d'Hiroshima et Nagasaki (92) puis sur les travailleurs du nucléaire et ceux de Tchernobyl (93,94).

Ensuite, plusieurs études ont montré l'augmentation du risque de survenue d'un cancer dans une zone préalablement irradiée. En effet, dès 1948 Cahan et al ont défini l'aspect histologique des sarcomes survenant en territoires irradiés. Ces sarcomes représentent environ 3% des sarcomes et se développent généralement dans les 10 ans qui suivent l'irradiation. Une étude parue en 2007 a montré que sur 298000 nouveaux cas de cancers en Angleterre, 0,45% sont liés à une irradiation antérieure et le plus souvent après des traitements de cancer du poumon (24%) de l'œsophage (13%) mais aussi du sein (11%) (95). De plus, il apparaît que l'incidence des sarcomes en territoires irradiés est en augmentation du fait de l'allongement de la survie des patientes traitées pour un cancer du sein aujourd'hui (96,97) (98).

Ainsi, une méta-analyse parue en 2005 retrouve une augmentation de survenue de cancer du sein controlatéral, du poumon de l'œsophage, de sarcome des parties molles et de leucémie après traitement conservateur d'un cancer du sein (25). De même, une étude réalisée à partir des données du registre SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) en prenant 536155 femmes atteintes de cancer du sein et suivies entre 1973 et 2003, 948 sarcomes ont été diagnostiqués avec une médiane d'apparition de 7 ans et le risque de survenue était majoré en cas de radiothérapie antérieure HR=1,54 (1,3-1,8) (99). Dans son étude parue en 2005, S.Darby montre une augmentation significative du nombre de cancer du poumon dans le poumon homolatéral par rapport au poumon controlatéral en cas d'irradiation mammaire et le taux de mortalité par cancer du poumon homolatéral est augmenté chez les patientes ayant reçu un traitement par radiothérapie par rapport à celles qui n'ont pas eu de radiothérapie (75). Une autre étude réalisée aux Pays Bas a également montré un risque augmenté de cancer du sein controlatéral après une radiothérapie mammaire et ce risque était d'autant plus important que la patiente était jeune ou en cas d'antécédents familiaux (69). Ce risque de survenue de cancer secondaire est également démontré pour des cohortes de patients irradiés pour des lymphomes de Hodgkin (100), une méta-analyse a ainsi montré un risque relatif de cancer bronchique secondaire de 4,62 avec un délais d'apparition de 11,5 mois pour un diagnostique à 45 ans en moyenne. Cependant, pour les cancers bronchiques radio-induits, la relation dose-effet ne semble pas très clairement établit (101,102).

Les risques de survenue d'un cancer radio-induit après radiothérapie d'un cancer du sein sont donc à prendre en compte même si ils sont relativement rares et il parait essentiel de bien suivre les patientes ayant bénéficié de ce type de traitement (103) (98).

### 5.4. Objectifs de mon travail

Les enjeux de l'irradiation mammaire d'un cancer du sein localisé sont à présent clairement identifiés, elle doit permettre une irradiation homogène et efficace tout en entraînant les moins d'effets secondaires possibles à court comme à long terme. La technique de DLI utilisée à l'Institut Curie semble répondre parfaitement à ces enjeux puisqu'elle permet de diminuer considérablement les doses de rayonnement reçues par le cœur, et les poumons(53)(54).

Le but de mon travail a été d'analyser la tolérance de cette technique à court et à long terme chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localisé et traitées entre 2005 et 2010, ceci tout en vérifiant son efficacité. L'identification et l'analyse de plusieurs schémas de fractionnement utilisés avec cette technique à l'Institut Curie sont venues compléter mon travail.

# 6. Matériel et méthode

---

## 6.1. Population de l'étude

L'étude repose sur la constitution d'une cohorte rétrospective des patientes traitées en DLI à l'Institut Curie entre 2005 et 2010. Les données ont été recueillies grâce au logiciel informatique en place à l'Institut Curie ELIOS. L'indication de radiothérapie adjuvante a été posée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et selon les recommandations du référentiel "Cancer du sein" commun à l'Institut Curie et l'Institut Gustave Roussy (REMGUS, dernière actualisation 2011). L'indication de DLI a été discutée quant à elle en réunion technique dans le service de radiothérapie et a été motivée par des critères morphologiques, dosimétriques ou encore la présence d'antécédent cardiovasculaire ou pulmonaire.

Les critères d'inclusion sont :

- Femmes
- atteinte d'un premier cancer du sein selon l'analyse histologique
- atteinte d'un cancer du sein localisé
- ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice du sein suivie d'une radiothérapie à l'Institut Curie selon la technique DLI
- tout type anatomopathologique

Les critères de non-inclusion sont :

- Patientes traitées dans un autre centre de radiothérapie
- Patientes ayant bénéficié d'une chirurgie radicale
- Irradiation des aires ganglionnaires
- Patientes métastatiques
- Cancer du sein bilatéral
- Cancer du sein antérieur

## 6.2. Spécificité de l'irradiation selon la technique DLI.

### 6.2.1. Contention et acquisition des images

Le scanner de simulation était réalisé en position de traitement, en décubitus latéral selon la technique et les moyens de contention décrits précédemment : immobilisation en decubitus latéral grâce à une planche de contention dédiée (Techset®), le sein controlatéral était maintenu grâce à une bande élastique et le sein à traiter reposait sur une cale en carbone de 6 à 7 cm de hauteur. Le scanner (Aquilion LB, Toshiba® medical, Puteaux France) était fait en coupe de 3 mm et l'acquisition des images avait lieu en respiration libre, du milieu du cou au milieu de l'abdomen.

### 6.2.2. Délimitation des volumes et simulation virtuelle

Le volume mammaire à irradier est défini cliniquement par l'oncologue radiothérapeute par palpation qui le repère grâce à l'application de fils radio-opaques afin de définir les limites des champs d'irradiation. La limite supérieure est donc située 5mm sous la clavicule, la limite inférieure 5 mm sous la racine du sein, la limite postérieure est définie par la paroi thoracique (côtes) et la limite antérieure par la peau.

Le lit opératoire ou CTV (clinical target volume) "lit tumoral" qui recevra le complément de dose ou boost, est défini en utilisant plusieurs éléments : les clips chirurgicaux, les remaniements post-opératoires visibles sur le scanner de centrage, la mammographie initiale et le compte-rendu

opératoire (104)(105). Les organes à risque sont contourés : le cœur est contouré de l'apex jusqu'au tronc des artères pulmonaires ainsi que les deux poumons.

La simulation virtuelle du traitement (Figure 11) et le positionnement des faisceaux sont directement réalisés par le radiothérapeute dans les suites immédiates du scanner de centrage. Elle est réalisée grâce au logiciel ISOGRAY (Simago, Dosisoft®, Cachan France) utilisé à l'Institut Curie et comporte deux faisceaux tangentiels : un interne et un externe. L'iso centre ainsi défini est reporté sur la patiente grâce aux lasers mobiles et est tatoué sur la patiente. Il permet ainsi le repositionnement au quotidien.

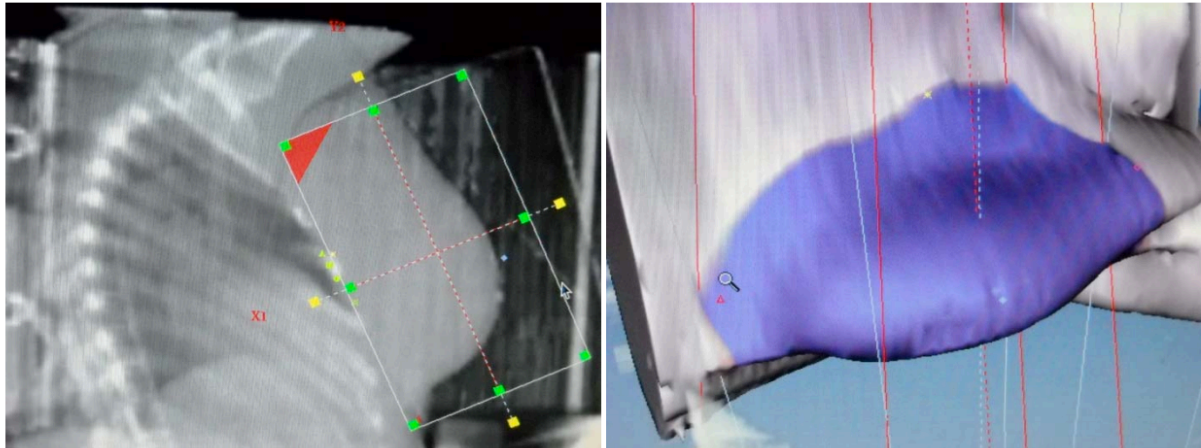


Figure 11. Simulation virtuelle de traitement selon la technique DLI (52)

Les données du scanner et de la simulation virtuelle sont ensuite transférées sur le système de planification de traitement (Eclipse 3D, version 8.6, Varian Medical system®, Palo Alto USA), afin de réaliser la dosimétrie et d'optimiser au mieux le traitement.

### 6.3. Etude dosimétrique

Une étude dosimétrique a été réalisée par nos soins afin d'évaluer la dose reçue par les poumons (homolatéral et controlatéral) et le cœur selon les différents fractionnements utilisés en technique DLI sur des études dosimétriques consécutives. Ainsi 100 dossiers de patientes ont été analysés selon le schéma d'irradiation : 41.6Gy en 13 fractions ou 40Gy en 15 fractions, ou 28.5Gy en 5 fractions, ainsi que le schéma de fractionnement classique de 50Gy en 25 fractions avec ou sans « boost ». La moitié des patientes ont été traitées pour un cancer du sein gauche et l'autre moitié des patientes ont été traitées pour un cancer du sein droit.

Les paramètres évalués sont : la dose moyenne au cœur, la dose moyenne au poumon homolatéral et la dose moyenne au poumon controlatéral. Ces paramètres ont été évalués pour différents types de fractionnement puis en fonction de la localisation du cancer mammaire (sein droit ou sein gauche), ils ont été calculés lors de la réalisation de la dosimétrie grâce au logiciel de planification utilisé à l'Institut Curie : ECLIPSE (Eclipse 3D, version 8.6, Varian Medical system®, Palo Alto USA).

### 6.4. Choix des paramètres évalués

Les toxicités aiguës ont été évaluées et retranscrites par l'oncologue radiothérapeute lors de la consultation hebdomadaire de surveillance et ce pendant toute la durée du traitement. Les

toxicités tardives ont elles été évaluées lors des consultations de suivi à six mois de la fin du traitement par radiothérapie puis une fois par an.

La toxicité cutanée a été évaluée selon plusieurs critères : la déformation (grade 0 à 3), la radiodermite (grade 0 à 4), la fibrose (grade 0 à 4), la présence de télangiectasies (grade 0 à 3) mais aussi la présence d'ulcération (grade 0 à 4). Elle s'appuie sur l'échelle SOMA/LENT définie il y a déjà quelques années par l'EORTC et le RTOG (106). La douleur (grade 0 à 4), la dysphagie (grade 0 à 4), la présence de lymphœdème (grade 0 à 4), la mucite œsophagienne (grade 0 à 4) et les parésies ont également été évaluées. La toxicité pulmonaire était évaluée selon la présence ou non de pneumopathie radique et plus précisément étaient notés : la dyspnée (grade 0 à 4), la fibrose (grade 0 à 4), la toux (grade 0 à 3), l'hypoxie (grade 0 à 3), la défaillance respiratoire et le SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigue). La toxicité cardiaque était évaluée selon la présence de : cardiomyopathie, coronaropathie, ischémie myocardique, péricardite, trouble de la conduction et valvulopathie.

Le résultat esthétique était également estimé pendant la consultation, le praticien pouvait alors le déterminer comme excellent, bon, moyen et/ou mauvais.

L'ensemble de ces données à ensuite été recueilli par mes soins pour l'intégralité des patientes afin que l'analyse statistique puisse être réalisée.

## 6.5. Analyse statistique

L'analyse statistique de cette étude a été réalisée par l'équipe de biostatisticiens de l'Institut Curie. Le logiciel utilisé est le logiciel R version 3.2.2. Les tests ont été réalisés avec le test du chi<sup>2</sup>, et lorsque les effectifs ne le permettaient pas, le test exact de Fisher était utilisé. Les analyses de survie ont été faites avec la méthode de Kaplan-Meier. Tous les tests ont été réalisés au seuil de 5%.

La survie globale est calculée chez tous les patients. Elle est calculée entre la date de diagnostic et de dernières nouvelles. L'événement est le décès. Les patients vivants sont censurés à leur date de dernières nouvelles. La survie sans rechute est définie comme le temps entre la date de diagnostic et la date d'apparition du 1er évènement parmi la récurrence locale ou régionale ou le décès. Les patients n'ayant eu aucun évènement sont censurés à la date de leurs dernières nouvelles. L'intervalle libre sans métastases est le temps entre la date de diagnostic et la date d'apparition de métastases. Les patients qui n'ont pas de métastases sont censurés à la date de leurs dernières nouvelles.

Le délai médian de survenue d'un évènement est le temps au bout duquel 50% des patients ont eu l'évènement. Ça peut être la survie médiane, le délai médian sans métastases ou sans rechutes.



# 7. Résultats

## 7.1. Descriptif de la population

### 7.1.1. Caractéristiques cliniques

832 patientes ont été incluses dans cette étude (tableau 2).

Dans cette population, 408 patientes (49%) étaient atteintes d'un cancer du sein droit et 424 (51%) d'un cancer du sein gauche. 642 (77.2%) femmes étaient ménopausées au moment de leur diagnostic, 692 (83.5%) avaient eu au moins une grossesse auparavant et 236 (37%) avaient reçu un traitement hormonal substitutif avant leur cancer du sein.

L'âge moyen de survenue de la ménopause est de 51ans. Le poids moyen de la population est de 69 kg (tableau 3), la taille moyenne de 162cm et l'IMC (Indice de Masse Corporelle) moyen de 26.3.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques de la population de l'étude

		n (832)	%
Sexe	femme	832	100
Côté	Droit	408	49
	Gauche	424	51
Grossesse	non	109	13.1
	oui	692	83.5
	NA	31	3.7
Ménopause	non	123	14.8
	oui	642	77.2
	NA	67	8.1
Traitement hormonal substitutif	non	220	34.5
	non précisé	181	28.4
	oui	236	37
	NA	195	
Antécédents familiaux	non	199	23.9
	oui	387	46.5
	NA	246	29.6

Tableau 3. Caractéristiques morphologiques de la population de l'étude

	Mean	Sd	Min	Q1	Median	Q3	Max	NA	n
Taille	162	7	104	158	162	167	180	13	832
Poids	69	14	32	59	67	76	132	4	832
Age de la ménopause	51	5	31	49	51	53	65	307	832

### 7.1.2. Caractéristiques tumorales

623 (76.5%) patientes étaient atteintes de carcinome canalaire infiltrant (tableau 4), 146 (17.9%) de carcinome canalaire in situ (CCIS) et 45 (5.5%) avaient une histologie mixte avec du carcinome canalaire infiltrant et du CCIS.

Tableau 4. Caractéristiques tumorales de la population de l'étude

		n (832)	%		
CCIS/Infiltrant	CCIS	146	17.9		
	CCIS + micro infiltrant	45	5.5		
	infiltrant	623	76.5		
	NA	18			
Statut récepteurs oestrogènes	RO -	69	10.7		
	RO +	576	89.3		
	NA	187			
Statut récepteurs progestérone	RP -	171	31.7		
	RP +	369	68.3		
	NA	292			
Récepteurs hormonaux	RH-	65	10		
	RH+	583	90		
	NA	184			
Statut HER2	HER2+	44	7.2		
	HER2-	569	92.8		
	NA	219			
Ki67	fait	58	12.3		
	non fait	413	87.7		
	NA	361			
Grade Histologique (EE)	1	207	32.8		
	2	298	47.2		
	3	127	20.1		
	NA	200			
Métastases	M0	832	100		
	pT	pT1	9	1.1	
		pT1a	45	5.4	
		pT1b	228	27.5	
		pT1c	279	33.6	
		pT1Mic	45	5.4	
		pT2	72	8.7	
		pTis	149	18	
		pTx	5	0.6	
		pN	pN0	471	70.1
			pN0i-	142	21.1
pN0i+	18		2.7		
pN1a	3		0.4		
pN1mi	38		5.7		
NA	160				
Emboles vasculaires	non	501	80.4		
	oui	81	13		
	NA	250	30		

Dans cette population étudiée 583 (90%) avaient des récepteurs hormonaux positifs, 576 (89.3%) avaient des récepteurs aux œstrogènes positifs, 369 (68.3%) avaient des récepteurs à la progestérone positifs. 569 (92.8%) étaient HER2 négatives. 207 (32.8%) patientes avaient un grade SBR à 1, 298 (47.2%) à 2 et 127 (20.1%) à 3 et 81(13%) patientes avaient des embolies vasculaires. Pour la classification TNM, 832 patientes soit 100% des patientes étaient M0, 606 (72.8%) patientes étaient au stade pT1, 72 (8.7%) au stade pT2, 149 patientes étaient pTis (18%) et 5 pTx (0.6%). 631 (75.8%) patientes étaient pN0, 41 (4.9%) patientes étaient pN1.

### 7.1.3. Prise en charge thérapeutique

Dans la population étudiée, 814 (97.8%) patientes ont bénéficié d'une chirurgie première (tableau 5) et 18 (2,2%) ont bénéficié d'un traitement systémique premier. 541 (65.1%) ont bénéficié de la procédure du ganglion sentinelle et 191 (23%) ont subi un curage axillaire. 123 (14.8%) patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante, parmi ces patientes 54 (43.9%) une monothérapie par taxol, 57 (46.3%) une bithérapie par FEC et Taxol et 12 (9.8%) patientes ont reçu seulement du FEC. 417 (50.1%) patientes ont reçu une hormonothérapie adjuvante, le plus souvent par inhibiteur de l'aromatase (77.5%) et 41 patientes ont reçu une thérapie ciblée, le plus souvent à base d'Herceptin® (Trastuzumab).

Tableau 5. Prise en charge thérapeutique

		n (832)	%
Ganglions sentinelles	non	290	34.9
	oui	541	65.1
	NA	1	
Curage axillaire	non	639	77
	oui	191	23
	NA	2	
Chimiothérapie adjuvante	Oui	123	14.8
	Non	709	85.2
Chimiothérapie reçue	FEC	12	9.8
	FEC+Taxol	57	46.3
	Taxol	54	43.9
Hormonothérapie	Oui	417	50.1
	Non	415	49.9
Hormonothérapie reçue en première intention	Agoniste LH RH	7	1.7
	Anti-oestrogènes	87	20.9
	IA	323	77.5
	NA	415	
Thérapie ciblées reçue	Avastin® (bevacizumab) <i>essai BEATRICE</i>	3	7.7
	Herceptin® (trastuzumab)	37	94.9
	Tyverb®(lapatinib) <i>essai ALTO</i>	1	2.6
	NA	793	

Pour la radiothérapie (tableau 6) 827 (99.4%) patientes ont été traitées grâce à un accélérateur de particules et 5 (0.6%) patientes grâce à du cobalt. Pour le fractionnement et la dose : 536 patientes ont reçu un fractionnement classique de 2Gy par fraction, dont 149 (17.9%) ont reçu 50Gy en 25 fractions sur l'ensemble de la glande mammaire et 387 (46.5%) ont reçu une irradiation de la glande mammaire avec boost soit 66 Gy en 33 fractions. Les autres patientes ont

reçu un schéma dit hypofractionné : 217 (26.1%) ont reçu 40 Gy en 15 fractions ou 41.6Gy en 13 fractions et 79 (9.5%) patientes ont reçu 30Gy en 5 fractions.

*Tableau 6. Radiothérapie reçue*

		<b>n (832)</b>	<b>%</b>
Poste de traitement	Accélérateur de particules	827	99.4
	Cobalt	5	0.6
Fractionnement/dose	30 (28.5 - 32) Gy en 5 fractions	79	9.5
	40/41.6 Gy en 13/15 fractions	217	26.1
	50 Gy en 25 fractions	149	17.9
	Boost : 66 Gy en 33 fractions	387	46.5

## 7.2. Résultats dosimétriques

Avec cette technique, il apparaît qu'en fractionnement classique (FC) (fractions de 2 Gy, 50 Gy sur le sein et 16 Gy sur le lit tumoral) : la dose moyenne reçue par le poumon homolatéral est de 1,4 Gy (dose minimum de 0,63 Gy- dose maximum de 3 Gy), la dose reçue par le poumon controlatéral est de 0,07Gy (0,37-1) et la dose moyenne reçue par le cœur est de 1,14 Gy (0,54 Gy – 4 Gy).

En hypo fractionnement, selon le schéma qui délivre 41,6Gy en 13 fractions : la dose reçue par le poumon homolatéral est de 0,87Gy (0,38 Gy-5 Gy), par le poumon controlatéral de 0,03 Gy (0,3 Gy-3 Gy) et la dose moyenne au cœur est de 0,77 Gy (0,38 Gy-9 Gy).

Selon le schéma qui délivre 40,05 Gy en 15 fractions : la dose reçue par le poumon homolatéral est de 0,96 Gy (0,38 Gy-4 Gy), celle reçue par le poumon controlatéral est de 0,04 Gy (0,02 Gy-2,28 Gy) et la dose moyenne au cœur est de 0,74Gy (0,3 Gy-1 Gy).

Selon le schéma qui délivre 28,5Gy en 5 fractions : la dose au poumon homolatéral est de 0,53Gy (0,26Gy-3Gy), au poumon controlatéral de 0Gy (0 Gy-0,4 Gy) et la dose moyenne au cœur de 0,37Gy (0,6 Gy-5 Gy).

Si l'on s'intéresse au côté du sein traité, les résultats sont tout aussi satisfaisant (tableau 7).

*Tableau 7. Etude dosimétrique selon les doses moyennes (Dmoy) reçues aux différents fractionnements en fonction de la latéralité. Les résultats sont en grays.*

	Dmoy 28.5Gy	Dmoy 41.6Gy	Dmoy 40Gy	Dmoy FC
<b>Sein Droit</b>				
poumon homolatéral	0.53	1	1.71	1.04
poumon controlatéral	0	0.003	0.01	0.05
cœur	0.25	0.37	0.31	0.52
<b>Sein Gauche</b>				
poumon homolatéral	0.45	0.94	1.55	2.43
poumon controlatéral	0	0.05	0.12	0.13
cœur	0.5	0.9	0.92	1.53

## 7.3. Résultats esthétiques

### 7.3.1. Résultats esthétiques à la première évaluation

L'évaluation du résultat esthétique (tableau 8) est réalisée par un oncologue radiothérapeute, le délai moyen de cette évaluation par rapport à la fin de la radiothérapie est de 4,42 ans dans cette étude. 812 patientes ont été évaluées sur le plan esthétique. A la première évaluation esthétique, 167 (20.6%) patientes avaient un résultat jugé excellent, 521 (64.2%) un bon résultat et 124 (15.3%) un mauvais résultat.

Tableau 8. Résultats de la 1ère évaluation esthétique

		<b>n (832)</b>	<b>%</b>
Résultat de la 1ère évaluation esthétique	Excellent	167	20.6
	Bon	521	64.2
	Mauvais	124	15.3
	NA	20	

### 7.3.2. Résultats esthétiques selon le fractionnement et la dose de radiothérapie en analyse univariée

En analyse univariée, les résultats esthétiques sont influencés par le fractionnement et la dose de radiothérapie (tableau 9) de manière significative ( $p < 0.001$ ).

En effet, chez les 79 patientes ayant reçu 30 Gy en 5 fractions : 11 (14.9%) ont un résultat esthétique jugé excellent, 46 (62.2%) un bon résultat et 17 (23%) un mauvais résultat.

Chez les 217 patientes ayant reçu 40 ou 41.6 Gy en 13 ou 15 fractions : 60 (27.8%) ont un résultat esthétique excellent, 124 (57.4%) un bon résultat esthétique et 32 (14.8%) un mauvais résultat.

Pour les 149 patientes ayant reçu 50 Gy en 25 fractions : 45 (30.2%) ont un excellent résultat esthétique, 93 (62.4%) un bon résultat esthétique et 11 (7.4%) un mauvais résultat.

Chez les 387 patientes ayant reçu une radiothérapie normo fractionnée, 66 Gy en 33 fractions : 51 (13.7%) ont un excellent résultat esthétique, 258 (69.2%) ont un bon résultat esthétique et 64 (17.2%) ont un mauvais résultat esthétique.

De plus, 57.4% des patientes ayant un résultat esthétique excellent ont été traitées selon un fractionnement standard de 2Gy par fraction, 35.9% ont été traitées selon le schéma 40 ou 41.6Gy en 15 ou 13 fractions et 6.6% en 30Gy en 5 fractions. Parmi les patientes ayant un bon résultat esthétique, 67.4% ont été traitées selon le fractionnement standard, 25.8% selon le schéma 40 ou 41.6Gy en 15 ou 13 fractions et 8.8% selon le schéma 30Gy en 5 fractions.

Tableau 9. Résultats esthétiques selon le fractionnement et la dose de radiothérapie

	Résultats esthétiques lors de la 1ère évaluation					
	Excellent	Good	Bad	NA	Total	
Fractionnement/dose	30 (28.5 - 32) Gy en 5 fractions	11 14.9%/ 6.6%	46 62.2%/ 8.8%	17 23%/ 13.7%	5	79 100%/ 9.1%
	40/41.6 Gy en 13/15 fractions	60 27.8%/ 35.9%	124 57.4%/ 23.8%	32 14.8%/ 25.8%	1	217 100%/ 26.6%
	50 Gy en 25 fractions	45 30.2%/ 26.9%	93 62.4%/ 17.9%	11 7.4%/ 8.9%	0	149 100%/ 18.3%
	Boost : 66 Gy en 33 fractions	51 13.7%/ 30.5%	258 69.2%/ 49.5%	64 17.2%/ 51.6%	14	387 100%/ 45.9%
	Total	167 20.6%/ 100%	521 64.2%/ 100%	124 15.3%/ 100%	20	832 100%/ 100%

Test du Khi2 : p-value = <0.001

### 7.3.3. Résultats esthétiques selon la taille de bonnet en analyse univariée

Les seins volumineux correspondent aux bonnets E et F, les poitrines intermédiaires aux bonnets C et D, et les petites poitrines aux bonnets A et B. Il n'y a pas d'association entre toxicité et bonnet. Le fait d'avoir une poitrine plus forte semble ne pas avoir d'influence sur le fait d'avoir une toxicité (quel que soit la toxicité). Le résultat esthétique n'est pas influencé significativement par la taille de bonnet de soutien gorge (p=0.084) (tableau 10).

Tableau 10. Résultat esthétique selon la taille de bonnet de soutien gorge

	Résultat esthétique					
	Excellent	Good	Bad	NA	Total	
Taille de bonnet de soutien gorge	Petites poitrines (bonnet A&B)	34 17%/ 24.6%	144 72%/ 31.6%	22 11%/ 20.6%	2	202 100%/ 28.5%
	Poitrines intermédiaires (bonnet C&D)	92 21.2%/ 66.7%	271 62.6%/ 59.4%	70 16.2%/ 65.4%	12	445 100%/ 61.8%
	Fortes poitrines	12 17.6%/ 8.7%	41 60.3%/ 9%	15 22.1%/ 14%	4	72 100%/ 9.7%

(bonnet E&F)	1.7%	5.8%	2.1%		
NA	29	65	17	2	113
Total	167	521	124	20	832
	19.7%/ 100%	65%/ 100%	15.3%/ 100%		100%/ 100%

Test du Khi2 : p-value = 0.084

#### 7.3.4. Résultats esthétiques selon la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante ou non en analyse univariée

En analyse univariée, la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante influence de manière significative (p=0.001) le résultat esthétique (tableau 11).

En effet, parmi les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, 8.5% ont un résultat esthétique excellent, 70.3% un bon résultat esthétique et 21.2% un mauvais résultat esthétique.

Parmi celles qui n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante : 22.6% ont un excellent résultat esthétique, 63.1% un bon résultat esthétique et 14.3% un mauvais résultat esthétique.

Chez les patientes ayant un résultat esthétique excellent, 94% n'ont pas eu de chimiothérapie.

Chez les patientes ayant un bon résultat esthétique 84.1% n'ont pas eu de chimiothérapie et chez celles ayant un mauvais résultat esthétique 79.8% n'ont pas eu de chimiothérapie.

Tableau 11. Résultats esthétiques selon la chimiothérapie adjuvante

	Résultats esthétiques lors de la 1ère évaluation				NA	Total
	Excellent	Good	Bad			
	10	83	25	5	123	
Oui	8.5%/ 6%	70.3%/ 15.9%	21.2%/ 20.2%		100%/ 14.5%	
Chimiothérapie	1.2%	10.2%	3.1%			
	157	438	99	15	709	
Non	22.6%/ 94%	63.1%/ 84.1%	14.3%/ 79.8%		100%/ 85.5%	
	19.3%	53.9%	12.2%			
Total	167	521	124	20	832	
	20.6%/ 100%	64.2%/ 100%	15.3%/ 100%		100%/ 100%	

Test du Khi2 : p-value = 0.001

#### 7.3.5. Résultats esthétiques selon la réalisation d'une hormonothérapie adjuvante ou non en analyse univariée

En analyse univariée, les résultats esthétiques ne sont pas influencés de manière significative par la réalisation d'une hormonothérapie adjuvante (tableau 12).

Chez les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante : 20.4% ont un excellent résultat esthétique, 64.5% ont un bon résultat esthétique et 15.1% ont un mauvais résultat esthétique.

Chez les patientes n'ayant pas reçu d'hormonothérapie adjuvante : 20.7% ont un excellent résultat esthétique, 63.8% ont un bon résultat esthétique et 15.5% ont un mauvais résultat esthétique.

Tableau 12. Résultats esthétiques selon l'hormonothérapie adjuvante

		Résultats esthétiques lors de la 1ère évaluation			NA	Total
		Excellent	Good	Bad		
Hormonothér apie		84	265	62	6	417
	Oui	20.4%/ 50.3%	64.5%/ 50.9%	15.1%/ 50%		100%/ 50.6%
		10.3%	32.6%	7.6%		
		83	256	62	14	415
	Non	20.7%/ 49.7%	63.8%/ 49.1%	15.5%/ 50%		100%/ 49.4%
		10.2%	31.5%	7.6%		
	Total	167	521	124	20	832
		20.6%/ 100%	64.2%/ 100%	15.3%/ 100%		100%/ 100%

Test du Khi2 : p-value = NS

## 7.4. Résultats sur la toxicité

### 7.4.1. Toxicités constatées lors de la première consultation

Lors de la première consultation avec l'oncologue radiothérapeute (tableau 13), avant ou pendant le traitement de radiothérapie, 69 (8.7%) patientes ne présentent aucune radiodermite, 723 (90.8%) présentent une radiodermite de grade 1 ou 2 : 657 (82.5%) une radioépidermite de grade 1, 66 (8.3%) une radioépidermite de grade 2 et 4 (0.5%) une radiodermite de grade 3.

Parmi les patientes qui ont été présentées avec une fibrose cutanée post opératoire, lors de la 1ère consultation il est constaté seulement 4.5% de fibrose de grade 1 et 0.8% de grade 2.

Parmi les patientes ayant développé une déformation de la glande mammaire, 775 (97.4%) patientes ont une déformation de grade 0, 20 (2.5%) patientes une déformation de grade 1 et 1 (0.1%) une déformation de grade 2.

Pour la douleur, seulement 10 patientes (1.3%) avaient une douleur de grade 1, 786 (98.7%) patientes avaient douleurs grade 0. 2 (0.3%) patientes présentaient un lymphœdème de grade 1. 1 (0.1%) patiente présentait une parésie de grade 1, 1 (0.1%) patiente présentait des télangiectasies de grade 1 et 1 patiente (0.1%) présentait une ulcération de grade 2.



Tableau 13. Toxicités constatées à la première consultation

		<b>n (832)</b>	<b>%</b>
Radiodermite	grade 0	69	8.7
	grade 1	657	82.5
	grade 2	66	8.3
	grade 3	4	0.5
	NA	36	
Déformation	grade 0	775	97.4
	grade 1	20	2.5
	grade 2	1	0.1
	NA	36	
Douleurs	grade 0	786	98.7
	grade 1	10	1.3
	NA	36	
Dysphagie	grade 0	796	100
	NA	36	
Fibrose	grade 0	754	94.7
	grade 1	36	4.5
	grade 2	6	0.8
	NA	36	
Lymphoedèmes	grade 0	794	99.7
	grade 1	2	0.3
	NA	36	
Mucite oesophagienne	grade 0	796	100
	NA	36	
Parésies	grade 0	795	99.9
	grade 1	1	0.1
	NA	36	
Télangiectasies	grade 0	795	99.9
	grade 1	1	0.1
	NA	36	
Ulcération	grade 0	795	99.9
	grade 2	1	0.1
	NA	36	
Pneumopathies radiques	Non	796	100
	NA	36	
Toxicité cardiaque	non	796	100
	NA	36	
Autres toxicités	non	795	99.9
	oui (cicatrisation)	1	0.1
	NA	36	

#### 7.4.2. Toxicités constatées lors de la consultation de fin de radiothérapie

En revanche lors de la consultation de fin de radiothérapie on remarque que 149 (51.6%) patientes ont développé une fibrose de grade 1 (tableau 14) et 17 (5.9%) patientes une fibrose de grade 2, ainsi que 272 patientes soit 94.1% ne présentent plus de radiodermite (grade 0) et seulement 12 (4.2%) patientes une radiodermite de grade 1; trois patientes (1%) une radiodermite de grade 2 et 2 (0.7%) patientes une radiodermite de grade 3.

Nous avons observé chez 103 (35.8%) présentent une déformation de grade 1, 17 (5.9%) une déformation de grade 2 et 2 (0.7%) une déformation de grade 3. Aucune déformation n'a été observée chez 166 patientes (57.6%)

Parmi la population étudiée 227 patientes ne présentent pas de douleur (grade 0), 57 (19.8%) ont une douleur de grade 1, 4 (1.4%) une douleur de grade 2. 1 patientes (0.3%) présente une dysphagie de grade 1. 281 (97.2%) patientes ne présentent pas de lymphoedème, 6 (2.1%) ont un lymphoedème de grade 1 et 2 (0.7%) un lymphoedème de grade 2. 234 (81%) des patientes ne présentent pas de télangiectasie, 44 (15.2%) présentent des télangiectasies de grade 1, 9 (3.1%) des télangiectasies de grade 2 et 2 (0.7%) des télangiectasies de grade 3.

Aucune patiente ne présente une mucite, des parésies, une pneumopathie radique, une toxicité cardiaque une ulcération ou un autre type de toxicité, tout comme sur l'ensemble de l'étude.

Tableau 14. Toxicités constatées lors de la consultation de la fin de la radiothérapie

		n (832)	%
Radiodermite	grade 0	272	94.1
	grade 1	12	4.2
	grade 2	3	1
	grade 3	2	0.7
	NA	543	
Déformation	grade 0	166	57.6
	grade 1	103	35.8
	grade 2	17	5.9
	grade 3	2	0.7
	NA	544	
Douleurs	grade 0	227	78.8
	grade 1	57	19.8
	grade 2	4	1.4
	NA	544	
Dysphagie	grade 0	288	99.7
	grade 1	1	0.3
	NA	543	
Fibrose	grade 0	123	42.6
	grade 1	149	51.6
	grade 2	17	5.9
	NA	543	
Lymphoedèmes	grade 0	281	97.2
	grade 1	6	2.1
	grade 2	2	0.7
	NA	543	
Mucite oesophagienne	grade 0	289	100
	NA	543	
Parésies	grade 0	289	100
	NA	543	
Télangiectasies	grade 0	234	81
	grade 1	44	15.2
	grade 2	9	3.1
	grade 3	2	0.7
	NA	543	
Ulcération	grade 0	289	100
	NA	543	
Pneumopathies radiques	Non	289	100
	NA	543	
Toxicité cardiaque	non	289	100
	NA	543	
Autres toxicités	non	289	100
	NA	543	

### 7.4.3. Toxicités selon le fractionnement en analyse univariée

#### 7.4.3.1. Radiodermite

En analyse univariée, le fractionnement influence de façon significative ( $p < 0.001$ ) l'apparition d'une radiodermite (tableau 15).

Chez les patientes présentant une radiodermite : 5.8% ont reçu 30 Gy en 5 fractions, 24.1% ont reçu 40 ou 41.6Gy en 15 ou 13 fractions, 18.3% ont reçu 50Gy en 25 fractions et 51.9% ont reçu 66Gy en 33 fractions.

Parmi les patientes ayant reçu 30 Gy en 5 fractions : 63.6% ont présenté une radiodermite.

Parmi les patientes ayant reçu 40 ou 41.6Gy en 15 ou 13 fractions : 87.1% ont présenté une radiodermite.

Parmi les patientes ayant reçu 50Gy en 25 fractions : 91.1% ont présenté une radiodermite et parmi celles qui ont reçu 66Gy en 33 fractions, 98.4% des patientes ont présenté une radiodermite de grades différents.

Tableau 15. Radiodermite selon le fractionnement et la dose de la 1ère toxicité rapportée

	Fractionnement/dose				Total	
	30 (28.5 - 32) Gy en 5 fractions	40/41.6 Gy en 13/15 fractions	50 Gy en 25 fractions	Boost : 66 Gy en 33 fractions		
Radiodermite	Absence de toxicité	24 34.8%/ 36.4%	26 37.7%/ 12.9%	13 18.8%/ 8.9%	6 8.7%/ 1.6%	69 100%/ 8.7%
	Toxicité	3% 42 5.8%/ 63.6%	3.3% 175 24.1%/ 87.1%	1.6% 133 18.3%/ 91.1%	0.8% 377 51.9%/ 98.4%	727 100%/ 91.3%
	NA	5.3% 13	22% 16	16.7% 3	47.4% 4	36
	Total	79 8.3%/ 100%	217 25.3%/ 100%	149 18.3%/ 100%	387 48.1%/ 100%	832 100%/ 100%

Test du Khi2 : p-value = <0.001

#### 7.4.3.2. Déformation

En analyse univariée, le fractionnement et la dose reçue influence de façon significative ( $p < 0.001$ ) l'apparition d'une déformation de la glande mammaire (tableau 16).

Parmi les patientes ayant présenté une déformation : 52.4% ont reçu 30 Gy en 5 fractions, 28.6% ont reçu 40 ou 41.6Gy en 15 ou 13 fractions, 4.8% ont reçu 50 Gy en 25 fractions et 14.3% ont reçu 66Gy en 33 fractions.

Tableau 16. Déformation selon le fractionnement et la dose de la 1ère toxicité rapportée

	Fractionnement/dose				Total	
	30 (28.5 - 32) Gy en 5 fractions	40/41.6 Gy en 13/15 fractions	50 Gy en 25 fractions	Boost : 66 Gy en 33 fractions		
Déformation	Absence de toxicité	55 7.1%/ 83.3%	195 25.2%/ 97%	145 18.7%/ 99.3%	380 49%/ 99.2%	775 100%/ 97.4%
	Toxicité	6.9% 11 52.4%/ 16.7%	24.5% 6 28.6%/ 3%	18.2% 1 4.8%/ 0.7%	47.7% 3 14.3%/ 0.8%	21 100%/ 2.6%
	NA	1.4% 13	0.8% 16	0.1% 3	0.4% 4	36
	Total	79 8.3%/ 100%	217 25.3%/ 100%	149 18.3%/ 100%	387 48.1%/ 100%	832 100%/ 100%

Test de Fisher exact : p-value = <0.001

Parmi les patientes ayant reçu 30 Gy en 5 fractions, 16.7% ont eu une déformation de la glande mammaire.

Parmi les patientes ayant reçu 40 ou 41.6 gy en 15 ou 13 fractions, 3% des patientes ont eu une déformation. Parmi les patientes traitées en 50Gy ou 66Gy seulement 0.7% et 0.8% ont présenté une déformation

#### 7.4.4. Toxicité selon la taille de bonnet en analyse univariée

##### 7.4.4.1. Radiodermite

En analyse univariée, la taille de bonnet n'influence pas significativement l'apparition d'une radiodermite bien que le pourcentage de radiodermite soit plus important chez les patientes à fortes poitrines ( $p=0.061$ ) (tableau 17).

En effet, 89.9% des patientes ayant une petite poitrine ont eu une radiodermite, 94.2% des patientes ayant une poitrine de taille intermédiaire ont eu une radioépidermite et 97.1% des patientes ayant une forte poitrine ont eu une radioépidermite.

Tableau 17. Radiodermite selon la taille de bonnet de soutien gorge

	Epidermite			Total	
	Oui	Non	NA		
Bonnet	Petites poitrines	169	19	14	202
		89.9%/ 26.4%	10.1%/ 41.3%		100%/ 27.4%
		24.6%	2.8%		
	Poitrines intermédiaires	404	25	16	445
		94.2%/ 63.1%	5.8%/ 54.3%		100%/ 62.5%
		58.9%	3.6%		
	Fortes poitrines	67	2	3	72
		97.1%/ 10.5%	2.9%/ 4.3%		100%/ 10.1%
		9.8%	0.3%		
	NA	101	10	2	113
	741	56	35	832	
Total	93.3%/ 100%	6.7%/ 100%		100%/ 100%	

Test du Khi2 avec Correction de Yates :  $p\text{-value} = 0.061$

##### 7.4.4.2. Déformation

En analyse univariée, la taille de bonnet n'influence pas significativement la déformation de la glande mammaire ( $p=$  non significatif) (tableau 18).

En effet, parmi les patientes avec une petite poitrine, 30.9% présentaient une déformation de la glande mammaire, parmi celles qui ont une poitrine de taille intermédiaire 32.2% présentaient une déformation et parmi celles qui ont une forte poitrine 36.2% présentaient une déformation.

De plus parmi les patientes présentant une déformation on retrouve : 26.2% des petites poitrines, 62.4% de poitrines intermédiaires et 11.3% de fortes poitrines.

Tableau 18. Déformation selon la taille de bonnet de soutien gorge

	Déformation			Total	
	Oui	Non	NA		
Bonnet	Petites	58	130	14	202
	poitrines	30.9%/ 26.2%	69.1%/ 28%		100%/ 27.4%
		8.5%	19%		
	Poitrine	138	291	16	445
	s intermédiaires	32.2%/ 62.4%	67.8%/ 62.6%		100%/ 62.5%
		20.1%	42.4%		
	Fortes	25	44	3	72
poitrines	36.2%/ 11.3%	63.8%/ 9.5%		100%/ 10.1%	
	3.6%	6.4%			
NA	33	78	2	113	
	254	543	35	832	
Total	32.2%/ 100%	67.8%/ 100%		100%/ 100%	

Test du Khi2 : p-value = NS

#### 7.4.4.3. Fibrose

En analyse univariée, la taille de bonnet n'influence pas significativement l'apparition d'une fibrose (p=0.147) (tableau 19). En effet, chez les patientes à petites poitrines 38.8% ont développé une fibrose mammaire, chez les patientes avec une poitrine de taille intermédiaire 46.2% ont développé une fibrose et chez les patientes à fortes poitrines 37.7% ont développé une fibrose. De plus parmi les patientes présentant une fibrose, 24.6% ont une petite poitrine, 66.7% une poitrine de taille intermédiaire et 11.1% une forte poitrine.

Tableau 19. Fibrose selon la taille de bonnet de soutien gorge

	fibrose			Total	
	Oui	Non	NA		
Bonnet	Petites	73	115	14	202
	poitrines	38.8%/ 24.6%	61.2%/ 29.6%		100%/ 27.4%
		10.6%	16.8%		
	Poitrine	198	231	16	445
	s intermédiaires	46.2%/ 66.7%	53.8%/ 59.4%		100%/ 62.5%
		28.9%	33.7%		
	Fortes	26	43	3	72
poitrines	37.7%/ 8.8%	62.3%/ 11.1%		100%/ 10.1%	
	3.8%	6.3%			
NA	47	64	2	113	
	344	453	35	832	
Total	43.3%/ 100%	56.7%/ 100%		100%/ 100%	

Test du Khi2 : p-value = 0.147

## 7.5. Survie et suivi

### 7.5.1. Survie globale

La survie globale (figure 12) est calculée chez tous les patients. Elle est calculée entre la date de diagnostic et de dernières nouvelles. L'évènement est le décès. Les patients vivants sont censurés à leur date de dernières nouvelles.

Le suivi médian des 832 patientes est de 6.4 ans (min - max : 1.5 - 12.4). La médiane de survie n'est pas atteinte sur l'ensemble du suivi.

Il y a 40 décès rapportés au cours du suivi.

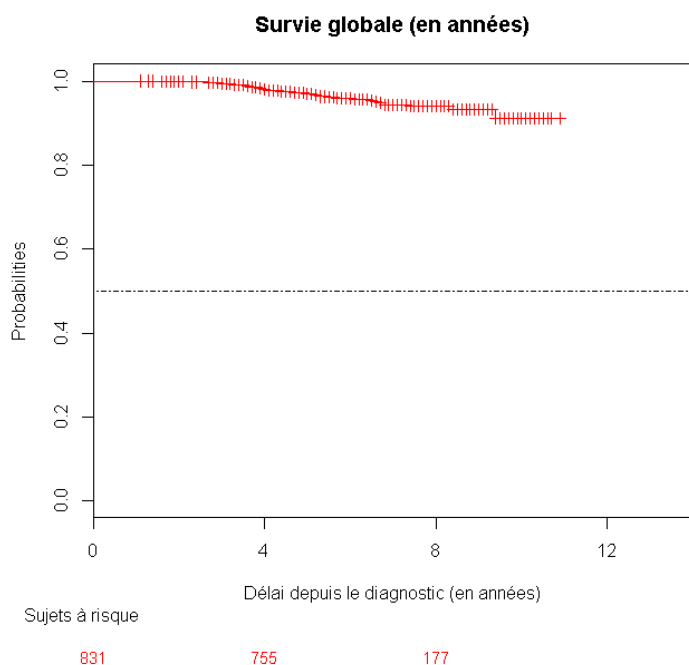


Figure 12. Survie globale

### 7.5.2. Survie sans rechute

La survie sans rechute (figure 13) est définie comme le temps entre la date de diagnostic et la date d'apparition du 1er évènement parmi la récurrence locale ou régionale ou le décès. Les patients n'ayant eu aucun évènement sont censurés à la date de leurs dernières nouvelles.

Au total, il y a 36 récurrences : 30 récurrences locales, 4 récurrences ganglionnaires, 2 récurrences locales et ganglionnaires. Six patientes ont eu une récurrence puis sont décédées. Il y a donc 70 évènements pour la survie sans récurrence.

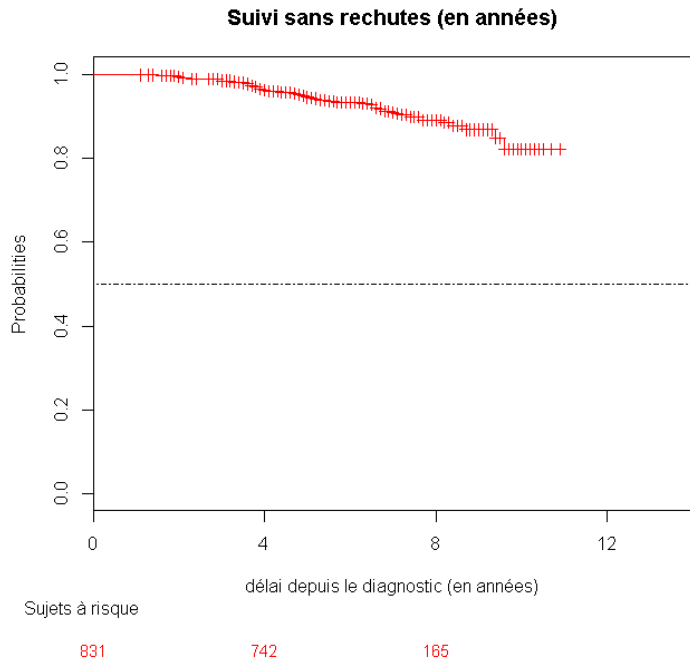


Figure 13. *Survie sans rechute*

### 7.5.3. **Survie sans rechute selon l'âge**

On observe que les patientes de plus de 75 ans ont une survie plus faible que les autres patientes. (Figure 14)

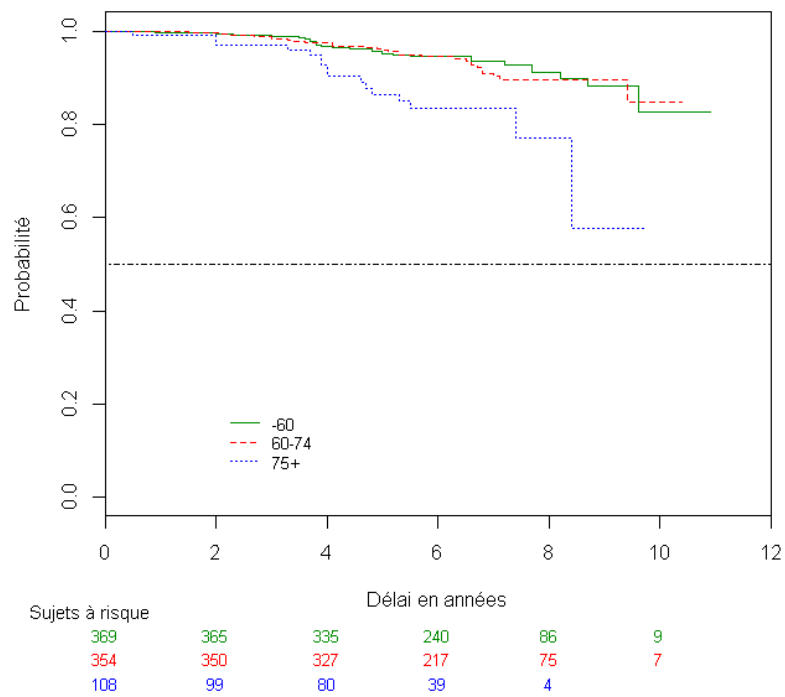


Figure 14. *Survie sans rechute selon l'âge*



### 7.5.4. Survie sans rechute selon le fractionnement

L'observation de la survie sans rechute selon le fractionnement (Figure 15) révèle des profils fortement identiques à l'inverse pour le schéma de 30Gy en 5 fractions, la survie sans rechute semble diminuée.

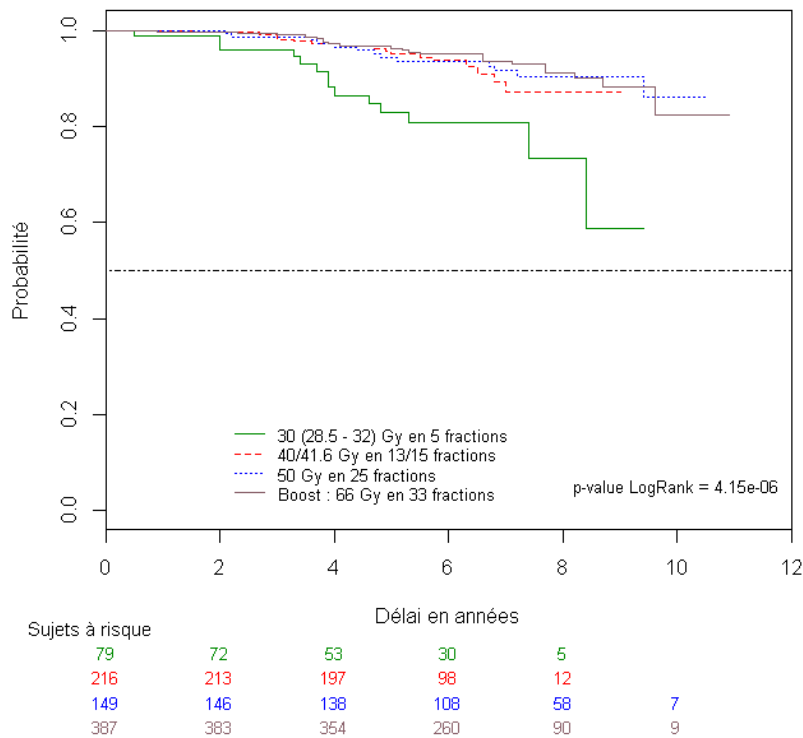
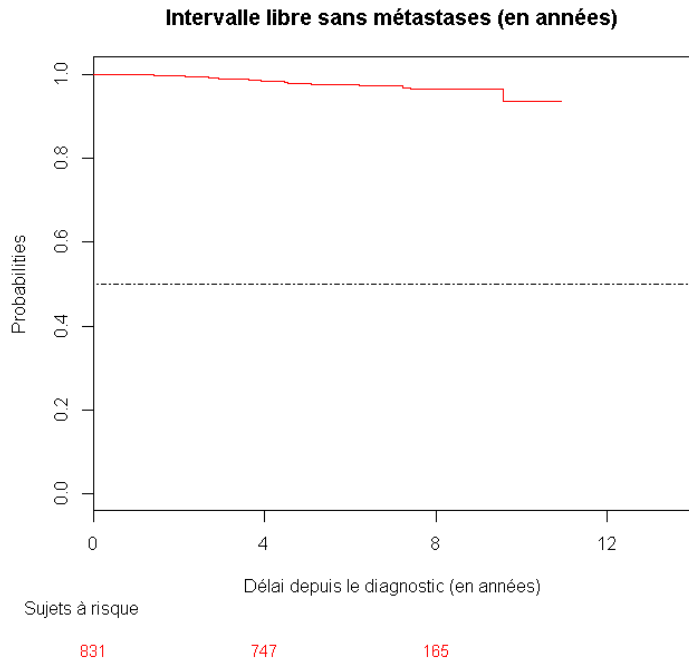


Figure 15. Survie sans rechute selon le fractionnement

### 7.5.5. Intervalle libre sans métastase

L'intervalle libre sans métastases (figure 16) est le temps entre la date de diagnostic et la date d'apparition de métastases. Les patients qui n'ont pas de métastases sont censurés à la date de dernières nouvelles.



*Figure 16. Intervalle libre sans métastase*

### 7.5.6. Récidives

36 (3.6%) patientes ont eu une récurrence (tableau 20).

Parmi elles 30 ont eu une récurrence locale, 4 ont eu une récurrence ganglionnaire, et 2 ont eu une récurrence à la fois locale et ganglionnaire.

Les récurrences locales ont toutes été traitées : 27 (87.1%) ont eu de la chirurgie dont 7 (25.9%) avec reconstruction mammaire immédiate, 4 (13.8%) ont eu de la radiothérapie, 12 (40%) ont eu de la chimiothérapie, 17 (56.7%) ont eu de l'hormonothérapie. Parmi elles, 6 ont eu une récurrence ganglionnaire, 5 (83.3%) au niveau axillaire et 2 (33.3%) au niveau sus-claviculaire. Toutes ont bénéficié d'un traitement : 3 (50%) ont eu une chirurgie ganglionnaire, 3 (50%) ont eu de l'hormonothérapie, 4 (66.7%) ont eu de la chimiothérapie, 1 (16.7%) a eu de la radiothérapie et 1 (16.7%) a eu une thérapie ciblée.

Tableau 20. Récidives

		<b>n (832)</b>	<b>%</b>
Récidives locales		30	3.6
Récidives ganglionnaires		4	0.5
Récidives locales et ganglionnaires		2	0.2
Traitement de la récurrence locale	oui	32	100
	NA	800	
Chirurgie de la récurrence locale	non	4	12.9
	oui	27	87.1
	NA	801	
Radiothérapie de la récurrence locale	non	25	86.2
	oui	4	13.8
	NA	803	
Chimiothérapie de la récurrence locale	non	18	60
	oui	12	40
	NA	802	
Hormonothérapie de la récurrence locale	non	13	43.3
	oui	17	56.7
	NA	802	
Récurrence axillaire	non	1	16.7
	oui	5	83.3
	NA	826	
Récurrence mammaire interne	non	6	100
	NA	826	
Récurrence sus-claviculaire	non	4	66.7
	oui	2	33.3
	NA	826	
Traitement de la récurrence ganglionnaire	oui	6	100
	NA	826	
Chirurgie de la récurrence ganglionnaire	non	3	50
	oui	3	50
	NA	826	
Radiothérapie de la récurrence ganglionnaire	non	5	83.3
	oui	1	16.7
	NA	826	
Chimiothérapie de la récurrence ganglionnaire	non	2	33.3
	oui	4	66.7
	NA	826	
Hormonothérapie de la récurrence ganglionnaire	non	3	50
	oui	3	50
	NA	826	
Thérapie ciblée de la récurrence ganglionnaire	non	5	83.3
	oui	1	16.7
	NA	826	

### 7.5.7. Métastases survenues pendant le suivi

Seulement 24 (2.9%) patientes ont développé des métastases pendant le suivi (tableau 21) et parmi elles, 21 ont bénéficié d'un traitement.

Chez ces patientes qui ont reçu un traitement de leurs métastases, 3 (14.3%) ont eu de la chirurgie, 7 (33.3%) ont eu de la radiothérapie, 12 (60%) ont eu de la chimiothérapie, 10 (47.6%) ont eu de l'hormonothérapie et 4 (19%) ont eu une thérapie ciblée.

Initialement ces métastases étaient principalement des métastases osseuses (8 patientes soit 33.3%), mais aussi hépatiques pour 6 patientes (25%), ganglionnaires pour 3 (12.5%) patientes, cutanées pour 1(4.2%) patientes, méningée sans atteinte du parenchyme cérébral pour 1 patiente (4.2%), dans le parenchyme cérébral pour 1 (4.2%) patiente, pleurale pour 1 (4.2%) patiente et pulmonaire pour 1 (4.2%) patiente. Puis 14 patientes ont développé une deuxième localisation de métastase : 6 (42.9%) au niveau osseux, 3 (21.4%) au niveau ganglionnaire, 2 (14.3%) au niveau cutané, 1 (7.1%) au niveau péritonéale, 1 (7.1%) au niveau hépatique et 1 (7.1%) au niveau cérébrale. Puis seulement 7 patientes ont développé un 3ème site métastatique.

Tableau 21. Métastases survenues pendant le suivi

		n (832)	%
Métastases	Oui	24	2.9
	Non	808	97.1
Traitement des métastases	non	3	12.5
	oui	21	87.5
	NA	808	
Chirurgie	non	18	85.7
	oui	3	14.3
	NA	811	
Radiothérapie	non	14	66.7
	oui	7	33.3
	NA	811	
Chimiothérapie	non	8	40
	oui	12	60
	NA	812	
Hormonothérapie	non	11	52.4
	oui	10	47.6
	NA	811	
Thérapie ciblée	non	17	81
	oui	4	19
	NA	811	
Lieu de la 1ère métastase	Cutanée	1	4.2
	Ganglionnaire	3	12.5
	Hépatique	6	25
	Méninges sans parenchyme cérébral	1	4.2
	Os	8	33.3
	Parenchyme cérébral	1	4.2
	Plèvre	1	4.2
	Poumon	3	12.5
	NA	808	
Lieu de la 2ème métastase	Carcinose péritonéale	1	7.1
	Cutanée	2	14.3
	Ganglionnaire	3	21.4
	Hépatique	1	7.1
	Os	6	42.9
	Parenchyme cérébral	1	7.1
	NA	818	
Lieu de la 3ème métastase	Cutanée	1	14.3
	Ganglionnaire	1	14.3
	Os	1	14.3
	Parenchyme cérébral	1	14.3
	Plèvre	1	14.3
	Poumon	2	28.6
	NA	825	

## 8. Discussion

---

### 8.1. Doses moyennes aux organes à risques en DLI

Bien que les doses reçues par les organes à risques lors des irradiations mammaire aient diminué depuis les années 1970 (80,81), les nombreuses études publiées nous montrent toutes parfaitement l'importance de la dose reçue par le cœur et notamment la dose moyenne au coeur, ainsi que celles reçues par les poumons. En effet, elles nous amènent toutes à conclure que l'irradiation cardiaque, même à faible dose à des conséquences directes sur le risque de mortalité cardiaque tout comme l'irradiation mammaire favoriserait le développement de cancer pulmonaire et donc la mortalité par cancer pulmonaire chez les patientes traitées pour un cancer du sein (75,79,107).

Dans cette étude, les résultats sont excellents avec une dose moyenne au cœur (Dmoy) de 1.14 Gy, et une dose moyenne au poumon homolatéral est de 1.4 Gy et au poumon controlatéral de 0.7 Gy qui nous permet d'espérer une très bonne tolérance à long terme. En cas d'irradiation du sein gauche, la dose moyenne la dose moyenne au cœur reste faible à 1.53. Darby et al ont (75) a montré que les complications cardiaques de la radiothérapie peuvent survenir dès de très faibles doses moyennes au cœur puisque des complications sont retrouvées de 3 à 17 Gy et la technique DLI entraine une très faible irradiation cardiaque en comparaison à d'autres techniques utilisées dans certaines études ce qui renforce l'intérêt de l'utilisation de cette technique qui permet d'obtenir des doses comparables et parfois plus faibles que la radiothérapie partielle du sein ou APBI (accelerated partial breast irradiation)(108).

En effet, dans une étude portant sur la population suédoise, parue en 2008, la Dmoy cœur pouvait aller jusqu'à 23.6Gy (109). De la même façon, on retrouve des données beaucoup plus importantes pour les doses moyennes aux poumons dans de nombreuses études. Ainsi, une étude de Inskip montrait des doses au poumon homolatéral jusqu'à 15Gy (110) en 1994, avec une nette augmentation du risque relatif de cancer pulmonaire chez les patientes ayant reçue une radiothérapie pour un cancer du sein. Plus récemment, dans les années 2000 et donc avec des techniques plus récentes, certaines études suggèrent des Dmoy au poumon jusqu'à 10Gy (111,112).

Lorsque l'on compare les différents types de fractionnement, la dose moyenne au coeur est toujours inférieure à 1 Gy en cas d'irradiation du sein droit comme du sein gauche. De même la dose moyenne au poumon homolatéral est toujours inférieure à 2Gy quelque soit le type de fractionnement ou le côté irradié. La technique d'irradiation en DLI constitue donc une arme thérapeutique qui permet de limiter efficacement l'irradiation cardiaque par rapport aux autres techniques et notamment à l'irradiation en décubitus dorsal (52)(53).

Les techniques d'irradiation encore plus moderne telles la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) et la tomothérapie hélicoïdale ne semblent pas être moins toxiques que la radiothérapie en DLI. En effet, dans une étude de Goddu et al. (113) on remarque que lors d'une irradiation en tomothérapie hélicoïdale, le volume cardiaque qui reçoit des doses élevées est moindre mais la Dmoy au cœur reste élevée. On remarque également que même si cette technique permet de diminuer à la dose moyenne au poumon homolatéral, le volume total de poumon recevant 5Gy est augmenté. Dans une autre étude parue en 2010 (114), la dose moyenne reçue par le coeur avec cette technique est de 1.35 Gy, ce qui reste plus élevé qu'en DLI et le volume cardiaque recevant plus de 5Gy était augmenté par rapport à une radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions. De plus, alors que le sein controlatéral est complètement épargné avec l'irradiation en DLI, la tomothérapie entraine une augmentation de la dose reçue par le sein controlatéral (114,115). Une étude s'intéressant aux irradiations mammaires en RCMI a montré qu'en diminuant la dose au cœur pour diminuer le risque de complications cardiaques, on augmentait l'hétérogénéité de la répartition de la dose dans le PTV et on obtenait ainsi une moins bonne couverture du volume cible.

Ces techniques modernes d'irradiations, bien qu'elles signent une avancée de la radiothérapie dédiées à l'irradiation des volumes complexes, ne nous affranchissent donc pas de la

problématique de l'irradiation des organes à risque tels que le cœur et les poumons lors des irradiations mammaires et la technique DLI reste donc une alternative intéressante actuellement pour l'irradiation mammaire seule.

## 8.2. Résultat esthétique en DLI

Dans notre étude, les résultats esthétiques sont très satisfaisants avec 84.8% des patientes qui ont un bon ou un excellent résultat esthétique à l'issue de leur traitement par radiothérapie. De plus, du fait de la réduction de l'épaisseur de la glande mammaire en position latérale et donc de la distribution de dose très homogène, le résultat esthétique n'est pas influencé par la taille de bonnet de soutien-gorge. En analyse univariée, le résultat esthétique est influencé significativement par le fractionnement et la dose de la radiothérapie reçue. En effet, parmi les patientes traitées en 30Gy en 5 fractions, 23% ont un mauvais résultat esthétique alors que parmi celles traitées en 40 ou 41.6 Gy en 15 ou 13 fractions, seulement 14.8% ont un mauvais résultat esthétique et que parmi celles traitées en 50Gy en 25 fractions, les mauvais résultats esthétiques représentent 7.4%. Dans l'essai de Whelan (57), aucune différence significative n'était observée entre les différents groupes en terme de résultats esthétiques alors que l'âge apparaissait en régression logistique comme un facteur influençant le résultat cosmétique. Sachant qu'à l'Institut Curie le schéma 30Gy en 5 fractions est réservé aux patientes très âgées avec de grosses difficultés de déplacement et de positionnement, l'étude de Whelan explique bien le taux de mauvais résultats esthétiques pour les patientes ayant reçu le schéma de 30 Gy en 5 fractions de notre étude. Une autre étude, parue en 2014 (116) montrait un résultat esthétique satisfaisant en cas d'hypofractionnement selon le schéma délivrant 40Gy en 15 fractions chez 212 patientes traitées pour un cancer du sein puisque dans cette étude plus de 90% des patientes avaient un résultat esthétique bon ou excellent. Comme dans d'autres études (117,118), dans cohorte le résultat esthétique est influencé de manière significative par la réalisation d'une chimiothérapie. En effet, on observe plus de mauvais résultats si la patiente a reçu une chimiothérapie adjuvante (21.2%) par rapport à celles qui n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante (14.3%). En revanche aucune différence significative n'est observée en cas d'hormonothérapie adjuvante.

D'autres facteurs semblent influencer le résultat esthétique de la radiothérapie mammaire, en effet dans une étude allemande parue en 2016 (119), la ptose mammaire et la taille de bonnet supérieure à C sont associées significativement à un moins bon résultat esthétique. En revanche dans notre étude, le résultat esthétique n'est pas influencé significativement par la taille de bonnet ce qui confère un argument de plus en faveur de l'utilisation de la technique en DLI chez les patientes présentant une forte poitrine qui représente un des avantages de cette technique.

En RCMI, les résultats esthétiques retrouvés dans certaines études sont tout aussi satisfaisants. En effet dans une étude italienne parue en 2015 98% des patientes avaient un bon ou un excellent résultat esthétique tout comme dans une autre étude (120) où le résultat esthétique semblait meilleur et le nombre de télangiectasies cutanées diminuées chez les patientes traitées en IMRT par rapport à celles traitées classiquement en radiothérapie conformationnelle 3D. Cependant, là encore la taille de bonnet semble être un facteur associé à un mauvais résultat esthétique avec la technique de RCMI (121).

Avec notre technique, la présence d'un boost de 16 Gy sur le lit tumoral ne semble pas majoré le risque de toxicité. En effet on remarque 91.1% de radiodermite en absence de boost, soit en 50 Gy en 25 fractions et 98.4% en présence de boost. De même, on observe 0.7% de déformation de la glande mammaire en absence de boost et 0.8% en présence de boost et 4.1% de fibrose en absence de boost versus 0.8% en présence de boost.

La technique d'irradiation en DLI apparaît donc comme une excellente alternative technique en terme de tolérance avec des toxicités tout à fait acceptables avec un bon résultat esthétique même pour les fortes poitrines et pour lesquelles les nouvelles techniques d'irradiation ne semblent pas supérieures.

### 8.3. Toxicités en DLI

Dans notre étude, aucune toxicité cardiaque ou pulmonaire n'est constatée bien que ce type de complication survient général au bout d'une période plus importante que celle de notre étude, ces résultats sont tout à fait encourageants. En effet contrairement à d'autres études, aucune pneumopathie radique n'est observée alors qu'une méta-analyse parue en 2010 montrait une augmentation de 14% de l'incidence de pneumopathie radique clinique et de 42% de pneumopathie radique radiologique dans la littérature (122). Dans une étude parue en 2008 (123), des altérations du parenchyme pulmonaire étaient visibles dès 3 mois après la fin de la radiothérapie et dans une autre parue en 2009 (124) portant sur 423 patientes, on a diagnostiqué une pneumopathie radique chez 21% d'entre-elles. De même dans l'étude de S Darby (75), 206 cas d'événements coronariens sont observés dans les 1 à 4 ans qui suivent la radiothérapie et 216 dans les 5 à 9 ans qui suivent la radiothérapie. Dans une autre étude parue en 2015 (125), reposant sur 70230 patientes atteintes de cancer du sein localisé traitées entre 1989 et 2005, on observe une réelle augmentation des pathologies cardiaques ischémiques, mais aussi des pathologies valvulaires et des insuffisances cardiaques chez les patientes traitées par radiothérapie.

Dans notre étude les toxicités observées semblent tout à fait acceptables et réduites en comparaison des données de la littérature. En effet, on observe une toxicité cutanée à type de radiodermite chez 93% des patientes mais si l'on regarde plus précisément les résultats de la consultation en cours et fin de la radiothérapie, il s'agit à 82.5% de radiodermite de grade 1, 8.3% de grade 2 et seulement 0.5% de grade 3. De plus, cette radiodermite reste stable à la fin du traitement on observe 94.1 de grade 0, 4.2% de grade 1 et seulement 1.7% de grade 2 et 3.

En analyse univariée, on observe que le fractionnement et la dose ont une influence directe sur l'apparition d'une radiodermite. Ces taux de radiodermite sont classiquement retrouvés dans la littérature et les techniques modernes comme la RCMI ne semblent pas faire beaucoup mieux sur ce point. En effet, on retrouve dans une étude (126) 72% de radiodermite de grade 1 et 21% de grade 2 pendant le traitement avec une amélioration au cours du temps puisque l'on retrouve que 29% de radioépidermite de grade 1 à un an, sans grade 2 ou 3 et 71% de grade 0. L'influence de l'hypofractionnement sur l'apparition de la radiodermite est également confirmée dans d'autres études, tout comme le fait qu'elle tend à disparaître avec le temps et ce quelque soit le fractionnement utilisé. Ainsi, dans une étude (116) où les patientes sont traitées selon le schéma de 40Gy en 15 fractions, 16% des patientes ne présentent pas de toxicité cutanée aigue, 68% une toxicité cutanée aigue de grade 1 et 15% de grade 2. Dans l'étude de Whelan (57), après 10 ans de suivi aucune toxicité cutanée n'était retrouvée chez 70.5% des patientes traitées en fractionnement classique et chez 66.8% des patientes traitées en hypofractionnement. De même avec l'irradiation partielle du sein où l'on observe une augmentation des toxicités cutanées à 4 ans par rapport à une radiothérapie conformationnelle classique (108).

La déformation de la glande mammaire est retrouvée chez seulement 2.6% des patientes avec une déformation de grade 1 ou 2 à la première consultation. La déformation de la glande mammaire est également sous l'influence du type de fractionnement et de la dose reçue. Ainsi dans notre étude on remarque plus de déformation en cas d'hypofractionnement important : parmi les patientes présentant une déformation 52.4% ont reçu 30Gy en 5 fractions, 28.6% 40 ou 41.6Gy en 15 ou 13 fractions et seulement 19% ont été traitées en normofractionné. Cependant de nombreux autres facteurs peuvent également participer à la déformation de la glande mammaire et ont été identifiés depuis longtemps comme la chirurgie, la réalisation d'une chimiothérapie, la forme de la poitrine et la localisation tumorale (128)(129). La déformation de la glande mammaire reste également retrouvée fréquemment en cas d'irradiation partielle accélérée du sein (130)(131) et constitue un véritable obstacle à la réalisation de cette technique innovante.

Tout comme la déformation la fibrose cutanée est très peu présente à la première consultation alors qu'à la fin de la radiothérapie on observe parmi elles 51.6 % de grade 1 et 5.9% de grade 2. D'autres études rapportent l'apparition d'une fibrose cutanée en cas d'hypofractionnement, ainsi, dans cette étude parue en 2013 (132), les patientes sont traitées selon deux schémas : 46Gy en 20 fractions ou 39Gy en 13 fractions et on observe 19.6% de fibrose de grade 1 et pas de fibrose de grade 2 dans le premier schéma, 15.3% de fibrose de grade 1 et 2.8%



de fibrose de grade 2 dans le deuxième schéma. Dans une autre étude plus récente (133), il est observé 23% de fibrose dans une cohorte de 143 patientes traitées en 42.2Gy en 16 fractions.

#### **8.4. Données de survie**

Dans notre étude, le suivi médian est de 6.4 ans, pendant cette durée la médiane de survie n'est pas atteinte.

En effet, seulement 40 décès ont été constatés parmi les 832 patientes de l'étude pendant la durée du suivi. On constate également 36 récurrences locorégionales.

En revanche, aucune différence n'est observée pour les autres types d'hypofractionnement et de normofractionnement. Ces résultats étaient également observés dans l'étude de Whelan (57), les taux de récurrences locales étaient similaires dans le groupe hypofractionnement et dans le groupe normofractionnement, tout comme la probabilité de survie à 10 ans qui ne montrait pas de différence significative dans les deux groupes. Cette étude suggérait que l'hypofractionnement pouvait être moins efficace en terme de récurrence locale pour les tumeurs de haut grade, mais une autre étude publiée en 2012 (134) portant sur 1335 patientes atteintes de tumeurs de grade 3, T1-T2 N0 M0 a montré des taux de récurrences locales identiques en normofractionné et en hypofractionné. Le taux de récurrences à distance est également très faible dans notre étude puisque seulement 2.9% des patientes ont développé des métastases à distance pendant la durée de notre étude. L'ensemble de ces données de survie confère une réelle efficacité de la technique d'irradiation en DLI, de plus, l'hypofractionnement utilisé semble tout à fait légitime avec des données de survie identiques à celles retrouvées pour le schéma d'irradiation classique.

## 9. Conclusion

---

La technique d'irradiation en DLI est une technique de radiothérapie qui permet de réduire considérablement la dose reçue par le cœur, le poumon homolatéral et le poumon controlatéral qui se traduit avec une faible toxicité. En même temps, l'efficacité est comparable avec les autres techniques.

Cette technique permet la réalisation d'une irradiation hypo fractionnée dans conditions optimales chez les patientes traitées pour cancer du sein localisé. Cette fois encore notre étude montre excellents résultats avec des schémas d'hypo fractionnement adaptés au profil de chaque patiente et comparables avec les données de la littérature.

Pour conclure, dans un monde où les enjeux financiers des systèmes de santé apparaissent comme des préoccupations toujours plus importantes, la technique DLI permet de conformer au mieux l'irradiation du volume cible tout en épargnant efficacement les organes à risques et elle est réalisée avec des accélérateurs linéaires classiques et ne nécessite pas de gros investissement en dehors du matériel de contention utilisé. Elle constitue donc une véritable alternative thérapeutique très peu coûteuse et accessible à tous.

## 10. Bibliographie

---

1. Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD001877.
2. Otten JDM, Karssemeijer N, Hendriks JHCL, Groenewoud JH, Fracheboud J, Verbeek ALM, et al. Effect of recall rate on earlier screen detection of breast cancers based on the Dutch performance indicators. *J Natl Cancer Inst.* 2005 May 18;97(10):748–54.
3. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 27;353(17):1784–92.
4. Bollet MA, Savignoni A, Pierga J-Y, Lae M, Fouchotte V, Kirova YM, et al. High rates of breast conservation for large ductal and lobular invasive carcinomas combining multimodality strategies. *Br J Cancer.* 2008 Feb 26;98(4):734–41.
5. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzebec P, Dorval T, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer.* 1996 Jan 1;77(1):113–20.
6. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer.* 1957 Sep;11(3):359–77.
7. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 2002 Sep;41(3A):154–61.
8. Puztai L. Anatomy and biology: two complementary sides of breast cancer prognostication. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Nov 20;29(33):4347–8.
9. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, Lee AHS, Macmillan RD, Morgan D a. L, et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2007 Jul;43(10):1548–55.
10. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):7212–20.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2011 Aug;22(8):1736–47.
12. Lanitis S, Filippakis G, Sidhu V, Al Mufti R, Lee TH, Hadjiminis DJ. Atypical anaphylactic reaction to Patent Blue during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008 May;90(4):338–9.
13. Houvenaeghel G, Nos C, Giard S, Mignotte H, Esterni B, Jacquemier J, et al. A nomogram predictive of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a sentinel lymph node micrometastasis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2009 Jul;35(7):690–5.
14. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med.* 1976 Feb 19;294(8):405–10.
15. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon J-L, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006 Dec 20;24(36):5664–71.

16. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2019–27.
17. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3686–96.
18. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O’Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Dec 1;24(34):5381–7.
19. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):602–11.
20. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273–83.
21. Jones SE, Collea R, Paul D, Sedlacek S, Favret AM, Gore I, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1121–8.
22. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer*. 2009 Mar 10;100(5):684–92.
23. Mackey JR, Clemons M, Côté MA, Delgado D, Dent S, Paterson A, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol Tor Ont*. 2008 Jan;15(1):24–35.
24. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2011 Aug 27;378(9793):771–84.
25. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2005 May 14;365(9472):1687–717.
26. Howell A. Adjuvant aromatase inhibitors for breast cancer. *Lancet Lond Engl*. 2005 Aug 6;366(9484):431–3.
27. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):486–92.
28. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years’ tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2007 Feb 17;369(9561):559–70.
29. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as

- adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):619–29.
30. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000485.
  31. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD004562.
  32. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2005 Dec 17;366(9503):2087–106.
  33. Clemons M, Hamilton T, Goss P. Does treatment at the time of locoregional failure of breast cancer alter prognosis? *Cancer Treat Rev*. 2001 Apr;27(2):83–97.
  34. Engel J, Eckel R, Aydemir U, Aydemir S, Kerr J, Schlesinger-Raab A, et al. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Apr 1;55(5):1186–95.
  35. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2326–33.
  36. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, Kramar A, Rotstein S. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995 Dec;13(12):2869–78.
  37. 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. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):47–56.
  38. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):963–8.
  39. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takácsi-Nagy Z, Mangel LC, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al*. 2002 Nov;178(11):615–23.
  40. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet Lond Engl*. 2000 Feb 12;355(9203):528–33.
  41. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1378–87.
  42. Bartelink H. Systemic adjuvant therapies and radiotherapy to the conserved breast: strategies revisited. *Breast Edinb Scotl*. 2007 Dec;16 Suppl 2:S84–8.
  43. Belkacémi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourgier C, Hery M, Ganem G, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Aug;79(2):91–102.
  44. Fourquet A, Kirova Y, Bollet M-A, Tournat H, Dendale R, Campana F. [Meta-analyses of the effects of radiotherapy in breast cancer: the ultimate evidence?]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2008 Nov;12(6-7):554–8.

45. Auberdiac P, Chargari C, Cartier L, Zioueche A, Mélis A, de Laroche G, et al. [Axillary lymph node irradiation in breast cancer: state of the art]. *Bull Cancer (Paris)*. 2012 Apr 1;99(4):471–7.
46. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Aug 1;86(5):860–6.
47. Hennequin C, Fourquet A. [Controversy about internal mammary chain irradiation in breast cancer]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2014 Oct;18(5-6):351–5.
48. Cross MA, Elson HR, Aron BS. Breast conservation radiation therapy technique for women with large breasts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Jul;17(1):199–203.
49. Grann A, McCormick B, Chabner ES, Gollamudi SV, Schupak KD, Mychalczak BR, et al. Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: a preliminary analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 May 1;47(2):319–25.
50. Merchant TE, McCormick B. Prone position breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Aug 30;30(1):197–203.
51. Fourquet A, Campana F, Rosenwald JC, Vilcoq JR. Breast irradiation in the lateral decubitus position: technique of the Institut Curie. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 1991 Dec;22(4):261–5.
52. Campana F, Kirova YM, Rosenwald J-C, Dendale R, Vilcoq JR, Dreyfus H, et al. Breast radiotherapy in the lateral decubitus position: A technique to prevent lung and heart irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1348–54.
53. Kirova YM, Hijal T, Campana F, Fournier-Bidoz N, Stilhart A, Dendale R, et al. Whole breast radiotherapy in the lateral decubitus position: a dosimetric and clinical solution to decrease the doses to the organs at risk (OAR). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2014 Mar;110(3):477–81.
54. Campana F, Kirova YM, Rosenwald J-C, Dendale R, Vilcoq JR, Dreyfus H, et al. Breast radiotherapy in the lateral decubitus position: A technique to prevent lung and heart irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1348–54.
55. Kirova YM, Campana F, Savignoni A, Laki F, Muresan M, Dendale R, et al. Breast-conserving treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Sep 1;75(1):76–81.
56. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jun;7(6):467–71.
57. 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. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):513–20.
58. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008 Apr;9(4):331–41.
59. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Mar 29;371(9618):1098–107.
60. 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. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1086–94.

61. Kirova YM, Campana F, Savignoni A, Laki F, Muresan M, Dendale R, et al. Breast-conserving treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Sep 1;75(1):76–81.
62. Chargari C, Kirova YM, Laki F, Savignoni A, Dorval T, Dendale R, et al. The impact of the loco-regional treatment in elderly breast cancer patients: hypo-fractionated exclusive radiotherapy, single institution long-term results. *Breast Edinb Scotl.* 2010 Oct;19(5):413–6.
63. Lingos TI, Recht A, Vicini F, Abner A, Silver B, Harris JR. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jul;21(2):355–60.
64. Kirova YM, de Almeida CE, Canary PC, Kuroki Y, Massabeau C, Fournier-Bidoz N. Heart, coronaries and breast cancer radiotherapy. *Breast Edinb Scotl.* 2011 Apr;20(2):196–7.
65. Kirova YM. Recent advances in breast cancer radiotherapy: Evolution or revolution, or how to decrease cardiac toxicity? *World J Radiol.* 2010 Mar 28;2(3):103–8.
66. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol.* 1996 Aug;27(8):766–73.
67. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3):656–65.
68. Fajardo LF, Stewart JR. Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 1973 Aug;29(2):244–57.
69. Hooning MJ, Aleman BMP, Hauptmann M, Baaijens MHA, Klijn JGM, Noyon R, et al. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008 Dec 1;26(34):5561–8.
70. Correa CR, Litt HI, Hwang W-T, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3031–7.
71. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Fisher B, Kaae S, Johansen H, et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep.* 1987 Jan;71(1):7–14.
72. Harris EER, Correa C, Hwang W-T, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006 Sep 1;24(25):4100–6.
73. Giordano SH, Kuo Y-F, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Mar 16;97(6):419–24.
74. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1998 Aug;16(8):2625–31.
75. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005 Aug;6(8):557–65.
76. Glanzmann C, Huguenin P, Lütolf UM, Maire R, Jenni R, Gumpfenberg V. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 1994 Jan;30(1):43–54.

77. Gligorov J, Debourdeau P, Arsovski O, Lotz J-P. [Cardiac prevention: the oncologic point of view]. *Bull Cancer (Paris)*. 2004 Nov;91 Suppl 3:192–200.
78. Campone M, Bourbouloux E, Fumoleau P. [Cardiac dysfunction induced by trastuzumab]. *Bull Cancer (Paris)*. 2004 Nov;91 Suppl 3:166–73.
79. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):987–98.
80. Fuller SA, Haybittle JL, Smith RE, Dobbs HJ. Cardiac doses in post-operative breast irradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 1992 Sep;25(1):19–24.
81. Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, Fornander T, Rutqvist LE. Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997 Apr;15(4):1348–53.
82. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Jan;45(1):55–75.
83. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S77–85.
84. Greenberg HB, Jacobs S. Incidence of radiation fibrosis after use of a standardized technique of radiotherapy for breast cancer. *Cancer*. 1966 Sep;19(9):1289–92.
85. Adamson IY, Bowden DH. Endothelial injury and repair in radiation-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 1983 Aug;112(2):224–30.
86. Trott KR, Herrmann T, Kasper M. Target cells in radiation pneumopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Feb 1;58(2):463–9.
87. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1187–203.
88. Ross WM. The radiotherapeutic and radiological aspects of radiation fibrosis of the lungs. *Thorax*. 1956 Sep;11(3):241–8.
89. Wynn GR, Bentley PG, Liebmann R, Fletcher CDM. Mammary parenchymal angiosarcoma after breast-conserving treatment for invasive high-grade ductal carcinoma. *Breast J*. 2004 Dec;10(6):558–9.
90. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 1;51(3):650–9.
91. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Sep 1;45(2):323–9.
92. Pierce DA, Preston DL. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res*. 2000 Aug;154(2):178–86.
93. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ*. 2005 Jul 9;331(7508):77.
94. Cardis E, Hatch M. The Chernobyl accident--an epidemiological perspective. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2011 May;23(4):251–60.
95. Maddams J, Parkin DM, Darby SC. The cancer burden in the United Kingdom in 2007 due to radiotherapy. *Int J Cancer*. 2011 Dec 15;129(12):2885–93.
96. Thijssens KMJ, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJH, Pras E, van der Graaf WTA, Hollander M, et al. Radiation-induced sarcoma: a challenge for the surgeon. *Ann Surg Oncol*. 2005 Mar;12(3):237–45.



97. Neuhaus SJ, Pinnock N, Giblin V, Fisher C, Thway K, Thomas JM, et al. Treatment and outcome of radiation-induced soft-tissue sarcomas at a specialist institution. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2009 Jun;35(6):654–9.
98. Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B, Sastre-Garau X, Fourquet A. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. *Cancer*. 2005 Aug 15;104(4):856–63.
99. Mery CM, George S, Bertagnolli MM, Raut CP. Secondary sarcomas after radiotherapy for breast cancer: sustained risk and poor survival. *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18):4055–63.
100. Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Al-Mansour MM, Al-Fayea TM, Al-Foheidi M, et al. Increased risk of second lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Lung*. 2013 Feb;191(1):117–34.
101. van Leeuwen FE, Klokmann WJ, Hagenbeek A, Noyon R, van den Belt-Dusebout AW, van Kerkhoff EH, et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994 Feb;12(2):312–25.
102. Metayer C, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Jun;18(12):2435–43.
103. Kirova YM, Gambotti L, De Rycke Y, Vilcoq JR, Asselain B, Fourquet A. Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single-institution review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jun 1;68(2):359–63.
104. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2016 Jan;118(1):205–8.
105. Kirova YM, Castro Pena P, Hijal T, Fournier-Bidoz N, Laki F, Sigal-Zafrani B, et al. Improving the definition of tumor bed boost with the use of surgical clips and image registration in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Dec 1;78(5):1352–5.
106. Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J, Bolla M. [Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA-LENT scale]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 1997;1(6):622–68.
107. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ*. 2003 Feb 1;326(7383):256–7.
108. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2010 Jul 10;376(9735):91–102.
109. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Goldman U, Darby SC, Hall P, et al. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2009 Jan;90(1):127–35.
110. Inskip PD, Stovall M, Flannery JT. Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Jul 6;86(13):983–8.
111. Kong F-M, Klein EE, Bradley JD, Mansur DB, Taylor ME, Perez CA, et al. The impact of central lung distance, maximal heart distance, and radiation technique on the volumetric dose of the lung and heart for intact breast radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Nov 1;54(3):963–71.

112. Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast Cancer Res Treat.* 2001 Aug;68(3):199–210.
113. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Mar 15;73(4):1243–51.
114. Hijal T, Fournier-Bidoz N, Castro-Pena P, Kirova YM, Zefkili S, Bollet MA, et al. Simultaneous integrated boost in breast conserving treatment of breast cancer: a dosimetric comparison of helical tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2010 Mar;94(3):300–6.
115. Caudrelier J-M, Morgan SC, Montgomery L, Lacelle M, Nyiri B, Macpherson M. Helical tomotherapy for locoregional irradiation including the internal mammary chain in left-sided breast cancer: dosimetric evaluation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2009 Jan;90(1):99–105.
116. Ciammella P, Podgornii A, Galeandro M, Micera R, Ramundo D, Palmieri T, et al. Toxicity and cosmetic outcome of hypofractionated whole-breast radiotherapy: predictive clinical and dosimetric factors. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2014;9:97.
117. Abner AL, Recht A, Vicini FA, Silver B, Hayes D, Come S, et al. Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jul;21(2):331–8.
118. Beadle GF, Come S, Henderson IC, Silver B, Hellman S, Harris JR. The effect of adjuvant chemotherapy on the cosmetic results after primary radiation treatment for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984 Nov;10(11):2131–7.
119. Hille-Betz U, Vaske B, Bremer M, Soergel P, Kundu S, Klapdor R, et al. Late radiation side effects, cosmetic outcomes and pain in breast cancer patients after breast-conserving surgery and three-dimensional conformal radiotherapy : Risk-modifying factors. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenes Al.* 2016 Jan;192(1):8–16.
120. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Dec 20;31(36):4488–95.
121. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 15;84(4):881–7.
122. Gokula K, Earnest A, Wong LC. Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-dimensional conformal irradiation of breast carcinomas. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2013;8:268.
123. Krengli M, Sacco M, Loi G, Masini L, Ferrante D, Gambaro G, et al. Pulmonary changes after radiotherapy for conservative treatment of breast cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Apr 1;70(5):1460–7.
124. Kubo A, Osaki K, Kawanaka T, Furutani S, Ikushima H, Nishitani H. Risk factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast-conserving surgery. *J Med Investig JMI.* 2009 Aug;56(3-4):99–110.
125. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, Russell NS, Poortmans P, Theuws JCM, et al. Cardiovascular Disease Risk in a Large, Population-Based Cohort of Breast Cancer Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Apr 1;94(5):1061–72.

126. 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 J Société Fr Radiothérapie Oncol.* 2015 Aug;19(5):289–94.
127. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takácsi-Nagy Z, Mangel LC, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al.* 2002 Nov;178(11):615–23.
128. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Feb 15;31(4):753–64.
129. Olivotto IA, Rose MA, Osteen RT, Love S, Cady B, Silver B, et al. Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analysis of causes of cosmetic failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Oct;17(4):747–53.
130. Galland-Girodet S, Pashtan I, MacDonald SM, Ancukiewicz M, Hirsch AE, Kachnic LA, et al. Long-term cosmetic outcomes and toxicities of proton beam therapy compared with photon-based 3-dimensional conformal accelerated partial-breast irradiation: a phase 1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Nov 1;90(3):493–500.
131. Liss AL, Ben-David MA, Jagsi R, Hayman JA, Griffith KA, Moran JM, et al. Decline of cosmetic outcomes following accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiation therapy: results of a single-institution prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 May 1;89(1):96–102.
132. Guenzi M, Giannelli F, Bosetti D, Blandino G, Milanese ML, Pupillo F, et al. Two different hypofractionated breast radiotherapy schedules for 113 patients with ductal carcinoma in situ: preliminary results. *Anticancer Res.* 2013 Aug;33(8):3503–7.
133. Linares I, Tovar MI, Zurita M, Guerrero R, Expósito M, Del Moral R. Hypofractionated Breast Radiation: Shorter Scheme, Lower Toxicity. *Clin Breast Cancer.* 2016 Aug;16(4):262–8.
134. Herbert C, Nichol A, Olivotto I, Weir L, Woods R, Speers C, et al. The impact of hypofractionated whole breast radiotherapy on local relapse in patients with Grade 3 early breast cancer: a population-based cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Apr 1;82(5):2086–92.

**EVALUATION A LONG TERME DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DE LA  
TECHNIQUE D'IRRADIATION DES CANCERS DU SEIN EN DECUBITUS  
LATERAL ISOCENTRIQUE DE L'INSTITUT CURIE.**

**Introduction :** évaluer la technique d'irradiation des cancers du sein en decubitus lateral isocentrique (DLI).

**Patients et méthodes :** Les patientes traitées en DLI pour un cancer du sein localisé entre 2005 et 2010 à l'Institut Curie étaient incluses. Une évaluation des doses moyennes (Dmoy) reçues par le cœur, le poumon homolatéral (PH) et le poumon controlatéral (PC) était réalisée. Les toxicités cutanées, cardiaques et pulmonaires et le résultat esthétique étaient évalués. La survie globale et la survie sans rechute étaient analysées.

**Résultats :** Le suivi médian est de 6.4ans. 536 (64.4%) patientes étaient traitées en fractionnement classique (FC), 296 patientes ont été traitées en hypofractionné (HF), 217 (26.1%) en 40GY en 15 fractions ou 41.6Gy en 13 fractions et 79 (9.5%) en 30Gy en 5 fractions. La médiane de survie n'est pas atteinte sur l'ensemble du suivi et seulement 36 patientes ont rechuté. En FC, la Dmoy au cœur est de 1.44Gy, au PH de 1.4Gy et PC de 0.07Gy. En HF, en 40Gy ou 41.6Gy, la Dmoy au cœur est 0.77Gy, au PH 0.87Gy et au PC 0.03Gy ; selon le schéma en 30Gy, elles sont de 0.37Gy, 0.53Gy et 0Gy. Le résultat esthétique était excellent pour 167 patientes (20.6%), bon pour 521 patientes (64.2%) et influencé significativement ( $p<0.001$ ) par le fractionnement. En début de RT, 723 patientes (90.8%) avait une radiodermite de grade 1 ou 2 mais elle disparaissait pour 94.1% d'entre elles en fin de RT et était influencée significativement par le fractionnement ( $p<0.001$ ). 103 patientes (35.8%) avaient une déformation de grade 1, 17 (5.9%) de grade 2 et elle était influencée significativement par le fractionnement ( $p<0.001$ ). Aucune toxicité pulmonaire et cardiaque n'était retrouvée.

**Conclusion :** notre technique montrait d'excellents résultats en terme de tolérance et d'efficacité.

**LONG TERM EFFICACY AND TOLERANCE EVALUATION OF BREAST CANCER IRRADIATION IN  
LATERAL DECUBITUS POSITION AT INSTITUT CURIE.**

**Purpose :** to present the evaluation of breast cancer irradiation in isocentric lateral decubitus position (ILD).

**Patients and methods :** we included 832 patients with localized breast cancer and treated in LDP between 2005 and 2010. Mean dose to the heart, ipsilateral lung (IL) and controlateral lung (CL) as been performed for each fractionation. Cutaneous, cardiac and pulmonary toxicity and cosmetics outcomes were evaluated. Median overall survival and median relapse-free survival were analyzed. **Results :** Median follow up is 6.4 years. 536 (64.4%) patients were treated in normal fractionation (NF) and 296 in hypofractionation (HF): 217 (26.1%) in 40Gy in 15 fractions or 41.6Gy in 13 fractions and 79 (9.5%) in 30Gy in 5 fractions. Median overall survival wasn't reached and only 36 patients relapsed. In NF, mean cardiac dose is 1.44Gy, mean dose to IL 1.4Gy and to CL 0.07Gy. In HF, mean cardiac dose is 0.77Gy, mean IL 0.87Gy and CL 0.03Gy in 40Gy or 41.6Gy and 0.37Gy, 0.53Gy and 0Gy in 30Gy. Cosmetics results were excellent for 167 patients (20.6%), good for 521 patients (64.2%) and significantly influenced by fractionation ( $p<0.001$ ). Acute epidermitis grade 1 or 2 was present for 723 patients (90.8%) but it ended for 94.1% and it was significantly influenced by fractionation ( $p<0.001$ ). 103 patients (35.8%) had mammary distorsion grade 1 and 17 (5.9%) grade 2 and it was significantly influenced by fractionation ( $p<0.001$ ). No cardiac or pulmonary complication was related.

**Conclusion :** our technique showed excellent results in term of tolerance and efficiency.