



**HAL**  
open science

# La Tomothérapie hélicoïdale dans le cancer du sein localisé : indications, tolérance, efficacité, expérience d'un centre

Alexandre Arsene-Henry

► **To cite this version:**

Alexandre Arsene-Henry. La Tomothérapie hélicoïdale dans le cancer du sein localisé : indications, tolérance, efficacité, expérience d'un centre. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01703153

**HAL Id: dumas-01703153**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01703153>**

Submitted on 7 Feb 2018

**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.

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 217

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

La Tomothérapie hélicoïdale dans le cancer du sein localisé :  
indications, tolérance, efficacité ; expérience d'un centre

Présentée et soutenue publiquement  
le 12 octobre 2017

Par

**Alexandre ARSENE-HENRY**  
Né le 23 mai 1985 à Bordeaux (33)

Dirigée par Mme Le Docteur Youlia Kirova, PH

Jury :

Mme Le Professeur Catherine Durdux, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Jean-Yves Pierga, PU-PH

M. Le Professeur Philip Poortmans, PU-PH

M. Le Professeur Jean-Philippe Spano, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier :

**Madame le Professeur Catherine Durdux**, pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, pour m'avoir accompagné avec une bienveillance constante dans le choix de ma spécialité et pour m'avoir accordé votre confiance.

**Monsieur le Professeur Jean-Yves Pierga**, pour avoir accepté spontanément de participer à ce jury.

**Monsieur le Professeur Philip Poortmans**, pour votre participation à ce jury, pour avoir consacré de votre temps à mon travail, pour vos critiques enrichissantes et stimulantes et pour votre confiance.

**Monsieur le Professeur Jean-Philippe Spano**, pour avoir accompagné mon retour à la médecine avec une réelle bienveillance, pour votre profonde humanité, votre passion communicative et pour votre confiance. Je garderai un souvenir impérissable de mon passage dans votre service.

Et tout particulièrement **Madame le docteur Youlia Kirova**, pour m'avoir guidé dans le choix de ce travail, m'avoir apporté aide et soutien avec votre enthousiasme contagieux, votre formidable énergie et votre bonne humeur constante.

Je tiens à remercier également l'ensemble des personnes qui ont participé au cours de mon internat à ma formation et à ma vie d'interne.

Je remercie enfin l'ensemble de mes co-internes et amis-internes, particulièrement Antoine, Benjamin, Charles D., Charles V., Louise et Louis.

# Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
----------------------------	----------

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>4</b>
---------------------------------	----------

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
---------------------------	----------

<b>A. EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>7</b>
------------------------------	----------

1. FACTEURS DE RISQUE ET INCIDENCE .....	7
--	---

2. MORTALITE.....	9
-------------------	---

3. SURVIE NETTE EN FRANCE.....	10
--------------------------------	----

<b>B. CLASSIFICATIONS ET FACTEURS PRONOSTICS .....</b>	<b>11</b>
--	-----------

1. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE .....	11
--------------------------------------	----

a) Néoplasies mammaires in situ .....	11
---------------------------------------	----

b) Carcinomes canaux in situ.....	11
-----------------------------------	----

c) Carcinomes lobulaires in situ.....	11
---------------------------------------	----

d) Carcinomes infiltrants .....	12
---------------------------------	----

2. CLASSIFICATION TNM .....	12
-----------------------------	----

3. CLASSIFICATION MOLECULAIRE .....	12
-------------------------------------	----

4. CARACTERISTIQUES DES SOUS-TYPES MOLECULAIRES .....	13
---	----

a) Luminal.....	13
-----------------	----

b) Basal-Like .....	14
---------------------	----

c) HER2 + .....	14
-----------------	----

5. FACTEURS PRONOSTICS .....	14
------------------------------	----

<b>C. PLACE DE LA RADIOTHERAPIE ADJUVANTE DANS LE CANCER DU SEIN .....</b>	<b>15</b>
--	-----------

1. APRES MASTECTOMIE .....	15
----------------------------	----

2. APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE .....	15
--	----

3. IRRADIATION GANGLIONNAIRE ADJUVANTE .....	16
--	----

a) Ganglions sus-claviculaires et sous-claviculaires.....	18
---	----

b) Ganglions axillaires .....	18
-------------------------------	----

c) Ganglions mammaires internes.....	19
--------------------------------------	----

<b>D. TOXICITE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN.....</b>	<b>19</b>
--	-----------

1. GENERALITES.....	19
---------------------	----

2. TOXICITE CUTANEE .....	20
---------------------------	----

3. TOXICITE ŒSOPHAGIENNE.....	21
-------------------------------	----

4. TOXICITE CARDIAQUE .....	21
-----------------------------	----

5. TOXICITE PULMONAIRE.....	22
-----------------------------	----

6. CANCERS SECONDAIRES.....	23
-----------------------------	----

<b>E. RADIOTHERAPIE CONFORMATIONELLE AVEC MODULATION D'INTENSITE (RCMI) DANS LE CANCER DU SEIN.....</b>	<b>24</b>
---	-----------

1. RCMI STATIQUE .....	24
------------------------	----

a) Généralités .....	24
----------------------	----

b) RCMI dans le cancer du sein : avantages dosimétriques .....	26
--	----

c) RCMI dans le cancer du sein : réduction des effets secondaires radio-induits .....	28
2. RCMI ROTATIONNELLE PAR ARCTHERAPIE. ....	29
a) Généralités .....	29
b) Arcthérapie dans le cancer du sein .....	30
3. RCMI ROTATIONNELLE PAR TOMOTHERAPIE HELICOÏDALE.....	32
a) Généralités .....	32
b) Etudes dosimétriques .....	34
c) Technique du boost intégré après traitement chirurgical conservateur.....	35
d) Irradiation du sein gauche .....	36
e) Irradiation post mastectomie.....	38
f) Volumes cibles complexes .....	39
g) Cancer du sein localement avancé.....	40
h) Tolérance de la TH dans les cancers du sein .....	41

**MATERIEL ET METHODES.....43**

<b>A. OBJECTIF DE L'ETUDE .....</b>	<b>43</b>
<b>B. METHODOLOGIE DE L'ETUDE .....</b>	<b>43</b>
1. POPULATION DE L'ETUDE.....	43
2. TRAITEMENT CHIRURGICAL .....	44
3. TRAITEMENTS SYSTEMIQUES .....	44
4. RADIOTHERAPIE .....	45
a) Indication de la Tomothérapie hélicoïdale.....	45
b) Scanner en position de traitement .....	45
c)Volumes cibles.....	46
d) Prescription .....	47
e) Organes à risque .....	47
e) Plans de traitement de Tomothérapie .....	50
5. EVALUATION DES TOXICITES ET SUIVI DES PATIENTES.....	50
6. METHODES STATISTIQUES.....	50

**RESULTATS .....52**

<b>A. POPULATION .....</b>	<b>52</b>
<b>B. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES .....</b>	<b>52</b>
<b>C. CARACTERISTIQUES DES TUMEURS .....</b>	<b>54</b>
<b>D. CHIRURGIE .....</b>	<b>56</b>
<b>E. TRAITEMENTS SYSTEMIQUES.....</b>	<b>56</b>
<b>F. RADIOTHERAPIE .....</b>	<b>56</b>
<b>G. SURVIE .....</b>	<b>57</b>
<b>H. TOXICITE AIGUË.....</b>	<b>58</b>
<b>I. TOXICITE TARDIVE .....</b>	<b>59</b>
<b>J. ORGANES A RISQUE.....</b>	<b>62</b>

**DISCUSSION .....64**

**CONCLUSION .....67**

**BIBLIOGRAPHIE .....68**

**ANNEXE 1 : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS MALIGNES EPITHELIALES DU SEIN  
(OMS, 4<sup>EME</sup> EDITION, 2012) ..... 79**

**ANNEXE 2 :CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU SEIN (7<sup>EME</sup> EDITION,2010)..... 80**

# INTRODUCTION

---

## A. Epidémiologie

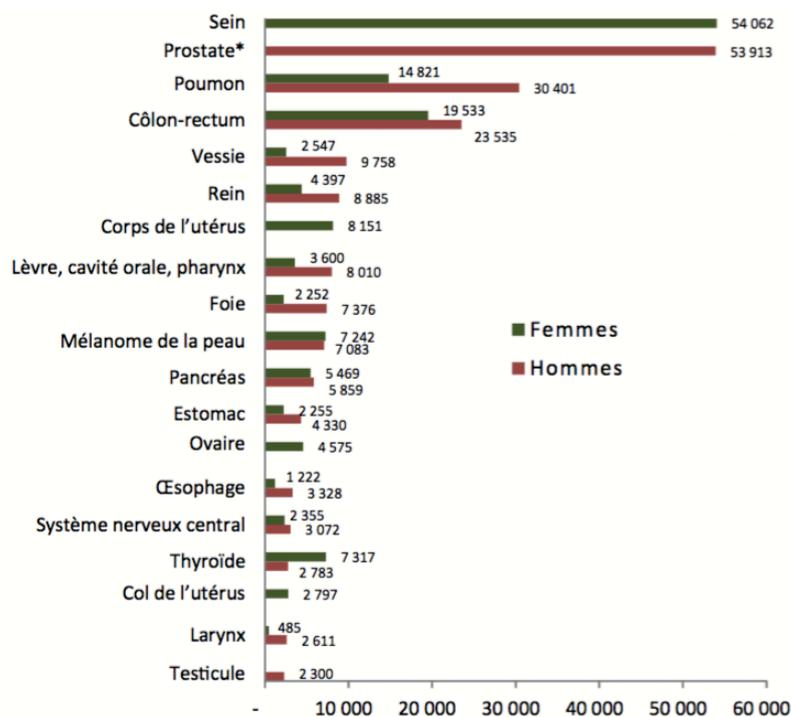
### 1. Facteurs de risque et incidence

Les facteurs de risque de cancer du sein sont multiples : puberté précoce, ménopause tardive, âge tardif de la première grossesse, nulliparité, obésité, antécédent personnel de cancer du sein, facteurs familiaux et génétiques (BRCA), histoire familiale de cancer du sein (1), traitement hormonal substitutif, tabagisme, facteurs histologiques et environnementaux (niveau socio-économique élevé).

Avec 54 062 nouveaux cas en 2015 en France métropolitaine, le cancer du sein se situe au 1er rang des cancers incidents chez la femme nettement devant le cancer du côlon-rectum et du poumon (Figure 1). Il représente 31,2% des cancers incidents féminins et 14,1% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus.

Près de 47% de ces cancers sont diagnostiqués chez la femme de 65 ans et plus, et 57,9% chez les 50-74 ans. L'âge moyen au diagnostic est 63 ans.

Le taux d'incidence (standardisé monde) du cancer du sein en 2012 est estimé à 88 pour 100 000 personnes-années (Tableau 1).



\* Les données de projection 2015 ne sont pas fournies pour ce cancer. Il s'agit de l'estimation pour 2011.  
 Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa (Leone N, 2015). Traitement : INCa 2015

Figure 1 : Classement des tumeurs solides par incidence estimée en 2015 en France métropolitaine selon le sexe (INCA 2016).

Entre 1980 et 2000, l'incidence du cancer du sein a augmenté mais elle est en diminution depuis 2005 (Figure 2). Le taux d'incidence standardisé a augmenté en moyenne de 1,4% par an entre 1980 et 2012. Cependant, entre 2005 et 2012 ce taux est en diminution de 1,5 % par an (Tableau 1) (2).

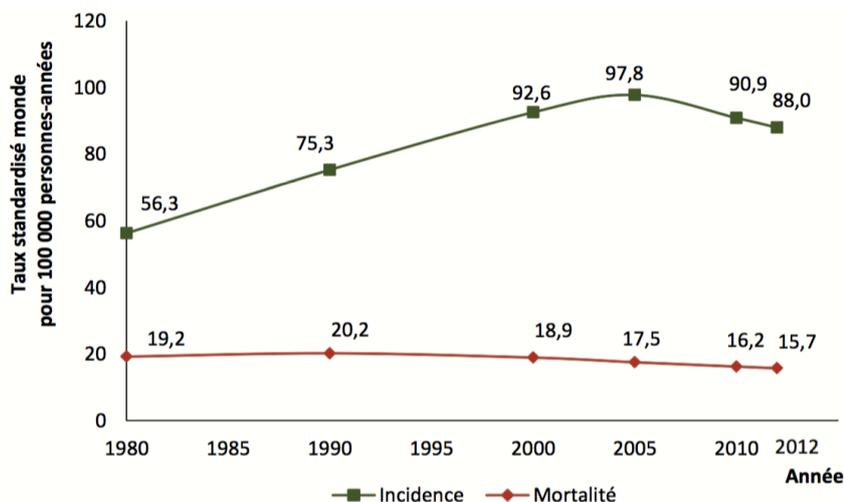


Figure 2 : Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine (INCA 2016)

Sur la période 2009-2012, 59% des diagnostics de cancer du sein ont été faits à un stade localisé, 29% à un stade locorégional et 13% à un stade avancé.

Les femmes de 50 à 74 ans, ciblées par le dépistage organisé, présentent le plus fort taux de cancer localisés (65% contre 42% des femmes de plus de 75 ans et 59% des femmes de moins de 50 ans). La proportion de cancers diagnostiqués à un stade avancé est plus importante chez les personnes plus âgées.

	Sexe	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
		1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
<b>Incidence</b>	Femme	56,3	75,3	92,6	97,8	90,9	88,0	1,4	-1,5
<b>Mortalité</b>	Femme	19,2	20,2	18,9	17,5	16,2	15,7	-0,6	-1,5
<b>Mortalité observée</b>	Femme	18,7	20,1	18,8	17,5	-	-	-	-

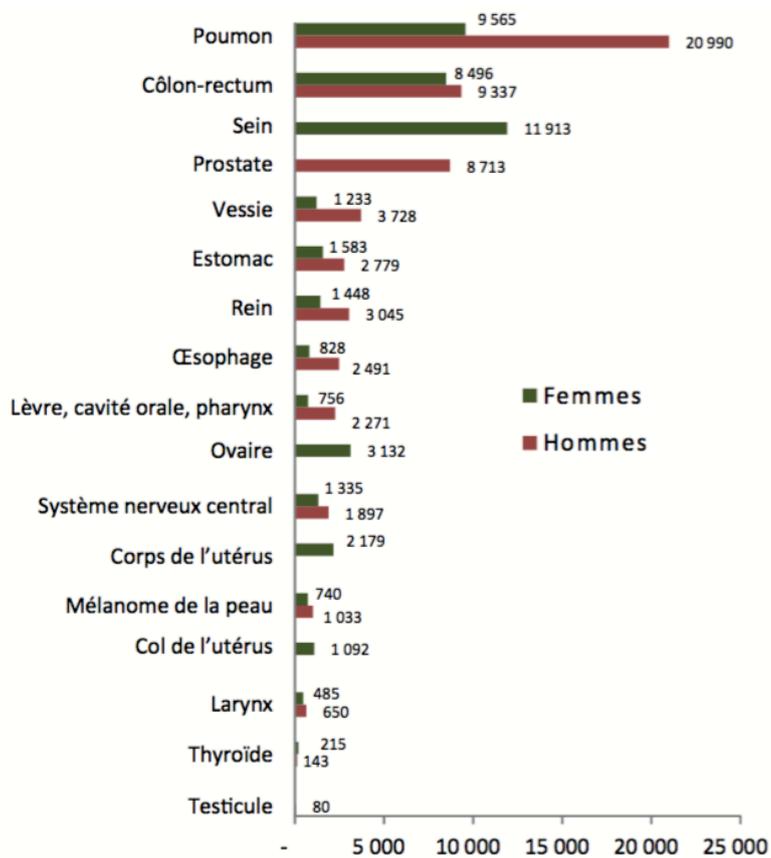
Tableau 1. Taux d'incidence et de mortalité par cancer du sein en France selon l'année

## 2. Mortalité

Avec 11 913 décès en 2015, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez les femmes (18,2% des décès par cancer chez la femme) devant le cancer du poumon et le cancer du côlon-rectum (Figure 3). Il représente par ailleurs près de 8% de l'ensemble des décès par cancer tous sexes confondus.

L'âge moyen au décès est de 73 ans. Près de 71% des décès par cancer du sein surviennent chez la femme de 65 ans et plus et 42,5% chez les 50-74 ans. Le taux de mortalité (standardisé monde) par cancer du sein en 2012 est estimé à 15,7 personnes-années.

On observe une diminution du taux de mortalité de 0,6% par an de 1980 à 2012 et de 1,5% par an de 2005 à 2012 (Figure 2 et Tableau 1). Cette diminution est due à l'amélioration des traitements et au dépistage de plus en plus adapté au niveau de risque de chaque femme permettant ainsi de diagnostiquer ces cancers à un stade précoce.



\* Les données de projection 2015 ne sont pas fournies. Il s'agit de l'estimation pour 2011.  
 Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Leone N, 2015]. Traitement : INCa 2015

Figure 3 : Classement des tumeurs solides par mortalité estimée en 2015 en France métropolitaine selon le sexe (INCA 2016)

### 3. Survie nette en France

La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans s'améliore au cours du temps. Pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 1993 elle était de 80%, elle est passée à 87% pour les patientes diagnostiquées entre 2005 et 2010. La survie nette standardisée sur l'âge à 10 ans est de 76% (sur la période 1989-2010) (Inca 2016).

## **B. Classifications et facteurs pronostics**

### **1. Classification histologique**

#### *a) Néoplasies mammaires in situ*

Les néoplasies mammaires in situ regroupent toutes les proliférations néoplasiques des cellules épithéliales luminales confinées dans les acini des lobules et dans les canaux galactophoriques. Il s'agit d'une prolifération de cellules malignes sans rupture de la membrane basale de l'épithélium et ne comportant donc pas de dissémination à distance. Mais ces proliférations sont associées à un risque de développer un carcinome infiltrant.

Les néoplasies mammaires in situ sont divisées classiquement en deux types : les proliférations de type canalaire et les proliférations de type lobulaire.

#### *b) Carcinomes canaux in situ*

Le carcinome canalaire in situ (CCIS) est le principal carcinome in situ du sein (3). Il correspond à une croissance anormale des cellules épithéliales tapissant les canaux galactophoriques. Les CCIS seraient l'un des principaux précurseurs de cancers du sein (4). Un antécédent de CCIS, notamment en cas d'exérèse incomplète, est un facteur de risque de développer un cancer invasif (5).

Leur classification morphologique repose sur le grade nucléaire et la présence ou non de nécrose tumorale (conférence de consensus de Philadelphie de 1997).

#### *c) Carcinomes lobulaires in situ*

Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) correspond à une zone de croissance anormale des cellules épithéliales d'un lobule du sein. C'est un facteur de risque de cancer du sein invasif. Il représente 10 à 15 % des carcinomes invasifs du sein soit moins de 5% de l'ensemble des cancers du sein.

#### *d) Carcinomes infiltrants*

On parle de carcinome infiltrant lorsque la prolifération tumorale dépasse la membrane basale.

Les deux types les plus fréquemment observés sont le carcinome infiltrant non spécifique et le carcinome lobulaire infiltrant.

Les carcinomes infiltrants non spécifiques anciennement dénommés carcinomes canaux infiltrants représente près de 80% des cancers du sein. Il est défini par l'absence des caractères morphologiques caractérisant les types spéciaux.

Les carcinomes lobulaires infiltrants ne représentent que 5 à 15% des carcinomes infiltrants. La classification histologique de l'OMS, comporte d'autres formes plus rares de carcinomes infiltrants (Annexe 1).

## 2. Classification TNM

Cette classification est basée sur la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire et le statut métastatique (Annexe 2). Elle permet de définir le stade de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) (Annexe 3).

Une distinction est faite entre le stade TNM clinique pré- thérapeutique (cTNM) et le stade TNM anatomopathologique post-chirurgical (pTNM). Si un traitement néo-adjuvant est utilisé, on parle alors de stade yTNM ou ypTNM.

## 3. Classification moléculaire

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis une classification des cancers du sein basée sur le profil d'expression génique des tumeurs. Une première classification en sous-groupes moléculaires du cancer du sein a été faite par Perou et al. en 2000 (6). Quatre sous-groupes de carcinomes ont été identifiés : luminal A et B, basal-like et HER2+. Des travaux ont par la suite validé ces sous-types moléculaires entraînant leur prise en compte en situation clinique (7–9). Ces sous-groupes ont des pronostics différents ce qui explique leur

intérêt en pratique courante (10) (Figure 4).

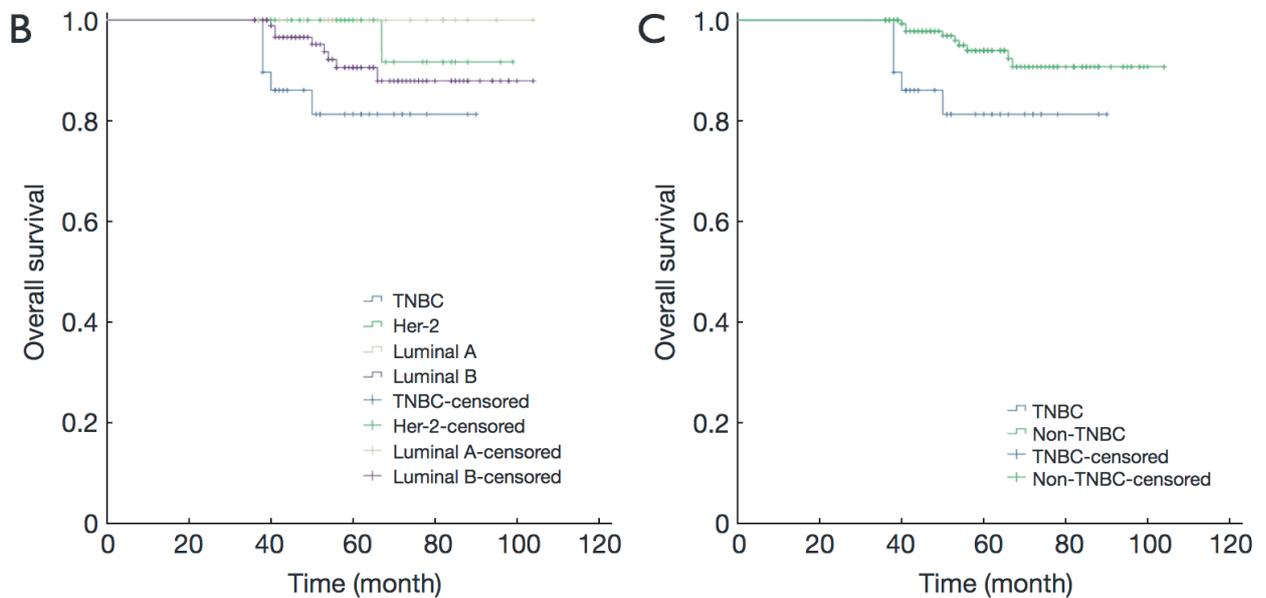


Figure 4 : Survie globale (OS) en fonction du sous type moléculaire (10).

*Abréviations* : TNBC = Tumeur triple négative ; HER-2 = tumeur surexprimant le récepteur épithélial humain-2

## 4. Caractéristiques des sous-types moléculaires

### *a) Luminal*

Ils représentent 50 à 60% des cancers du sein. Il s'agit des tumeurs caractérisées par une expression élevée des récepteurs aux estrogènes (RE).

Deux sous-groupes sont individualisés: le profil luminal A avec une expression plus élevée des RE et une prolifération faible. Le profil luminal B se caractérise par une plus forte prolifération et par une moindre expression des RE. Le profil luminal A est associé à un pronostic plus favorable.

## *b) Basal-Like*

Les tumeurs basal-like représentent 20% des cancers du sein et environ 75% des tumeurs dites « triple négative » (absence d'expression des récepteurs hormonaux et du récepteur HER2). L'expression génique de ces tumeurs est identique à celles des cellules myoépithéliales. Elles ont un profil immuno-histochimique particulier (CK5/6+, CK14+, CK17+, EGFR+, CD117+) et une mutation de p53 est fréquemment retrouvée. Ces tumeurs sont souvent diagnostiquées à un stade avancé et surviennent plus souvent chez des femmes jeunes. Elles sont associées à un pronostic plus sombre avec un risque élevé de récurrence viscérale dans les trois premières années après le traitement (11).

## *c) HER2 +*

Ces tumeurs, représentant 15% des cancers du sein, correspondent à un profil HER2 surexprimé [3 croix en immunohistochimie ou 2 croix avec FISH (fluorescent in situ hybridization) positive] quelle que soit l'expression des récepteurs hormonaux. Ce sous-type était associé à un mauvais pronostic avec un risque élevé de rechute précoce avant l'apparition des traitements ciblés de type anticorps monoclonal anti-Her2 (Trastuzumab).

## 5. Facteurs pronostics

Des facteurs pronostics ont été reconnus dans le cancer du sein tels que :

- L'âge : Un âge  $\leq 40$  ans est associé à des taux de rechute et de mortalité plus élevés que ceux rapportés en population générale. En effet, les cancers du sein survenant chez des femmes très jeunes correspondent le plus souvent à des formes avancées au diagnostic et agressives (12).
- Le type histologique : le pronostic varie en fonction des types histologiques.
- La taille tumorale est un facteur de mauvais pronostic et de risque d'envahissement ganglionnaire (13).
- L'atteinte ganglionnaire (13).
- Le grade histo-pronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis

est corrélatif à l'agressivité de la tumeur.

- Les embolies péri-lymphatiques et péri-vasculaires ont une valeur pronostique péjorative (14).
- L'envahissement des marges d'exérèse chirurgicale est un facteur de récurrence locale après chirurgie conservatrice du sein.
- Le Ki-67 (marqueur de prolifération tumorale) : un taux élevé correspond à une tumeur plus agressive (15).
- Les récepteurs hormonaux : la positivité d'un ou des deux types de récepteurs hormonaux est un facteur de bon pronostic et prédictif de réponse à l'hormonothérapie (16).
- La surexpression de l'oncogène Her2 est associée à une diminution de la survie sans rechute et de la survie globale (17).
- La présence d'un contingent de carcinome in situ extensif en périphérie de la tumeur est un facteur de risque de rechute locale.

## **C. Place de la radiothérapie adjuvante dans le cancer du sein**

### **1. Après mastectomie**

En France, environ 25 % des femmes atteintes d'un cancer infiltrant sont traitées par mastectomie. La méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG) a montré qu'après mastectomie, la radiothérapie locorégionale (de la paroi et des aires ganglionnaires) diminue de 17,9% le risque absolu de récurrence locorégionale à 10 ans et de 8,1% celui de décès à vingt ans en cas d'atteinte ganglionnaire. Cet effet est indépendant de la chimiothérapie adjuvante et des autres facteurs de récurrence locale (18).

### **2. Après chirurgie conservatrice**

La méta-analyse de l'EBCTCG sur plus de 10 000 patientes a montré qu'après une

chirurgie conservatrice, la radiothérapie permettait une réduction absolue du risque de récurrence à dix ans de 15,7% (19). Il n'y avait pas de modification de ce bénéfice en fonction des traitements systémiques ni des autres facteurs de risque de récurrence locale.

Une étude de l'European Organisation for research and treatment of cancer (EORTC) s'est intéressée à la réalisation d'un complément de dose sur le lit de tumorectomie (boost) après chirurgie conservatrice (berge saine), curage axillaire et irradiation mammaire (50Gy). Plus de 5000 patientes atteintes de tumeur T1-2, N0-1, M0 ont été randomisées soit dans le groupe radiothérapie mammaire seule soit radiothérapie mammaire + boost (16Gy). Seulement 2% des patientes étaient âgées de plus de 70 ans. Avec un suivi médian de 10,8 ans, cette étude a permis de confirmer que l'ajout du boost à l'irradiation totale du sein permet de diminuer le risque de récurrence locale (6,2% contre 10,2%  $p < 0,0001$ ).

Ce bénéfice est maintenu quel que soit l'âge de la patiente mais il est plus important chez les patientes jeunes (< 40 ans) dont le risque de récurrence est plus élevé (20).

Cependant l'augmentation de la dose délivrée majore le risque de complication cutanée et esthétique telle que la fibrose, à 10 ans il y avait 4,4% de fibrose dans le groupe « boost » contre 1,6% dans le groupe « pas de boost » ( $p < 0,001$ ).

Les techniques de radiothérapie récentes, telle que la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), permettent une meilleure conformation du volume cible et une meilleure homogénéité de la dose au sein de ce volume diminuant ainsi le risque de fibrose.

Le lit de tumorectomie doit être défini le plus précisément possible afin d'éviter l'irradiation de tissu sain mammaire environnant. Pour cela il est recommandé que le chirurgien mette en place des clips ( au moins 3) au niveau du lit de tumorectomie au cours de l'intervention chirurgicale (21).

Actuellement les recommandations préconisent une irradiation mammaire de 50 Gy avec surimpression du lit tumoral de 16 Gy après une chirurgie conservatrice. Après 70 ans, cette surimpression peut se discuter, les données de la littérature ne permettant pas d'évaluer le bénéfice du boost au-delà de cet âge (22).

### 3. Irradiation ganglionnaire adjuvante

Le drainage lymphatique du sein se fait par les aires axillaires, sus et sous claviculaires et par la chaîne mammaire interne (CMI) (Figure 5).

L'envahissement axillaire se fait en général selon les niveaux de Berg. Le niveau I, c'est à dire l'étage axillaire inférieur en dehors du muscle petit pectoral, est atteint en premier, puis les ganglions de l'étage moyen en arrière du muscle petit pectoral (niveau II) et enfin les

ganglions de l'étage supérieur (niveau III ou aire sous-claviculaire).

La CMI est plus fréquemment atteinte dans les cancers centraux et des quadrants internes avec une incidence d'environ 24% mais aussi en cas d'atteinte axillaire avec une incidence de 28% (23).

L'envahissement de l'aire sous claviculaire se fait lorsque les ganglions axillaires hauts ou mammaires internes sont eux-mêmes envahis.

Il existe aussi une aire interpectorale située entre les muscles petit et grand pectoraux.

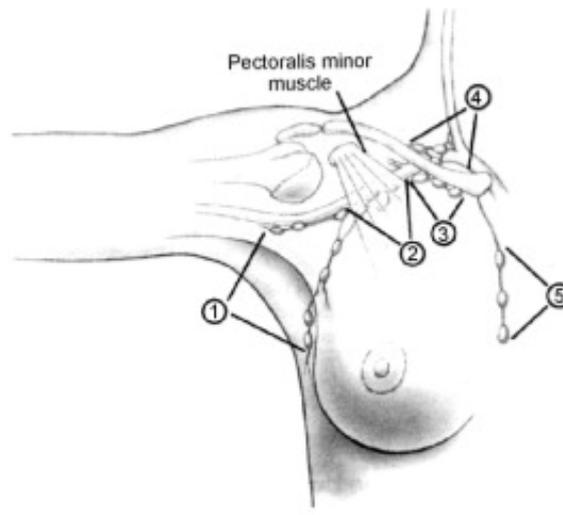


Figure 5: schéma du drainage lymphatique du sein

1 : niveau 1 de Berg, axillaire bas, en dehors du muscle petit pectoral ; 2 : niveau 2 de Berg, axillaire moyen, en arrière du muscle petit pectoral ; 3 : niveau 3 de Berg, axillaire profond, en dedans du muscle petit pectoral ; 4 : sus-claviculaire ; 5 : chaîne mammaire interne.

Plusieurs méta-analyses ont montré que l'irradiation de ces aires diminuait le risque de récurrence ganglionnaire (18,19,24). Mais l'irradiation des aires ganglionnaires et notamment de la CMI a été longtemps débattue car elle augmente la dose reçue par les tissus sains, notamment le cœur, et majore ainsi potentiellement le risque de toxicité cardiaque.

L'étude MA 20, prospective, randomisée a évalué l'impact d'une irradiation ganglionnaire après traitement conservateur pour un cancer du sein infiltrant (25). Mille huit cent trente-deux patientes atteintes de tumeur à haut risque ou avec atteinte ganglionnaire ont été randomisées entre irradiation ganglionnaire (sus-claviculaire, mammaire interne, axillaire supérieur) associée à l'irradiation mammaire et radiothérapie mammaire seule. Dix pourcents des patientes n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire (pN0), 85% avaient un à trois ganglions

envahis et 5% des tumeurs étaient classées pN2 ou plus. Le suivi médian a été de 62 mois. L'irradiation ganglionnaire diminuait la survie sans progression (Hazard Ratio (HR)=0,76 ; p=0.01), le risque de récurrence locorégionale (HR=0,59 ; p=0,02) et de récurrence à distance (HR=0,76 ; p=0,002). Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale. L'irradiation ganglionnaire augmentait le risque de pneumopathie radiques de grade 2 ou plus (1,3% contre 0,2%, p = 0,01), et de lymphœdème (7,3% contre 4,1%, p = 0,004).

Poortmans et al ont étudié l'influence de l'irradiation des aires ganglionnaires (CMI et aires sus et sous claviculaires)(26). Quatre mille quatre patientes ont été randomisées entre irradiation mammaire seule et irradiation du sein associée aux aires ganglionnaires (CMI et aires sus et sous claviculaire). Avec un suivi médian de 10,9 ans, la radiothérapie des aires ganglionnaires augmente la survie globale (82,3% vs 80,7% (HR=0,87), la survie sans progression (72,1% vs 69,1% (HR=0,89) et la survie sans récurrence métastatique (78% vs 75% (HR=0,86). L'effet du traitement est indépendant du nombre de ganglions envahis. Avec un recul de 3 ans, il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes en termes de toxicité cardiaque et cutanée. En revanche, la toxicité pulmonaire (fibrose pulmonaire, dyspnée, pneumonie, toux) a été plus fréquente dans le groupe irradiation ganglionnaire (4,3% contre 1,3 % ; p < 0,0001).

#### *a) Ganglions sus-claviculaires et sous-claviculaires*

Les régions sus et sous-claviculaires sont systématiquement incluses en cas d'atteinte axillaire. Les principales études réalisées au sujet de l'irradiation ganglionnaire adjuvante du cancer du sein n'étudient pas spécifiquement l'irradiation de cette zone car elles incluent classiquement une irradiation axillaire. L'irradiation des aires ganglionnaires sus et sous-claviculaires se réalise à 46-50Gy à raison de 2Gy par fraction.

#### *b) Ganglions axillaires*

La radiothérapie axillaire n'est pas recommandée en cas de stade pN0, pN0i+ ou pN1mi (27–30). En cas d'atteinte axillaire, l'indication de radiothérapie axillaire est fonction du curage axillaire, notamment du rapport entre le nombre de ganglions atteints et le nombre de ganglions prélevés. Selon l'étude AMAROS et OTOASOR, la radiothérapie pourrait se substituer au curage axillaire dans certaines indications (27,30).

### *c) Ganglions mammaires internes*

L'incidence des métastases au niveau de la chaîne mammaire interne (CMI) augmente en cas d'envahissement axillaire ou pour des tumeurs de localisation interne et centrale. La crainte de la survenue d'une toxicité cardiaque radio-induite explique que son indication soit encore controversée (28). L'intérêt de la radiothérapie de la chaîne mammaire interne en termes de survie et survie sans progression a notamment été montré dans l'étude de l'EORTC (26). Avec un suivi médian de plus de 10 ans, cette étude n'a pas montré d'augmentation du risque de toxicité cardiaque chez les patientes irradiées au niveau de la CMI.

Un essai prospectif danois a étudié l'impact de l'irradiation de la CMI chez des patientes traitées pour un cancer du sein localisé avec atteinte ganglionnaire (31). Les 1492 patientes traitées du côté droit avaient une irradiation de la CMI contrairement aux 1597 patientes traitées du côté gauche. Avec un suivi médian de 8,9 ans la survie globale à 8 ans a été diminuée dans le groupe CMI irradiée (HR = 0,82 ; p = 0.005).

## **D. Toxicité de la radiothérapie dans le cancer du sein**

### 1. Généralités

Il existe deux types d'effets secondaires lors d'un traitement par radiothérapie : les effets secondaires précoces et tardifs.

La toxicité aiguë peut apparaître pendant la radiothérapie et jusqu'à six mois après le début du traitement. Elle est la conséquence d'une destruction cellulaire importante dans les tissus à renouvellement rapide. Ces effets secondaires sont en général réversibles.

Au-delà de six mois, on parle alors de toxicité tardive. Ces effets sont peu réversibles et proviennent de l'atteinte des tissus à renouvellement lent.

Plusieurs facteurs influencent directement le risque de toxicité radio-induite comme le volume de tissu irradié, la radiosensibilité des tissus, la dose totale, l'étalement et le

fractionnement. Ces effets secondaires peuvent être aussi amplifiés par l'association de traitements systémiques telles que la chimiothérapie et les thérapies ciblées (32,33).

## 2. Toxicité cutanée

La radiodermite aiguë est la complication la plus fréquente lors de l'irradiation du sein ou de la paroi thoracique. Les manifestations cliniques sont l'érythème, l'œdème, la douleur, la desquamation sèche ou humide. Quarante-vingt-dix pourcents des patientes présentent une radiodermite au cours de leur traitement (34).

Le grade de la radiodermite est déterminé selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

Les symptômes cutanés apparaissent généralement à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement. Les zones les plus sensibles sont le creux axillaire et le sillon sous-mammaire. Les seins volumineux sont souvent plus à risque.

Il n'existe pas de consensus sur la prise en charge curative de la radiodermite et les pratiques sont variées (35). Les patientes peuvent nécessiter d'interrompre temporairement leur radiothérapie pour une toxicité cutanée aiguë ce qui entraîne un allongement de la durée du traitement (étalement) et par conséquent un risque de diminution de l'efficacité anti-tumorale (36).

Les réactions cutanées aiguës disparaissent généralement en totalité.



Figure 6 : Evolution de la réaction cutanée à J0, J14 et J28. Radio-épithélite de grade I.

L'irradiation du sein peut également entraîner des séquelles esthétiques chroniques

(fibrose, télangiectasies, œdème). Elles peuvent être réversibles ou définitives.

Les facteurs de risques peuvent être liés à la patiente (âge élevé, volume mammaire important, tabagisme, localisation tumorale, facteurs génétiques), au geste chirurgical (curage, complications post-opératoires) et à la radiothérapie (complément de dose dans le lit tumoral, dose par fraction) (37)(38).

Un essai de l'EORTC, étudiant l'irradiation du lit de tumorectomie par un complément de dose de 16 Gy chez plus de 5000 patientes avec un suivi médian de 10,8 ans, a mis en évidence un taux d'incidence de fibrose post-radique de 3,3 à 14,4 % avec une relation dose-effet (20).

### 3. Toxicité œsophagienne

Un risque d'œsophagite aiguë existe lors du traitement par radiothérapie d'un cancer du sein se traduisant par une dysphagie et une odynophagie basses en cours de traitement. Ce risque est majoré en cas d'irradiation de la chaîne mammaire interne et/ou de l'aire sus-claviculaire. Le traitement est symptomatique et associe règles hygiéno-diététiques, anti-sécrétoires et/ou antiacides. Les symptômes sont généralement réversibles.

### 4. Toxicité cardiaque

La radiothérapie du sein, notamment du sein gauche, peut être à l'origine d'une irradiation cardiaque. Après chirurgie conservatrice, l'irradiation par une technique standard du sein gauche avec un complément dans le lit de tumorectomie peut être responsable d'une exposition d'un petit volume cardiaque à des doses élevées. La toxicité cardiaque peut être aiguë (péricardite) ou chronique (coronaropathie, cardiomyopathie, rythmopathie, valvulopathie, péricardite chronique).

Une méta-analyse, réalisée chez plus de 32 000 patientes irradiées pour cancer du sein entre 1976 et 1991, a mis en évidence à 15 ans de traitement, un risque relatif de mortalité cardiaque de 1,27 par rapport à une population du même âge traitée pour cancer du sein sans radiothérapie ( $p < 0,0001$ ) (24).

Darby et al. ont montré dans une étude rétrospective chez 2168 femmes traitées pour un cancer du sein entre 1958 et 2001, que la dose moyenne au cœur était un facteur de toxicité

cardiaque. Le risque relatif d'événement coronarien augmentait de 7,4% par gray reçu par le cœur en terme de dose moyenne et la morbidité augmentait significativement pour une dose moyenne supérieure à 6Gy.(39). Cependant cette évaluation a été réalisée à partir de traitements effectués dans les années 1980 qui incluaient un large volume cardiaque dans les champs d'irradiation.

Des études issues du SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), registre des cancers aux Etats-Unis, estiment que l'amélioration des techniques d'irradiation (RTC-3D, RCMI, électrons) a entraîné une baisse du risque de mortalité cardiaque (40).

Ces innovations permettent d'adapter les volumes d'irradiation de façon plus précise pour chaque patiente et de quantifier la dose reçue par les organes à risque afin d'optimiser la dosimétrie.

La toxicité cardiaque de la radiothérapie peut être majorée par d'autres facteurs.

D'une part, l'existence de facteurs de risque cardiovasculaire chez les patientes irradiées augmente le risque de cardio-toxicité. Il est donc important de dépister et traiter ces facteurs de risque.

D'autre part, certains traitements systémiques peuvent aussi majorer le risque de toxicité cardiaque en association à la radiothérapie. C'est le cas des anthracyclines fréquemment utilisées dans les protocoles de chimiothérapie. Son utilisation parallèlement à la radiothérapie augmente le risque de toxicité cardiaque de façon synergique (41). Il en est de même pour le trastuzumab utilisé pour des cancers surexprimant Her-2. En revanche son association concomitante à la radiothérapie n'augmente pas le risque d'événements cardiaques (42).

## 5. Toxicité pulmonaire

Le pourcentage de complications pulmonaires après radiothérapie d'un cancer du sein est faible (1 à 5%) (43,44). La pneumopathie radique représente la complication la plus fréquente. Elle survient six semaines à six mois après la fin de la radiothérapie. Son incidence est probablement sous-estimée car elle est souvent asymptomatique, le diagnostic est alors radiologique, et sa présentation clinique n'est pas spécifique (toux sèche, dyspnée).

Certains facteurs de risque de toxicité pulmonaire ont été décrits comme la présence d'une dysfonction pulmonaire pré-thérapeutique, la quantité de volume pulmonaire irradié, la dose reçue, l'âge du patient, le tabagisme actif, l'association à un traitement par chimiothérapie (45).

L'évolution est le plus souvent réversible mais un traitement par corticoïdes peut être indiqué pour les grades avancés. La fibrose pulmonaire se constitue plusieurs mois à plusieurs années après l'irradiation.

Des études dosimétriques ont mis en évidence une relation entre le volume pulmonaire recevant au moins 20Gy (V20) ou 30Gy (V30) et le risque de pneumopathie radique. Ce risque est inférieur à 10% si le V20 est inférieur à 30 % et le V30 inférieur à 20 %. En pratique, pour l'irradiation mammaire par deux faisceaux tangentiels, le risque de pneumopathie radique est considéré comme faible si l'épaisseur de poumon incluse dans les faisceaux est inférieure à 2 cm (45).

## 6. Cancers secondaires

Kirova et al ont analysé 16 705 dossiers de patientes traitées pour un cancer du sein entre 1981 et 1997 (46) avec un suivi médian de 10,5 ans. Parmi ces patientes, 13 472 ont reçu une radiothérapie adjuvante. Ils ont mis en évidence une augmentation du risque relatif de sarcome (RR=7,46 ; p=0.02) et de second cancer du poumon (RR=3,09 ; p=0.02) après radiothérapie du sein. Il n'a pas été observé d'augmentation du risque pour le sein controlatéral. Cette augmentation du risque relatif de second cancer après radiothérapie mammaire a été retrouvée dans une méta-analyse (24) . Le risque était augmenté pour l'œsophage, le poumon, les sarcomes des tissus mous, les leucémies et le sein controlatéral.

Après radiothérapie du cancer du sein dans une cohorte de 17 745 patientes avec un suivi médian de 13,4 ans, Bazire et al. ont eux aussi mis en évidence une augmentation du risque de second cancer au niveau du sein controlatéral (Ratio d'incidence standardisé (SIR)=2,96), du poumon (SIR=1,39), des leucémies (SIR=2,37) et du sarcome (SIR=8,48) (47).

## E. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) dans le cancer du sein

### 1. RCMI statique

#### *a) Généralités*

Avec le développement de l'imagerie tridimensionnelle et des logiciels de dosimétrie (apparition du concept de dosimétrie de type inverse), les outils d'optimisation ont permis d'accéder à une véritable conformation permettant d'épouser la forme de volumes complexes à irradier ou protéger.

Dans ce contexte, la RCMI permet d'envisager une amélioration du contrôle local par l'augmentation de la dose aux volumes cibles mais aussi une meilleure épargne des tissus sains. La modulation d'intensité est réalisée grâce à une pièce fondamentale intégrée à la tête de l'accélérateur, le collimateur multilame (CML) (figure 7).

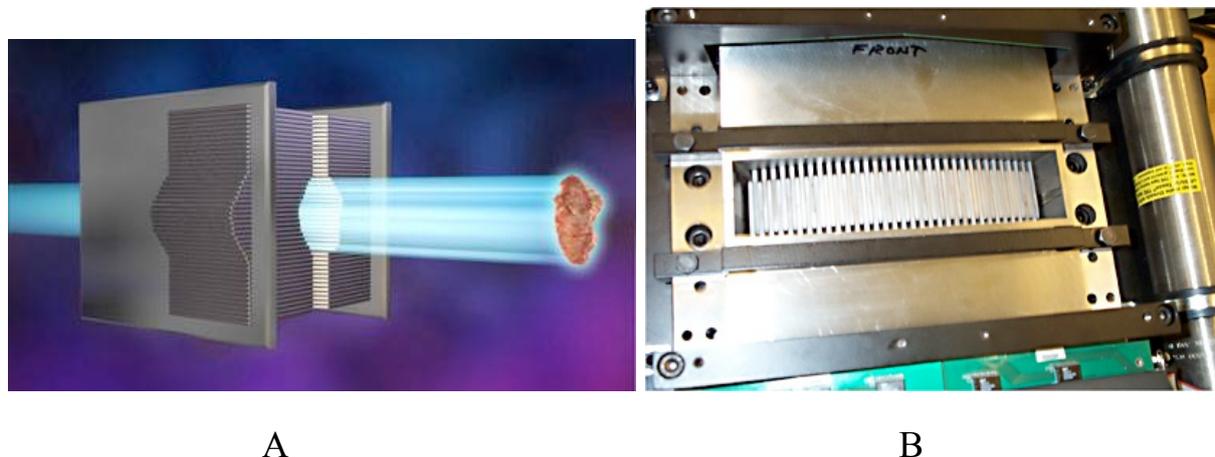


Figure 7 : A : Représentation 3D d'un collimateur multilame (CML). B : CML de l'appareil de Tomothérapie

Celui-ci est composé de plusieurs lames dont le déplacement lors de l'irradiation peut être réalisé de façon continue en mode dynamique ou discontinue en mode statique (« step and shoot »).

En mode dynamique, la modulation d'intensité est réalisée en modifiant les vitesses de déplacement des différentes lames afin d'exposer ou de protéger plus ou moins longtemps chaque point du champ d'irradiation.

En mode statique, les lames ne bougent pas pendant l'irradiation. Une fois le bras de l'accélérateur positionné, les lames se mettent en place puis s'immobilisent avant que le faisceau soit émis. Les lames vont pouvoir changer de position entre chaque irradiation. C'est la superposition des différents champs de traitement qui conduit au final à une fluence modulée sur la surface totale d'irradiation. L'irradiation se fait lorsque le faisceau est arrêté entre deux positions.

Les différentes étapes de la mise en œuvre d'un traitement par RCMI nécessitent une planification inverse pour définir la modulation de chaque faisceau, un séquençage des lames pour déterminer le nombre d'unités moniteurs pendant lesquels chaque pixel doit être caché ou exposé.

La planification inverse se base à la fois sur les doses nécessaires à délivrer pour obtenir la stérilisation tumorale tout en respectant les contraintes de doses aux organes à risque basées sur les histogrammes dose-volume des structures critiques. Après avoir appliqué ces contraintes de doses, le système de planification génère un plan de traitement composé de faisceaux de géométrie variable.

Le processus d'optimisation permet d'obtenir une distribution de dose conforme à la prescription qui sera ensuite transformée afin de pouvoir être délivrée par les machines de traitements (Phase de séquençage ou séquençement).

C'est initialement pour les cancers de la tête et du cou ainsi que les cancers de la prostate que cette technique a trouvé sa place et sa justification.

En ORL, l'une des complications les plus fréquentes et invalidantes à long terme de la radiothérapie est la xérostomie. Les avantages dosimétriques de la RCMI ont permis d'obtenir une épargne des glandes salivaires qui s'est traduit par une meilleure préservation de la fonction salivaire et de la qualité de vie (48).

Butler a utilisé initialement une technique intégrant la surimpression au cours d'une radiothérapie accélérée qui permettait de délivrer des doses par fraction supérieure à 2Gy (2,4Gy) au volume cible planifié (PTV) à haut risque incluant la tumeur primitive alors qu'une dose conventionnelle de 2Gy peut être délivrée à un volume cible planifié secondaire à risque d'envahissement microscopique (49). Le traitement est alors réalisé en 5 semaines, l'étalement étant diminué ceci permet une augmentation de la dose biologique aux PTV sans conséquence pour les tissus normaux. Cette technique sera dénommée plus tard « surimpression intégrée simultanée » (SIB) ou « boost intégré ».

Ceci a permis une diminution de certains effets secondaires liés à l'inhomogénéité de la dose au sein des tissus qu'impliquaient les techniques conventionnelles.

Les avantages en termes de dosimétrie de la RCMI comparée à la radiothérapie de conformation sont démontrés dans le cancer de la prostate notamment en ce qui concerne l'épargne rectale et vésicale (50,51). La RCMI a permis aussi l'amélioration de la conformation des volumes cibles et de l'homogénéité de la distribution de la dose au sein de ces volumes. Ces progrès ont permis d'envisager deux évolutions notables dans la prise en charge des cancers de la prostate : une augmentation de la dose prescrite (52,53) et la possibilité d'hypofractionner le traitement (54).

Cependant la RCMI est responsable d'une irradiation à faible dose d'un volume non négligeable de tissu sain peu ou pas irradié avec les techniques conventionnelles. Un suivi à long terme des patients traités par cette technique est nécessaire afin d'observer l'effet de ces faibles doses sur les tissus sains.

#### *b) RCMI dans le cancer du sein : avantages dosimétriques*

Dans une étude dosimétrique, Ruda et al. ont comparé après mastectomie une RCMI et une radiothérapie classique chez 20 patientes traitées à la dose de 50Gy en 25 fractions (55). La RCMI a permis de diminuer la dose moyenne reçue par le poumon homolatéral et par le cœur ainsi que le V35 cardiaque tout en améliorant la couverture et l'index de conformité au niveau du PTV.

Après traitement conservateur, la RCMI présente les mêmes avantages notamment pour des situations anatomiques complexes tel que le thorax en entonnoir (ou pectus excavatum) (56). Dans cette situation la RCMI apporte un bénéfice en termes de couverture et de distribution de dose au sein des volumes cibles et d'épargne des organes à risque.

La RCMI permet la délivrance du traitement par la technique de la surimpression intégrée simultanée (SIB) entraînant une diminution du temps de traitement et une augmentation de la dose biologique au sein des tissus cibles avec une bonne tolérance clinique (57). L'équipe de Singla a mis en évidence que la RCMI avec boost intégré permettait de réduire l'exposition pulmonaire (dose moyenne, dose maximale, V20 Gy) et la dose maximale cardiaque tout en améliorant l'index de conformité par rapport à une technique conformationnelle 3D (58).

Plusieurs études dosimétriques ont montré que la RCMI, dans le cancer du sein, améliore, par rapport à une technique classique, la distribution de la dose au sein des volumes cibles avec une meilleure couverture, de meilleurs index de conformité et d'homogénéité (59,60).

En cas d'indication d'une irradiation ganglionnaire associée à l'irradiation mammaire, il peut être difficile de couvrir correctement les volumes cibles avec une technique classique notamment à cause des zones de jonctions de faisceaux (Figure 8). Ces zones sont source de sur ou sous dosages responsables respectivement de toxicité ou de récurrence. La RCMI permet de supprimer ces zones de jonctions et donc d'améliorer la couverture des volumes cibles.

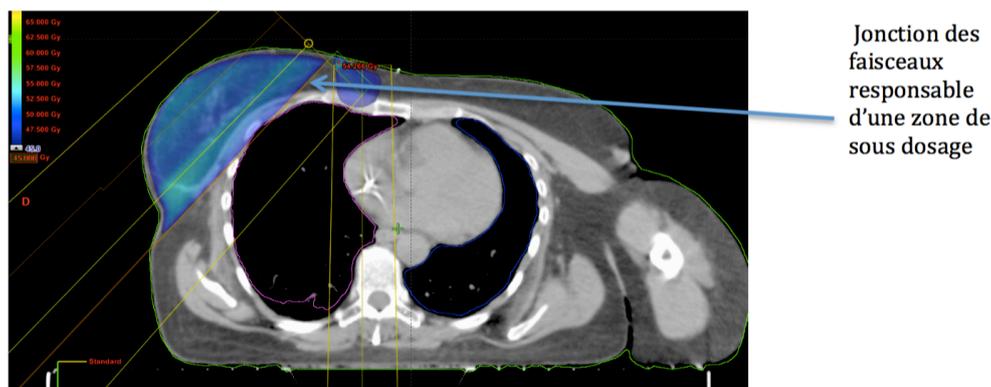


Figure 8 : Exemple jonction entre le faisceau de la CMI et les faisceaux tangentiels.

Lorsqu'une irradiation ganglionnaire est associée à une irradiation du sein gauche, il en résulte une augmentation de la dose reçue par le cœur et le poumon homolatéral et donc une augmentation du risque de toxicité induite. La RCMI, en améliorant la couverture et la conformation des volumes cibles, permet de diminuer les fortes doses reçues par le poumon gauche et le cœur (61).

La RCMI permet donc une amélioration dosimétrique par rapport à une technique conventionnelle. Elle permet une bonne couverture des volumes cibles en améliorant l'index d'homogénéité et de conformité tout en réduisant l'exposition de tissus sains aux fortes doses. Cette amélioration est plus importante pour des patientes sélectionnées à risque de toxicité pour lesquelles une technique classique ne serait pas satisfaisante (62).

Néanmoins, certaines réserves empêchent cette technique de devenir le standard thérapeutique.

La RCMI entraîne une irradiation à faible dose d'un plus grand volume de tissus sains. Certains organes sains non ou peu irradiés en technique classique reçoivent de la dose en RCMI (poumon et sein controlatérales par exemple). Or il existe une incertitude sur l'impact à long terme de ces faibles doses dans les tissus sains et notamment le risque de cancer radio-induit (63).

La RCMI nécessite une précision plus importante en termes d'immobilisation et de techniques

de contrôle du positionnement du patient qu'en technique conventionnelle du fait des gradients de doses élevés qu'elle génère.

*c) RCMI dans le cancer du sein : réduction des effets secondaires radio-induits*

Plusieurs études de phase II ou rétrospectives ont mis en évidence une diminution des effets secondaires aigus ainsi que de l'œdème chronique du sein avec la RCMI par rapport à une techniques standard tout en conservant un contrôle local similaire (64–67). La diminution de ces effets secondaires peut être en partie expliquée par la diminution de l'hétérogénéité de la distribution de la dose au sein des tissus et notamment des zones de surdosage (>107% dose prescrite) favorisées par les techniques classiques.

Trois essais prospectifs randomisés ont comparé une radiothérapie classique à une RCMI chez des patientes traitées par chirurgie conservatrice (65,68,69). Ces études avaient toutes pour objectif d'évaluer l'impact de la RCMI sur les résultats esthétiques mammaires et/ou les effets secondaires radio-induits aigus. Elles ont toutes conclu à une différence de toxicité en faveur de la RCMI (70).

L'essai anglais du Royal Marsden a comparé une radiothérapie conventionnelle avec deux faisceaux tangentiels à une RCMI en mode « step and shoot » (68). Trois cent six patientes ont été randomisées. Elles présentaient un risque supérieur à la moyenne d'avoir des complications du fait d'un volume mammaire important. Toutes les patientes ont reçu 50Gy (2Gy/fraction) sur le sein plus un complément de d'irradiation par électron sur le lit de tumorectomie de 11.1Gy (2,22Gy/fraction).

Une évaluation de la toxicité locale et de l'aspect esthétique était faite par le clinicien lors de la consultation annuelle et des photos étaient prises avant le traitement puis à 1, 3 et 5 ans après la fin de la radiothérapie.

Une modification de l'apparence du sein a été constatée chez 40 % des patientes après RCMI contre 58 % après radiothérapie bidimensionnelle. Le taux de fibrose était plus faible après RCMI. Une diminution significative de l'induration palpable a été observée dans le groupe RCMI avec un meilleur résultat esthétique à 5 ans.

Barnett et al. ont randomisé 815 patientes traitées pour un cancer du sein entre une radiothérapie standard et une RCMI (65). Avant randomisation, les patientes devaient présenter une inhomogénéité de dose avec un traitement standard définie par plus de 2cc de tissu recevant plus de 107% de la dose prescrite. L'objectif principal de l'étude était le risque de déformation mammaire 2 ans après le traitement (évaluation par photographies) après avoir reçu 40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines. Deux tiers de ces patientes ont reçu un complément d'irradiation dans le lit de tumorectomie.

A 2 ans, aucune différence significative de déformation mammaire n'a été mise en évidence. Cependant, la RCMI diminuait significativement le risque de télangiectasie à 2 ans et améliorait les résultats cosmétiques.

Pignol et al ont étudié la différence entre la RCMI et la radiothérapie conventionnelle chez 331 patientes traitées pour un cancer du sein après chirurgie partielle (69) . La dose prescrite était de 50Gy (2Gy/fraction) plus 16Gy (2Gy/fraction) au niveau du lit de tumorectomie.

Cette étude a confirmé l'amélioration de la distribution de dose grâce à la RCMI ce qui s'est traduit cliniquement par une diminution significative de la toxicité cutanée aiguë notamment de grade 3. La petite taille des bonnets était associée à une diminution de ce risque de radio-épithélite de grade 3. En 2016, une mise à jour de cette étude a été publiée. Parmi les 241 patientes analysées, il n'y a pas eu de différence significative en termes de complication tardive (71).

## 2. RCMI rotationnelle par arcthérapie.

### *a) Généralités*

L'arcthérapie est une technique de RCMI rotationnelle dont le principe est l'irradiation en continue sur un arc entier ou partiel. La modulation de l'intensité de la dose délivrée se fait à la fois grâce au collimateur multilame, à la variation de la vitesse de rotation du bras de l'accélérateur autour du patient et à la fluctuation du débit de dose. L'arcthérapie permet une diminution du nombre d'unités moteur (UM) et du temps de traitement par rapport à une RCMI statique. Cette diminution du temps de traitement permet de réduire la probabilité de mouvement du patient pendant la séance de traitement.

Deux constructeurs proposent cette technique : Elekta<sup>TM</sup> avec le Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) et Varian<sup>TM</sup> avec le RapidArc (RA).

## *b) Arcthérapie dans le cancer du sein*

Popescu et al. ont comparé chez 5 patientes dans une étude dosimétrique, le VMAT à une RCMi classique (RCMIc) et une technique conventionnelle 3D (RTC-3D) avec deux champs tangentiels dans le cadre du traitement d'un cancer du sein gauche associé à une irradiation de la chaîne mammaire interne (72). Le sein ou la paroi thoracique recevaient 50 Gy en 25 fractions et les aires ganglionnaires 45 Gy en 25 fractions.

L'homogénéité de la dose et la conformation des volumes cibles ont été améliorés par les techniques de RCMi. Le V30 cardiaque et le V20 du poumon homolatéral ont été significativement diminués avec les techniques RCMi par rapport à la technique classique. La dose moyenne cardiaque est significativement supérieure en RCMIc. Le sein controlatéral reçoit une dose moyenne plus faible en VMAT qu'avec les autres techniques. Le volume de tissu sain recevant au moins 5Gy était respectivement de 45,3%, 33,1% et 19,4% pour la RCMIc, le VMAT et la technique classique.

Le VMAT diminue le temps de traitement de 55% par rapport à la RCMIc et 22% par rapport à la technique classique.

Osman et al. ont montré, chez des patientes irradiées sur le sein gauche et les aires ganglionnaires, que le VMAT améliorait par rapport à RTC-3D, la conformation des volumes cibles, la couverture des PTV et la dose reçue par le poumon homolatéral (73). En revanche, le VMAT entraîne une irradiation plus importante du sein et du poumon controlatéraux. La technique du gating respiratoire, qu'elle soit associée à la RTC-3D ou au VMAT, permet de diminuer significativement la dose moyenne reçue par le cœur.

Nicolini et al. ont comparé, dans une étude dosimétrique, l'arcthérapie par RapidArc (RA) et la RCMi statique pour le traitement de 10 cancers du sein bilatéraux (74). Les doses de 50 Gy (2Gy/fraction) et de 60Gy (2,4Gy par fraction) étaient respectivement prescrites au niveau des seins et des lits de tumorectomie. La dose était délivrée par la technique du boost intégré (SIB).

Le RA améliorait la couverture des PTV ainsi que les index d'homogénéité et de conformité par rapport à la RCMi (Figure 9). Le V90% du PTV sein moins le PTV boost était de 98% pour le RA contre 94,7% pour l'IMRT (p=0.004). La dose moyenne au cœur était plus faible en RA (6Gy vs 7,4Gy) ainsi que la V20 pulmonaire (à gauche :9,7% vs 12,8%). En revanche, les tissus sains environnants recevaient plus de faible dose avec le VMAT, le V3Gy était de

50,1% contre 33,5% en RCMI. Le temps de traitement était supérieur en RCMI avec une durée de traitement de 11,5 minutes contre 3 minutes en RA.

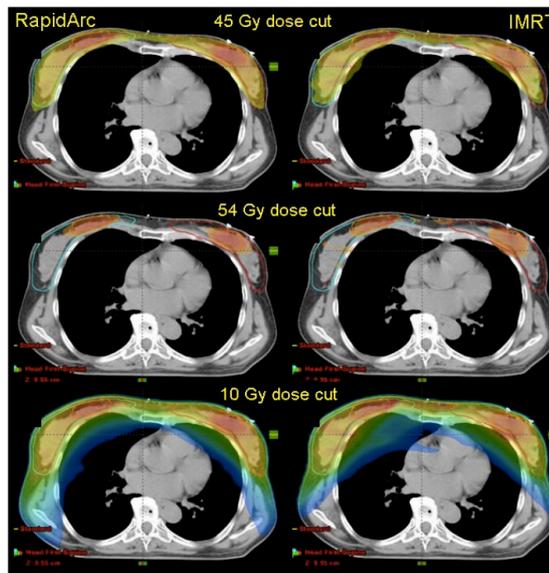


Figure 9 : Comparaison de la distribution de dose entre RCMI statique (IMRT) et RA (74).

Une étude a comparé VMAT et Tomothérapie hélicoïdale (TH) en adjuvant après chirurgie partielle pour des cancers du sein (75). Une irradiation ganglionnaire était associée à la radiothérapie mammaire et une technique standard ne permettait pas d'obtenir un plan de traitement acceptable. Soixante-treize patientes ont été incluses dans l'études (31 TH et 42 VMAT).

Les deux techniques permettent d'obtenir d'excellentes couvertures des volumes cibles avec une épargne efficace des organes à risque et une toxicité comparable. Cependant, le VMAT semble irradier un peu plus les organes à risque environnant à faible dose que la TH. Le V5 du poumon homolatéral, du poumon controlatéral, du cœur et du sein controlatéral étaient respectivement de 85.3%, 46%, 77.6%, 32% pour le VMAT contre 78.5%, 35.4%, 59.8%, 14.7% pour la TH. Les deux traitements ont été très bien tolérés avec seulement 5% de radio-épithélite de grade 3 dans chaque groupe.

Deux études dosimétriques ont comparé le risque de développer un second cancer radio-induit après une radiothérapie pour un cancer mammaire en fonction de la technique utilisée (76,77). Le risque est supérieur avec les techniques de RCMI par rapport à une technique classique 3D.

### 3. RCMI rotationnelle par Tomothérapie hélicoïdale

#### *a) Généralités*

La Tomothérapie hélicoïdale (TH) est un équipement novateur permettant de coupler, à partir d'une section d'accélérateur linéaire disposé dans un anneau et tournant autour d'un patient, à la fois une imagerie scannographique quotidienne embarquée (IGRT) et une irradiation conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI).



Figure 10: Le système TomoTherapy® HiArt®™.

La spécificité technique de la Tomothérapie hélicoïdale est l'asservissement de la translation longitudinale de la table, sur laquelle est installé le patient, avec la rotation de l'accélérateur et le mouvement des lames modulant le faisceau. L'irradiation est ainsi délivrée selon une rotation, d'où le nom de Tomothérapie hélicoïdale. Les spires régulières du faisceau autour du patient décrivent un pas de rotation défini par la valeur du pitch (rapport de la

distance parcourue par rotation sur la largeur du faisceau).

Le faisceau de photons X de 6 MV est produit par un accélérateur linéaire d'électrons intégré dans l'anneau. Trois largeurs de faisceaux sont disponibles (1 ; 2,5 ou 5 cm) pour les traitements et leur planification. La modulation du faisceau est obtenue par un collimateur multilame. La durée de l'ouverture des lames est proportionnelle à l'intensité de l'irradiation désirée pour chaque portion de faisceau (ou beamlet). Lorsque toutes les lames sont ouvertes, la largeur maximale du champ dans le sens droite-gauche est de 40 cm

Le système d'imagerie en coupe est utilisé pour la vérification tridimensionnelle de la mise en place et du positionnement du patient. Les algorithmes de recalage automatique sur le scanner de planification proposent trois rotations et trois translations. Le scanner mégavoltage quotidien peut aussi être utilisé pour la planification, notamment en cas de fonte tumorale ou de perte de poids.

En comparaison avec les autres techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, la Tomothérapie hélicoïdale a plusieurs caractéristiques :

- l'irradiation est possible dans de grands volumes, ce qui permet des traitements de lésions étendues ou multiples ;
- l'irradiation est très homogène ce qui permet le traitement de volumes de formes complexes ;
- le gradient de dose entre le PTV et les OAR de contiguïté est élevé ce qui permet de mieux éviter les OAR de contiguïté ;
- comme toutes les techniques en RCMI, les volumes recevant un seuil de dose bas doivent être évalués.

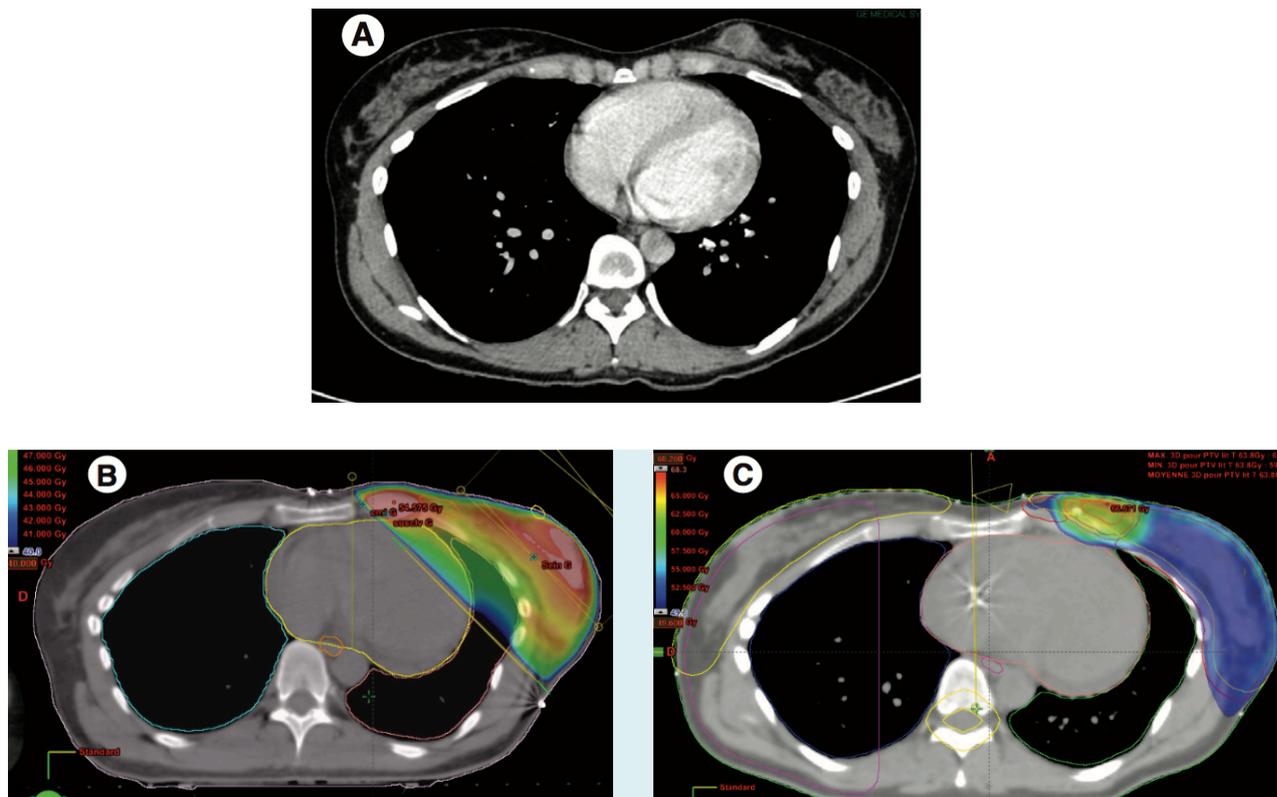


Figure 11 : Tumeur du quadrant interne : (A) Position de la tumeur avant chirurgie. (B) Distribution de dose avec la RTC3D. (C) Distribution de dose avec la TH (75).

### b) Etudes dosimétriques

Des études dosimétriques ont comparé la TH à des techniques de RCMi classiques dans le cadre d'une irradiation mammaire.

Une étude dosimétrique a évalué la TH, la Tomodirect (IMRT statique) et une technique 3D standard dans le traitement adjuvant de cancers du sein. Pour les 8 patientes incluses, une dose de 42Gy en 15 fractions sur 3 semaines était prescrite (78).

La technique standard générait une couverture des PTV inférieure à la TH et la Tomodirect notamment au niveau des PTV ganglionnaires. La dose reçue par le sein controlatéral est supérieure avec la TH ainsi que la dose reçue par le poumon homolatéral. En revanche, la dose moyenne au cœur était inférieure avec la TH pour les irradiations du sein gauche

Une autre étude a comparé les caractéristiques de la TH, de l'IMRT en mode « step and shoot » et une technique 3D standard dans le cadre d'une irradiation mammaire adjuvante. Dix patientes ont été incluses dans l'étude et une dose de 50 Gy en 25 fractions

était prescrite (79).

Les trois techniques ont permis une bonne couverture du volume cible. Les V5, V10 et V20 cardiaques étaient inférieurs avec la technique standard comparé à la TH et l'IMRT « step and shoot ». Le V5 du poumon homolatéral était inférieur avec la technique standard mais les V20 et V30 étaient inférieurs avec les techniques d'IMRT. Le V5 du poumon controlatéral était aussi inférieur avec la technique standard. Les index de conformité et d'homogénéité étaient meilleurs avec les techniques d'IMRT.

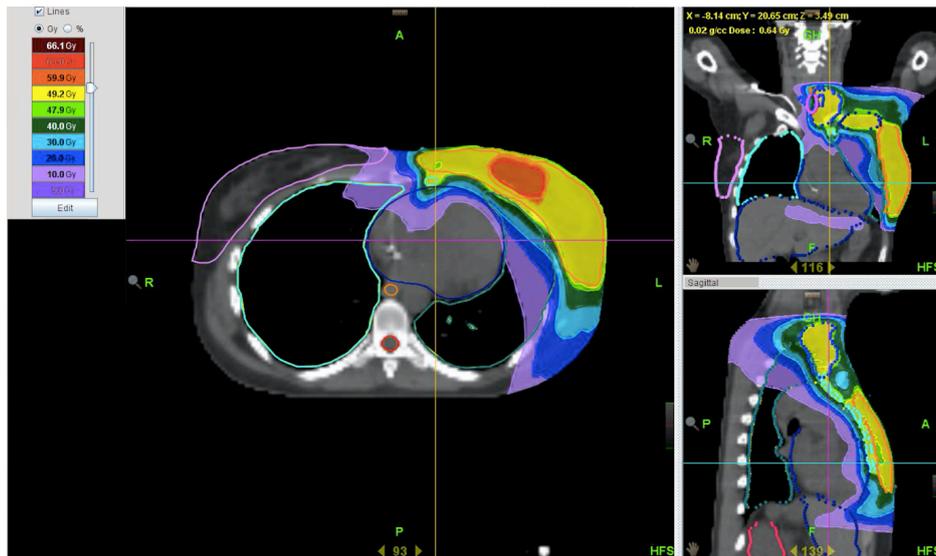


Figure 12 : Distribution des faibles doses avec une TH (Isodose 10Gy)

### c) Technique du boost intégré après traitement chirurgical conservateur

La TH permet par la technique du boost intégré (SIB) de délivrer dans un même plan une dose au niveau du sein et un complément de dose au niveau du lit de tumorectomie à chaque fraction.

Cette technique permet donc une diminution du temps de traitement. L'association de la diminution de l'étalement et l'augmentation de la dose par fraction au niveau du lit de tumorectomie augmente la dose biologique et donc théoriquement le contrôle local.

Hijal et al. ont comparé dans une étude l'application du SIB dans le cancer du sein soit par TH soit par une technique conformationnelle 3D (RTC3D) utilisant la technique du « field in field » (80). Pour les 13 patientes incluses (8 pour un cancer du sein gauche et 5 pour un cancer du sein droit), il était prescrit 50.68Gy sur le sein et 64.4Gy sur le lit de tumorectomie

en 28 fractions.

La couverture du sein et du lit de tumorectomie était satisfaisante et similaire dans les deux groupes. Néanmoins la TH diminuait significativement les surdosages dans le sein répartis en dehors du lit de tumorectomie ( $V107 = 12.47$  vs  $30.83\%$ ). Or ces surdosages et hétérogénéités de doses au sein des tissus sont responsables d'une augmentation des effets indésirables liés à la radiothérapie telle que la fibrose (81).

Concernant les organes à risque, le poumon homolatéral recevait avec la TH une dose moyenne inférieure à celle reçue en RTC3D. Les  $V5$  et  $V20$  étaient aussi diminués. En revanche, le  $V5$  et la dose maximale du sein controlatéral étaient significativement supérieurs avec la TH. Chez les patientes traitées du côté gauche, le cœur recevait une dose moyenne plus faible en TH, le  $V30$  était inférieur mais pas le  $V5$ .

Une autre étude a évalué la technique du SIB délivré par TH chez 20 patientes traitées pour un cancer du sein dont les doses prescrites en 29 fractions étaient  $63.8\text{Gy}$ ,  $52.2\text{Gy}$  et  $50.4\text{Gy}$  respectivement sur le lit de tumorectomie, le sein et les aires ganglionnaires (81). Quarante-vingt-dix pourcents des patientes ont été irradiées sur les aires sus-claviculaire et mammaire interne. La TH était indiquée soit pour des volumes cibles complexes soit parce qu'un traitement standard n'était pas satisfaisant en termes de couverture des PTV ou de respect des OAR.

Avec la TH, l'objectif de couverture des PTV a été atteint ( $V95\%=98,4\%$  pour le boost et  $V95\%=96,8\%$  pour le sein) tout en respectant les contraintes de doses fixées aux OAR. Les tissus environnants étaient en revanche exposés à plus de faibles doses avec notamment un  $V5$  élevé. La tolérance du traitement était acceptable sans toxicité de grade 3-4.

#### *d) Irradiation du sein gauche*

L'irradiation du sein gauche avec une technique conventionnelle peut entraîner une augmentation de la mortalité cardiaque secondaire à l'irradiation d'une partie du ventricule gauche à forte dose (82).

Plusieurs études ont analysé les doses reçues par les volumes cibles et les organes à risque en fonction de la technique utilisée. Dans les études présentées, les objectifs de couverture des volumes cibles étaient atteints avec chaque technique.

Une étude dosimétrique a comparé 3 techniques d'IMRT mammaire gauche : une technique utilisant 2 faisceaux tangentiels avec une homogénéisation de la dose à l'aide de compensateurs électroniques (ECOMP), une technique de RCMI utilisant 6 faisceaux (RCMI-6) et une technique de TH (83). Dix patientes étaient traitées sur un sein gauche seul à la dose

de 45Gy en 25 fractions.

La dose moyenne au cœur était très basse pour chaque technique. L'ECOMP a réduit le V5 et la dose moyenne au niveau cardiaque par rapport aux deux autres techniques. Aucune différence significative n'a été observée entre les techniques pour le V20 pulmonaire. La TH augmentait significativement le V5 et la dose moyenne pulmonaire par rapport aux autres techniques, ils étaient respectivement multipliés par 5 et 2. L'ECOMP et la RCMI-6 diminuaient de façon significative la dose reçue par le sein controlatéral par rapport à la TH. La TH et la RCMI-6 nécessitent plus d'unités moteurs que l'ECOMP, il en résulte un allongement de la durée moyenne de traitement pour ces deux techniques (ECOMP=12min, RCMI-6=46min, HT=47min).

Schubert et al. ont mené une étude dosimétrique dans laquelle ils comparaient une technique 3D classique, une RCMI en « forward planning » utilisant le même angle de faisceaux que la technique 3D mais avec plusieurs « sous champs », une technique de RCMI en « planification inverse » utilisant 2 faisceaux avec le même angle que la technique 3D, la Tomodirect et la TH (84). Les plans de traitement ont été créés pour 10 patientes traitées sur le sein gauche à la dose de 50Gy en 25 fractions.

Les techniques de RCMI diminuent les doses maximales dans les volumes cibles. La TH permettait entre autres une réduction des doses maximales reçues par le cœur et le poumon homolatéral mais le V5 et la dose moyenne cardiaques étaient augmentés. La dose moyenne au poumon et au sein controlatéraux était faible pour les différentes techniques mais significativement supérieure pour la TH.

Une étude a comparé la TH avec une RCMI réalisée avec la technique du Field-in-field (85). La couverture du volume cible était satisfaisante avec les deux techniques mais la TH a permis l'obtention d'un meilleur index de conformité et d'homogénéité. La TH protège le cœur et le poumon homolatéral des fortes doses mais aussi des faibles doses. En revanche, elle entraîne une irradiation du poumon controlatérale et par conséquent une augmentation de la dose moyenne reçue par cet organe comparé au Field-in field.

Deux études ont comparé la TH et une technique 3D conventionnelle chez des patientes traitées pour un cancer du sein gauche avec atteinte ganglionnaire (86,87). Le PTV comprenait le sein ou la paroi thoracique, les aires ganglionnaires sus et sous claviculaire, axillaire et mammaire interne homolatérales. Dix patientes ont été étudiées et une dose de 50,4Gy en 28 fractions était prescrite.

La TH était associée à une meilleure conformité et homogénéité de dose que la technique 3D classique. Il y avait moins de points chauds (V107) en TH. En ce qui concerne le poumon gauche, la dose moyenne et la V20 étaient diminuées en TH, la V5 a été amélioré dans l'étude de Caudrelier et al. mais pas de Goddu et al.. Pour le poumon droit, la dose moyenne et la V5 étaient supérieures en TH. La V35 cardiaque a été amélioré en TH. La dose moyenne au cœur était augmentée dans l'étude de Goddu et al. mais pas dans l'étude de Caudrelier et al.. La V5

ainsi que la dose moyenne au sein controlatéral était supérieure en TH mais pas les fortes doses. En TH, les tissus non spécifiques ont reçu plus de faibles doses mais avec une technique conventionnelle, de plus petit volume de ces tissus recevaient plus de 50Gy.

*e) Irradiation post mastectomie.*

Ashenafi et al. ont étudié la TH adjuvante avec irradiation de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires après mastectomie totale (88). Chez 5 patientes traitées avec un mélange photon-électron (4 du côté gauche et 1 du côté droit), un plan de traitement par TH a été simulé.

La TH améliore l'homogénéité de la distribution de la dose dans les volumes cibles notamment en éliminant les problèmes de jonction de champs responsables d'inhomogénéité de dose. Au niveau cardiaque, il n'y avait pas de différence concernant le volume recevant 15Gy ou plus. La TH diminue le volume pulmonaire homolatéral recevant de fortes doses (V20 ou plus) mais augmente le volume pulmonaire homo et controlatéral recevant des faibles doses ce qui pourrait majorer le risque de cancer radio-induit. Le sein controlatéral recevait une dose moyenne plus élevée en TH augmentant aussi le risque théorique de second cancer. Il en est de même pour le reste des tissus non spécifiques.

Après mastectomie, certaines patientes ont une reconstruction mammaire immédiate avec mise en place de prothèse mammaire. Une technique classique de radiothérapie peut être limitée pour obtenir un traitement optimal.

Massabeau et al. ont étudié les bénéfices de la TH dans cette situation chez 10 patientes reconstruites avec une prothèse retro pectorale (89). Toutes les patientes étaient irradiées sur la paroi thoracique et les aires ganglionnaires (CMI, sus et sous claviculaire) à la dose de 50Gy en 25 fractions. La TH était comparée à une technique classique 3D de type « Field-in-field ».

La TH permettait de délivrer des doses supérieures au sein des PTV avec un index de conformité supérieur. Le poumon homolatéral et le cœur recevaient moins de doses élevées avec la TH. Cependant la TH entraînait une augmentation de la dose moyenne et du V5 au niveau du sein controlatéral ainsi que du V5 pulmonaire. La dose moyenne cardiaque était supérieure avec la TH. La TH a entraîné l'irradiation d'un plus grand volume de tissus environnants à faible dose comparé à la technique classique.

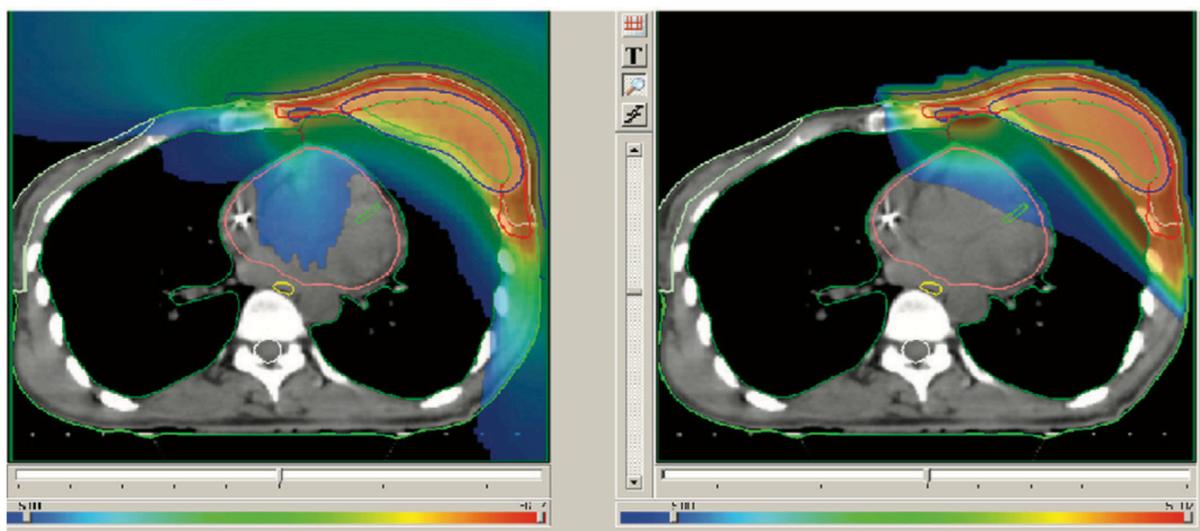


Figure 13 : Distribution de dose en fonction de la technique utilisée. La TH permet l'épargne de l'artère coronaire gauche (89).

#### *f) Volumes cibles complexes*

Certaines situations cliniques peuvent être compliquées à gérer avec une radiothérapie conventionnelle soit par défaut de couverture des volumes cibles soit par une exposition trop importante des tissus sains aux rayonnements.

C'est le cas des patientes déjà irradiées au niveau thoracique pour une maladie de Hodgkin par exemple. L'irradiation du sein et des aires ganglionnaires nécessite une précision plus importante afin de protéger les organes à risque déjà partiellement irradiés et de limiter la dose cumulative reçue.

Or la TH dans cette situation particulière permet d'obtenir une meilleure conformation et homogénéité de dose que la RTC3D tout en respectant les contraintes de dose aux OAR (notamment la dose maximum à la moelle épinière) (90).

Avec une technique classique, lorsque le cœur est collé à la paroi thoracique et que l'irradiation se fait sur le sein gauche, une partie non négligeable du cœur se retrouve à l'intérieur du champ d'irradiation, représenté en général par une portion cardiaque > 1 cm dans les faisceaux tangentiels. Il en résulte une augmentation de la toxicité cardiaque à long terme. La TH diminue les doses élevées au cœur dans cette situation particulière et diminue donc le risque de toxicité cardiaque. Par exemple dans cette étude, le V35 a été diminué de 3.6% à 0.5% avec la TH par rapport à une RTC3D (91).

Les anatomies particulières telles que les pectus excavatum impliquent une majoration

de la dose reçue par les OAR notamment les poumons, le cœur et le sein controlatéral et peuvent, avec une technique classique, augmenter sensiblement le risque de toxicité de l'irradiation. La TH améliore significativement la conformité, l'homogénéité de la dose et préserve les tissus sains environnants des fortes doses (90).

Une autre difficulté rencontrée correspond aux situations où le lit de tumorectomie se situe dans un quadrant interne alors qu'une irradiation des aires ganglionnaires (CMI sus et sous claviculaire) est aussi indiquée.

Avec une technique classique, l'existence de plusieurs faisceaux pour couvrir les différents volumes cibles implique des zones de jonctions entre ces faisceaux. Ces jonctions peuvent être le siège de zones de sur ou de sous dosage responsable respectivement de toxicité ou de rechute. La TH supprime les zones de jonctions et par conséquent permet une meilleure couverture des volumes cibles (92).

Initialement utilisée pour des patientes très sélectionnées avec des cancers avancés, la TH est devenue une option thérapeutique très utile et performante pour le traitement de cancers du sein à tous les stades en améliorant la couverture des volumes cibles tout en épargnant les organes à risque (93).

#### *g) Cancer du sein localement avancé*

Pour les cancers du sein localement avancés non opérables, la radiothérapie représente une solution pour diminuer le volume tumoral et pouvoir envisager une chirurgie. Mais dans cette situation, les volumes à irradier peuvent être complexes et de grande taille. Il est alors difficile avec une technique conformationnelle 3D de couvrir correctement les volumes cibles et d'épargner les organes à risque.

Chira et al. ont analysé la faisabilité de la TH dans cette situation lorsque la RTC3D n'était pas satisfaisante (94). Cinq patientes avec des cancers du sein localement avancés non opérables ont été traitées par TH pré-opératoire. Les objectifs de couverture des PTV ont été atteints sans dépasser les contraintes de doses aux organes à risque. La toxicité a été jugée tolérable et potentiellement augmentée par la chimiothérapie concomitante. Toutes les patientes ont été opérées à distance de la radiothérapie et ont présenté une réponse partielle anatomopathologique.

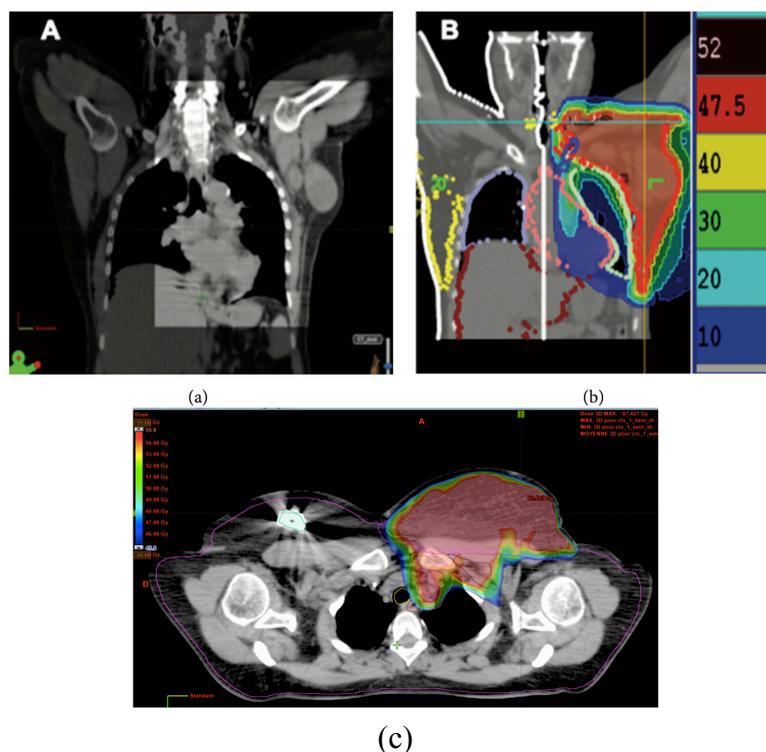


Figure 14 : (a) Coupe coronale du scanner de centrage. (b) Dosimétrie « colorwash » du plan de traitement par TH. (c) Coupe coronale : isodose 45Gy (94).

Une autre étude s'est intéressée de façon rétrospective à 26 patientes traitées pour des cancers du sein localement avancés soit en première intention soit en situation de récurrence (95). Les volumes traités étaient étendus (volume médian du PTV = 2276 cm<sup>3</sup> avec une extension crânio-caudale médiane de 28cm). La TH a pu être réalisée sans interruption avec un toxicité aiguë simple à modéré.

La TH semble être un traitement réalisable dans cette situation sans entraîner de toxicité majeure supplémentaire et permettant d'envisager un traitement chirurgical souvent contre-indiqué en première intention.

#### *h) Tolérance de la TH dans les cancers du sein*

Une étude a évalué la toxicité aiguë de la TH chez 32 patientes (96). Les patientes étaient traitées avec la technique du boost intégré (SIB). La dose moyenne reçue était de 59Gy.

La moitié de la population a présenté une radio-épithélite aiguë de grade 2, 6 patientes une réaction de grade 3 et 5 de grade 1. A 6 mois ces réactions ont régressé puisqu'il ne restait que 15 patientes présentant une radio-épithélite de grade 1.

Aoulad et al. ont évalué la toxicité aiguë de la TH dans le cancer du sein après chirurgie mammaire conservatrice ou totale (97). Deux cent quatre-vingt-douze patientes ont été étudiées rétrospectivement. Après traitement conservateur, les doses délivrées au volume mammaire et au lit tumoral étaient respectivement de 52,2 Gy et de 63,8 Gy en 29 fractions. Après mastectomie, la dose était de 50 Gy en 25 fractions.

Les taux de radiodermite de grade 2 et 3 étaient respectivement de 22,9 % et 1,7 %. En analyse multifactorielle, l'indice de masse corporel (IMC) supérieur à 25, l'irradiation avec masque de contention et l'irradiation après traitement conservateur majoraient le risque de radiodermite aiguë. L'incidence de l'œdème mammaire de grade 2 ou plus était de 19,5 %. Le taux de pneumopathie radique de grade 2 ou plus était de 1,4 %. Parmi les patientes, 19,9 % ont souffert d'une œsophagite de grade 1 ou 2.

Liem et al. ont rapporté 50% de radio-épithélite de grade 1 et 45% de grade 2 chez 20 patientes traitées pour un cancer du sein par TH avec SIB. Les doses prescrites étaient de 50.4Gy, 52.2Gy et 63.8Gy en 29 fractions respectivement sur les aires ganglionnaires, le volume mammaire et le lit de tumorectomie.

Il y eu 10% d'œsophagite de grade 1 et 5% de grade 2. Aucune réaction aiguë n'a été de grade supérieur à 2 (92).

Une étude randomisée a comparé une radiothérapie conventionnelle (50Gy en 25 fractions) avec un boost séquentiel (8x2Gy) à une Tomothérapie hypofractionnée (42 Gy en 15 fractions) avec SIB de 0,6Gy par séance (soit 51 Gy en cumulé) en adjuvant dans le cadre du cancer du sein (98).

Parmi les 70 patientes randomisées, il y a eu 60% de radio-épithélite de grade 1 à 2 ans dans le groupe radiothérapie conventionnelle versus 30% dans le groupe Tomothérapie.

# MATERIEL ET METHODES

---

## **A. Objectif de l'étude**

Le but de ce travail est d'évaluer rétrospectivement la Tomothérapie hélicoïdale en adjuvant dans le cancer du sein non métastatique chez des patientes pour lesquelles les techniques d'irradiation conventionnelles ne permettent pas d'obtenir une distribution de dose satisfaisante. Nous avons évalué la dosimétrie au niveau des OAR, la tolérance, le contrôle tumoral locorégional, à distance et la survie sans progression.

## **B. Méthodologie de l'étude**

Nous avons conduit une étude rétrospective au sein du Département d'Oncologie Radiothérapie de l'Institut Curie à Paris.

### **1. Population de l'étude**

Toutes les patientes traitées entre 2009 et 2015 par Tomothérapie hélicoïdale en adjuvant pour un cancer du sein non métastatique (stade I à III) ont été incluses dans l'étude. Les critères d'exclusion étaient : les prothèses mammaires, les cancers localement avancés ou métastatiques, les cancers récidivants. Les données ont été recueillies jusqu'en mars 2017. Le groupe de recherche sur le cancer du sein de notre institut a approuvé cette étude.

Les éléments suivants ont été analysés : les caractéristiques des patients et des tumeurs, les traitements reçus, les toxicités aiguës et tardives, les récidives locales, régionales

et à distance ainsi que la survie sans progression (PFS). La PFS correspondait au délai entre la fin de la radiothérapie et la date du premier événement lié à la maladie (récidive locale, régionale ou à distance et décès lié au cancer).

## 2. Traitement chirurgical

Un traitement conservateur était réalisé en première intention s'il était possible. Certaines patientes ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante afin de permettre une tumorectomie, en diminuant la taille de la tumeur, quand elle n'était pas envisageable d'emblée.

Si un traitement conservateur n'était pas réalisable alors une mastectomie était pratiquée.

En fonction de l'atteinte ganglionnaire et du type de tumeur un geste ganglionnaire pouvait être associé à la chirurgie mammaire soit dans le même temps soit dans un deuxième temps. Il consistait soit à un curage axillaire d'emblée soit à la recherche d'un ganglion sentinelle qui, s'il était pathologique, était suivi d'un curage axillaire.

## 3. Traitements systémiques

La majorité des patientes ont reçu un traitement par chimiothérapie soit en adjuvant soit en néo-adjuvant. Dans la plupart des cas les patientes recevaient une chimiothérapie à base d'Anthracycline suivie par un Taxane.

Si la tumeur surexprimait le récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humain-2 ou Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2), le Trastuzumab était associé à la chimiothérapie puis poursuivi pendant un an.

En cas d'expression des récepteurs hormonaux sur la tumeur les patientes recevaient une hormonothérapie pendant 5 ans adaptée à leur statut ménopausal: Tamoxifène dans le cas des patientes en pré-ménopause et un traitement par inhibiteur d'aromatase chez les patientes ménopausées.

## 4. Radiothérapie

### *a) Indication de la Tomothérapie hélicoïdale*

La Tomothérapie hélicoïdale était indiquée dans des cas précis pour lesquels les techniques classiques ne permettaient pas un résultat satisfaisant en termes de couverture de volumes cibles ou de doses au niveau des OAR. Les cas les plus fréquents étaient des patientes présentant une anatomie particulière (Pectus excavatum, sillon inter-mammaire étroit), un volume mammaire important, une CMI profonde, une tumeur interne avec irradiation de la CMI associée, un cancer bilatéral avec irradiation ganglionnaire ou une dosimétrie non satisfaisante avec une irradiation conventionnelle.

La décision du traitement par Tomothérapie hélicoïdale était prise lors d'une réunion hebdomadaire du Département d'Oncologie Radiothérapie en présence de médecins, physiciens et dosimétristes pour évaluer la nécessité et la faisabilité de cette technique pour chacune des patientes.

### *b) Scanner en position de traitement*

Un scanner en position de traitement (coupes de 3mm) était réalisé depuis le tragus jusqu'au niveau de L2/L3 sans injection de produit de contraste à l'aide d'un scanner de type Toshiba Aquilion LB.

Les patientes étaient installées en décubitus dorsal avec un système de contention de type AIO (ORFIT, Wijnegem Belgium) sur un plan incliné de 5°. Un dispositif d'immobilisation était positionné sous les genoux des patientes. Elles plaçaient leurs 2 bras relevés au-dessus de la tête. Une mentonnière ou une contention cervico-thoracique thermoformées permettait de limiter les erreurs de repositionnement.

Un cerclage des deux seins avec des repères radio-opaques était réalisé. Un repère supplémentaire était appliqué sur la cicatrice. Le positionnement des patientes lors du scanner de centrage est visible sur la figure 15.



(a)



(b)

**Figure 15** : Positionnement des patientes lors du scanner de centrage : (a) Avec une mentonnière. (b) Avec une plaque cervico-thoracique.

### *c) Volumes cibles*

Les coupes du scanner étaient transférées au système de planification de traitement (Eclipse 3D version 13.6; Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, United States). Toutes les patientes étaient irradiées sur le sein ou la paroi. A ce volume pouvait se rajouter, s'il y avait

une indication, un complément de dose (boost) sur le lit de tumorectomie et une irradiation des aires ganglionnaires.

Le CTV sein/paroi était délimité à l'aide de repères cliniques matérialisés par des repères radio-opaques positionnés le jour du scanner de centrage. Les CTV ganglionnaires étaient contourés selon les recommandations ESTRO (CMI ainsi que les niveaux I, II, III, IV axillaire et l'aire interpectorale (IP)) (99). Le lit de tumorectomie était repéré à l'aide de clips métalliques posés lors de la chirurgie, de la cicatrice post opératoire et des mammographies initiales ou selon les méthodes initialement décrites (100).

Une expansion de 5mm autour des CTV était réalisée pour la construction des PTV. Une marge de 3 mm sous la peau était appliquée aux PTV.

#### *d) Prescription*

La dose prescrite dépendait de l'indication d'un complément de dose sur le lit de tumorectomie et de la technique utilisée pour le réaliser.

Sans boost, la radiothérapie délivrait 50Gy en 25 fractions de 2Gy (2Gy/fr) dans le sein/paroi et dans les aires ganglionnaires à irradier.

Si un boost était indiqué il pouvait être délivré soit de façon séquentielle à la dose de 16Gy en 8 fractions soit, dans la majorité des cas, par la technique du boost intégré qui délivrait en 29 fractions 52.2Gy(1.8Gy/fr) sur le sein/paroi, 63.8Gy (2.2Gy/fr) sur le lit de tumorectomie, 50.4Gy (1.74Gy/fr) sur les aires ganglionnaires à irradier.

Avec un  $\alpha/\beta = 4$ , ce schéma en 29 fractions est équivalent en 2Gy par fraction à une dose de 50.5Gy au niveau du sein/paroi, 65.9Gy sur le lit de tumorectomie et 48.2Gy au niveau des aires ganglionnaires (101).

#### *e) Organes à risque*

Dans le contexte d'un cancer du sein pour lequel les techniques conventionnelles ne permettent pas d'obtenir une distribution de dose acceptable, il n'existe pas de recommandation officielle sur les contraintes de doses à appliquer en RCMI.

Lors d'une analyse statistique antérieure concernant 50 planifications consécutives de traitement en Tomothérapie hélicoïdale sur un sein ou une paroi avec irradiation des aires ganglionnaires, l'ensemble des valeurs des histogrammes dose-volume (HDV) ont été recueillies pour chaque OAR (cœur, poumon homolatéral, poumon controlatéral, sein

controlatéral et moelle).

Ces valeurs de doses ont été classées par ordre croissant et divisées en 4 classes (les quartiles). Pour chaque organe les valeurs des quatre quartiles sont répertoriées. Q1 représente la valeur de dose supérieure du premier quartile de l'échantillon. Ainsi seul 25% des planifications de l'échantillon ont présenté une dose à l'organe inférieure ou égale à la valeur de Q1. Q2 représente la valeur de dose médiane de l'échantillon. Q3 représente la dose maximale du troisième quartile. Seul 25% des planifications ont présentées une dose plus élevée que la valeur de Q3. Q4 représente la valeur de dose maximale de l'échantillon (Tableau 2).

Cette étude avait pour objectif de contrôler, d'évaluer nos pratiques et d'améliorer le processus d'optimisation appliqué en TH dans ce contexte. Des contraintes de doses ont été développées dans notre département afin de diminuer la dose reçue par les OAR chez ces patientes avec une anatomie particulière ou des volumes d'irradiation complexes.

Aujourd'hui, lors de la réalisation de nouvelles planifications de traitement, pour chaque organe à risque, nous fixons la contrainte initiale de dose Q2 afin d'obtenir une modulation d'intensité du faisceau suffisante et optimale pour répondre aux contraintes cliniques.

**Tableau 2:** Analyse antérieure des doses aux organes à risque en Tomothérapie héliçoïdale

<b>Coeur</b>						
	Dmoy (Gy)	Dmed (Gy)	V5 (%)	V10 (%)	V25 (%)	
Q1	<6.4	<5	<48	<17	<0	
Q2	<7.1	<6	<57	<20	<2	
Q3	<8.5	<7	<69	<25	<3	
Q4	<10.3	<8	<83	<35	<6	
<b>Poumon homolatéral</b>						
	Dmoy (Gy)	Dmed (Gy)	V5 (%)	V20 (%)	V30 (%)	
Q1	<11.9	<7.7	<67	<17	<7	
Q2	<13	<9.2	<75	<20	<9	
Q3	<14.6	<10.6	<88	<23	<13	
Q4	<18	<14.4	<100	<33	<17	
<b>Sein controlatéral</b>						
	Dmoy (Gy)	Dmed (Gy)	V3 (%)	V5 (%)	V7 (%)	V10 (%)
Q1	<3.3	<2.8	<44	<8	<2.3	<0
Q2	<3.6	<3.2	<59	<14	<3.3	<0
Q3	<3.9	<3.3	<64	<17	<6.2	<1
Q4	<5.7	<4.3	<89	<37	<19.7	<9
<b>Poumon controlatéral</b>						
	Dmoy (Gy)	Dmed (Gy)	V5 (%)	V7 (%)	V10 (%)	
Q1	<4	<3.6	<29	<9	<1	
Q2	<4.5	<4.1	<35	<12	<2	
Q3	<4.8	<4.5	<40	<16	<4	
Q4	<6.6	<5.9	<69	<32	<12	
<b>Moelle épinière</b>						
	Dmoy (Gy)	Dmed (Gy)	D max (Gy)			
Q1	<5.6	<3.1	<23			
Q2	<7.3	<5	<28			
Q3	<8.8	<6.5	<34			
Q4	<11.9	<10.6	<42			

*Abbréviations* : Q = quartile ; Dmoy = dose moyenne ; Dmed = dose médiane ; Dmax = dose maximum ; Vx = volume recevant plus que xGy

### *e) Plans de traitement de Tomothérapie*

Les coupes de scanner ainsi que les contours des différents volumes étaient transférés à la station de planification de Tomothérapie (TomoTherapy HI-ART version 3.1.2.3; TomoTherapy Inc., Madison, United States). Tous les plans de traitement ont été calculés avec un pitch de 0.286, un facteur de modulation fixé initialement à 2.5 et une collimation de 2.5cm.

Deux volumes fictifs ont été créés au niveau du système de planification de traitement pour limiter les faibles doses délivrées aux tissus sains. Ainsi aucun faisceau n'est délivré lorsque l'accélérateur passe en regard de l'hémicorps controlatéral ou de la moitié postérieure du patient.

## 5. Evaluation des toxicités et suivi des patientes

Les patientes étaient examinées de façon hebdomadaire pendant la radiothérapie puis 4 à 6 mois après la fin de la radiothérapie puis en alternance tous les 6 mois par l'oncologue médical (si chimiothérapie), le chirurgien, le gynécologue et l'Oncologue-Radiothérapeute.

Les toxicités cutanées, digestives, pulmonaires et cardiaques ont été évaluées rétrospectivement à l'aide de Common Terminology Criteria Adverse Events v.4.0. Les toxicités tardives étaient évaluées sur le compte rendu de consultation le plus récent et à plus de 6 mois minimum de la fin de la radiothérapie.

## 6. Méthodes statistiques

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le langage de programmation R et le logiciel GraphPad Prism version 6.00, (GraphPad software, Inc., San Diego, CA).

Les distributions des variables quantitatives et qualitatives étaient respectivement représentées par la moyenne et l'écart type (variables quantitatives), et en pourcentages (variables qualitatives).

L'analyse statistique des variables qualitatives a été réalisée par test exact de Fisher. Le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer chaque variable quantitative continue entre deux groupes.

L'association de facteurs cliniques avec la toxicité cutané et digestive a été testée en analyse

multivariée en utilisant un modèle de régression logistique.

La survie sans progression (PFS) correspondait au délai entre la fin de la radiothérapie et la date du premier événement lié à la maladie (récidive locale, régionale ou à distance et décès lié au cancer).

Les courbes de survie ont été réalisées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et ont été comparées en utilisant le test du log-rank. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

# RESULTATS

---

## **A. Population**

Au total, entre 2009 et 2015, 274 patientes ont été traitées par Tomothérapie pour un cancer du sein. Quatre-vingt-quinze patientes ont été exclues de l'étude : 59 à un stade métastatique, 9 avec une tumeur localement avancée, 15 porteuses de prothèses mammaires, 10 présentant une récurrence et 2 avec une atteinte ganglionnaire régionale sans primitif retrouvé.

Finalement, 179 patientes traitées par Tomothérapie hélicoïdale en adjuvant pour un cancer du sein non métastatique ont été incluses dans cette étude. Quinze d'entre elles avaient un cancer bilatéral ce qui porte le nombre de seins traités à 194. Les diagnostics ont été posés entre le 26 novembre 2009 et le 22 juillet 2015.

## **B. Caractéristiques des patientes**

Le suivi médian était de 38,1 mois (7,4 - 78,2 mois). L'âge médian était de 53 ans (25-76 ans), seulement 25 patientes (14%) avaient moins de 40 ans. La majorité des patientes ont été irradiées sur un sein (n=140), seulement 24 patientes étaient traitées sur une paroi. Il y a eu autant de traitement du côté gauche que du côté droit. Cinquante-trois patientes présentaient au moins un antécédent cardio-vasculaire, principalement une hypertension artérielle et/ou une dyslipidémie. Peu de patientes (n=27) consommaient du tabac. Seulement 18 patientes avaient un antécédent pulmonaire.

Les caractéristiques des patientes incluses dans l'étude sont détaillées dans le Tableau 3.

**Tableau 3** : Caractéristiques de la population (n=179)

Caractéristiques	n	%
Age médian (range)	53 (25-76)	
IMC médian (range)	24,9 (16,3 - 53,4)	
Tabac		
Non	148	83
Oui	27	15
Inconnu	4	2
Bonnet		
A	10	5
B	48	25
C	51	26
≥ D	44	23
Inconnu	41	21
Localisation		
Sein droit	72	40
Sein gauche	68	38
Paroi gauche	12	7
Paroi droite	12	7
Bilatéral	15	8
ATCD CV		
HTA	28	16
Dyslipidémie	25	14
Diabète	8	4
Phlébite	8	4
Arythmie	2	1
IDM	1	1
Autre	5	3
ATCD pulmonaire		
Asthme	14	8
Bronchite chronique	4	2
Autre	1	1

*Abréviations* : IMC = indice de masse corporelle ; HTA = hypertension artérielle ; IDM = infarctus du myocarde ; ATCD = antécédent ; CV = cardio-vasculaire

## **C. Caractéristiques des tumeurs**

Les tumeurs étaient dans 85% des cas des carcinomes invasifs non spécifiques, 6 patientes ont été traitées pour un carcinome in situ. Quarante-sept pourcents des tumeurs étaient grade 3. Environ la moitié des patientes n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire clinique. Il y a eu 33 tumeurs triple négatives, 25 surexprimaient l'HER-2 et 147 avaient au moins un RH positif.

Les caractéristiques des tumeurs sont présentées dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Caractéristiques des tumeurs (n=194)**

Caractéristiques	n	%
<b>Quadrant</b>		
Externe	83	43
Interne	77	40
Central	29	15
Inconnu	5	2
<b>Histologie</b>		
CINS	162	85
CLI	15	8
CIS	6	5
Mixte	5	3
Autre	3	2
<b>cT</b>		
cT1	102	53
cT2	59	30
cT3	24	12
cT4	6	3
Inconnu	3	2
<b>cN</b>		
cN0	93	48
cN1	80	41
cN2	1	1
cN3	4	2
Inconnu	16	8
<b>HER 2</b>		
Oui	25	13
Non	163	84
Inconnu	6	3
<b>Triple négatif</b>		
Oui	33	17
Non	155	80
Inconnu	6	3
<b>RH+</b>		
Oui	147	76
Non	41	21
Inconnu	6	3
<b>Grade SBR</b>		
I	17	9
II	78	40
III	92	47
Inconnu	7	4

*Abréviations* : CINS = carcinome infiltrant son spécifique ; CLI = carcinome lobulaire infiltrant ; CIS = carcinome in situ ; HER 2 = human epidermal growth factor receptor 2 ; RH+ = récepteurs hormonaux positifs ; SBR = Scarff-Bloom-Richardson

## **D. Chirurgie**

Toutes les patientes ont été opérées, 84% d'entre elles (n=163) ont eu une chirurgie conservatrice et les autres une mastectomie. En ce qui concerne le geste axillaire, il y eu 45% de curage axillaire d'emblée, 30% de prélèvement de ganglion sentinelle (GS) seul et 23% de curage axillaire suite à un prélèvement du GS positif. Trois patientes n'ont pas eu de chirurgie axillaire.

## **E. Traitements systémiques**

Une chimiothérapie a été administrée chez 83% des patientes dont 61% en situation adjuvante et 39% en néo-adjuvant. La plupart des patientes (91%) ont reçu un protocole de chimiothérapie à base d'Anthracycline suivi par un Taxane.

Seules 4 des 25 patientes ayant une tumeur HER + n'ont pas reçu du Trastuzumab.

Près des trois quarts de la population (n=133) a reçu une hormonothérapie pour une tumeur RH+.

En dehors du Trastuzumab seul, 6 patientes ont reçu un traitement systémique concomitant à la radiothérapie dont 4 chimiothérapies de type FUN (5FU Navelbine).

## **F. Radiothérapie**

Quatre-vingt-cinq pourcents des patientes ont eu une irradiation ganglionnaire associée à l'irradiation du sein ou de la paroi. Cinquante-sept pourcents d'entre elles ont été irradiées sur les aires II, III, IV et CMI contre 11% sur l'aire IV et la CMI et 16% sur l'ensemble des aires ganglionnaires régionales. Quinze pourcents des patientes n'ont pas eu d'irradiation ganglionnaire.

Cent cinquante-deux patientes (78%) ont reçu un boost au niveau du lit de tumorectomie. Dans 83% des cas le boost était délivré selon la technique du boost intégré (SIB). Il y a eu seulement 3% de chimiothérapie concomitante, principalement 5FU+Vinorelbine (FUN).

La durée médiane de traitement a été de 46 jours.

## G. Survie

A la fin de l'étude, il y a eu seulement 2 récurrences locales, 1 récurrence ganglionnaire régionale et 6 patientes ont eu une progression métastatique dont 3 au niveau pulmonaire, 2 au niveau osseux, 2 au niveau hépatique, 1 au niveau cérébro-méningé et une au niveau de la choroïde. Certaines d'entre elles ont présenté une progression multi-viscérales.

Seules 3 patientes sont décédées à l'issue de cette étude, deux de leur cancer du sein et une d'un mélanome métastatique.

A 5 ans, la survie sans progression (PFS) a été de 90.5% (95% IC 84.2-97.3) (Figure 16A). La médiane de la PFS n'a pas été atteinte. En ce qui concerne les sous-groupes moléculaires, la PFS a été respectivement de 83,4% (95% IC 69.6-99.9), de 85,7% (95% IC 63.3-100) et 92,9% (95% IC 86-100) pour les sous-groupes triple négatif, HER+ et RH+/HER2-. Malgré une tendance défavorable pour les sous-groupes TN et HER2+, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ( $p=0.13$ ) (Figure 16B).

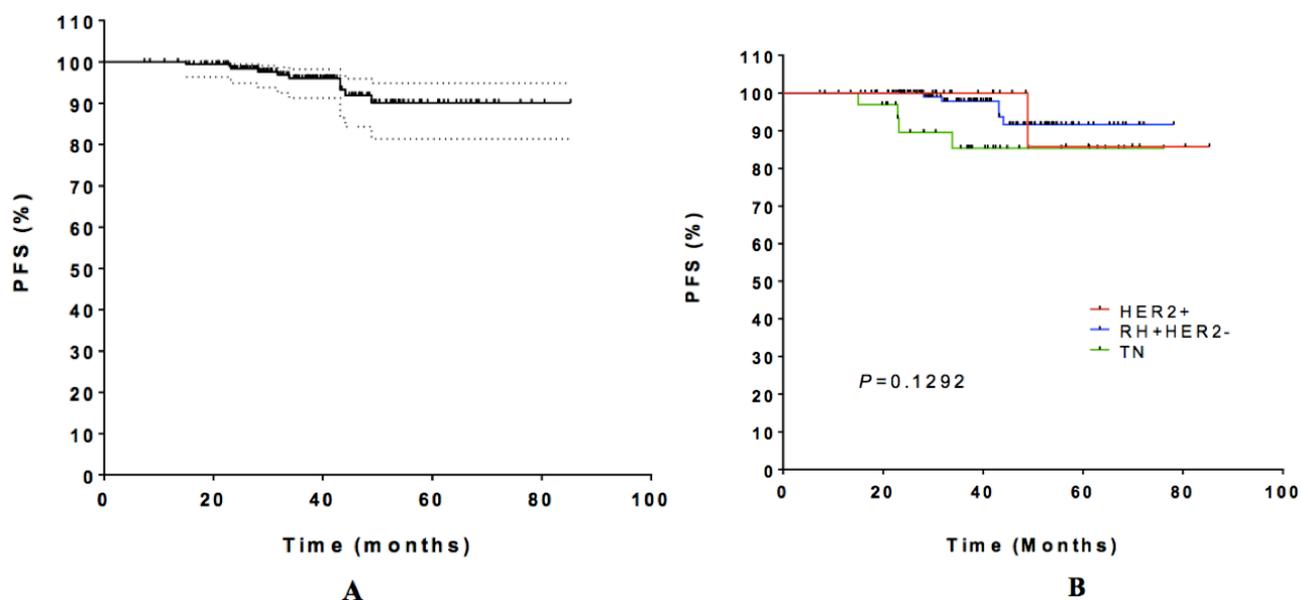
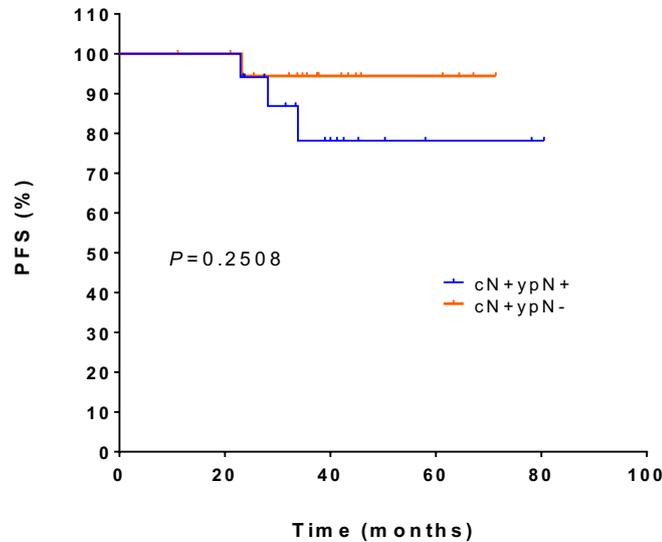


Figure 16 : Survie sans progression chez (A) toutes les patientes et (B) en fonction du profil moléculaire

*Abréviations* : PFS : survie sans progression ; TN = triple négatif ; RH+ ; récepteurs hormonaux positifs ; HER2 + = tumeur surexpimant HER 2

Les patientes ayant initialement une atteinte ganglionnaire classées cN+ qui ont négativé leur statut ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante avaient une PFS à 5ans de 94,4% (95% IC 84.4-100). Les patientes qui présentaient toujours une atteinte

ganglionnaire après chimiothérapie néo-adjuvante avaient une PFS 5 ans de 78,2% (95% IC 58.8-100). Mais cette tendance n'était pas statistiquement significative ( $p=0.25$ ) (Figure 17).



**Figure 17** : Survie sans progression chez les patientes avec atteinte ganglionnaire initiale (cN+) ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante et qui ont soit négativé leur statut ganglionnaire (ypN-) (Courbe rouge) soit conservé une atteinte ganglionnaire (ypN+) (Courbe bleue)

*Abréviations* : PFS : survie sans progression

Quatre patientes ont présenté un second cancer après le traitement de leur cancer du sein. Un carcinome in situ controlatéral a été diagnostiqué chez une patiente à 1 an et 7 mois de la fin de son irradiation. Une patiente a développé un sarcome sacro-iliaque gauche, une autre, une tumeur neuro-endocrine du duodénum et une dernière, un carcinome papillaire de la thyroïde un an et trois mois après la fin de la radiothérapie sur la paroi droite et les aires ganglionnaires.

## **H. Toxicité aiguë**

En ce qui concerne la toxicité cutanée aiguë, 57% des patientes ont présenté une radio-épithélite de grade 0 ou 1, 40% de grade 2 et 3% de grade 3. Sur le plan digestif il y a eu 18% d'œsophagite (16% de grade 1 et 2% de grade 2) mais aucun grade 3. Toutes les patientes ayant une toxicité aiguë digestive étaient irradiées entre autres au niveau de l'aire ganglionnaire IV et de la CMI.

Deux patientes ont présenté une toux sèche spontanément résolutive en cours d'irradiation sans que l'on puisse conclure que la radiothérapie en était la cause.

Une patiente a eu une diminution de sa fonction d'éjection du ventricule gauche en cours d'irradiation (62% à 50%). Cette patiente hypertendue a reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'Anthracycline associée à du Trastuzumab avant d'être irradiée sur le sein gauche avec un boost et une irradiation de la CMI ainsi que des aires II III IV et IP.

Un indice de masse corporel (IMC) élevé était associé significativement avec une augmentation du risque de toxicité cutanée aiguë ( $p < 0.0001$ ) ainsi que l'existence d'antécédent cardiovasculaire ( $p = 0,04$ ) notamment une hypertension artérielle (HTA) ( $p = 0.005$ ). La taille du bonnet ou le tabagisme n'influençaient pas significativement ce risque. Après analyse multivariée, seul l'IMC était associé significativement à une augmentation du risque de toxicité cutanée aiguë.

Les résultats de ces analyses sont présentés dans les tableaux 5 et 6.

En s'intéressant aux valeurs de l'IMC, un IMC supérieur à la normale ( $> 25\text{kg.m}^{-2}$ ) est significativement associé à une majoration du risque de toxicité cutanée de grade supérieur ou égal à 2 (OR=4,1 ; 95% IC 1,97-8,83 ;  $p = 0,0002$ ).

Aucun des facteurs de risque étudiés pour la toxicité cutanée aiguë n'a été significativement associé à une augmentation du risque de toxicité digestive aiguë.

## **I. Toxicité tardive**

Les caractéristiques des toxicités tardives sont résumées dans le Tableau 7.

Trente et un pourcents des patientes ont présenté une toxicité cutanée tardive. Cette toxicité était limitée à un grade 1 pour la grande majorité des cas avec 9% d'hyperpigmentations, 12% de fibroses, 7% d'œdèmes du sein, 6% de télangiectasies. Il y a eu 5% de grade 2 mais aucun grade 3. Chez 6% des patientes persistait une douleur de grade 1. Il n'y a pas eu de toxicité tardive cardiaque et pulmonaire.

Un âge élevé était associé significativement à un risque de toxicité cutanée tardive plus élevé ( $p = 0.04$ ) ainsi qu'un IMC augmenté ( $p = 0.004$ ) et une taille de bonnet élevée ( $p = 0,02$ ). En revanche ni les antécédents cardio-vasculaires ni le tabagisme augmentaient significativement le risque de toxicité cutanée tardive. Après analyse multivariée, seul l'IMC était associé significativement à une augmentation du risque de toxicité cutanée tardive.

Les résultats de ces analyses sont présentés dans les tableaux 5 et 6.

**Tableau 5** : Analyse univariée des facteurs de risque de toxicité cutanée aiguë et tardive

	Toxicité cutanée aiguë			Toxicité cutanée tardive		
	Non (%)	Oui (%)	P-value	Non (%)	Oui (%)	P-value
<b>Age</b>						
Médiane	51	55	0.1987	51	56	0.0393
[min ;max]	[25;74]	[32 ;76]		[25 ;74]	[32 ; 76]	
<b>IMC</b>						
Médiane	23.5	27.3	<0.0001	24.02	27.3	0.0044
[min ;max]	[16.3 ;53.4]	[17.7 ;44.5]		[16.3 ;53.4]	[18.9 ;51.3]	
<b>Tabac</b>						
oui	13 (11.8)	17 (20.2)	0.159	20 (15.5)	7 (13.0)	0.8197
non	94 (85.5)	65 (77.4)		106 (82.2)	45 (83.3)	
N/A	3 (2.7)	2 (2.4)		3 (2.3)	2 (3.7)	
<b>Bonnet</b>						
A-B-C	72 (65.5)	49 (58.3)	0.1134	89 (69.0)	28 (51.9)	0.0183
D-E-F-G	20 (18.2)	25 (29.8)		24 (18.6)	19 (35.2)	
N/A	18 (16.4)	10 (11.9)		16 (12.4)	7 (13.0)	
<b>ATCD CV</b>						
oui	26 (23.6)	32 (38.1)	0.0397	38 (29.5)	18 (33.3)	0.7254
non	83 (75.5)	52 (61.9)		90 (69.8)	36 (66.7)	
N/A	1 (0.9)	0 (0.0)		1 (0.8)	0 (0.0)	
<b>HTA</b>						
oui	10 (9.1)	21 (25.0)	0.005	19 (14.7)	11 (20.4)	0.3854
non	99 (90.0)	63 (75.0)		109 (84.5)	43 (79.6)	
N/A	1 (0.9)	0 (0.0)		1 (0.8)	0 (0.0)	
<b>Diabète</b>						
oui	4 (3.6)	5 (6.0)	0.5062	8 (6.2)	0 (0.0)	0.1074
non	105 (95.5)	79 (94.0)		120 (93.0)	54 (100.0)	
N/A	1 (0.9)	0 (0.0)		1 (0.8)	0 (0.0)	
<b>Dyslipidémie</b>						
oui	13 (11.8)	15 (17.9)	0.3036	18 (14.0)	10 (18.5)	0.5014
non	96 (87.3)	69 (82.1)		110 (85.3)	44 (81.5)	
N/A	1 (0.9)	0 (0.0)		1 (0.8)	0 (0.0)	

*NB* : Pour la toxicité cutanée aiguë : «NON» inclus les grades 0 et 1. Pour la toxicité cutanée tardive : «NON» inclus seulement le grade 0.

*Abbréviations* : N/A = Non analysé, IMC = index de masse corporel ; ATCD CV = antécédent cardiovasculaire ; HTA = hypertension artérielle ; min = minimum ; max = maximum

**Tableau 6** : Analyse multivariée des facteurs de risque de toxicité cutanée aiguë et tardive

	Toxicité cutanée aiguë			Toxicité cutanée tardive		
	OR	IC 95%	P-value	OR	IC 95%	P-value
Age	1.01	[0.98 – 1.04]	0.56	1.03	[0.99 – 1.06]	0.12
IMC	1.07	[1.01 – 1.15]	0.04	1.07	[1.00 – 1.14]	0.048
Bonnet	1.24	[0.55 – 2.74]	0.6	1.81	[0.81 – 4.03]	0.14
HTA	2.55	[0.87 – 8.15]	0.1	NA	NA	NA

*NB* : Bonnet : A-B-C vs D-E-F-G

*Abréviations* : N/A = Non analysé, IMC = index de masse corporel ; ATCD CV = antécédent cardio-vasculaire ; HTA = hypertension artérielle ; min = minimum ; max = maximum

**Tableau 7** : Toxicités tardives (n=194)

Toxicité tardive	Oui (%)	Non (%)	Inconnu (%)	
Pulmonaire	(0)	(100)	(0)	
Cardiaque	(0)	(100)	(0)	
Cutanée	60 (31)	130 (67)	4 (2)	
	Grade 0 (%)	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)
Hyperpigmentation	41 (21)	18 (9)	1 (1)	0
Œdème sein	45 (23)	14 (7)	1 (1)	0
Fibrose	33 (17)	24 (12)	3 (2)	0
Télangiectasie	54 (25)	4 (6)	2 (1)	0
Douleur	48 (25)	11 (6)	1 (1)	0

## J. Organes à risque

Nous ne décrivons pas dans cette étude les résultats concernant la couverture des volumes cibles, une étude antérieure ayant déjà rapporté les performances de la Tomothérapie sur ce point (75).

La tomothérapie permet une bonne couverture de ces volumes avec une homogénéité de la distribution de la dose tout en respectant les contraintes fixées aux organes à risque. Cette amélioration est d'autant plus importante que les volumes sont complexes.

La figure 18 montre la distribution de la dose chez une patiente traitée au niveau du sein gauche et des aires ganglionnaires avec un complément sur le lit de tumorectomie.

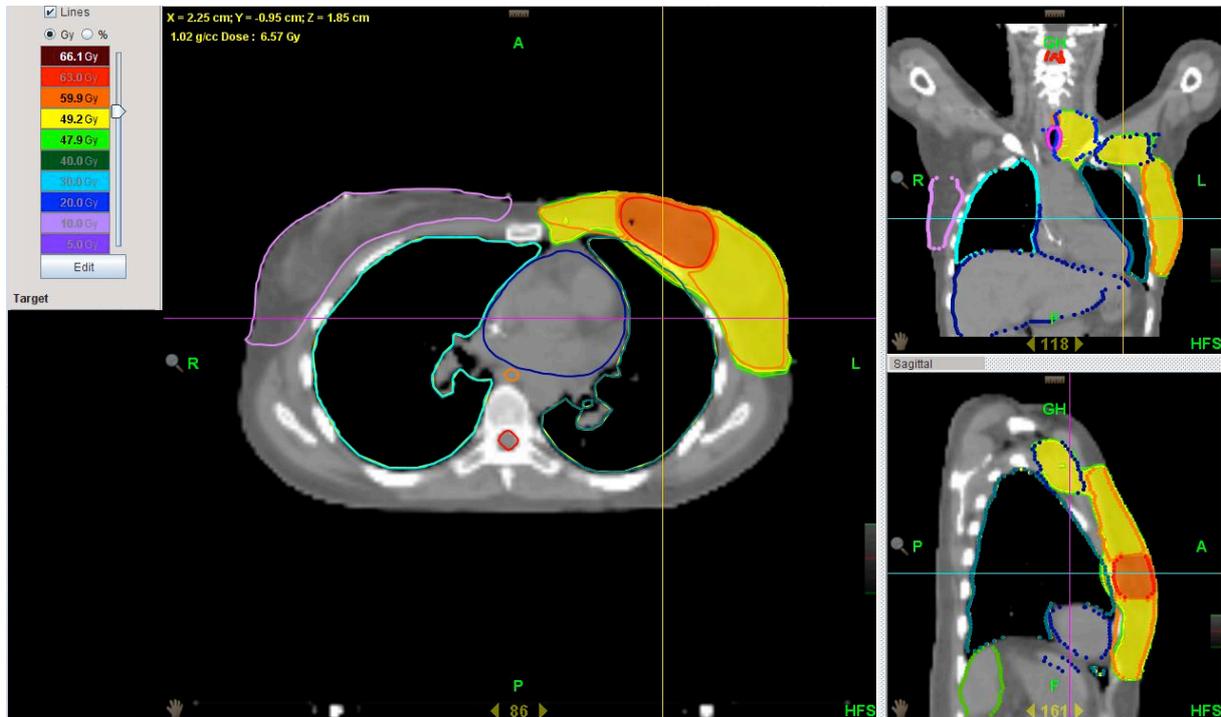
Les résultats de l'analyse dosimétrique en ce qui concerne les OAR sont détaillés dans le Tableau 8.

Dans notre étude, la dose moyenne reçue respectivement par le cœur, le poumon homolatéral, le poumon controlatéral et le sein controlatéral a été de 7Gy, 13,5Gy, 5Gy et 3,8Gy. Le poumon homolatéral a reçu peu de doses élevées avec un V30 en moyenne égale à 9,6%. En revanche, le poumon et le sein controlatéraux ont reçu des faibles doses avec un V5 en moyenne égale à respectivement 32% et 16,3%.

**Tableau 8** : Doses aux organes à risque (Moyenne +/- ET)

	Cœur	Poumon homolatéral			Poumon controlatéral			Sein controlatéral	
	Dose moyenne (Gy)	Dose moyenne (Gy)	V20 (%)	V30 (%)	Dose moyenne (Gy)	V5 (%)	V20 (%)	Dose moyenne (Gy)	V5 (%)
Sein droit	6.8 +/-1.3	13.8+/-1.9	20.8 +/- 5	9.3 +/- 3.8	4.4 +/- 1.3	31.9+/- 11.4	0.5 +/- 2.4	3.9 +/-1.1	16.3+/-11.1
Sein gauche	6.9 +/-1.6	13 +/-2.3	20.7 +/- 5.5	9.5 +/- 3.2	4.7 +/- 0.8	36 +/- 11.1	0.2 +/- 0.3	3.9 +/- 0.8	16.7 +/- 9.2
Paroi droite	6.8 +/-1.0	14 +/-1.8	23 +/- 4.9	10.2 +/-2.8	4.0 +/- 0.5	27.9 +/- 6.7	0	3.6 +/- 0.6	15.5 +/- 7.3
Paroi gauche	7.8 +/- 1.1	13.3+/-1.7	20.3 +/- 4.8	9.3 +/- 3.3	6.8 +/- 6.6	32.5 +/- 4.5	0.4 +/- 0.5	3.9 +/- 0.7	16.6 +/- 9.0

*Abréviations* : ET = Ecart-type ; Vx = volume recevant au moins xGy



**Figure 18 : Distribution de la dose chez une patiente traitée au niveau du sein gauche et des aires ganglionnaires avec un complément sur le lit de tumorectomie.**

Le PTV sein droit est délimité par le trait orange, le PTV lit opératoire par le trait rouge.

Le volume jaune représente le volume compris à l'intérieur de l'isodose 95% de la dose prescrite au niveau du sein.

Le volume orange représente le volume compris à l'intérieur de l'isodose 95% de la dose prescrite dans le lit opératoire.

## DISCUSSION

---

Cette étude a permis d'évaluer la Tomothérapie hélicoïdale dans le cancer du sein non métastatique chez des patientes sélectionnées pour lesquelles les techniques standards de radiothérapie n'étaient pas satisfaisantes.

Dans ce contexte, cette étude a été réalisée sur la plus grande cohorte et avec le suivi médian le plus long. La Tomothérapie hélicoïdale permet un traitement satisfaisant dans ces situations complexes avec notamment une bonne tolérance et des résultats dosimétriques satisfaisants. La TH assure une bonne couverture et conformité des volumes cibles avec une homogénéité de la répartition de la dose. Les doses aux OAR sont acceptables pour la plupart des patientes dans cette situation.

La limite principale de notre étude est son caractère rétrospectif. Une deuxième critique que l'on peut formuler concerne le suivi médian qui est relativement faible pour une pathologie telle que le cancer du sein qui évolue lentement et pour lequel les progrès thérapeutiques ont permis une amélioration de la survie (102). Ainsi l'interprétation des résultats concernant le contrôle tumoral est limitée.

Nous avons étudié les patientes traitées entre 2008 et 2015, le suivi médian n'est que de 38,1 mois. Ceci s'explique par le fait qu'initialement la Tomothérapie était utilisée pour d'autres type de tumeurs, mais les années d'expérience ont fait évoluer son utilisation (80,94). Le cancer du sein représente aujourd'hui la première indication de Tomothérapie dans le service avec des critères de sélection stricts (93).

La tolérance du traitement a été excellente mais le recul est encore trop court pour pouvoir conclure sur la toxicité tardive, notamment celle liée aux faibles doses. Le suivi de ces patientes se poursuit selon les référentiels REMAGUS utilisés dans notre département.

Un IMC élevé a été identifié comme facteur de risque de toxicité cutanée qu'elle soit aiguë ou tardive. Il est intéressant de noter que le seuil de  $25\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$  (limite supérieure de la normale) est un seuil statistiquement significatif en termes d'augmentation du risque de toxicité cutanée radio-induite.

Récemment, le protocole d'irradiation par Tomothérapie avec la technique du boost intégré a changé dans notre service. L'irradiation délivre désormais en 28 fractions : 51,8Gy (1,85Gy/fr) au niveau du sein/paroi, 63Gy (2,25Gy/fr) sur le lit de tumorectomie et 50,4Gy (1,8 Gy) sur les aires ganglionnaires.

Avec un  $\alpha/\beta = 4$  (101), ce schéma en 28 fractions est équivalent en 2Gy par fraction à une dose de 50.5Gy au niveau du sein/paroi, 65.6Gy sur le lit de tumorectomie et 48.7Gy au

niveau des aires ganglionnaires. Tout en préservant une dose efficace sur les volumes cibles, ce schéma permet de diminuer les doses reçues par les organes à risque et donc théoriquement de diminuer la toxicité radio-induite.

La technique du boost intégré (SIB) a déjà été appliquée à la radiothérapie des cancers mammaires (58,80,103,104). En association à une radiothérapie conformationnelle 3D ou à une RCMI, cette technique améliore la conformité au niveau du lit de tumorectomie, diminue les surdosages en dehors du lit de tumorectomie et diminue la dose aux organes à risque par rapport à un boost séquentiel (58,80,103,104). Le SIB entraîne une réduction du temps de traitement et une augmentation de la dose par fraction au niveau du lit de tumorectomie ce qui théoriquement pourrait augmenter le contrôle local (101). Cette technique est incluse dans l'essai européen Young boost qui compare un boost de 16Gy contre 26Gy chez les patientes de moins de 50 ans.

Il a été montré que la RCMI, et notamment la TH, améliore la couverture et la conformité des volumes cibles tout en améliorant l'homogénéité de la dose au sein de ces volumes (75,105,106). Cette progression dosimétrique est responsable d'une diminution des effets secondaires aigus et tardifs notamment cutanés (107,108).

Un problème soulevé par ces nouvelles techniques d'irradiation en arcthérapie avec modulation d'intensité est celui de l'irradiation à faible dose des tissus sains et l'impact que cela pourrait avoir à long terme notamment sur le risque de cancer radio-induit (46,47), d'autant plus que ces patientes ont en moyenne une espérance de vie longue (102).

L'irradiation du sein ou de la paroi par des techniques conventionnelles implique l'irradiation du cœur d'autant plus si le traitement est réalisé du côté gauche et si l'irradiation de la CMI est indiquée. Cette irradiation peut avoir pour conséquence l'augmentation du risque de toxicité cardiaque tardive en fonction de la dose moyenne au cœur (109).

La RCMI permet de diminuer les doses élevées au niveau cardiaque (105,110) ainsi que les techniques d'arcthérapie (72–74). Cependant la TH expose le cœur à davantage de faibles doses impliquant une augmentation de la dose moyenne et par conséquent le risque de toxicité cardiaque radio-induite. Dans notre étude la dose moyenne reçue par le cœur est relativement élevée (7Gy). Il est donc nécessaire de suivre ces patientes pour évaluer l'impact de cette irradiation à plus long terme.

Des études ont mis en évidence une diminution significative de la dose moyenne reçue par le cœur chez des patientes traitées sur le sein gauche (avec ou sans irradiation de la CMI) en utilisant une technique d'asservissement à la respiration que ce soit en RTC-3D ou en VMAT (73,111–115). Mais les machines actuelles de TH ne permettent pas l'utilisation de cette technique.

Concernant la dose reçue par les poumons, la Tomothérapie hélicoïdale permet de diminuer significativement la dose reçue par le poumon homolatéral. Mais du fait de son caractère rotationnelle cette technique entraîne l'irradiation du poumon contralatéral à des

doses faibles se traduisant par une augmentation de la dose moyenne reçue et de la V5% (75,110) et ainsi majorer le risque de pneumopathie radique et de cancer radio-induit (116).

Une autre limitation de l'utilisation à la TH dans les cancers du sein est l'augmentation de l'irradiation à faibles doses du sein controlatéral par rapport aux techniques conventionnelles (117). Se pose alors la question du risque de cancer secondaire radio-induit (46,47).

Stovall et al. ont montré que les femmes de moins de 40 ans qui recevaient un dose > 1Gy sur le sein controlatéral avaient un risque augmenté de développer à long terme un second cancer mammaire primitif. Cet excès de risque n'était pas retrouvé chez les femmes de plus de 40 ans. Dans cette étude, le risque était inversement proportionnel à l'âge lors de l'exposition et augmentait avec la dose (118).

Pour diminuer ce risque nous avons décidé de ne pas traiter par Tomothérapie les femmes de moins de 40 ans pour un cancer du sein non métastatique en adjuvant sauf impossibilité d'utiliser une autre technique.

Pour tenter de diminuer l'irradiation à faibles doses des tissus sains ainsi que la dose reçue par le cœur, le sein controlatéral et le poumon, une étude dosimétrique est réalisée dans notre département pour évaluer la protonthérapie chez ces patientes présentant des situations complexes.

## CONCLUSION

---

La Tomothérapie hélicoïdale tient toute sa place dans l'arsenal thérapeutique disponible dans le cancer du sein. Cette technique peut être proposée à des patientes bien sélectionnées dans des situations particulières pour lesquelles les techniques de radiothérapie conventionnelles ne peuvent fournir une distribution de dose optimale et acceptable.

Un suivi plus long est nécessaire pour confirmer et valider ces résultats. Se pose notamment la question de la tolérance à long terme des faibles doses distribuées dans les tissus sains et le risque de second cancer radio-induit.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Cancer CG on HF in B, others. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*. 2001;358(9291):1389–1399.
2. Rapport\_estimation\_nationale\_incidence\_mortalite\_cancer\_france\_1980\_2016\_tumeurs\_solides.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/70152/266151/version/3/file/rapport\\_estimation\\_nationale\\_incidence\\_mortalite\\_cancer\\_france\\_1980\\_2012\\_tumeurs\\_solides.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/70152/266151/version/3/file/rapport_estimation_nationale_incidence_mortalite_cancer_france_1980_2012_tumeurs_solides.pdf)
3. Estévez LG, Álvarez I, Seguí MÁ, Muñoz M, Margelí M, Miró C, et al. Current perspectives of treatment of ductal carcinoma in situ. *Cancer Treat Rev*. nov 2010;36(7):507-17.
4. Allred DC. Ductal Carcinoma In Situ: Terminology, Classification, and Natural History. *JNCI Monogr*. 1 oct 2010;2010(41):134-8.
5. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of Margin Status on Local Recurrence After Breast Conservation and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol*. avr 2009;27(10):1615-20.
6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, others. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747.
7. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418–8423.
8. Van De Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(25):1999–2009.
9. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(19):10869–10874.
10. Chen H-L, Ding A, Wang F-W. Prognostic effect analysis of molecular subtype on young breast cancer patients. *Chin J Cancer Res*. 2015;27(4):428.
11. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res*. 1 août 2007;13(15):4429-34.

12. Brandt J, Garne J, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World J Surg Oncol.* 2015;13(1):33.
13. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 63:181-187.
14. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1994;24(1):41-47.
15. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer.* 21 mai 2007;96(10):1504-13.
16. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Erratum *Appear Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:1101.
17. Slamon DJ, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and. *Science.* 1987;3798106(177):235.
18. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet.* juin 2014;383(9935):2127-35.
19. Group EBCTC, others. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet.* 2011;378(9804):1707-1716.
20. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. *J Clin Oncol.* août 2007;25(22):3259-65.
21. 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.* déc 2010;78(5):1352-5.
22. Besnard S, Cutuli B, Fourquet A, Giard S, Hennequin C, Leblanc-Onfroy M, et al. Radiothérapie du cancer du sein infiltrant : recommandations nationales françaises. *Cancer/Radiothérapie.* sept 2012;16(5-6):503-13.
23. Lacour J, Le M, Caceres E, et al. Radical Mastectomy Versus Radical Mastectomy Plus Internal Mammary Dissection Ten Year Results of an International Cooperative Trial in Breast Cancer. *Cancer* 1983 51:1941-1943.

24. Group EBCTC, others. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2006;366(9503):2087–2106.
25. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 23 juill 2015;373(4):307-16.
26. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 23 juill 2015;373(4):317-27.
27. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):1303-10.
28. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):297–305.
29. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg*. sept 2016;264(3):413-20.
30. Sávolt á., Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*. avr 2017;43(4):672-9.
31. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. févr 2016;34(4):314-20.
32. Tanz R, Magne N, Annede P, Mery B, Jacob J, Bauduceau O, et al. Vers une approche intégrée des toxicités cardiovasculaires liées aux traitements du cancer du sein. *Bull Cancer (Paris)*. 2014;101(7):730–740.
33. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, et al. Trastuzumab-Associated Cardiac Events at 8 Years of Median Follow-Up in the Herceptin Adjuvant Trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol*. 10 juill 2014;32(20):2159-65.
34. Pinnix C, Perkins GH, Strom EA, Tereffe W, Woodward W, Oh JL, et al. Topical Hyaluronic Acid vs. Standard of Care for the Prevention of Radiation Dermatitis After

- Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer: Single-Blind Randomized Phase III Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol.* juill 2012;83(4):1089-94.
35. Bazire L, Fromantin I, Diallo A, Lande B de la, Pernin V, Dendale R, et al. Hydrosorb® versus control (water based spray) in the management of radio-induced skin toxicity: Results of multicentre controlled randomized trial. *Radiother Oncol.* nov 2015;117(2):229-33.
  36. Buchholz TA. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N Engl J Med.* 2009;360(1):63–70.
  37. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. *Radiotherapy and Oncology* 55 (2000) 219-232
  38. Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson CB, Twyman N, Wishart GC, et al. The Cambridge Breast Intensity-modulated Radiotherapy Trial: Patient- and Treatment-related Factors that Influence Late Toxicity. *Clin Oncol.* déc 2011;23(10):662-73.
  39. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 14 mars 2013;368(11):987-98.
  40. 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;6(8):557–565.
  41. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New Insight Into Epirubicin Cardiac Toxicity: Competing Risks Analysis of 1097 Breast Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 6 août 2008;100(15):1058-67.
  42. Jacob J, Belin L, Gobillion A, Daveau-Bergerault C, Dendale R, Beuzeboc P, et al. Étude prospective monocentrique de la toxicité et de l'efficacité du trastuzumab concomitant à la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie.* juin 2013;17(3):183-90.
  43. Kahán Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserháti A, Balogh A, et al. The Risk of Early and Late Lung Sequelae After Conformal Radiotherapy in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol.* juill 2007;68(3):673-81.
  44. 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;21(2):355–360.
  45. Ortholan C, Mornex F. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le poumon. *Cancer/Radiothérapie.* juill 2010;14(4-5):312-8.
  46. 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.* juin 2007;68(2):359-63.

47. Bazire L, De Rycke Y, Asselain B, Fourquet A, Kirova YM. Risks of second malignancies after breast cancer treatment: Long-term results. *Cancer/Radiothérapie*. févr 2017;21(1):10-5.
48. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):127–136.
49. Butler EB, Teh BS, Grant WH, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu JK, et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(1):21–32.
50. Azria D, Aillères N, Llacer Moscardo C, Hay M-H, Dubois J-B, Fenoglietto P. Radiothérapie de conformation avec modulation d'intensité dans le cancer de prostate : vers un nouveau standard. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2009;13(5):409-15.
51. Fenoglietto P, Laliberte B, Allaw A, Ailleres N, Idri K, Hay MH, et al. Persistently better treatment planning results of intensity-modulated (IMRT) over conformal radiotherapy (3D-CRT) in prostate cancer patients with significant variation of clinical target volume and/or organs-at-risk. *Radiother Oncol*. juill 2008;88(1):77-87.
52. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, et al. Dose-Response in Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Results of the Dutch Multicenter Randomized Phase III Trial Comparing 68 Gy of Radiotherapy With 78 Gy. *J Clin Oncol*. mai 2006;24(13):1990-6.
53. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ et al. Comparison of Conventional Dose vs High-Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;294:1233-1239
54. Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol*. déc 2005;63(5):1463-8.
55. Rudat V, Alaradi AA, Mohamed A, Khaled A-Y, Altuwaijri S. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: a dosimetric comparison. *Radiat Oncol*. 2011;6(1):26.
56. Teh BS, Lu HH, Sobremonte S, Bellezza D, Chiu JK, Carpenter LS, et al. The Potential Use of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Women with Pectus Excavatum Desiring Breast-Conserving Therapy. *Breast J*. 2001;7(4):233–239.
57. Teh AYM, Walsh L, Purdie TG, Mosseri A, Xu W, Levin W, et al. Concomitant intensity modulated boost during whole breast hypofractionated radiotherapy – A feasibility and toxicity study. *Radiother Oncol*. janv 2012;102(1):89-95.

58. Singla R, King S, Albuquerque K, Creech S, Dogan N. Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy (SIB-IMRT) in the treatment of early-stage left-sided breast carcinoma. *Med Dosim.* sept 2006;31(3):190-6.
59. Kestin LL, Sharpe MB, Frazier RC, Vicini FA, Yan D, Matter RC, et al. Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(5):1559–1568.
60. Barnett GC, Wilkinson J, Moody AM, Wilson CB, Sharma R, Klager S, et al. A randomised controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: Baseline characteristics and dosimetry results. *Radiother Oncol.* juill 2009;92(1):34-41.
61. Cho BJ, Hurkmans CW, Damen EM, Zijp LJ, Mijnheer BJ. Intensity modulated versus non-intensity modulated radiotherapy in the treatment of the left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiother Oncol.* 2002;62(2):127–136.
62. Riou O, Fenoglietto P, Lemanski C, Azria D. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers du sein : intérêt, limitations, modalités techniques. *Cancer/Radiothérapie.* sept 2012;16(5-6):479-84.
63. Hall EJ, Wu C-S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol.* mai 2003;56(1):83-8.
64. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, et al. Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys.* nov 1993;20(6):1709-19.
65. 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.* 20 déc 2013;31(36):4488-95.
66. Gonzalez VJ, Buchholz DJ, Langen KM, Olivera GH, Chauhan B, Meeks SL, et al. Evaluation of two tomotherapy-based techniques for the delivery of whole-breast intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol.* mai 2006;65(1):284-90.
67. Reynders T, Tournel K, De Coninck P, Heymann S, Vinh-Hung V, Van Parijs H, et al. Dosimetric assessment of static and helical TomoTherapy in the clinical implementation of breast cancer treatments. *Radiother Oncol.* oct 2009;93(1):71-9.
68. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol.* mars 2007;82(3):254-64.
69. Pignol J-P, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A Multicenter Randomized Trial of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy to Reduce Acute Radiation Dermatitis. *J Clin Oncol.* mai 2008;26(13):2085-92.

70. Falk AT, Fenoglietto P, Azria D, Bourgier C. Nouvelles techniques de radiothérapie externe : exemple de prise en charge dans les cancers du sein. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2014;18(5-6):480-5.
71. Pignol J-P, Truong P, Rakovitch E, Sattler MG, Whelan TJ, Olivotto IA. Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy (IMRT) randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. déc 2016;121(3):414-9.
72. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, et al. Volumetric Modulated Arc Therapy Improves Dosimetry and Reduces Treatment Time Compared to Conventional Intensity-Modulated Radiotherapy for Locoregional Radiotherapy of Left-Sided Breast Cancer and Internal Mammary Nodes. *Int J Radiat Oncol*. janv 2010;76(1):287-95.
73. Osman SOS, Hol S, Poortmans PM, Essers M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiother Oncol*. juill 2014;112(1):17-22.
74. Nicolini G, Clivio A, Fogliata A, Vanetti E, Cozzi L. Simultaneous integrated boost radiotherapy for bilateral breast: a treatment planning and dosimetric comparison for volumetric modulated arc and fixed field intensity modulated therapy. *Radiat Oncol*. 2009;4(1):27.
75. Lauche O, Kirova YM, Fenoglietto P, Costa E, Lemanski C, Bourgier C, et al. Helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy: New therapeutic arms in the breast cancer radiotherapy. *World J Radiol*. 2016;8(8):735.
76. Abo-Madyan Y, Aziz MH, Aly MMOM, Schneider F, Sperk E, Clausen S, et al. Second cancer risk after 3D-CRT, IMRT and VMAT for breast cancer. *Radiother Oncol*. mars 2014;110(3):471-6.
77. Lee B, Lee S, Sung J, Yoon M. Radiotherapy-induced secondary cancer risk for breast cancer: 3D conformal therapy versus IMRT versus VMAT. *J Radiol Prot*. juin 2014;34(2):325-31.
78. Reynders T, Tournel K, De Coninck P, Heymann S, Vinh-Hung V, Van Parijs H, et al. Dosimetric assessment of static and helical TomoTherapy in the clinical implementation of breast cancer treatments. *Radiother Oncol*. oct 2009;93(1):71-9.
79. Zhou GX, Xu SP, Dai XK, Ju ZJ, Gong HS, Xie CB, et al. Clinical dosimetric study of three radiotherapy techniques for postoperative breast cancer: Helical Tomotherapy, IMRT, and 3D-CRT. *Technol Cancer Res Treat*. 2011;10(1):15-23.
80. 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*. mars 2010;94(3):300-6.

81. vrieling2000.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2017]. Disponible sur: <http://cyber.sci-hub.cc/MTAuMTAxNi9zMDE2Ny04MTQwKDAwKTAwMjEwLTM=/vrieling2000.pdf>
82. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* févr 2012;30(4):380-6.
83. Caudell JJ, De Los Santos JF, Keene KS, Fiveash JB, Wang W, Carlisle JD, et al. A Dosimetric Comparison of Electronic Compensation, Conventional Intensity Modulated Radiotherapy, and Tomotherapy in Patients With Early-Stage Carcinoma of the Left Breast. *Int J Radiat Oncol.* août 2007;68(5):1505-11.
84. Schubert LK, Gondi V, Sengbusch E, Westerly DC, Soisson ET, Paliwal BR, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and topotherapy. *Radiother Oncol.* août 2011;100(2):241-6.
85. Qiu J, Liu Z, Yang B, Hou X, Zhang F. Low-Dose-Area-Constrained Helical Tomotherapy-Based Whole Breast Radiotherapy and Dosimetric Comparison with Tangential Field-in-Field IMRT. *BioMed Res Int.* 2013;2013:1-6.
86. Caudrelier J-M, Morgan SC, Montgomery L, Lacelle M, Nyiri B, MacPherson M. Helical tomotherapy for locoregional irradiation including the internal mammary chain in left-sided breast cancer: Dosimetric evaluation. *Radiother Oncol.* janv 2009;90(1):99-105.
87. 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.* mars 2009;73(4):1243-51.
88. Ashenafi M, Boyd RA, Lee TK, Lo KK, Gibbons JP, Rosen II, et al. Feasibility of Postmastectomy Treatment With Helical Tomotherapy. *Int J Radiat Oncol.* juill 2010;77(3):836-42.
89. Massabeau C, Fournier-Bidoz N, Wakil G, Castro Pena P, Viard R, Zefkili S, et al. Implant breast reconstruction followed by radiotherapy: Can helical tomotherapy become a standard irradiation treatment? *Med Dosim.* déc 2012;37(4):425-31.
90. Lamberth F, Guilbert P, Gaillot-Petit N, Champagne C, Looten-Vieren L, Nguyen TD. Indications potentielles de la tomothérapie hélicoïdale dans les cancers du sein. *Cancer/Radiothérapie.* janv 2014;18(1):7-14.
91. Coon AB, Dickler A, Kirk MC, Liao Y, Shah AP, Strauss JB, et al. Tomotherapy and Multifield Intensity-Modulated Radiotherapy Planning Reduce Cardiac Doses in Left-Sided Breast Cancer Patients With Unfavorable Cardiac Anatomy. *Int J Radiat Oncol.* sept 2010;78(1):104-10.

92. Liem X, Chira C, Fourquet A, Campana F, Peurien D, Fournier-Bidoz N, et al. Résultats préliminaires d'une tomothérapie hélicoïdale adjuvante avec boost intégré dans le cadre d'un traitement conservateur d'un cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*. janv 2014;18(1):15-22.
93. Arsene-Henry A, Fourquet A, Kirova YM. Evolution of radiation techniques in the treatment of breast cancer (BC) patients: From 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to intensity-modulated RT (IMRT) using Helical Tomotherapy (HT). *Radiother Oncol*
94. Chira C, Kirova YM, Liem X, Campana F, Peurien D, Amessis M, et al. Helical Tomotherapy for Inoperable Breast Cancer: A New Promising Tool. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1-8.
95. Duma MN, Heinrich C, Schönknecht C, Chizzali B, Mayinger M, Devecka M, et al. Helical Tomotherapy for locally advanced or recurrent breast cancer. *Radiat Oncol [Internet]*. déc 2017 [cité 30 mai 2017];12(1).
96. Wojcieszynski AP, Olson AK, Rong Y, Kimple RJ, Yadav P. Acute Toxicity From Breast Cancer Radiation Using Helical Tomotherapy With a Simultaneous Integrated Boost. *Technol Cancer Res Treat*. avr 2016;15(2):257-65.
97. Aoulad N, Massabeau C, de Lafontan B, Vieilleuvigne L, Hangard G, Ciprian C, et al. Toxicité aiguë de la tomothérapie des cancers mammaires. *Cancer/Radiothérapie* mai 2017
98. Van Parijs H, Miedema G, Vinh-Hung V, Verbanck S, Adriaenssens N, Kerkhove D, et al. Short course radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage I-II breast cancer, early toxicities of a randomized clinical trial. *Radiat Oncol*. 2012;7(1):80.
99. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. janv 2015;114(1):3-10.
100. 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*. déc 2010;78(5):1352-5.
101. Qi XS, White J, Li XA. Is  $\alpha/\beta$  for breast cancer really low? *Radiother Oncol*. août 2011;100(2):282-8.
102. 1- INCA Cancer\_Survie\_Sein.pdf.
103. Hurkmans CW, Meijer GJ, van Vliet-Vroegindeweij C, van der Sangen MJ, Cassee J. High-dose simultaneously integrated breast boost using intensity-modulated radiotherapy and inverse optimization. *Int J Radiat Oncol*. nov 2006;66(3):923-30.
104. van der Laan HP, Dolsma WV, Maduro JH, Korevaar EW, Hollander M, Langendijk JA. Three-Dimensional Conformal Simultaneously Integrated Boost Technique for Breast-Conserving Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. juill 2007;68(4):1018-23.

105. 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.* mars 2009;73(4):1243-51.
106. Barnett GC, Wilkinson J, Moody AM, Wilson CB, Sharma R, Klager S, et al. A randomised controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: Baseline characteristics and dosimetry results. *Radiother Oncol.* juill 2009;92(1):34-41.
107. Pignol J-P, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A Multicenter Randomized Trial of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy to Reduce Acute Radiation Dermatitis. *J Clin Oncol.* mai 2008;26(13):2085-92.
108. Yang J-F, Lee M-S, Lin C-S, Chao H-L, Chen C-M, Lo C-H, et al. Long-Term Breast Cancer Patient Outcomes After Adjuvant Radiotherapy Using Intensity-Modulated Radiotherapy or Conventional Tangential Radiotherapy: *Medicine (Baltimore).* mars 2016;95(11):e3113.
109. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 14 mars 2013;368(11):987-98.
110. Caudrelier J-M, Morgan SC, Montgomery L, Lacelle M, Nyiri B, MacPherson M. Helical tomotherapy for locoregional irradiation including the internal mammary chain in left-sided breast cancer: Dosimetric evaluation. *Radiother Oncol.* janv 2009;90(1):99-105.
111. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(2):392-406.
112. Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Vikström J, Dybvik KI. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk. *Acta Oncol.* mars 2012;51(3):333-44.
113. Borst GR, Sonke J-J, den Hollander S, Betgen A, Remeijer P, van Giersbergen A, et al. Clinical Results of Image-Guided Deep Inspiration Breath Hold Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol.* déc 2010;78(5):1345-51.
114. Korreman SS, Pedersen AN, Nøttrup TJ, Specht L, Nyström H. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: Comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiother Oncol.* sept 2005;76(3):311-8.
115. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol.* janv 2013;106(1):28-32.

116. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong F-M (Spring), Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Lung. *Int J Radiat Oncol.* mars 2010;76(3):S70-6.
117. Boice JD, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JY. Cancer in the controlatéral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* March 1992.
118. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, Boice JD, Shore RE, Andersson M, et al. Dose to the Contralateral Breast From Radiotherapy and Risk of Second Primary Breast Cancer in the WECARE Study. *Int J Radiat Oncol.* nov 2008;72(4):1021-30.

## **Annexe 1 : Classification histologique des tumeurs malignes épithéliales du sein (OMS, 4<sup>ème</sup> édition, 2012)**

### **Tumeurs malignes épithéliales non infiltrantes :**

Carcinome canalaire in situ (CCIS)

Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Carcinome lobulaire pléomorphe in situ

### **Tumeurs malignes épithéliales infiltrantes :**

Carcinome infiltrant de type non spécifique : Carcinome pléomorphe, carcinome pléomorphe, carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques, carcinome avec aspects choriocarcinomateux, carcinome avec aspects mélanocytaires.

Carcinome lobulaire infiltrant : Carcinome lobulaire solide, carcinome lobulaire alvéolaire, carcinome lobulaire pléomorphe, carcinome lobulaire mixte, carcinome tubulolobulaire

Carcinome tubuleux

Carcinome cribriforme

Carcinome médullaire

Carcinome apocrine

Carcinome micropapillaire

Carcinome métaplasique de type non spécifique

Carcinome adénoïde kystique

Carcinome à différenciation neuroendocrine

Carcinome sécrétoire

Carcinome papillaire invasif

Carcinome à cellules acineuses

Carcinome mucoépidermoïde

Carcinome polymorphe

Carcinome oncocytique

Carcinome à cellules riches en lipides

Carcinome à cellules claires riches en glycogène

Carcinome cébacé

## Annexe 2 :Classification TNM du cancer du sein (7<sup>ème</sup> édition,2010)

**Tumeur primitive (T) (cT pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomopathologique, yT en cas de chimiothérapie néoadjuvante)**

**Tx** : détermination de la tumeur primitive impossible

**T0** : pas de signe de tumeur primitive (non palpable)

**Tis** : carcinome in situ : carcinome intracanaulaire, ou carcinome lobulaire in situ, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable

**Tis (DCIS)** : carcinome canalaire in situ

**Tis (LCIS)** : carcinome lobulaire in situ

**Tis (Paget)** : maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable.

**T1** : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

**T1mic** : micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension

**T1a** : tumeur > 0,1 cm et < 0,5 cm dans sa plus grande dimension

**T1b** : tumeur > 0,5 cm et < 1 cm dans sa plus grande dimension

**T1c** : tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

**T2** : tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

**T4** : tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b) Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral

**T4a** : extension à la paroi thoracique

**T4b** : œdème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein

**T4c** : à la fois 4a et 4b

**T4d** : carcinome inflammatoire

**Adénopathies régionales (N) (détectées à l'examen clinique ou radiologique)**

**Nx** : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

**N0** : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

**N1** : ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles

**N2** : ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

**N2a** : ganglions axillaires homolatéraux fixés

**N2b** : ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques

**N3** : ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)

**N3a** : ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux

**N3b** : ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects

**N3c** : ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

**Adénopathies régionales (étude anatomo-pathologique)**

**pNx** : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)

**pN0** : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées

**pN0(i-)** : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie

**pN0(i+)** : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement < 0,2 mm

**pN0(mol-)** : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)

**pN0(mol+)** : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)

**pN1Mi** : présence de micro-métastases (> 0,2 mm, aucune > 2 mm)

**pN1** : métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique

**pN1a** : métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires

**pN1b** : métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement

**pN1c** : métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique

**pN2** : métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

**pN2a** : métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm)

**pN2b** : métastase ganglionnaire mammaire interne clinique en l'absence d'envahissement axillaire

**pN3** : métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III), ou envahissement mammaire interne homolatéral et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ou ganglion sus-claviculaire envahi

**pN3a** : envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement > 2 mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire

**pN3b** : ganglion mammaire interne homolatéral suspect avec envahissement d'au moins 1 ganglion axillaire ou d'au moins ganglions axillaires avec envahissement mammaire interne détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique

**pN3c** : métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

#### **Métastases (M)**

**Mx** : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

**M0** : absence de métastases à distance

**M1** : présence de métastase(s) à distance

**Annexe 3 : Classification du cancer du sein selon les stades de l'AJCC  
(7<sup>ème</sup> édition, 2010)**

Stade	TNM		
	T	N	M
<b>0</b>	Tis	0	0
<b>I</b>	1	0	0
	0-1	Mi	0
<b>II</b>	2-3	0	0
	0-2	1	0
<b>III</b>	3	1-2	0
	0-2	2-3	0
<b>IV</b>	Tout T	Tout N	1

## La Tomothérapie hélicoïdale dans le cancer du sein localisé : indications, tolérance, efficacité, expérience d'un centre.

**Objectif de l'étude :** Evaluer la survie sans progression (PFS) et la tolérance des patientes traitées par Tomothérapie hélicoïdale (TH) en adjuvant pour un cancer du sein non métastatique.

**Matériel et méthode :** Une étude rétrospective a été conduite dans notre département. Les patientes traitées entre 2009 et 2015 par TH adjuvante pour un cancer du sein non métastatique ont été incluses hormis celles porteuses de prothèse mammaire. La toxicité a été évaluée avec les critères du Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.0.

**Résultats :** 179 patientes ont été incluses. Avec un suivi médian de 38,1 mois (7,4 - 78,2), la PFS à 5 ans a été de 90,5% (95% IC 84,2-97,3). La PFS a été respectivement de 83,4% (95% IC 69,6-99,9), de 85,7% (95% IC 63,3-100) et 92,9% (95% IC 86-100) pour les sous-groupes triple négatif, HER2 surexprimé et récepteurs hormonaux positifs ( $p=0,13$ ). Cinquante-sept pourcents des patientes ont eu une radio-épithélite aiguë de grade 0 ou 1, 40% de grade 2 et 3% de grade 3. Il y a eu 18% d'œsophagite (16% de grade 1 et 2% de grade 2) mais aucun grade 3. Trente et un pourcents des patientes ont présenté une toxicité cutanée tardive, limitée à un grade 1 dans 86% des cas. Il n'y pas eu de toxicité pulmonaire et cardiaque. Après analyse multivariée, un IMC élevé était associé significativement à une augmentation du risque de toxicité cutanée aiguë ( $p=0,04$ ) et tardive (0,048).

**Conclusion :** La TH adjuvante dans le cancer du sein non métastatique est une technique efficace et bien tolérée pour des patientes sélectionnées lorsque les techniques conventionnelles ne sont pas satisfaisantes. Un suivi plus long est nécessaire pour confirmer et valider ces résultats.

Mots clés : Cancer du sein, Tomothérapie, Indication, Tolérance, Efficacité

## The use of Helical Tomotherapy in the treatment of early stage breast cancer: indications, tolerance, efficacy, a single centre experience.

**Purpose:** To evaluate progression-free survival (PFS) and tolerance of patients treated with adjuvant helical tomotherapy (TH) for non-metastatic breast cancer.

**Methods and materials:** We conducted a retrospective study in our department. All patients treated between 2009 and 2015 with adjuvant TH for non-metastatic breast cancer were included except those with breast implant. Toxicity was assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.

**Results:** A total of 179 patients were included. With a median follow-up of 38.1 months (7.4 - 78.2), the 5 years PFS was 90.5% (95% CI 84.2-97.3). Concerning the molecular sub-groups, the PFS was 83.4% (95% CI 69.6-99.9), 85.7% (95% CI 63.3-100) and 92.9 % (95% CI 86-100) for triple negative, overexpressed HER2 and positive hormone receptors ( $p=0.13$ ). Regarding acute skin toxicity, 57% of patients had grade 0 or 1, 40% grade 2 and 3% grade 3. There was 18% esophagitis (16% grade 1 and 2 % Grade 2) but no grade 3. Thirty-one percent of patients had late skin toxicity, limited to grade 1 in 86% of cases. There was no pulmonary and cardiac toxicity. After multivariate analysis, a high BMI was associated with an increased risk of acute ( $p = 0.04$ ) and late (0.048) skin toxicity.

**Conclusion:** Adjuvant TH in non-metastatic breast cancer is an effective and well tolerated treatment for selected patients when conventional techniques are not acceptable. Longer follow-up needed to confirm these results and assess the long-term impact of low doses in healthy tissues.

Key words: Breast cancer, Tomotherapy, Indication, Tolerance, Efficacy

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris cedex 06