UNIVERSITE de LIMOGES
Section Médecine Pharmacie
SCD

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

SCD UNIV.LIMOGES
D 035 238952 3

ANNEE 2010

THESE N° 3124/1

ETUDE COMPARATIVE DOSIMETRIQUE D'IRRADIATION DES CANCERS DU SEIN GAUCHE DE STADE II-III AVEC ET SANS BLOCAGE INSPIRATOIRE PROFOND EN TECHNIQUE CONFORMATIONNELLE 3D AVEC MODULATION D'INTENSITE

UNIVERSITE de LIMOGES
Section Médecine Pharmacie
SCD

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 1er octobre 2010

Par

Amira ZIOUECHE

Née le 22 Novembre 1981 à Saint-Dizier

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Pierre CLAVERE.....- Président

M. le Professeur Guy KANTOR.....- Juge

Me. le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU.....- Juge

Me. le Docteur Alice MEGE.....- Directrice de thèse

Me. le Docteur Isabelle SILLET-BACH.....- Membre invité

Me. le Docteur Sygon DEDERKE .....- Membre invité

Université de Limoges | FACULTÉ DE MÉDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESSEURS: Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel **(Sur 31/08/2011)**	PEDIATRIE
DENIS François **(Sur 31/08/2011)**	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel **(Sur 31/08/2012)**	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre **(Sur 31.08.2013)**	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S) (Retraite au 04.10.10)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE

MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S) **(Sur. 31.08.2013)**	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre **(Sur 31/08/2011)**	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis (C.S)	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude **(Sur 31/08/2011)**	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MÉDECINE GÉNÉRALE
BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

A notre Maître et Président de Jury

Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE,

Professeur des Universités de Cancérologie et de Radiothérapie,

Praticien Hospitalier.

Je vous remercie pour vos conseils et la confiance que vous m'avez accordés tout au long de mon internat.

Vous nous faites le plus grand honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse

A nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Guy KANTOR,

Professeur des Universités de Cancérologie et de Radiothérapie,

Praticien Hospitalier, Chef de Service.

Nous sommes honorés de votre présence dans notre jury de thèse et nous vous en remercions.

Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU,

Professeur des Universités de Cancérologie,

Praticien Hospitalier, Chef de Service.

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Alice MEGE,

Oncologue-Radiothérapeute.

Je suis très honorée que tu aies accepté de diriger et de juger ma thèse.
Je te remercie pour ta rigueur et toute l'aide que tu m'as apportée pour ce travail.
J'espère que ce travail sera à la hauteur de tout le temps que tu m'as consacré.

Madame le Docteur Isabelle SILLET-BACH,

Oncologue-Radiothérapeute,
Praticien Hospitalier.

J'ai beaucoup appris à tes côtés professionnellement mais aussi humainement.
Je te remercie pour ton écoute, ton attention et tout le savoir que tu m'as transmis pendant 6 mois.
Je suis très honorée que tu aies accepté de juger mon travail.

Madame le Docteur Sygon DEDERKE,

Oncologue-Radiothérapeute.

Je vous remercie de m'avoir guidée, conseillée et épaulée pendant ces 6 derniers mois d'internat, toujours dans la bonne humeur.
Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger mon travail.

Je dédie cette thèse à ma sœur Nour,

Pour m'avoir aidée même quand tu n'étais plus là... Tu es ma lumière qui me guide chaque jour à travers les chemins de la vie...

Je remercie,

Mon Père, pour m'avoir inculqué, toute petite, les valeurs de la vie... J'entends encore tes paroles sages m'enseigner les vertus du travail, du respect, de l'honnêteté qui font qu'aujourd'hui je suis arrivée là où je suis.... Ma réussite aujourd'hui est aussi tienne.

Ma Mère, pour me soutenir, m'épauler et me guider, chaque jour qui passe, sans exception. J'espère être un jour, la femme, l'épouse et la mère que tu es.

Mon frère Yassine, pour avoir toujours cru en moi et pour avoir supporté, des heures durant, mes longues plaintes sans jamais soupirer. Dans peu de temps tu seras là, à ma place... et j'espère pouvoir te soutenir comme tu l'as fait pour moi. Je te souhaite toute la réussite, personnelle et professionnelle, que tu mérites.

Mon frère Riadh, pour toutes ces fois où tu as réussi à me faire rire, même quand mon cœur n'y était pas vraiment. Que ta vie soit plus belle et plus solide que tous les édifices que tu construiras.

Je remercie tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à la personne et au médecin que je suis devenue :

Les personnes qui me sont chères, pour avoir été là dans les bons comme dans les mauvais moments.

Le personnel du service de Radiothérapie de Limoges, pour m'avoir accueillie dans votre équipe durant mon internat. J'ai apprécié votre écoute, votre attention et votre aide chaque fois que j'en ai eu besoin.

Elsa, pour m'avoir accompagnée et guidée lors de mes débuts en radiothérapie.

Mr le Docteur Jean Marie Loustau, pour m'avoir transmis une infime partie, de votre immense savoir radiologique, qui m'est aujourd'hui tellement utile.

L'équipe d'oncologie-radiothérapie et de radiologie de Brive-la-Gaillarde, pour leur compétence et leur sympathie. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous.

Messieurs les Docteurs Chauvet, Pourel, Alfonsi, De Rauglaudre et Mineur, pour votre accueil durant ces 6 mois, (qui m'a permis d'admirer le Palais des Papes sous la neige...) et pour vos enseignements, votre disponibilité et l'écoute que vous m'avez accordés.

Mr le Docteur Bessede, grâce à qui je ne suis plus paniquée face à un ECG.

Me Delpy, THE surveillante, pour votre rigueur et votre précieuse aide.

Les secrétaires de radiothérapie et des consultations, pour votre disponibilité, votre gentillesse et pour avoir tapé tous mes courriers de 3 pages... toujours avec le sourire.

Katia, Christiane, Chantal, Marie, Pascale, Marie-Jo, Isabelle, Sandrine, Luc, Hubert, Jean-Marc, Samuel, Olivier, Stéphane, pour toutes vos visites toujours agréables et constructives.

Mr Schulbaum, pour m'avoir fait adorer l'école, et pour les histoires du Petit Nicolas, du vendredi soir...

Et aussi tous ceux qui ont compté dans ma vie.

Je remercie enfin toutes les personnes qui ont permis à cette thèse de naitre à terme,

L'Institut Sainte-Catherine pour m'avoir permis d'effectuer ce beau travail…

…et tout particulièrement l'équipe des physiciens et dosimétristes, pour votre accueil, votre compétence, votre générosité et surtout votre patience… J'ai adoré, pendant 6 mois, travailler avec vous.

Mr Molinari, pour son aide « statistique ».

Sophie Leobon, pour tes précieux conseils et le temps que tu as pris pour moi.

Samantha Warren, d'être anglaise…

Et tous les relecteurs de dernières minutes qui on eu le malheur de croiser mon chemin ces dernières semaines…

LISTE DES ABREVIATIONS

- ABC : Active Breath Control
- ACR: American College of Radiology
- Artère Mammaire Externe
- AMI: Artère Mammaire Interne
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

- BIP : Blocage Inspiratoire Profond
- BRCA: BReast Cancer
- BVR : Blocage Volontaire de la Respiration

- CA : Curage Axillaire
- CC : Chirugie Conservatrice
- CCD: Charge Coupled Device
- CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant
- CCIS : Carcinome Canalaire In Situ
- CIC : Carcinome IntraCanalaire
- CIRC : Centre international de Recherche sur le Cancer
- CI in situ : Carcinome Lobulaire in situ
- CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant
- CMI : Chaine Mammaire Interne
- CT : ChimioThérapie
- CTV : Clinical Target Volume
- CV : Capacité Vitale

- DRR: Digital Reconstructed Radiograph
- DSP: Distance Source Peau

- EV : Embols Vasculaires

- FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
- GS : Ganglion Sentinelle
- GTV : Gross Tumour Volume

- HDV : Histogrammes Dose Volume
- HER2: Human Epidermal growth factor Receptor
- HR: Hazard Ratio

- ICRU : International Commission on Radiation Units and measurements
- INCa : Institut Nationale du Cancer
- Invs : Institut nationale de veille sanitaire
- ISC : Institut Sainte Catherine
- ITV : Internal Target Volume

- KV : KiloVolt

- MV: MegaVolt
- MLC: Multi-Leafs Collimator

- NCCN : National Comprehensive Cancer Network
- NTCP : Normal Tissue Complication Probability

- OAR: Organes A Risque
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé

- PAI1: Plasminogen Activator Inhibitor 1
- PAM : Plaque Aréolo Mammelonnaire
- PARP1 et 2: Poly ADP-Ribose Polymérase
- PCS : Plexus Cervical Supérieur
- PI : Perforants Intercostaux
- PPI : Pédicule Postéro-Interne
- PPE : Pédicule Postéro-Externe
- PSI : Pédicule Supéro-Interne
- PluriQ : pluriQuadrant
- PTV : Planning Target Volume

- QC : Quadrant Central
- QI : Quadrant Interne
- QIE : Quadrant Inféro-Externe

- QII : Quadrant Inféro-Interne
- QSI : Quadrant Supéro-Interne
- QSE : Quadrant Supéro-Externe

- RAR : Radiothérapie Asservie à la Respiration
- RC3D : Radiothérapie Conformationnelle avec dosimétrie 3D
- RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
- RCP : Reunion de Concertation Pluridisciplinaire
- RH : Récepteurs Hormonaux
- RE : Récepteurs aux Estrogènes
- RL : Respiration Libre
- RP : Récepteurs à la Progestérone
- RPM: Real time Position Management
- RR: Risque Relatif
- RT : RadioThérapie
- RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

- SBR : Scarff Bloom Richardson
- Sc : Sous claviculaire
- SC : Sus Claviculaire
- SFRO : Société Française de Radiothérapie Oncologique
- SG : Survie Globale
- SSR : Survie Sans Récidive
- SOR : Standards Options Recommandations

- THS: Traitement Hormonal Substitutif
- TKI : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
- TPS: Treatment Planning System
- UM : Unités Moniteurs
- UPA: Urokinase-type Plasminogen Activator
- UQE : Union des Quadrants Externes
- UQI : Union des Quadrants Inferiors
- UQS : Union des Quadrants Supérieurs

- VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION 17

A. PROBLEMATIQUES DES CANCERS DU SEIN 17

B. PROBLEMATIQUE DE LA RADIOTHERAPIE DES CANCERS DU SEIN ET BUT DE LA THESE 17

II. GENERALITES 18

A. RAPPELS ANATOMIQUES 18

B. EPIDEMIOLOGIE 20

C. FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS DU SEIN 22

1. FACTEURS NON MODIFIABLES 23
2. FACTEURS MODIFIABLES 25

D. DEPISTAGE 27

E. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION DES CANCERS DU SEIN 27

1. DIAGNOSTIC CLINIQUE 27
2. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE 28
3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE 29
4. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE 29
5. BILAN D'EXTENSION DE LA MALADIE 29

F. CLASSIFICATION DES CANCERS DU SEIN 31

1. CLASSIFICATION TNM 31
2. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE 33
3. CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES CANCERS DU SEIN 36

G. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS 37

1. FACTEURS HISTOLOGIQUES 37
2. FACTEURS BIOLOGIQUES 40
3. FACTEUR CLINIQUE 40
4. SIGNATURES MOLECULAIRES 40

H. MOYENS THERAPEUTIQUES 41

1. CHIRURGIE 41
2. RADIOTHERAPIE 44
3. CHIMIOTHERAPIE 44
4. THERAPIES CIBLEES 47
5. AUTRES MOLECULES EN COURS D'ETUDE 49

I. STRATEGIE THERAPEUTIQUE 50
1. CANCER DU SEIN LOCALISE ACCESSIBLE A UNE CHIRURGIE CONSERVATRICE 50
2. CANCER LOCALISE NON ACCESSIBLE A UNE CHIRURGIE D'EMBLEE 52
3. CANCER DU SEIN METASTATIQUE D'EMBLEE 52

J. SURVEILLANCE POST THERAPEUTIQUE DES CANCERS DU SEIN 53

K. CARDIOTOXICITE DES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES DU CANCER DU SEIN 54
1. ANTHRACYCLINES 54
2. ANTICORPS MONOCLONAL : TRASTUZUMAB 56
3. INHIBITEUR DE TKI : LAPATINIB 57
4. ANTI-AROMATASES 58

III. RADIOTHERAPIE EN CANCEROLOGIE MAMMAIRE 59

A. INDICATIONS 59
1. GLANDE MAMMAIRE 59
2. PAROI THORACIQUE 62
3. AIRES GANGLIONNAIRES 66

B. VOLUMES CIBLES DANS LE CANCER DU SEIN 76
1. GLANDE MAMMAIRE 78
2. LIT TUMORAL 78
3. PAROI THORACIQUE 78
4. AIRES GANGLIONNAIRES 79

C. TECHNIQUE 80
1. DOSE ET FRACTIONNEMENT 80
2. SYSTEME DE CONTENTION 82
3. DEFINITION DU OU DES ISOCENTRES ET CENTRAGE DE LA PATIENTE 82
4. ACQUISITION DU SCANNER DE DOSIMETRIE 84
5. DOSIMETRIE PAR SIMULATION VIRTUELLE 85
6. CHOIX DES ENERGIES ET CALCUL DOSIMETRIQUE 91
7. OPTIMISATION 92
8. VALIDATION DE LA DOSIMETRIE 93
9. CONTROLES DE LA POSITION DES ORGANES AU COURS DE TRAITEMENT 94

D. TOXICITE LIEE A LA RADIOTHERAPIE 96
1. LYMPHOEDEME DU BRAS 96
2. TOXICITE CUTANE 96
3. PLEXITE BRACHIALE 97
4. CANCERS DU SEIN CONTROLATERAL RADIO-INDUITS 97
5. AUTRES CANCERS RADIO-INDUITS 98
6. TOXICITE PULMONAIRE 98
7. TOXICITE CARDIAQUE 100

E. AMELIORER L'INDEX THERAPEUTIQUE 116
1. RCMI PAR PLANIFICATION INVERSE 116
2. DECUBITUS LATERAL ET VENTRAL 116
3. RADIOTHERAPIE ASSERVIE A LA RESPIRATION 118

IV. ETUDE DE COHORTE 129

A. INTRODUCTION DE L'ETUDE 129

B. MATERIELS ET METHODES 130
1. POPULATION ETUDIEE 130
2. MISE EN PLACE DU TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE 130
3. PARAMETRES ETUDIES ET METHODES DE MESURE DES VARIABLES 139
4. TESTS STATISTIQUES 140

C. RESULTATS 141
1. DESCRIPTIF DE LA POPULATION 141
2. DESCRIPTIF DES TRAITEMENTS ADMINISTRES 145
3. RADIOTHERAPIE 145
4. RESULTATS ET ANALYSE DES PARAMETRES ETUDIES 147

D. DISCUSSION 168
1. COMPARAISON DE NOS RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE 168
2. POINTS FORTS 174
3. DOUTES ET DEBATS EN IRRADIATION MAMMAIRE 175
4. PROBLEMES POSES PAR LA RADIOTHERAPIE ASSERVIE A LA RESPIRATION 178

E. CONCLUSION DE L'ETUDE 179

V. CONCLUSION GENERALE 180

VI. BIBLIOGRAPHIE 181

VII. ANNEXES 201

I. INTRODUCTION

A. PROBLEMATIQUES DES CANCERS DU SEIN

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. De part son incidence et ses séquelles thérapeutiques, il constitue un réel problème de santé publique. Son pronostic s'est nettement amélioré grâce au diagnostic précoce, rendu possible par le dépistage organisé, mais aussi par l'amélioration des connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie. La recherche, désormais constante de plusieurs facteurs histopronostiques et prédictifs, nous permet de proposer des traitements adaptés au profil tumoral de chaque patiente. Le problème réside dans la toxicité, parfois cumulative, de ces différents traitements : chirurgicaux, systémiques et radiothérapiques.

B. PROBLEMATIQUE DE LA RADIOTHERAPIE DES CANCERS DU SEIN ET BUT DE LA THESE

La radiothérapie est une arme majeure dans le traitement des cancers du sein. Son impact sur le contrôle locorégional a permis une baisse de la mortalité spécifique, qui a pu se traduire par un gain en survie globale. Cette irradiation s'accompagne d'une toxicité principalement cardiaque, responsable d'un excès de mortalité par causes cardiovasculaires. L'avènement de la Radiothérapie Conformationnelle avec dosimétrie 3D (RC3D) a rendu possible une quantification précise et une meilleure maitrise de la dose au cœur. Malgré ces progrès techniques, le traitement par RC3D des seins ou parois gauches avec aires ganglionnaires locorégionales demeure responsable d'une toxicité cardiaque objectivée. L'enjeu est donc d'optimiser nos traitements par de nouvelles techniques permettant d'exclure le maximum de volume cardiaque des champs d'irradiation.

Cette thèse a pour objectif principal de comparer les résultats dosimétriques cardiaques d'une cohorte de 31 patientes, traitées à l'Institut Sainte-Catherine (ISC), au niveau du sein ou de la paroi gauche et des aires ganglionnaires locorégionales, par RC3D, en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) et en Respiration Libre (RL). L'épargne des organes sains, et en particulier l'épargne cardiaque en radiothérapie mammaire, est une préoccupation permanente afin d'améliorer l'index thérapeutique.

II. GENERALITES

A. RAPPELS ANATOMIQUES

La glande mammaire est une glande cutanée spécialisée dans la sécrétion lactée. Elle est composée de tissu glandulaire, conjonctif et adipeux.

A la fin de puberté, s'opère une division successive des galactophores aboutissant à la naissance des galactophores intralobulaires qui s'ouvrent sur plusieurs acini. L'ensemble des lobules drainés par un canal galactophore constitue un lobe. Il existe environ 20 lobes par sein.

Le tissu glandulaire est entouré de deux feuillets : antérieur et postérieur. En avant, il n'y a pas de clivage entre la glande et la peau, le tissu glandulaire est uni au derme par les ligaments de Cooper qui dessinent les crêtes de Duret.

La glande mammaire repose au niveau de la paroi thoracique sur le muscle grand pectoral.

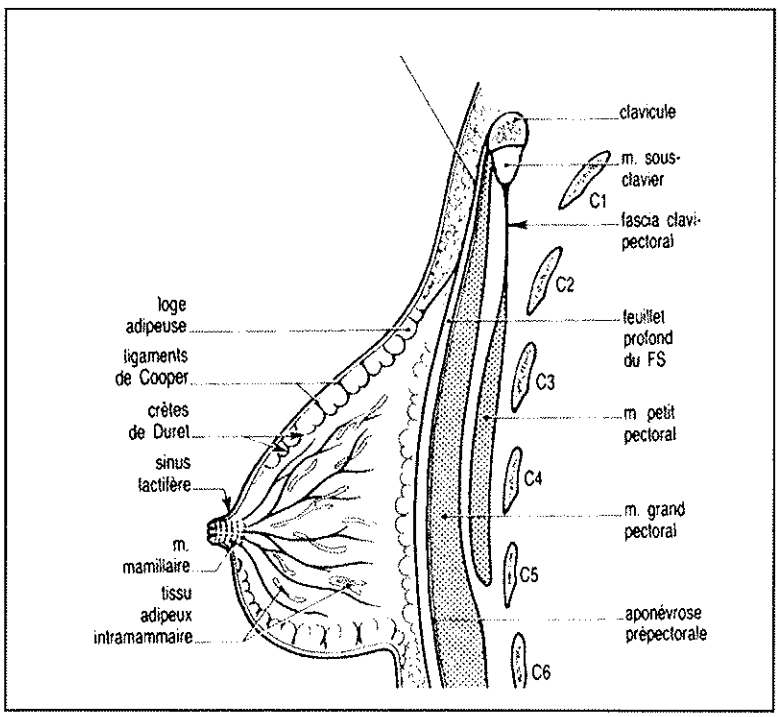


Figure 1 : Anatomie de la glande mammaire en coupe sagittale

La vascularisation de la glande mammaire est intriquée à la vascularisation cutanée. Il y a trois réseaux vasculaires qui irriguent le sein : le réseau antérieur, le réseau anastomotique intraglandulaire, et le réseau postérieur. Le réseau antérieur, également appelé réseau cutanéo-glandulaire est le plus important. Il dessine un système à double arcades superposées, composé du réseau sous dermique et du réseau préglandulaire. L'ensemble forme un cercle anastomotique vers la Plaque Aréolo Mamelonnaire (PAM). Les 2 autres réseaux sont mineurs.

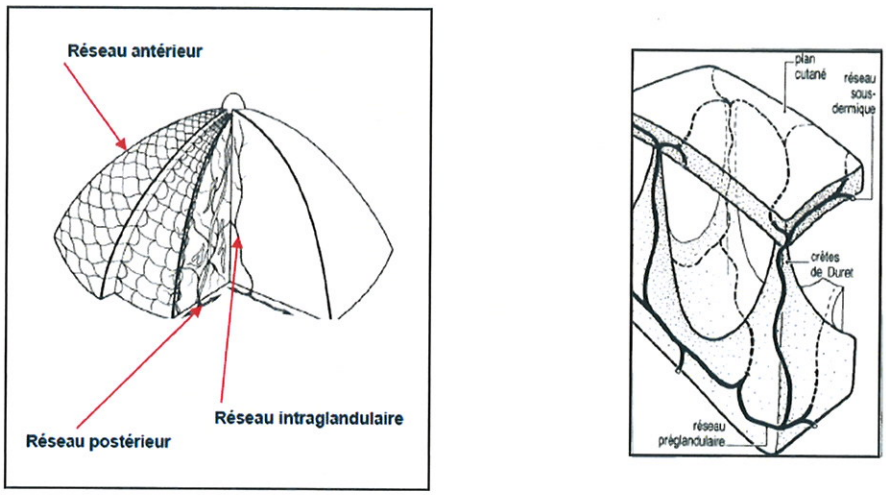


Figure 2 : Schémas des réseaux vasculaires de la glande mammaire

Ces trois réseaux sont alimentés par les branches de l'artère mammaire externe, de l'artère mammaire interne (du 2ème au 6ème espace intercostal), de l'artère acromiothoracique et des artères intercostales (du 3ème au 9ème espace intercostal).

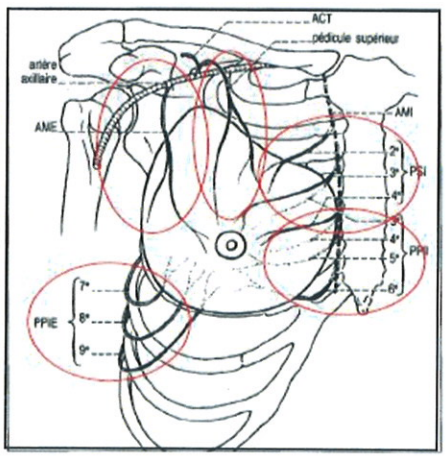


Figure 3 : Schéma de la vascularisation mammaire, AME (Artère Mammaire Externe) AMI (Artère Mammaire Interne), PSI (Pédicule Supéro-Interne), PPII (Pédicule Postérieur Inféro-Interne), PPIE (Pédicule Postérieur Inféro-Externe)

Le réseau lymphatique du sein est composé d'un réseau superficiel et d'un réseau profond richement anastomosés, responsables de la caractéristique très lymphophyle du cancer du sein. En fonction de la localisation tumorale dans le sein, les cellules tumorales se draineront préférentiellement dans les groupes axillaires, sus et sous claviculaires ou mammaires internes.

L'innervation cutanéoglandulaire provient essentiellement des nerfs intercostaux (du 2ème au 6ème).

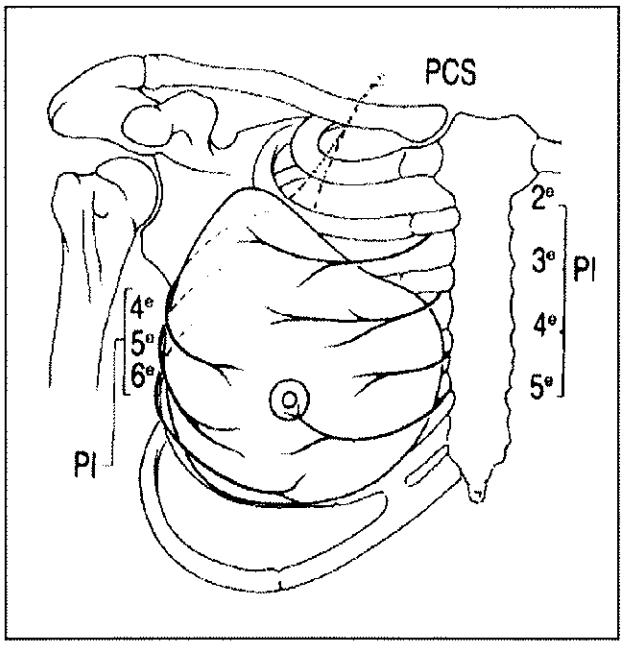


Figure 4 : Innervation mammaire, PCS (Plexus Cervical Supérieur), PI (Perforants Intercostaux)

B. EPIDEMIOLOGIE

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il représente 36.7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme. Il occupe le 2ème rang en incidence, après le cancer de la prostate, ainsi qu'en mortalité, après le cancer du poumon. En 2005, les données de l'Invs (Institut nationale de veille sanitaire) ont permis de recenser 49 814 nouveaux cas de cancer du sein. Le cancer du sein reste la principale cause de mortalité par cancer, chez la femme, avec 11 456 décès en 2007, **(www.invs.sante.fr).**

En France, l'incidence du cancer du sein ne fait qu'augmenter, elle a plus que doublé entre 1980 et 2005 (*Figure 5*). La mortalité par cancer du sein a beaucoup augmenté avec l'incidence entre 1950 et 1980, légèrement augmenté entre 1980 et 1997 et a commencé à diminuer en 1998, avec une réduction de 1.3% par an sur la période 2000-2005 (*Figure 6*).

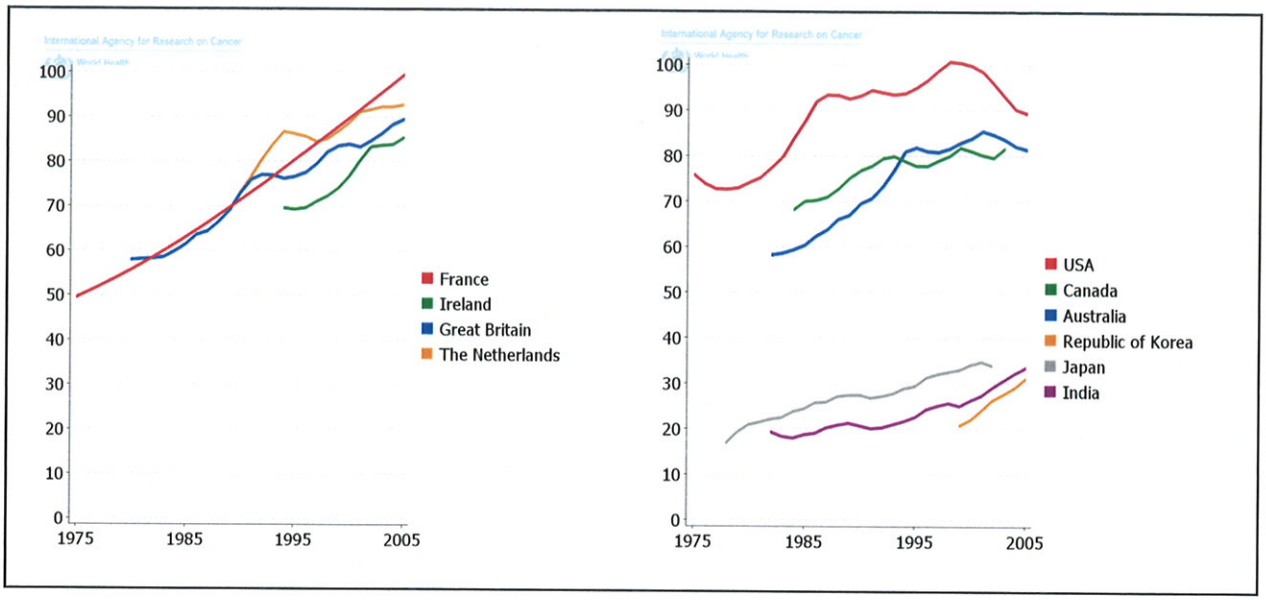


Figure 5 : Tendance chronologique de l'incidence des cancers du sein en France et dans le monde, données disponibles en ligne sur le site du Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), ***www.iarc.fr.***

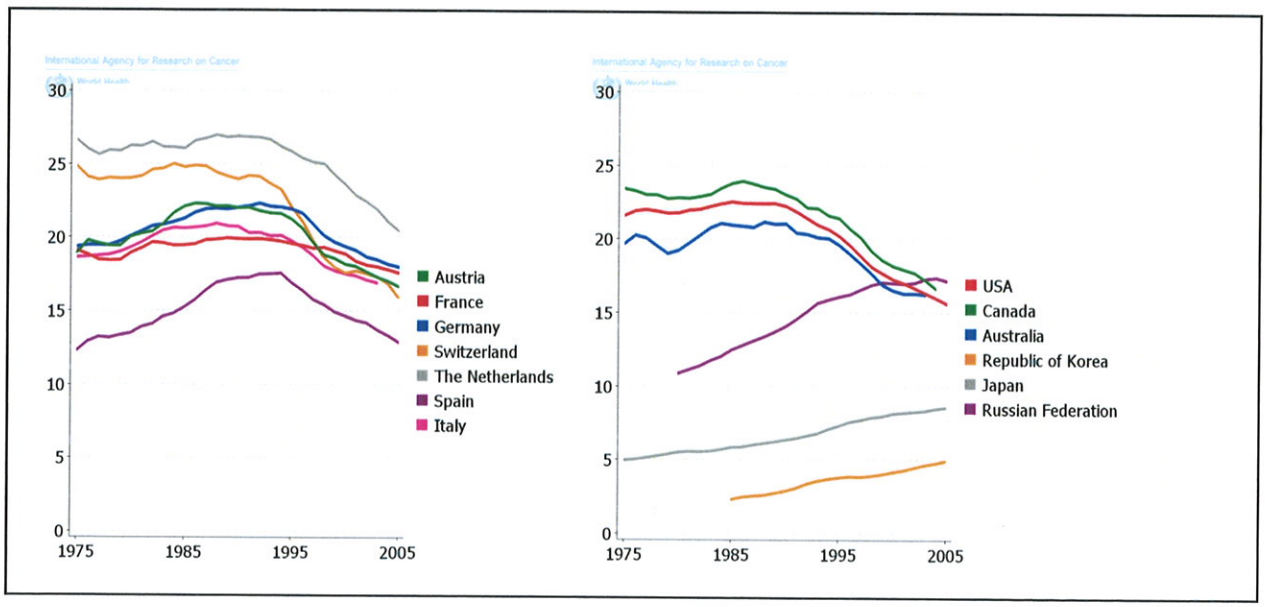


Figure 6 : Tendance chronologique de la mortalité des cancers du sein en France et dans monde, données disponibles en ligne sur le site du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), ***www.iarc.fr.***

Les évolutions inverses de la mortalité et de l'incidence du cancer du sein s'expliquent par l'amélioration des thérapeutiques et par le diagnostic, plus précoce, lié au développement du dépistage organisé en France, **(www.invs.sante.fr).**

Des estimations nationales, issues de modélisations des données d'incidence de cancer du sein observées jusqu'en 2005, et des données de mortalité observées jusqu'en 2007, prédisent une incidence des cancers du sein égale à 52 588 et une mortalité égale à 11 289 en 2010.

Une analyse rétrospective du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), portant sur l'évolution de la mortalité par cancer du sein, dans 30 pays de l'Europe, entre 1987 et 2004-2006, a montré que la mortalité par cancer du sein avait diminué dans la plupart de ces pays, en dehors de quelques pays dont les taux de mortalité étaient parmi les plus bas en 1987. Les baisses les plus importantes concernaient les pays avec les taux de mortalité les plus élevés en 1987. Dans les pays qui avaient des taux de mortalité « intermédiaires » en 1987, dont la France, la tendance à la baisse était moindre, tout en restant significative (en France, elle a diminué de 11% sur cette période). En France en 2004, le taux de mortalité par cancer du sein (25.6%) restait inférieur à celui des pays dont la baisse a été la plus significative, comme l'Angleterre et l'Ecosse (28% et 29%), dont les taux tendent à rejoindre la moyenne européenne [1].

C. FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS DU SEIN

On distingue 2 types de facteurs de risque des cancers du sein : les facteurs modifiables définis comme des facteurs qui peuvent être corrigés et les facteurs non modifiables sur lesquels le soignant ou la patiente n'ont aucune influence.

1. FACTEURS NON MODIFIABLES

a) AGE

Le cancer du sein est une pathologie dont l'incidence augmente régulièrement avec l'âge. Elle survient majoritairement chez la femme de plus de 40 ans : 0.4% des femmes de moins 40 ans développeront un cancer du sein, contre 4% des femmes de 40 à 59 ans et 6.9% des femmes de 60 à 79 ans [2].

b) EXPOSITION AUX OESTROGENES

Le cancer du sein est une pathologie sensible aux hormones ovariennes. Une période d'exposition longue aux œstrogènes, secondaire à une puberté précoce ou à une ménopause tardive, augmente le risque de cancer du sein [3].

Le risque de cancer du sein augmente également avec l'âge de la première grossesse, par contre il diminue avec le nombre de grossesses [3-6].

L'effet protecteur de l'allaitement sur la survenue du cancer du sein reste discuté, toutes les études ne sont pas unanimes. Une méta-analyse de 2001, évaluant le risque de cancer en fonction de l'allaitement, a rapporté une diminution du risque relatif de cancer du sein de 4% par année d'allaitement [4].

c) FACTEURS GENETIQUES

Une femme ayant un parent du 1er (parents ou fratrie) ou du 2ème degré (tante, oncle, grands-parents ou cousins) atteint d'un cancer du sein, a un risque multiplié respectivement par 1.7 à 2.5 et 1.5 de développer un cancer du sein. Ce risque augmente avec le nombre de parent du 1er degré atteint. Il s'explique par des facteurs génétiques de prédisposition au cancer du sein (mutation génétique) ou de prédisposition à des facteurs de risque de cancer du sein (comme l'âge précoce des ménarches ou l'âge tardif de la ménopause) [5, 6].

Les cancers du sein liés aux mutations BRCA (BReast CAncer) 1 ou 2 représentent 2 à 5% des cancers du sein. Ces mutations sont présentes chez moins de 1% de la population. Elles augmentent le risque de survenue de cancer du sein. Celui-ci atteint 90% en risque cumulatif pour le gène BRCA1 [6, 7].

d) MASTOPATHIES BENIGNES

Seules les mastopathies prolifératives augmentent le risque de cancer du sein qui est multiplié par 2 en cas d'hyperplasie et par 4 en cas d'hyperplasie avec atypies cellulaires [8].

e) DENSITE MAMMAIRE

Il existe une corrélation entre la densité mammaire à la mammographie et la survenue de cancer du sein. Byrne *et al.* et Boyd *et al.* ont rapporté, chez les femmes dont la densité mammaire était supérieure ou égale à 75%, un risque 5 fois plus élevé de développer un cancer du sein par rapport aux femmes dont la densité mammaire était inférieure à 75% (95% CI = 3.6–7.1). Ces résultats étaient retrouvés chez des patientes ménopausées et non ménopausées [9, 10].

2. FACTEURS MODIFIABLES

a) TRAITEMENTS HORMONAUX EXOGENES

(1) TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE

Plusieurs études observationnelles, des essais randomisés et 2 méta-analyses ont incriminé le Traitement Hormonal Substitutif (THS) dans la survenue de cancer du sein. Le mode d'administration du THS, différent en Europe et aux Etats Unis, a rendu difficile l'analyse de ces études.

Au final, les conclusions qui ont pu être tirées sont que :

- le THS augmente principalement le risque des cancers du sein de type lobulaire, tubulaire et aux Récepteurs Hormonaux (RH) positifs ; et de façon moindre les carcinomes canalaires et mucineux.

- le risque de cancer du sein varie selon le mode d'administration du THS. L'association des œstrogènes aux progestatifs de synthèse augmente le risque, quelque soit le mode et la durée d'administration des œstrogènes. La progestérone naturelle micronisée associée aux œstrogènes transcutanés (très largement prescrit en France) n'augmenterait pas ce risque [11-13].

(2) CONTRACEPTION ORALE

Pour les traitements combinés œstroprogestatifs, 2 méta-analyses, l'une de la Mayo clinic en 2006 et l'autre du CGHFBC (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer) en 1996, ont montré une augmentation du risque relatif de cancer du sein de 1.07 à 1.19 en cas d'utilisation de ces traitements, surtout lorsqu'ils étaient initiés avant une première grossesse [14, 15]. La plupart des études rapportent une augmentation significative du risque de cancer du sein, en cas de durée de traitement supérieur à 10 ans, et ce jusqu'à 10 ans après l'arrêt du traitement [16, 17].

Pour les microprogestatifs, la méta-analyse d'Oxford a permis de comparer 725 cas de cancers du sein à 528 femmes témoins. Le risque relatif de cancer du sein estimé, chez les utilisatrices de ce traitement, était de 1.12 (± 0.064) avec un risque s'élevant à 1.19 (± 0.153) chez les utilisatrices de plus de 4 ans [18].

Pour les macroprogestatifs, une étude de cohorte française, portant sur 1 150 femmes recrutées entre 1976 et 1979, a montré que l'utilisation de la 19 nortestostérone était significativement associée à une diminution du risque de cancer du sein, ($p \leq 0.02$). Cette diminution était d'autant plus importante que la durée d'utilisation était longue. L'utilisation des autres progestatifs n'était pas associée à une modification du risque de cancer du sein [19, 20].

Pour les implants de progestérone sous-cutanée, une étude étudiant ce mode de contraception, ne montrait aucune augmentation du risque de cancer du sein avec le dispositif Norplant®. Mais le recul était faible et les données concernaient peu de femmes [21].

Concernant les stérilets bio-actif, une étude finlandaise a évalué l'incidence des cancers du sein chez 17 360 utilisatrices, puis l'a comparé à l'incidence nationale finlandaise. Aucune différence significative du taux d'incidence des cancers du sein n'a été retrouvée entre les 2 populations [22].

b) AUTRES

L'obésité est un facteur de risque de cancer du sein. Une étude poolée regroupant plusieurs études de cohortes a montré, chez les femmes ménopausées avec un BMI> 30, un risque de cancer du sein 30 fois supérieure au risque des femmes avec un BMI à 20. Ce risque s'expliquait par un taux supérieur d'œstrogènes, secondaire à la conversion des androgènes par l'aromatase dans le tissu adipeux [23].

L'activité physique régulière diminuerait le risque de cancer du sein, en partie par son impact sur le BMI [12, 24]. La réduction du risque est plus importante lorsqu'il s'agit d'une activité de loisir que ménagère, et lorsqu'elle est pratiquée de façon intensive [25].

Des études ont montré que la prise d'alcool régulière augmenterait le risque de cancer du sein.

Dans une analyse du groupe d'Oxford, le Risque Relatif (RR) de cancer du sein était plus élevé dans le groupe des femmes consommant de l'alcool, RR=1.32 (consommation moyenne quotidienne de 6 g) [26].

Des études de cohorte et cas-témoins, ont montré que le tabac actif ou passif augmenterait le risque de cancer du sein et de manière plus élevée chez la femme non ménopausée [27]. Comme pour l'alcool ces données sont à confirmer par d'autres études.

D. DEPISTAGE

En France, le dépistage organisé sur tout le territoire français date de 2004. Il concerne les femmes âgées de 50 à 74 ans et consiste en la réalisation d'une mammographie tous les 2 ans. La mammographie comporte 2 incidences : une incidence de face et une incidence oblique externe. Elle est soumise à une double lecture.

Depuis sa mise en place en 2004, le taux de participation n'a cessé d'augmenter, passant de 40% en 2004 à 53% en 2009, **(www.invs.sante.fr).** Un débat émane sur l'intérêt d'initier le dépistage à l'âge de 40 ans au lieu de 50 ans [28]. Pour des raisons médico-économiques, cette question n'est pour l'instant pas à l'ordre du jour en France.

E. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION DES CANCERS DU SEIN

1. DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'examen clinique comporte un examen des 2 seins et s'effectue chez une patiente assise et allongée. A l'inspection on décrira la forme des seins, leur symétrie, le changement de pigmentation, la présence d'un aspect de peau d'orange, d'un œdème de la peau, d'une rétraction cutanée, d'un méplat ou d'une circulation collatérale. A la palpation, si une masse est ressentie, on précisera sa localisation, sa taille, sa consistance ainsi que sa mobilité par rapport au plan profond. Un examen des aires ganglionnaires Sus Claviculaires (SC), Sous claviculaires (Sc), axillaires et Chaîne Mammaire Interne (CMI) complètera l'examen et le staging clinique. Enfin on terminera l'examen par la recherche d'éventuelles localisations secondaires. A l'issu de cet examen, pourra être établi un staging clinique, basé sur la classification TNM.

2. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

a) MAMMOGRAPHIE

Devant une suspicion de cancer du sein, la mammographie bilatérale de face et oblique externe est l'examen de 1ère intention. Elle sera complétée par une incidence de profil strict du côté pathologique. Elle permet de classer, les différentes lésions de 0 à 5, selon la classification Bi-RADS de l'ACR (American College of Radiology). Un pourcentage du risque de malignité est corrélé à chaque classe. Les lésions classées 4 ou 5 nécessitent une vérification histologique. La classe ACR 0 correspond à une mammographie incomplète ou mal techniquée et ne permet pas de conclure [29].

b) ECHOGRAPHIE MAMMAIRE

L'échographie mammaire complète la mammographie en cas de masse palpable. Elle précise son contenu (liquidien/ solide), ses contours (réguliers/spiculés), sa taille, son rapport hauteur/ largeur et la présence ou non d'une atténuation postérieure de l'écho. Elle permet de guider les microbiopsies des masses palpables suspectes de malignité. Elle est utile pour explorer les aires ganglionnaires [30].

c) IRM MAMMAIRE

L'IRM mammaire est un examen de 2ème intention.

D'après les recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2009, elle peut-être indiquée (niveau de preuve 2, grade B) [30]:

- si un traitement conservateur est retenu
- en cas de forte densité mammaire si la lésion est non évaluable
- en cas de type lobulaire infiltrant
- à la recherche d'un primitif mammaire en cas de métastases ganglionnaires axillaires d'un adénocarcinome, avec une mammographie et une échographie normales
- comme examen d'évaluation des tumeurs traitées par chimiothérapie néo-adjuvante, (permet de différencier une réponse concentrique d'une réponse fragmentée)
-dans un contexte à haut risque (mutation, risque familiale, irradiation thoracique avant 30 ans).

3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le dosage du CA15.3 est un marqueur tumoral, non spécifique du cancer du sein. Son dosage ne doit donc pas être utilisé comme test de dépistage.

Au stade diagnostique, le CA 15.3, comme les autres marqueurs, ne doivent pas être utilisés en raison de leur faible sensibilité (Standard, niveau de preuve B2, SOR : Standards Options Recommandations 2001) [31].

4. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Le diagnostic de cancer est anatomopathologique.
Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un microprélèvement cellulaire (cytoponction) ou tissulaire (biopsie à l'aiguille), alors que le diagnostic de carcinome infiltrant ne peut être affirmé que sur un prélèvement biopsique (Standard, SOR 2001) [31].

En cas de tumeur palpable sera réalisée une microbiopsie. La macrobiopsie est réservée aux microcalcifications. En cas d'échec de ces 2 méthodes, une biopsie chirurgicale est nécessaire (Niveau de preuve B1, SOR 2001) [31].

5. BILAN D'EXTENSION DE LA MALADIE

Le bilan d'extension n'est pas obligatoire et dépend du stade de la maladie, des symptômes de la patiente et du type de chirurgie envisagée (Standard, SOR 2001) [31].

Si une chirurgie conservatrice est envisagée, il n'est pas obligatoire. En cas de mastectomie envisagée, un bilan préthérapeutique évitera une mutilation chez une patiente d'emblée métastatique (Recommandation, SOR 2001).

En cas de symptômes décrits par la patiente, les examens d'imagerie seront orientés à la recherche de métastases.

La place de la TEP dans le bilan d'extension des cancers mammaires est en cours d'étude.

Dans le bilan local, elle permet de détecter une multifocalité avec une sensibilité supérieure à l'IRM [32].

Dans le bilan d'extension régionale, elle détecte un envahissement ganglionnaire axillaire avec une sensibilité d'environ 60% et une spécificité voisine de 80%. Elle a l'avantage d'explorer également la Chaîne Mammaire Interne et le creux Sus Claviculaire [33, 34].

Dans le bilan d'extension général, elle permet une exploration viscérale et osseuse complète mais reste un mauvais examen pour la recherche de métastases cérébrales.

Elle est en cours d'étude dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante.

Enfin elle est utile en cas de suspicion de récidive [35].

En France, la TEP est actuellement non indiquée pour le diagnostic des tumeurs mammaires (Niveau de preuve A, SOR 2002). Elle est une option pour le bilan d'extension initial locorégional et métastatique des tumeurs mammaires invasives. Elle est une option pour la recherche d'une récidive locorégionale ou métastatique (Niveau de preuve B2, SOR 2002). Son intérêt reste à confirmer dans l'évaluation de la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante [36] .

F. CLASSIFICATION DES CANCERS DU SEIN

1. CLASSIFICATION TNM

Elle repose sur 3 critères : la taille de la tumeur clinique (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et l'envahissement métastatique (M).

Tableau 1 : Classification TNM des cancers du sein

Tumeur primitive (T) **-cT pour une classification clinique ou radiologique,** **-pT pour une classification anatomo pathologique**		
Tx	Détermination de la tumeur primitive impossible	
To	Pas de signe de tumeur primitive (non palpable)	
Tis	Carcinome in situ : carcinome intracanalaire, 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 **Note** : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.
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	Oedème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
	T4c	A la fois 4a et 4b
	T4d	Carcinome inflammatoire

Adénopathies régionales (N) **(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

Métastases (M)	
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

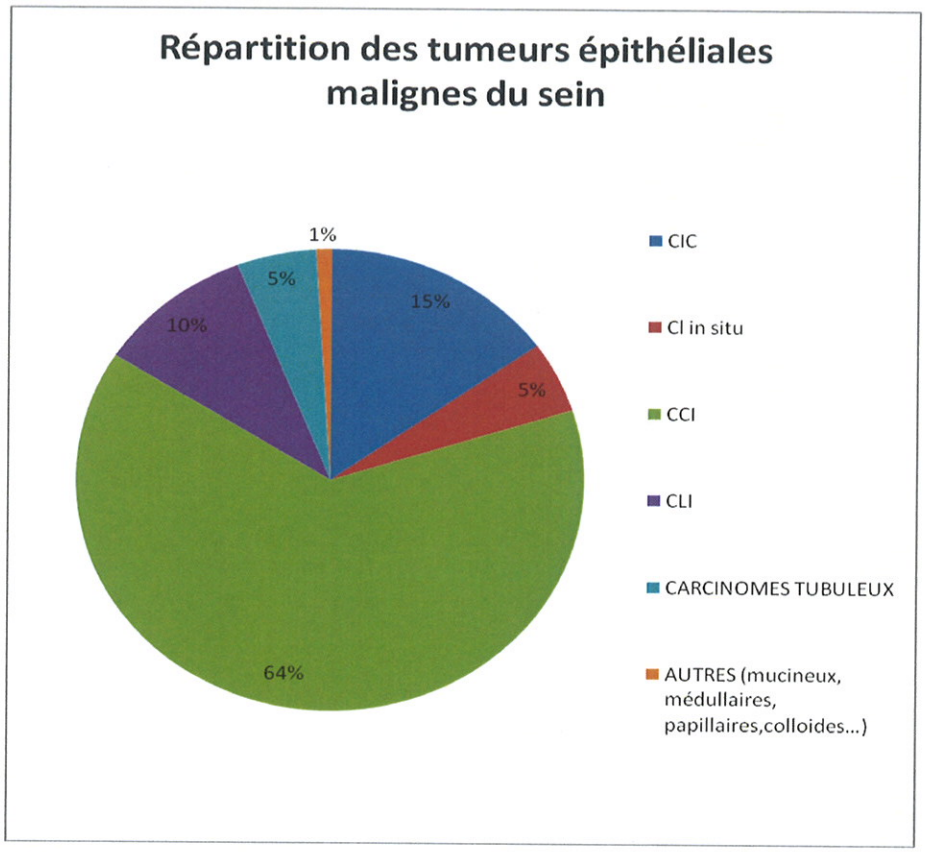
Tableau 2 : Classification des cancers du sein en stades

STADE	**TNM**
STADE 0	-Tis N0 M0
STADE IA	-T1 N0 M0
STADE IB	-T0, T1 N1mi M0
STADE IIA	-T0, T1 N1 M0 -T2 N0 M0
STADE IIB	-T2 N1 M0 -T3 N0 M0
STADE IIIA	-T0, T1, T2 N2 M0 -T3 N1, N2 M0
STADE IIIB	-T4 N0, N1 N2 M0
STADE IIIC	-Quelque soit le T : N3 M0
STADE IV	-Quelque soit le T et le N : M1

2. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

La classification histologique des carcinomes mammaires est celle de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), réactualisée en 2003. Cette classification est avant tout basée sur l'aspect morphologique. On distingue le groupe des tumeurs épithéliales et celui des tumeurs fibro-épithéliales (lymphomes, sarcomes, tumeurs du mamelon, métastases) qui représente moins de 1% des tumeurs malignes du sein.

Camembert 1 : Répartition des tumeurs épithéliales malignes du sein, CIC (Carcinome IntraCanalaire, Cl in situ (Carcinome Lobulaire in situ), CCI (Carcinome Canalaire Infiltrant), CLI (Carcinome Lobulaire Infiltrant)



Les types histologiques médullaires, tubuleux et colloïdes muqueux sont de bon pronostic et métastasent peu. Les types canalaires et lobulaires se distinguent par leur site d'envahissement métastatique et leur chimiosensiblité. Les carcinomes lobulaires métastasent préférentiellement dans le péritoine et sont plus chimiosensibles que les canalaires. Ils sont également plus fréquents chez les patientes de moins de 50 ans, par opposition aux CCI [37].

Les tumeurs sont ensuite gradées selon le score de Scarff Bloom Richardson (SBR), modifié par Elston et Ellis. Ce score pend en compte 3 critères : la formation glandulaire (1 à 3), le pléomorphisme nucléaire ou anisonucléose (1 à 3) et l'index mitotique (1 à 3). Les tumeurs de grade I ont un score compris de 3 et 5, de grade II un score de 6 et 7 et de grade III un score de 8 et 9.

Une classification anatomopathologique des adénopathies régionales a été créée, suite à l'avènement du ganglion sentinelle, technique qui consiste à rechercher et analyser histologiquement le premier relais ganglionnaire axillaire.

Tableau 3 : Classification pN des cancers du sein

Adénopathies régionales (étude anatomopathologique pN) Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et le problème des micrométastases.		
pNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)	
pNo	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées	
	pNo (i-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie
	pNo (i+)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement ≤ 0,2 mm
	pNo (mol-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)
	pNo (mol+)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)
pN1Mi	Présence de micrométastases (> 0,2 mm, aucune > 2 mm)	
pN1	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes 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 3 ganglions axillaires avec envahissement mammaire interne détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
	pN3c	Métastase ganglionnaire sus claviculaire homolatérale

3. CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES CANCERS DU SEIN

La classification morphologique des cancers du sein est désormais affinée par une classification moléculaire. Les études fondatrices de cette classification proviennent des travaux de Sorlie et Perou. Utilisant un panel de 534 gènes, Sorlie *et al.* ont analysé le profil d'expression des tumeurs du sein et ont classé les tumeurs en 4 catégories [38]. Cette classification a une valeur pronostique et prédictive de réponse thérapeutique.

Les tumeurs de profil LUMINAL (A et B) présentent une réceptivité importante aux œstrogènes. Le récepteur aux œstrogènes alpha est moins exprimé dans la classe LUMINAL B. Les tumeurs de phénotype LUMINAL B présentent un index de prolifération plus élevé que celles du phénotype LUMINAL A. Ainsi les tumeurs luminales A sont des tumeurs hormonosensibles pures tandis que les tumeurs luminales B devraient bénéficier de l'introduction d'une chimiothérapie. Les tumeurs au profil LUMINAL sont de bon pronostic cependant le sous-type luminal B présente un pronostic plus sévère que le sous-type luminal A.

Les tumeurs de profil BASAL se caractérisent par leur triple négativité : RE (Récepteurs aux Estrogènes), RP (Récepteurs à la Progestérone) et HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor). Elles sont retrouvées dans 64% des cas chez des patientes préménopausées [39]. On les retrouve fréquemment chez les patientes mutées BRCA1. Cette classe est de mauvais pronostic mais serait sensible aux taxanes. Malgré une chimiosensibilité initiale élevée, ces tumeurs présentent un délai de survenue de métastases plus court et ont une SSR (Survie Sans Récidive) et une SG (Survie Globale) inférieures aux autres phénotypes [40]. Cependant certains types histologiques au phénotype basal (carcinomes apocrines, adenoïdes kystiques, médullaires) ont un excellent pronostic.

Les tumeurs de profil HER2 se caractérisent par la surexpression de HER2. Ces tumeurs peuvent également exprimer des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Elles se caractérisent par une chimiosensibilité élevée notamment aux anthracyclines et bénéficient d'une thérapie ciblant la protéine HER2. Leur pronostic est réputé mauvais [38, 41]. Cependant l'avènement du trastuzumab a considérablement modifié le pronostic de ce sous-groupe.

G. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS

Un facteur pronostique est une caractéristique de la maladie qui permet de prédire les chances de guérison ou le risque de récidive de cette maladie.

Un facteur prédictif est une caractéristique de la maladie qui permet de prédire les chances de réponse à une thérapeutique.

1. FACTEURS HISTOLOGIQUES

a) TAILLE TUMORALE ET MULTICENTRICITE

Une taille tumorale élevée est un facteur de mauvais pronostic. Elle est le principal facteur de risque d'envahissement ganglionnaire (Standard, niveau de preuve B1, SOR 2001) et impacte sur la SSR et sur la SG [42, 43]. Grann et *al.* et Fowble et *al.* ont montré, chez les patientes qui avaient un envahissement ganglionnaire, que le risque de récidive augmentait avec la taille tumorale : 8 à 10% pour les tumeurs classées T1, 9 à 18% pour les tumeurs classées T2 et 32% pour les tumeurs classées T3 [44, 45].

Fowble *et al.* ont montré que le risque de récidive de locorégionale était de 8% chez les patientes atteintes de tumeurs multicentriques et de 7% chez les patientes avec une tumeur unifocale [46].

Houvenahegel *et al.* dans une étude portant sur 3 617 patientes traitées par Chirurgie Conservatrice (CC) ont montré, en analyse multivariée, que le caractère multifocal était un facteur de risque de récidive locale [47].

b) ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

L'envahissement ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic. De tous les facteurs pronostiques, il est celui qui a le plus fort impact sur la SSR et la SG. Il existe une relation directe entre le nombre de ganglions envahis et le risque de récidive locale et à distance [48].

Des études menées par l'ECOG (Eastern Cooperative Oncolgy Group), le M.D Anderson, le NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) et le IBCSG (International Breast Cancer Study Group) ont retrouvé respectivement des taux de récidive locale de 13%, 12%, 6-11% et 14%-27% lorsque le nombre de ganglions axillaires envahis était inférieur à 3. Dans ces mêmes études, ces taux s'élevaient à 29%, 27% 14-25% et 24%-35% lorsque le nombre de ganglions axillaires envahis dépassait 3 [43, 49-51]

c) TYPE HISTOLOGIQUE

Les types histologiques tubulaires, médullaires et mucineux sont de meilleur pronostic que les carcinomes canalaires infiltrants [37]. Quand aux carcinomes lobulaires infiltrants, ils semblent avoir un pronostic similaire aux carcinomes canalaires infiltrants, seuls les sites de métastases différencieraient ces 2 types [38].

d) GRADE TUMORAL

Un grade tumoral élevé est un facteur de mauvais pronostic, associé à un risque important de récidive locale et métastatique. Dans une étude menée par le groupe IBCSG, Wallgre *et al.* ont observé, chez des patientes non ménopausées avec 1 à 3 ganglions axillaires envahis et une atteinte vasculaire, un risque de récidive locale de 19% pour les tumeurs de grade 2 contre 27% pour les tumeurs de grade 3. Dans cette même étude ce risque était inférieur à 15% lorsque la tumeur était de grade 1 et sans envahissement vasculaire [51].

La SG est également reliée au grade tumoral, plus le grade est élevé moins bonne est la survie [52].

e) RECEPTEURS HORMONAUX

La positivité des RH se définit comme la présence de RE ou de RP≥10% [30]. L'hormonosensibilité de la tumeur constitue un facteur de bon pronostic. Plusieurs études ont montré que les patientes ayant des tumeurs RH+ avaient un taux de survie meilleur [53] . L'hormonosensibilité de la tumeur est plus fréquemment absentes chez les patientes de moins de 40 ans, puis la fréquence des RH augmente après cet âge [54].

L'expression des RE et/ou RP est également un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie [55].

f) HER 2 NEU

Le proto-oncogène Her2-neu appelé également cerb-2, situé sur le chromosome 17, code pour une glycoprotéine transmembranaire à activité tyrosine kinase. Cette protéine est surexprimée chez 30% des carcinomes mammaires (plus fréquemment chez les patientes non ménopausées) et constitue un facteur de mauvais pronostic [39]. Chez les patientes avec des tumeurs surexprimant HER2, on observe une incidence plus élevée de métastases cérébrales [56].

La surexpression de Her2 est un facteur prédictif de réponse à des thérapies ciblées contre ces récepteurs transmembranaires, ce qui a modifié le pronostic et l'histoire naturelle de ce sous-groupe. Enfin la surexpression de HER2 serait associée à une sensibilité aux anthracyclines, liée à une coamplification de la topoisomérase 2, cible des anthracyclines [57].

g) EMBOLS VASCULAIRES, CCIS ETENDU

La présence d'embols vasculaires et lymphatiques en région péritumorale ainsi que la présente d'une composante de CCIS (Carcinome Canalaire In Situ) étendue sont des facteurs de mauvais pronostic et constituent des facteurs de risque de récidive locale [42, 58] . Ces embols sont plus fréquents chez les patientes de moins de 35-40 ans [59].

h) BERGES ENVAHIES

L'envahissement des berges constitue un facteur de mauvais pronostic. Le taux de récidive locale en cas de berges envahies, en comparaison à des berges saines, apparait supérieur dans la majorité des études, d'autant plus que le suivi est long [42, 47, 60].

i) KI 67

Le Ki67 est un marqueur de prolifération tumorale exprimé au cours du cycle cellulaire. Une élévation de ce marqueur est souvent associée à des facteurs d'agressivité de la tumeur comme un grade tumoral élevé, une absence d'expression des RH, et un envahissement ganglionnaire axillaire [61]. Une méta-analyse récente a rapporté une valeur pronostique de Ki67 [62].

Le problème de ce marqueur réside dans l'absence de consensus sur une valeur seuil et sur la technique de mesure.

2. FACTEURS BIOLOGIQUES

Les taux élevés de UPA (Urokinase-type Plasminogen Activator) / PAI1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1) constituent des facteurs indépendants de mauvais pronostic [63]. Dans une méta-analyse, portant sur 8 377 patientes UPA et PAI1 étaient associés, en analyse multivariée, à la SSR et à la SG. Un taux élevé de ces marqueurs constitue également un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie [63, 64]. Ces marqueurs s'avèrent utiles chez les patientes sans envahissement axillaire, dans la décision d'un traitement adjuvant par chimiothérapie.

3. FACTEUR CLINIQUE

Le jeune âge au moment du diagnostic, inférieur à 35-40 ans, est un facteur indépendant de mauvais pronostic. Plusieurs études ont montré que l'âge jeune était un facteur de récidive locale et métastatique [43, 47, 59, 65-68]. Ceci s'explique par le fait que les cancers du sein de la femme jeune présentent souvent plusieurs caractéristiques d'agressivité, comme un grade tumoral élevé, une absence d'expression des RH, un index de prolifération élevé et un envahissement ganglionnaire axillaire

4. SIGNATURES MOLECULAIRES

Plusieurs signatures moléculaires ont été développées ces dernières années. Ces signatures semblent apporter une information pronostic, surtout chez les patientes porteuses d'un cancer du sein localisé RE+ et de grade II.

Les 2 principales signatures sont: l'Oncotype DX®, set de 21 gènes prédicteurs de rechute, qui classe les tumeurs en bas risque, risque intermédiaire ou haut risque de rechute et le Mammaprint®, set de 70 gènes, qui classe les tumeurs en haut risque ou bas risque de rechute.

Les tests génomiques sont en cours d'évaluation, en particulier avec l'essai MINDACT (Microarray In Node-negative Disease may Avoid ChemoTherapy) pour le Mammaprint®. Cet essai prospectif randomisé compare la signature génomique Mammaprint® aux critères cliniques et anatomopathologiques usuels, chez des patientes présentant un cancer du sein avec 0 à 3 ganglions axillaires envahis, susceptibles de bénéficier de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante.

H. MOYENS THERAPEUTIQUES

1. CHIRURGIE

a) CHIRURGIE DU SEIN

(1) CHIRURGIE CONSERVATRICE

Il est décrit 2 types de chirurgie conservatrice : la quadrantectomie et la tumorectomie.

La quadrantectomie a été décrite par Veronesi et consiste à ôter la tumeur avec une marge macroscopique de 2 cm minimum (ce qui correspond le plus souvent à l'ablation d'un quadrant) [69].

La tumorectomie consiste à ôter la tumeur avec des marges de sécurité, fixée à 2 mm ou plus selon les dernières recommandations de Saint-Paul-de-Vence en 2009 (niveau 2, grade B) [30].
Une fois l'exérèse accomplie, la mise en place de clips facilite le ciblage du lit tumoral en Radiothérapie. Un remaniement de la glande restante (oncoplastie) est souvent utile pour un résultat esthétique satisfaisant.

(2) CHIRURGIE NON CONSERVATRICE

La chirurgie non conservatrice a historiquement été décrite par Halsted, en 1894. L'opération de Halsted emportait les muscles pectoraux et procédait à un large évidement axillaire. Certains chirurgiens ont étendu leur geste aux ganglions mammaires internes et aux ganglions sus claviculaires décrivant la mastectomie radicale élargie.
L'avènement de la radiothérapie a permis une désescalade chirurgicale, réduisant le geste à l'ablation de la glande mammaire et l'évidement du creux axillaire. On dénomme cette chirurgie, intervention de Patey ou Mastectomie Radicale Modifiée [70].

b) CHIRURGIE DU CREUX AXILLAIRE

(1) CURAGE AXILLAIRE

Berg *et al.* ont décrit 3 niveaux dans le creux axillaire : le niveau I (étage axillaire inférieur) comprend les ganglions situés en dehors du petit pectoral, le niveau II (étage axillaire moyen) comprend les ganglions situés derrière le petit pectoral, le niveau III (étage axillaire supérieur ou apical) comprend les ganglions du sommet de l'aisselle, situés en dedans du petit pectoral.

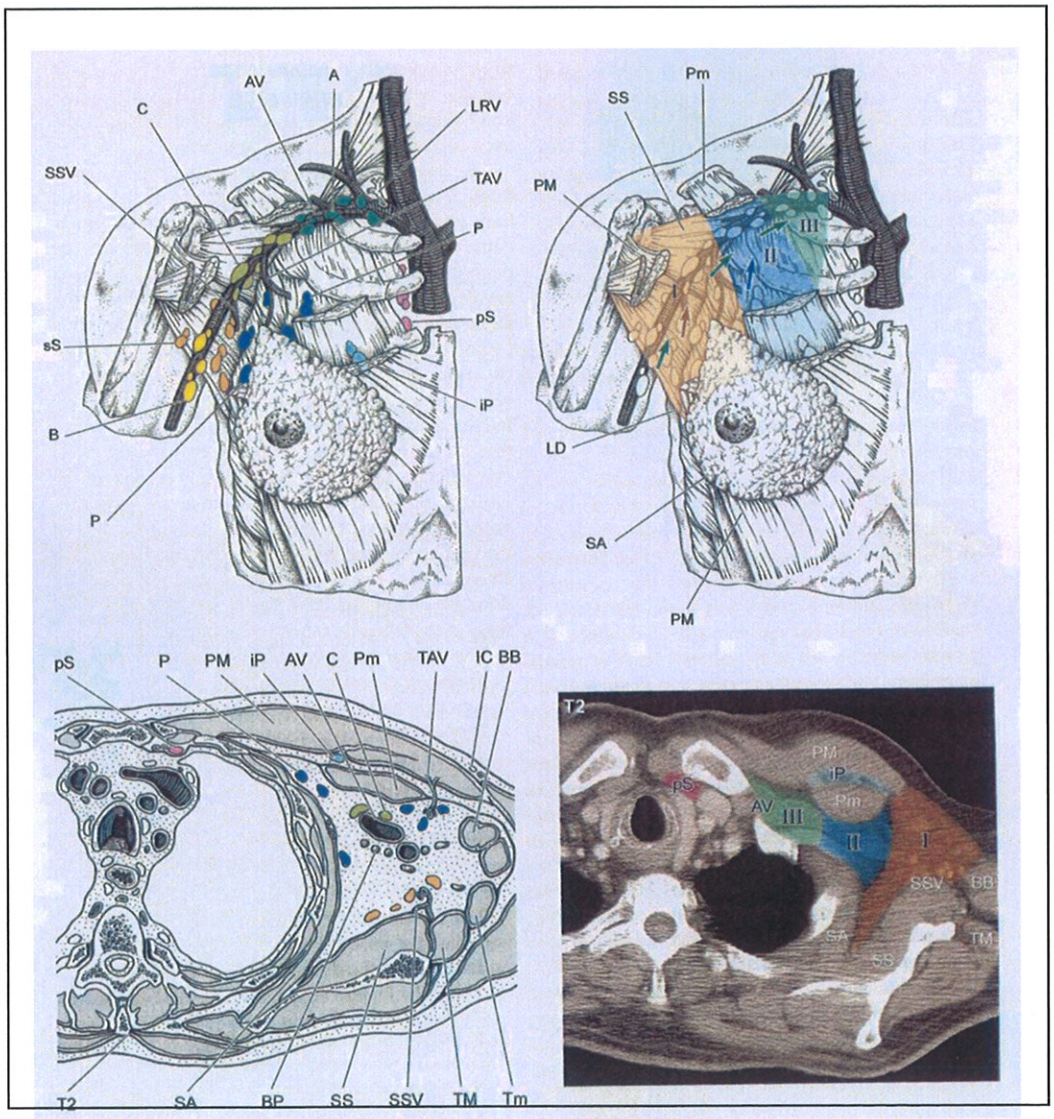


Figure 7 : Représentation schématique et sur coupe scanner axiale des 3 niveaux de BERG du creux axillaire. En orange, le niveau I, en bleu le niveau II et en vert, le niveau III.

Classiquement, le Curage Axillaire (CA) concerne l'évidement des niveaux I et II. Le nombre de ganglions axillaires à prélever est source de débat. Plusieurs auteurs considèrent qu'au minimum 10 à 11 ganglions doivent être prélevés pour que le CA soit jugé satisfaisant [71].
Le rôle thérapeutique du CA n'est pas démontré. Il a principalement un rôle de staging. Son indication est réservée en complément d'un Ganglion Sentinelle (GS) positif ou d'emblée si l'indication du GS n'est pas retenue.
Sa principale complication est le lymphœdème, dont le taux passe de 5% en cas de biopsie ganglionnaire à 37% en cas de curage étendu [72]. La technique du ganglion sentinelle a été imaginée afin de réduire la morbidité du CA.

(2) GANGLION SENTINELLE

La technique du Ganglion Sentinelle (GS) s'est développée au début des années 90, pour éviter à certaines patientes un CA. Elle consiste à rechercher et analyser histologiquement le premier relais ganglionnaire axillaire, considéré comme représentatif du statut ganglionnaire axillaire.
En France, cette technique est proposée aux patients ayant une lésion invasive unique de moins de 20 mm, non inflammatoire, sans adénopathies palpables [73]. Les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2009 ont noté que « la procédure du GS pouvait être raisonnablement étendue en France aux tumeurs classée T2N0, car les taux de faux négatifs (4 à 10%) étaient comparables à ceux obtenus pour les T1-N0, à condition d'effectuer une analyse par coupes sériées et en immunohistochimie des GS » [30].

Une récente étude de l'American College of Surgeons Oncology Group, a remis en question la nécessité d'un CA après GS positif (décrit comme un envahissement macroscopique de 1 à 2 ganglions, en technique Hématoxyline Eosine standard). Cette étude a randomisé 891 patientes (contre 1900 initialement prévues) avec un GS positif : dans un bras CA et dans l'autre bras surveillance simple. Aucune patiente n'a bénéficié d'une Radiothérapie (RT) du creux axillaire. A 5 ans, il n'y avait aucune différence significative sur la récidive intra-mammaire, 3.7% dans le bras CA versus 2.1% dans le bras sans CA, (p=0.16), sur la récidive ganglionnaire 0.6% versus 1.3%, (p=0.44), et sur la SSR 82.2% versus 83.8%, (p=0.13).
En conclusion, les auteurs remettaient en question le rôle du CA sur la survie [74]. Le recul est cours, il faut attendre les résultats à plus long terme de cette étude.

2. RADIOTHERAPIE

Elle est réalisée après chirurgie ou ChimioThérapie (CT), si une indication de CT est retenue. Ces modalités et indications seront développées dans un chapitre ultérieur.

3. CHIMIOTHERAPIE

En situation adjuvante, la CT a pour but de traiter la maladie micrométastatique et réduire le risque de survenue de métastases. Les gains obtenus par la CT adjuvante, rapportés par les méta-analyses, ont montré des taux de survie avoisinant les 85% à 5 ans, y compris dans les formes à haut risque [75, 76] . En situation néoadjuvante, elle est indiquée en cas de tumeur non accessible à une Chirurgie Conservatrice (Chirurgie Conservatrice), dans le but d'augmenter les possibilités de traitement conservateur. Son efficacité sur la survie est la même qu'en situation adjuvante.
En situation métastatique, la CT a pour rôle de prolonger la survie et de diminuer les symptômes.

a) PRINCIPALES CLASSES DE CHIMIOTHERAPIE UTILISEES DANS LE CANCER DU SEIN

Les drogues cytotoxiques les plus efficaces en cancérologie mammaire appartiennent aux 4 classes suivantes : les Intercalants, les Alkylants, les Antimétabolites et les Poisons du fuseau.

(1) LES INTERCALANTS

Les 2 molécules principales de cette classe, utilisées en cancérologie mammaire et appelées anthracyclines sont : la Doxorubicine et l'Epirubicine. Il s'agit d'agents inhibiteurs de la topoisomérase II.
Leur toxicité est principalement cardiaque, hématologique, cutanée et digestive.
Les formes liposomées d'anthracyclines sont utilisées en phase métastatique, avec l'avantage de présenter une moindre toxicité cardiaque.

(2) LES ALKYLANTS

Dans le cancer du sein, le Cyclophosphamide est la molécule principale de la classe des alkylants. Il appartient à la famille des moutardes azotes. La moutarde phosphoramide induit des pontages sur l'ADN.
Sa toxicité est principalement hématologique, digestive et rénale.
Les sels de platine, agents également alkylants, peuvent être utilisés en cancérologie mammaire après échec des molécules principales.

(3) LES ANTIMETABOLITES

En cancérologie mammaire, les 2 principales molécules de la classe des antimétabolites sont : le 5 Fluoro-Uracile et la Gemcitabine. Il s'agit d'analogues des bases pyrimidiques.
Le 5FU présente principalement une toxicité digestive et hématologique. Dans de rares cas, par son action vasculaire, il peut être responsable d'une toxicité cardiaque.
La Gemcitabine présente principalement une toxicité hématologique et digestive.

(4) LES POISONS DU FUSEAU

Dans la classe des poisons du fuseau, on distingue les alcaloïdes de la pervenche et les taxanes.

Les taxanes sont des molécules dérivées de l'if. Les 2 molécules principales de cette classe, utilisées en cancérologie mammaire, sont le Docétaxel et le Paclitaxel. Ils stabilisent les microtubules et inhibent leur capacité de dépolymérisation. Leur toxicité est principalement hématologique, digestive neurologique et cutanée.

La Vinblastine, vinca-alcaloïde, interagit avec la tubuline et bloque la division mitotique. Sa toxicité est principalement hématologique et neurologique.

b) EXEMPLES DE PROTOCOLES UTILISES EN FRANCE

PROTOCOLES DE POLYCHIMIOTHERAPIE :

- **FEC** : 5 FU 500 mg/m^2, Epirubicine 100 mg/m^2, Cyclophosphamide 500 mg/m^2 toutes les 3 semaines.
- **FAC :** 5 FU 500 mg/m^2, Adriamycine 50 mg/m^2, Cyclophosphamide 500 mg/m^2 toutes les 3 semaines.
- **AC** : Doxorubicine 60 mg/m^2, Cyclophosphamide 600 mg/m^2 toutes les 3 semaines.
- **TAC** : Docetaxel 75 mg/m^2, Doxorubicine 50 mg/m^2, Cyclophosphamide 500 mg/m^2, toutes les 3 semaines.
- **TEC** : Paclitaxel 225 mg/m^2, Epirubicine 50 mg/m^2, Cyclophosphamide 500 mg/m^2, toutes les 3 semaines.
- **3 FEC + 3 Docétaxel :** 5 FU 500 mg/m^2, Epirubicine 100 mg/m^2, Cyclophosphamide 500 mg/m^2 toutes les 3 semaines (3 cycles) puis Docétaxel 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines (3 cycles).
- **Gemcitabine – Paclitaxel :** Paclitaxel 175 mg/m^2 toutes les 3 semaines et Gemcitabine 1250 mg/m^2 J1 et J8.
- **Cisplatine-Vinorelbine :** Cisplatine 20 mg/m^2 du J1 à J5 et Vinorelbine 6 mg en bolus au J1 puis 6 mg/m^{2}en IV continu de J1 à J5.

PROTOCOLES DE MONOCHIMIOTHERAPIE :

- **Docetaxel** : 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines.
- **Paclitaxel** : 175 mg/m^2 toutes les 3 semaines ou 90 mg/m^2 hebdomadaire (J1, J8, J15).
- **Vinorelbine :** IV 25 à 30 mg/m^2 J1 et J8 toutes les 3 semaines. Per os 60 mg/m^2, 3 semaines/4 puis augmenté à 80 mg/m^2.
- **Gemcitabine :** 1000 mg/m^2 J1, J8, J15 toutes les 4 semaines.
- **Capecitabine :** 1250 mg/m^2 matin et soir du J1 au J14 puis pause d'une semaine.

4. THERAPIES CIBLEES

a) ANTICORPS MONOCLONAL : TRASTUZUMAB

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-HER2, efficace chez les patientes avec des tumeurs surexprimant HER2. L'amplification du gène HER2 est retrouvée dans 20 à 30% des cancers du sein. Elle entraine une surexpression du récepteur HER2. Ce récepteur interagit avec d'autres récepteurs de la famille HER et initie des signaux intracellulaires, responsables de la division cellulaire. Le trastuzumab bloque l'interaction du récepteur HER2 aux autres récepteurs, et les signaux intracellulaires qui en découlent.

Le trastuzumab a d'abord montré son efficacité en situation métastatique sur la SSR et la SG chez les patientes surexprimant HER2 [77, 78]. Son efficacité s'est ensuite confirmée en situation adjuvante et néoadjuvante [79-82]. Le trastuzumab est administré par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines ou de façon hebdomadaire. Sa toxicité est essentiellement cardiaque et sera développée dans un chapitre ultérieur.

b) INHIBITEUR DE THYROSINE KINASE : LAPATINIB

L'autre agent anti-HER2 commercialisé est le lapatinib. Le lapatinib cible les domaines tyrosine kinase intracellulaires des récepteurs HER2 et EGFR1, induisant une apoptose et une inhibition de la croissance cellulaire tumorale. Sa prise est orale. Son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) réserve son utilisation aux cancers du sein métastatiques après échec du trastuzumab, des anthracyclines, et des taxanes, en association à la Capecitabine. Sa toxicité est essentiellement digestive et cutanée.

c) ANTI VEGF (VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR)

Le bevacizumab, molécule anti-VEGF, est actuellement réservé aux cancers du sein métastatiques. Il a initialement prouvé son efficacité en association au paclitaxel, avec une SSR qui passait de 5.9 mois à 11.8 mois en faveur de l'association, ($p<0.001$) [83].

Dans l'étude AVADO, actualisée à 25 mois, il a prouvé son efficacité en association au docetaxel à la dose optimale de 15 mg/kg, avec une augmentation significative de la SSR dans le bras association, comparé au docetaxel seul : 8.1 mois versus 10 mois, (p=0.0002) [84].
Dans l'essai RIBBON-1, qui étudiait l'adjonction du bévacizumab à la capécitabine, aux taxanes et aux anthracyclines, la SSR était améliorée de manière significative dans les bras associations : 5.7 mois versus 8.6 mois, (p=00097) avec la capécitabine et 8 mois versus 9.2 mois, (p=0.0054) avec les taxanes et les anthracyclines [85].
D'autres anti-VEGF (Sorafenib, Sunitinib, Vatalanib, Pazopanib, Axitinib) sont en cours d'étude de phase II et III.

d) HORMONOTHERAPIE

Elle est efficace en phase métastatique, adjuvante ou néoadjuvante sur les tumeurs exprimant des RE ou RP [30].

On distingue 2 grandes classes d'hormonothérapie : les anti-œstrogènes et les anti-aromatases.

Les anti-œstrogènes sont la seule classe d'hormonothérapie ayant prouvé une efficacité chez la femme non ménopausée. Ils sont également efficaces chez la femme ménopausée et prescrits dans ce cas, en cas de mauvaise tolérance aux anti-aromatases. En adjuvant, la durée recommandée est de 5 ans (niveau 1, grade A, Recommandations Saint-Paul-de-Vence 2009) [30]. Chez les patientes à haut risque, peut se discuter une prolongation au-delà de cette durée [86]. Les principaux effets secondaires des anti-œstrogènes sont les troubles climatériques, l'augmentation des risques thromboemboliques ainsi que l'augmentation de l'incidence des cancers de l'endomètre. Les patientes traitées par anti-œstrogènes doivent bénéficier d'une surveillance gynécologique.

Les anti-aromatases sont préconisées, en 1ère intention, chez la femme ménopausée. La durée d'administration en adjuvant est également de 5 ans. Leurs principaux effets secondaires sont les arthralgies, l'ostéoporose et les modifications du bilan lipidique. Pour certaines molécules, on commence à voir apparaitre la survenue d'événements cardiovasculaires (sera développé dans un chapitre ultérieur). Les patientes traitées par anti-aromatases doivent bénéficier d'une surveillance régulière de la Densitométrie Osseuse (DMO) et du bilan lipidique.

5. AUTRES MOLECULES EN COURS D'ETUDE

Les biphosphonates, connus pour leurs propriétés anti–osteoclastiques, possèderaient également un pouvoir anti-tumoral et semblent intéressants dans la prévention de survenue de métastases. Plusieurs études ont montré un bénéfice sur la SSR, de l'acide zolédronique, administré seul ou en association à d'autres molécules [87-89]. L'étude randomisée AZURE, toujours en cours, évalue l'apport de l'acide zolédronique à un traitement adjuvant de 5 ans, chez des patientes atteintes de cancers du sein stade II-III pré et postménopausées. Plusieurs posologies d'acide zolédronique sont évaluées, le critère principal est la SSR.

PARP1 et 2 (Poly ADP-Ribose Polymérase) sont 2 enzymes impliquées dans la réparation des cassures simples brins de l'ADN. Leur inactivation est responsable d'un déficit de la réparation de l'ADN. Les résultats des premières études de phases II sont encourageants, nous attendons les résultats d'études de phases III [90].

Des molécules agissant sur la voie Ras/Raf/MEK/MAPK-ERK /PI3K/PTEN/AKT/mTOR sont en cours d'étude.

I. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Après confirmation du diagnostic de malignité et étude des facteurs prédictifs et pronostiques, se décide en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) la stratégie thérapeutique. Trois cas de figures se présentent : le cancer est localisé et accessible à une chirurgie conservatrice, le cancer est localisé mais non accessible à une chirurgie conservatrice, le cancer est d'emblée métastatique.

1. CANCER DU SEIN LOCALISE ACCESSIBLE A UNE CHIRURGIE CONSERVATRICE

Le contrôle locorégional de la maladie est d'abord assuré par la chirurgie. Plusieurs essais prospectifs randomisés ont montré une équivalence de SSR et SG, pour les cancers de petites tailles, entre mastectomie et traitement conservateur [91-94]. Le traitement conservateur doit répondre à 2 objectifs : l'exérèse complète de la lésion, avec marges de sécurité suffisantes, et l'obtention d'un résultat esthétique satisfaisant. Il n'y a actuellement pas de consensus sur le nombre de millimètres requis pour considérer une marge comme suffisante, mais on sait que la présence d'un reliquat tumoral lors de réexcision apparaît d'autant plus fréquente que la marge est inférieure à 1-2 mm [95].

Après chirurgie, un traitement systémique adjuvant sera décidé en fonction du risque de récidive métastatique. Le niveau de risque retenu à la réunion de Saint-Paul-de-Vence 2005, a été fixé à 10%.

En 2009, le panel de Saint-Gallen, a établi ses indications de chimiothérapie en fonction de critères clinico-pathologiques qui étaient : la taille tumorale, le grade tumoral, le statut ganglionnaire axillaire, la surexpression de HER2, l'expression des RH, la présence d'Embols Vasculaires (EV) et péritumoraux, l'index de prolifération tumoral et la signature génomique [96]. L'âge inférieur à 35 ans qui apparaissait dans les recommandations de 2005, n'apparaissait plus en 2009 [97].

Tableau 4 : Indications de chimiothérapie (CT) et/ou hormonothérapie (HT) dans les cancers du sein HER2-, Saint-Gallen 2009

	Indication de CT et HT	Facteurs insuffisants pour prise de décision	Indication d'une HT seule
RE et RP	Taux faible		Taux élevé
Grade Histologique	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Prolifération	Elevée	Intermédiaire	Faible
Ganglions	≥ 4N+	1-3N+	N-
Embols Vasculaires	Présents		Absents
Taille Histopathologique	>5cm	2.1-5cm	≤2cm
Signature génomique	Score élevé	Score intermédiaire	Score faible

L'index de prolifération, qui comprenait le KI67%, était considéré comme faible si ≤15%, intermédiaire si compris entre 16%-30% et élevé si >30%.

Le taux des RE et RP était considéré comme élevé si ≥ 50% et faible si < 50%.

Les membres du panel recommandait l'utilisation d'une chimiothérapie systémique chez toutes les patientes recevant une thérapie ciblée anti-HER2.

Enfin 2 cas étaient précisés, pour lesquels on pourrait se passer d'une chimiothérapie systémique :

- les tumeurs de type histologique médullaire, apocrine ou adénoïde cystique

- les pT1a pN0 et RE-, sans autres critères d'agressivité

Pour les patientes à risque intermédiaire :

- on pourra leur proposer de participer à l'essai MINDACT

- le dosage de UPA /PAI1 pourra être utile

- on pourra s'aider du logiciel Adjuvant Online®, disponible en ligne qui calcule une estimation du bénéfice des traitements par HT et CT sur la SSR et sur la SG.

2. CANCER LOCALISE NON ACCESSIBLE A UNE CHIRURGIE D'EMBLEE

Il s'agit des tumeurs dont la taille compromettrait, après chirurgie conservatrice, la qualité des marges d'exérèse ou l'aspect esthétique de la glande mammaire restante. Dans ce cas un traitement néoadjuvant par CT ou HT doit être discuté en RCP [30]. En fonction de la réponse au traitement sera prise la décision finale d'une chirurgie conservatrice ou non.

3. CANCER DU SEIN METASTATIQUE D'EMBLEE

Le traitement des cancers du sein à la phase métastatique dépend de l'état général de la patiente, des facteurs pronostiques et prédictifs de la tumeur, des sites de localisations métastatiques. Un traitement par chimiothérapie sera préféré dans le cas des tumeurs hormonorésistantes, ou présentant des facteurs d'agressivité (niveau 2, grade B, Recommandations Saint-Paul-de-Vence 2007) tandis qu'une hormonothérapie sera privilégiée en cas de tumeurs hormonosensibles, sans facteurs d'agressivité. Dans le cas des tumeurs surexprimant HER2, le trastuzumab pourra être utilisé seul ou en association à une HT ou CT (accord d'experts) [98].

J. SURVEILLANCE POST THERAPEUTIQUE DES CANCERS DU SEIN

La surveillance doit être focalisée sur l'évaluation des résultats au traitement, le dépistage des rechutes (locorégionales et métastatiques), le traitement des effets secondaires et la réinsertion psychoaffective et socioprofessionnelle.

L'examen clinique comporte un examen de la glande restante ou de la paroi thoracique traitée, du sein controlatéral, des aires ganglionnaires locorégionales et un examen général, à la recherche de métastases. Le premier examen clinique doit s'effectuer 4 mois après la fin des traitements, afin d'évaluer les réactions post-thérapeutiques. Cet examen doit être renouvelé tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans (Standard, SOR 2001) [31].

Une mammographie annuelle doit être effectuée, la première étant réalisée 6 mois après la fin des traitements (Standard, SOR 2001) [31].

Il n'y a pas d'indication à faire des examens complémentaires systématiques à la recherche de métastases, en l'absence de signe d'appel (standard, niveau de preuve A, SOR 2001) [31].

Le diagnostic d'une métastase doit faire réaliser un bilan d'extension (accord d'experts, SOR 2001) [31].

Chez les patientes ayant reçu des anthracyclines, une consultation cardiologique avec un électrocardiogramme et une échographie est souhaitable, lors des 6 premiers mois puis de manière plus espacée (Recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2007[98].

Les recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2007, ont noté qu'il apparaissait utile de pratiquer un bilan lipidique à jeun, avant prescription des anti-aromatases et de répéter ce bilan à 6 mois puis une fois par an [98].

Les recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2009, préconisent un examen pelvien chez les patientes traitées par anti-œstrogènes [30].

K. CARDIOTOXICITE DES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES DU CANCER DU SEIN

1. ANTHRACYCLINES

Si les premiers essais thérapeutiques, réalisés avec la première anthracycline (isolée à partir de *streptomyces*), datent de 1964 ; les premiers cas de toxicité cardiaque ont été décrits en 1967 chez l'enfant [99]. Son caractère dose cumulative a été démontré, plus de 10 après, par l'équipe de Von Hoff [100].

Les mécanismes de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines ne sont pas parfaitement connus. Les anthracyclines génèreraient des radicaux libres par une voie enzymatique impliquant la mitochondrie et par une voie non enzymatique impliquant le fer intracellulaire.
Dans la voie enzymatique, les anthracyclines par un échange d'électron, effectué au niveau de la membrane mitochondriale, génèrerait des radicaux superoxydes, transformés en radicaux peroxydes d'hydrogène par la superoxyde dismutase.
Dans la voie non enzymatique, les anthracyclines formeraient un complexe anthracycline-fer ferreux qui produirait, par échanges d'électrons, des radicaux libres.
Ces radicaux libres seraient responsables de lésions cellulaires, pouvant aboutir à l'apoptose de la cellule. Les radicaux libres sont éliminés dans les tissus grâce à 2 enzymes : la catalase et la glutathion peroxydase. Ces enzymes sont, pour la première, absentes du myocarde et pour la seconde, rapidement détruites par les anthracyclines [101].
Les anthracyclines auraient également une action toxique directe sur les mitochondries, liée à leur affinité pour les phospholipides des membranes mitochondriales [102].

Ces théories ont l'inconvénient de ne pas apporter d'explications sur le caractère parfois retardé de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines. A côté de l'apoptose, la dysfonction des myocytes serait responsable de la toxicité tardive.

Les caractéristiques de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines sont : la précocité avec des anomalies anatomopathologiques visibles dès la 1ère cure, la constance, le caractère dose–cumulative, l'irréversibilité des lésions et la gravité des symptômes en cas de manifestations cliniques [100, 103, 104]. Les âges extrêmes représentent un facteur de toxicité cardiaque aux anthracyclines. Dans le contexte du cancer du sein, la limite de 65 ans a été avancée [100, 105].

Les deux principales anthracyclines, utilisées pour traiter les cancers du sein, sont l'Epirubicine et la Doxorubicine. Perez *et al.* ont montré qu'à la dose de 90 mg/m^2, la toxicité cardiaque de l'épirubicine était équivalente à 60 mg/m^2 de doxorubicine [106]. Le risque de cardiotoxicité survient après une dose cumulée de 450-550 mg/m^2 pour la doxorubicine et 900-1000 mg/m^2 pour l'épirubicine [100, 107].

Il existe des précautions d'emploi concernant l'administration des anthracyclines et le tratuzumab, autre molécule cardiotoxique.
Chez les patientes préalablement traitées par trastuzumab, il n'est pas clairement établi que la toxicité des anthracyclines est majorée. Compte tenu des données pharmacologique du trastuzumab, il est à ce jour déconseillé de prescrire les anthracyclines, dans un délai de 6 mois après la dernière perfusion de trastuzumab [98].
Les conséquences cardiaques de l'administration de trastuzumab chez les patientes qui ont déjà reçu des anthracyclines sont documentées. Dans l'étude princeps du trastuzumab, en situation métastatique, les patientes qui avaient reçu des anthracyclines et qui ont été traitées par trastuzumab avaient une incidence de cardiotoxicité égale à 27% [108].

Parmi les cardioprotecteurs, le dexrazoxane est le seul agent ayant prouvé son efficacité, en clinique humaine, dans la prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines. Ce sont ses propriétés de chélateur du fer et d'antioxydant qui seraient à l'origine de son efficacité. Son AMM se limite aux adultes, atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastasé, ayant déjà reçu un traitement comportant une anthracycline [109].

2. ANTICORPS MONOCLONAL : TRASTUZUMAB

Si lors des essais de phase II aucun événement cardiaque n'avait été noté, les études de phase III ont mis en évidence les effets cardiotoxiques du trastuzumab.

En situation métastatique, l'étude princeps du trastuzumab avait rapporté une incidence de cardiotoxicité égale à 27%. L'incidence de la cardiotoxicité était différente en fonction des traitements reçus antérieurement : 27% chez les patientes qui avaient reçu des anthracyclines, et du cyclophosphamide et 13% chez les patientes qui avaient reçu du paclitaxel [108]. En situation adjuvante, l'équipe de Romond *et al.* ont rapporté une incidence de cardiotoxicité à 3 ans clinique égale à 4.1% [79] . Dans l'étude HERA, après 12 mois de traitement, l'incidence des insuffisances cardiaques sévères était égale à 0.5%, des insuffisances cardiaques symptomatiques égale à 1.7% et de baisse de la FEVG (Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche) égale à 7% [80].

La physiopathologie de la cardiotoxicité du trastuzumab reste peu connue. La toxicité directe du trastuzumab sur les myocytes n'est pas démontrée. La dimérisation d'HER2 et HER4, présents à la surface des myocytes, aurait un rôle d'activation des mécanismes de réparation de certaines lésions [110]. Le blocage de la formation de ces hétérodimères par le trastuzumab altérerait les mécanismes de survie cellulaire et activerait l'apoptose des cardiomyocytes.

La cardiotoxicité du trastuzumab peut se manifester par une réduction réversible de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et aboutir jusqu'à une insuffisance cardiaque [111, 112]. Dans la plupart des cas, cette cardiotoxicité est asymptomatique et réversible après l'arrêt du trastuzumab. Dans l'étude de Romand *et al.*, parmi les 31 patientes ayant présenté une insuffisance cardiaque sévère, 26 des 27 patientes suivies pendant plus de 6 mois étaient redevenues asymptomatiques [79].

La cardiotoxicité du trastuzumab pose le problème des séquences de traitement anthracyclines/trastuzumab.

L'utilisation concomitante du trastuzumab et d'anthracyclines conventionnelles accroit le risque de cardiotoxicité de près de 20% [79, 108, 113-115].
L'administration antérieure d'anthracyclines augmente l'incidence des événements cardiaques secondaires à l'administration de trastuzumab [79].
Quand aux conséquences cardiaques de l'administration d'anthracyclines, chez les patientes qui ont déjà reçu du trastuzumab, elles ne sont pas documentées. La seule base de réflexion repose sur la pharmacocinétique du trastuzumab dont la demi-vie d'élimination est égale à 28 jours. Il faut 7 temps de demi-vie pour que le produit soit éliminé de la circulation sanguine, ce qui veut dire qu'il faudrait attendre 6 mois après la dernière injection de trastuzumab, avant de reprendre les anthracyclines.

Aux vues de ces données, de plus en plus d'études s'intéressent à des schémas sans anthracyclines ,comme l'association Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab qui pourrait être une alternative chez les patientes ayant une contre-indication aux anthracyclines [116]. On voit également apparaitre, des études portant sur l'association Anthracycline Pégylée/ Trastuzumab [117].

3. INHIBITEUR DE TKI : LAPATINIB

Geyer *et al.*, dans leur étude ayant conduit à l'obtention de l'AMM du lapatinib, comparant cette molécule seule ou en association à la capécitabine, ont retrouvé moins de 2% d'événements cardiaques, tous asymptomatiques [118].

4. ANTI-AROMATASES

L'élévation du cholestérol et en particulier du LDL-cholestérol est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires, par son effet athérothrombotique. Hors plusieurs études de la littérature ont rapporté des modifications du profil lipidique, chez les patientes traitées par anti-aromatases.

Brunded *et al.*, dans une analyse poolée des résultats de la littérature a conclut : à une non-variation ou une augmentation du cholestérol total avec l'anastrozole et le létrozole, à une non-variation ou une baisse du cholestérol total avec l'exemestane. D'après ce travail, le HDL-cholestérol diminuerait sous exemestane, ne varierait pas avec le létrozole et augmenterait avec l'anastrozole [119]. L'élévation du cholestérol pourrait s'expliquer par le blocage du métabolisme de l'androstènedione et de la testostérone, eux-mêmes dérivés du cholestérol[119].

Dans les 3 grandes études cliniques qui ont testé les anti-aromatases versus tamoxifène, a été décrit une augmentation, non significative, de l'incidence des événements cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, insuffisances cardiaques et hypertensions artérielles) : anastrozole 4.1% versus tamoxifène 3.4%, (p=0.1), létrozole 4.1% versus tamoxifène 3.8%, (p=0.61), exemestane 0.9% versus tamoxifène 0.4%, (NS). Les recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2007, ont noté qu'il apparaissait utile de pratiquer un bilan lipidique à jeun avant prescription des anti-aromatases, de répéter ce bilan à 6 mois puis une fois par an [120-122].

III. RADIOTHERAPIE EN CANCEROLOGIE MAMMAIRE

A. INDICATIONS

Les conférences de consensus portant les indications de radiothérapie en cancérologie mammaire et citées dans ce chapitre sont : les SOR (Standards Options Recommandations) émises en 2001, les recommandations de l'INCa (Institut Nationale du Cancer, **www.e-cancer.fr**) émises en 2008, les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2005 et 2009, et les Recommandations Nord-Américaines du NCCN de 2010 (National Comprehensive Cancer Network, **www.nccn.org)** [30, 31, 73, 123].

1. GLANDE MAMMAIRE

Dans le cancer du sein, la Chirurgie Conservatrice (CC) permet l'exérèse macroscopique de la tumeur. Des études anatomopathologiques ont montré qu'il pouvait exister des foyers tumoraux résiduels, à distance de la tumeur primitive [124-126]. Faverly *et al.*, dans une étude portant sur 135 patientes avec des tumeurs de moins de 4 cm, ont retrouvé dans 47% des cas, des foyers tumoraux résiduels au-delà d'une marge de 1 cm autour de la maladie macroscopique et dans 11% des cas des foyers tumoraux à plus de 3 cm [126]. Holland *et al.*, dans une série portant sur 282 patientes avec des tumeurs invasives (T1-T2), ont retrouvé dans 20%,des cas des foyers tumoraux dans une zone de 2 cm autour de la tumeur initiale et dans 43% des cas des foyers au-delà de 2 cm [124].

En traitant ces foyers résiduels, plusieurs études ont montré que la radiothérapie de la glande mammaire après CC permettait de réduire le risque de récidive mammaire [127-139]. La méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), publiée en 2005 et actualisée en 2009, a confirmé ces résultats. Cette méta-analyse portant sur près de 7000 patientes traitées par CC et Curage Axillaire (CA), a montré que la RadioThérapie (RT) du sein, associée ou non à une irradiation des aires ganglionnaires, réduisait le risque relatif de récidive locale de 69%. Cet impact, sur le contrôle local, était corrélé à une diminution de la mortalité spécifique et globale à long terme. Pour 4 récidives locales évitées à 5 ans, un décès par cancer du sein est évité à 15 ans [130].

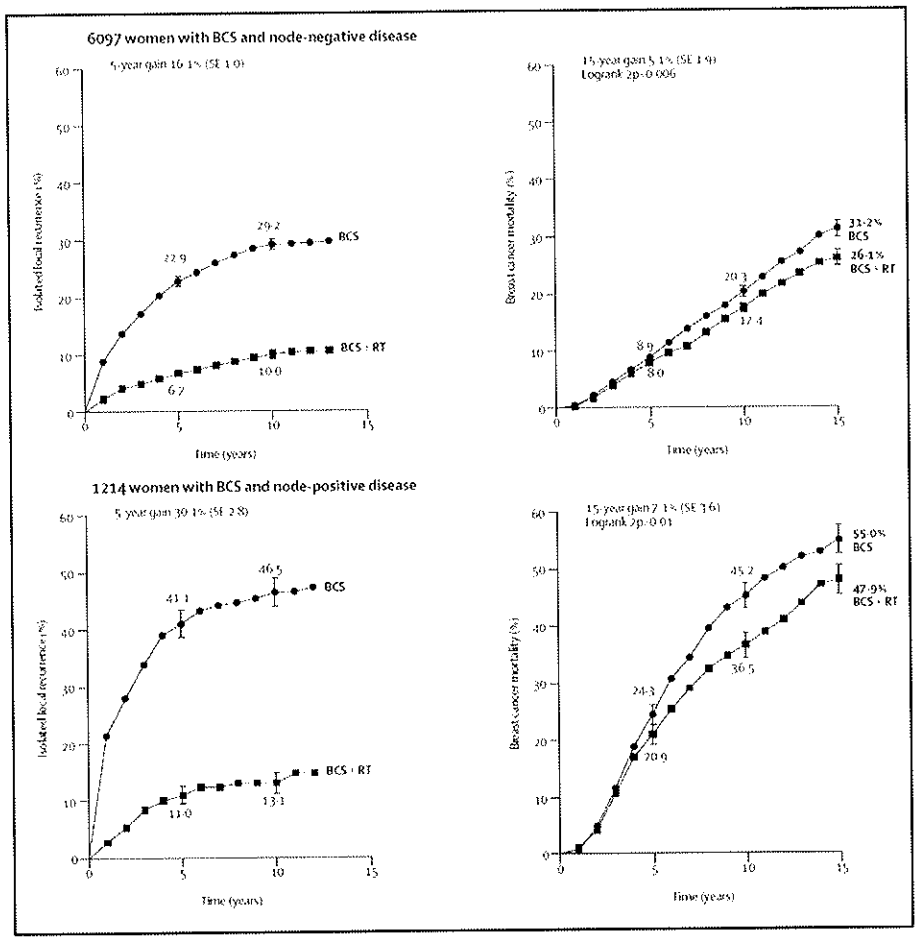


Figure 8 : Effets de la radiothérapie après chirurgie conservatrice sur les récidives locales et sur la mortalité spécifique par cancer du sein à 15 ans [130].

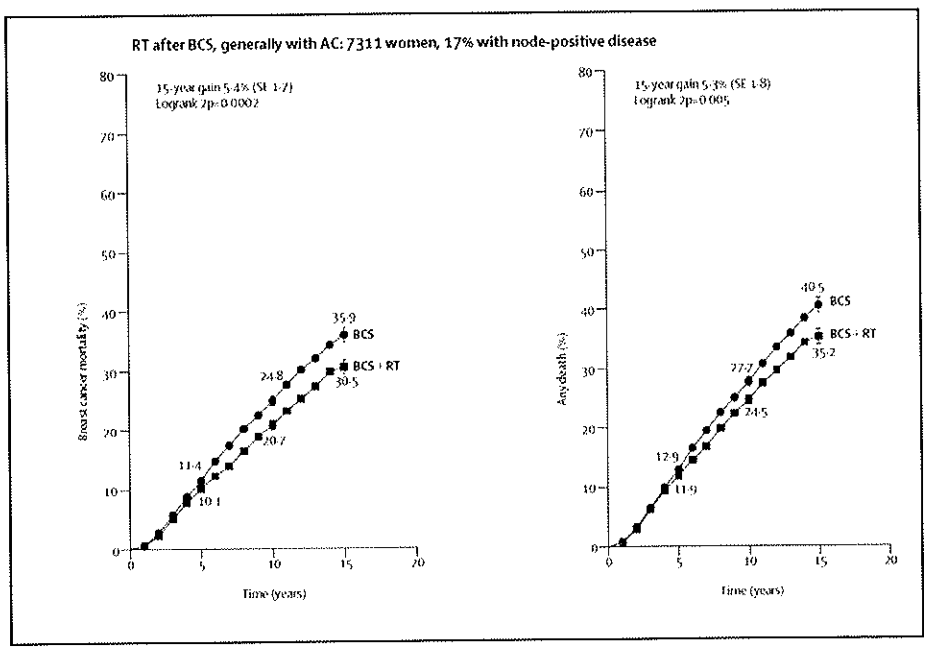


Figure 9 : Effets de la radiothérapie après chirurgie conservatrice sur la mortalité spécifique par cancer du sein et sur la mortalité globale à 15 ans et à 20 ans [130].

Une étude, présentée à l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) en 2010, s'est penchée sur l'intérêt d'une RT adjuvante chez 636 patientes, âgées de plus de 70 ans, traitées par tamoxifène pour des tumeurs de stade I avec RE positifs. Les auteurs ont retrouvé une différence significative sur la rechute locale : 9% des patientes qui n'avaient pas eu de RT ont rechuté localement contre 2% dans le bras, (p=0.015). Il n'a pas été retrouvé de différences significatives sur la SG et la SSR à distance. Les auteurs concluaient qu'une tumorectomie, suivie d'un traitement par anti-œstrogènes, sans RT, était une option pour des patientes âgées avec une tumeur N- et RE positifs [140].

Tableau 5 : Conférences de consensus portant sur les indications de radiothérapie du sein après chirurgie conservatrice

SOR 2001	RT du sein recommandée après CC (niveau de preuve A)
INCa 2008	RT du sein toujours indiquée en complément de la CC
St-Paul-de-Vence 2009	RT du sein après CC (niveau de preuve 1, grade A)
NCCN 2010	RT du sein après CC (catégorie 1 de recommandation)

Une surimpression dans le lit opératoire (boost) à la dose de 10-16 Gy est également recommandée. Deux études ont montré le bénéfice en termes de contrôle local de l'adjonction d'un boost.

L'étude de Lyon a comparé le taux de récidive locale, chez 1 024 patientes, traitées par RT externe au niveau du sein à la dose de 50 Gy, suivie ou non d'un boost de 10 Gy. Ils ont montré une baisse significative du taux de récidive locale à 5 ans en faveur du boost : 4.5% contre 3.6%, (p=0.044) [141].

Une étude de l'EORTC a comparé également le taux de récidive locale, chez 5 318 patientes, traitées par RT au niveau du sein à la dose de 50 Gy, suivie ou non d'un boost de 16 Gy (délivré par curiethérapie, champ direct en électrons ou 2 faisceaux tangentiels en photons). Ils ont montré une réduction significative du taux de récidive à 10 ans en faveur du boost : 10.2% versus 6.2%, (p<0.0001). Ce bénéfice était retrouvé quelque soit l'âge de la patiente [142].

2. PAROI THORACIQUE

La paroi thoracique est le site de récidive le plus fréquent, après mastectomie. Ce risque est estimé, dans la littérature, entre 70 et 80% [143]. Ces récidives peuvent se présenter sous la forme d'un nodule unique, de nodules multiples, ou de zones d'infiltrations dermiques d'aspect inflammatoire [144]. Elles sont de mauvais pronostic car elles ne peuvent relever d'un traitement curateur de deuxième intention. Elle s'accompagnent, dans plus de 50% des cas, d'une évolution métastatique [145].

Les facteurs de risque de récidive locale (cf chapitre facteurs pronostiques et prédictifs) sont : l'envahissement ganglionnaire axillaire, une taille tumorale élevée, une atteinte des marges de résection, la multicentricité de la tumeur, la présence d'embols lymphatiques ou vasculaires, un grade tumoral élevé et l'âge jeune de la patiente au moment du diagnostic.
Les 5 conférences de consensus citées utilisent toutes les critères de taille et d'envahissement ganglionnaire pour poser une indication d'irradiation de la paroi thoracique. Les autres facteurs tumoraux cités ne sont pas utilisés de manière unanime par les différents groupes d'experts.

Concernant l'atteinte ganglionnaire axillaire, nous avons vu qu'il existait une relation directe entre le nombre de ganglions envahis et le risque de récidive locale et à distance. Les études menées par l'ECOG, le M.D Anderson, le NSABP et l'IBCSG retrouvaient des taux de risque de récidive locale qui variaient de 6% en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire inférieure à 3, à 35% lorsqu'il y avait plus de 3 ganglions axillaires envahis [43, 49-51]. Ainsi, plusieurs conférences de consensus recommandent une irradiation de la paroi thoracique en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire supérieure à 3 [31, 123].

Ce cut-off à 4 ganglions a été débattu, suite aux publications de 2 études du Danish Breast Cancer Cooperative Group.

L'étude 82b a randomisé 1 708 patientes préménopausées traitées par mastectomie, dans un bras ChimioThérapie (CT) seule de type CMF (8-9 cures) et dans l'autre bras même CT suivie de RadioThérapie (RT) de la paroi et des aires ganglionnaires locorégionales (CMI et creux SC).

L'étude 82c a randomisé 1 300 patientes ménopausées mastectomisées, entre un bras tamoxifène et un bras RT (même volumes que l'étude 82b) plus un an de tamoxifène. [146, 147].

Dans ces 2 études, la RT diminuait de manière significative le taux de récidive locale, quelque soit le nombre de ganglions envahis, ($p<0.001$).

Ces résultats ont été vivement critiqués du fait d'un nombre de ganglions insuffisants au CA, qui n'était que de 7. Les auteurs ont donc analysé un sous-groupe de 1 152 patientes, dont le CA comportait 8 ganglions ou plus. Parmi ces patientes, la radiothérapie a permis de réduire le taux de récidive locorégionale à 15 ans, de manière significative, quelque soit le nombre de ganglions atteints, ($p < 0.001$).

Les auteurs concluaient qu'une radiothérapie de la paroi était indiquée, quelque soit le nombre de ganglions axillaires envahis, et que les prochaines conférences de consensus devraient être modifiées [148] .

La méta-analyse l'EBCTCG a confirmé le bénéfice de l'irradiation post-mastectomie, quelque soit le nombre de ganglions envahis. Sur une analyse portant sur près de 10 000 patientes, elle a été montré que :

-chez les patientes pN0, la radiothérapie améliorait le contrôle local, mais sans bénéfice significatif en termes de survie.

-chez les patientes pN+ la radiothérapie améliorait à la fois le contrôle local mais également la survie spécifique et globale à 15 ans, quelque soit le nombre de ganglions envahis [130].

Dans la plupart des études de cette méta-analyse, la radiothérapie concernait la paroi et les aires ganglionnaires locorégionales (SC, CMI et parfois axillaire).

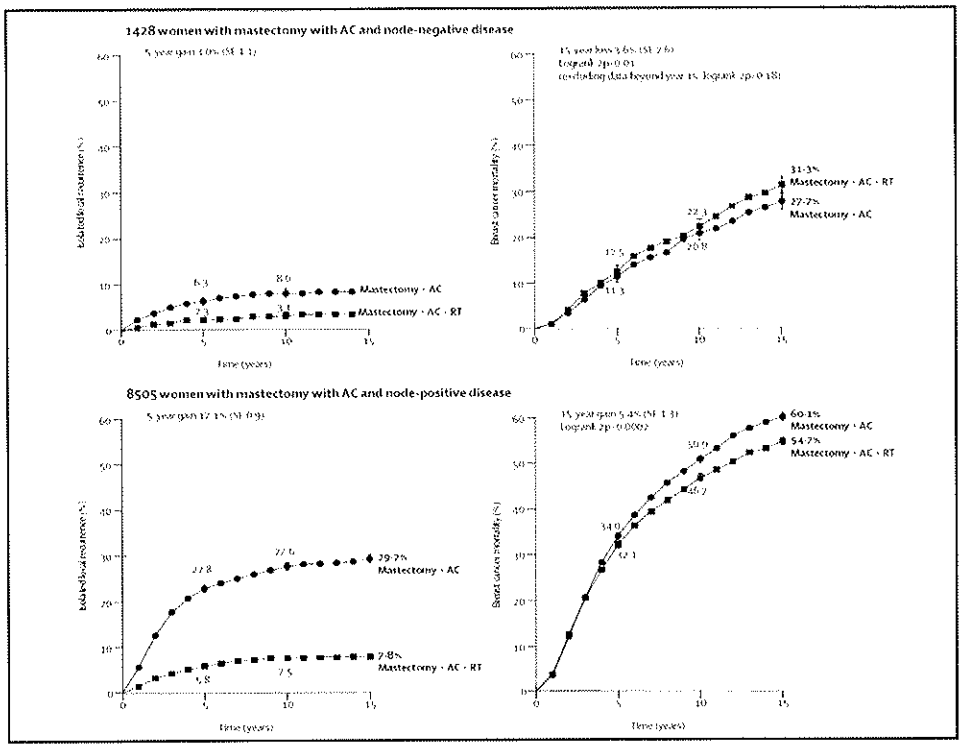


Figure 10 : Effets de la radiothérapie après mastectomie et curage axillaire sur les récidives locales et la mortalité spécifique par cancer du sein à 15 ans [130].

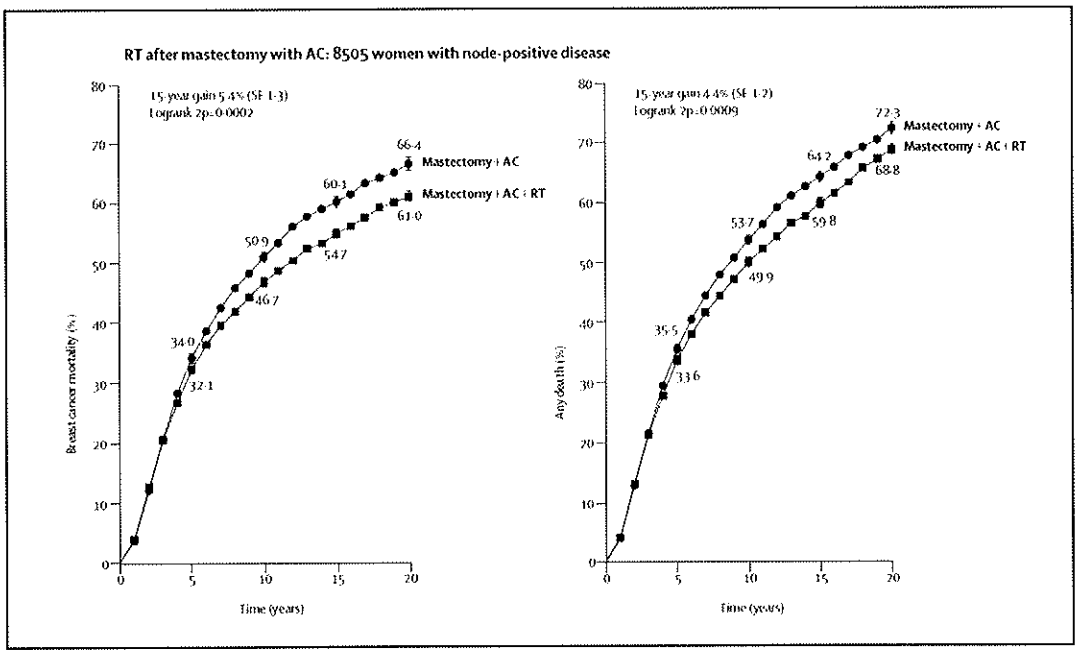


Figure 11 : Effets de la radiothérapie après mastectomie et curage axillaire sur la mortalité spécifique par cancer du sein et la mortalité globale à 15 ans et à 20 ans [130].

Concernant la taille tumorale, la majorité des conférences de consensus recommande une radiothérapie de la paroi, lorsque la taille tumorale égale ou dépasse 5 cm. Lorsque la taille est inférieure à 5 cm, les autres facteurs de risque de récidive locale interviennent dans la prise de décision finale.

Actuellement, les données de la littérature ne sont pas unanimes quand à l'indication d'irradiation de la paroi. A cet effet, l'étude multicentrique et internationale SUPREMO, (Selective Use of Postoperative RadiothErapy after) évalue l'intérêt d'une radiothérapie de paroi après mastectomie, chez les patientes qui présentent un carcinome canalaire infiltrant de grade III ou un envahissement ganglionnaire axillaire de 1 à 3 ganglions.

Tableau 6 : Conférences de consensus portant sur les indications de radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie

SOR 2001	- N+ axillaire « en particulier » quand plus de 3 ganglions sont atteints - T3 - Embols vasculaires ou lymphatiques étendus - Lésions multifocales (pas grade de recommandation)
INCa 2008	- Taille élevée - Grade histologique élevé - Infiltration de la peau ou paroi thoracique - Présence d'une lymphangite carcinomateuse - Atteinte des berges d'exérèse - Présence d'embols lymphatiques et ou sanguins - Age jeune - Indication d'irradiation ganglionnaire
St-Paul-de-Vence 2009	- pN+ - pN0 et un autre facteur de risque : pT3-4, envahissement lymphatique diffus, marges d'excision <1mm, lésions multifocales - Si âge < 35 ans, en l'absence d'autres facteurs de risque à discuter en RCP (pas de grade de recommandation)
NCCN 2010	- ≥4 ganglions axillaires atteints (catégorie 1) - 1 à 3 N+ axillaire, fortement recommandé - N- et Taille >5cm - N- et Marges positives - N- et Taille ≤5cm et Marges <1mm

N=ganglion axillaire

3. AIRES GANGLIONNAIRES

Une étude du NSABP, menée chez 5 578 patientes, portant sur les facteurs de risque de récidive locale, a montré que la majorité des récidives locales s'effectuait sur la paroi thoracique (59.6% des patientes) suivi du creux SC (22.6%) et du creux axillaire (11.7%). Les récidives mammaires internes ou sous claviculaires étaient retrouvées chez moins de 1% des patientes [43].

a) CREUX SUS CLAVICULAIRE

L'atteinte du creux Sus Claviculaire (SC), sans atteinte du creux axillaire, est rare même s'il est décrit anatomiquement des relais lymphatiques directs de la glande vers le creux SC. Le taux de rechute sus claviculaire varie selon les études de 4% à 23% [149, 150]. La rechute sus claviculaire est considérée comme un facteur de mauvais pronostic car elle reflète une probable dissémination micrométastatique [151].

Chen *et al.* ont étudié les facteurs de risques de récidives ganglionnaires SC, chez 2 658 patientes avec un cancer du sein invasif. Cent treize patientes (4,3%) ont présenté des métastases SC.

En analyse univariée, les facteurs prédictifs de métastases SC étaient : l'âge jeune de la patiente (< 40 ans), la présence d'embols vasculaires et lymphatiques, le statut négatif des RE, le grade histologique élevé de la tumeur, la taille de la tumeur > 3 cm, l'envahissement ganglionnaire axillaire supérieur à 4 ganglions et l'envahissement ganglionnaire axillaire des niveaux II et III de Berg.

En analyse multivariée, 3 facteurs prédictifs de rechute SC étaient significatifs : l'envahissement ganglionnaire axillaire supérieur à 4 ganglions, l'envahissement ganglionnaire axillaire des niveaux II et III de Berg et le grade histologique élevé [149].

Tableau 7 : Conférences de consensus portant sur les indications de radiothérapie du creux sus claviculaire

SOR 2001	**Tumeurs des Quadrants Externes :** -N>3 -N≤ 3 « une tendance se dégage en faveur de l'irradiation du creux SC » (5 experts/8) **Tumeurs des Quadrants Internes ou Tumeurs Centrales :** -N>3 -N≤ 3 « une tendance se dégage en faveur de l'irradiation du creux SC » (6 experts/8) - N-, « une tendance se dégage pour ne pas irradier le creux SC » (6 experts/8) (pas de grade de recommandation)
INCA 2008	N+ axillaire prouvé histologiquement et > 2mm
St-Paul-de-Vence 2009	-pN+ (pas de grade de recommandation)
NCCN 2010	**Après Tumorectomie :** -N+ axillaire ≥4 -1 à 3 N+ axillaire, fortement recommandé (niveau de recommandation, catégorie 2B) **Après Mastectomie :** - N+ axillaire ≥4, - 1 à 3 N+ axillaire, fortement recommandé - N0 et Taille > 5 cm, éventuellement - N0 et Marges positives, éventuellement

N=ganglion axillaire

b) CREUX SOUS CLAVICULAIRE

Le creux Sous claviculaire (Sc) correspond au niveau III de Berg du creux axillaire. Il y a peu de données dans la littérature sur l'envahissement et le taux de rechute au niveau du creux Sc. Dans l'étude du NSABP, les auteurs avaient retrouvé une récidive Sc dans moins de 1% des cas [43].

Tableau 8 : Conférences de consensus portant sur les indications de radiothérapie du creux sous claviculaire

SOR 2001	**Tumeurs des Quadrants Externes :** -N> 3 -N≤ 3 « une tendance se dégage en faveur de l'irradiation du sommet du CA » (5 experts/8) **Tumeurs des Quadrants Internes ou Tumeurs Centrales :** -N>3 -N≤ 3 « une tendance se dégage pour l'irradiation du sommet du CA» -N-, « une tendance se dégage de ne pas irradier le sommet du CA » (6 experts/8)
INCA 2008	N+ axillaire prouvé histologiquement et > 2mm
St-Paul-de-Vence 2009	Pas de recommandation
NCCN 2010	**Après Tumorectomie :** -N+ axillaire ≥4 -1 à 3 N+ axillaire, fortement recommandé (niveau de recommandation, catégorie 2B) **Après Mastectomie** : pas de recommandation

N=ganglion axillaire

c) CREUX AXILLAIRE

Le traitement du creux axillaire est avant tout chirurgical. L'irradiation du creux axillaire est très controversée, en raison de la morbidité dont elle est responsable [152]. Plusieurs études ont rapporté une majoration du taux de lymphœdème en cas de radiothérapie du creux axillaire après Curage Axillaire (CA) ou même en l'absence de CA [153, 154].

Le taux de récidive axillaire, après curage axillaire, dépend principalement de 2 paramètres : le nombre de ganglions prélevés et le nombre de ganglions envahis.

Dans une étude, portant sur les facteurs de risque de récidive après mastectomie (suivie ou non d'une RT), Nielsen et *al.* ont constaté que 43% des récidives locorégionales concernaient le creux axillaire. Dans cette étude, 76% des patientes avaient moins de 10 ganglions prélevés et 15 % moins de 4 ganglions disséqués [155]. Dans les études du NSABP et de l'ECOG, le taux de récidive axillaire était respectivement de 9.3% et 7% chez les patientes N+ avec moins de 5 ganglions prélevés. Ce taux passait à 2.2% et 0.5% lorsque le nombre de ganglions prélevés se situait entre 5 et 10 ganglions [43, 49].

En cas de curage complet, comportant plus de 10 ganglions, le taux de récidive axillaire chez les patientes N+ est faible (<2%). Ce taux atteint 15 à 20% quand l'envahissement ganglionnaire est important : plus de 4 ganglions atteints ou plus de 50% des ganglions prélevés [156, 157].

La rupture capsulaire est facteur de risque, non indépendant, de récidive locale axillaire mais ne permet pas à lui seul de poser l'indication de radiothérapie du creux axillaire [158, 159]. Gruber *et al.* ont retrouvé, en analyse univariée, une augmentation de la récidive axillaire et sus claviculaire en cas de rupture capsulaire (HR=1.38 et 1.96). En analyse multivariée, prenant en compte le nombre de ganglions atteints, la rupture capsulaire n'était plus associée à un risque augmenté de récidive locorégionale [160].

Tableau 9 : Conférences de consensus portant sur les indications de radiothérapie du creux axillaire

SOR 2001	Pas de recommandation sur une indication de RT du creux axillaire en totalité
INCA 2008	Indication à discuter en RCP en tenant compte : - du nombre de ganglions axillaires examinés - du nombre de ganglions axillaires atteints - de la présence éventuelle d'une extension extra ganglionnaire.
St-Paul-de-Vence 2005	Eventuellement chez les patientes : - qui ont eu un CA incomplet : < 5 ganglions et N+ axillaire (grade B) -pour lesquelles l'âge et la comorbidité font craindre un retentissement majeur du CA sur la qualité de vie et chez lesquelles la connaissance du statut ganglionnaire ne modifiera pas le traitement postopératoire (grade B)
NCCN 2010	Pas de recommendation

N=ganglion axillaire

d) CMI

Le rôle de l'irradiation de la CMI est très controversé [161]. Son traitement diverge entre pays Nord-Américains et pays Européens et au sein même de l'Europe [162].

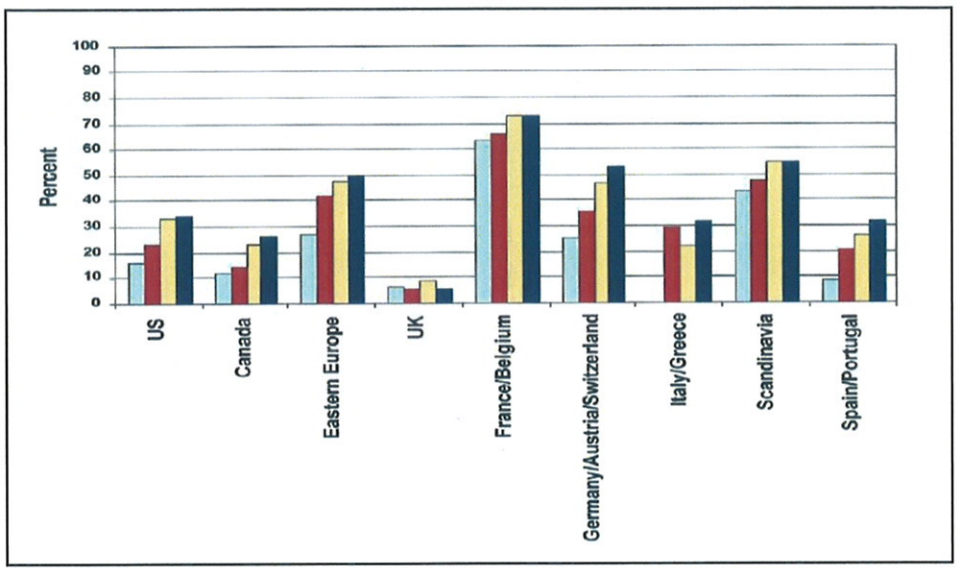


Figure 12 : Histogrammes montrant la pratique, de différents pays, d'irradiation de la CMI, en fonction du nombre de N+ axillaire et de la présence d'une Extension Extra Capsulaire (EEC), chez des patientes traitées par mastectomie. Bleu clair 1 à 3 N+ et pas d'EEC, rouge 1 à 3 N+ et EEC, jaune ≥ 4 N+ et pas d'EEC, bleu foncé ≥ 4 N+ et pas d'EEC [162].

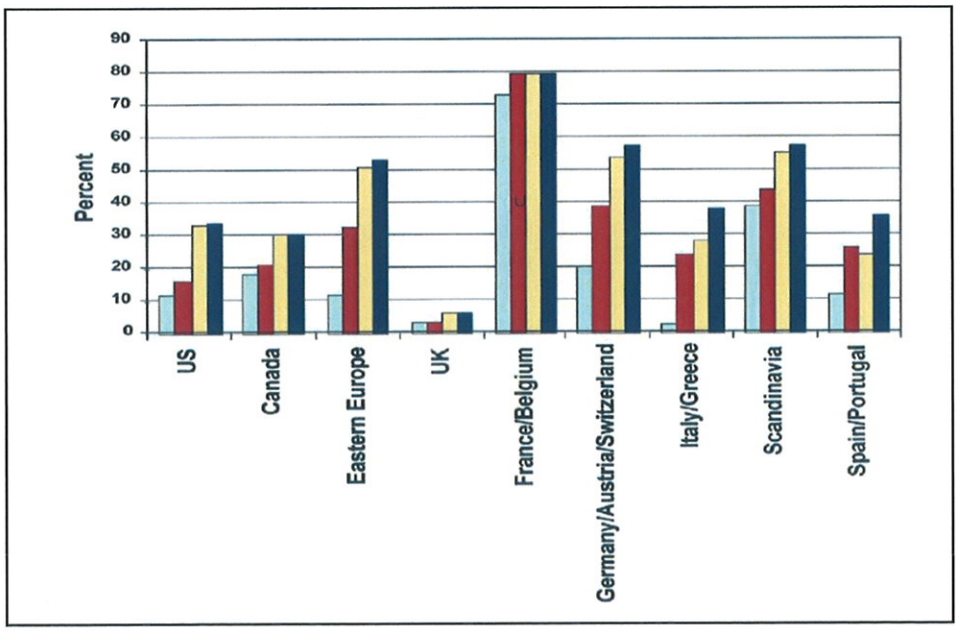


Figure 13 : Histogrammes montrant la pratique, de différents pays, d'irradiation de la CMI, en fonction du nombre de N+ axillaire et de la présence d'une Extension Extra Capsulaire (EEC), chez des patientes traitées par tumorectomie. Bleu clair 1 à 3 N+ et pas d'EEC, rouge 1 à 3 N+ et EEC, jaune ≥ 4 N+ et pas d'EEC, bleu foncé ≥ 4 N+ et pas d'EEC [162].

L'incidence des récidives mammaires internes cliniques est faible (<1%) [43]. Cependant les récidives dans cette région sont dramatiques car difficiles à traiter. Sugg et *al.* ont montré que la SSR à 20 ans passait de 67% en l'absence d'envahissement de la CMI, à 25% dans le cas contraire [163].

Les résultats des études portant sur l'intérêt en terme de survie, de son irradiation sont contradictoires [164]. La toxicité et morbidité cardiaque dont elle est responsable nous oblige en permanence à peser le bénéfice/risque de son traitement.

(1) FACTEURS PREDICTIFS D'ENVAHISSEMENT DE LA CMI

Dans la littérature, l'envahissement de la CMI varie entre 3% et 65% et se situe le plus souvent au niveau des 3 premiers espaces intercostaux [165].

Dans les séries chirurgicales, les facteurs prédictifs d'envahissement de la CMI, sont : le nombre de ganglions axillaires envahis, la localisation de la tumeur dans le sein, la taille de la tumeur et l'âge jeune de la patiente au moment du diagnostic [166].

Les études chirurgicales anciennes montrent, une variation de l'envahissement de la CMI en fonction [167-172] :

- du Quadrant de la tumeur initiale :

  -Si N- axillaires :

  - QE (Quadrant Externes) : 3 – 8%
  - QC ou QI (Quadrant Central ou Interne) : 12 – 14%

  -si N+ axillaires :

  - QE : 19 – 42%
  - QC ou QI : 44 – 65%

- du nombre de N+ axillaire :

  - N- : 5%
  - 1-3 N+ : 17%-25%
  - >4N+ : 40%-52%

- du stade T :

  - T1-T2 : 18%
  - T3 : 28%

Une étude chinoise, datant de 2008, portant sur 1 679 patientes chinoises traitées entre 1956 et 2003 par mastectomie, curage axillaire et mammaire interne a montré, en analyse multivariée, un risque d'atteinte ganglionnaire de la CMI corrélé à l'atteinte ganglionnaire axillaire, la taille de la tumeur, le siège de la tumeur et l'âge de la patiente. Le risque d'envahissement de la CMI était supérieur à 20% si [173]:

- N+ axillaire ≥ 4,
- N+ axillaire et si la tumeur se situait dans les QI,
- N+ axillaire et T2
- T3 et âge de la patiente < 35 ans [173].

Enfin, il semblerait que les régions profondes se draineraient préférentiellement dans la CMI, tandis que les zones superficielles se draineraient principalement dans le creux axillaire [174]. Ceci explique que les injections sous-dermiques péritumorales de radio-colloides ne mettent que très rarement en évidence les ganglions sentinelles mammaire interne à la différence des injections profondes [175]. La technique du ganglion sentinelle aurait pu nous aider à confirmer ou infirmer l'envahissement de la CMI ; cependant en raison de la lourdeur de la technique, elle ne s'est pas développée.

(2) CONTROVERSE SUR LE TRAITEMENT DE LA CMI

Les résultats des études portant sur le bénéfice, en termes de survie, de l'irradiation de la CMI, sont contradictoires.

(a) SERIES EN FAVEUR D'UN TRAITEMENT DE LA CMI

L'étude rétrospective cas-témoin de l'IGR, menées chez 1 195 patientes, traitées sur une période de 20 ans, a montré que l'irradiation de la CMI réduisait de manière significative le risque de métastases à distance, pour les tumeurs des QI et QC avec N+ axillaire, (p=0.002). Pour les patientes avec tumeurs des QE et N+ axillaire, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (RT de la CMI ou pas de RT de la CMI) [176].

Steemer *et al.* dans une étude de phase II, portant sur 100 patientes avec des cancers du sein de stade II-III, N+ axillaire ont montré, avec un suivi médian de 77 mois, une augmentation significative de la SSR chez les patientes qui avaient bénéficié d'une RT de la CMI, (p=0.02) [177].

Plusieurs essais randomisés ayant montré un bénéfice, en termes de survie, d'une irradiation après mastectomie comprenaient une irradiation de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires, dont la CMI [130, 146, 147, 177-179].

(3) SERIES EN DEFAVEUR D'UN TRAITEMENT DE LA CMI

D'un point de vue anatomopathologique, plusieurs études ont montré que les récidives mammaires internes étaient rares < 1 % [153, 180-182].

Une étude chirurgicale comparant mastectomie avec et sans curage de la CMI, portant sur 1453 patientes, n'a pas montré de différence sur la SG et sur la SSR entre les 2 groupes [172].

Une autre série chirurgicale, menée par l'équipe de Milan, qui a réactualisé ses résultats à 30 ans, n'a pas retrouvé de bénéfice en terme de survie d'un curage de la CMI [183].

Plusieurs études rétrospectives n'ont retrouvé aucun bénéfice au traitement par RT ou chirurgie de la CMI, rapportant même un surcroit de morbidité cardiaque en cas d'irradiation de ce volume [164, 184, 185].

Romestaing *et al.* ont présenté, à l'ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) en 2009, les résultats de leur étude de phase III qui a randomisé 1 334 patientes avec des tumeurs N+ axillaire, dans un bras RT de la CMI (5 premiers espaces intercostaux) à la dose de 45 Gy, dans l'autre bras pas de RT de la CMI.
Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative sur la survie à 10 ans entre les 2 bras : 62.57% dans le bras RT de la CMI contre 59.55% dans le bras sans irradiation, (p=0.87). L'analyse en sous-groupe ne permettait pas de mettre en évidence de bénéfice de la RT en fonction de la localisation tumorale dans le sein, de l'atteinte ganglionnaire ou du recours à la CT.
Il n'était pas observé de différence de toxicité cardiaque entre les 2 bras mais 18% des causes de décès restaient inconnues [186].

Tableau 10 : Conférences de consensus portant sur les indications de radiothérapie de la CMI

SOR 2001	**Tumeurs des Quadrants Externes :** - N> 3 **Tumeurs des Quadrants Internes ou Tumeurs Centrales :** - N+
INCA 2008	Pas de recommandation
St-Paul-de-Vence 2009	- pN+ Sans grade de recommandation
NCCN 2010	- « RT de la CMI recommandée en cas d'envahissement clinique ou anatomopathologique de la CMI sinon laissé à la discrétion du radiothérapeute » - Recommandation de catégorie 3 : **Après tumorectomie :** si N+ **Après mastectomie :** - N+ ≥4, - 1 à 3 N+ et qu'une radiothérapie est envisagée - N0 et Taille > 5 cm - N0 et Marges positives

N= ganglion axillaire

Pour clarifier la question de l'intérêt de l'irradiation de la CMI, nous attendons les résultats de l'essai de l'EORTC évaluant le bénéfice sur la survie à 10 ans de l'irradiation de la CMI et du creux SC, en fonction de l'atteinte ganglionnaire et de la localisation tumorale dans le sein, chez les patientes avec des cancers du sein de stade I à III.
Les résultats devraient être publiés en 2011.

B. VOLUMES CIBLES DANS LE CANCER DU SEIN

En radiothérapie, l'ICRU (International Commission on Radiation Units and measurements) a définit 4 volumes :

- le GTV (Gross Tumour Volume) correspond au volume de l'ensemble des lésions tumorales palpables ou visibles avec les moyens actuels d'imagerie

- le CTV (Clinical Target Volume) correspond au volume de la maladie cancéreuse macroscopique et microscopique

- l'ITV (Internal Target Volume) correspond au CTV auquel on a ajouté une marge interne qui prend en compte les mouvements physiologiques des organes. En irradiation mammaire, les variations du CTV résultent principalement des mouvements respiratoires.

- le PTV (Planning Target Volume) correspond au volume le plus large et prend en compte l'ensemble des incertitudes de position du CTV.

En pathologie mammaire, la position des volumes cibles peut varier suite à des erreurs de positionnement et/ou aux mouvements internes, respiratoires et cardiaques.

Concernant les erreurs de positionnement, il est habituel de distinguer l'erreur « systématique », de l'erreur « aléatoire ». La première, estimée en moyenne à 3.8 mm, correspond à l'erreur moyenne de préparation et de mise en place du traitement. La seconde, estimée en moyenne à 3.2 mm, correspond à l'écart type des erreurs de mise en place de chaque champ pour un patient donné.

La respiration est responsable de mouvements dans l'axe antéropostérieur, allant de 0.8 mm à 10 mm en moyenne. L'impact des mouvements cardiaques sur la variation des CTV n'a pas été étudié [187, 188].

Toutes ces incertitudes imposent la mise en place d'une marge autour du CTV de 10 à 15 mm, définissant le PTV.

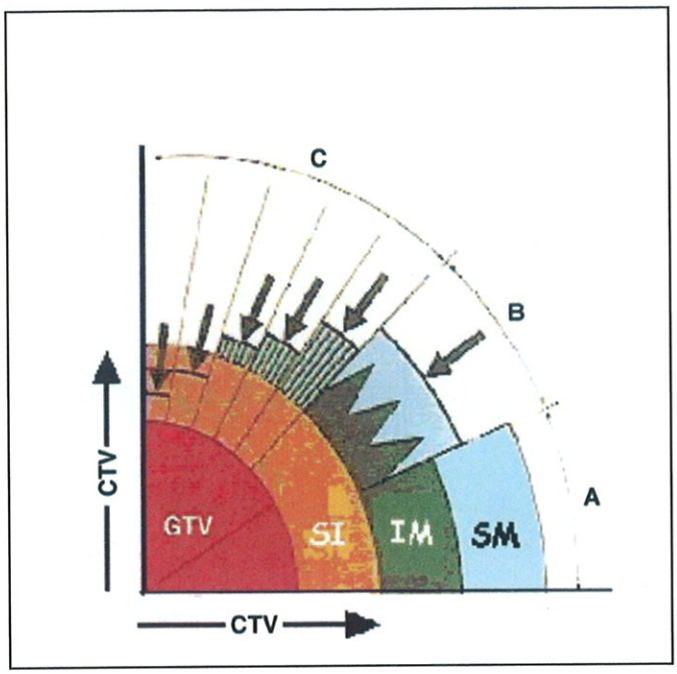


Figure 14 : Représentation schématique des relations entre les différents volumes et de la combinaison des marges d'après l'ICRU. GTV : volume tumoral macroscopique ; CTV : volume–cible anatomoclinique ; SI : marge correspondant à un envahissement microscopique prouvé ou suspecté (Subclinical Invasion) ; IM : marge interne ; SM : marge liée aux incertitudes de mise en place et à l'appareillage. La limite externe correspond au volume–cible prévisionnel (PTV).

En Radiothérapie Conformationnelle 3D (RC3D), technique d'irradiation basée sur la réalisation d'un scanner dosimétrique, les volumes à irradier et à éviter sont délinéés sur le scanner. La balistique de traitement et les champs d'irradiation sont ensuite adaptés à ces volumes.

Dans ce chapitre, nous décrirons les limites, sur scanner dosimétrique, des CTV glande mammaire, paroi thoracique, lit tumoral, chaîne mammaire interne, creux sus claviculaire et des 3 étages de BERG du creux Axillaire.

1. GLANDE MAMMAIRE

Le CTV glande mammaire représente le volume principal à irradier après traitement conservateur. Il concerne l'ensemble de la glande mammaire (y compris ses prolongements axillaires et sous claviculaires), mais également la peau et l'aponévrose du muscle pectoral [31, 143, 189].
Avant réalisation du scanner, les contours cliniques du sein, repérés à la palpation, peuvent être matérialisés par des fils radio-opaques.

Sur scanner de dosimétrie les limites du CTV glande mammaire sont :

-limite supérieure : clinique et radiologique sans oublier le prolongement axillaire de la glande mammaire,
-limite inférieure : sillon sous mammaire
-limite postérieur : face antérieure du muscle pectoral
-limite latérale : racine externe du sein clinique et radiologique
-limite médiale : clinique et radiologique.

2. LIT TUMORAL

Suite aux travaux de Holland *et al.* et Faverly et *al.*, le CTV lit tumoral se définit comme la cavité de tumorectomie élargie d'une marge d'au moins 2 cm [124]. Cette cavité est souvent plus petite que la tumeur excisée et remplie de sérosités et de tissu fibreux. L'absence de clips, au niveau du lit tumoral, rend ce volume difficile à délinéer, d'autant qu'avec les techniques de chirurgie actuelles la cicatrice se situe souvent à distance de la tumeur initiale [190]. En l'absence de clips, il faudra s'aider de l'examen clinique initial et de la mammographie de diagnostic.

3. PAROI THORACIQUE

Le volume Paroi thoracique comprend les muscles pectoraux jusqu'aux côtes et la peau. L'ensemble de la cicatrice doit également être traitée [189] . Pour les limites supérieure et inférieure, on s'aidera des limites du sein controlatéral.

4. AIRES GANGLIONNAIRES

Les CTV des aires ganglionnaires locorégionales sont décrits comme définis par le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), **www.rtog.org** .

Tableau 11 : Définition des limites des CTV Sus Claviculaire et Axillaires selon le RTOG

	SC	**AXILLAIRE I**	**AXILLAIRE II**	**AXILLAIRE III**
LIMITE SUPERIEURE	Limite inférieure du Cartilage Cricoïde	lorsque les Vaisseaux Axillaires traversent latéralement le muscle Petit Pectoral	lorsque les Vaisseaux Axillaires traversent médialement le muscle Petit Pectoral	Insertion du muscle Petit Pectoral au niveau du Processus Coracoïde
LIMITE INFERIEURE	Bifurcation veineuse Brachio Céphalique/Partie caudale de la tête de la Clavicule	lorsque le muscle Grand Pectoral s'insère sur les côtes	lorsque les Vaisseaux Axillaires traversent latéralement le muscle Petit Pectoral	lorsque les Vaisseaux Axillaires traversent médialement le muscle Petit Pectoral
LIMITE ANTERIEURE	Muscle Sterno Cleido Mastoidien	Face ant du muscle Grand Pectoral et Grand Dorsal	Face antérieure du muscle Petit Pectoral	Face postérieure du muscle Grand Pectoral
LIMITE POSTERIEURE	Face Antérieure du muscle Scalène	Face antérieure du muscle Sous Scapulaire	Côtes et Muscles Intercostaux	Côtes et Muscles Intercostaux
LIMITE LATERALE	**-Craniale :** bord latéral du SCM **-Caudale :** jonction 1ère côte/clavicule	Bord médial du muscle Grand Dorsal	Bord Latéral du muscle Petit Pectoral	Bord Médial du muscle Petit Pectoral
LIMITE MEDIALE	Thyroide/Trachée	Bord latéral du muscle Petit Pectoral	Bord Médial du muscle Petit Pectoral	Paroi Thoracique

Le CTV CMI s'obtient en contourant les vaisseaux mammaires internes du bord inférieur de la 1ère côte jusqu'au bord supérieur de la 4ème ou 5ème côte. En effet, des séries chirurgicales ont montré que les 1ers et 2ème espaces intercostaux étaient le plus souvent atteints, suivis des 3ème et 4ème espaces [174]. La localisation des vaisseaux mammaires internes est très différente d'une patiente à l'autre : la profondeur des vaisseaux mammaires peut varier de 1 à 6 cm, et leur localisation par rapport à la ligne médiane de 1.7 cm à 3.7 cm, d'où l'importance de préciser ce volume à l'aide d'un scanner de dosimétrique [191-193].

C. TECHNIQUE

1. DOSE ET FRACTIONNEMENT

a) GLANDE MAMMAIRE ET PAROI THORACIQUE

(1) FRACTIONNEMENT CLASSIQUE

Le schéma le plus utilisé pour irradier la glande mammaire et la paroi thoracique est le schéma en fractionnement classique de 50 Gy, en 25 séances, 2 Gy/fraction et 33 jours.

(2) SCHEMA HYPOFRACTIONNE

Des schémas hypofractionnés se sont développés dans le but de réduire le nombre de séances. Ces schémas sont utiles aux patientes âgées, à mobilité réduite ou géographiquement éloignées du lieu de traitement [30].

Whelan *et al.* ont comparé, chez 1 234 patientes traitées par chirurgie conservatrice (CC) pour des tumeurs T1-T2 N0 M0, 2 schémas d'irradiation : le schéma classique de 50 Gy en 25 séances et 33 jours à un schéma hypofractionné de 42.5 Gy en 16 fractions et 22 jours. L'irradiation concernait le sein seul sans boost. Le taux récidive à 5 ans était égal à 2.8% dans le bras court et à 3.2% dans le bras long, avec p=0.37 non significatif. L'actualisation de cet essai (présenté à l'ASTRO 2008), avec un recul de 12 ans, a confirmé les premiers résultats, avec un résultat cosmétique bon à excellent dans le bras hypofractionné [194].

L'étude START A a randomisé 2 236 patientes, traitées par chirurgie conservatrice ou mastectomie pour des tumeurs T1-3 N0-1 M0 dans 3 bras d'irradiation : un bras schéma classique de 50 Gy en 25 séances, 2 Gy/f et 2 bras schémas hypofractionnés, 41.6 Gy en 13 fractions de 3.2 Gy/f et 39 Gy en 13 fractions de 3 Gy/f. Une irradiation des aires ganglionnaires SC, du creux axillaire et du lit tumoral étaient possibles et laissée au choix du médecin. Les taux de récidives locales à 5 ans étaient respectivement de 3.6%, 3.2% et 5.2%, sans différence significative. Le résultat cosmétique était similaire entre le schéma 41.6 Gy en 13 fractions et 50 Gy en 25 fractions. Contrôlé sur photos, le résultat esthétique était meilleur dans le bras 39 Gy en 13 fractions avec moins de fibrose [195].

L'étude START B a inclut 2 215 patientes, traitées par chirurgie conservatrice ou mastectomie pour des tumeurs T3 N0-1 M0), et a comparé le schéma d'irradiation classique 50 Gy en 25 séances, 2 Gy/f, à un schéma hypofractionné de 40 Gy en 13 fractions de 2.67 Gy/f. Une irradiation des aires ganglionnaires SC, du creux axillaire et du lit tumoral étaient possibles et laissée au choix du médecin. Les taux de récidives locales à 6 ans étaient respectivement de 2.2% et 3.3%, sans différence significative. Contrôlé sur photos, le résultat esthétique était meilleur dans le bras 40 Gy en 13 fractions avec moins d'effets secondaires tardifs [196].

En France, un schéma hypofractionné monohebdomadaire, d'une séance de 6.5 Gy pendant 5 semaines a été utilisé chez 151 patientes fragiles, traitées par chirurgie conservatrice ou mastectomies, pour des tumeurs stade I-III. La réalisation d'un boost, par une séance supplémentaire de 6.5 Gy, était possible. Une irradiation des aires ganglionnaires CMI et SC pouvait être réalisée à raison d'une séance hebdomadaire de 5.5 Gy pendant 5 semaines. A 5 ans et 10 ans la SSR était respectivement de 80% et 71.5% et la SG de 71.6% et 46.5% [197].

b) LIT TUMORAL

Deux études ont montré l'intérêt, sur la SSR, de l'adjonction d'un boost de 10 à 16 Gy. Avec un bénéfice retrouvé, quelque soit l'âge de la patiente, dans l'étude de l'EORTC (cf chapitre Indications de la Glande Mammaire) [141, 142]. Le lit tumoral peut être traité par curiethérapie ou par radiothérapie externe à l'aide d'un ou plusieurs faisceaux de photons et/ou électrons.

c) AIRES GANGLIONNAIRES

Les doses à délivrer au niveau des aires ganglionnaires varient, dans la littérature, de 45 à 50 Gy en fraction de 1.8 Gy/f à 2 Gy/f [130]. Le choix de la dose se fera en fonction de la toxicité aux organes à risques : cœur en ce qui concerne la CMI, plexus brachial et poumon pour les creux SC, Sc et axillaire.

2. SYSTEME DE CONTENTION

Les erreurs de positionnement comprennent 2 types d'erreurs : l'erreur « systématique » et l'erreur « aléatoire ».
La première correspond à l'erreur moyenne de préparation et de mise en place, qui se répète sur toute la durée du traitement pour un patient donné.
La seconde correspond à l'écart type des erreurs de mise en place de chaque champ, pour un patient donné. Les valeurs moyennes des erreurs de positionnement dans la littérature sont de 3.8 mm pour les erreurs systématiques et 3.2 mm pour les erreurs aléatoires [198].

Les incertitudes de positionnement dépendent en partie du système de contention utilisé.
En pathologie mammaire, l'immobilisation de la patiente repose sur un système de contention par plan incliné, dont l'angle est adapté au confort de la patiente et appui bras (un seul bras ou les 2 peuvent être relevés). Des systèmes de contention plus complexes ne sont indispensables, ce qu'ont montré Creutzberg *et al.* dans une étude comparant la contention standard par plan incliné et appui bras, à une contention par coque moulée, plan incliné et appui bras [199].

3. DEFINITION DU OU DES ISOCENTRES ET CENTRAGE DE LA PATIENTE

Avant l'acquisition du scanner de dosimétrie, il convient de définir le ou les isocentres qui serviront à réaliser la dosimétrie. Il existe 2 stratégies, la 1ère repose sur la création d'un seul isocentre, commun à tous les champs de traitement, l'autre consiste à créer un isocentre spécifique à chaque champ.

La technique mono-isocentrique permet de s'affranchir des problèmes de surdosage au niveau des jonctions de champs, secondaires aux phénomènes de divergence des faisceaux [200]. Lorsque qu'un champ est en cours d'irradiation, les mâchoires de l'accélérateur se ferment sur les autres champs.

Le mono-isocentre est défini par le médecin en consultation. Il est placé à la peau à DSP=100 (Distance Source Peau), à 3 cm de la ligne médiane, sur la jonction entre les faisceaux tangentiels et le faisceau SC.

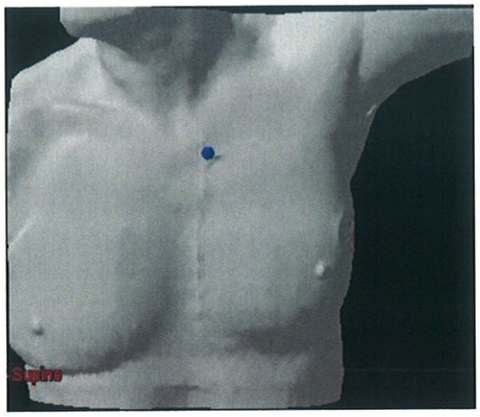


Figure 15 : Position du mono-isocentre de traitement (en bleu)

On définit ensuite 3 autres points d'alignement :

- un 2ème point antérieur, dans l'alignement du mono-isocentre au niveau de la limite inférieure du CTV sein ou paroi

-2 autres points latéraux, alignés aux points antérieurs à une hauteur table, correspondant à la limite latérale du CTV sein ou paroi.

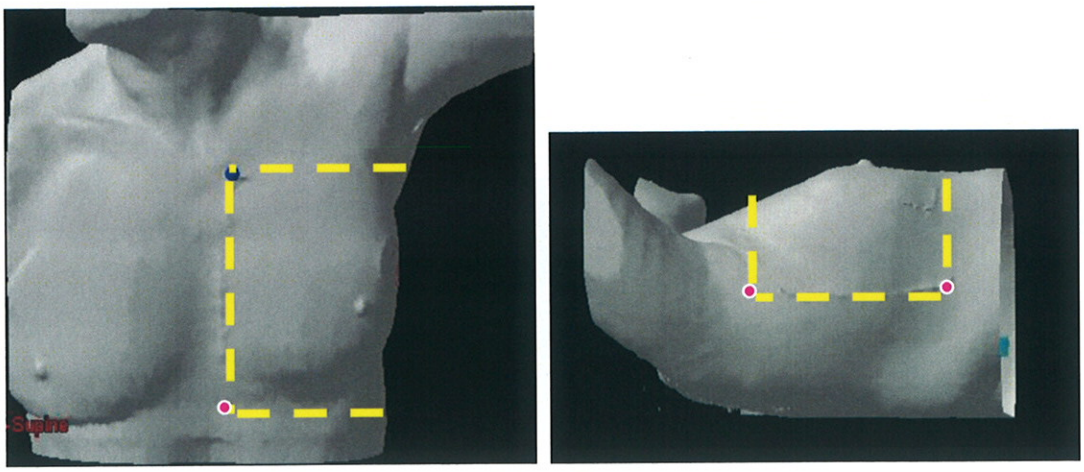


Figure 16 : Position des 3 autres points (en rose)

Ces 4 points seront tatoués ou repérés à la fuschine, et serviront à la dosimétrie et au repositionnement de la patiente à chaque séance.

En technique poly-isocentrique, le médecin définit un isocentre pour chaque champ de traitement qui seront également tatoués ou repérés à la fuschine, et serviront à la dosimétrie et au repositionnement de la patiente à chaque séance.

4. ACQUISITION DU SCANNER DE DOSIMETRIE

Le scanner est réalisé en position de traitement et acquis en coupes jointives de 2 à 3 mm, de l'os hyoïde jusqu'à la limite inférieure des 2 poumons.

Avant sa réalisation des repères radio-opaques peuvent être placées sur la patiente (repère de la cicatrice, contour de la glande mammaire...).

Au décours du scanner, le ou les isocentres, ainsi que les points de repositionnement, sont tatoués ou repérés à la fuchsine.

Les coupes scanner sont ensuite transférées par réseau vers le logiciel de dosimétrie du centre.

1. DOSIMETRIE PAR SIMULATION VIRTUELLE

a) MISE EN PLACE DES FAISCEAUX

(1) CREUX SUS CLAVICULAIRE

Le faisceau Sus Claviculaire (SC) est antérieur et peut-être angulé de quelques degrés pour éviter la moelle.

Il est placé selon des repères osseux ou adapté au volume SC délinéé (si ce dernier a été délinéé).

La thyroïde, la trachée et la tête humérale seront cachés à l'aide d'un cache personnalisé ou du collimateur multi-lames.

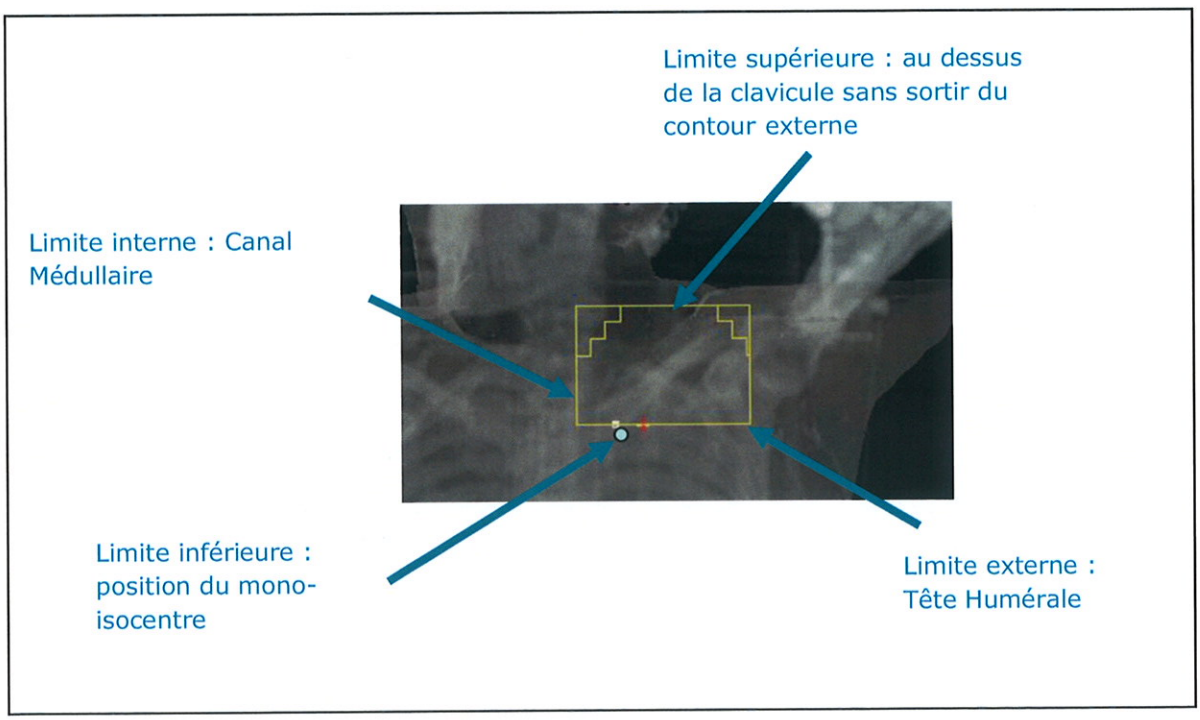


Figure 17 : Limites et mise en place du faisceau sus claviculaire

(2) CREUX AXILLAIRE

Le creux axillaire est traité à l'aide du faisceau SC qui est élargi latéralement. En fonction de la distribution de la dose et de l'anatomie de la patiente on peut avoir recours à un faisceau postérieur afin d'uniformiser la dose.

(3) CMI

La CMI se traite classiquement à l'aide de 2 faisceaux antérieurs : un faisceau en électrons et un faisceau en photons (plan de traitement en 5 champs). Ce mixage de photons et d'électrons permet une couverture homogène de ce volume.

Le 1er faisceau placé est le faisceau CMI photons, il est placé selon des repères osseux ou adapté au volume CMI délinéé (si ce dernier a été délinéé). La position anatomique de la CMI, proche du cœur et dans l'alignement de la moelle, nécessite une angulation de quelques degrés pour éviter ces structures.

Le faisceau CMI électrons présente les mêmes caractéristiques de dimension et d'angulation que le faisceau CMI photons. Il est ensuite réduit de 5 mm au niveau de la limite supérieure pour éviter une zone de surdosage.

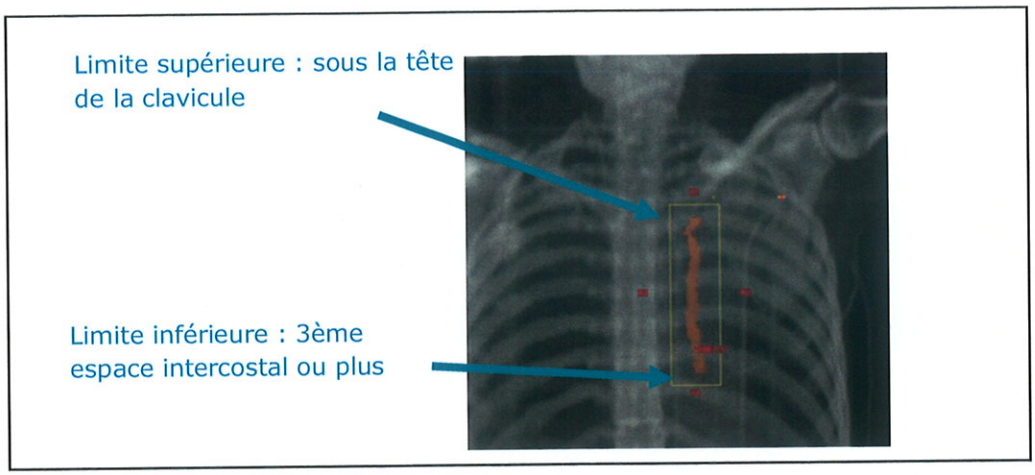


Figure 18 : Mise en place du faisceau CMI photons

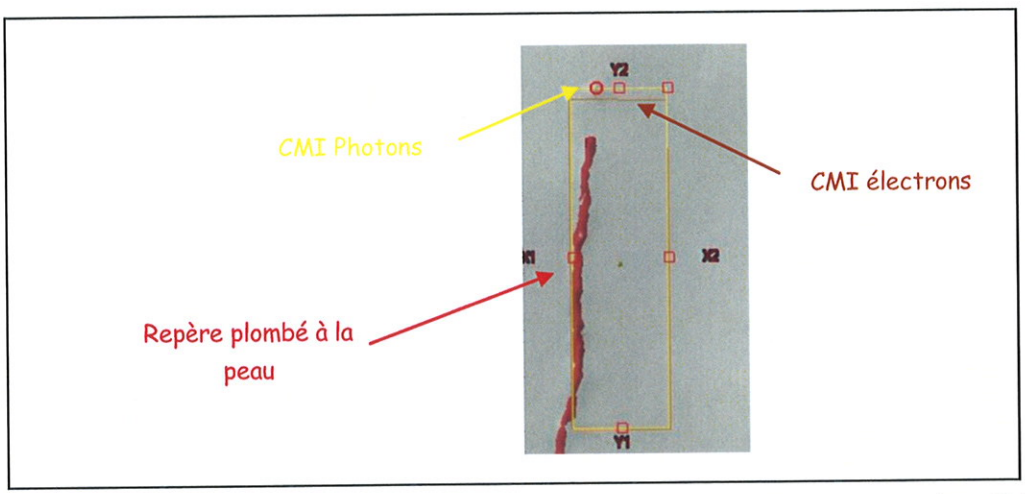


Figure 19 : Visualisation à la peau du faisceau CMI photons (faisceau en jaune) et CMI électrons (faisceau en marron)

Cette technique, utilisant 2 faisceaux antérieurs, est responsable au niveau de la jonction entre les faisceaux de la CMI et les faisceaux tangentiels d'une zone de sous-dosage triangulaire appelée « triangle froid » [201].

Figure 20 : Visualisation, sur coupe scanner axiale, du « triangle froid », au niveau de la jonction CMI et tangentiels. Les lignes de différentes couleurs correspondent aux différents pourcentages de dose reçue.

Pour pallier à ce « triangle froid », Woudstra *et al.* et Van der Werf *et al.* ont décrit une technique utilisant un faisceau oblique parallèle au TGI (TanGentiel Interne). Cette technique était responsable d'une majoration de la toxicité aux OAR (Organes A Risque), tels que le poumon et le cœur, et donc rarement réalisable [202].

Une des solutions pour pallier à ce « triangle froid », si la conformation de la patiente le permet, est d'inclure la CMI dans les faisceaux tangentiels (plan de traitement en 3 champs) [203]. Ceci est possible lorsque le thorax de la patiente n'est pas trop convexe car dans le cas contraire un volume important de sein controlatéral et/ou de poumon se trouve irradié.

(4) SEIN ET PAROI

La paroi ou le sein se traitent à l'aide de 2 faisceaux tangentiels : le faisceau tangentiel interne, TGI et le faisceau tangentiel externe, TGE.

L'utilisation de faisceaux tangents à la paroi permet de restreindre le volume de cœur et de poumon irradié.

Le TGI est le premier, des 2 faisceaux tangents à être placé. Ses dimensions sont adaptées au PTV paroi ou glande mammaire.
En technique mono-isocentrique, la limite supérieure est placée au niveau du mono-isocentre. En technique poly-isocentrique, un espace de quelques mm est laissé entre le faisceau SC et les faisceaux tangentiels, pour éviter une zone de surdosage. La fuite, dans les 2 cas, est de 1.5 à 2 cm au-delà du mamelon.

Lorsqu'un plan à 5 champs est choisi, la limite interne est en chevauchement avec la CMI de 3 à 5 mm, pour limiter le « triangle froid ».

L'angle du bras est définit par un plan passant par la limite interne et externe de la glande mammaire[204].

Le TGE (TanGentiel Externe) est ensuite placé avec une angulation opposée au TGI.

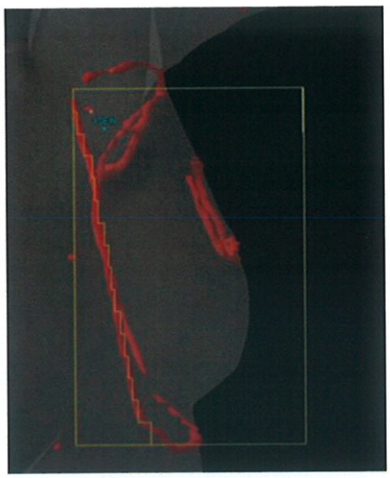


Figure 21 : Visualisation à la peau des limites du TGI (en rouge repères en plomb)

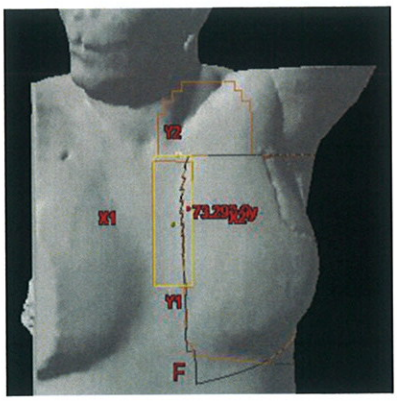


Figure 22 : Visualisation à la peau du chevauchement de la CMI par rapport au TGI

Lorsqu'un plan à 3 champs (CMI incluse dans les tangentiels) est choisi, la limite interne du champ est placée en ligne médiane et le collimateur multi-lames est adapté à la forme de la CMI pour éviter l'irradiation du sein controlatéral.

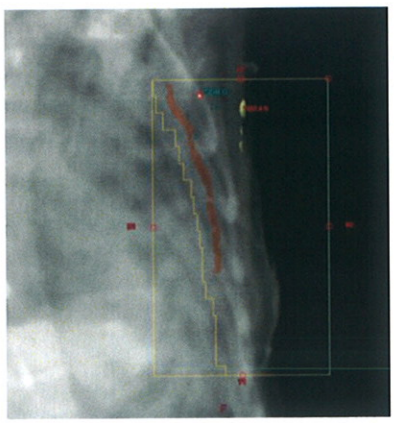


Figure 23 : Visualisation du TGI avec inclusion de la CMI

(5) LIT TUMORAL

En fonction de sa localisation et des contraintes dosimétriques, le lit tumoral peut être traité par curiethérapie, ou radiothérapie externe à l'aide d'un ou plusieurs faisceaux de photons et/ou d'électrons.

2. CHOIX DES ENERGIES ET CALCUL DOSIMETRIQUE

La première étape consiste à placer les points de prescription de chaque faisceau.
Ces points doivent être placés dans le volume à traiter, à au moins 2 cm des bords du collimateur multi-lames et 1.5 cm du poumon.
Sur le point de prescription, la dose est de 100%.

Le choix des énergies de traitement se fait ensuite en fonction de la profondeur ou de l'épaisseur des structures à irradier.

Le creux SC se traite habituellement avec des Rayons X (RX) de 6 à 8 MV. Cette énergie sera mixée à des électrons ou des photons d'énergie plus élevée, en fonction de la profondeur de ce volume.

La CMI se traite à l'aide d'un mixage de photons et d'électrons ; en général réparti en 2/3, 1/3. L'énergie des électrons varie classiquement de 9 à 16 Mev et celle des photons de 4 à 8 MV, en fonction de la profondeur de la CMI.

Le sein et la paroi se traitent à l'aide de photons dont l'énergie varie de 6 MV à 25 MV en fonction de l'épaisseur à traverser.

Le lit tumoral peut se traiter par curiethérapie ou radiothérapie externe à l'aide de photons et/ou d'électrons, dont l'énergie varie en fonction de sa localisation et de sa profondeur.

Après la mise en place des points de prescription et le choix des énergies, les calculs pourront être effectués par le logiciel inclus dans le TPS (Treatment Planning System).

3. OPTIMISATION

Du fait des épaisseurs différentes de sein et paroi à traverser, la distribution de la dose dans le sein ou la paroi n'est pas uniforme, avec souvent des zones de surdosage. Les critères ICRU stipulent que la dose maximale au sein d'un organe ne doit pas dépasser 107% de la dose prescrite. La phase d'optimisation est une phase d'homogénéisation de la dose et d'élimination des zones de surdosage.

Il existe 3 outils en RC3D afin d'optimiser la dosimétrie : les filtres, les compensateurs électroniques et la modulation d'intensité simplifiée dite technique des champs dans le champ.

Les filtres peuvent être statiques ou dynamiques.
La filtration statique est obtenue par interposition d'un dièdre, appelé également filtre en coin, entre la source et la peau. Son but est de déformer les isodoses de base, en leur donnant une direction oblique par rapport à l'axe du faisceau.
La filtration dynamique est obtenue par le mouvement d'une des mâchoires du collimateur mulit-lames.

Les compensateurs électroniques utilisent un logiciel capable de moduler la fluence (quantité de photons par surface) en fonction des épaisseurs à traverser.

La modulation d'intensité simplifiée, dite technique des champs dans le champ, utilise des sous-faisceaux de quelques UM (Unité Moniteur : unité arbitraire d'affichage de la grandeur mesurée par les chambres d'ionisation d'un accélérateur linéaire) qui sont placés au sein du faisceau principal.

En pratique, on visualise en 3D l'isodose 107% que l'on masque à l'aide du MLC (Multi-Leafs Collimator) sur le TGI ou le TGE, selon la forme du surdosage. On crée ensuite d'autres sous-champs jusqu'à éliminer la totalité surdosage.

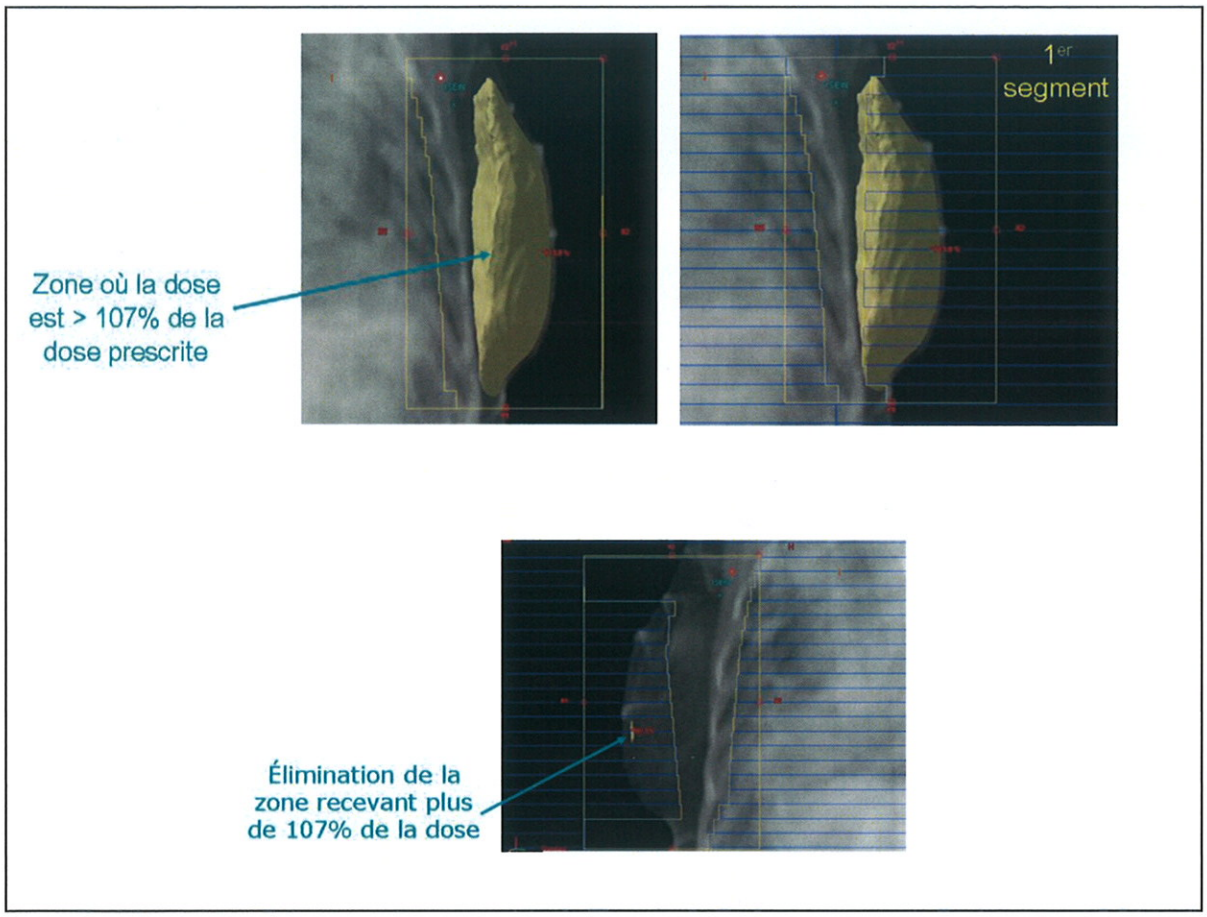


Figure 24 : Visualisation de l'élimination de l'isodose 107% par la technique des champs dans le champ

4. VALIDATION DE LA DOSIMETRIE

La validation de la dosimétrie se fait par lecture des HDV (Histogrammes Dose Volume) qui sont des courbes représentant le volume relatif d'un organe par rapport à la dose en Gy.

Elle repose sur le respect des contraintes ICRU qui stipulent que la dose reçue par les volumes cibles doit être comprise entre 107% et 95% de la dose prescrite.

Pour les OAR, la SFRO (Société Française de Radiothérapie Oncologique) a édité, en 2007, un guide des procédures de radiothérapie externe avec les contraintes de doses à respecter [205]. Ce guide est téléchargeable sur le site de la SFRO, **www.sfro.org.**

Dans le traitement des cancers du sein, la SFRO définit des contraintes de dose aux OAR suivants :

- Poumon Homolatéral : V20≤15% et V30≤10%
- Cœur : dose maximale de 35 Gy dans tout le cœur, (limiter le volume recevant 40 Gy)
- Foie : OAR en cas d'irradiation latéralisée à droite, V30≤ 50%
- Moelle épinière : dose maximale de 45 Gy en fractionnement classique
- Œsophage : dose maximale de 40 Gy sur une longueur de 40 cm
- Plexus Brachial : dose maximale 55 Gy
- Larynx : dose maximale de 20 Gy dans toute partie du volume notamment glottique
- Thyroïde : sera protégée en cas d'irradiation SC

Pour les OAR, on peut également s'aider des NTCP (Normal Tissue Complication Probability), qui sont des modèles mathématiques permettant de calculer une probabilité de risque de complication d'un tissu sain.

5. CONTROLES DE LA POSITION DES ORGANES AU COURS DE TRAITEMENT

Nous avons vus que la position des CTV et OAR pouvait varier en raison des « erreurs » de positionnement et des mouvements internes, respiratoires et cardiaques.

Les « erreurs » de repositionnement peuvent être réduites par des systèmes de contrôle de position.

Les « erreurs » liées aux mouvements internes peuvent être maitrisées par des systèmes de synchronisation de la radiothérapie à la respiration et aux battements cardiaques.

a) CONTROLE DE LA POSITION DE TRAITEMENT

La précision du repositionnement du patient, entre les séances de traitement, s'effectue à l'aide de la réalisation d'une image portale qui sera comparée à une image numérique de référence, appelée DRR (Digital Reconstructed Radiograph).

L'image portale est une image KV (KiloVolt) ou MV(MegaVolt) réalisée par l'accélérateur linéaire. Une imagerie est réalisée pour chaque faisceau de traitement et comparée à l'image de référence DRR. En pathologie mammaire, une vérification hebdomadaire des faisceaux de traitement semble suffisante [206]. Si une différence de position est observée entre l'image portale et l'image DRR, l'image portale est répétée quotidiennement. Si la différence persiste, la position du faisceau est modifiée, afin de correspondre à l'image DRR.

b) CONTROLE DES MOUVEMENTS INTERNES

La respiration est responsable de mouvements dans l'axe antéropostérieur allant de 0.8 mm à 10 mm [187, 188]. Le risque est de sous doser les CTV, en ratant la cible. Afin de limiter ce risque, 2 solutions sont possibles.

La 1ère solution consiste à mesurer l'ampliance thoracique de la patiente, au cours de la respiration, et d'inclure cette valeur dans les marges du PTV. Elle a pour inconvénient d'augmenter le volume de tissu sain irradié.

La 2ème solution consiste à synchroniser l'irradiation aux mouvements respiratoires. Elle a le double avantage de mieux cibler le CTV, ce qui permet de réduire les marges du PTV et le volume de tissu sain irradié. C'est sur ce principe que repose la Radiothérapie Asservie à la Respiration (RAR), que nous développerons dans un chapitre ultérieur.

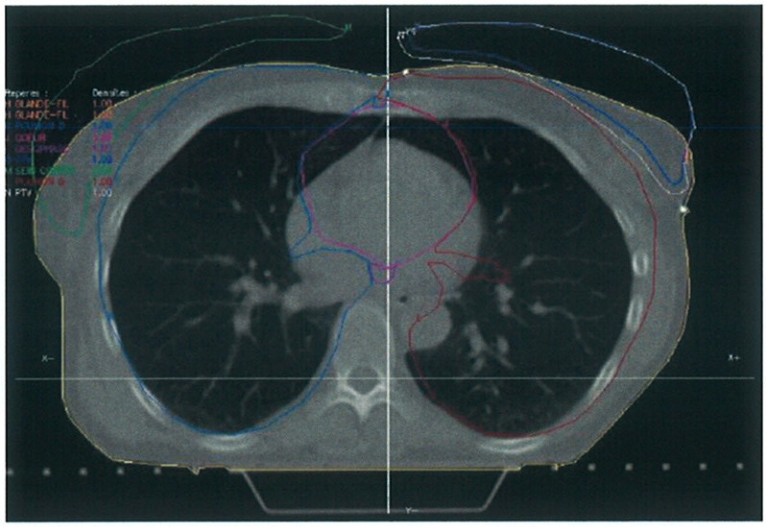


Figure 25 : Coupe scanographique axiale d'un sein en respiration libre avec report des contours en inspiration profonde bloquée [188]

La synchronisation de la radiothérapie aux battements cardiaques est possible mais nécessite une logistique importante [207]. Cette technique n'est pas réalisée en routine en France.

D. TOXICITE LIEE A LA RADIOTHERAPIE

1. LYMPHOEDEME DU BRAS

Le lymphœdème du bras est une complication connue du Curage Axillaire (CA) ; son taux varie de 5% en cas de biopsie ganglionnaire à 37% en cas de curage étendu [72, 208]. Ce taux augmente en cas de radiothérapie axillaire effectuée seule ou après CA [129, 156, 209, 210]. Les mesures préventives, avant traitement, afin d'éviter cette complication sont mal connues et les moyens thérapeutiques basés sur le drainage lymphatique s'avèrent parfois inefficaces.

2. TOXICITE CUTANE

Un grand nombre de symptômes cutanés tardifs peuvent survenir après radiothérapie du sein ou de la paroi. Les symptômes les plus fréquemment rapportés par les patientes sont : une dysmorphie du sein, des douleurs musculaires, des douleurs en regard de la tumorectomie et une sensation de gêne au niveau du sein [211].

Des facteurs intrinsèques tels que le diabète, les maladies du collagène ou les maladies vasculaires peuvent majorer la toxicité cutanée de la radiothérapie [212].
Parmi les facteurs liés à la technique d'irradiation, la dose par fraction augmente de façon significative les séquelles cutanées à type de fibrose [213].
Il existe peu de traitement de ces séquelles cutanées tardives. L'oxygénothérapie hyperbare aurait montré une efficacité sur les symptômes tels que la douleur, l'œdème et l'érythème [214].

3. PLEXITE BRACHIALE

Une plexite radique se manifeste par des symptômes neurologiques à type de troubles sensitivo-moteur du bras et de l'avant bras, associés à des manifestations douloureuses.
Il s'agit d'une complication possible de l'irradiation ganglionnaire axillaire et sus claviculaire.
Dans une revue portant sur 1 624 patientes, Pierce *et al.* ont retrouvé des séquelles du plexus brachial chez 1.8% des patientes. Dans cette étude, l'incidence des plexites radiques était significativement supérieure chez les patientes dont la dose au creux axillaire dépassait 50 Gy (en fractionnement classique de 2 Gy/f) et lorsque les patientes recevaient une chimiothérapie en concomitant à la radiothérapie, ($p<0.0001$) [215].
En France, il est recommandé de ne pas dépasser 55 Gy au niveau du plexus brachial [205].

Il est souvent difficile de faire la distinction entre une plexite radique et une récidive métastatique. La plexite radique est donc un diagnostic d'élimination, après avoir exploré le creux axillaire et SC, à la recherche d'une récidive.
Le traitement de cette complication est purement symptomatique et repose sur la stimulation nerveuse électrique transdermique, la neurolyse, l'usage de tricycliques, anticonvulsivants et anti-inflammatoires [216].

4. CANCERS DU SEIN CONTROLATERAL RADIO-INDUITS

En radiothérapie, la délivrance de faibles doses sur un tissu sain peut être responsable de la survenue de cancers secondaires. La méta-analyse de l'EBCTCG a constaté une élévation significative de l'incidence des cancers du sein controlatéraux, chez les patientes qui avaient bénéficié d'une radiothérapie, comparées à celles qui n'en avaient pas eu, ($2p=0.002$) [130].

Cependant, ces constatations étaient tirées d'études anciennes, utilisant des techniques d'irradiation bien plus toxiques que les techniques actuelles.

Dans une récente étude portant sur 3 083 patientes, Nielsen et *al.* n'ont pas rapporté d'excès de risque de cancer du sein controlatéral chez les patientes traitées par radiothérapie au niveau de la paroi [155].

5. AUTRES CANCERS RADIO-INDUITS

La méta-analyse de l'EBCTCG a montré une augmentation significative de l'incidence des leucémies, sarcomes, cancers du poumon et de l'œsophage, chez les patientes traitées par radiothérapie, comparées à celles qui n'en avaient pas eu, (2p=0.0004).

Kirova *et al.* ont étudié, le risque de seconds cancers induits par la radiothérapie, chez 16 705 patientes traitées pour un cancer du sein, dont 13 472 par RT. Les auteurs ont retrouvé une augmentation significative des taux de sarcomes et cancers du poumon dans le groupe des patientes traitées par RT, (p=0,02). Le traitement par radiothérapie n'augmentait pas le risque d'autres cancers tels que la thyroïde, les mélanomes malins, ou les cancers du sein controlatéral [217].

6. TOXICITE PULMONAIRE

La pneumopathie radique est une complication grave, mais rare de l'irradiation des cancers du sein : 1 à 5% des cas [218-220]. Son risque est corrélé au volume pulmonaire irradié, augmenté lors de l'irradiation de la CMI et du creux SC [221, 222]. Elle survient, en général, un à plusieurs mois après la fin de l'irradiation et se manifeste par des symptômes à type de toux (88%), polypnée (35%) et fièvre (53%).

D'un point de vue physiopathologique, on observe une fuite de protéines dans l'espace alvéolaire avec apparition de macrophages, une modification des capillaires sanguins et l'apparition d'un œdème des espaces interstitiels [220].

La radiographie du thorax retrouve, dans la plupart des cas, un syndrome interstitiel [221, 223].

Son traitement repose sur la corticothérapie.

L'âge supérieur à 70 ans est un facteur de risque de pneumopathie radique.

La fréquence et la gravité des complications pulmonaires peuvent être majorées par l'utilisation séquentielle ou concomitante d'agents de chimiothérapie, tels que la bléomycine, l'adriamycine, la vinblastine, la dacarbazine, la gemcitabine, le paclitaxel hebdomadaire, ou le docetaxel [224-228].

La fibrose pulmonaire post-radique se développe lentement, le plus souvent au décours d'une pneumopathie radique. Elle peut conduire à une insuffisance respiratoire chronique.

Les valeurs seuils retrouvées dans la littérature, sont pour la plupart issues d'études portant sur des séries de cancers du poumon. En cas d'irradiation des 2 poumons, on retrouve comme paramètres :

- V13 (Volume relatif recevant plus de 13 Gy) : dans une étude de Seppenwoolde *et al.* portant sur des patients traités pour cancer du poumon, du sein et lymphomes, l'incidence des pneumopathies de grade supérieur ou égal à 2, était inférieure à 4% pour un V13≤20% et inférieure à 30% pour un V13≤10% [229].

- V20 (Volume relatif de poumon recevant 20 Gy) : dans une étude de Graham *et al.* portant sur 99 patients traités pour des cancers du poumon, l'incidence des pneumopathies de grade supérieur ou égal à 2 était nulle, égale à 8% et égale à 13% pour des V20 respectifs <20%, compris entre 22 et 31% et compris entre 32 et 40% [230].

- V25 (Volume relatif de poumon recevant 25 Gy) : Armstrong *et al.* ont observé chez des patients traités pour cancers du poumon, l'apparition de pneumopathies de grade 3 lorsque le V25 dépassait 30% [231].

- V30 : Marks *et al.* et Hernando *et al.* ont tous deux retrouvé une incidence nulle de pneumopathies de grade supérieur ou égal à 2, lorsque le V30 ne dépassait pas 20% (patients traités pour cancers du poumon) [232, 233].

- dose moyenne : dans l'étude de Graham *et al.*, l'incidence des pneumopathies de grade supérieur ou égal à 2 était nulle, égale à 9% et égale à 24% pour des doses moyennes pulmonaires respectivement, inférieures à 10 Gy, comprises entre 11 et 20 Gy, et comprises entre 21 et 30 Gy [230]. Dans une étude de Kwa et *al.* portant sur 59 patientes traitées pour des cancer du sein, l'incidence des pneumopathies de grade supérieur ou égal à 2 était égale à 10% pour une dose moyenne aux poumons de 20 Gy [234].

Dans la littérature, on retrouve peu de paramètres et valeurs seuils, en cas d'irradiation d'un seul poumon. Kahan et *al.* dans une étude portant sur 119 patientes, traitées pour des cancers du sein, ont retrouvé une augmentation significative des pneumopathies de grade supérieur ou égal à 2 lorsque le V20 dépassait 25% ou que la dose moyenne dépassait 13 Gy [235].

Les modèles mathématiques NTCP (Normal Tissue Complication Probability) estiment à moins de 20% le risque de pneumopathies radiques symptomatiques, lorsque le V20 des 2 poumons ne dépasse pas 30% [236].

La SFRO définit 2 contraintes de dose au poumon homolatéral en cas d'irradiation mammaire: un V20 $\leq$ 15% et un V30 $\leq$ 10% [205].

7. TOXICITE CARDIAQUE

Les premiers événements cardiaques, secondaires à la radiothérapie, ont été décrits chez des patients traités pour une maladie de Hodgkin, par RT médiastinale. Dans cette pathologie, on a vu apparaitre, parallèlement à l'augmentation de la survie, les effets secondaires de la RT [237]. Un surcroit de morbidité cardiaque a ensuite été décrit chez les patients traités par RT pour lymphomes et cancers du sein [238].

En pathologie mammaire, de nombreuses études ont rapporté une augmentation des événements cardiaques chez les patientes traitées par RT [130, 239-246]. La méta-analyse de l'EBCTCG a retrouvé un surcroit de mortalité cardiaque, égal à 27%, chez les patientes traitées par RT [130].

L'évaluation de la morbidité cardiaque secondaire à la RT est difficile du fait de la variabilité des manifestations cardiaques possibles et de la diversité des techniques d'irradiation utilisées, parfois anciennes et ne maitrisant pas toujours la dose au cœur [239, 247].

a) RAPPORTS ANATOMIQUES ENTRE CTV A TRAITER ET CŒUR

En pathologie mammaire, la morbidité cardiaque induite par la radiothérapie s'explique par la proximité anatomique, des volumes à traiter, et des différentes structures cardiaques.

Il existe des rapports étroits entre :

- CMI et valves cardiaques
- CMI et ostias des coronaires
- CMI droite et artère coronaire droite
- CMI gauche et artère circonflexe
- CMI gauche et artère coronaire gauche descendante
- paroi thoracique ou sein gauche et artère coronaire interventriculaire antérieure.

Du fait de cette proximité anatomique, ces différentes structures cardiaques se retrouvent souvent dans les champs d'irradiation.

L'équipe de Taylor a estimé, par simulation virtuelle, la dose d'irradiation reçue par le cœur et les artères coronaires, chez 40 patientes traitées selon différentes techniques, entre 1950 à 1990 [161]. Les auteurs ont évalué la contribution de chaque faisceau sur la dose moyenne d'irradiation au cœur, à l'artère coronaire antérieure gauche descendante, à l'artère circonflexe et à l'artère coronaire droite.

Au cours de l'irradiation du sein ou de la paroi par les faisceaux tangentiels, la dose moyenne au cœur variait de 0.9 Gy à 14 Gy à gauche et de 0.4 à 6 Gy à droite. A gauche, la structure cardiaque recevant le maximum de dose était la partie antérieure du ventricule gauche.

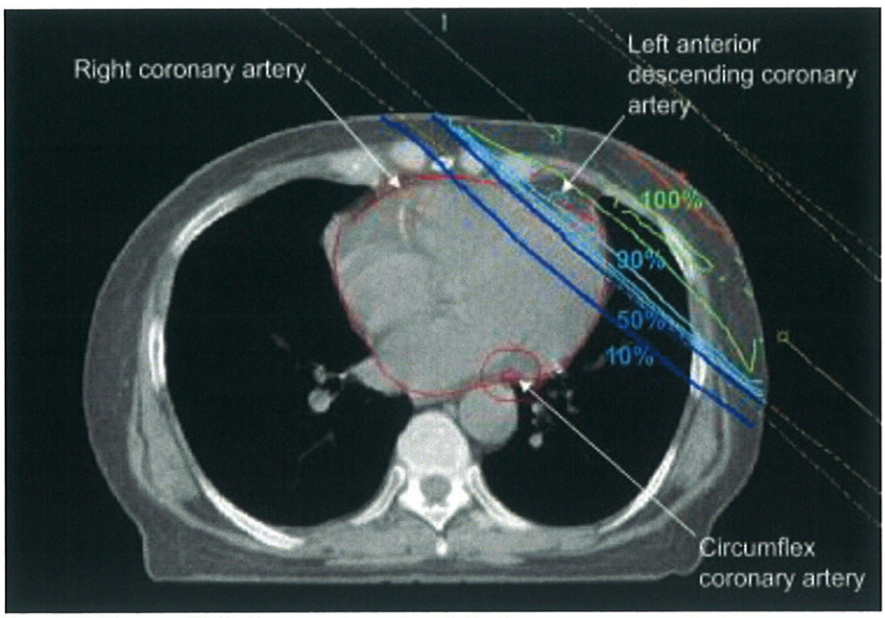


Figure 26 : Coupe axiale de scanner montrant la distribution de dose apportée par 2 faisceaux tangentiels gauche. Les lignes de différentes couleurs correspondent aux différents pourcentages de dose reçue. Les 3 principales artères coronaires sont cerclées avec une marge de 1 cm [161].

L'irradiation de la CMI a été étudiée selon 2 techniques : CMI incluse dans les tangentiels ou CMI traitée par faisceaux antérieurs.

A gauche, la dose moyenne au cœur variait de 13.3 Gy à 14 Gy pour la 1ère technique et de 2.7 Gy à 16.7 Gy pour la seconde.

A droite, la dose moyenne au cœur variait respectivement de 2.4 Gy à 9 Gy et de 2.3 à 10.5 Gy pour chacune des 2 techniques.

L'utilisation de faisceaux directs antérieurs augmentait la dose moyenne au cœur mais également aux coronaires.

A droite, la dose moyenne à la coronaire droite variait de 10.3 Gy à 21 Gy. A gauche, cette technique était principalement responsable d'une irradiation de l'artère coronaire antérieure gauche descendante et de façon moindre d'une irradiation de l'artère circonflexe. Les doses moyennes variaient de 6.4 Gy à 25.1 Gy pour la 1ère artère et de 0.8 à 15.5 Gy pour la seconde.

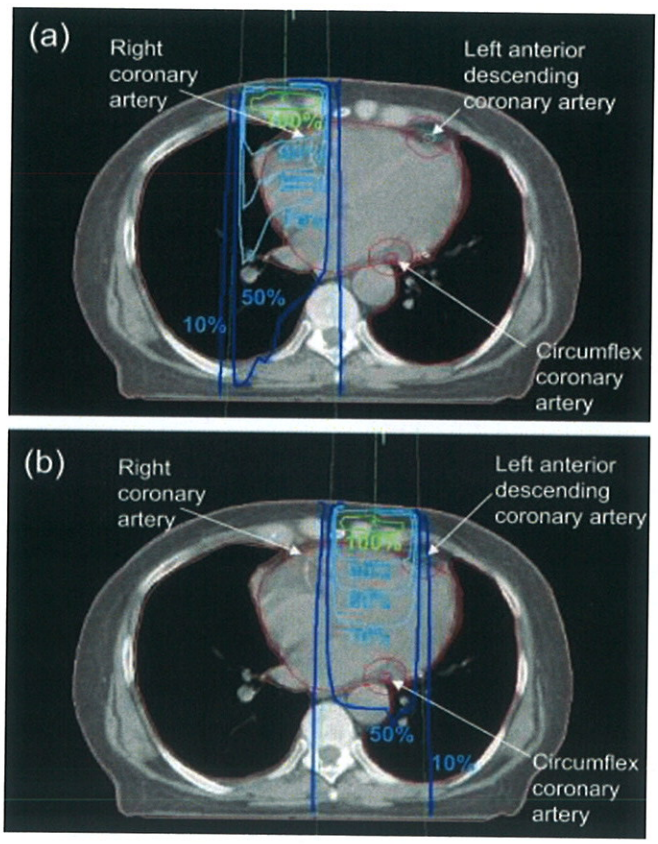


Figure 27 : Coupe axiale de scanner montrant la distribution de dose à droite (a) et à gauche (b) apportée par un faisceau antérieur direct de 6 MV, traitant la CMI. Les lignes de différentes couleurs correspondent aux différents pourcentages de dose reçue. Les 3 principales artères coronaires sont cerclées avec une marge de 1 cm [161].

Dans cette étude, l'irradiation du creux SC et du creux axillaire avaient, du fait de leur éloignement par rapport au cœur, peu d'influence sur la dose moyenne au cœur [161].

b) RELATION ENTRE RADIOTHERAPIE ET MORBIDITE CARDIAQUE

(1) PATHOLOGIES CARDIAQUES SECONDAIRES A LA RADIOTHERAPIE

La toxicité cardiaque de la radiothérapie est difficile à étudier pour plusieurs raisons. Le cœur est composé de plusieurs structures ayant des radiosensibilités différentes. Des pathologies cardiaques différentes peuvent se manifester par des symptômes identiques. Enfin, la survenue d'événements cardiaques peut être influencée par des facteurs intrinsèques à la patiente, tels que le diabète, l'HTA, l'hypercholestérolémie et le tabac.

On décrit 5 types de pathologies cardiaques, non spécifiques, pouvant survenir après irradiation du cœur : les péricardites, les valvulopathies, les cardiomyopathies, les troubles de la conduction, et les coronaropathies [237, 248].
Chacune de ces pathologies peut aboutir à une insuffisance cardiaque. Celle-ci est rarement retrouvée au décours d'irradiations mammaires [239, 242].

(a) PERICARDITES

Le péricarde est le tissu cardiaque le plus souvent affecté par les radiations ionisantes.
Les péricardites, secondaires à la radiothérapie, peuvent se manifester sous une forme exsudative ou sous la forme d'un épaississement du péricarde [248, 249]. Elles sont secondaires à des phénomènes d'ischémie sur microangiopathie, induite par les radiations ionisantes. Elles sont le plus souvent résolutives mais peuvent, dans 20% des cas, évoluer vers une péricardite chronique et/ou constrictive [250, 251]. La fréquence des péricardites chroniques, est comprise entre 1 et 5% après RT des cancers bronchiques ou mammaires et entre 5 et 10% après irradiation des lymphomes [252]. Leur incidence s'est vue diminuée depuis la modernisation des techniques d'irradiation.

(b) VALVULOPATHIES

Les valvulopathies, secondaires à la radiothérapie, se caractérisent par des lésions de fibrose et de calcifications, responsables d'un épaississement des valves. Elles touchent principalement les valves mitrale et aortique et induisent, le plus souvent, un dysfonctionnement à type d'insuffisance [190]. En pathologie mammaire, les valves cardiaques sont principalement touchées lors de l'irradiation de la CMI [247].
L'incidence des valvulopathies est comprise entre 15 et 30%, si des méthodes diagnostiques sont employées pour les rechercher [253].

(c) CARDIOMYOPATHIES

Les cardiomyopathies, secondaires à la radiothérapie, se caractérisent par des plaques de fibrose et rarement de nécrose. Ces lésions résultent de dommages de la microvascularisation et non d'une atteinte des myocytes. En effet, les myocytes sont des cellules différenciées, radiorésistantes aux effets cytotoxiques directs de la radiothérapie [248]. Ces lésions se retrouvent le plus souvent au niveau du ventricule gauche, du fait de sa position antérieure proche de la paroi ou du sein à traiter [254].
Les cardiomyopathies surviennent plus fréquemment chez les patients ayant développé une péricardite constrictive avec des signes sévères d'insuffisance cardiaque diastolique [240]. Leur incidence augmente en cas d'association de la RT aux anthracyclines [220, 255, 256]. Dans ce cas, elles peuvent survenir en dehors de toute péricardite préexistante [257].

(d) TROUBLES DE LA CONDUCTION

Les troubles de la conduction sont secondaires à une fibrose ou à une ischémie post-radique des voies de conduction du cœur. Ces troubles de la conduction sont, le plus souvent, asymptomatiques et détectés sur un ECG systématique [258]. Des manifestations plus graves, à type de troubles de la conduction atrio-ventriculaire, ont été décrits de 1 à 23 ans après une irradiation [255, 259, 260]. L'incidence des troubles de la conduction est estimée à 5%. Ces dysfonctions sont surtout décrites chez les patients traités par radiothérapie pour maladie de Hodgkin [253, 259].

(e) CORONAROPATHIES

Les coronaropathies, secondaires à la radiothérapie, se caractérisent par une hyperplasie fibromusculaire endoluminale des artères coronaires [261]. Elles favorisent les phénomènes d'athérosclérose qui aboutissent au développement de cardiopathies ischémiques.

Des études précliniques, menées chez le chien, avaient retrouvé un lien entre irradiation cardiaque et survenue de lésions d'athérosclérose des coronaires [262, 263]. Ces résultats ont été confirmés par Correa *et al.*, dans une étude menée chez 9 961 patientes, traitées pour un cancer du sein. Les auteurs ont retrouvé un nombre de dysfonctions cardiaques statistiquement supérieur dans le bras des patientes traitées par RT à gauche, ($p=0.001$). La réalisation d'un cathétérisme cardiaque a permis de mettre en évidence, dans la plupart des cas, une anomalie sur l'artère coronaire antérieure gauche descendante [240].

Par la suite, de nombreuses autres études ont montré un lien entre l'irradiation mammaire et la survenue de cardiopathies ischémiques [239, 241, 242, 244, 246, 264].
Dans la méta-analyse de l'EBCTCG, le surcroit de mortalité cardiaque retrouvé chez les patientes traités par RT était principalement dû à des cardiopathies ischémiques, secondaires à des coronaropathies.
Les complications coronariennes surviennent généralement 5 à 6 ans après la RT [265]. Mais des cas d'infarctus du myocarde ont été décrits jusqu'à 10 ans après l'exposition à l'irradiation.
Leur incidence est d'autant plus importante que les patients ont été irradiés à un âge jeune [237, 266].

(2) INFLUENCE DE LA DOSE, DU VOLUME ET DU FRACTIONNEMENT SUR LA MORBIDITE CARDIAQUE

(a) INFLUENCE DU VOLUME DE CŒUR IRRADIE

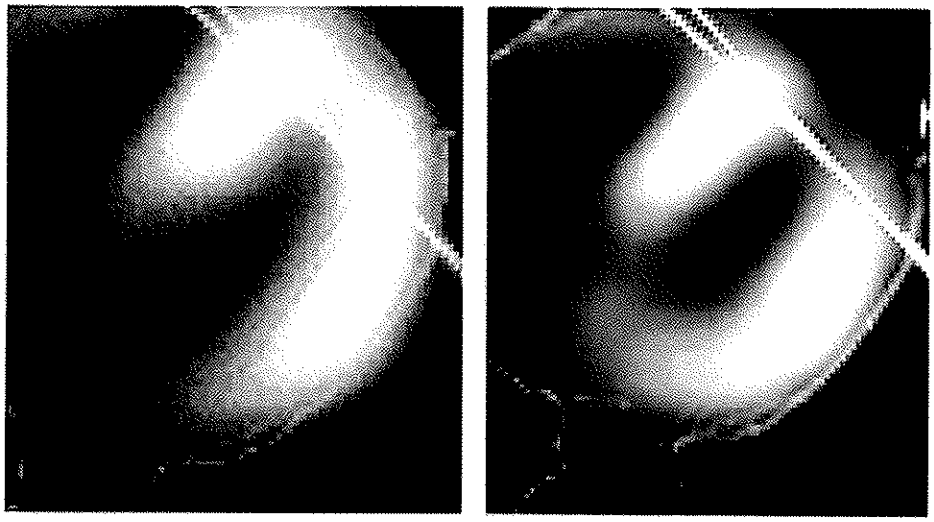
Le lien entre volume cardiaque irradié et morbidité cardiaque a été démontré au cours d'anciennes études, utilisant des techniques d'irradiation responsables d'un large volume de cœur irradié.

Giordano *et al.* ont étudié les données de mortalité à 15 ans par cardiopathies ischémiques, de 27 283 patientes traitées par radiothérapie, pour un cancer du sein, entre 1973 et 1989. Dans le groupe des patientes traitées entre 1973-1979, ils ont retrouvé une augmentation significative de la mortalité cardiaque à 15 ans, chez les patientes traitées à gauche par rapport à celles traitées à droite, ($p=0.02$). Les auteurs expliquaient en partie ce résultat par l'ancienneté des techniques de radiothérapie, responsables d'un volume cardiaque irradié important [267].

Darby *et al.* ont étudié le lien entre volume cardiaque irradié et mortalité cardiaque, sur une cohorte de 308 861 patientes traitées par RT, pour un cancer du sein, entre 1973 et 2001. Ils ont calculé un ratio de mortalité cardiaque à 15 ans, des patientes traitées à gauche par rapport à celles traitées à droite. Dans le groupe des patientes traitées entre 1973-1982, le ratio était égal 1.58 (1.29-1.95) révélant une différence significative entre les 2 groupes, ($2p<0.00001$). Comme précédemment, les auteurs expliquaient ce résultat par l'ancienneté des techniques de radiothérapie, responsables d'un volume important de cœur irradié [239].

Hooning *et al.* ont étudié l'incidence des pathologies cardiovasculaires, chez 4 414 patientes traitées par RT, pour un cancer du sein, entre 1970 et 1986. Ils ont ensuite comparé le risque de pathologies cardiovasculaires chez ces patientes par rapport au risque de la population générale. Ils ont montré, avec un suivi de 18 ans, que l'irradiation mammaire seule n'augmentait pas le risque de pathologies cardiovasculaires.
Par contre chez les patientes traitées, entre 1970 à 1979, au niveau du sein droit ou gauche et de la CMI, les auteurs observaient une augmentation significative du risque de cardiopathies ischémiques (HR=2.55, IC 95%=1.55 à 4.19, p<0.001), d'insuffisances cardiaques congestives (HR=1.72, IC 95%=1.22 à 2.41, p=0.002) et de dysfonctions valvulaires (HR=3.17, IC 95%=.90 à 5.29, p<001). Les auteurs expliquaient ces résultats par l'importance du volume cardiaque irradié, lié d'une part à l'ancienneté des techniques de radiothérapie utilisées, et d'autre part au traitement de la CMI [247].

Marks *et al.* ont étudié la perfusion myocardique, chez 114 patientes traitées par RT, pour un cancer du sein, entre 1998 et 2001. Ils ont retrouvé des déficits perfusionnels dès 6 mois suivant la fin de la RT. Sur les images SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography), le défect perfusionnel était localisé dans la partie du cœur comprise dans les champs d'irradiation et s'accentuait avec le temps : 27% à 6 mois, 29% à 12 mois, 38% à 18 mois et 42% à 24 mois. L'importance des défects perfusionnels était corrélée au pourcentage de volume ventriculaire gauche compris dans les faisceaux tangentiels [268].



Pre-RT (a) Post-RT (b)

Figure 28 : Images cardiaques SPECT avant RT (a) et après RT (b). Le bord postérieur du faisceau tangentiel est représenté par la ligne blanche solide. Après radiothérapie, un nouveau défect perfusionnel est visualisé [268].

Nombreuses autres études n'ont fait que confirmer ce lien entre volume cardiaque irradié et morbidité cardiaque [240, 242, 244, 248, 269].

Les techniques de RT actuelles permettent d'être plus précis et de réduire le volume de tissu sain irradié. Des études plus récentes, utilisant des techniques modernes d'irradiation, ne retrouvent plus de différence significative sur la morbidité cardiaque, entre les patientes traitées à droite et celles traitées à gauche [240, 270].

(b) INFLUENCE DE LA DOSE D'IRRADIATION

(i) VALVULOPATHIES

Glanzman *et al.* dans une étude portant sur 339 patients traités par radiothérapie, pour maladie de Hodgkin, ont montré qu'une dose totale de 30 Gy ne semblait pas provoquer de lésions valvulaires. Entre 31 Gy et 40 Gy, l'incidence de ces lésions augmentait, atteignant environ 12% [249].

(ii) PERICARDITES

Le risque de péricardite augmente significativement au-delà de 40 Gy, mais il existe dès 35 Gy [253, 257]. Glanzmann *et al.* ont estimé aux alentours de 2 à 7%, la fréquence des péricardites, pour des doses médiastinales totales de 35 Gy à 40 Gy [249].

Les différents paramètres prédictifs de péricardites retrouvés dans la littérature sont :

- dose totale au médiastin ≥ 41 Gy, en fractionnement ≥ 3 Gy/f, pour Cosset *et al.*, dans une étude portant sur 499 patients traités pour maladie de Hodgkin [252]

- dose moyenne au péricarde>27.1 Gy et dose maximale>47 Gy, en fractionnement 3.5 Gy/f, pour Martel *et al.*, dans une étude portant sur 57 patients traités pour des cancers de l'œsophage [271]

- dose moyenne au péricarde >26.1 Gy et le V30<46%, en fractionnement de 1.8 Gy/f à 2 Gy/f, pour Wei *et al.*, dans une étude portant sur 101 patients traités pour des cancers de l'œsophage [272].

(iii) CORONAROPATHIES

Rutqvist *et al.* ont retrouvé une incidence de coronaropathies de 37%, chez les patientes dont la dose totale d'irradiation dépassait 40 Gy [273].

Hancock *et al.* ne retrouvaient pas d'augmentation significative de l'incidence des cardiopathies ischémiques, lorsque la dose totale d'irradiation médiastinale ne dépassait pas 30 Gy. Le risque relatif de décès par infarctus du myocarde était 3.2, lorsque la dose d'irradiation dépassait 30 Gy [237].

Marks *et al.* ont retrouvé une incidence de troubles perfusionnels, inférieure à 20 %, lorsque moins de 5% du volume ventriculaire gauche était inclus dans les tangentiels, et supérieure à 50 %, lorsque ce volume dépassait 5% [268].

Les différents paramètres prédictifs de mortalité cardiaque, par cardiopathies ischémiques, retrouvés dans la littérature sont :

- dose moyenne à l'ensemble du cœur>2.5 Gy, pour Carr *et al.*, dans une étude portant sur 1 859 patients irradiés pour des ulcères peptiques [274]

- RT de la CMI, pour Paszat *et al.*, dans une étude portant sur 619 patientes irradiées pour cancer du sein [243].

(iv) TROUBLES DE LA CONDUCTION

Une dose inférieure à 30 Gy, délivrée en fractionnement classique, n'est responsable que d'un très faible risque de troubles de la conduction [220].

Lindahl *et al.* dans une étude portant sur des patientes traitées par radiothérapie, pour des cancers du sein, ont retrouvé des troubles de la repolarisation asymptomatiques, chez 35% des femmes ayant reçue une dose supérieure ou égale à 20 Gy [258].

(v) TOUTES PATHOLOGIES CARDIAQUES

Hancock *et al.* dans une étude portant sur 2 232 patients traités par radiothérapie, pour maladie de Hodgkin, ne retrouvaient pas d'augmentation significative de la morbidité cardiaque, lorsque la dose totale d'irradiation médiastinale ne dépassait pas 30 Gy. Au-delà de 30 Gy, le risque relatif était de 3.5 [237].

Gagliardi *et al.* dans une étude portant sur des patientes traitées par radiothérapie, pour des cancers du sein, ont estimé à 2% le risque de mortalité cardiaque, lorsque le V35 au cœur dépassait 20% [275].

(c) INFLUENCE DU FRACTIONNEMENT

Les données dans la littérature sur le rôle du fractionnement dans la survenue d'événements cardiaques sont contradictoires.

Des études précliniques réalisées sur des modèles de chiens et de rats ont retrouvé un lien entre l'augmentation de la dose par fraction et les dommages cardiaques induits par la radiothérapie [262, 276].

Paszat *et al.* dans une étude portant sur des patientes traitées par radiothérapie pour des cancers du sein, retrouvaient un RR d'infarctus du myocarde égale à 1.50 (0.46-3.51) lorsque la dose par fraction était inférieure ou égale à 2 Gy versus 2.60 (1.14-5.91) lorsqu'elle dépassait 2 Gy [277].

Cosset *et al.* dans une étude portant sur des patients traités radiothérapie, pour maladie de Hodgkin, retrouvaient une incidence cumulative de péricardites égale à 5%, pour une dose/fraction égale à 2.5 Gy versus 7.5% pour une dose/ fraction de 3.3Gy [252].

Marhin *et al.* dans une étude portant sur 7 447 patientes traitées par radiothérapie, pour des cancers du sein, n'ont pas retrouvé de différence significative sur la mortalité cardiaque entre les patientes traitées avec des fractions supérieures à 2 Gy et celles traitées avec des fractions inférieures ou égales 2 Gy, (p=0.3) [278].

c) RECOMMANDATIONS SUR LES CONTRAINTES DOSES/VOLUMES AU COEUR

Les derniers modèles mathématiques NTCP estiment à moins de 1% le risque de mortalité cardiaque, lorsque le V25 ne dépasse pas 10% et à moins de 15% le risque de péricardite, lorsque le V30 ne dépasse pas 46% et que la dose moyenne au cœur n'excède pas 26 Gy [238].

La SFRO définit comme contrainte de dose, une dose maximale de 35 Gy dans tout le cœur et recommande de limiter au maximum le volume de cœur recevant 40 Gy plus [205] .

d) CHIMIOTHERAPIES CARDIOTOXIQUES ET RADIOTHERAPIE

(a) ANTHRACYCLINES ET RADIOTHERAPIE

La radiothérapie, préalable ou concomitante à l'administration des anthracyclines, augmente le risque de cardiotoxicité des anthracyclines, surtout en cas d'irradiation latéralisée à gauche [256, 279].

Zambetti *et al.* ont étudié l'incidence des insuffisances cardiaques chez 637 patientes traitées pour des cancers du sein, par doxorubicine en concomitant à la RT. Avec un recul de 11 ans, 3% des patientes traitées par RT latéralisée à gauche, ont développé une insuffisance cardiaque contre 0.4% des patientes qui n'ont pas eu de RT à gauche [279].

Ryber *et al.* ont observé dans une étude portant sur 469 patientes traitées pour des cancers du sein, un surrisque d'événements cardiaques, lorsqu'une RT était délivrée préalablement à la CT, (p=0.025) [107].

Dans une étude portant sur des patients traités pour maladie de Hodgkin, une RT médiastinale de 20 à 30 Gy, associée aux anthracyclines, multipliait environ par 2 la fréquence des épaississements péricardiques comparé à un traitement par CT exclusive [220].

On observe également une augmentation des cardiomyopathies et des valvulopathies, lorsque la radiothérapie est associée aux anthracyclines [220, 257, 280].

Les mécanismes physiopathologiques, expliquant ces événements, ne sont pas complètement élucidés. La CT ne lèse pas directement les cellules endothéliales mais entraine une destruction des myofibrilles, responsable d'une dégénérescence des myocytes. Cette toxicité conduit à une fibrose myocardique. La RT aggrave la cardiomyopathie, en altérant la vascularisation cardiaque, son rôle est additionnel et non synergique [254, 256].

(b) TRASTUZUMAB ET RADIOTHERAPIE

Dans études ont montré que l'administration du trastuzumab doit être précoce [30, 77, 78, 80, 81]. Mais on ne connait pas l'impact de son interruption durant les 5 à 7 semaines d'irradiation. Dans le cas où le schéma concomitant est considéré comme optimal, en termes d'efficacité, se pose le problème de la cardiotoxicité de l'association trastuzumab-radiothérapie.

In vitro et in vivo, un effet synergique du trastuzumab a été démontré avec les radiations ionisantes, chez la souris, sur des tumeurs mammaires xénogreffées, surexprimant HER2 [281].

En clinique, nous disposons de quelques études sur la cardiotoxicité aigue de l'administration concomitante de la RT au trastuzumab.
Belkacémi *et al.* ont étudié chez 146 patientes la cardiotoxicité aigue du trastuzumab administré en concomitant à la RT. Sur les 146 patientes, préalablement traitées par anthracyclines et taxanes, toutes ont reçu une RT en regard du sein ou de la paroi, 122 en regard du creux SC et 103 en regard de la CMI. Les auteurs ont mesuré la FEVG avant et après RT et ont côté la baisse de la FEVG selon l'échelle CTCv3.0 (Common Toxicity Criteria) et les critères de l'étude HERA. Une toxicité de grade ≥ 2 était définie par l'échelle CTC, comme une baisse de la FEVG<40-50% et par les critères d'HERA, comme une baisse de la FEVG$\geq$10 points jusqu'à moins de 50% [282, 283].
En analyse multivariée, l'administration hebdomadaire de trastuzumab était le seul facteur pronostic indépendant de la baisse de la FEVG, (p=0.004 et p=0.04, selon HERA et CTC).

Le recul étant insuffisant, aucune conclusion n'a pu être faite sur la réversibilité de cette réduction [284].

Dans une étude prospective, Kirova *et al.* ont étudié, chez 57 patientes, la tolérance cardiaque de l'administration concomitante trastuzumab-RT. Sur l'ensemble de la population, 84% ont reçu des anthracyclines en concomitant avec le trastuzumab. Le trastuzumab était administré toutes les 3 semaines (sauf pour une patiente administration hebdomadaire). Toutes les patientes ont reçu une RT en regard du sein ou de la paroi et 88% des patientes en regard de la CMI. A la fin de la RT, une patiente avait une FEVG inférieure à la normale [285].

Dans une étude rétrospective, Shaffer *et al.* ont étudié, chez 59 patientes, la cardiotoxicité aigue secondaire à l'administration concomitante trastuzumab-RT. Sur 59 patientes, préalablement traitées par anthracyclines ± taxanes, 44 ont bénéficié d'une RT, dont 18 au niveau du sein et de la CMI (13 latéralisées à gauche et 5 latéralisées à droite). Avec un recul de 15 mois, les auteurs ont observé une réduction moyenne de la FEVG égale à 4%. Il n'a pas été retrouvé de différence significative sur la baisse de la FEVG entre les patientes traitées à droite et les patientes traitées à gauche, et entre les patientes traitées en regard de la CMI ou non. Les auteurs concluaient que l'administration du trastuzumab, à une RT de la CMI, apparaissait sans danger, conscients cependant des limites de leur étude, rétrospective avec un recul court et portant sur un faible nombre de patientes [286].

Compte-tenu de l'absence de recul, nous ne disposons d'aucune étude sur la toxicité cardiaque, à long terme, secondaire à l'administration concomitante trastuzumab-RT. La plupart des études, portant sur la toxicité cardiaque secondaire à cette association, recommandent d'épargner le maximum de volume cardiaque.

L'enjeu en radiothérapie est donc de proposer des techniques réduisant au maximum le volume de cœur irradié.

E. AMELIORER L'INDEX THERAPEUTIQUE

1. RCMI PAR PLANIFICATION INVERSE

La Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) par planification inverse est une technique qui permet de créer des isodoses ajustées au plus près des CTV, ce qui réduit le volume de tissu sain irradié.

Dans plusieurs études d'irradiation mammaire et des aires ganglionnaires locorégionales, la RCMI, comparée à des techniques de RT2D ou RC3D réduisait la dose au cœur et au poumon homolatéral et améliorait le résultat esthétique du sein [287-292]. Lorsque des manœuvres d'asservissement respiratoire étaient couplées à cette technique, la réduction du volume cardiaque irradié était significativement plus importante qu'en respiration libre, ($p<0.0004$) [291].

Cette technique multiplie le nombre de faisceaux et majore le nombre d'UM nécessaires à délivrer le traitement. Un volume important de tissus sains se retrouve ainsi exposé à de faibles doses d'irradiation. Hors ces faibles doses pourraient être responsables de l'augmentation des cancers radio-induits, chez des patients survivants à 10 ans [293].

En pathologie mammaire, la place précise de la RCMI est encore en cours d'étude.

2. DECUBITUS LATERAL ET VENTRAL

Des études se sont intéressées à l'influence de la position de traitement sur la couverture du CTV et sur la toxicité au cœur et au poumon homolatéral. Ces études n'ont porté que sur des irradiations de sein sans aires ganglionnaires.

Campana *et al.* ont montré que l'irradiation en décubitus latéral permettait, avec une bonne couverture du CTV, de réduire la dose au cœur et au poumon homolatéral. Avec cette technique, la dose délivrée au sein controlatéral variait de 4 à 9% de la dose prescrite [294].
Plusieurs études ont montré que l'irradiation en décubitus ventral permettait de réduire la dose au cœur, au poumon mais également au sein controlatéral [45, 295, 296]. Pour l'instant ces techniques sont réservées aux irradiations de seins volumineux ou pendulaires sans irradiation ganglionnaires.

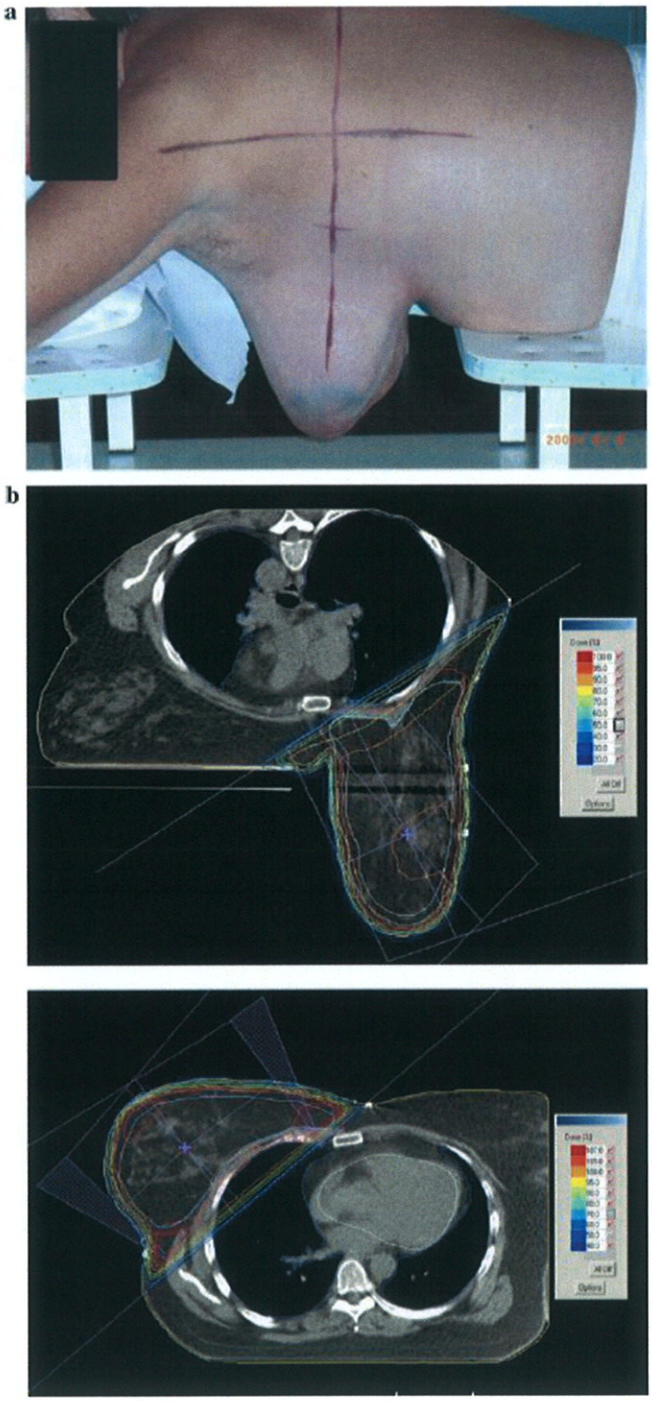


Figure 29 : (a) Patiente allongée en décubitus ventral sur la table de traitement. (b) Distribution de dose chez une patiente en décubitus ventral et dorsal [296].

3. RADIOTHERAPIE ASSERVIE A LA RESPIRATION

a) IMPACT DES MANŒUVRES RESPIRATOIRES SUR LE CŒUR ET LE POUMON D'UN POINT DE VUE ANATOMIQUE ET DOSIMETRIQUE

En pathologie mammaire, la toxicité cardiaque de la radiothérapie est liée à la proximité anatomique des structures cardiaques et des volumes à traiter. Les mouvements respiratoires sont responsables de la mobilité des organes intra-thoraciques. Ainsi plusieurs travaux ont étudié l'impact des manœuvres respiratoires, sur la position anatomique des structures intrathoraciques, et leurs répercussions dosimétriques sur les OAR et les CTV.

Chen *et al.* ont étudié, sur coupes scanner, la position du cœur par rapport aux faisceaux tangentiels, en fin de Respiration Libre (RL), en inspiration profonde et en expiration forcée, chez 14 patientes traitées pour des cancers du sein gauche. Les manœuvres d'inspiration profonde, responsables d'une expansion du volume pulmonaire, entrainaient un déplacement inférieur du diaphragme et du cœur et une augmentation du diamètre antéropostérieur de la cage thoracique. Ces déplacements majoraient ainsi la distance entre le cœur et la paroi thoracique. En RL, la moyenne du volume cardiaque, compris dans les faisceaux tangentiels, était égale à 20.9 cm^3, les manœuvres d'inspiration profonde ont permis de réduire ce chiffre à 10.7 cm^3 [297].

Lu *et al.* ont réalisé une étude dosimétrique d'irradiation, en inspiration bloquée et en RL, chez 15 patientes traitées au niveau du sein gauche. Toutes les patientes, par les manœuvres d'inspiration bloquée, ont bénéficié d'une baisse du volume cardiaque irradié. La réduction moyenne du volume de cœur irradié était de 86 cm^3. Sur coupes scanner, en inspiration bloquée, les auteurs ont observé un déplacement inférieur et médial du cœur et une translation supérieure des seins. Ces déplacements augmentaient ainsi la MHD (Maximal Heart Distance), distance entre la projection maximale de tissu cardiaque et le bord postérieur du champ d'irradiation [298].

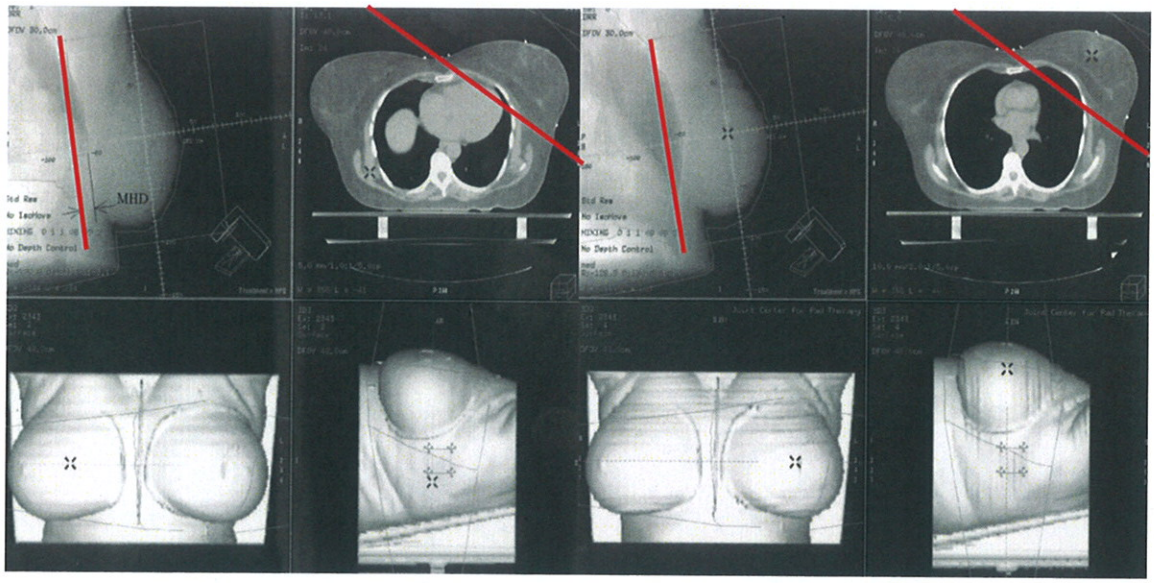


Figure 30 : Position des faisceaux tangentiels chez une même patiente en RL (à gauche) et en inspiration bloquée. Les coupes scanner sont réalisées au même niveau [298].

Sixel *et al.* ont comparé le V25 au cœur (Volume absolu de cœur recevant plus de 25 Gy) en RL et en BIP, chez 5 patientes traitées au niveau du sein gauche. Ils ont observé une réduction du volume de cœur irradié par le BIP (Blocage Inspiratoire Profond) chez toutes les patientes. Cette réduction variait de 6 cm^3 à 43 cm^3. Sur coupes scanner en inspiration bloquée, les auteurs ont observé un déplacement inférieur du cœur et une élévation de la paroi thoracique [299].

Figure 31 : Coupes scanner axiales en RL (a) et en BIP (b) chez une même patiente. Les coupes scanner sont réalisées à un même niveau [299]

Jagsi *et al.* ont étudié le déplacement de l'artère coronaire descendante gauche en inspiration bloquée, chez 12 patientes traitées pour des cancers du sein gauche. Ils ont observé que le déplacement de cette artère se faisait principalement dans la direction inférieure et modérément dans la direction antérieure et latérale. Cette translation inférieure était proportionnelle au volume pulmonaire tenu en apnée. Elle était égale à 11.6 mm en moyenne lorsque le blocage inspiratoire s'effectuait à 80% de la CV (Capacité Vitale) et à 0.76 mm pour un blocage à 20% de la CV [300].

Remouchamps *et al.* ont comparé le V30 du cœur et le V20 du poumon homolatéral (Volume relatif de cœur recevant plus de 20 et 30 Gy), en RL et en BIP, chez 15 patientes traitées par RCMI au niveau du sein ou de la paroi et des aires ganglionnaires locorégionales (CMI et SC). La moyenne du V30, calculée sur les 9 patientes traitées à gauche, était réduite de manière significative par le BIP, ($p<0.004$). La moyenne du V20 au poumon homolatéral, calculée sur l'ensemble de la population était également réduite de manière significative par le BIP, ($p<0.00007$) [291].

Pedersen *et al.* ont comparé le volume relatif de cœur, de l'artère coronaire gauche descendante et du poumon homolatéral recevant plus de 50% de la dose prescrite au CTV, en RL, en BIP et en expiration forcée, chez 15 patientes traitées par RC3D au niveau du sein et des aires ganglionnaires locorégionales (CMI, SC). Ces 3 volumes étaient augmentés par les manœuvres d'expiration forcées. Par contre ils étaient diminués en BIP, comparés aux valeurs retrouvées en RL [301].

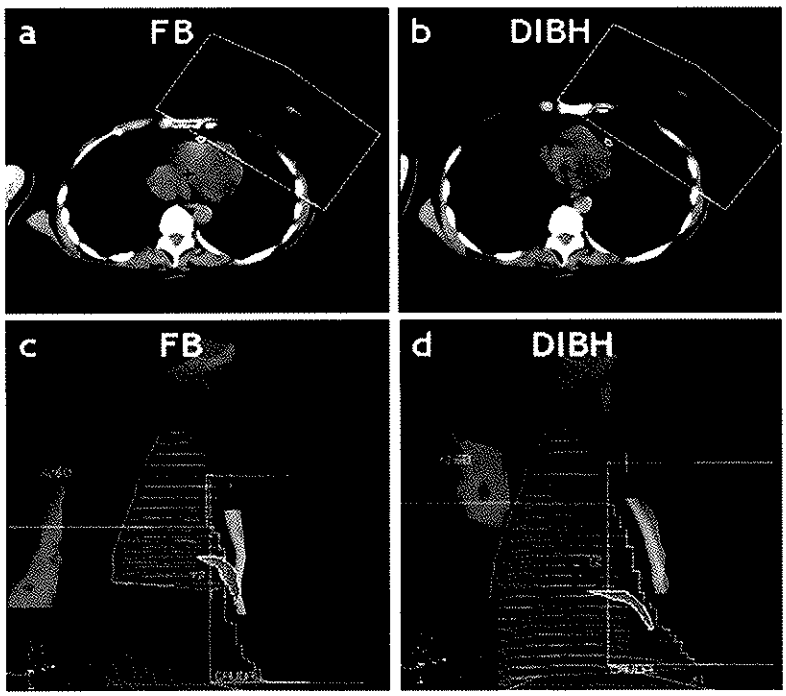


Figure 32 : Position des faisceaux tangentiels chez une même patiente en RL (a et c) et en BIP (b et d) sur coupes scanner axiales et en Beam's eye view (vue de la source). Les coupes scanner sont réalisées au même niveau. L'artère coronaire gauche descendante est cerclée en blanc[301].

Korreman *et al.* ont comparé chez 17 patientes, traitées par RC3D au niveau du sein et des aires ganglionnaires locorégionales (CMI et SC), le volume relatif de l'artère coronaire gauche descendante, du cœur et du poumon homolatéral recevant plus de 50% de la dose prescrite au CTV, à différents temps respiratoires. Ils ont montré une réduction significative des contraintes dosimétriques au cœur, à l'artère coronaire gauche descendante et au poumon homolatéral, par les manœuvres respiratoires en inspiration, comparées aux manœuvres en expiration, ($p<0.01$). Le BIP, comparé aux manœuvres de fin d'inspiration, permettait une réduction, mais non significative des contraintes dosimétriques cardiaque et pulmonaire, ($p>0.1$) [302].

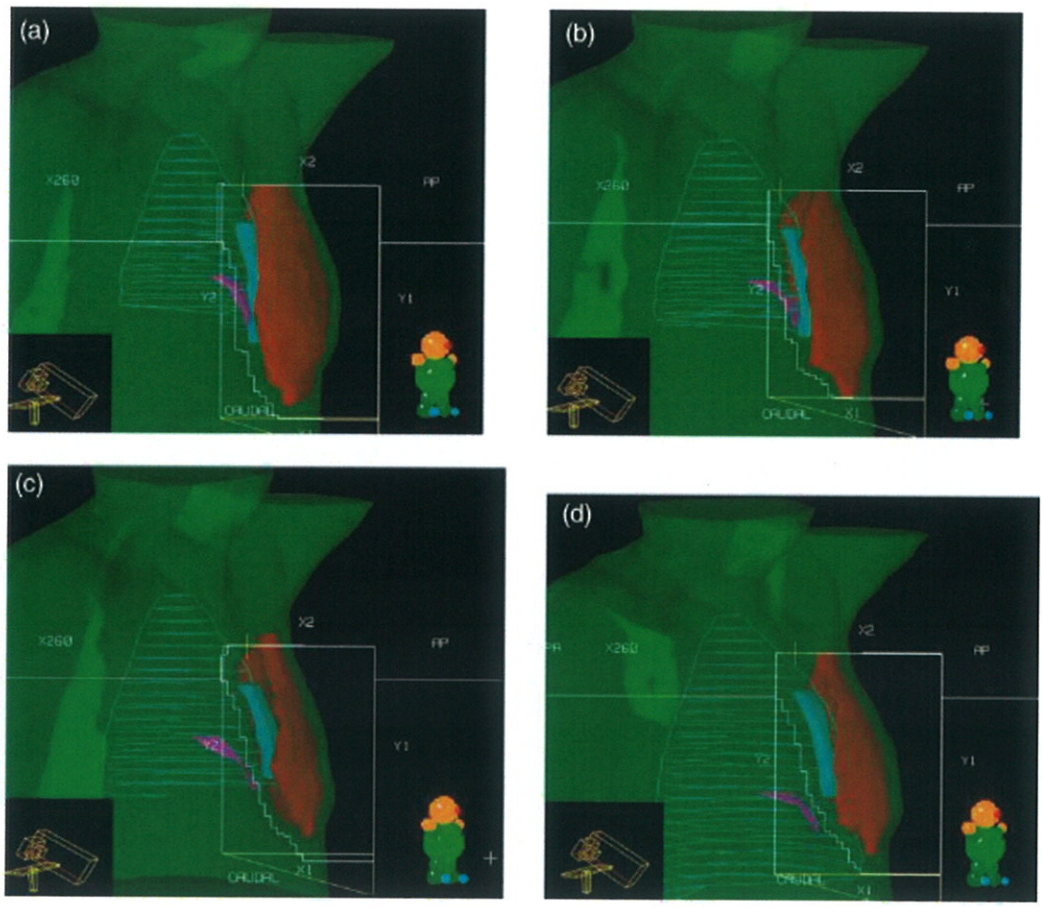


Figure 33 : Beam's eye view du faisceau tangentiel interne chez une même patiente en fin d'expiration libre (a), en fin d'expiration bloquée (b), en fin d'inspiration libre (c) et BIP. L'artère coronaire gauche descendante est en violet, le CMI en bleu cyan et le sein en marron [302].

b) TECHNIQUES DE RADIOTHERAPIE ASSERVIE A LA RESPIRATION

La Radiothérapie Asservie à la Respiration (RAR) regroupe l'ensemble des techniques de radiothérapie adaptées aux mouvements respiratoires. Cette méthode a été initiée par l'équipe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center, à New York, chez des patients atteints de cancer du poumon. Les auteurs ont observé une meilleure reproductibilité de la position du diaphragme en blocage inspiratoire et ont introduit pour la première fois la nécessité d'une RAR [303].

Ces techniques s'utilisent aujourd'hui pour toutes les tumeurs mobiles avec la respiration, à localisation intra-thoracique ou abdominale supérieure [188, 304-306].

Il existe 2 stratégies pour pallier aux mouvements respiratoires: une basée sur le blocage respiratoire durant l'irradiation, l'autre basée sur la synchronisation de l'irradiation aux mouvements respiratoires (Gating) [307].

(1) BLOCAGE RESPIRATOIRE

Cette méthode consiste à bloquer sa respiration, toujours à la même amplitude, durant le temps de l'irradiation.

En pathologie mammaire, les résultats dosimétriques les plus intéressants sont obtenus en blocage inspiratoire profond.

Le blocage respiratoire peut être volontaire (BVR, Blocage Volontaire de la Respiration) ou imposé via un ballonné (ABC, Active Breath Control). Ces 2 approches nécessitent des appareillages bien spécifiques.

(a) BLOCAGE VOLONTAIRE DE LA RESPIRATION

Pour le BVR , le système de contrôle spirométrique le plus utilisé en France est le système spiroDyn'R® (SDX) [308].

Les étapes chronologiques de mise en place du traitement en BVR sont les suivantes [309] :

1- Education du patient : le patient, avant la réalisation de son scanner de dosimétrie, se familiarise avec la technique et le matériel. Lors de ce premier contact, le patient doit être rassuré quant aux possibilités techniques disponibles, s'il ne parvenait pas à tenir le blocage. Il est ensuite installé en position de traitement avec un embout buccal relié au spiromètre, un pince-nez et une paire de lunettes, au travers de laquelle il visualise sa courbe respiratoire et les instructions à suivre.

2- Définition de l'intervalle d'apnée : cette étape consiste à rechercher le niveau d'inspiration profonde, le plus confortable pour le patient. Après quelques cycles respiratoires libres, le patient est invité à bloquer sa respiration en inspiration profonde. Cette opération est répétée plusieurs fois, ce qui nous permet de relever le niveau optimal d'inspiration. On définit alors une plage de tolérance d'apnée, permettant au patient de tenir une apnée d'au moins 15 secondes (temps à partir duquel les irradiations deviennent réalisables). Cette plage de tolérance, apparait à travers les lunettes du patient, sous la forme d'une bande verte. Plusieurs cycles d'entrainement sont ensuite réalisés, afin de s'assurer que le niveau et la durée d'apnée sont acceptables pour le patient.

3- Acquisition du scanner dosimétrique : après cette séance d'entrainement, le scanner de dosimétrie est réalisé en apnée, à la profondeur définie lors de la séance d'entrainement.

4- Traitement : les séances se déroulent en apnée à la profondeur prédéfinie. Un feu vert transmis au travers des lunettes invite le patient à bloquer sa respiration dans la zone d'apnée. L'irradiation est déclenchée durant l'apnée, soit manuellement par les manipulateurs, soit automatiquement si le système de contrôle spirométrique est connecté à l'appareil de traitement. Ensuite un feu rouge est transmis au patient l'invitant à stopper l'apnée et l'irradiation est interrompue.

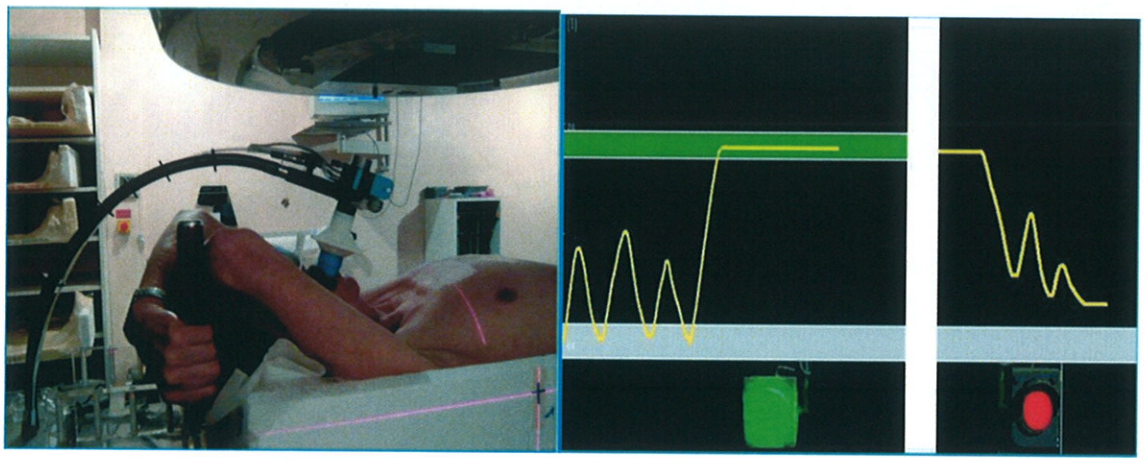


Figure 34 : Patient en position de traitement avec le dispositif spirométrique SDX®, embout buccal, pince-nez et lunettes vidéo. Schématisation de la courbe respiratoire visualisée par le patient dans les lunettes vidéo et le manipulateur avec le dispositif SDX®, lors d'un blocage volontaire inspiratoire (image de gauche). Le patient visualise l'évolution de son volume pulmonaire au cours du temps (courbe jaune), et son niveau de blocage inspiratoire (zone verte,) déterminé au cours d'une séance d'entraînement (image de droite) [309].

Cette technique s'avère relativement bien supportée et acceptée par la population [310].

(b) ACTIVE BREATH CONTROL

Le système ABC® de la société Elekta® est composé d'un spiromètre, dont le principe est semblable au précédent, excepté que l'apnée n'est pas maintenue de façon volontaire mais de façon forcé. Le patient visualise à l'aide d'un jeu de miroir sa courbe ventilatoire, il est informé que le système est prêt pour le blocage lorsque la courbe change de couleur. Quand le patient effectue son inspiration profonde et entre dans sa zone de blocage, un ballonnet bloque l'arrivée d'air. Un compte à rebours précise le temps d'apnée restant. Ce système semble être bien accepté par le patient qui peut à tout moment stopper l'apnée à l'aide d'un interrupteur [311, 312].

Figure 35 : Système ABC®. Le patient visualise l'écran de contrôle (bas), à l'aide d'un jeu de miroir. La couleur de la courbe change lorsque le système est prêt pour le blocage. Un compte à rebours indique au patient la durée (s) de blocage encore nécessaire [307] .

(2) SYNCHRONISATION RESPIRATOIRE : GATING, TRACKING

La 2ème stratégie, utilisée pour pallier aux mouvements respiratoires, est basée sur la synchronisation de l'irradiation aux mouvements respiratoires (Gating).

(a) SYSTEME RPM

Le système RPM® (Real time Position Management) de la société Varian® est le plus utilisé en France. Ce système permet de suivre les mouvements respiratoires, par l'intermédiaire d'un boitier en plastique posé entre l'abdomen et l'appendice xiphoïde du patient (zone où l'amplitude des mouvements liée à la respiration est maximale). Deux réflecteurs, collés au boitier, renvoient une lumière infrarouge à une camera fixe CCD (Charge Coupled Device). Cette caméra est connectée à un ordinateur, lui-même relié à l'accélérateur. Le mouvement des réflecteurs, lors de la respiration, est analysé par un logiciel, qui en fonction d'une fenêtre d'amplitude prédéfinie (gate), commande le déclenchement ou l'arrêt de l'accélérateur. Le traitement est délivré en plusieurs fractions de quelques UM [307].

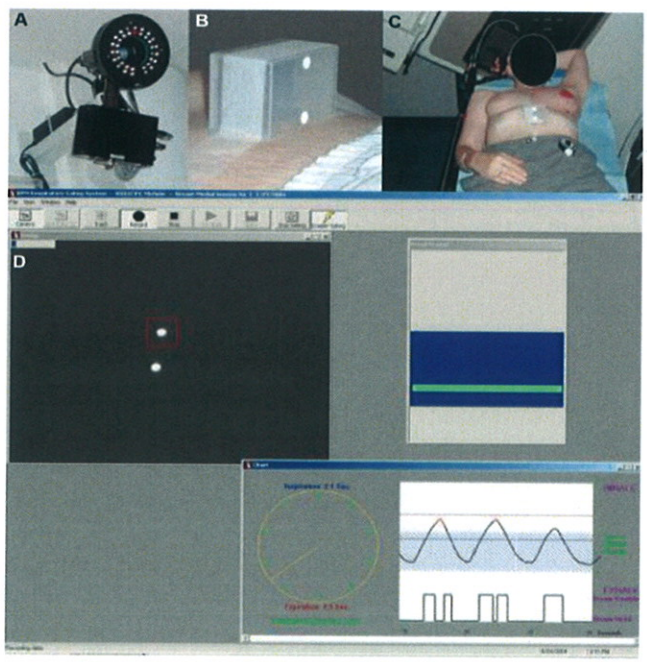


Figure 36 : Système RPM® de VARIAN®. Une caméra CCD infrarouge fixée au mur de la salle (A) suit les mouvements d'un marqueur (B) posé sur l'abdomen de la patiente (C). Un logiciel permet de visualiser les mouvements du marqueur et de choisir une fenêtre de tir, par exemple en fin d'inspiration (D)[307].

Le 2ème système de la société Siemens®, utilise une ceinture, fixée sur le patient, qui détecte les mouvements de l'abdomen par mesure de pression. L'information est numérisée, via un logiciel, qui contrôle le déclenchement du faisceau d'irradiation, en fonction des paramètres respiratoires prédéfinis.

(b) LE TRACKING

Le « tracking » consiste à suivre en temps réel la tumeur et de la traiter, sans interruption du faisceau, alors que le patient respire librement. Cette technique nécessite d'implanter plusieurs marqueurs radio-opaques dans la tumeur. Ces marqueurs sont ensuite repérés, en temps réel, par fluoroscopie et la cible est « trackée » par le faisceau, soit par un mouvement du bras de l'accélérateur, soit par des mouvements de la table.

IV. ETUDE DE COHORTE

A. INTRODUCTION DE L'ETUDE

Comme nous l'avons vu précédemment, la radiothérapie des cancers du sein s'accompagne d'une toxicité, principalement cardiaque, responsable d'un excès de mortalité par causes cardiovasculaires [130]. De nombreux traitements systémiques, utilisés en cancérologie mammaire, sont eux-mêmes, de manière directe ou indirecte, cardiotoxiques : chimiothérapies cytotoxiques, thérapies ciblées, anti-aromatases [80, 100, 104, 105, 108, 120-122, 256]. Cette toxicité nous oblige parfois à « sacrifier » des volumes d'irradiation, comme la Chaine Mammaire Interne, par crainte de survenue d'événements cardiaque tardifs. L'enjeu actuel est donc de proposer une technique d'irradiation qui permettrait de réduire le volume de cœur irradié, tout en garantissant une qualité de couverture des volumes cibles, ce qu'ont montré les études portant sur la technique d'irradiation en Blocage Inspiratoire Profond (BIP).

Le but de notre étude était de comparer la dosimétrie d'une technique de radiothérapie conformationnelle 3D, mono-isocentrique, optimisée avec champs dans le champ, en BIP et en Respiration Libre (RL), sur une cohorte de 31 patientes traitées pour un cancer du sein gauche de stade II–III.

Le projet de l'étude a été validé et accepté, d'un point de vue éthique, par le comité scientifique de l'Institut Sainte-Catherine, composé des oncologues médicaux, des radiothérapeutes et des attachés de recherche clinique.

B. MATERIELS ET METHODES

1. POPULATION ETUDIEE

a) CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

D'octobre 2007 à juin 2010, 31 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie en BIP au niveau du sein ou de la paroi gauche et des aires ganglionnaires locorégionales, creux SC, Sc et CMI gauche, pour des cancers du sein gauche de stade II-III.

Il s'agit d'une étude monocentrique, toutes les patientes ont été traitées à l'Institut Sainte-Catherine à Avignon.

b) TRAITEMENTS

Toutes les patientes ont bénéficié d'une chirurgie, d'une chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante), suivies d'une radiothérapie.

Toutes les patientes cerb-2 +++, ont bénéficié d'un traitement par trastuzumab ; dans ce cas un contrôle de la FEVG, par échographie cardiaque ou ventriculographie isotopique, était réalisé toutes les 12 semaines.

2. MISE EN PLACE DU TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE

a) DOSE PRESCRITE

La dose prescrite aux CTV Sein ou paroi gauche, CTV CMI, CTV SC et Sc était de 46 Gy à 50 Gy, en fractionnement classique de 2 Gy/f

Les 20 patientes opérées par chirurgie conservatrice ont reçu un complément de dose de 10 à 16 Gy au niveau du lit tumoral (délivré en photons ou électrons). Dans notre étude, incluant des patientes traitées par chirurgie conservatrice ou radicale, la comparaison dosimétrique a porté sur les 50 premiers Gray, sans prendre en compte le complément de dose au lit tumoral.

b) SYSTEME DE CONTENTION, EDUCATION AU BIP ET ACQUISITION DU SCANNER DOSIMETRIQUE

Toutes les patientes ont bénéficié, avant acquisition de leur scanner de dosimétrie, d'une séance d'éducation au BIP, en position de traitement, en présence d'un manipulateur de radiologie spécialisé dans cette technique.

La position de traitement était en décubitus dorsal, sur un Plan Incliné (PI) Medtec®, avec les 2 bras au dessus de la tête. La position du PI était adaptée au confort de la patiente. L'angle maximal du plan incliné était de 10°.

Le système de contrôle spirométrique utilisé était le système spiroDyn'R® (SDX).

La séance d'éducation au BIP était réalisée quelques jours avant l'acquisition du scanner de dosimétrie et durait en moyenne 30 minutes. La zone d'apnée choisie était calculée entre 60 et 80 % de la capacité maximale inspiratoire.

Avant l'acquisition du scanner de dosimétrie, des fils métalliques radio-opaques étaient placés sur la peau de la patiente pour délimiter les limites supérieures, inférieures, latérales et médiales de la glande mammaire ou de la paroi thoracique gauche. Une bille radio-opaque était placée au niveau du mono-isocentre à la peau, à DSP=100. Sa position était définie par le radiothérapeute, en consultation, à 3 cm de la ligne médiane du côté gauche, sous la tête de la clavicule (jonction entre les faisceaux tangentiels et le creux sus claviculaire). Des billes de plomb étaient placées sur 3 autres points de centrage : un point antérieur dans l'alignement du mono-isocentre, situé au niveau de la limite inférieure du CTV sein ou paroi, deux autres points latéraux, alignés aux 2 points antérieurs à une hauteur table (HT) correspondant à la limite latérale du CTV sein ou paroi (Cf figure14 et 15).

Deux scanners hélicoïdaux (General Electric®) étaient acquis, de manière consécutive, en BIP et en RL, en coupes jointives de 2.5 mm. Il n'était pas réalisé d'injection de produit de contraste. La coupe « zéro » passait par le mono-isocentre. L'acquisition scannographique s'étendait de l'os hyoïde jusqu'à la limite inférieure des poumons.

Au décours des acquisitions scannographiques, les 4 points de centrage étaient tatoués sur la patiente et servaient à repositionner la patiente lors du traitement.

Des photos du positionnement étaient réalisées.

Les coupes scanner étaient ensuite transférées, par réseau, vers le logiciel de dosimétrie Eclipse® de Varian®.

c) DELINEATION DES VOLUMES

Le logiciel de délinéation utilisé était le logiciel Eclipse® de Varian®.

Le CTV CMI, le cœur et les poumons ont été délinéés sur le scanner en BIP, avant réalisation de la dosimétrie. Tous les autres volumes ont été délinéés, de manière rétrospective au traitement, sur les 2 scanners dosimétriques, par un même médecin avec un contrôle de tous les contours par un même médecin sénior.

Sur chaque scanner, 8 volumes ont été délinéés :

- 4 CTV : sein ou paroi gauche, creux Sus Claviculaire (SC), Sous claviculaire (Sc) et Chaine Mammaire Interne (CMI)

- 4 Organes A Risque (OAR) : cœur, poumon gauche, 2 poumons et sein droit

Les CTV sein et paroi gauche ont été délinéés manuellement, en fonction des marqueurs cutanés placés. Une distance de 5 mm de tissu mammaire, à partir de la surface cutanée, était exclue de manière automatique, de façon à s'affranchir des problèmes d'équilibre électronique.

Les CTV SC et Sc ont été délinéés comme définis par le RTOG, **www.rtog.org**.

Tableau 12 : Définition des limites des CTV Sus Claviculaire (SC) et Sous claviculaire (Sc) selon le RTOG

	LIMITE SUPERIEURE	**LIMITE INFERIEURE**	**LIMITE ANTERIEURE**	**LIMITE POSTERIEURE**	**LIMITE LATERALE**	**LIMITE MEDIALE**
CTV SC	Limite inférieure du Cartilage Cricoïde	Bifurcation veineuse Brachio Céphalique/Partie caudale de la tête de la Clavicule	Muscle Sterno Cleido Mastoidien	Face Antérieure du muscle Scalène	**-Craniale :** bord latéral du SCM **-Caudale :** jonction 1ère côte/clavicule	Thyroide/ Trachée
CTV Sc	Insertion du muscle Petit Pectoral au niveau du Processus Coracoïde	lorsque les Vaisseaux Axillaires traversent médialement le muscle Petit Pectoral	Face postérieure du muscle Grand Pectoral	Côtes et Muscles Intercostaux	Bord Médial du muscle Petit Pectoral	Paroi Thoracique

Le CTV CMI a été obtenu, en délinéant les vaisseaux mammaires internes sur les 3ers espaces intercostaux, auxquels a été ajoutée une marge de 5 mm latéralement.

Le volume cœur a été obtenu, en délinéant le péricarde, les auricules et en excluant les gros vaisseaux.

Les volumes poumon gauche et 2 poumons ont été délinéés automatiquement par l'outil proposé par le logiciel Eclipse®.

Le volume sein gauche a été délinéé manuellement :

-limite supérieure : clinique et radiologique
-limite inférieure : sillon sous mammaire
-limite postérieur : face antérieure du muscle pectoral
-limite latérale : racine externe du sein clinique et radiologique
-limite médiale : clinique et radiologique.

Le volume paroi gauche a été délinéé manuellement :

-limite supérieure : clinique et radiologique, en s'aidant du sein controlatéral

-limite inférieure : sillon sous mammaire contrlotéral

-limite postérieur : face antérieure du muscle pectoral

-limite latérale : racine externe du sein controlatéral, clinique et radiologique

-limite médiale : clinique et radiologique.

d) DOSIMETRIE PAR SIMULATION VIRTUELLE

Pour chaque patiente, la dosimétrie était réalisée, par un même dosimétriste, dédié à la sénologie, et contrôlée par un physicien avant validation par le médecin.

(1) MISE EN PLACE DES FAISCEAUX

a) La première étape consistait à définir les coordonnées du mono-isocentre à DSP=100 cm (x=y=z=0). Ces coordonnées du mono-isocentre étaient ensuite appliquées à tous les faisceaux mis en place ultérieurement (Cf figure 15).

b) Une fois le mono-isocentre placé, le 1er faisceau défini était le faisceau SC. Ses dimensions étaient initialement validées par un radiothérapeute et basées sur des repères anatomiques (Cf figure 17) :

- limite interne : canal médullaire

- limite externe : bord latéral de la tête humérale

- limite supérieure : au dessus de la clavicule sans sortir du contour externe

- limite inférieure : à hauteur du mono-isocentre.

Un angle du bras de 10°, par rapport à la verticale, était réalisé afin d'épargner la moelle. Des caches étaient appliqués, selon les indications, par le radiothérapeute pour épargner une partie de la thyroïde, de la tête humérale ou de l'apex pulmonaire.

En fonction de l'anatomie de la patiente, après étude de la convexité du thorax, un plan de traitement en 5 champs, avec une CMI traitée par un mixage photons /électrons, ou un plan de traitement par 3 champs, avec une CMI incluse dans les tangentiels, était choisi.

L'inclusion de la CMI dans les tangentiels, chez une patiente avec un thorax à convexité importante, entrainait un surcroit d'irradiation au poumon homolatéral et au sein droit rendant impossible l'utilisation du plan 3 champs.

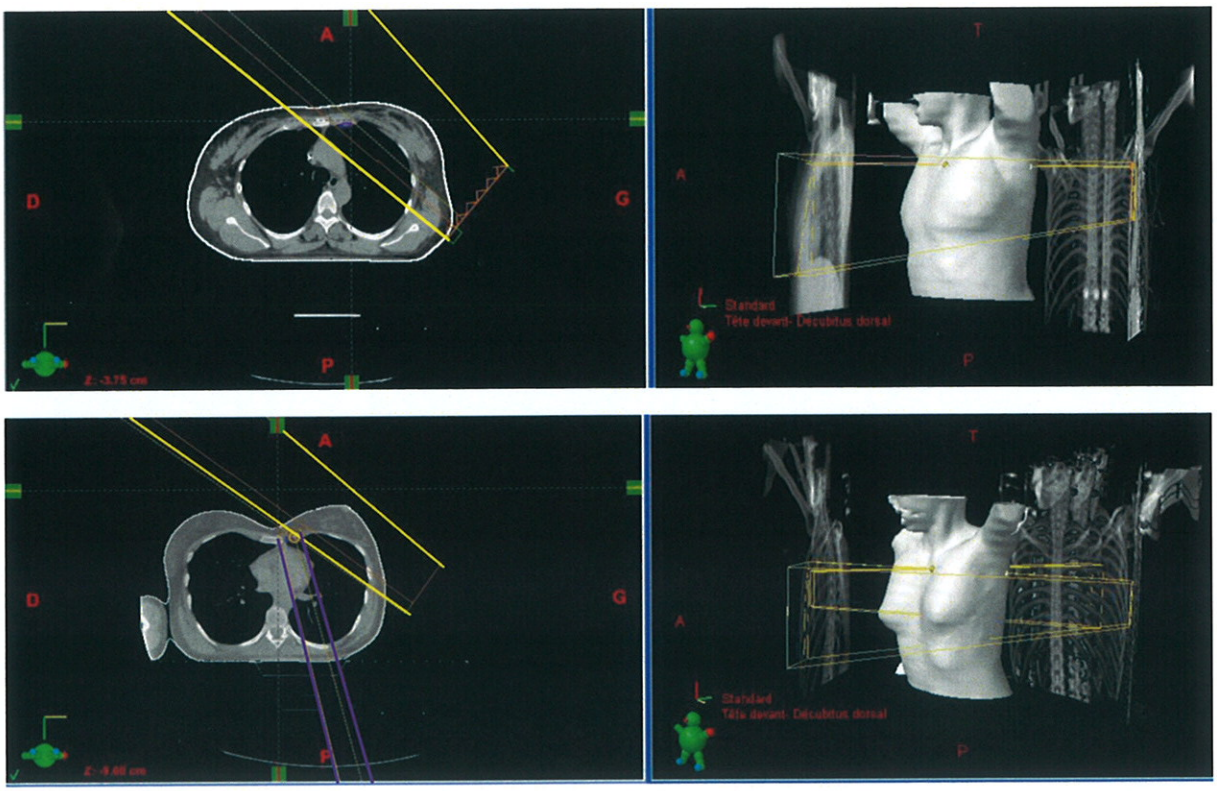


Figure 37 : Visualisation d'un plan en 3 champs (en haut), la conformation du thorax et de la patiente permet d'inclure la CMI (violet) dans le TGE (jaune), sans irradier le sein controlatéral. Visualisation d'un plan en 5 champs (en bas), la conformation du thorax de la patiente, très convexe, ne permet pas d'inclure la CMI dans les tangentiels, sans irradier le sein controlatéral.

* Si un plan de traitement à 5 champs était choisi, le 2ème faisceau défini était la CMI photons (Cf figure 18). Ces dimensions étaient adaptées au volume CTV CMI, auquel on ajoutait de 7 mm, correspondant aux marges du PTV et de la pénombre. Un angle de bras de 10° par rapport à la verticale était appliqué afin d'épargner la moelle.

c) Le 3ème faisceau défini était la CMI électrons (Cf figure 19). Le faisceau CMI électrons présentait les mêmes caractéristiques de dimension et d'angulation que le faisceau CMI photon. Il était ensuite réduit de 5 mm au niveau de la limite supérieure pour éviter une zone de surdosage.

d) Le 4ème faisceau défini était le TGI. Ses dimensions étaient adaptées selon les limites suivantes (Cf figure 21 et 22) :

- limite supérieure à hauteur du mono-isocentre
- limite inférieure, 1.5 cm sous la racine du sein
- limite externe, 1.5 cm en dehors de la glande mammaire
- limite interne, en chevauchement avec la CMI de 3 à 5 mm
- fuite, 1.5 à 2 cm au-delà du mamelon.

L'angulation du TGI était défini par le plan passant par la limite interne et externe de la glande mammaire.

e) Enfin le TGE était placé selon les mêmes limites que le TGI avec une angulation opposée à celui-ci.

* Lorsqu'une balistique à 3 champs était utilisée, le TGI était placé après le faisceau SC, avec les mêmes limites que précédemment décrites, sauf pour la limite interne, placée en ligne médiane. Le collimateur multi-lames était ensuite ajusté à 7 mm du CTV CMI.
Comme précédemment, le TGE était placé selon les mêmes limites que le TGI avec une angulation opposée à celui-ci (Cf figure 23).

(2) CHOIX DES ENERGIES, CALCUL DES FAISCEAUX ET OPTIMISATION PAR LES CHAMPS DANS LE CHAMP

Les énergies utilisées pour traiter les creux SC et Sc, la CMI, le sein gauche étaient des photons 8MV et 25MV et des électrons, dont les proportions étaient mixées en fonction de l'anatomie de la patiente.

Chaque faisceau possédait son propre point de prescription. Ces points étaient placés au sein du volume à traiter, à au moins 2 cm des bords du collimateur multi-lames, et à au moins 1.5 cm du poumon. Sur le point de prescription, la dose était de 100%.

Le calcul de la dose, ainsi que l'optimisation de la fluence des faisceaux, ont été réalisés à l'aide du Système de Planification de Traitement (TPS : Treatment Planning System) Eclipse® de Varian Medical Systems®.

L'optimisation était réalisée par la technique des champs dans le champ. L'isodose 107% était visualisée en 3D. Un premier sous-faisceau était crée avec le MLC, sur le TGI ou le TGE selon la forme du surdosage, pour masquer la totalité de l'isodose 107%. S'il persistait des zones de surdosage d'autres sous-faisceaux étaient crées pour masquer la totalité de l'isodose 107% (Cf figure 24).

e) VALIDATION DE LA DOSIMETRIE

Chaque dosimétrie était validée par un physicien, avant d'être présentée au médecin.

La validation de la dosimétrie, par le médecin, se faisait par lecture des HDV et reposait pour les organes à risque sur les contraintes de dose définies par la SFRO :

- Poumon Homolatéral : V20≤15% et V30≤10%
- Cœur : dose maximale de 35 Gy dans tout le cœur, (limiter le volume recevant 40 Gy)
- Foie : OAR en cas d'irradiation latéralisée à droite, V30≤ 50%
- Moelle épinière : dose maximale de 45 Gy en fractionnement classique
- Œsophage : dose maximale de 40 Gy sur une longueur de 40 cm
- Plexus Brachial : dose maximale 55 Gy
- Larynx : dose maximale de 20 Gy dans toute partie du volume notamment glottique
- Thyroïde : sera protégée en cas d'irradiation SC

f) CONTROLE DE LA QUALITE DU TRAITEMENT

Un physicien était présent à chaque début de traitement pour contrôler la mise en place des faisceaux.

La qualité du positionnement de la patiente était contrôlée par la réalisation d'imagerie portale MV (MegaVolt) au J1, J2 J3 du traitement puis à une fréquence hebdomadaire.

Ces images étaient comparées aux images numériques de référence DRR et validées par un médecin sénior. Les 3 contrôles consécutifs initiaux permettaient de détecter les erreurs systématiques. Le contrôle hebdomadaire évaluait l'erreur aléatoire. La tolérance acceptée était de 5 mm correspondant à l'incertitude de positionnement.

Chaque patiente bénéficiait d'une consultation hebdomadaire avec un médecin sénior pour surveiller les effets secondaires et juger de la tolérance du traitement.

3. PARAMETRES ETUDIES ET METHODES DE MESURE DES VARIABLES

Des Histogrammes Dose Volume ont été calculés sur les Organes A Risque cœur, poumon homolatéral et bilatéral, sein droit et sur les CTV CMI, SC, Sc et sein ou paroi gauche.

L'objectif principal était le V35 au cœur (Volume relatif de cœur recevant plus de 35 Gy).

Les objectifs secondaires étaient :

- dose moyenne et maximale au cœur
- dose moyenne et V13, V20 et V30 au poumon gauche (Volume relatif de poumon gauche recevant plus de 13 Gy, 20 Gy et 30 Gy)
- dose moyenne aux 2 poumons
- V10 (Volume relatif de sein droit recevant plus de 10 Gy)
- pour chaque CTV, la dose moyenne et le volume relatif recevant plus de 95% et plus de 90% de la dose prescrite.

Dans un 1er temps, nous avons comparé la moyenne de chaque paramètre étudié, en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP), sur l'ensemble de la population. Lorsqu'une différence significative était retrouvée sur un paramètre, nous l'avons comparé en RL et en BIP au sein de 2 sous-groupes homogènes : le sous-groupe 5 champs (16 patientes) et le sous-groupe 3 champs (15 patientes).

Dans un 2ème temps, nous avons comparé la moyenne des paramètres en RL et en BIP entre les 2 sous-groupes, 3 champs et 5 champs. Le but était d'analyser l'impact de la balistique 5 champs ou 3 champs sur la toxicité aux OAR et les couvertures des CTV.

4. TESTS STATISTIQUES

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur cohorte de 31 patientes, où chaque patiente était son propre témoin.

Une analyse statistique a été menée pour comparer les moyennes des différents paramètres étudiés en BIP et en RL.

La normalité des différentes variables a été testée par un test de Shapiro-Wilk.
Pour comparer des moyennes sur les échantillons appariés, le test de Student apparié et le test de Wilcoxon ont été utilisés, selon la distribution normale ou pas des variables.
Afin de comparer les distributions des variables entre les différentes populations indépendantes, des tests de Student (pour les variables distribuées selon la loi normale) ou de Mann-Whitney (pour les variables pour lesquelles la normalité a été rejetée) ont été employés.

Pour l'ensemble des analyses, un seuil de significativité de 5% a été retenu.

Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique était le logiciel SAS®V9.1, (SAS Institute Cary, NC, USA).

C. RESULTATS

1. DESCRIPTIF DE LA POPULATION

Le descriptif de la population est résumé dans le tableau suivant.

Tableau 13 : Descriptif de la population

Variables	**Nombre**	**Pourcentage**
Nombre de patientes	31	
Age Moyenne, intervalle (en années)	48.9 (32-61)	
Localisation tumorale		
QSE (Quadrant Supéro-Externe)	9	29
QIE (Quadrant Inféro-Externe)	4	12.9
UQE (Union des Quadrants Externes)	4	12.9
QE	**15**	**54.8**
UQI (Union des Quadrants Inférieurs)	2	6.5
QSI (Quadrant Supéro-Interne)	1	3.2
QII (Quadrant Inféro-Interne)	2	6.5
QI	**5**	**16.2**
UQS (Union des Quadrants Supérieurs)	5	16.1
QC (Quadrant Central)	2	6.5
PluriQ (pluriQuadrant)	2	6.5
Autres Quadrants	**9**	**29.1**

Variables	Nombre	Pourcentage
Type histologique		
CCI	16	51.6
CCI + CIC	10	32.3
CLI	3	9.7
CCI + CLI	1	3.2
CLI + CIC	1	3.2
Grade SBR		
1	18	58.1
2	8	25.8
3	5	16.1
Taille tumorale post-opératoire		
Moyenne, intervalle (en mm)	39.7 (0-150)	
Classification anatomopathologique post-opératoire (pT)		
pT1	14	45.2
pT2	12	38.7
pT3	3	9.68
pT4	2	6.46
Nombre de ganglions axillaires envahis histologiquement		
Moyenne, intervalle	3.5 (0-26)	

La fréquence des facteurs pronostiques et prédictifs RE, RP, Cerb-2 et Embols Vasculaires, au sein de la population, est répartie comme suivant :

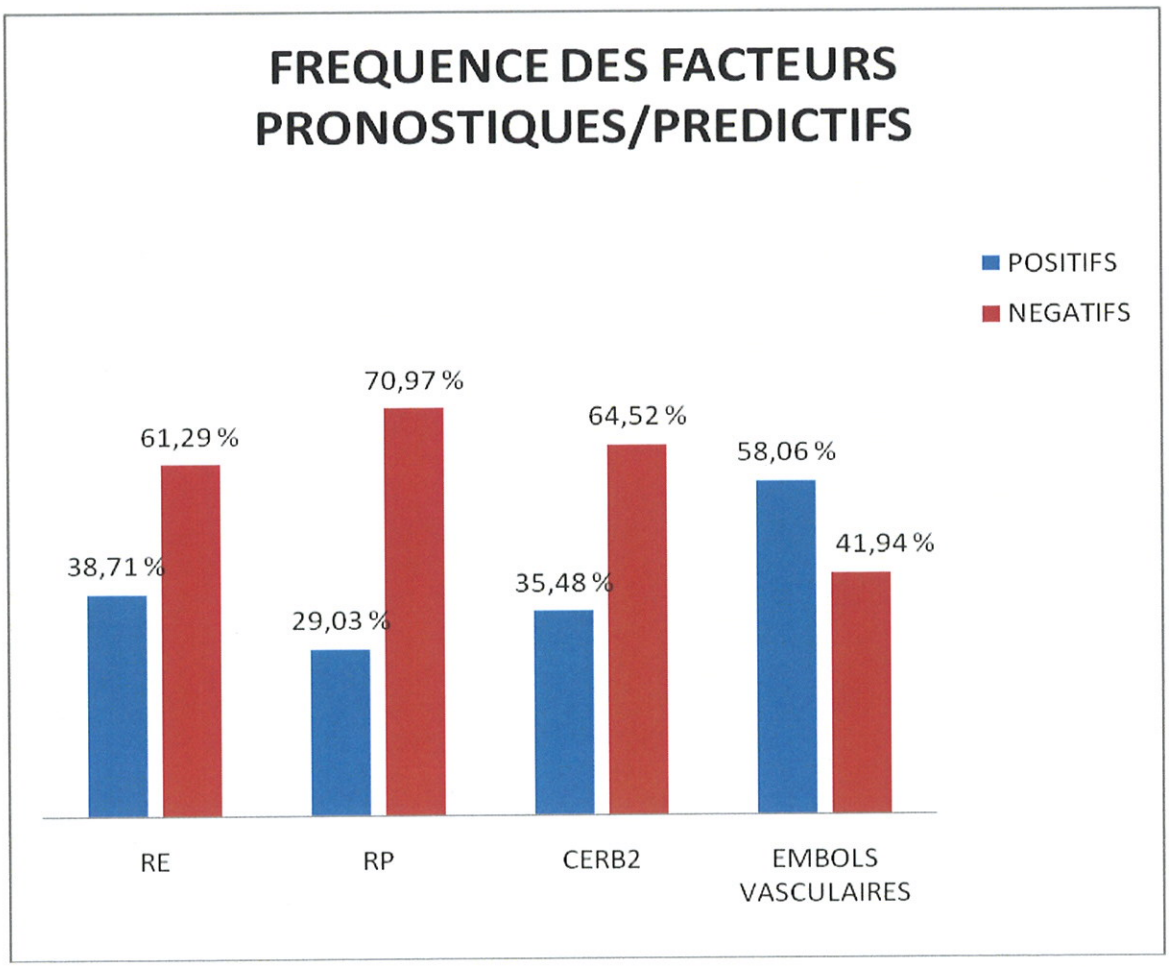
- RE :12 patientes avaient une tumeur RE positifs et 19 une tumeur RE négatifs,

- RP : 9 patientes avaient une tumeur RP positifs et 22 une tumeur RP négatifs,

- Cerb-2 : 11 patientes avaient une tumeur Cerb-2+++ et 20 une tumeur Cerb2-,

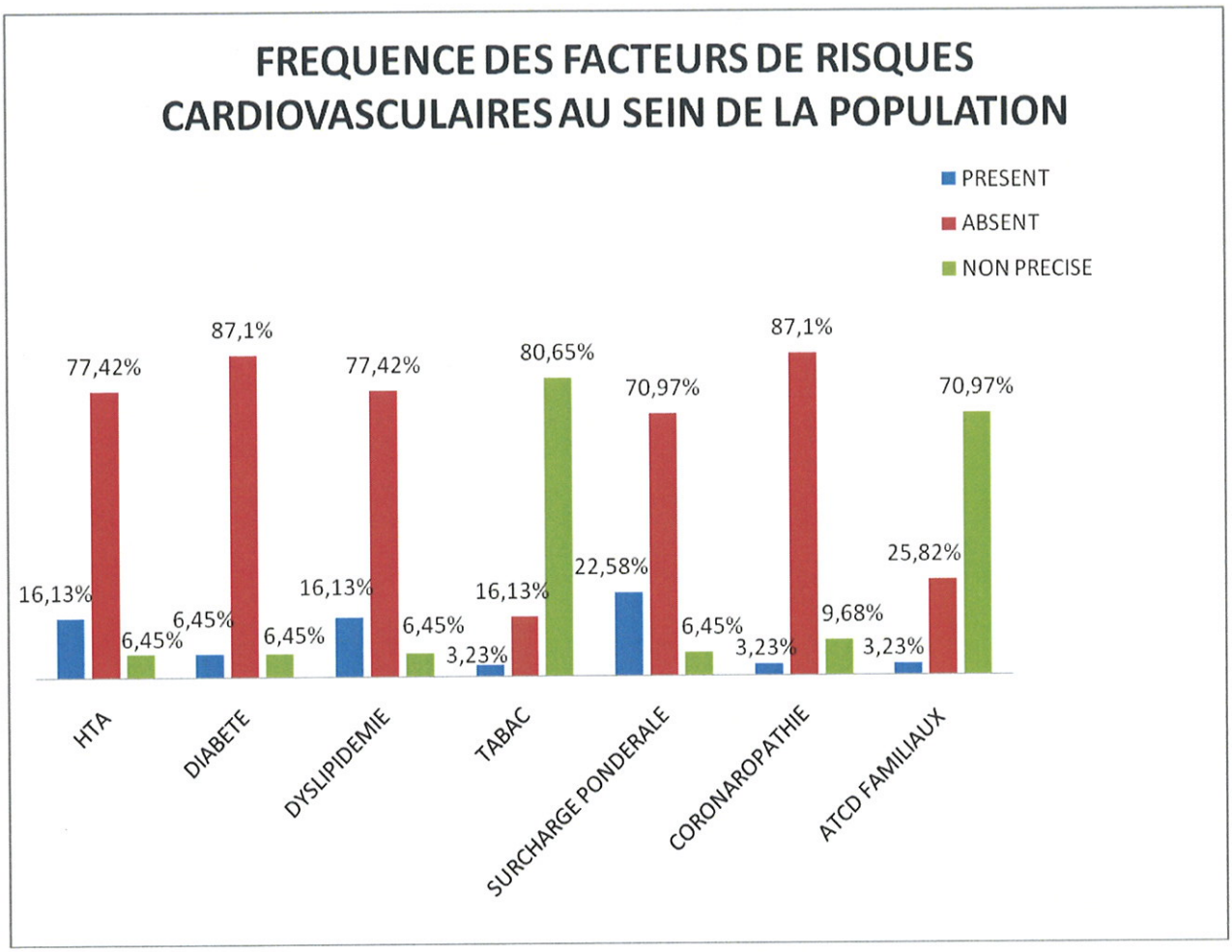
- Embols Vasculaires : 18 patientes avaient une tumeur avec embols vasculaires et 13 une tumeur sans embols.

Histogramme 1 : Fréquence des facteurs pronostiques et prédictifs RE, RP, Cerb-2 et Embols Vasculaires au sein de la population



La fréquence des facteurs de risques cardiovasculaires est rapportée par l'histogramme suivant.

Histogramme 2 : Fréquence des facteurs de risques cardiovasculaires au sein de la population



ATCD familiaux (Antécédents familiaux de coronaropathies)

2. DESCRIPTIF DES TRAITEMENTS ADMINISTRES

a) CHIMIOTHERAPIE

Sur l'ensemble de la population, 30 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie séquentielle à base d'anthracyclines et de taxanes : 10 (33.3%) en situation néoadjuvante et 20 (66.7%) en situation adjuvante. La moyenne de la dose cumulée d'anthracyclines était de 542.70 mg (300-1020). Une patiente n'a pas reçu d'anthracycline et a été traitée par taxanes seuls en néoadjuvant.

Les 11 patientes (35.5%), avec une tumeur cerb2+++, ont bénéficié d'un traitement par trastuzumab. Une patiente a bénéficié de ce traitement en concomitant à la RT.

b) CHIRURGIE

Sur l'ensemble de la population, 20 patientes (64.5%) ont été traitées par tumorectomie et 11 (35.5%) par Mastectomie Radicale Modifiée.

Toutes les patientes ont bénéficié d'un curage axillaire des étages I et II de Berg.

Le nombre moyen de ganglions prélevés était égal à 13 (4-23).

3. RADIOTHERAPIE

Toutes les patientes ont bénéficié d'une radiothérapie en BIP du sein ou de la paroi gauche et des aires ganglionnaire locorégionales gauches : CMI, SC et Sc.

Les 31 patientes ont très bien tolérées le traitement en BIP et aucun arrêt du traitement n'a été observé.

a) DOSE PRESCRITE

La dose prescrite aux CTV Sein ou paroi gauche était de 50 Gy, pour les 31 patientes, (en fractionnement classique de 2 Gy/f.

La dose prescrite au CTV CMI était de 50 Gy, pour 30 patientes, (96.8%) et 48 Gy pour une patiente (3.2%), en fractionnement classique de 2 Gy/f.

La dose prescrite aux CTV Sus Claviculaire et Sous claviculaire était de 46 Gy, pour 11 patientes (35.5%), de 48 Gy, pour une patiente (3.2%) et 50 Gy, pour 19 patientes (61.3%), en fractionnement classique de 2 Gy/f.

Les 20 patientes (65.5%) opérées par chirurgie conservatrice ont reçu un complément de dose de 10 à 16 Gy au niveau du lit tumoral.

b) PLAN DE TRAITEMENT ET ENERGIES UTILISEES

Sur les 31 patientes, 15 patientes (48.4%) ont été traitées avec un plan en 3 champs et 16 patientes avec un plan en 5 champs (51.6%).

Pour les creux SC et Sc : 28 patientes (90.3%) ont été traitées avec des photons de 8MV et 3 patientes (9.7%) avec un mixage de photons 8MV et 25MV.

Pour le sein gauche : sur les 20 patientes, 18 patientes (90.0%) ont été traitées avec des photons 8MV et 2 patientes (10.0%) avec un mixage de photons 8MV et 25MV.

Pour la paroi gauche : sur les 11 patientes, 9 patientes (81.8%) ont été traitées avec des photons 8MV, une patiente avec un mixage de photons 8MV et 25MV (9.1%) et une patiente (9.1%) avec un mixage de photons 8MV et d'électrons 12 Mev.

Pour la CMI : sur les 16 patientes traités en 5 champs, 15 patientes (93.7%) ont été traitées avec un mixage de photons 8MV et d'électrons et une patiente (6.2%) a été traitée avec un mixage de photons 8MV, 25MV et d'électrons.

4. RESULTATS ET ANALYSE DES PARAMETRES ETUDIES

a) ETUDE COMPARATIVE BIP ET RL

(1) PARAMETRES ANATOMIQUES

Avant d'étudier les paramètres dosimétriques, nous nous sommes intéressés à 2 paramètres anatomiques : le volume cardiaque et la distance entre la peau et la 1ère articulation costo-vertébrale, située en regard du CTV SC et reflétant le diamètre antéropostérieur du thorax.

La moyenne du volume cardiaque était 486.8 cc (328.7-600.8) en BIP et 543.9 cc (372.7-838.4) en RL, avec une différence significative ($p<0.0005$).

La moyenne de la distance entre la peau et la 1ère articulation costo-vertébrale était de 6.34 cm (4-9.8) en BIP et 5.42 cm (3.62-8.7) en RL, avec une différence significative ($p<0.0001$).

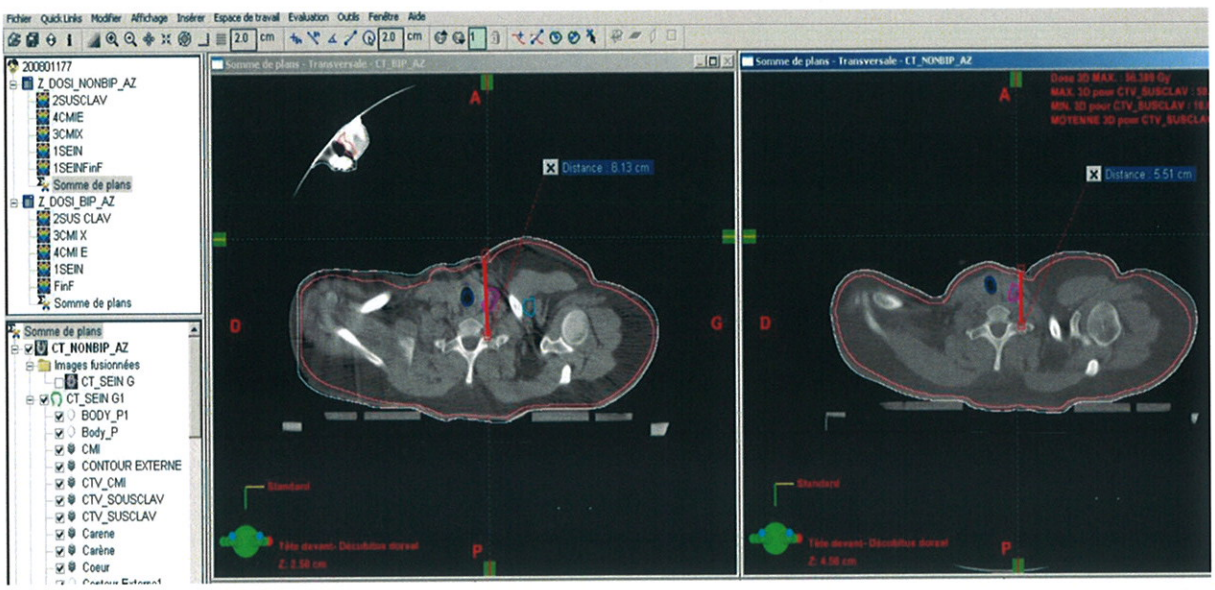


Figure 38 : Visualisation, sur coupes scanner axiales, de la distance peau-1ère articulation costo-vertébrale en BIP (à gauche) et en RL (à droite).

La différence observée sur ces 2 paramètres s'expliquait par l'expansion volumique pulmonaire, secondaire aux manœuvres d'inspiration profonde. Le cœur se retrouvait comprimé au sein du médiastin dont le diamètre transverse était réduit. L'expansion volumique du poumon augmentait le diamètre antéro-postérieur du thorax ce que traduisait l'augmentation de la distance entre la peau et la 1ère articulation costo-vertébrale.

(2) PARAMETRES CTV ET OAR

(a) PARAMETRES CARDIAQUES

(i) POPULATION TOTALE

Pour chacune des 31 patientes, toutes les valeurs des paramètres cardiaques ont été réduites par le BIP. La moyenne de chaque paramètre cardiaque a été réduite de manière significative par le BIP.

Le V35, qui était l'objectif principal, est passé d'une moyenne de 7.6% (2.2-21.0) en RL à 1.1% (0-8.4) en BIP, ($p<0.0001$), représentant une réduction de 85.1%.
En BIP, pour 8 patientes (25.8%) le V35 était nul et pour 15 patientes (48.4%) inférieur à 0.3%.

Les moyennes de la dose moyenne au cœur et de la dose maximale au cœur ont été réduites respectivement de 59.2% et 45.1% par le BIP.

La valeur la plus basse de chaque paramètre cardiaque était toujours retrouvée en BIP.

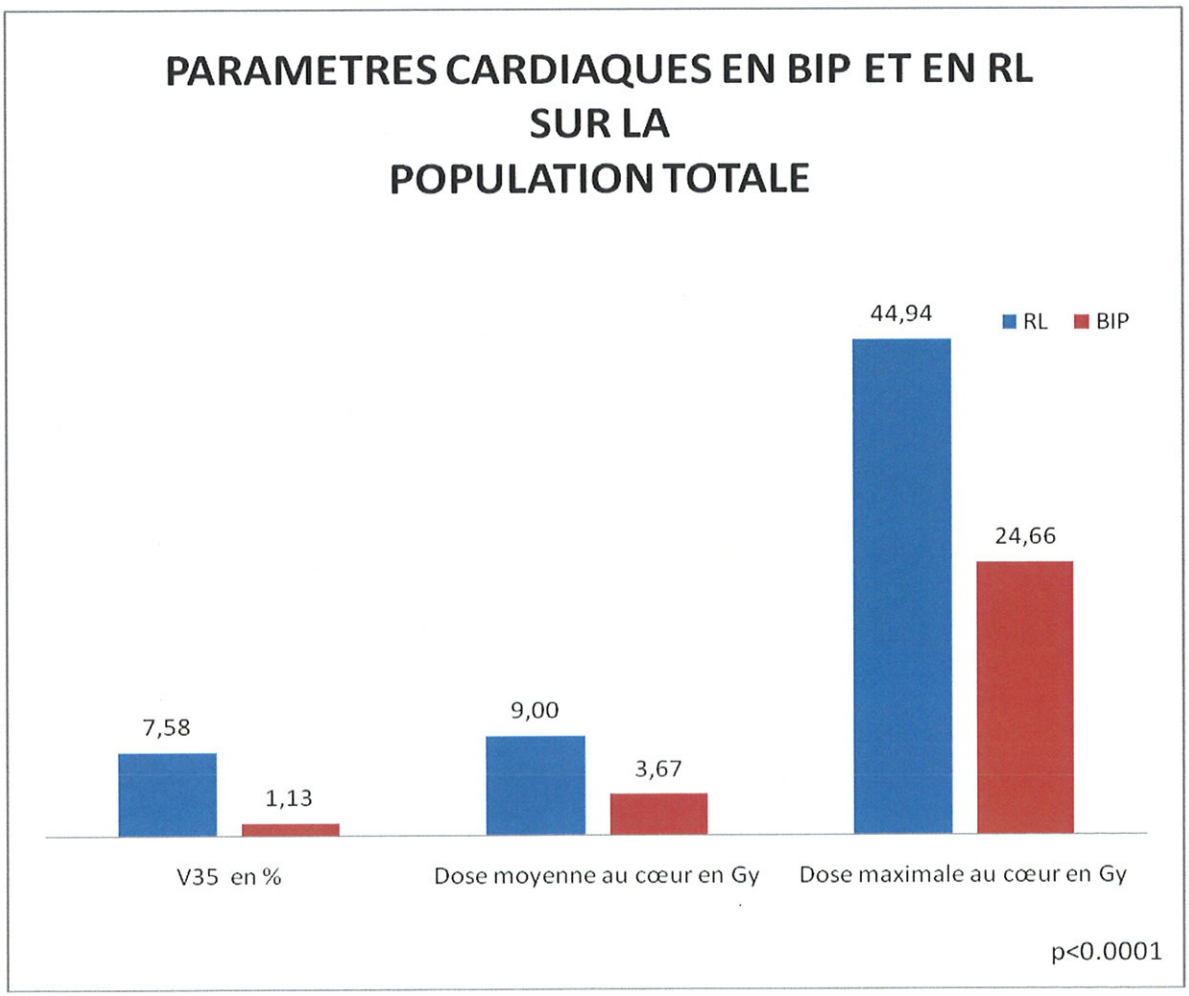
La valeur la plus haute de chaque paramètre cardiaque était toujours retrouvée en RL.

L'amélioration des paramètres cardiaques s'expliquait par les modifications de position du cœur, secondaires aux manœuvres d'inspiration profonde. Les déplacements du cœur observés dans notre étude étaient médiaux et inférieurs.
Le volume cardiaque compris dans les faisceaux d'irradiation se trouvait alors réduit sur le scanner dosimétrique réalisé en BIP par rapport à celui réalisé en RL.

Tableau 14 : Moyennes des paramètres cardiaques en Respiration Libre (RL) et en Blocage Iinspiratoire Profond (BIP) sur l'ensemble de la population et pourcentages de réduction des valeurs par le BIP

Variables	**RL (n=31)**	**BIP (n=31)**	**p-value**	**Réduction (%)**
V 35 (%)	7.6 (2.2-21.0)	1.1 (0-8.4)	p<0.0001	85.1
Dose Moyenne (Gy)	9.0 (3.2-15.6)	3.7 (1-10)	p<0.0001	59.2
Dose Maximale (Gy)	44.9 (5.2-50.2)	24.7 (2.0-47.3)	p<0.0001	45.1

Histogramme 3 : Comparaison des paramètres cardiaques en respiration libre (RL) et en blocage inspiratoire profond (BIP) sur l'ensemble de la population



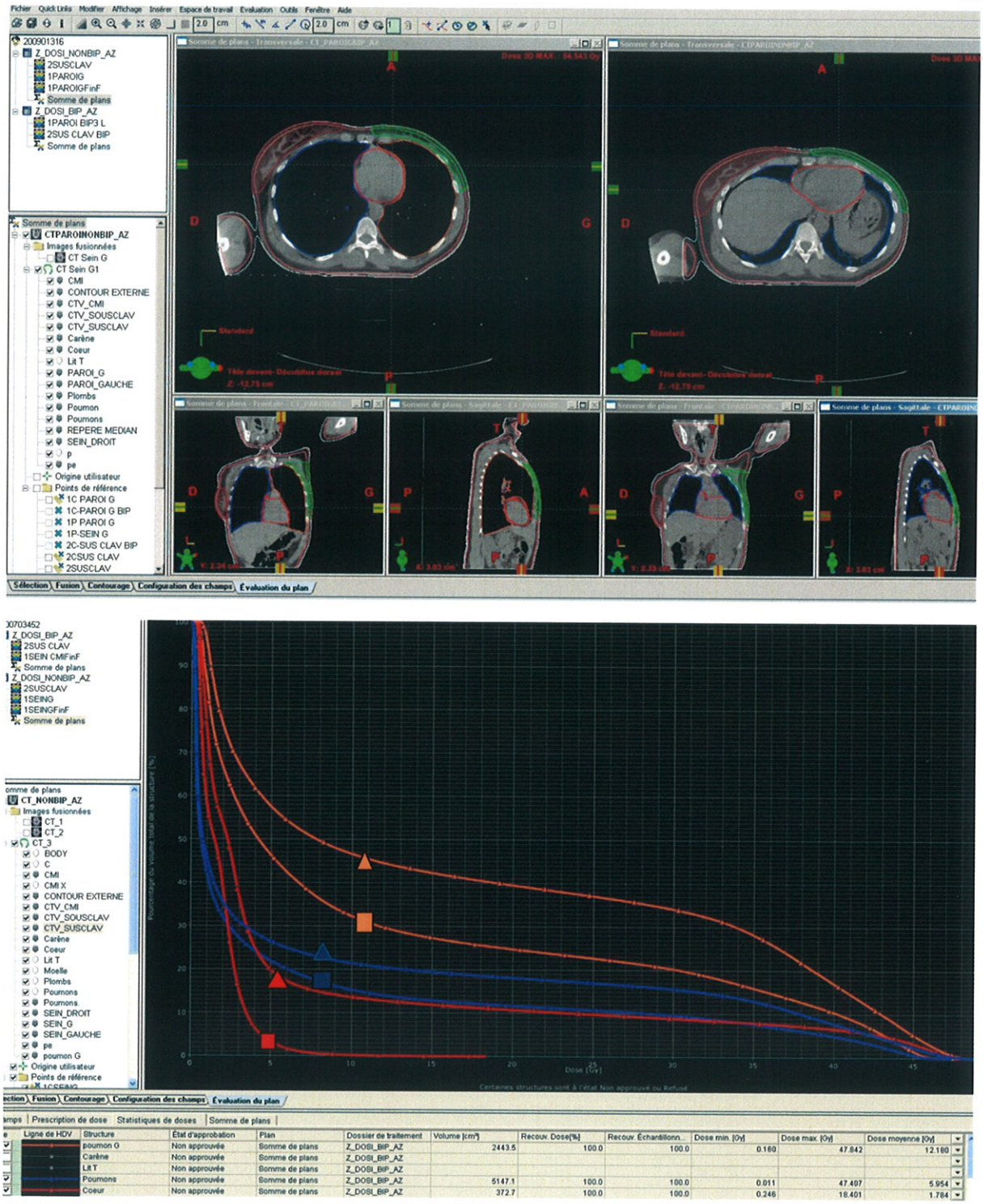


Figure 39 : En haut, visualisation sur coupes scanner axiales, coronales et sagitales, du cœur (rouge) du poumon gauche (orange), des 2 poumons (bleu), du sein gauche (vert) et du sein droit (marron), en BIP (à gauche) et en RL (à droite), chez une même patiente. Les coupes scanner ont été réalisées à un même niveau. En bas, visualisation des HDV du cœur (rouge), du poumon gauche (orange) et des 2 poumons (bleu), en BIP (courbes avec carrés) et en RL (courbes avec triangles), chez cette même patiente.

(ii) ANALYSE EN SOUS-GROUPES

Dans les sous-groupes 3 champs et 5 champs, la moyenne de chaque paramètre cardiaque était diminuée de manière significative par le BIP, ($p<0.0001$).

Tableau 15 : Moyennes des paramètres cardiaques en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) au sein du sous-groupe 3 champs et pourcentages de réduction des valeurs par le BIP

Variables	**3 champs RL (n=15)**	**3 champs BIP (n=15)**	**p-value**	**Réduction (%)**
V 35 (%)	7.4 (2.2-21.4)	1 (0-3.1)	p=0.0001	86.7
Dose Moyenne (Gy)	8.8 (3.2-14.3)	3.5 (1-4.1)	p<0.0001	59.8
Dose Maximale (Gy)	44.0 (36.6-50.2)	26.2 (2.0-43.3)	p=0.0002	40.5

Histogramme 4 : Comparaison des paramètres cardiaques en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) au sein du sous-groupe 3 champs

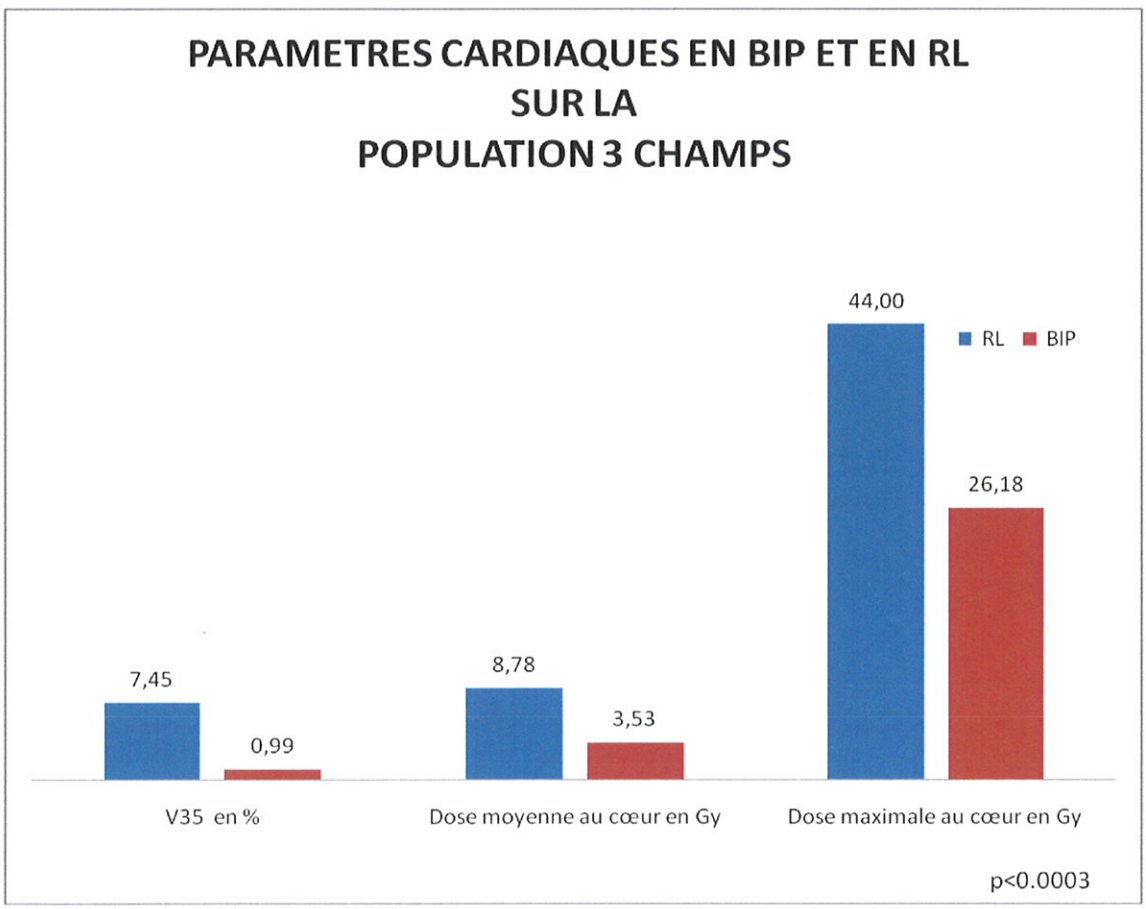


Tableau 16 : Moyennes des paramètres cardiaques en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) au sein du sous-groupe 5 champs et pourcentages de réduction des valeurs par le BIP

Variables	**5 champs RL (n=16)**	**5 champs BIP (n=16)**	**p-value**	**Réduction (%)**
V 35 (%)	7.7 (2.2-2.9)	1.3 (0-8.4)	p<0.0001	83.5
Dose Moyenne (Gy)	9.2 (7.7-15.6)	3.8 (1.7-10.0)	p<0.0001	58.6
Dose Maximale (Gy)	45.8 (35.2- 50.1)	23.2 (9.5-47.3)	p<0.0001	49.3

Histogramme 5 : Comparaison des paramètres cardiaques en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) au sein du sous-groupe 5 champs

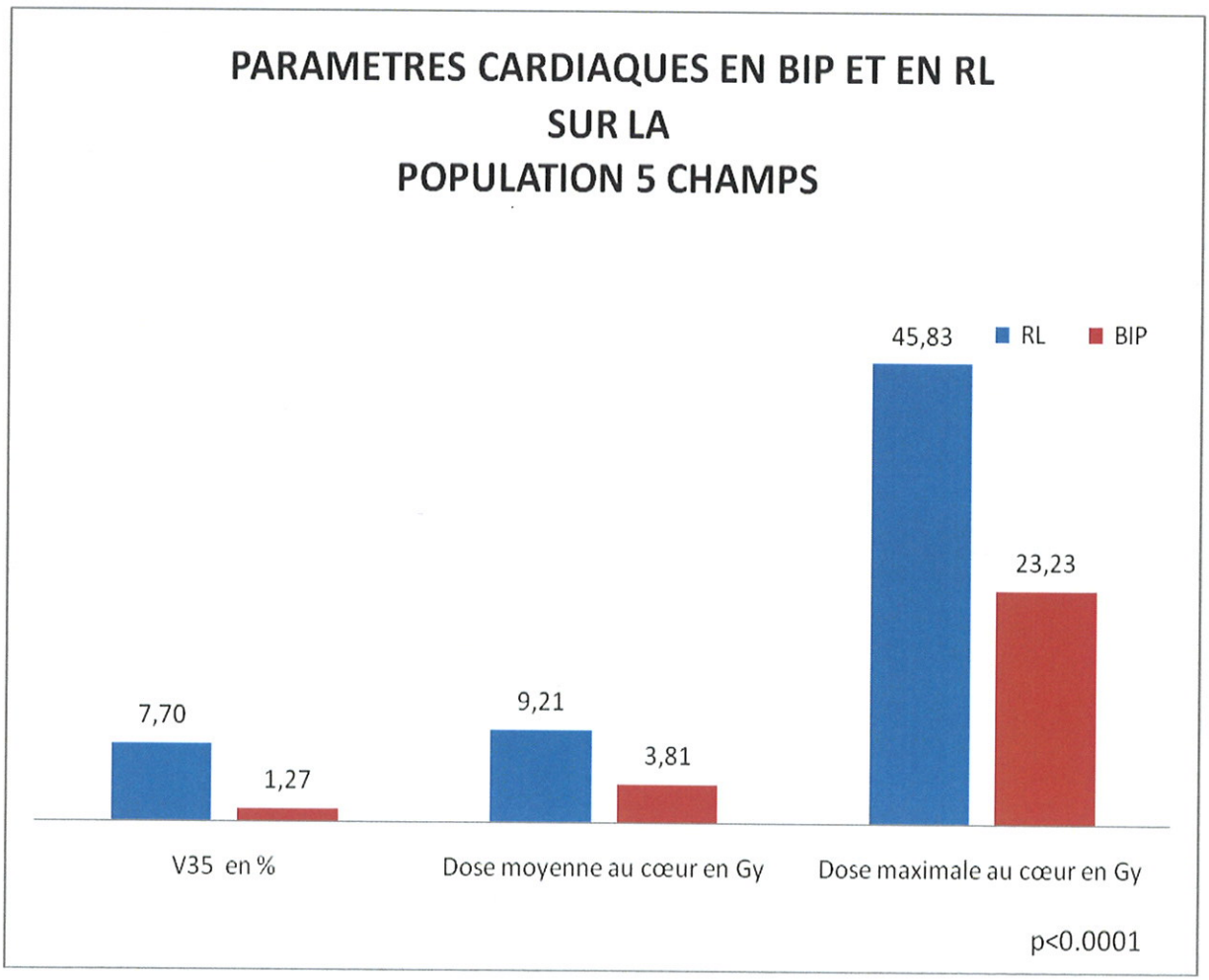


Tableau 17 : Réduction des valeurs des paramètres cardiaques par le Blocage Inspiratoire Profond (BIP), sur l'ensemble de la population et au sein des sous-groupes 5 champs et 3 champs

Variables	**Réduction Population totale (%), (n=31)**	**Réduction Sous-Groupe 5 Champs (%), (n=16)**	**Réduction Sous-Groupe 3 Champs (%), (n=15)**
V 35 (%)	85.1	83.5	86.7
Dose Moyenne (Gy)	59.2	58.6	59.8
Dose Maximale (Gy)	45.1	49.3	40.5

(b) PARAMETRES PULMONAIRES

(i) POPULATION TOTALE

Pour chacune des 31 patientes, toutes les valeurs des paramètres pulmonaires ont été réduites par le BIP. La moyenne de chaque paramètre pulmonaire a été réduite, de manière significative, par le BIP.

La valeur la plus basse de chaque paramètre pulmonaire était retrouvée en RL, sauf pour la dose moyenne au poumon gauche.

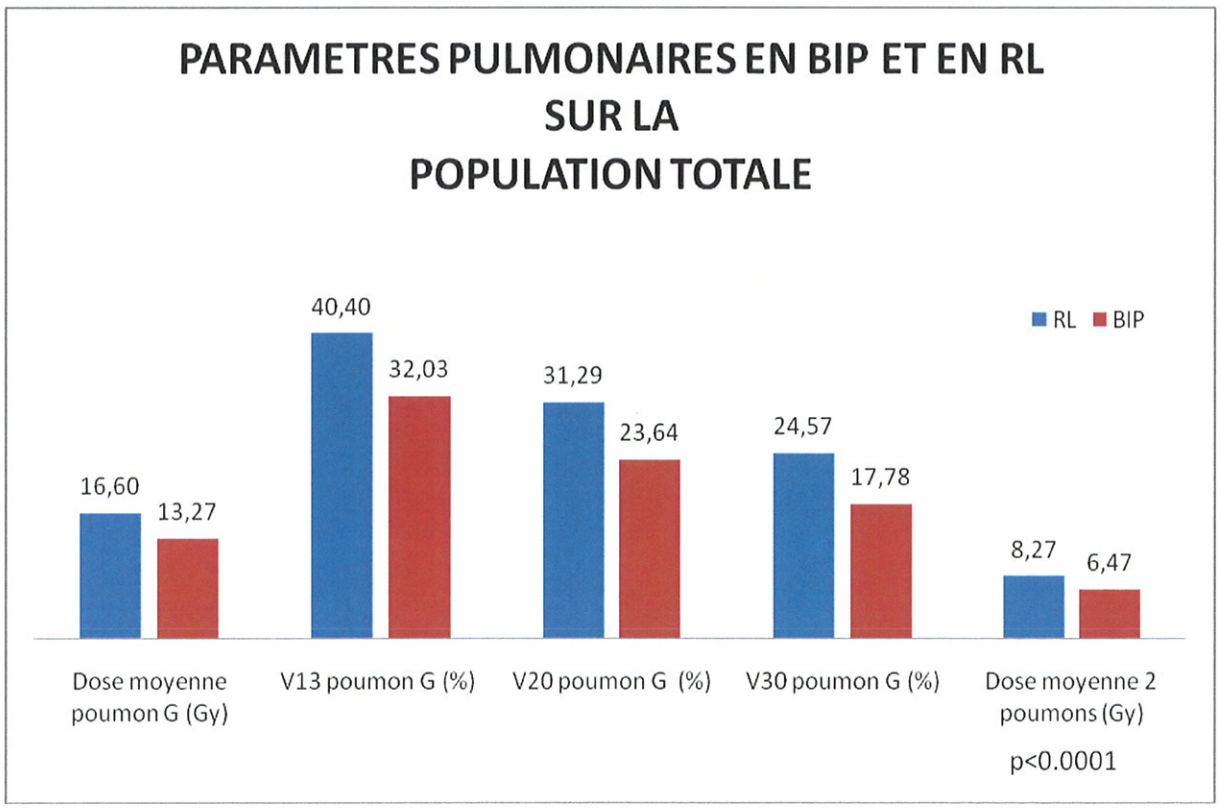
La valeur la plus haute de chaque paramètre pulmonaire était toujours retrouvée en RL.

L'amélioration des paramètres pulmonaires en BIP s'expliquait par l'expansion volumique du poumon (Cf figure 39). Le rapport poumon irradié/volume pulmonaire totale se trouvait diminué suite à l'augmentation du dénominateur.

Tableau 18 : Moyennes des paramètres pulmonaires en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) sur l'ensemble de la population et pourcentages de réduction des valeurs par le BIP

Variables	**RL (n=31)**	**BIP (n=31)**	**p-value**	**Réduction (%)**
Dose Moyenne poumon G (Gy)	16.6 (9.9-23.4)	13.3 Gy (9.7-16.6)	p<0.0001	20.1
V13 poumon G (%)	40.4 (13.6-58.9)	32.0% (14.5-43.6)	p<0.0001	20.7
V20 poumon G (%)	31.3 (9.9-53.7)	23.6% (11.4-34.3)	p<0.0001	24.4
V30 poumon G (%)	24.6% 4.6-44.2)	17.8% (6.6-30.2)	p<0.0001	27.6
Dose Moyenne 2 poumons (Gy)	8.3 Gy (5.2-18.3)	6.5 Gy (5.3-8.0)	p<0.0001	21.8

Histogramme 6 : Comparaison des paramètres pulmonaires en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) sur l'ensemble de la population



(ii) ANALYSE EN SOUS-GROUPES

Dans les sous-groupes 3 champs et 5 champs, la moyenne de chaque paramètre pulmonaire était diminuée, de manière significative, par le BIP, ($p<0.005$).

Tableau 19 : Moyennes des paramètres pulmonaires en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) au sein du sous-groupe 3 champs et pourcentages de réduction des valeurs par le BIP

Variables	**3 Champs RL (n=15)**	**3 Champs BIP (n=15)**	**p-value**	**Réduction (%)**
Dose Moyenne poumon G (Gy)	17.4 (12-23.4)	13.8 (10.9-16.6)	p=0.002	20.6
V13 poumon G (%)	43.0 (13.6-58.9)	33.5 (14.5-39.0)	p=0.0009	22.1
V20 poumon G (%)	33.9 (11.7-53.7)	25.2 (12.4-34.3)	p=0.0026	25.6
V30 poumon G (%)	26.4 (9.7-44.2)	19.4 (10.3-30.2)	p=0.0034	26.4
Dose Moyenne 2 poumons (Gy)	9.0 (6.0-10.3)	6.7 (5.3-8 .0)	p=0.0005	25.2

Histogramme 7 : Comparaison des paramètres pulmonaires en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) au sein du sous-groupe 3 champs

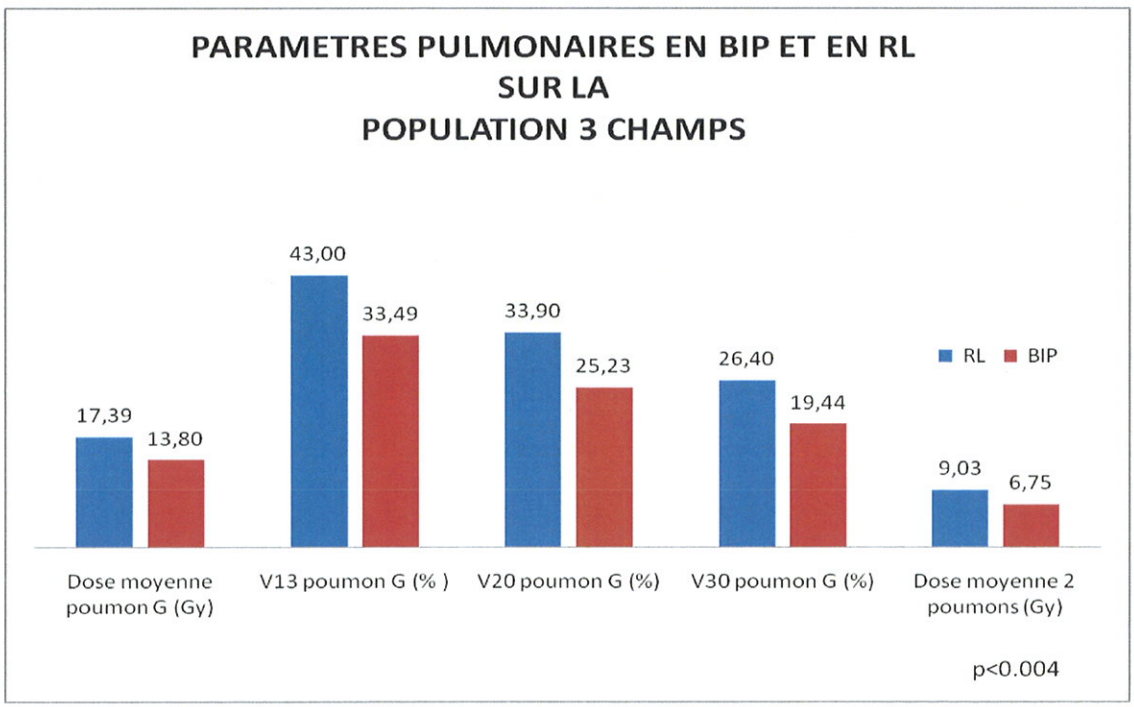


Tableau 20 : Moyennes des paramètres pulmonaires en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) au sein du sous-groupe 5 champs et pourcentages de réduction des valeurs par le BIP

Variables	**5 Champs RL (n=16)**	**5 Champs BIP (n=16)**	**p-value**	**Réduction (%)**
Dose Moyenne poumon G (Gy)	15.9 (9.9-19.4)	12.8 (9.7-14.9)	p=0.0003	19.5
V13 poumon G (%)	38.0 (18.1-52.8)	30.7 (19.1-43.6)	p=0.0042	19.2
V20 poumon G (%)	28.8 (9.9-38.8)	22.1 (11.4-29.0)	p=0.0012	23.2
V30 poumon G (%)	22.8 (8.1-29.1)	16.2 (6.6-21.8)	p=0.0006	29.0
Dose Moyenne 2 poumons (Gy)	7.6 (5.2-18.3)	6.2 (5.3-7.4)	p=0.0009	17.8

Histogramme 8 : Comparaison des paramètres pulmonaires en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) au sein du sous-groupe 5 champs

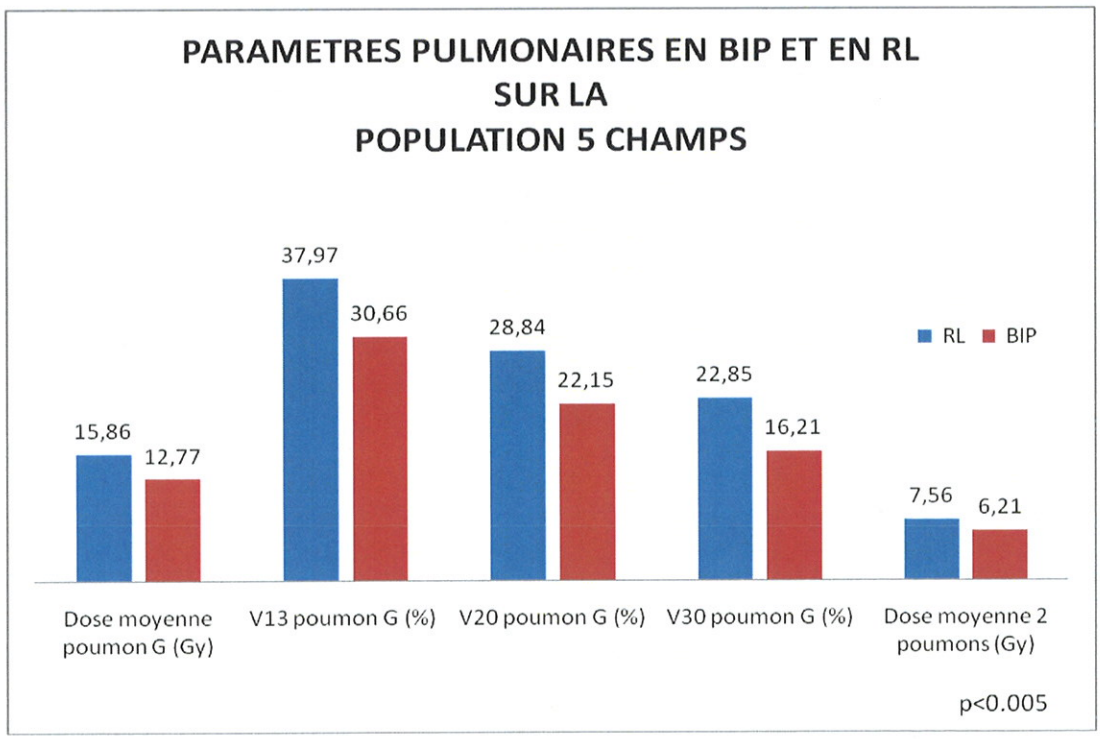


Tableau 21 : Réduction des valeurs des paramètres pulmonaires par le Blocage Inspiratoire Profond (BIP), sur l'ensemble de la population et au sein des sous-groupes 5 champs et 3 champs

Variables	**Réduction Population totale (%), (n=31)**	**Réduction Sous-Groupe 5 Champs (%), (n=16)**	**Réduction Sous-Groupe 3 Champs (%), (n=15)**
Dose Moyenne poumon G	20.1	19.5	20.7
V13 poumon G	20.7	19.2	22.1
V20 poumon G	24.4	23.2	25.6
V30 poumon G	27.6	29.0	26.4
Dose Moyenne 2 poumons	21.8	17.8	25.2

(c) PARAMETRES DU SEIN DROIT

Les HDV sur le sein droit n'ont pu être calculés que pour 17 des 31 patientes (54.8%) de la cohorte. Pour les 14 autres patientes, le sein droit n'était pas visible en totalité sur le scanner de dosimétrie, en raison de leur corpulence. Parmi ces 17 patientes, 10 patientes (58.8%) ont été traitées avec une balistique en 3 champs et 7 patientes (41.2%) avec une balistique en 5 champs.

Pour l'ensemble les 17 patientes, les différences des moyennes des 3 paramètres sein droit, entre BIP et RL, n'étaient pas significatives.

Tableau 22 : Moyennes des paramètres du sein droit en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) sur l'ensemble de la population

Variables	**RL (n=31)**	**BIP (n=31)**	**p-value**
V2 (%)	8.3 (0-24.96)	7.6 (0-13.4)	p=0.3591
V5 (%)	1.1 (0-5.9)	0.9 (0-2.7)	p=0.8311
V10 (%)	0.1 (0-0.9)	0.1 (0-0.7)	p=0.9453

(d) CTV SEIN OU PAROI GAUCHE

Pour l'ensemble de la population, les différences des moyennes des 3 paramètres de couverture des CTV sein/paroi gauche, entre BIP et RL, n'étaient pas significatives.

Tableau 23 : Moyennes des paramètres de couverture des CTV sein et paroi Gauche en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) sur l'ensemble de la population

Variables	**RL (n=31)**	**BIP (n=31)**	**p-value**
Volume relatif du CTV Sein/Paroi G recevant plus de 95% de la dose prescrite (%)	85.9 (73.6-98.1)	85.6 (67.6-99.0)	p=0.9078
Volume relatif du CTV Sein/Paroi G recevant plus de 90% de la dose prescrite (%)	92.2 (80.3-99.7)	91.5 (78.7-99.2)	p=0.4895
Dose Moyenne Sein/ Paroi G (Gy)	49.4 (45.9-51.5)	49.1 (45.0-51.4)	p=0.2971

(e) CTV CREUX SUS ET SOUS CLAVICULAIRE

(i) POPULATION TOTALE

Pour l'ensemble de la population, les moyennes du volume relatif du CTV Creux SC et Sc recevant plus de 95% de la dose prescrite, du volume relatif du CTV Creux SC recevant plus de 90% de la dose prescrite et de la dose moyenne du creux Sc étaient statistiquement inférieures en BIP.

En BIP, le diamètre antéro-postérieur du thorax augmentait, entrainant un déplacement en profondeur du CTV creux SC et Sc.

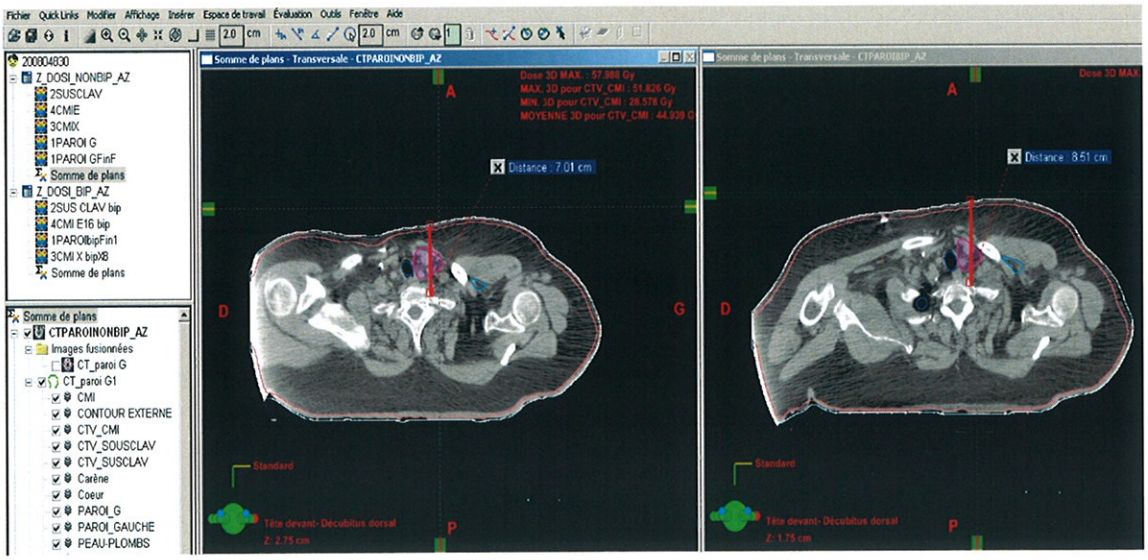


Figure 40 : Visualisation, en coupes scanner axiales, des CTV SC (rose magenta) et Sc (bleu cyan), en BIP (à droite) et en RL (à gauche), chez une même patiente.

Tableau 24 : Moyennes des paramètres de couverture des CTV Sus Claviculaire (SC) et Sous claviculaire (Sc) en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) sur l'ensemble de la population

Variables	**RL (n=31)**	**BIP (n=31)**	**p-value**
Volume relatif du CTV Creux SC recevant plus de 95% de la dose prescrite (%)	60.7 (14.1-85.3)	49.5 (14.5-87.9)	p=0.0011
Volume relatif du CTV Creux Sc recevant plus de 95% de la dose prescrite (%)	77.4 (24.7-100)	67.2 (4.5-100)	p=0.0005
Volume relatif du CTV Creux SC recevant plus de 90% de la dose prescrite (%)	72.4 (44.0-96.5)	68.1 (44.5-91.7)	p=0.0216
Volume relatif du CTV Creux Sc recevant plus de 90% de la dose prescrite (%)	89.4 (58.1-100)	85.9 (42.2-100)	p=0.3098
Dose Moyenne Creux SC (Gy)	43.3 (36-49.5)	42.6 (32.7-49.2)	p=0.1857
Dose Moyenne Creux Sc (Gy)	47.2 (39.9±51.8)	45.9 (26.9-51.3)	p=0.009

(ii) ANALYSE EN SOUS-GROUPES

Dans le sous-groupe 3 champs, il persistait une différence significative, avec une meilleure couverture en RL, pour 3 valeurs : les volumes relatifs de CTV SC et Sc recevant plus de 95% de la dose prescrite et le volume relatif de CTV SC recevant plus de 90% de la dose prescrite.

Dans le sous-groupe 5 champs, les différences des moyennes des 3 paramètres de couverture des CTV SC et Sc, entre RL et BIP, n'étaient plus significatives.

Tableau 25 : Moyennes des paramètres de couverture des CTV Sus Claviculaire (SC) et Sous claviculaire (Sc) en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) au sein du sous-groupe 3 champs

Variables	**3 Champs RL (n=15)**	**3 Champs BIP (n=15)**	**p-value**
Volume relatif du CTV Creux SC recevant plus de 95% de la dose prescrite (%)	66.1 (35.3-85.3)	50.7 (25.3-87.9)	p=0.0054
Volume relatif du CTV Creux Sc recevant plus de 95% de la dose prescrite (%)	79.0 (59.6-100)	68.4 (29.5-100)	p=0.0051
Volume relatif du CTV Creux SC recevant plus de 90% de la dose prescrite (%)	76.4 (52.3-91.8)	71.2 (44.5-91.7)	p=0.0353
Volume relatif du CTV Creux Sc recevant plus de 90% de la dose prescrite (%)	90.2 (82.2-100)	87.0 (57.8-100)	p=0.6265
Dose Moyenne Creux SC (Gy)	44.3 (36.5-49.5)	43.5 (32.7-49.2)	p=0.2587
Dose Moyenne Creux Sc (Gy)	47.1 (43.9-51.8)	46.4 (41.6-51.3)	p=0.0065

Tableau 26 : Moyennes des paramètres de couverture des CTV Sus Claviculaire (SC) et Sous claviculaire (Sc) en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) au sein du sous-groupe 5 champs

Variables	**5 Champs RL (n=16)**	**5 Champs BIP (n=16)**	**p-value**
Volume relatif du CTV Creux SC recevant plus de 95% de la dose prescrite (%)	55.6 (14.1-83.5)	48.4 (14.5-57.4)	p=0.1046
Volume relatif du CTV Creux Sc recevant plus de 95% de la dose prescrite (%)	75.9 (24.7-100)	66.0 (4.5-100)	p=0.0906
Volume relatif du CTV Creux SC recevant plus de 90% de la dose prescrite (%)	68.5 (44-96.5)	65.2 (51.1-79.8)	p=0.2979
Volume relatif du CTV Creux Sc recevant plus de 90% de la dose prescrite (%)	88.7 (58.1-100)	84.9 (42.2-100)	p=0.4648
Dose Moyenne Creux SC (Gy)	42.3 (36-49)	41.7 (36.2-46.0)	p=0.5336
Dose Moyenne Creux Sc (Gy)	47.3 (39.9-51.6)	45.4 (26.9-50.5)	p=0.0717

(f) CTV CMI

(i) POPULATION TOTALE

Pour l'ensemble de la population, les moyennes des 3 paramètres de couverture du CTV CMI étaient statistiquement inférieures en BIP.

En BIP, la partie supérieure de la CMI s'enfonçait dans le thorax, ainsi sa partie supérieure était plus profonde qu'à sa partie médiale. En RL, la courbure de la CMI était moins prononcée. A énergie équivalente, la partie supérieure de la CMI était donc mieux couverte en RL.

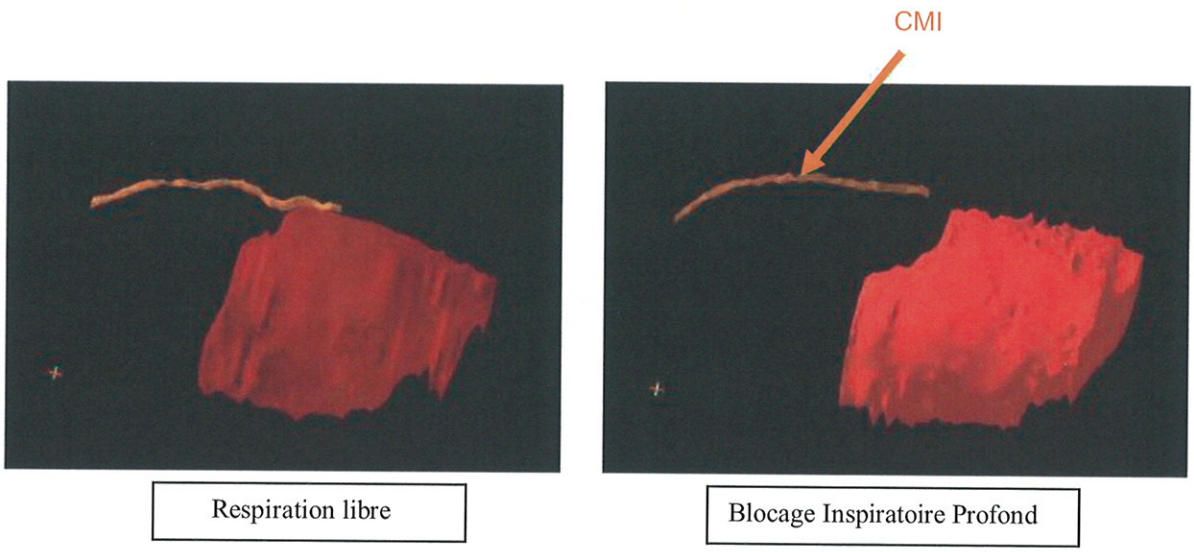


Figure 41 : Reconstruction en 3D du cœur (en rouge) et de la CMI (en marron) en Respiration Libre et en Blocage Inspiratoire Profond, par le logiciel Eclipse

Tableau 27 : Moyennes des paramètres de couverture du CTV CMI en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) sur l'ensemble de la population

Variables	**RL (n=31)**	**BIP (n=31)**	**p-value**
Volume relatif du CTV CMI recevant plus de 95% de la dose prescrite (%)	57.9 (10-81.7)	46.6 (6.1-79.0)	p=0.0064
Volume relatif du CTV CMI recevant plus de 90% de la dose prescrite (%)	76.0 (42.7-92.9)	71.2 (35.8-97.3)	p=0.0386
Dose Moyenne CMI (Gy)	46.8 (41-49.8)	46.2 (41.3-49.8)	p=0.0265

(ii) ANALYSE EN SOUS-GROUPES

Dans le sous-groupe 3 champs, il persistait une différence significative, avec une meilleure couverture en RL, pour un seul paramètre : le volume relatif du CTV CMI recevant plus de 95% de la dose prescrite.

Dans le sous-groupe 5 champs, les différences des moyennes des 3 paramètres de couverture du CTV CMI n'étaient plus significatives.

Tableau 28 : Moyennes des paramètres de couverture du CTV CMI en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) au sein du sous-groupe 3 champs

Variables	**3 Champs RL (n=15)**	**3 Champs BIP (n=15)**	**p-value**
Volume relatif du CTV CMI recevant plus de 95% de la dose prescrite (%)	59.0 (25.7-77.4)	49.5 (6.1-72.0)	p=0.0479
Volume relatif du CTV CMI recevant plus de 90% de la dose prescrite (%)	77.4 (69.3-92.9)	71.9 (58.3-97.3)	p=0.104
Dose Moyenne CMI (Gy)	47.1 (44.2-48.9)	46.3 (45-48.1)	p=0.1002

Tableau 29 : Moyennes des paramètres de couverture du CTV CMI en Respiration Libre (RL) et en Blocage Inspiratoire Profond (BIP) au sein du sous-groupe 5 champs

Variables	**5 Champs RL (n=16)**	**5 Champs BIP (n=16)**	**p-value**
Volume relatif du CTV CMI recevant plus de 95% de la dose prescrite (%)	56.9 (10-81.7)	43.8 (16.1-70)	p=0.0833
Volume relatif du CTV CMI recevant plus de 90% de la dose prescrite (%)	74.8 (42.7-88.6)	70.6 (35.8-86.1)	p=0.2078
Dose Moyenne CMI (Gy)	46.6 (41-49.8)	46.0 (41.3-49.8)	p=0.1628

b) ETUDE COMPARATIVE 5 CHAMPS ET 3 CHAMPS

Dans un second temps, nous avons souhaité comparer les 2 sous-groupes 3 champs et 5 champs entre eux.

En analyse de sous-groupes, les différences des moyennes de tous les paramètres étudiés n'étaient pas significatives entre 3 champs BIP versus 5 champs BIP et 3 champs RL versus 5 champs RL

Lorsque le choix de la balistique (3 champs ou 5 champs) était adapté à la conformation du thorax de la patiente, la couverture des CTV et la dose aux OAR étaient comparables.

D. DISCUSSION

1. COMPARAISON DE NOS RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

a) MODIFICATIONS ANATOMIQUES SECONDAIRES AUX MANŒUVRES D'INSPIRATION PROFONDE

Dans notre étude, nous avons observé un déplacement médial et inférieur du cœur, ce qui réduisait le volume cardiaque compris dans les champs d'irradiation. Nous avons également observé une augmentation du diamètre antéro-postérieur du thorax, secondaire à l'expansion volumique pulmonaire induite par l'inspiration profonde.

Chen *et al.* ont étudié chez 14 patientes, traitées pour des cancers du sein gauche, la position du cœur par rapport aux faisceaux tangentiels, en fonction de différents temps respiratoires (RL, inspiration profonde et expiration forcée). Ils ont observé, en inspiration profonde, un déplacement inférieur du diaphragme et du cœur et une augmentation du diamètre antéro-postérieur du thorax. Ainsi le volume cardiaque inclus dans les champs d'irradiation était réduit de 10,2 cm^3 en moyenne par rapport à la RL [297]. Ils ont également observé une augmentation du diamètre antéro-postérieur du thorax, secondaire à l'expansion volumique pulmonaire.

Lu *et al.* ont observé chez 15 patientes, traitées pour des cancers du sein gauche, une réduction moyenne du volume cardiaque irradié de 86 cm^3 par les manœuvres d'inspiration profonde. Toutes les patientes, par ces manœuvres inspiratoires ont bénéficié d'une baisse de volume cardiaque irradié. Sur les coupes scanner réalisées en inspiration bloquée, ils ont observé un mouvement du cœur inférieur et médial, une translation supérieure des seins ainsi qu'une augmentation de la MHD [298].

Sixel *et al.* ont observé chez 5 patientes, traitées pour des cancers du sein gauche une réduction du volume de cœur irradié de 6 cm^3 à 43 cm^3 en BIP comparé en RL. Sur coupes scanner en inspiration bloquée, les auteurs ont observé un déplacement inférieur du cœur et une élévation de la paroi thoracique [299].

Jagsi *et al.* ont observé chez 12 patientes, traitées pour des cancers du sein gauche, un déplacement de l'artère coronaire descendante gauche principalement dans la direction inférieure [300].

b) PARAMETRES CARDIAQUES

Dans notre étude les 3 paramètres cardiaques ont été diminués, de manière significative, par le BIP au sein de la population totale et en analyse de sous-groupes, ($p<0.0001$).

Sur l'ensemble de la population, les moyennes du V35, de la dose moyenne au cœur et de la dose maximale au cœur étaient respectivement égales à 1.1%, 3.7 Gy et 24.7 Gy. Elles ont été respectivement réduites de 85.1%, 59.2% et 45.1% par le BIP.

Dans le sous-groupe 3 champs BIP, les moyennes du V35, de la dose moyenne au cœur et de la dose maximale au cœur étaient respectivement égales à 1%, 3.5 Gy et 26.2 Gy. Elles ont été respectivement réduites de 86.7%, 59.8% et 40.5% par le BIP.

Malgré la réduction des effectifs, les différences des moyennes entre RL et BIP de tous les paramètres cardiaques restaient significatives. Ceci traduisait l'importance de la différence des moyennes de ces paramètres entre RL et BIP au sein de la population totale.

Korreman *et al.* dans une étude portant sur 17 patientes, traitées par RC3D au niveau des cancers du sein (dont 9 traitées à gauche) et des aires ganglionnaires locorégionales (SC, CMI), ont analysé 2 paramètres cardiaques : le volume relatif de cœur et d'artère coronaire descendante gauche recevant plus de 50% de la dose prescrite (soit 24 Gy), à différents temps respiratoires (RL, fin d'inspiration libre, fin d'expiration libre, BIP et expiration bloquée). Le plan de traitement était composé de 3 champs et d'un mono-isocentre. Le système de contrôle spirométrique utilisé était le système RPM®. Pour les 9 patientes traitées à gauche, la médiane du volume relatif de cœur recevant plus de 50% était de 19.2% en RL et 1.9% en BIP, soit une réduction de 90.1%. La médiane du volume relatif d'artère coronaire descendante gauche recevant plus de 50% était égale à 88.9% en RL et 3.6% en BIP, ($p<0.01$), soit une réduction de 95.9% [302].

Pedersen *et al.* dans une étude portant sur 16 patientes, traitées par RC3D au niveau du sein (dont 8 traitées à gauche) et des aires ganglionnaires locorégionales (SC, CMI), ont analysé 2 paramètres cardiaques : le volume relatif de cœur et d'artère coronaire descendante gauche recevant plus de 50% de la dose prescrite au CTV (soit 24 Gy), en fonction de différents temps respiratoires (RL, BIP et expiration bloquée). Le plan de traitement était composé de 3 champs et d'un mono-isocentre. Le système de contrôle spirométrique utilisé était le système RPM®. Pour les 8 patientes traitées à gauche, la médiane du volume relatif de cœur recevant plus de 50% de la dose prescrite était égale à 8% en RL et 1% en BIP, soit une réduction de 87.5%. La médiane du volume relatif d'artère coronaire descendante gauche recevant plus de 50% de la dose prescrite était égale à 54% en RL et 5% en BIP, soit une réduction de 90.7% [301].

Remouchamps *et al.* dans une étude portant sur 15 patientes, traitées par RCMI au niveau du sein et des aires ganglionnaires locorégionales (SC, CMI), (dont 9 traitées à gauche) ont analysé un paramètre cardiaque : le V30 (volume relatif de cœur recevant plus de 30 Gy). Le plan de traitement réalisé en BIP était composé de 3 champs et d'un mono-isocentre. Le système de contrôle spirométrique utilisé était le système ABC®. Pour les 9 patientes, traitées à gauche la moyenne du V30 au cœur était égale à 16.3% en RL et 3.1% en BIP, ($p<0.0004$) soit une réduction de 81%.

c) PARAMETRES PULMONAIRES

Dans notre étude, les 5 paramètres pulmonaires ont été diminués de manière significative par le BIP, au sein de la population totale et en analyse de sous-groupes, ($p<0.005$).

Sur l'ensemble de la population, les moyennes des V13, V20, V30, des doses moyennes au poumon gauche et aux 2 poumons étaient respectivement égales à 32.0%, 23.6%, 17.8%, 13.3 Gy et 6.5 Gy. Elles ont été respectivement réduites de 20.7%, 24.4%, 27.6%, 20.1% et 21.8% par le BIP.

Dans le sous-groupe 3 champs BIP, les moyennes des V13, V20, V30, les doses moyennes au poumon gauche et aux 2 poumons étaient respectivement égales à 33.5%, 25.2%, 19.4%, 13.8 Gy et 6.7 Gy. Elles ont été respectivement réduites 22.1%, 25.6%, 26.4%, de 20.6% et 25.2% par le BIP.

Malgré la réduction des effectifs, les différences des moyennes, entre RL et BIP, de tous les paramètres pulmonaires restaient significatives. Ceci traduisait l'importance de la différence des moyennes de ces paramètres, entre RL et BIP, au sein de la population totale.

Dans leur étude, Korreman *et al.* ont analysé un seul paramètre pulmonaire : le volume relatif de poumon homolatéral recevant plus de 50% de la dose prescrite. Pour l'ensemble de la population, soit 17 patientes, la médiane de ce pararamètre était égale à 45.6% en RL et 27.7% en BIP, ($p<0.01$) soit une réduction de 39.2% [302].

Dans leur étude, Pedersen *et al.* ont analysé un seul paramètre pulmonaire : le volume relatif de poumon homolatéral recevant plus de 50% de la dose prescrite. Pour l'ensemble de la population, soit 16 patientes, la médiane de ce paramètre était égale à 39% en RL et 31% en BIP, soit une réduction de 20.5% [301].

Remouchamps *et al.* dans leur étude ont analysé 3 paramètres pulmonaires : le V20 au poumon homolatéral et aux 2 poumons (Volume relatif de poumon homolatéral et des 2 poumons recevant plus de 20 Gy), et la dose moyenne aux 2 poumons. Les moyennes du V20 au poumon homolatérale et aux 2 poumons, calculées sur l'ensemble de la population, étaient égales à 20.4% en RL et 15.2% en BIP, ($p<0.00007$), soit une réduction de 25.5%. La moyenne de la dose moyenne aux 2 poumons, calculée sur les 9 patientes traitées à gauche, était égale à 9.9 Gy en RL et 8.1 Gy en BIP, ($p<0.00008$), soit une réduction de 18.2% [291].

d) SEIN DROIT

Dans notre étude pour les 17 patientes, dont le sein droit était visible en totalité, les différences des moyennes, entre BIP et RL, de tous les paramètres sein droit étudiés n'étaient pas significatives. Le BIP n'était pas responsable d'un surcroit d'irradiation du sein droit.

Dans l'étude de Korreman *et al.*, il est précisé que la dose au sein controlatéral n'était pas augmentée par les manœuvres respiratoires [302].

Dans l'étude de Perdersen *et al.*, il est noté que la dose ou le volume de sein controlatéral irradié n'étaient pas augmentés en BIP, comparé en RL [301].

Dans l'étude de Remouchamps *et al.*, pour les 9 patientes traitées à gauche, le V10 (volume relatif de sein droit plus de 10 Gy) était de 11.5% en RL et 6.8% en BIP, ($p<0.4$) [291].

e) COUVERTURE DES CTV

(1) CTV SEIN OU PAROI GAUCHE

Dans notre étude, sur l'ensemble de la population, les différences des moyennes, entre BIP et RL, de tous les paramètres CTV sein ou paroi gauche étudiés n'étaient pas significatives. Il n'y avait aucun surdosage au delà de 107% de la dose prescrite, au niveau du sein ou de la paroi gauche. Le BIP n'altérait pas la couverture du sein ou de la paroi.

Dans l'étude de Korreman *et al.*, il est noté que la couverture des CTV sein gauche était comprise entre 90% et 110% de la dose prescrite et que cette couverture n'était pas compromise par le choix du mode de respiration [302].

Dans l'étude de Pedersen *et al.*, il est noté que la couverture du CTV sein n'était pas altérée par les manœuvres respiratoires et qu'elle restait compris entre 90% et 110% de la dose prescrite [301].

Dans l'étude de Remouchamps *et al.*, la dose prescrite aux PTV était de 50 Gy. La moyenne de la couverture du PTV, additionnant le PTV CMI, le PTV Sein et le PTV SC, était de 52.5 Gy (52 Gy-53.8 Gy) en RL et 52.9 Gy (52.1 Gy-54.6 Gy) [291].

(2) CTV SUS CLAVICULAIRE ET CMI

Dans notre étude, sur l'ensemble de la population et dans le sous-groupe 3 champs, les moyennes du volume relatif du CTV Creux SC recevant plus de 95% et plus de 90% de la dose prescrite étaient statistiquement inférieures en BIP.
Nous avons constaté après délinéation de ce volume que les manœuvres d'inspiration profonde, en augmentant le diamètre antéro-postérieur du thorax, déplaçaient ces volumes en profondeur (Cf figure 40). Pour une couverture correcte de ces CTV, il aurait fallu utiliser une énergie plus importante ou un mixage de plusieurs énergies, pour traiter plus en profondeur. Hors dans notre étude, nous avons utilisé, pour traiter ces volumes, la même énergie en BIP et RL, des photons d'énergie 8 MV chez 28 patientes et un mélange 8 MV et 25 MV chez 3 patientes.
Ces résultats négatifs nous incitent à changer nos pratiques et à délinéer l'ensemble des CTV, pour adapter le choix de l'énergie à la profondeur de chaque volume.

Pour la CMI, les moyennes des paramètres de couverture du CTV CMI étaient tous statistiquement inférieures en BIP. Dans le sous-groupe 3 champs, il persistait une différence significative pour le volume relatif du CTV CMI recevant plus de 95% de la dose prescrite. Les manœuvres d'inspiration profonde étaient responsables d'une majoration de la convexité du trajet de la CMI, ainsi la partie supérieure de ce volume était plus profonde qu'à sa partie médiale (Cf figure 41). Il était difficile de traiter avec une énergie commune, l'ensemble de la CMI. La partie supérieure de la CMI se trouvait fréquemment sous-dosée.
Nous n'avons pour l'instant pas trouvé de solutions pour pallier à ce problème et acceptons ce sous-dosage, car la moyenne de la dose reçue par la CMI restait supérieure à 46 Gy.

Dans l'étude de Korreman *et al.,* il est précisé que la couverture des CTV ganglionnaires était comprise entre 90% et 110% de la dose prescrite et que cette couverture n'était pas compromise par le choix du mode de respiration [302] .

Dans l'étude de Pedersen *et al,.* il est noté que la couverture des CTV ganglionnaire n'était pas altérée par les manœuvres respiratoires et qu'elle restait comprise entre 90% et 110% de la dose prescrite [301].

2. POINTS FORTS

Notre étude était une étude de cohorte où chaque patiente était son propre témoin.

Le recrutement des patientes a été fait sur une période de 2 ans et 7 mois.

La population était homogène et non sélectionnée sur des critères de volume mammaire.

Le nombre de patientes inclues était important, augmentant la puissance statistique. Par rapport à la littérature portant sur le BIP en irradiation mammaire, notre étude était celle qui comportait le plus grand nombre de patientes.

La délinéation des différents volumes a été réalisée de manière homogène par un même médecin, selon des critères précis du RTOG, et contrôlée de manière systématique par un autre même médecin sénior.

La dosimétrie était réalisée par 2 dosimétristes formés dans les techniques d'irradiation du cancer du sein. Elle était systématiquement validée par un physicien avant présentation de la dosimétrie finale au médecin. Un physicien était présent à chaque mise en place du traitement.

Enfin l'institut Sainte Catherine a maintenant une expérience confirmée de la technique d'irradiation en BIP. La technique est acquise depuis maintenant 2000 et utilisée en routine en pathologie mammaire depuis 2005.

Notre étude confirme l'intérêt du BIP, sur l'épargne cardiaque, lors de l'irradiation des cancers du sein gauche de stade II-III, avec pour l'objectif principal le V35 au cœur, une réduction de 85% par le BIP.

3. DOUTES ET DEBATS EN IRRADIATION MAMMAIRE

Le principal débat en irradiation mammaire porte sur l'intérêt en termes de survie de l'irradiation de la CMI. En effet, le problème de l'irradiation de la CMI réside dans le surcroit de morbidité cardiaque dont elle est responsable, du fait de sa localisation anatomique proche du cœur.

Comme nous l'avons vu précedemment, les récidives mammaires internes sont faibles (inférieures 1%). Mais elles sont probablement sous-évaluées, car insuffisamment recherchées dans les études anciennes. Par contre nous savons par l'histoire de la maladie du cancer du sein que l'envahissement de la CMI est une voie de dissémination métastatique. De plus, plusieurs essais randomisés, ayant montré un bénéfice en termes de survie d'une irradiation après mastectomie, comprenaient une irradiation de de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires, dont la CMI [130, 147, 177, 179].

La question épineuse de l'intérêt sur la survie, d'irradier ce volume, a déjà été étudié dans de nombreuses études, avec des résultats contradictoires. Hors la plupart des études qui constataient une absence d'amélioration de la survie en cas d'irradiation de la CMI étaient anciennes et utilisaient des techniques maitrisant peu la dose au cœur. Une différence significative serait peut être apparue si la dose au cœur avait été contrôlée. L'étude la plus récente, dont nous disposons, est une étude de phase III menée par l'équipe de Romestaing. Dans cette étude, 1 334 patientes avec des tumeurs N+ axillaire ou de localisation centrale ou interne, étaient randomisées dans un bras irradiation de la CMI et dans l'autre bras pas d'irradiation de la CMI. Avec un recul de 10 ans, il n'était pas observé de différence significative sur la survie à 10 ans, sur l'ensemble de la population et dans les différents sous-groupes : ganglions positifs ou négatifs, tumeurs externes versus centrales ou internes. Les auteurs n'ont pas rapporté d'augmentation de la toxicité cardiaque dans le bras radiothérapie de la CMI. Dans cette étude, le suivi parait court pour observer une différence significative sur la survie et sur la toxicité cardiaque.

Pour clarifier la question de l'intérêt de l'irradiation de la CMI, nous attendons les résultats de l'essai de l'EORTC, dont les résultats devraient être publiés en 2011.

En attendant cette publication, l'enjeu en radiothérapie consiste à proposer une technique d'irradiation, permettant de traiter la CMI chez les patientes à haut risque, sans majorer la toxicité cardiaque ; possibilité qu'offre la radiothérapie en BIP.

La radiothérapie en BIP a le double avantage, en maitrisant les mouvements respiratoires, d'exclure en partie le volume de cœur irradié et de nous offrir la possibilité de réduire nos marges de PTV. Cette technique permet ainsi d'obtenir une bonne couverture des CTV, sans la contrainte de devoir « sacrifier » un volume (le plus souvent la CMI), par souci de morbidité cardiaque ou pulmonaire. Elle garantit donc un contrôle locorégional maximal, en minimisant le risque de morbidité cardiaque et pulmonaire.

La question de l'irradiation de la CMI est le débat le plus « médiatisé » en radiothérapie mammaire, mais d'autres sujets portent à polémique. Parmi eux la délinéation du volume cardiaque, le rôle de l'hypofractionnement sur la toxicité cardiaque et la responsabilité de l'administration concomitante trastuzumab-radiothérapie sur la morbidité cardiaque.

Le cœur est composé de différentes structures, avec des seuils de tolérance inégaux face à l'irradiation, et donc des contraintes de dose différentes.
A l'heure actuelle, la plupart des équipes délinéent un seul volume cardiaque incluant le myocarde, les valves, les artères coronaires, plus ou moins le péricarde. Cependant il semble plus intéressant de délinéer chaque structure anatomique cardiaque, pour en calculer des HDV séparés, et adapter la dosimétrie en fonction de la tolérance de chaque structure cardiaque. Certaines études menées sur la toxicité cardiaque calculent leur HDV, non plus sur l'organe cœur dans son ensemble, mais sur l'artère coronaire gauche descendante [300].
Actuellement en routine, il parait difficile de délinéer l'ensemble de ces différentes structures cardiaques, en raison des limites de « temps médecin » et de l'imagerie disponible.
De plus en RC3D, il est complexe d'adapter la dosimétrie à ces volumes.
Par contre, si la RCMI par planification inverse se développait en radiothérapie mammaire, nous pourrions appliquer des contraintes de dose aux structures cardiaques et alors se reposer la question de la délinéation de ces volumes.

Par manque de disponibilité sur les postes de traitements, les schémas d'irradiation hypofractionnés sont de plus en plus utilisés [194-197]. Hors les données dans la littérature, sur le rôle du fractionnement, dans la survenue d'événements cardiaques, sont contradictoires. Cependant, les études de radiobiologies prédisent des séquelles tardives sur les tissus à renouvellement lent (comme le cœur), lorsque la dose par fraction est augmentée [189, 236].

Le principe de précaution nous invite donc à être encore plus prudents, concernant la dose au cœur, en cas d'hypofractionnement, d'autant plus que les patientes sont soumises à nombreux autres traitements cardiotoxiques (chimiothérapies cytotoxiques, thérapies ciblées, anti-aromatases).

La question de la toxicité cardiaque, secondaire à l'administration concomitante du trastuzumab et de la radiothérapie, reste également incomplètement résolue.
En pratique, nous disposons de quelques études sur la toxicité aigue de cette association, et les premiers résultats semblent rassurants (Cf Chapitre Trastuzumab et radiothérapie).
Concernant la toxicité tardive cardiaque, il n'y a, à l'heure actuelle, aucune donnée en raison de l'absence de recul de cette association ; ce qui nous incite à améliorer les contraintes dosimétriques au cœur, chez les patientes à risques cardiovasculaires.

Dans le compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence en 2007, il est noté que « progressivement les malades bénéficiant du trastuzumab doivent recevoir un traitement conformationnel associé à des techniques d'asservissement respiratoire de manière à exclure le maximum de contribution de dose prescrite au cœur» [98].

4. PROBLEMES POSES PAR LA RADIOTHERAPIE ASSERVIE A LA RESPIRATION

Les techniques de Radiothérapie Asservie à la Respiration présentent de nombreux avantages, en termes d'épargne cardiaque et pulmonaire. Elles ont malheureusement le désavantage d'être consommatrices de temps « humain » et « machines ».

Elles nécessitent une séance de préparation qui monopolise un manipulateur de radiologie.

L'acquisition de 2 scanners de dosimétrie, en RL et en BIP, double le temps d'acquisition : il parait en effet prudent de réaliser un scanner dosimétrique en RL, dans le cas où la patiente, pour des raisons physiques, ne pourrait plus réaliser les manœuvres respiratoires nécessaires au déroulement du traitement.

En BIP, le temps de traitement est également augmenté.
A l'Institut Sainte-Catherine, ce temps supplémentaire a été calculé : lors de la 1ère séance ce temps est estimé à 15 minutes puis décroit à 2-3minutes jusqu'à la 6ème séance, ensuite ce temps reste constant jusqu'à la fin du traitement.

De plus, ces techniques présentent un surcoût financier par rapport à une technique d'irradiation conformationnelle sans asservissement respiratoire.
Une étude récente qui avait pour but d'évaluer le coût de la Radiothérapie Asservie à la Respiration, dans le cadre d'un STIC (Soutien au Technique Innovantes et Couteuses), a été publiée en 2009. Les résultats ont montré que l'asservissement respiratoire, en routine, pour le sein, entrainait un surcoût par traitement de 996 € avec les techniques de blocage respiratoire et de 1510 € avec la technique de synchronisation respiratoire.
Ce surcoût n'est actuellement pas pris en compte dans la tarification.
Les auteurs concluaient que « l'estimation des coûts complets du traitement a mis en lumière l'inadaptation de la tarification pour l'innovation » [302].

En théorie, les techniques de Radiothérapie Asservie à la Respiration devraient être proposées, en cas d'exposition cardiaque lors de l'irradiation : ceci concerne toutes les patientes traitées en regard de la CMI (qu'elle soit latéralisée à droite ou à gauche) et les patientes traitées pour un sein ou une paroi gauche seule. Hors le surcoût en temps et financier, que nécessite la mise en place de ce traitement, ne nous permet pas de proposer cette technique à toutes les patientes concernées.

A l'Institut Sainte-Catherine, cette technique est actuellement proposée aux patientes prétraitées par des chimiothérapies cardiotoxiques et dont la conformation thoracique expose le cœur, en technique RC3D classique, à des doses non acceptables.

E. CONCLUSION DE L'ETUDE

Notre étude a confirmé l'intérêt, en termes d'épargne cardiaque et pulmonaire, du Blocage Inspiratoire Profond lors de l'irradiation des seins ou parois gauches avec aires ganglionnaires locorégionales. Nous allons maintenant suivre cette cohorte, relever l'incidence des événements cardiaques à long terme et les corréler aux dosimétries.

V. CONCLUSION GENERALE

En pathologie mammaire, la plupart des traitements utilisés sont cardiotoxiques : chimiothérapies cytotoxiques, hormonothérapies, thérapies ciblées et radiothérapie. Cette toxicité se surajoute parfois à des facteurs de risques cardiovasculaires, intrinsèques aux patients, dont les durées de vie sont par ailleurs plus longues. Nous avons peu de moyen de prévenir la toxicité cardiaque des traitements systémiques. Nous avons souvent des difficultés à lutter contre les facteurs de risques cardiovasculaires des patientes. Par contre la radiothérapie en Blocage Inspiratoire Profond a le double avantage, en maitrisant les mouvements respiratoires, d'exclure en partie le volume de cœur irradié et d'offrir la possibilité de réduire les marges aux volumes à irradier. Ainsi, les bénéfices de la Radiothérapie Asservie à la Respiration sont attendus aussi bien sur la précision géométrique de l'irradiation que sur l'amélioration dosimétrique des plans de traitement.

Grâce aux résultats du STIC, portant sur le coût de la Radiothérapie Asservie à la Respiration, le constat de l'inadaptation de la tarification de cette technique innovante a pu être établi.

En espérant que des mesures seront prises, pour permettre d'équiper nos centres de cette technique et pouvoir en faire bénéficier le plus grand nombre de patientes.

VI. BIBLIOGRAPHIE

[1] Philippe Autier, ghard, Mathieu Boniol, biostatistician and senior research, Carlo LaVecchia professor, Lars Vatten, professor, Anna Gavin, director of Nothern Ireland Cancedr Registry, Clarisse Héry, researcher, Mary Heanue, senior researcher. Disparities in breast cancer mortlity trends between 30 European countries : retrospective trend analysis of WHO mortality database. BMJ 2010;341:1-7.

[2] Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-130.

[3] MacMahon, B. Epidemiology and the causes of breast cancer. Int J Cancer 2006;118:2373-2378.

[4] Key, TJ, Verkasalo, PK, Banks, E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001;2:133-140.

[5] Burke, JR. Multielectrode recordings of tibial nerve H-reflexes at various triceps surae muscle sites in the right and left legs. Electromyogr Clin Neurophysiol 1997;37:277-286.

[6] Robson, ME, Boyd, J, Borgen, PI, Cody, HS, 3rd. Hereditary breast cancer. Curr Probl Surg 2001;38:387-480.

[7] Chen, S, Parmigiani, G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007;25:1329-1333.

[8] Cuzick, J. Epidemiology of breast cancer--selected highlights. Breast 2003;12:405-411.

[9] Byrne, C, Schairer, C, Wolfe, J, et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. J Natl Cancer Inst 1995;87:1622-1629.

[10] Boyd, NF, Lockwood, GA, Byng, JW, Tritchler, DL, Yaffe, MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:1133-1144.

[11] Rossouw, JE, Anderson, GL, Prentice, RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-333.

[12] Fournier, A, Berrino, F, Clavel-Chapelon, F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 2008;107:103-111.

[13] Reeves, GK, Pirie, K, Green, J, Bull, D, Beral, V. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. Br J Cancer 2009;100:538-544.

[14] Kahlenborn, C, Modugno, F, Potter, DM, Severs, WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. Mayo Clin Proc 2006;81:1290-1302.

[15] Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1996;347:1713-1727.

[16] Van Hoften, C, Burger, H, Peeters, PH, Grobbee, DE, Van Noord, PA, Leufkens, HG. Long-term oral contraceptive use increases breast cancer risk in women over 55 years of age: the DOM cohort. Int J Cancer 2000;87:591-594.

[17] Grabrick, DM, Hartmann, LC, Cerhan, JR, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. JAMA 2000;284:1791-1798.

[18] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives : further results. Contraception 1996;54:1S-106S.

[19] Plu-Bureau, G, Le, MG, Sitruk-Ware, R, Thalabard, JC, Mauvais-Jarvis, P. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. Br J Cancer 1994;70:270-277.

[20] Plu-Bureau, G, Le, MG, Thalabard, JC, Sitruk-Ware, R, Mauvais-Jarvis, P. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. Cancer Detect Prev 1999;23:290-296.

[21] International Collaborative Surveillance of Norplat. Post marketing surveillance of Norplant contraceptive implants : I-Contraceptive efiicacy and reproductive health. Contraception 2001;63:167-186.

[22] Backman, T, Rauramo, I, Jaakkola, K, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. Obstet Gynecol 2005;106:813-817.

[23] van den Brandt, PA, Spiegelman, D, Yaun, SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. Am J Epidemiol 2000;152:514-527.

[24] Bernstein, L, Patel, AV, Ursin, G, et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. J Natl Cancer Inst 2005;97:1671-1679.

[25] Tehard, B, Clavel-Chapelon, F. Several anthropometric measurements and breast cancer risk: results of the E3N cohort study. Int J Obes (Lond) 2006;30:156-163.

[26] Hamajima, N, Hirose, K, Tajima, K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br J Cancer 2002;87:1234-1245.

[27] Johnson, KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. Int J Cancer 2005;117:619-628.

[28] Smart, CR, Hendrick, RE, Rutledge, JH, 3rd, Smith, RA. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials. Cancer 1995;75:1619-1626.

[29] Balleyguier, C, Ayadi, S, Van Nguyen, K, Vanel, D, Dromain, C, Sigal, R. BIRADS classification in mammography. Eur J Radiol 2007;61:192-194.

[30] Recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2009 "Cancers du sein". Oncologie 2009;11:497.

[31] Fourquet, A, Cutuli, B, Luporsi, E, et al. ["Standards, Options and Recommendations 2001" for radiotherapy in patients with non-metastatic infiltrating breast cancer. Update. National Federation of Cancer Campaign Centers (FNCLCC)]. Cancer Radiother 2002;6:238-258.

[32] Heusner, TA, Kuemmel, S, Umutlu, L, et al. Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography. J Nucl Med 2008;49:1215-1222.

[33] Wahl, RL, Siegel, BA, Coleman, RE, Gatsonis, CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. J Clin Oncol 2004;22:277-285.

[34] Eubank, WB, Mankoff, DA, Takasugi, J, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:3516-3523.

[35] Gallowitsch, HJ, Kresnik, E, Gasser, J, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging. Invest Radiol 2003;38:250-256.

[36] Bourguet, P. [2002 Standards, Options and Recommendations for the use of [18F]-FDG (PET-FDG) in cancerology]. Bull Cancer 2003;90 Spec No:S1-109.

[37] Pestałozzi, BC, Zahrieh, D, Mallon, E, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. J Clin Oncol 2008;26:3006-3014.

[38] Sorlie, T, Perou, CM, Tibshirani, R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:10869-10874.

[39] Carey, LA, Perou, CM, Livasy, CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA 2006;295:2492-2502.

[40] Carey, LA, Dees, EC, Sawyer, L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007;13:2329-2334.

[41] Perou, CM, Sorlie, T, Eisen, MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-752.

[42] Sanghani, M, Balk, E, Cady, B, Wazer, D. Predicting the risk of local recurrence in patients with breast cancer: an approach to a new computer-based predictive tool. Am J Clin Oncol 2007;30:473-480.

[43] Taghian, A, Jeong, JH, Mamounas, E, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. J Clin Oncol 2004;22:4247-4254.

[44] Fowble, B, Gray, R, Gilchrist, K, Goodman, RL, Taylor, S, Tormey, DC. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. J Clin Oncol 1988;6:1107-1117.

[45] Grann, A, McCormick, B, Chabner, ES, et al. Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: a preliminary analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:319-325.

[46] Fowble, B, Yeh, IT, Schultz, DJ, et al. The role of mastectomy in patients with stage I-II breast cancer presenting with gross multifocal or multicentric disease or diffuse microcalcifications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:567-573.

[47] Houvenaeghel, G, Lambaudie, E, Buttarelli, M, et al. [Margin status in invasive breast cancer]. Bull Cancer 2008;95:1161-1170.

[48] Fisher, B, Anderson, S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. World J Surg 1994;18:63-69.

[49] Recht, A, Gray, R, Davidson, NE, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1999;17:1689-1700.

[50] Katz, A, Strom, EA, Buchholz, TA, Theriault, R, Singletary, SE, McNeese, MD. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:735-742.

[51] Wallgren, A, Bonetti, M, Gelber, RD, et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. J Clin Oncol 2003;21:1205-1213.

[52] Elston, CW, Ellis, IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991;19:403-410.

[53] McGuire, WL, Clark, GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. N Engl J Med 1992;326:1756-1761.

[54] Bentzon, N, During, M, Rasmussen, BB, Mouridsen, H, Kroman, N. Prognostic effect of estrogen receptor status across age in primary breast cancer. Int J Cancer 2008;122:1089-1094.

[55] Osborne, CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. Breast Cancer Res Treat 1998;51:227-238.

[56] Slamon, DJ, Clark, GM, Wong, SG, Levin, WJ, Ullrich, A, McGuire, WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987;235:177-182.

[57] Pritchard, KI, Shepherd, LE, O'Malley, FP, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2006;354:2103-2111.

[58] Rosen, PR, Groshen, S, Saigo, PE, Kinne, DW, Hellman, S. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. J Clin Oncol 1989;7:355-366.

[59] Bollet, MA, Sigal-Zafrani, B, Mazeau, V, et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first. Radiother Oncol 2007;82:272-280.

[60] Spivack, B, Khanna, MM, Tafra, L, Juillard, G, Giuliano, AE. Margin status and local recurrence after breast-conserving surgery. Arch Surg 1994;129:952-956; discussion 956-957.

[61] Bryant, J, Fisher, B, Gunduz, N, Costantino, JP, Emir, B. S-phase fraction combined with other patient and tumor characteristics for the prognosis of node-negative, estrogen-receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998;51:239-253.

[62] de Azambuja, E, Cardoso, F, de Castro, G, Jr., et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. Br J Cancer 2007;96:1504-1513.

[63] Look, MP, van Putten, WL, Duffy, MJ, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2002;94:116-128.

[64] Foekens, JA, Peters, HA, Look, MP, et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. Cancer Res 2000;60:636-643.

[65] Zhou, P, Gautam, S, Recht, A. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Breast Cancer Res Treat 2007;101:51-57.

[66] Beadle, BM, Woodward, WA, Tucker, SL, et al. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:734-744.

[67] Coulombe, G, Tyldesley, S, Speers, C, et al. Is mastectomy superior to breast-conserving treatment for young women? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1282-1290.

[68] Vanlemmens, L, Hebbar, M, Peyrat, JP, Bonneterre, J. Age as a prognostic factor in breast cancer. Anticancer Res 1998;18:1891-1896.

[69] Veronesi, U, Zucali, R, Luini, A. Local control and survival in early breast cancer: the Milan trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986;12:717-720.

[70] Patey, DH. The treatment of malignant disease; surgery. Middx Hosp J 1948;48:111-115.

[71] Mathiesen, O, Carl, J, Bonderup, O, Panduro, J. Axillary sampling and the risk of erroneous staging of breast cancer. An analysis of 960 consecutive patients. Acta Oncol 1990;29:721-725.

[72] Larson, D, Weinstein, M, Goldberg, I, et al. Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986;12:1575-1582.

[73] "Cancer du sein" Recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vance. Oncologie 2005;7:342-379.

[74] Giuliano, M, Beitsch, Whitworth, Morrow, Blumencranz, Leitch, Saha, Hunt, Ballman, Wayne. ACOSOG Z0011 : A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. 2010 ASCO Annual Meeting. 2010.

[75] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-1717.

[76] Clarke, M, Coates, AS, Darby, SC, et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2008;371:29-40.

[77] Marty, M, Cognetti, F, Maraninchi, D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23:4265-4274.

[78] Gasparini, G, Gion, M, Mariani, L, et al. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007;101:355-365.

[79] Romond, EH, Perez, EA, Bryant, J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-1684.

[80] Piccart-Gebhart, MJ, Procter, M, Leyland-Jones, B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659-1672.

[81] Smith, I, Procter, M, Gelber, RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2007;369:29-36.

[82] Burstein, HJ, Harris, LN, Gelman, R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. J Clin Oncol 2003;21:46-53.

[83] Miller, K, Wang, M, Gralow, J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357:2666-2676.

[84] Miles DW, CA, Dirix LY, et al. Phase III Study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010.

[85] N. J. Robert, VD, J. Glaspy, A. Brufsky, I. Bondarenko, O. Lipatov, E. Perez, D. Yardley, X. Zhou, S. Phan. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). ASCO Annual Meeting. 2009.

[86] Parton, M, Smith, IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. J Clin Oncol 2008;26:745-752.

[87] Mystakidou, K, Katsouda, E, Parpa, E, Kelekis, A, Galanos, A, Vlahos, L. Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at baseline. Med Oncol 2005;22:195-201.

[88] Gnant, M, Mlineritsch, B, Schippinger, W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009;360:679-691.

[89] Gnant, M, Mlineritsch, B, Luschin-Ebengreuth, G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. Lancet Oncol 2008;9:840-849.

[90] J. O'Shaughnessy, CO, J. Pippen, M. Yoffe, D. Patt, G. Monaghan, C. Rocha, V. Ossovskaya, B. Sherman, C. Bradley; Baylor Sammons. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial. ASCO Annual Meeting. 2009.

[91] Fisher, B, Jeong, JH, Anderson, S, Bryant, J, Fisher, ER, Wolmark, N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med 2002;347:567-575.

[92] Veronesi, U, Cascinelli, N, Mariani, L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227-1232.

[93] van Dongen, JA, Voogd, AC, Fentiman, IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. J Natl Cancer Inst 2000;92:1143-1150.

[94] Arriagada, R, Le, MG, Rochard, F, Contesso, G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol 1996;14:1558-1564.

[95] Freedman, GM, Fowble, BL, Hanlon, AL, et al. A close or positive margin after mastectomy is not an indication for chest wall irradiation except in women aged fifty or younger. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:599-605.

[96] Goldhirsch, A, Ingle, JN, Gelber, RD, Coates, AS, Thurlimann, B, Senn, HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009;20:1319-1329.

[97] Goldhirsch, A, Glick, JH, Gelber, RD, Coates, AS, Thurlimann, B, Senn, HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005;16:1569-1583.

[98] Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de

Vence 2007 « cancers du sein ». ONCOLOGIE 2007;Volume 9: 591-592.

[99] Tan, C, Tasaka, H, Yu, KP, Murphy, ML, Karnofsky, DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. Cancer 1967;20:333-353.

[100] Von Hoff, DD, Layard, MW, Basa, P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979;91:710-717.

[101] Myers, C. The role of iron in doxorubicin-induced cardiomyopathy. Semin Oncol 1998;25:10-14.

[102] Singal, PK, Pierce, GN. Adriamycin stimulates low-affinity Ca2+ binding and lipid peroxidation but depresses myocardial function. Am J Physiol 1986;250:H419-425.

[103] Billingham, ME, Mason, JW, Bristow, MR, Daniels, JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. Cancer Treat Rep 1978;62:865-872.

[104] Doroshow, JH. Doxorubicin-induced cardiac toxicity. N Engl J Med 1991;324:843-845.

[105] Swain, SM, Whaley, FS, Ewer, MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003;97:2869-2879.

[106] Perez, DJ, Harvey, VJ, Robinson, BA, et al. A randomized comparison of single-agent doxorubicin and epirubicin as first-line cytotoxic therapy in advanced breast cancer. J Clin Oncol 1991;9:2148-2152.

[107] Ryberg, M, Nielsen, D, Skovsgaard, T, Hansen, J, Jensen, BV, Dombernowsky, P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1998;16:3502-3508.

[108] Slamon, DJ, Leyland-Jones, B, Shak, S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-792.

[109] Seifert, CF, Nesser, ME, Thompson, DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Ann Pharmacother 1994;28:1063-1072.

[110] Fuchs, IB, Landt, S, Bueler, H, et al. Analysis of HER2 and HER4 in human myocardium to clarify the cardiotoxicity of trastuzumab (Herceptin). Breast Cancer Res Treat 2003;82:23-28.

[111] Baselga, J, Tripathy, D, Mendelsohn, J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:737-744.

[112] Pegram, MD, Lipton, A, Hayes, DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. J Clin Oncol 1998;16:2659-2671.

[113] Cook-Bruns, N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. Oncology 2001;61 Suppl 2:58-66.

[114] Campone, M, Bourbouloux, E, Fumoleau, P. [Cardiac dysfunction induced by trastuzumab]. Bull Cancer 2004;91 Suppl 3:166-173.

[115] Suter, TM, Cook-Bruns, N, Barton, C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. Breast 2004;13:173-183.

[116] L. Y. Dirix, AP, C. Sweldens, P. Van Dam, P. Vermeulen, I. Benoy. Phase II study of docetaxel, carboplatin and trastuzumab (THC) in patients with locally advanced breast cancer. 2007 ASCO Annual Meeting: Journal of Clinical Oncology. 2007;No. 18S (June 20 Supplement).

[117] Chia, S, Clemons, M, Martin, LA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2006;24:2773-2778.

[118] Geyer, CE, Forster, J, Lindquist, D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733-2743.

[119] Bundred, NJ. The effects of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. Br J Cancer 2005;93 Suppl 1:S23-27.

[120] Howell, A, Cuzick, J, Baum, M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60-62.

[121] Thurlimann, B, Keshaviah, A, Coates, AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005;353:2747-2757.

[122] Coombes RC, HE, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after twoo to three years of tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2004;351:2461.

[123] Recht, A, Edge, SB, Solin, LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1539-1569.

[124] Holland, R, Veling, SH, Mravunac, M, Hendriks, JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer 1985;56:979-990.

[125] Vaidya, JS, Vyas, JJ, Chinoy, RF, Merchant, N, Sharma, OP, Mittra, I. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. Br J Cancer 1996;74:820-824.

[126] Faverly, DR, Hendriks, JH, Holland, R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. Cancer 2001;91:647-659.

[127] Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2000;355:1757-1770.

[128] Amalric, R, Santamaria, F, Robert, F, et al. Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer: a 20-year experience at the Marseilles Cancer Institute. Cancer 1982;49:30-34.

[129] Vinh-Hung, V, Verschraegen, C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. J Natl Cancer Inst 2004;96:115-121.

[130] Clarke, M, Collins, R, Darby, S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087-2106.

[131] Fisher, B, Anderson, S, Bryant, J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1233-1241.

[132] Liljegren, G, Holmberg, L, Bergh, J, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1999;17:2326-2333.

[133] Renton, SC, Gazet, JC, Ford, HT, Corbishley, C, Sutcliffe, R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. Eur J Surg Oncol 1996;22:17-22.

[134] Clark, RM, Whelan, T, Levine, M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. J Natl Cancer Inst 1996;88:1659-1664.

[135] Veronesi, U, Marubini, E, Mariani, L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. Ann Oncol 2001;12:997-1003.

[136] Inoue, M, Tanaka, II, Masuda, R, Furuhata, Y. Local Control and Cosmetic Outcome after Sector Resection with or without Radiation Therapy for Early Breast Cancer. Breast Cancer 1996;3:39-46.

[137] Fisher, B, Bryant, J, Dignam, JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. J Clin Oncol 2002;20:4141-4149.

[138] Holli, K, Saaristo, R, Isola, J, Joensuu, H, Hakama, M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. Br J Cancer 2001;84:164-169.

[139] Malmstrom, P, Holmberg, L, Anderson, H, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised

clinical trial in a population with access to public mammography screening. Eur J Cancer 2003;39:1690-1697.

[140] K. S. Hughes, LAS, C. Cirrincione, D. A. Berry, B. McCormick, H. B. Muss, B. Shank, C. Hudis, E. P. Winer, B. L. Smith. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer. ASCO Annual Meeting: J Clin Oncol :, 2010 2010;15s (suppl).

[141] Romestaing, P, Lehingue, Y, Carrie, C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol 1997;15:963-968.

[142] Bartelink, H, Horiot, JC, Poortmans, PM, 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 2007;25:3259-3265.

[143] Dilhuydy, JM, Bussieres, E, Romestaing, P. [Radiotherapy of the breast and chest wall: treatment volume]. Cancer Radiother 2001;5:550-559.

[144] Bedwinek, J. Natural History and Management of Isolated Local-Regional Recurrence Following Mastectomy. Semin Radiat Oncol 1994;4:260-269.

[145] Tubiana, M. Postoperative radiotehrapy and the pattern of distant spread in breast cancer. 1993:11-26.

[146] Overgaard, M, Hansen, PS, Overgaard, J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 1997;337:949-955.

[147] Overgaard, M, Jensen, MB, Overgaard, J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 1999;353:1641-1648.

[148] Overgaard, M, Nielsen, HM, Overgaard, J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. Radiother Oncol 2007;82:247-253.

[149] Chen, SC, Chen, MF, Hwang, TL, et al. Prediction of supraclavicular lymph node metastasis in breast carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:614-619.

[150] Strom, EA, Woodward, WA, Katz, A, et al. Clinical investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1508-1513.

[151] Kiricuta, IC, Willner, J, Kolbl, O, Bohndorf, W. The prognostic significance of the supraclavicular lymph node metastases in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:387-393.

[152] Coen, JJ, Taghian, AG, Kachnic, LA, Assaad, SI, Powell, SN. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:1209-1215.

[153] Halverson, KJ, Taylor, ME, Perez, CA, et al. Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:593-599.

[154] Grills, IS, Kestin, LL, Goldstein, N, et al. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:658-670.

[155] Nielsen, HM, Overgaard, M, Grau, C, Jensen, AR, Overgaard, J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. J Clin Oncol 2006;24:2268-2275.

[156] Dewar, JA, Sarrazin, D, Benhamou, E, et al. Management of the axilla in conservatively treated breast cancer: 592 patients treated at Institut Gustave-Roussy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13:475-481.

[157] Pejavar, S, Wilson, LD, Haffty, BG. Regional nodal recurrence in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy (BCS+RT). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:1320-1327.

[158] Donegan, WL, Stine, SB, Samter, TG. Implications of extracapsular nodal metastases for treatment and prognosis of breast cancer. Cancer 1993;72:778-782.

[159] Hetelekidis, S, Schnitt, SJ, Silver, B, et al. The significance of extracapsular extension of axillary lymph node metastases in early-stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:31-34.

[160] Gruber, G, Cole, BF, Castiglione-Gertsch, M, et al. Extracapsular tumor spread and the risk of local, axillary and supraclavicular recurrence in node-positive, premenopausal patients with breast cancer. Ann Oncol 2008;19:1393-1401.

[161] Taylor, CW, Nisbet, A, McGale, P, Darby, SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1484-1495.

[162] Taghian, A, Jagsi, R, Makris, A, et al. Results of a survey regarding irradiation of internal mammary chain in patients with breast cancer: practice is culture driven rather than evidence based. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:706-714.

[163] Sugg, SL, Ferguson, DJ, Posner, MC, Heimann, R. Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? Ann Surg Oncol 2000;7:188-192.

[164] Freedman, GM, Fowble, BL, Nicolaou, N, et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:805-814.

[165] Poortmans, P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. Radiother Oncol 2007;84:84-101.

[166] Yu, J, Li, G, Li, J, Wang, Y. The pattern of lymphatic metastasis of breast cancer and its influence on the delineation of radiation fields. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:874-878.

[167] Veronesi, U, Cascinelli, N, Bufalino, R, et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. Ann Surg 1983;198:681-684.

[168] Livingston, SF, Arlen, M. The extended extrapleural radical mastectomy: its role in the treatment of carcinoma of the breast. Ann Surg 1974;179:260-265.

[169] Handley, RS. Carcinoma of the breast. Ann R Coll Surg Engl 1975;57:59-66.

[170] Veronesi, U, Valagussa, P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. Cancer 1981;47:170-175.

[171] Noguchi, M, Ohta, N, Koyasaki, N, Taniya, T, Miyazaki, I, Mizukami, Y. Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. Cancer 1991;68:1918-1925.

[172] Lacour, J, Le, M, Caceres, E, Koszarowski, T, Veronesi, U, Hill, C. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. Cancer 1983;51:1941-1943.

[173] Huang, O, Wang, L, Shen, K, et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. Breast Cancer Res Treat 2008;107:379-387.

[174] Suami, H, Pan, WR, Mann, GB, Taylor, GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. Ann Surg Oncol 2008;15:863-871.

[175] Shimazu, K, Tamaki, Y, Taguchi, T, et al. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. Ann Surg 2003;237:390-398.

[176] Le, MG, Arriagada, R, de Vathaire, F, et al. Can internal mammary chain treatment decrease the risk of death for patients with medial breast cancers and positive axillary lymph nodes? Cancer 1990;66:2313-2318.

[177] Stemmer, SM, Rizel, S, Hardan, I, et al. The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study. J Clin Oncol 2003;21:2713-2718.

[178] Ragaz, J, Jackson, SM, Le, N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1997;337:956-962.

[179] Ragaz, J, Olivotto, IA, Spinelli, JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:116-126.

[180] Fowble, B, Solin, LJ, Schultz, DJ, Goodman, RL. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:703-710.

[181] Haffty, BG, Fischer, D, Fischer, JJ. Regional nodal irradiation in the conservative treatment of breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:859-865.

[182] Recht, A, Pierce, SM, Abner, A, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. J Clin Oncol 1991;9:988-996.

[183] Veronesi, U, Marubini, E, Mariani, L, Valagussa, P, Zucali, R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. Eur J Cancer 1999;35:1320-1325.

[184] Fowble, B, Hanlon, A, Freedman, G, et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:883-894.

[185] Obedian, E, Haffty, BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: is there a benefit? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:997-1003.

[186] Romestaing, P, Belot A, Hennequin C, et al. Results of a Randomized Trial of Internal Mammary Chain Irradiation after Mastectomy. ASTRO. 2009.

[187] Baroni, G, Ferrigno, G, Orecchia, R, Pedotti, A. Real-time opto-electronic verification of patient position in breast cancer radiotherapy. Comput Aided Surg 2000;5:296-306.

[188] Saliou, MG, Giraud, P, Simon, L, et al. [Radiotherapy for breast cancer: respiratory and set-up uncertainties]. Cancer Radiother 2005;9:414-421.

[189] Mazeron, M, Barret, Morneix. Techniques d'irradiation des cancers : la radiothérapie conformationnelle. France: Maloine. 2005.

[190] Landis, DM, Luo, W, Song, J, et al. Variability among breast radiation oncologists in delineation of the postsurgical lumpectomy cavity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1299-1308.

[191] Bentel, G, Marks, LB, Hardenbergh, P, Prosnitz, L. Variability of the location of internal mammary vessels and glandular breast tissue in breast cancer patients undergoing routine CT-based treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:1017-1025.

[192] Kirova, YM, Servois, V, Campana, F, et al. CT-scan based localization of the internal mammary chain and supra clavicular nodes for breast cancer radiation therapy planning. Radiother Oncol 2006;79:310-315.

[193] Mansur, DB, El Naqa, I, Kong, F, et al. Localization of internal mammary lymph nodes by CT simulation: implications for breast radiation therapy planning. Radiother Oncol 2004;73:355-357.

[194] Whelan, T, MacKenzie, R, Julian, J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002;94:1143-1150.

[195] Bentzen, SM, Agrawal, RK, Aird, EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet Oncol 2008;9:331-341.

[196] Bentzen, SM, Agrawal, RK, Aird, EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet 2008;371:1098-1107.

[197] Ortholan, C, Hannoun-Levi, JM, Ferrero, JM, Largillier, R, Courdi, A. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:154-162.

[198] Pradier, O, Schmidberger, H, Weiss, E, Bouscayrol, H, Daban, A, Hess, CF. Accuracy of alignment in breast irradiation: a retrospective analysis of clinical practice. Br J Radiol 1999;72:685-690.

[199] Creutzberg, CL, Althof, VG, Huizenga, H, Visser, AG, Levendag, PC. Quality assurance using portal imaging: the accuracy of patient positioning in irradiation of breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:529-539.

[200] Hartsell, WF, Kelly, CA, Schneider, L, Wang, XY, Chu, JC. A single isocenter three-field breast irradiation technique using an empiric simulation and asymmetric collimator. Med Dosim 1994;19:169-173.

[201] Bedwinek, JM, Brady, L, Perez, CA, Goodman, R, Kramer, S, Grundy, G. Irradiation as the primary management of stage I and II adenocarcinoma of the breast: analysis of the RTOG breast registry. Cancer Clin Trials 1980;3:11-18.

[202] Woudstra, E, van der Werf, H. Obliquely incident electron beams for irradiation of the internal mammary lymph nodes. Radiother Oncol 1987;10:209-215.

[203] Severin, D, Connors, S, Thompson, H, Rathee, S, Stavrev, P, Hanson, J. Breast radiotherapy with inclusion of internal mammary nodes: a comparison of techniques with three-dimensional planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:633-644.

[204] Bornstein, BA, Cheng, CW, Rhodes, LM, et al. Can simulation measurements be used to predict the irradiated lung volume in the tangential fields in patients treated for breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;18:181-187.

[205] SFRO. Guide des Procédures de Radiothérapie externe 2007. 2007.

[206] Alia, A, Mar, J, Pastor-Barriuso, R. Reliability of portal control procedure in irradiation of breast cancer: a Bayesian analysis. Radiother Oncol 2005;75:28-33.

[207] Krauss, DJ, Kestin, LL, Raff, G, et al. MRI-based volumetric assessment of cardiac anatomy and dose reduction via active breathing control during irradiation for left-sided breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:1243-1250.

[208] Erickson, VS, Pearson, ML, Ganz, PA, Adams, J, Kahn, KL. Arm edema in breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2001;93:96-111.

[209] Clarke, D, Martinez, A, Cox, RS, Goffinet, DR. Breast edema following staging axillary node dissection in patients with breast carcinoma treated by radical radiotherapy. Cancer 1982;49:2295-2299.

[210] Maunsell, E, Brisson, J, Deschenes, L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. Can J Surg 1993;36:315-320.

[211] McCormick, B, Yahalom, J, Cox, L, Shank, B, Massie, MJ. The patients perception of her breast following radiation and limited surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:1299-1302.

[212] Hartmann, LC, Sellers, TA, Frost, MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2005;353:229-237.

[213] Gorodetsky, R, Lotan, C, Piggot, K, et al. Late effects of dose fractionation on the mechanical properties of breast skin following post-lumpectomy radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:893-900.

[214] Carl, UM, Feldmeier, JJ, Schmitt, G, Hartmann, KA. Hyperbaric oxygen therapy for late sequelae in women receiving radiation after breast-conserving surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:1029-1031.

[215] Pierce, SM, Recht, A, Lingos, TI, et al. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:915-923.

[216] Kori, SH. Diagnosis and management of brachial plexus lesions in cancer patients. Oncology (Williston Park) 1995;9:756-760; discussion 765.

[217] Kirova, YM, Gambotti, L, De Rycke, Y, Vilcoq, JR, Asselain, B, Fourquet, A. Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single-institution review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:359-363.

[218] Mehta, V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:5-24.

[219] Marks, LB, Yu, X, Vujaskovic, Z, Small, W, Jr., Folz, R, Anscher, MS. Radiation-induced lung injury. Semin Radiat Oncol 2003;13:333-345.

[220] Girinsky, T, Cosset, JM. [Pulmonary and cardiac late effects of ionizing radiations alone or combined with chemotherapy]. Cancer Radiother 1997;1:735-743.

[221] 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;21:355-360.

[222] Rothwell, RI, Kelly, SA, Joslin, CA. Radiation pneumonitis in patients treated for breast cancer. Radiother Oncol 1985;4:9-14.

[223] Kaufman, J, Gunn, W, Hartz, AJ, et al. The pathophysiologic and roentgenologic effects of chest irradiation in breast carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986;12:887-893.

[224] Burstein, HJ, Bellon, JR, Galper, S, et al. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for Stage II or III breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:496-504.

[225] Taghian, AG, Assaad, SI, Niemierko, A, et al. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. J Natl Cancer Inst 2001;93:1806-1811.

[226] Movsas, B, Raffin, TA, Epstein, AH, Link, CJ, Jr. Pulmonary radiation injury. Chest 1997;111:1061-1076.

[227] Onishi, H, Kuriyama, K, Yamaguchi, M, et al. Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: a good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. Lung Cancer 2003;40:79-84.

[228] Roach, M, 3rd, Gandara, DR, Yuo, HS, et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 1995;13:2606-2612.

[229] Seppenwoolde, Y, Lebesque, JV, de Jaeger, K, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:724-735.

[230] Graham, MV, Purdy, JA, Emami, B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:323-329.

[231] Armstrong, J, Raben, A, Zelefsky, M, et al. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 1997;44:17-22.

[232] Hernando, ML, Marks, LB, Bentel, GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:650-659.

[233] Marks, LB, Munley, MT, Bentel, GC, et al. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:563-570.

[234] Kwa, SL, Lebesque, JV, Theuws, JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:1-9.

[235] Kahan, Z, Csenki, M, Varga, Z, et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:673-681.

[236] Marks, LB, Ten Haken, RK, Martel, MK. Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S1-2.

[237] Hancock, SL, Tucker, MA, Hoppe, RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA 1993;270:1949-1955.

[238] Gagliardi, G, Constine, LS, Moiseenko, V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S77-85.

[239] 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;6:557-565.

[240] Correa, CR, Litt, HI, Hwang, WT, Ferrari, VA, Solin, LJ, Harris, EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:3031-3037.

[241] Doyle, JJ, Neugut, AI, Jacobson, JS, et al. Radiation therapy, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in early-stage breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:82-93.

[242] Borger, JH, Hooning, MJ, Boersma, LJ, et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1131-1138.

[243] Paszat, LF, Vallis, KA, Benk, VM, Groome, PA, Mackillop, WJ, Wielgosz, A. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. Radiother Oncol 2007;82:294-300.

[244] Gyenes, G, Rutqvist, LE, Liedberg, A, Fornander, T. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. Radiother Oncol 1998;48:185-190.

[245] Cuzick, J, Stewart, H, Rutqvist, L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. J Clin Oncol 1994;12:447-453.

[246] Patt, DA, Goodwin, JS, Kuo, YF, et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7475-7482.

[247] Hooning, MJ, Botma, A, Aleman, BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99:365-375.

[248] Darby, SC, Cutter, DJ, Boerma, M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:656-665.

[249] Glanzmann, C, Huguenin, P, Lutolf, UM, Maire, R, Jenni, R, Gumppenberg, V. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. Radiother Oncol 1994;30:43-54.

[250] Carmel, RJ, Kaplan, HS. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications. Cancer 1976;37:2813-2825.

[251] Coltart, RS, Roberts, JT, Thom, CH, Petch, MC. Severe constrictive pericarditis after single 16 MeV anterior mantle irradiation for Hodgkin's disease. Lancet 1985;1:488-489.

[252] Cosset, JM, Henry-Amar, M, Pellae-Cosset, B, et al. Pericarditis and myocardial infarctions after Hodgkin's disease therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:447-449.

[253] Giraud, P, Cosset, JM. [Radiation toxicity to the heart: physiopathology and clinical data]. Bull Cancer 2004;91 Suppl 3:147-153.

[254] Philippe GIRAUD, J-MC. Toxicité cardiaque de la radiothérapie : physiopathologie, données cliniques. Bull Cancer 2004;91:S147-153.

[255] Aleman, BM, van den Belt-Dusebout, AW, De Bruin, ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood 2007;109:1878-1886.

[256] Billingham, ME, Bristow, MR, Glatstein, E, Mason, JW, Masek, MA, Daniels, JR. Adriamycin cardiotoxicity: endomyocardial biopsy evidence of enhancement by irradiation. Am J Surg Pathol 1977;1:17-23.

[257] Stewart, JR, Fajardo, LF, Gillette, SM, Constine, LS. Radiation injury to the heart. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1205-1211.

[258] Lindahl, J, Strender, LE, Larsson, LE, Unsgaard, A. Electrocardiographic changes after radiation therapy for carcinoma of the breast. Incidence and functional significance. Acta Radiol Oncol 1983;22:433-440.

[259] Gaya, AM, Ashford, RF. Cardiac complications of radiation therapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005;17:153-159.

[260] Putterman, C, Polliack, A. Late cardiovascular and pulmonary complications of therapy in Hodgkin's disease: report of three unusual cases, with a review of relevant literature. Leuk Lymphoma 1992;7:109-115.

[261] Corn, BW, Trock, BJ, Goodman, RL. Irradiation-related ischemic heart disease. J Clin Oncol 1990;8:741-750.

[262] McChesney, SL, Gillette, EL, Powers, BE. Radiation-induced cardiomyopathy in the dog. Radiat Res 1988;113:120-132.

[263] Bradley, EW, Zook, BC, Casarett, GW, Rogers, CC. Coronary arteriosclerosis and atherosclerosis in fast neutron or photon irradiated dogs. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:1103-1108.

[264] Hurkmans, CW, Borger, JH, Bos, LJ, et al. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. Radiother Oncol 2000;55:145-151.

[265] Ferrari, E, Lagrange, JL, Taillan, B, Baudouy, M, Morand, P. [Cardiac complications of radiotherapy]. Ann Med Interne (Paris) 1993;144:23-27.

[266] Gustavsson, A, Eskilsson, J, Landberg, T, et al. Late cardiac effects after mantle radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. Ann Oncol 1990;1:355-363.

[267] Giordano, SH, Kuo, YF, Freeman, JL, Buchholz, TA, Hortobagyi, GN, Goodwin, JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2005;97:419-424.

[268] Marks, LB, Yu, X, Prosnitz, RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:214-223.

[269] Paszat, LF, Mackillop, WJ, Groome, PA, Schulze, K, Holowaty, E. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:755-762.

[270] Vallis, KA, Pintilie, M, Chong, N, et al. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:1036-1042.

[271] Martel, MK, Sahijdak, WM, Ten Haken, RK, Kessler, ML, Turrisi, AT. Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:155-161.

[272] Wei, X, Liu, HH, Tucker, SL, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:707-714.

[273] Rutqvist, LE, Lax, I, Fornander, T, Johansson, H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;22:887-896.

[274] Carr, ZA, Land, CE, Kleinerman, RA, et al. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:842-850.

[275] Gagliardi, G, Lax, I, Ottolenghi, A, Rutqvist, LE. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer--application of the relative seriality model. Br J Radiol 1996;69:839-846.

[276] Lauk, S, Ruth, S, Trott, KR. The effects of dose-fractionation on radiation-induced heart disease in rats. Radiother Oncol 1987;8:363-367.

[277] Paszat, LF, Mackillop, WJ, Groome, PA, Boyd, C, Schulze, K, Holowaty, E. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. J Clin Oncol 1998;16:2625-2631.

[278] Marhin, W, Wai, E, Tyldesley, S. Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:483-489.

[279] Zambetti, M, Moliterni, A, Materazzo, C, et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. J Clin Oncol 2001;19:37-43.

[280] Carlson, RG, Mayfield, WR, Normann, S, Alexander, JA. Radiation-associated valvular disease. Chest 1991;99:538-545.

[281] Pietras, RJ, Poen, JC, Gallardo, D, Wongvipat, PN, Lee, HJ, Slamon, DJ. Monoclonal antibody to HER-2/neureceptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene. Cancer Res 1999;59:1347-1355.

[282] Trotti, A, Colevas, AD, Setser, A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol 2003;13:176-181.

[283] Joensuu, H, Kellokumpu-Lehtinen, PL, Bono, P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809-820.

[284] Belkacemi, Y, Gligorov, J, Ozsahin, M, et al. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. Ann Oncol 2008;19:1110-1116.

[285] Kirova, YM, Caussa, L, Granger, B, et al. [Monocentric evaluation of the skin and cardiac toxicities of the concomitant administration of trastuzumab and radiotherapy]. Cancer Radiother 2009;13:276-280.

[286] Shaffer, R, Tyldesley, S, Rolles, M, Chia, S, Mohamed, I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. Radiother Oncol 2009;90:122-126.

[287] Beckham, WA, Popescu, CC, Patenaude, VV, Wai, ES, Olivotto, IA. Is multibeam IMRT better than standard treatment for patients with left-sided breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:918-924.

[288] Moon, SH, Shin, KH, Kim, TH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. Radiother Oncol 2009;90:66-73.

[289] Hurkmans, CW, Cho, BC, Damen, E, Zijp, L, Mijnheer, BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. Radiother Oncol 2002;62:163-171.

[290] Kestin, LL, Sharpe, MB, Frazier, RC, et al. Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: initial clinical experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1559-1568.

[291] 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;55:392-406.

[292] Li, JS, Freedman, GM, Price, R, et al. Clinical implementation of intensity-modulated tangential beam irradiation for breast cancer. Med Phys 2004;31:1023-1031.

[293] Hall, EJ, Wuu, CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:83-88.

[294] Campana, F, Kirova, YM, Rosenwald, JC, et al. Breast radiotherapy in the lateral decubitus position: A technique to prevent lung and heart irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:1348-1354.

[295] Merchant, TE, McCormick, B. Prone position breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:197-203.

[296] Buijsen, J, Jager, JJ, Bovendeerd, J, et al. Prone breast irradiation for pendulous breasts. Radiother Oncol 2007;82:337-340.

[297] Chen, MH, Chuang, ML, Bornstein, BA, Gelman, R, Harris, JR, Manning, WJ. Impact of respiratory maneuvers on cardiac volume within left-breast radiation portals. Circulation 1997;96:3269-3272.

[298] Lu, HM, Cash, E, Chen, MH, et al. Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:895-904.

[299] Sixel, KE, Aznar, MC, Ung, YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:199-204.

[300] Jagsi, R, Moran, JM, Kessler, ML, Marsh, RB, Balter, JM, Pierce, LJ. Respiratory motion of the heart and positional reproducibility under active breathing control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:253-258.

[301] Pedersen, AN, Korreman, S, Nystrom, H, Specht, L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. Radiother Oncol 2004;72:53-60.

[302] Korreman, SS, Pedersen, AN, Nottrup, TJ, Specht, L, Nystrom, H. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. Radiother Oncol 2005;76:311-318.

[303] Hanley, J, Debois, MM, Mah, D, et al. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:603-611.

[304] Giraud, P, Reboul, F, Clippe, S, et al. [Respiration-gated radiotherapy: current techniques and potential benefits]. Cancer Radiother 2003;7 Suppl 1:15s-25s.

[305] Langen, KM, Jones, DT. Organ motion and its management. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:265-278.

[306] Goitein, M. Organ and tumor motion: an overview. Semin Radiat Oncol 2004;14:2-9.

[307] Simon, L, Giraud, P, Dumas, JL, et al. [Practical recommendations for breathing-adapted radiotherapy]. Cancer Radiother 2007;11:214-224.

[308] Garcia, R, Oozeer, R, Le Thanh, H, et al. [Radiotherapy of lung cancer: the inspiration breath hold with spirometric monitoring]. Cancer Radiother 2002;6:30-38.

[309] Giraud, P, Garcia, R. [Respiratory gating for radiotherapy: main technical aspects and clinical benefits]. Bull Cancer;97:847-856.

[310] Remouchamps, VM, Letts, N, Vicini, FA, et al. Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:704-715.

[311] Wilson, EM, Williams, FJ, Lyn, BE, Wong, JW, Aird, EG. Validation of active breathing control in patients with non-small-cell lung cancer to be treated with CHARTWEL. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:864-874.

[312] Wong, JW, Sharpe, MB, Jaffray, DA, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:911-919.

[313] Cox, JD, Stetz, J, Pajak, TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1341-1346.

VII. ANNEXES

CLASSIFICTION DE L'ACR (American College of Radiology)

CLASSIFICATION	Risque de malignite	ANOMALIES RADIOLOGIQUES
ACR 1	Nul	Mammographie normale
ACR 2 Anomalie bégnine	Nul	- Opacité ronde avec macrocalcifications - Ganglion intramammaire - Opacité ronde correspondant à un kyste typique en échographie - Image de densité graisseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle) - Cicatrice connue - Macrocalcifications - Microcalcifications annulaires, semi-lunaires, rhomboédriques - Calcifications cutanées, ou punctiformes diffuses
ACR 3 -Anomalie probablement bénigne -Nécessite une surveillance rapprochée	<2 %	- Microcalcifications rondes peu nombreuses, isolées -Opacité bien circonscrite, ronde ou ovale, sans microlobulations, non calcifiée, non liquidienne en échographie - Asymétrie de densité à limite concave
ACR 4 -Anomalie douteuse -Nécessite une vérification histologique par biopsie	5-95 %	- Microcalcifications pulvérulentes nombreuses - Microcalcifications irrégulières, polymorphes, peu nombreuses - Image spiculée sans centre dense - Opacité non liquidienne ronde ou ovale aux contours masqués -Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue
ACR 5 -Anomalie très suspecte -Nécessite une exérèse chirurgicale	>95%	- Opacité spiculée à centre dense - Microcalcifications vermiculaires - Opacité + microcalcifications - Groupement de calcifications de topographie galactophorique

NIVEAUX DE PREUVES ET GRADE DE RECOMMANDATION

NIVEAUX DE PREUVES DES SOR [31]

NIVEAU A	Il existe une ou (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.
NIVEAU B	Il existe des preuves « de qualité correcte »: essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
NIVEAU C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
NIVEAU D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.
Accords d'experts	Il n'existe pas de données pour la méthode concernée mais l'ensemble des experts est unanime.

GRADATION PAR CATEGORIES DES RECOMMANDATIONS DU NCCN, www.nccn.org

CATEGORIE 1	Les Recommandations sont basées sur des hauts contrôlées et randomisées) et les experts du panel NCCN niveaux de preuve (comme des études sont unanimes
CATEGORIE 2A	Les Recommandations sont basées sur des preuves de niveaux faibles et les experts du panel NCCN sont unanimes
CATEGORIE 2B	Les Recommandations sont basées sur des preuves de niveaux faibles et les experts du panel NCCN ne sont pas unanimes (mais la majorité est en accord)
CATEGORIE 3	Les Recommandations ne sont basées sur aucun niveau de preuve et reflète une majorité de désacords

NIVEAUX DE PREUVES ET GRADATION DES RECOMMANDATIONS de Saint-Paul-de-Vence [30]

<table>
<tr><th>NIVEAUX DE PREUVES SCIENTIFIQUE</th><th>GRADE DES RECOMMANDATIONS</th></tr>
<tr><td>NIVEAU 1

- Essais comparatifs randomisés de forte puissance.

- Meta-analyse d'essais comparatifs randomisés

- Analyse de décision basée sur des études bien menées</td><td>GRADE A

Preuve scientifique établie</td></tr>
<tr><td>NIVEAU 2

- Essais comparatifs randomisés de faible puissance

- Etudes comparatives non randomisées bien menées

- Etude de cohorte</td><td>GRADE B

Présomption scientifique</td></tr>
<tr><td>NIVEAU 3

- Etudes cas-témoins

- Essais comparatifs avec série historique</td><td rowspan="2">GRADE C

Faible niveau de preuve scientifique</td></tr>
<tr><td>NIVEAU 4

Etudes comparatives comportant des biais importants

- Etudes rétrospectives

- Séries de cas

-Etudes épidémiologiques descriptives (transversale ou longitudinale)</td></tr>
</table>

ECHELLE DE TOXICITE CARDIAQUE ET PULMONAIRE AIGUE ET TARDIVE

Toxicité aigue cardiaque et pulmonaire, échelle du RTOG, d'après Cox *et al.[313]*

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Cœur	RAS	-Modifications asymptomatiques de l'ECG -Anomalies péricardiques	-Modifications asymptomatiques de l'ECG et signes radiologiques d'insuffisance cardiaque congestive -Pathologie péricardique -Pas de traitement spécifique nécessaire	-Insuffisance cardiaque congestive -Angor -Pathologie péricardique -Répondant au traitement	-Insuffisance cardiaque congestive - Angor -Pathologie péricardique - Arythmies -Ne répondant au traitement
Poumon	RAS	Symptômes modérés de toux ou dyspnée à l'effort	-Persistance d'une toux nécessitant un traitement par antitussif ou narcotique -Dyspnée au moindre effort	-Toux sévère ne répondant pas au traitement par antitussif narcotique -Signes cliniques ou radiologiques de pneumopathie -Nécessité d'une oxygénothérapie	-Insuffisance respiratoire sévère -Nécessité d'une oxygénothérapie continue ou une assistance respiratoire

RAS: Rien A Signaler, pas de changement

Toxicité tardive cardiaque et pulmonaire, échelle du RTOG, d'après Cox *et al.[313]*

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Cœur	RAS	- Modifications asymptomatiques de l'ECG ou symptômes modérés - Inversion transitoire de l'onde T - Modification du segment ST -Tachycardie sinusale >110/min	- Angor d'effort - Péricardite modérée - Taille du cœur normale - Anomalie de l'onde T et du segment ST	-Insuffisance cardiaque modérée - Angor sévère - Epanchement péricardique - Péricardite constrictive -Dilatation du cœur - Anomalies à l'ECG	-Insuffisance cardiaque sévère - Péricardite constrictive sévère - Tamponnade
Poumon	RAS	- Anomalies asymptomatique ou symptômes modérés (toux) -Légères modification radiographique	-Symptômes modérés de fibrose ou pneumopathie (toux sévère) - Fièvre - Opacités éparses à la radiographie	- Fibrose ou pneumopathie symptomatique sévère - Modification de la densité pulmonaire à la radiographie	- Insuffisance respiratoire sévère - Nécessité d'une oxygénothérapie continue ou d'une assistance respiratoire.

RAS: Rien A Signaler, pas de changement

ABSTRACT DE L'ETUDE

Benefit of Deep Inspiration Breath-Hold technique in patients treated with mono-isocentric radiotherapy for left-sided breast cancer

A. Mège, A. Ziouèche, G. De Rauglaudre, V. Bodez, K. Garcia, K. Alric, D. Serin

Purpose/Objective(s)

Adjuvant radiotherapy for left-sided (LS) breast cancer increases cardiac morbi-mortality rate. This study evaluated the heart-sparing benefit with a Deep Inspiration Breath-Hold (DIBH) technique as compared to a conventional Free Breathing (FB) technique in patients treated with radiotherapy to the LS breast or chest wall and locoregional lymph nodes. The main objective was to compare the heart V35 value (Relative volume of heart receiving more than 35 Gy) in DIBH and FB patients using a mono-isocentric three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) with field-in-field.

Materials/Methods

This prospective study enrolled 31 patients with LS breast cancer stage II-III, treated with surgery and cardiotoxic chemotherapy. All patients received 3DCRT to 50 Gy to the LS breast or chest wall, 46-50 Gy to supraclavicular (SC), infraclavicular (IC) and internal mammary lymph nodes (IMN), with daily fractions of 2 Gy.

Each patient was her own case-control and underwent 2 CT scans in the treatment position with either FB or DIBH. Dosimetry study was performed using a mono-isocentric 3DCRT technique with field-in-field. According to the conformation of the patient, the treatment of IMN used either a 5-field technique with mixed beam or a 3-field technique with IMN included in the tangential fields.

Dose Volume Histograms (DVH) were calculated for Organs At Risk (heart, ipsilateral and bilateral lungs, right-sided breast), and Clinical Target Volume (IMN, SC, IC, LS breast or chest wall). The main objective was to minimize the heart V35 value. The secondary objectives were to reduce mean dose (MD) and maximum heart dose, left-sided and total lung MD, left-sided lung V13, V20, and V30 values, right-sided breast V10 value and for the CTV the MD and the relative volume receiving at least 95% and 90% of the prescribed dose.

Results

Heart DVH were all improved with DIBH ($p < .0001$). The mean heart V35 value was reduced from 7.6 % with FB to 1.1 % with DIBH ($p < .0001$), resulting in an 85% absolute reduction. The average of MD and maximum doses decreased from 9 Gy to 3.7 Gy and from 44.9 Gy to 24.7 Gy ($p < .0001$), respectively.

Lung DVH were also improved with DIBH with left-sided lung V13, V20, V30 values, left-sided and total lung MD decreasing from 40.4% to 32.0 %, 31.3% to 23.6 %, 24.6% to 17.8 %, 16.6 Gy to 13.3 Gy, and 8.3 Gy to 6.5 Gy, respectively ($p < .0001$ for each value).

Conclusions

As compared to conventional FB technique, the DIBH technique significantly spared heart and lungs in patients with LS breast cancer and loco-regional lymph nodes treated by a mono-isocentric 3DCRT with field-in-field.

Department of Radiation Oncology, Institut Sainte-Catherine, Avignon, France

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la medicine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état de servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confreres. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des homes et de mes condisciples, si je le viole et que je me perjure, puissé-je avoir un sort contraire.

ETUDE DOSIMETRIQUE COMPARATIVE D'IRRADIATION DES CANCERS DU SEIN GAUCHE DE STADE II-III AVEC ET SANS BLOCAGE INSPIRATOIRE PROFOND EN TECHNIQUE CONFORMATIONNELLE 3D AVEC MODULATION D'INTENSITE

RESUME DE LA THESE :

La radiothérapie adjuvante des cancers du sein gauche augmente la morbi-mortalité cardiaque. Les données de la littérature ont montré l'intérêt, en termes d'épargne cardiaque et pulmonaire, du Blocage Inspiratoire Profond (BIP) lors de l'irradiation des cancers du sein.

A l'Institut Sainte Catherine, 31 patientes avec des cancers du sein gauche de stade II-III ont été traitées au niveau du sein ou de la paroi gauche et des aires ganglionnaires locorégionales en BIP selon une technique de Radiothérapie Conformationnelle 3D mono-isocentrique avec optimisation par les champs dans le champ. Une analyse dosimétrique comparative en BIP et Respiration Libre (RL) a été réalisée.

Chez les 31 patientes, tous les paramètres cardiaques et pulmonaires ont été réduits par le BIP. La moyenne du V35 (Volume relatif de cœur recevant 35 Gy ou plus) est passée d'une moyenne de 7.6% (± 4.3) en RL à 1.1% (1.7) en BIP, soit une réduction de 85.1%.

Ces résultats nous confortent dans l'utilisation de cette technique en cas d'irradiation mammaire.

MOTS-CLEFS : CANCERS DU SEIN, TOXICITE CARDIAQUE, RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE 3D EN BLOCAGE INSPIRATOIRE PROFOND

TITRE EN ANGLAIS :

COMPARATIVE DOSIMETRIC STUDY OF RADIOTHERAPY TREATMENT OF LEFT-SIDED BREAST CANCER STAGES II-III WITH AND WITHOUT DEEP INSPIRATION BREATH HOLD (DIBH) USING AN INTENSITY-MODULATED THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL TECHNIQUE

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS

Adjuvant radiotherapy for left-sided breast cancers increases the cardiac morbi-mortality rate. The literature data have shown the advantages of Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) in terms of heart and lung spare during irradiation of breast cancer.

At the Institut Sainte-Catherine, 31 patients received radiotherapy in the left-sided breast or chest wall and loco-regional lymph nodes using a monoisocentric three-dimensional Conformal Radiotherapy technique (3DCRT) with field-in-field modulation. A comparative dosimetric analysis for DIBH versus Free Breathing (FB) was performed.

In 31 patients, all heart and lung dosimetric parameters were reduced by the DIBH technique. The mean of V35 (Relative volume of heart receiving more than 35 Gy) was reduced from 7.6 % (±4.3) in FB to 1.1 % (±1.7) in DIBH, an 85.1% absolute reduction.

These results support our preference for DIBH during radiotherapy treatment of breast cancer.

KEY WORDS : BREAST CANCER, CARDIAC MORBIDITY, DEEP INSPIRATION BREATH HOLD 3D CONFORMAL RADIOTHERAPY

DOCTORALE SPECIALISATION : RADIOTHERAPIE

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de médecine de Limoges
2 rue du Docteur Marcland
87025 Limoges