Efficacité et sécurité de la technique de radiothérapie mammaire avec complément d'irradiation concomitant. Analyse de 121 cas traités à l'Institut de Cancérologie de Lorraine

François Renoult

▶ **To cite this version:**

François Renoult. Efficacité et sécurité de la technique de radiothérapie mammaire avec complément d'irradiation concomitant. Analyse de 121 cas traités à l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01733006

HAL Id: hal-01733006
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733006

Submitted on 14 Mar 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2013

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

RENOULT François

Le 20 juin 2013

Efficacité et sécurité de la technique de radiothérapie mammaire avec complément d'irradiation concomitant. Analyse de 121 cas traités à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Examinateurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Didier Peiffert	Président
Monsieur le Professeur Fréderic Marchal	Juge
Monsieur le Professeur Georges Noël	Juge
Madame le Docteur Claire Brunaud	Directeur

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs :

- 1er Cycle :	**Professeur Bruno CHENUEL**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle : • « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
• « *DES Spécialité Médecine Générale* »	**Professeur Paolo DI PATRIZIO**
- Commission de Prospective Universitaire :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Relations Internationales :	**Professeur Jacques HUBERT**
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	**M. Christophe NEMOS**
- Vie Étudiante :	**Docteur Stéphane ZUILY**
- Vie Facultaire :	**Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT**
- Étudiants :	**M. Xavier LEMARIE**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX
Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET
Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médecine)***
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER
2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD
2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS
3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteure Aude MARCHAL

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteure Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Docteure Laure JOLY

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteure Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40ème Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Didier Peiffert

Professeur de Cancérologie - Radiothérapie

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse.
Nous vous témoignons notre gratitude pour nous avoir accueilli dans votre service tout au long de ces années où nous avons bénéficié de vos connaissances quelles soient professionnelles ou culturelles.
Votre écoute, votre disponibilité, vos conseils et vos qualités humaines nous ont marqué.
Que ce travail soit l'expression de notre sincère reconnaissance et de toute notre considération.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Fréderic Marchal

Professeur de Cancérologie

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.
Nous souhaitons exprimer notre admiration pour vos connaissances, vos qualités humaines et votre accessibilité.
Que ce travail soit l'expression de notre sincère reconnaissance et de toute notre considération.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Georges Noël

Professeur de Cancérologie - Radiothérapie

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail.
Nous avons apprécié tout au long de notre cursus l'étendue de vos connaissances
et la qualité de vos enseignements lors des cours inter-régionaux.
Que ce travail soit l'expression de notre sincère reconnaissance et de toute notre considération.

A notre Maître, Juge et Directeur de thèse,

Madame le Docteur Claire Brunaud

Docteur en Radiothérapie

Nous vous remercions très sincèrement pour votre accompagnement et pour votre aide précieuse dans ce travail.
Votre écoute et votre pédagogie nous ont beaucoup apporté.
Nous avons bénéficié de vos connaissances sur les tumeurs gynécologiques, hématologiques et sur les techniques de curiethérapie.
Recevez toute notre gratitude pour la confiance que vous nous avez accordée lors des gestes de curiethérapie ainsi que pour votre bonne humeur permanente.
Que ce travail soit le témoignage de notre grande admiration et de notre sincère reconnaissance.

Je remercie toute l'équipe de radiothérapie du CAV mais aussi d'Epinal où j'ai bénéficié d'une très bonne formation dans une ambiance chaleureuse :

A Monsieur le Docteur C.Marchal, vous m'avez transmis votre passion débordante pour cette discipline magnifique qu'est la radiothérapie lors de mon premier stage. Ces moments passés à griffonner sur des bouts de papier des schémas afin de m'expliquer les bases de la radiobiologie resteront gravés. Je vous souhaite également une belle retraite sous le soleil.

A Madame le Docteur V.Beckendorf, pour l'étendue de vos connaissances et votre disponibilité permanente.

A Madame le Docteur V.Bernier, pour vos connaissances et votre coup de pouce !

A Monsieur le Docteur P.Graff, pour votre rigueur et votre faculté à nous faire comprendre l'incompréhensible ORL.

A Monsieur le Docteur M.Levitchi, pour votre gentillesse et votre précision millimétrique.

A Madame le Docteur L.Tournier, pour ta bonne humeur en toute circonstance et ta patience.

A Madame le Docteur S.Oldrini, pour ta patience et ton engagement dans la formation des jeunes.

A Monsieur le Docteur L.El Hajj, pour votre bonne humeur, merci pour les traductions.

A Madame le Docteur H.Mecellem, pour votre culture de la radiothérapie.

A maman Jeannine AS Baumann, pour ton dynamisme, merci de m'avoir supporté sans jamais te plaindre, merci de ne pas m'avoir tenu rigueur de la chambre de Zorro, que Bernardo se porte bien !

A papa Vogin, l'homme de l'hyper-espace.

A Monsieur le Docteur en physique V.Marchesi dit « Achille le Troyen» pour les « private joke » et ta compétence.

A Madame le Docteur en physique S.Romary pour tes explications illustrées sur l'IMRT mammaire, et j'en passe…

A toute l'équipe de physique médicale pour votre aide précieuse au quotidien.

Aux différentes équipes de DQPRM qui se succèdent et ont toujours qu'un mot à la bouche « fiches, encore 92 fiches, fiches, fiches, et encore fiches… »

A toute l'équipe des manipulatrices pour leur professionnalisme et leur gentillesse.

A toute l'équipe des dosimétristes et notamment les piliers sœur Catherine et Jojo pour me répéter vingt fois les mêmes choses durant les heures de délinéations « Jojo le vert c'est quel poste déjà ? Catherine la CMI c'est combien ? »

A toute l'équipe soignante du 1 droit qui m'accueille chaque midi pour le café.

A toute l'équipe des secrétaires, pour les innombrables services rendus.

A toute l'équipe d'Epinal pour leur accueil chaleureux.

A Jacques, tu vas nous manquer.

Egalement, un grand merci à toute l'équipe d'oncologie médicale et du SISSPO pour leurs enseignements :

A Monsieur le Docteur L.Geoffrois, pour vos compétences, votre gentillesse et surtout votre accessibilité. Vous avez presque réussi à me faire changer de spécialité, mais je ne voulais pas faire de l'ombre à Chacha « la parisienne ».
A Madame le Docteur MC.Kaminsky, pour votre gentillesse et vos connaissances.
A Madame le Docteur M.Deblock, que dire hormis que ton dévouement, ton humanité et ta gentillesse resteront gravés, encore merci ! Tu es la seule à m'avoir proposé un quick à 22h pendant mes gardes alors que tu n'étais toujours pas rentrée chez toi !!
A Madame le Docteur C.Gavoille, pour ta gentillesse malgré ton surmenage permanent et merci encore de m'avoir sauvé la vie pour la pancarte sur la porte du 2 gauche !!!
A Madame le Docteur A.Henry, pour tout ce que tu m'as apporté pendant mon stage au 2 droit, pour les nombreux fous rire et blagues. Désolé pour les fonds d'écran…
A Madame le Docteur N.Cretinau, pour ta joie de vivre et ta bonne humeur ! Mais aussi pour ton bronzage permanant, les histoires de Morphine et les innombrables rires. Le 2 droit restera un excellent souvenir, chef !
A Monsieur le Docteur H.Rousselot, pour votre sympathie, votre joie de vivre et vos conseils.
A Madame le Docteur S.Toussaint, pour votre humanité et votre gentillesse.
Aux équipes soignantes du 1 gauche et du 2 droit pour leur gentillesse et leur dévouement envers les patients.

Sans oublié les services :

De radiodiagnostic pour leur accueil chaleureux lors de mon stage, et encore aujourd'hui.
De néphrologie de Metz et Nancy.
De statistique du CAV, un grand merci à Valentin Harter.

Mais il faut dire qu'un internat serait fade sans de bons co-internes de galère pour décompresser certains soirs :

Fifi dit « Tac » pour ton amitié depuis le début et nos grands fous rires synergiques. J'espère avoir lavé l'image des marseillais. Chacha « la parisienne », spécialiste en fond d'écran originaux, twix glacés et également cobaye des blagues de fifi et moi en avant première. Gagathe et Tanguy pour les grands moments de la thérapie power team. Claire « euuuuuh tu es mon fils », Raphael et sa boite à P… au scanner, Roubigneta dé la casa, Xuan lam che kee … l'africain, Maria la diva, Cyril pour m'accompagner dans les gâteaux personnalisés de fin de stage, Juju , JC président et bien d'autres encore…
Aux anciens chefs maman tastou et Marie Virginie.

A véronique notre marraine

A l'équipe de Ventabren : Nico, Fifi et Tonio

A l'équipe de Nord : Xav, Laeti, Ludo, la Feuge et Nat mais eux c'est devenu l'équipe de Laxou.

A mes parents pour leur amour et leur dévouement, ce travail est aussi le fruit de votre travail et de votre patience.

A mes frères, ma sœur, le bof et les enfants pour ces excellents moments ensemble, sans oublier Bouboule et Choup - Choup.

A mes beaux parents pour leur accueil et pour ne pas m'en vouloir de faire le tour de France avec Muriel.

A pépète Savana et sa future lipo-plastie.

A Muriel, pour ton amour et ta patience depuis maintenant plus de 10 ans.
Tu m'a fais cette année le plus beau cadeau qui soit.
Nous entrons maintenant dans une nouvelle étape de notre vie professionnellement et familialement, puisse t-elle être aussi belle que la précédente.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

LISTE DES ABREVIATIONS :

Gy : Gray

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

CAV : Centre Alexis Vautrin

MV : Mega Volt

CTV : Clinical Target Volume

TPS : Treatment Planning System

RH+ : récepteurs hormonaux positifs

RH- : récepteurs hormonaux négatifs

BED : Biological Equivalent Dose

CTCAE V4 : Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4

SIB : Simultaneous Integrated Boost

IMRT : Intensity Modulation Radiothérapy

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

TABLE DES MATIERES

I. Introduction 18

II. Patients et méthode 20

A. Population de l'étude 20
B. Techniques 20
C. Définitions 22
D. Recueil de données 23
E. Analyse statistique 24

III. Résultats 25

IV. Discussion 34

A. Du fractionnement classique à l'hypofractionnement 34
B. De l'hypofractionnement à l'irradiation accéléré avec boost intégré 38
C. Une histoire de radiobiologie 41
D. Résultats 43

V. Les actions engagées au CAV 45

VI. Conclusion 46

Bibliographie : 47

ANNEXES 50

I. Introduction

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. En France l'incidence est de 52000 nouveaux cas par an et environ 12000 décès par an (1). C'est un problème majeur de santé publique.
Son traitement fait intervenir une multitude de professionnels de santé : radiologues, chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, anatomopathologistes et requiert d'importantes ressources humaines.
Le traitement conservateur par mastectomie partielle associé à l'irradiation de l'ensemble du sein est devenu un standard thérapeutique pour les stades TNM T1 et T2 avec des résultats en survie équivalents à ceux observés après traitement radical par mastectomie totale (2-8). La méta analyse de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) a démontré l'intérêt d'un traitement par radiothérapie de l'ensemble du sein à la dose de 50 Gy après un traitement conservateur par tumorectomie dans la réduction du risque de récidives locales à 5 ans (7% contre 26%) (9), et une amélioration de la survie globale de 5%.
Par la suite, en 1997, l'essai prospectif randomisé de Lyon démontra l'intérêt de la réalisation d'un complément d'irradiation « ou boost » de 10 Gy (5 x 2 Gy) sur le lit tumoral dans la réduction du risque de récidive locale (10).
En 2002, l'essai de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a montré une réduction significative du risque de récurrences locales à 5 ans (7,3% contre 4,3%, $p<0,001\%$) par l'utilisation d'un boost séquentiel à 16 Gy en 8 fractions après irradiation de l'ensemble du sein à la dose de 50 Gy en 25 séances, ce qui est devenu le standard thérapeutique actuel (11).
A l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL), dès 1991, un boost du lit opératoire à la dose de 5 Gy en 10 fractions, 2 fractions par semaine, était réalisé de façon concomitante car certaines publications avaient déjà évoqué l'intérêt probable de l'augmentation de dose au lit opératoire.
A la suite de la publication de l'essai de l'EORTC, nous avons fait évoluer notre technique d'irradiation par boost concomitant en augmentant la dose à 10 Gy en 10 fractions sur 5 semaines, ce qui constitue un équivalent de dose de 62,5 Gy à 67,5 Gy selon le modèle linéaire quadratique pour des alpha/beta de 2 à 10.
Ce fractionnement s'appuie sur le principe que toute influence, maintenant démontrée, de la dose sur le contrôle local, est reliée à l'influence de l'étalement du traitement.
L'intérêt du boost concomitant fut publié en 2000 par le RTOG sur des tumeurs ORL avec une augmentation de la survie sans récidive (12).
Dans le cas du cancer du sein, le boost concomitant permet de s'affranchir de 8 séances de radiothérapie, donc de réduire l'étalement de 6-7 semaines à 5 semaines.

Cette technique présente un triple avantage : une économie pour le système de santé, un net gain de temps pour les patientes et une libération de temps machine permettant de réduire les délais de prise en charge.

L'inconvénient de l'irradiation accélérée est le risque de majoration des séquelles à long terme.

Nous avons donc sélectionné une série homogène de 121 patientes de très bon pronostic traitées par radiothérapie du sein seul sans chimiothérapie à l'ICL entre 2002 et 2008 afin d'évaluer notre technique en s'affranchissant des autres facteurs pouvant influencer les résultats sur la toxicité tels que l'irradiation ganglionnaire et la chimiothérapie.

L'objectif principal de cette étude était de démontrer rétrospectivement sur une population très sélectionnée de patientes de bon pronostic que les résultats en survie sans récidive sont satisfaisants.

L'objectif secondaire était d'évaluer les toxicités aigues et chroniques, ainsi que la qualité de vie de façon rétrospective.

II. Patients et méthode

A. Population de l'étude

L'inclusion concerne les 121 patientes traitées à l'ICL de 2002 (date à laquelle a débuté le boost intégré de 10 Gy) jusqu'à 2008 afin d'obtenir un bon recul médian.
Toutes les patientes ont été incluses.

Les critères d'inclusion étaient :

-Age entre 18 et 80 ans.
-Présence d'un cancer invasif.
-T1N0 et T2N0 inférieurs à 3 cm.
-tumeur unifocale ou multifocale accessible à un traitement conservateur.
-Absence d'adénopathie clinique et sur le curage ganglionnaire.
-Absence de traitement par chimiothérapie.
-Absence d'irradiation des aires ganglionnaires.

B. Techniques

Deux techniques ont été utilisées pour l'irradiation du sein : un traitement par faisceaux tangentiels opposés avec des limites définies cliniquement au simulateur (« 2D ») et un traitement par simulation virtuelle (« 3D »).
Concernant la technique « 2D », les patientes étaient en décubitus dorsal avec un plan incliné, bras relevés sur des supports ajustables, garantissant le confort de la patiente et le bon dégagement de la glande mammaire. L'acquisition des données anatomiques était réalisée à l'aide d'un simulateur dans les mêmes conditions, avec une matérialisation clinique des limites de la glande mammaire ;
le conformateur permettait de tracer les contours de la patiente sur trois plans (isocentre des tangentiels et isocentre du boost si non identique, partie supérieure et partie inférieure du sein). L'énergie utilisée pouvait être le Cobalt ou des photons de 6 à 10 MV.

L'étude dosimétrique se faisait avec un calcul de distribution de dose sur trois plans transverses.
Le boost était délivré par un ou deux faisceaux tangentiels réduits de photons adaptés à la zone de tumorectomie, à la dose de 1 Gy deux fois par semaine avec 2 jours d'intervalle entre les 2 séances (lundi jeudi ou mardi vendredi), soit 10 Gy sur le lit tumoral.
Concernant la technique « 3D », nous avons utilisé le même plan incliné. L'acquisition des données anatomiques a été réalisée à l'aide d'un scanographe avec transfert des données sur une console de contourage ISOGRAY.
Le médecin radiothérapeute délinéait les volumes d'intérêts : CTV Sein, lit opératoire, cœur, poumons, canal médullaire.
S'en suivaient les études balistiques et dosimétriques avec mise en place des faisceaux d'irradiation, choix de l'énergie des photons 6 à 10 MV (parfois plus si besoin).
Le calcul de la distribution de dose par le TPS ainsi que l'étude des histogrammes dose-volume ont permis une meilleure optimisation de la balistique et de l'utilisation des coins.
Que ce soit en « 2D » ou en « 3D » le choix des faisceaux tangentiels réduits était fonction de la localisation de la zone de tumorectomie, ainsi les tumeurs des quadrants externes pouvaient bénéficier d'un boost par un tangentiel réduit externe uniquement ou par deux tangentiels réduits.
CF ANNEXE 1
Seules les tumeurs plutôt centrales étaient systématiquement traitées par deux faisceaux tangentiels réduits.
Les patientes dont le statut hormonal était positif pouvaient bénéficier d'une hormonothérapie par anti-aromatases ou Tamoxifène® après l'irradiation.
L'ensemble de la glande mammaire « CTV Sein » recevait 50 Gy en 25 fractions, 5 fractions par semaine avec un boost concomitant de 10 Gy en 10 fractions à raison de 2 séances par semaine sur le lit opératoire, soit 33 jours de traitement.
Par définition les aires ganglionnaires n'étaient pas traitées puisque les patientes étaient exclues de l'étude si c'était le cas.

En technique « 3D » le CTV Sein correspond à l'ensemble de la glande mammaire définie cliniquement lors du centrage par la mise en place d'un cerclage de celle-ci ; en profondeur la délinéation se faisait jusqu'au muscle grand pectoral, en surface une soustraction de 3 à 5 mm à la peau était réalisée car les logiciels de calcul TPS ne peuvent évaluer la dose dans les premiers millimètres de tissu en raison d'un équilibre électronique non atteint.
En raison de l'absence de mise en place de clips chirurgicaux à cette période, le volume lit opératoire était défini en tenant compte de la position de la tumeur sur le bilan radiologique pré opératoire et de la cicatrice cutanée en cas d'abord chirurgical direct.

C. Définitions

La récidive locale :
Est définie comme toute rechute intra-mammaire dans le sein traité, quel que soit le quadrant et y compris la peau. Le délai de survenue de la récidive sera calculé depuis la date de début de la radiothérapie jusqu'à la date de récidive.

La récidive métastatique :
Est définie comme l'apparition d'une atteinte métastatique, Le délai de survenue de la récidive sera calculé depuis la date de début de la radiothérapie jusqu'à la date de récidive.

La survie spécifique : prend en compte tous les décès liés au cancer.

La survie globale : prend en compte tous les décès quelle qu'en soit la cause.

Le fractionnement : Il correspond au nombre de fractions de dose pour une dose totale donnée ; le fractionnement est classiquement de 2 Gy par séance. Les tissus à renouvellement rapide sont moins sensibles au fractionnement que les tissus à renouvellement lent.
Ainsi lorsque l'on augmente la dose par fraction « hypofractionnement » on augmente le risque de complications tardives, son influence sur les réactions aigues est moindre.

L'étalement : il correspond au délai entre la première et la dernière séance de radiothérapie. Lorsque l'on réduit l'étalement, on accélère le traitement, cela a une influence plus importante sur les tissus à renouvellement rapide que les tissus à renouvellement lent. Ainsi on augmente le risque de complications aigues mais on améliore le control local par diminution du phénomène de repopulation cellulaire.

La repopulation cellulaire : elle correspond à l'accélération de la multiplication des cellules survivantes pour compenser les pertes. Lorsque l'étalement augmente, il faut augmenter la dose totale pour compenser ce phénomène de repopulation, à l'inverse si l'étalement diminue il faut diminuer la dose totale.

D. Recueil de données

Pour chaque patiente nous avons recueilli rétrospectivement les données démographiques suivantes : âge, antécédents personnels de cancer, date et nature des dernières nouvelles, date de décès, délai de suivi.

Les caractéristiques histologiques de chaque tumeur ont été recherchées : taille tumorale, type histologique, grade de Scarff Bloom Richardson, marges d'exérèse, statut hormonal, grade nucléaire, composante histologique in-situ, présence de nécrose intra-canalaire, taille de l'in-situ et présence d'une lésion bifocale.

Les éléments de prise en charge recueillis étaient la date de la biopsie ou du premier résultat anatomopathologique, la date de la chirurgie ainsi que la technique chirurgicale d'exploration ganglionnaire et le nombre de ganglions prélevés, la date de début et de fin de radiothérapie, le type d'énergie utilisé pendant la radiothérapie. Il était également relevé les classes d'hormonothérapie prescrites et leurs durées, les dates de récidive locale ou à distance ainsi que les caractéristiques anatomopathologiques de celles-ci et leurs prise en charge thérapeutique.

A la suite de l'accord du « comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé », un questionnaire téléphonique d'auto-évaluation a été mis en place afin d'évaluer la tolérance pendant et à long terme du traitement ainsi que l'aspect esthétique post-thérapeutique du sein traité.
Les questions portant sur la qualité de vie ont été empruntées au questionnaire de l'étude « SHARE » actuellement en cours, certaines questions ont été retirées de l'analyse car elles n'étaient pas adaptées à notre étude, notamment celles portant sur l'évaluation de la durée du traitement.

E. Analyse statistique

Il s'agissait d'une étude à visée descriptive. Les caractéristiques démographiques, cliniques et tumorales de notre population sont donc présentées de manière univariée : les variables quantitatives sont exprimées soit par leurs moyennes arithmétiques avec leurs écarts-types, soit par leurs médianes et étendues ; les variables qualitatives sont synthétisées par dénombrement et calculs de pourcentages.

Pour décrire le risque de survenue de récidive locale ou d'évolution métastatique, nous avons appliqué la méthode de Kaplan-Meier. Les taux de survie calculés sont présentés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

L'analyse statistique a été réalisée sous le logiciel R 2.15 (The R Foundation for Statistical Computing).

III. Résultats

Les caractéristiques des patientes sont résumées dans le **tableau 1**.

Toutes les patientes ont étés inclus. L'âge médian était de 67 ans (46 à 86 ans).

Plus de 70% des tumeurs étaient situées dans les quadrants externes, d'une part car il s'agit des quadrants correspondant à un volume mammaire plus important, et d'autre part car les patientes ayant bénéficié d'une irradiation des aires ganglionnaires ont étés exclues, or cette irradiation est plus fréquente en cas de tumeurs des quadrants internes en raison de la proximité des territoires de drainage. Dans plus de 95% des cas les tumeurs sur-exprimaient des récepteurs hormonaux, étaient de grade SBR égal à 1 ou à 2, de stade T1.

Plus de 85% des tumeurs étaient des carcinomes canalaires infiltrants, la taille tumorale médiane était de 10 mm avec des lésions allant de 2 à 30 mm.

Une composante intra-canalaire était associée au carcinome infiltrant dans 80% des cas avec 20% de nécrose intra-canalaire.

Le délai médian entre la chirurgie et le début d'irradiation était de 50 jours et l'étalement médian était de 36 jours.

Elles ont toutes bénéficié du traitement complet et il n'y a eu aucun arrêt de traitement pour cause de toxicité cutanée de grade 3 ou 4.

69% des traitements ont été réalisés avec le cobalt contre 31% avec accélérateur linéaire.

72% des tumeurs RH+ ont bénéficiés d'une hormonothérapie.

Avec un suivi médian de 6 ans (1,4 à 11,4 ans), la survie sans récidive locale à 5 ans était de 100% **(Fig 1)** puisque l'unique récidive apparue à 62 mois concerne une patiente de 48 ans traitée initialement pour un carcinome tubuleux du quadrant inféro-externe du sein droit de 4 mm, grade SBR1, RH- par mastectomie partielle, curage ganglionnaire et radiothérapie sans hormonothérapie.

Cette récidive était survenue dans le même quadrant avec un carcinome canalaire infiltrant grade 1, de 5 mm, RH+, CerbB2-, celle-ci avait bénéficié d'un nouveau traitement conservateur avec reprise par mastectomie totale en raison d'une marge millimétrique. Il n'y avait pas eu d'hormonothérapie prescrite dans les suites.

De par le délai supérieur à 5 ans et des caractéristiques anatomopathologiques différentes, cette récidive pourrait être considérée comme un nouveau cancer plutôt qu'une récurrence.

Le taux de survie globale à 5 ans était de 98,2% avec un intervalle de confiance de [95,8% - 100%]. **(Fig 2)**

On observait 3 décès, 2 suite à un néoplasme pulmonaire en évolution métastatique d'emblée et un suite à une décompensation respiratoire aigue sur une broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Le taux de survie spécifique à 5 ans était de 100%.

Le taux de survie sans cancer controlatéral était de 98,3% avec un intervalle de confiance de [96,0% - 100%]. **(Fig 3)**

Fig1 : Survie sans récidive locale à 5 ans.

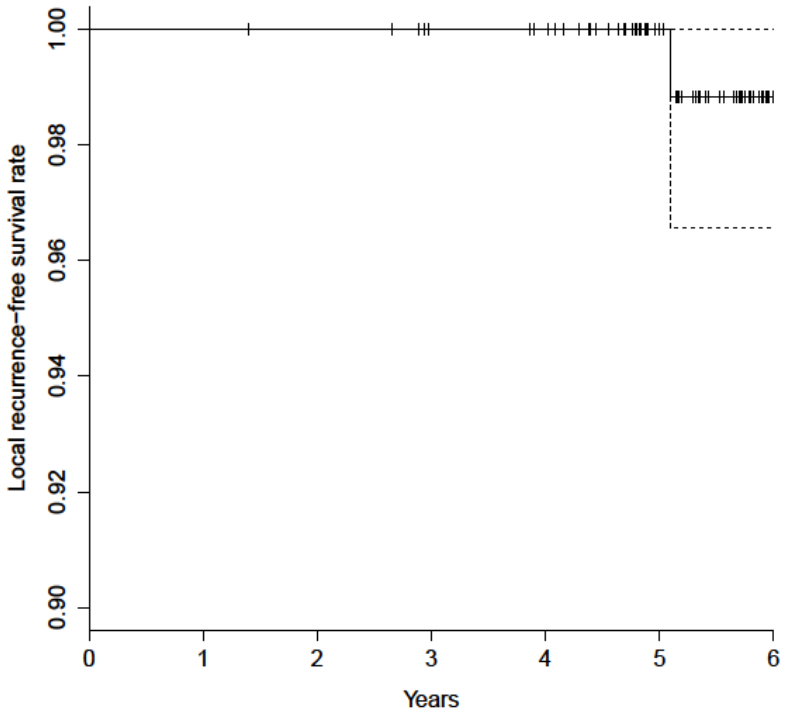


Fig2 : Survie globale à 5 ans.

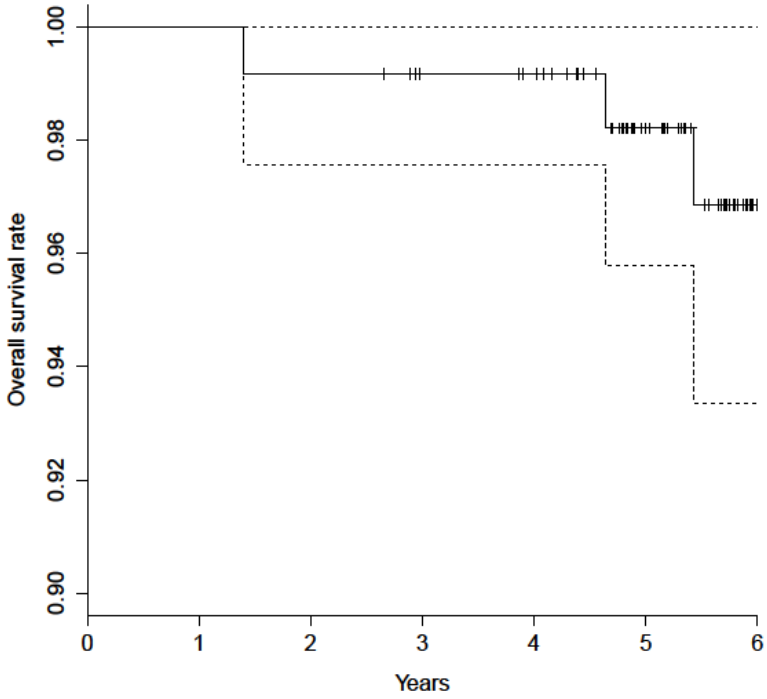
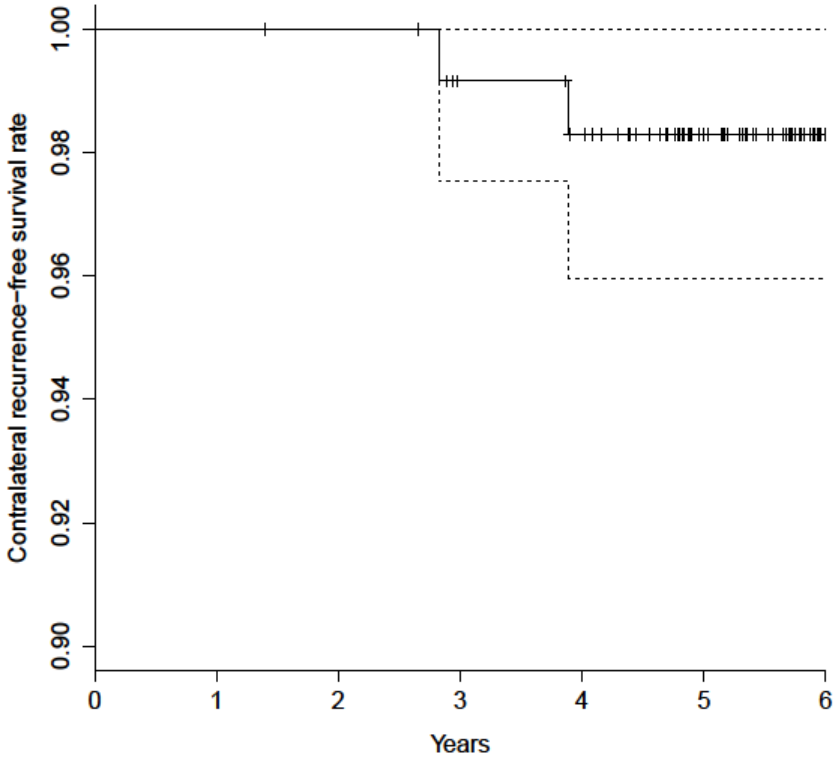


Fig3 : Survie sans cancer controlatéral.



Le taux de réponse au questionnaire réalisé était de 63%, le **tableau 2** en résume les résultats principaux. Plus de deux tiers des patientes n'ont pas présenté de perturbations de leurs activités quotidiennes pendant la radiothérapie.

96% des patientes ayant répondu estimaient avoir peu ou pas de douleur dans le sein au long cours, les plaintes concernaient plus une gêne au niveau de la cicatrice opératoire. En tenant de compte des effets de la chirurgie et de la radiothérapie, plus de 70% donnaient une note esthétique pour le sein traité supérieure ou égale à 7/10, pour les modifications morphologiques 64% estimaient avoir peu ou pas de différences morphologiques après traitement, à contrario chez 12% des patientes on retrouvait beaucoup de différences morphologiques. La majorité de ces différences concernaient la diminution de taille du sein traité.

On observait parmi les 76 patientes 2 fractures de côte en territoire irradié, prouvées radiographiquement, une à 1 an du traitement lors d'un effort de toux, l'autre lors d'un traumatisme costal important à 2 ans.

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes

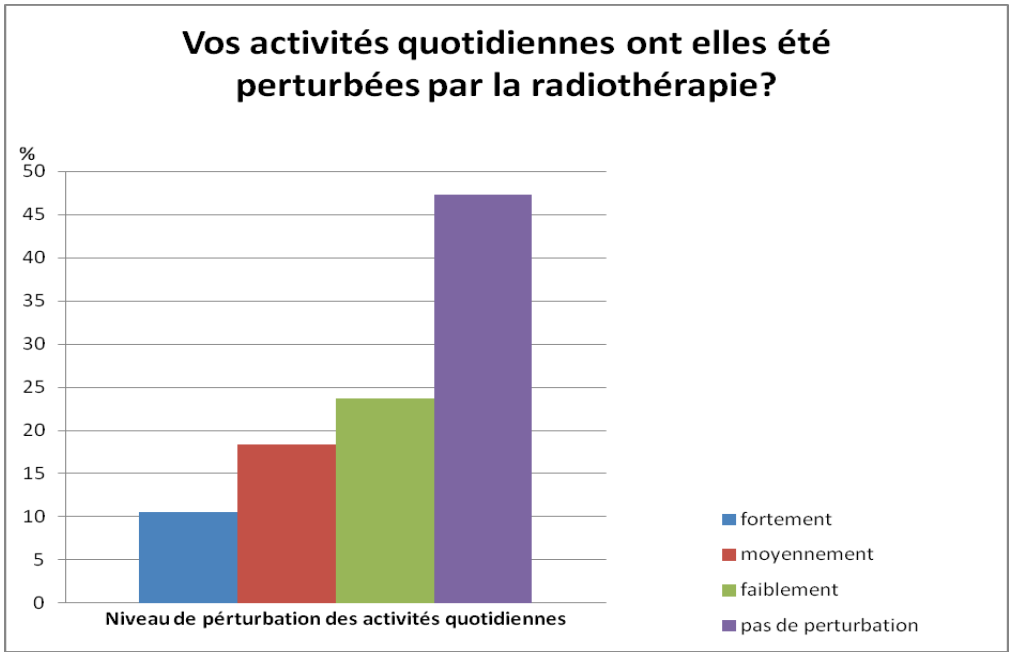
	n	%
Latéralité		
Gauche	59	(48.8%)
Droit	62	(51,2%)
Quadrant		
QSE	75	(62%)
QIE	14	(11.5%)
QSI	25	(20.6%)
QII	5	(4%)
CENTRAL	2	(1.9%)
Evaluation ganglionnaire		
GS	55	(46.3%)
Curage	66	(53.7%)
Type infiltrant		
CCI	103	(85.1%)
CLI	7	(5.8%)
AUTRES	11	(9.1%)
Stade TNM		
T1	115	(95%)
T2	6	(5%)
Grade histologique invasif		
1	53	(43,8%)
2	62	(51,2%)
3	6	(5%)
Statut hormonal		
RH+	116	(95,9%)
RH-	5	(4,1%)
Carcinome In Situ associé		
CIC	80	(66,2%)
CLIS	8	(6,6%)
Mixte	8	(6,6%)
Absence	25	(20,6%)
Grade histologique In Situ		
1	9	(10,2%)
2	62	(70,5%)
3	12	(13,6%)
NC	5	(5,7%)
Nécrose intra-canalaire		
Présence	17	(19,3%)
Absence	67	(76,1%)
NC	4	(4,6%)

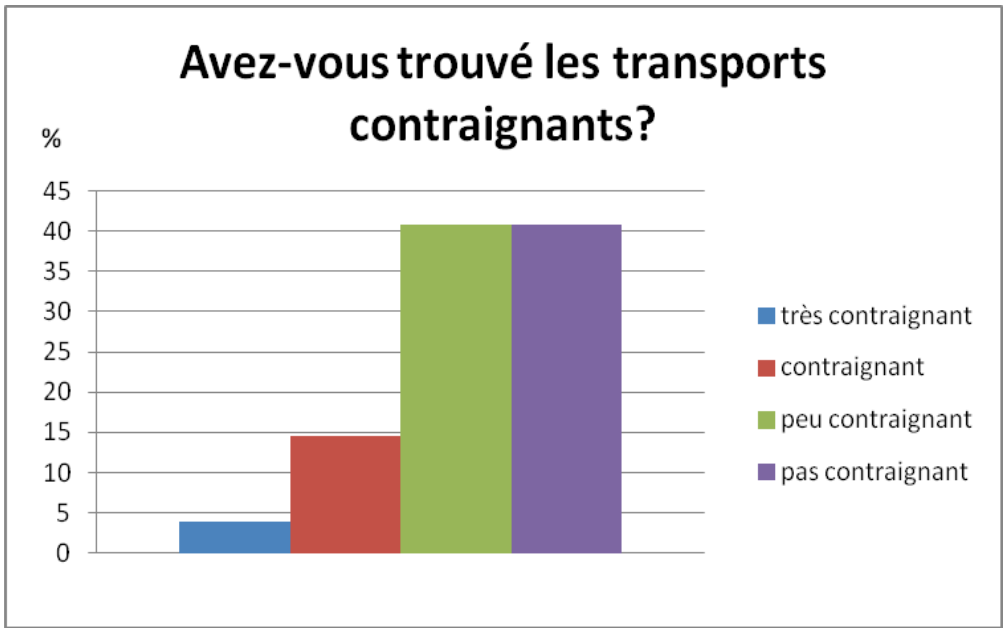
Abréviations : n = nombre ; QSE = quadrant supéro-externe ; QIE = quadrant inféro-externe ; QSI = quadrant supéro-interne ; QII = quadrant inféro-interne ; GS = ganglion sentinelle ; CCI = carcinome canalaire infiltrant ; CLI = carcinome lobulaire infiltrant ; RH = récepteurs hormonaux ; CIC = carcinome intra-canalaire ; CLIS = carcinome lobulaire in-situ ; NC = non communiqué.

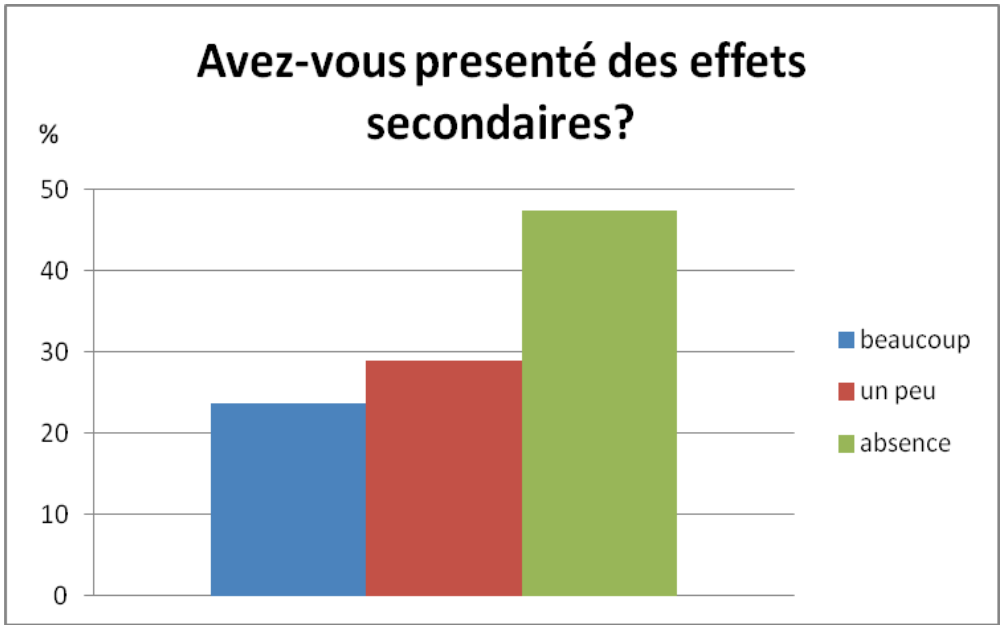
Tableau 2 : **Réponses au questionnaire d'auto-évaluation**

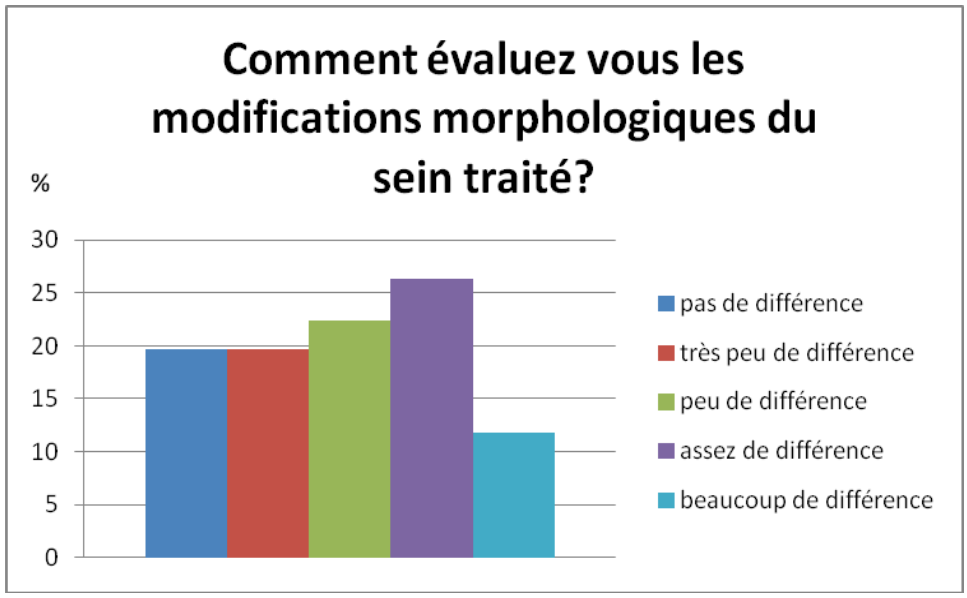
	n	%
Taux de réponse au questionnaire	76/121	(63%)
Activités peu ou pas perturbées pendant la radiothérapie	54/76	(71%)
Résultat esthétique du sein traité (RTE+C), notes ≥ 7/10	54/76	(71%)
Peu ou pas de différence morphologique avant/après MP et RTE	48/76	(64%)
Sein peu ou pas douloureux pendant la radiothérapie	62/76	(81,6%)
Sein peu ou pas douloureux après la radiothérapie	73/76	(96%)
Sein peu ou pas sensible pendant la radiothérapie	56/76	(73,7%)
Sein peu ou pas sensible après la radiothérapie	71/76	(93,4%)
Fracture de côte après la radiothérapie	2/76	(2,6%)

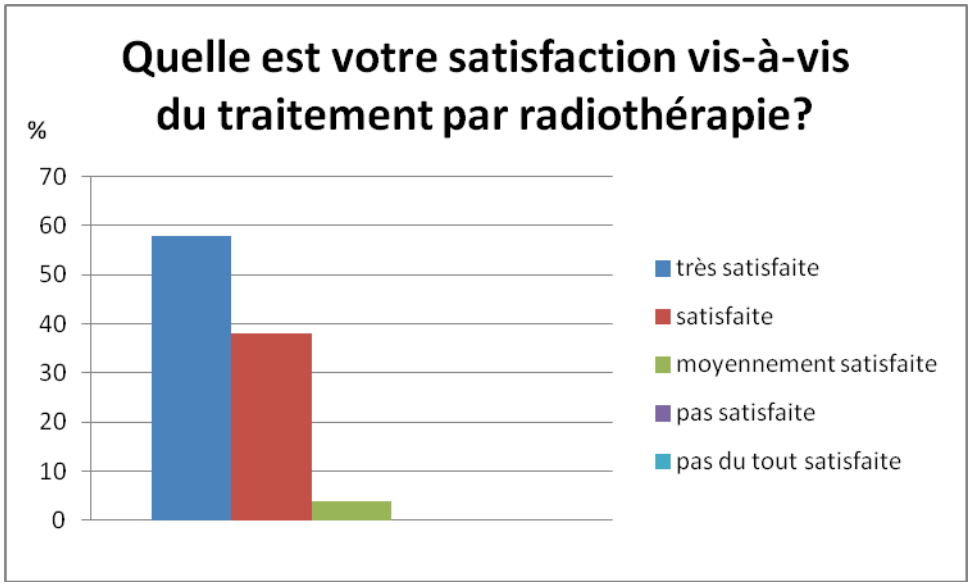
Abréviations : RTE = radiothérapie ; C = chirurgie ; MP = mastectomie partielle ; n = nombre

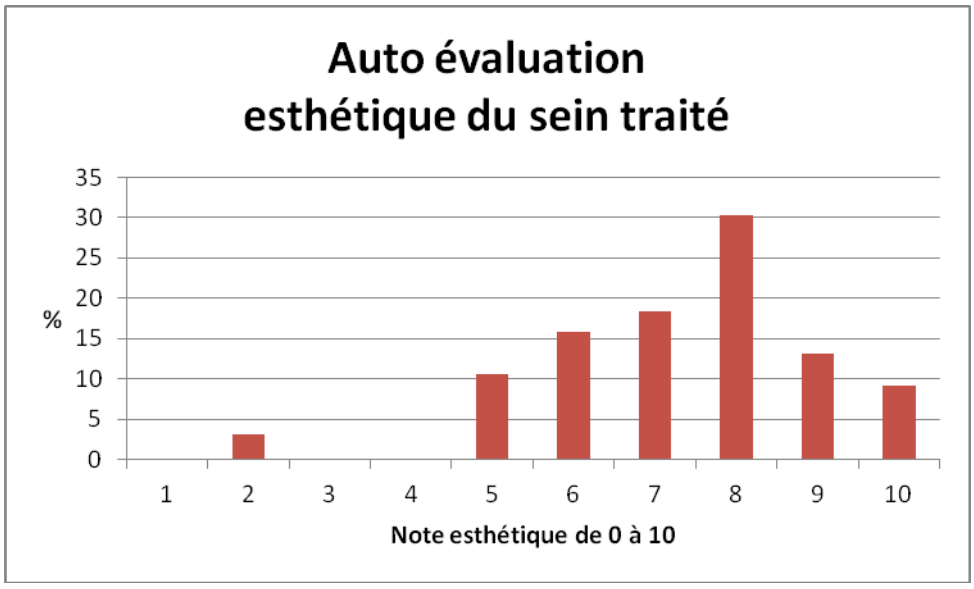

Vos activités quotidiennes ont elles été perturbées par la radiothérapie?
%
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
Niveau de pérturbation des activités quotidiennes
fortement
moyennement
faiblement
pas de perturbation

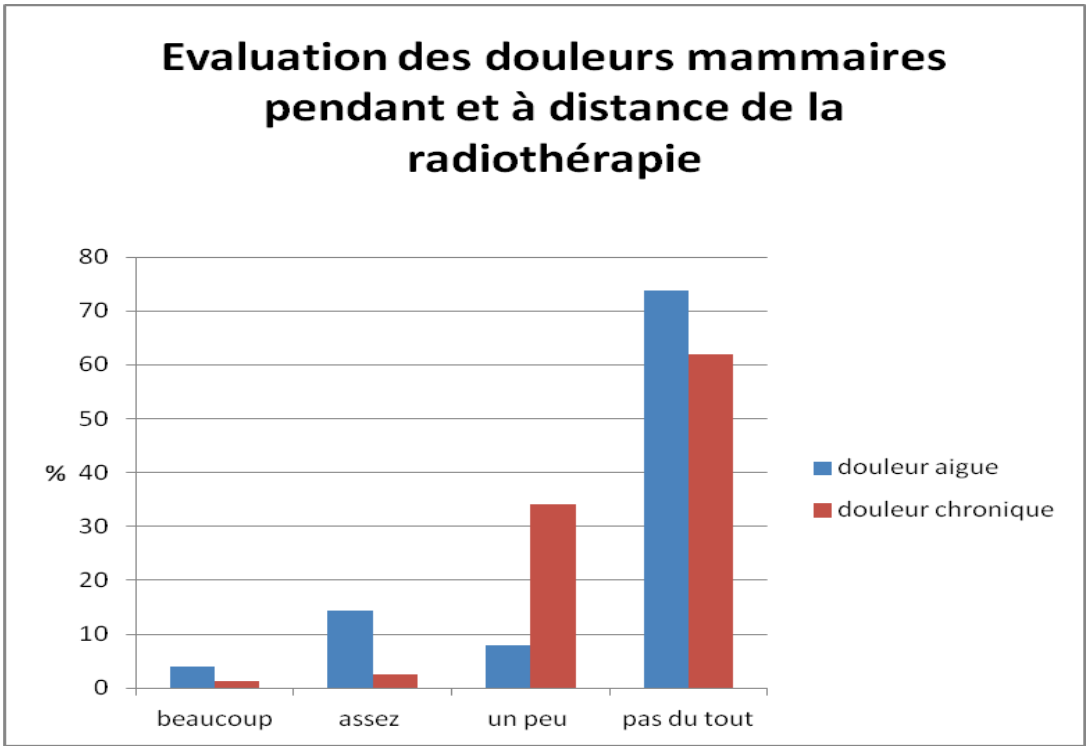

Avez-vous trouvé les transports contraignants?
%
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
très contraignant
contraignant
peu contraignant
pas contraignant


Avez-vous presenté des effets secondaires?
%
50
40
30
20
10
0
beaucoup
un peu
absence


Comment évaluez vous les modifications morphologiques du sein traité?
%
30
25
20
15
10
5
0
pas de différence
très peu de différence
peu de différence
assez de différence
beaucoup de différence

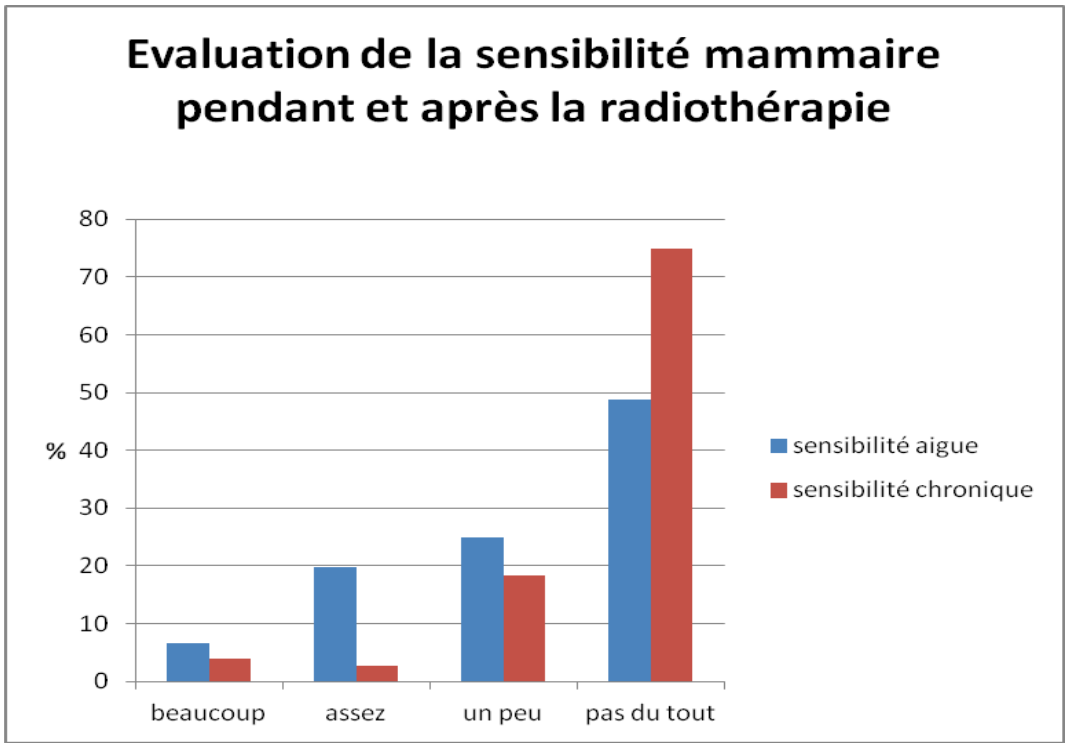

Quelle est votre satisfaction vis-à-vis du traitement par radiothérapie?
%
70
60
50
40
30
20
10
0
très satisfaite
satisfaite
moyennement satisfaite
pas satisfaite
pas du tout satisfaite


Auto évaluation esthétique du sein traité
%
35
30
25
20
15
10
5
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Note esthétique de 0 à 10



100% des patientes qui avaient des douleurs mammaires chroniques à la suite de la radiothérapie en avaient peu ou pas pendant.

A l'inverse 100% des patientes ayant des douleurs mammaires pendant la radiothérapie en avaient peu ou pas au long cours.



IV. Discussion

A. Du fractionnement classique à l'hypofractionnement

Actuellement, la radiothérapie après traitement conservateur est un standard thérapeutique, le traitement classique utilisant un fractionnement standard consiste à délivrer 50 Gy sur l'ensemble du sein avec des doses par fraction de 2 Gy sur 5 semaines auquel s'ajoute un complément d'irradiation sur le lit opératoire de 16 Gy en 8 fractions de 2 Gy de façon séquentielle.
Du fait des difficultés d'accès aux centres de radiothérapie et de l'insuffisance d'accélérateurs dans ces centres depuis quelques années, notamment en Angleterre et au Canada, plusieurs études cliniques portant sur l'hypofractionnement ont été réalisées et ont montré de bons résultats (13).

Quatre grands essais randomisés ont permis l'avènement de l'hypofractionnement dans le cancer du sein, ceux ci sont résumés dans le **tableau 3**.

Canada de 1993 à 1996

L'essai canadien (14) compare un schéma classique à un traitement hypofractionné de 42,5 Gy en 16 fractions sur 22 jours.
1234 patientes ont étés incluses avec des tumeurs de stade T1-2, N0.
Les taux de récurrence à 5 ans étaient pour les schémas à 50 Gy et 42,5 Gy respectivement de 3,2% et 2,8%. L'actualisation à 10 ans retrouve un risque de récurrence de 6,7% et 6,2%.
Les résultats esthétiques bons ou excellents étaient respectivement de 76,8% et 77,4% à 5 ans contre 69,8% et 71,3% à 10 ans.
Il n'y avait pas de différence significative en terme de contrôle local et de résultats esthétiques à 10 ans (15).
Aucune patiente n'a bénéficié d'un complément d'irradiation sur le lit opératoire quelque soit le bras de traitement puisque son bénéfice n'était pas encore démontré sur la survie sans récidive.

Grande Bretagne de 1986 à 1998

Etude conduite au Royal Marsden Hospital (16) visant à comparer le schéma classique à 2 autres schémas hypofractionnés à étalement constant : 42,9 Gy en 13 fractions et 39 Gy en 13 fractions.
L'inclusion a concerné 1410 patientes avec des tumeurs de stade T1-3, N0-1.
74% des patientes ont bénéficiée d'un boost séquentiel de 14 Gy en 7 fractions sur le lit tumoral à la suite de ce traitement. Dans un premier temps les patientes étaient randomisées pour recevoir ou non un boost si les marges chirurgicales étaient saines, puis dans un second temps, elles ont toutes bénéficié de ce complément. Les patientes sont de moins bon pronostic que dans l'étude canadienne.
A la suite de cette étude, le schéma d'irradiation de 39 Gy en 13 fractions sur 5 semaines n'est pas recommandé de par des résultats en control local moins bons.
En effet les taux de récurrence à 10 ans étaient pour les schémas à 50 Gy, 42,9 Gy et 39 Gy respectivement de 12,1%, 9,6% et 14,8% avec une différence significative entre les schémas 42,9 Gy et 39 Gy.
Il s'agit d'un traitement hypofractionné non accéléré qui montre de bons résultats pour l'irradiation à 42,9 Gy en 13 fractions, mais cette irradiation ne réduit pas l'étalement.

Grande Bretagne de 1998 à 2002

L'essai START (Standardization of Breast Radiotherapy) A (17) compare le fractionnement classique à deux nouveaux traitements hypofractionnés non accélérés sur 5 semaines : 41,6 Gy en 13 fractions et 39 Gy en 13 fractions.
2236 patientes ont été incluses, avec des tumeurs de stade T1-3, N0-1.
Les départements de radiothérapie avaient possibilité de réaliser un complément d'irradiation sur le lit opératoire de 10 Gy en 5 fractions selon leurs protocoles si nécessaire.
Les résultats à 5 ans ne retrouvent pas de différence significative en survie sans récidive locale avec un risque de récurrence pour les schémas à 50 Gy, 41,6 Gy et 39 Gy respectivement de 3,6%, 3,5% et 5,2%. Il n'y avait également pas de différence significative en terme de résultats cosmétiques.
Le choix de ne pas accélérer le traitement est volontaire, il permet de s'affranchir de l'étalement dans les résultats, seule la dose par fraction varie.

Grande Bretagne de 1999 à 2001

L'essai START B (18) compare le schéma classique avec un schéma hypofractionné et accéléré (40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines) puisque l'essai START A a démontré la non infériorité de l'hypofractionné à étalement constant.
2215 patientes ont été incluses avec des tumeurs de stade T1-3, N0-1.
L'avantage ici est la réduction de l'étalement, il utilise le même principe que l'essai canadien, mais avec l'utilisation d'un complément d'irradiation séquentiel de 10 Gy en 5 fractions si besoin en fonction des protocoles de différents centres.
Les résultats à 5 ans ne retrouvent pas de différence significative en survie sans récidive locale avec un risque de récurrence pour les schémas à 50 Gy et 40 Gy respectivement de 3,3% et 2,2%.
Il n'a pas été observé de différence significative à 5 ans des résultats esthétiques bons ou excellents.
L'actualisation lors du symposium de San Antonio en décembre 2012 confirme la non infériorité du schéma 40 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy sur 21 jours. Les résultats esthétiques semblent meilleurs dans le schéma hypofractionné toutefois ces résultats sont à confirmer par la suite.

Toutes ces études ont en commun la démonstration de la faisabilité d'une élévation de la dose par fraction dans le cadre d'une irradiation de la glande mammaire, avec ou sans accélération. Mais aucune n'a étudié l'hypofractionnement avec boost intégré.
Les différents schémas thérapeutiques sont utilisables excepté l'irradiation de 39 Gy en 13 fractions pour laquelle les résultats observés sont décevants.
L'actualisation de l'essai de l'EORTC à 10 ans objective une amélioration significative du contrôle local dans le groupe avec boost comparativement au groupe sans boost, avec un risque de récidive respectivement de 6,2% contre 10,2% ($p < 0,0001$). Le boost a également augmenté de façon significative le taux de fibrose sévère à 10 ans avec un taux de 4,4% dans le groupe avec boost contre 1,6% dans le groupe témoin. Cette augmentation du risque de toxicité tardive est justifiée de par l'augmentation du control local.
Suite à cet essai, il est recommandé de réaliser un complément de 16 Gy en 8 fractions, ce qui augmente l'étalement de 12 jours. Ainsi pour une patiente bénéficiant du fractionnement de l'essai START B l'étalement total serait de 21 + 12 jours soit 33 jours, et 34 jours au total pour l'essai canadien.
L'idée du Boost intégré est intéressante puisque sans augmenter la dose par fraction sur l'ensemble du sein, on réduit l'étalement à 33 jours, on sait que maintenant que l'augmentation de la dose par fraction jusqu'à 2,67 Gy n'est pas inférieure à 2 Gy en ce qui concerne la survie sans récidive et les séquelles cosmétiques.

Tableau 3 : **Les 4 grands essais randomisés, prospectifs de radiothérapie hypofractionnée du sein**

	OCOG Canada (15)	RMH (16)	START A (17)	START B (18)
Age moyen	-	-	57,2	57,4
Nombre de patientes	1234	1410	2236	2215
Stades éligibles	T1-2, N0	T1-3, N0-1	T1-3a, N0-1	T1-3a, N0-1
Grade SBR 3	19%	-	28%	23%
RH+	71%	-	-	-
Dose de RTE	50 Gy en 25 fr 42,5 Gy en 16 fr	50 Gy en 25 fr 42,9 Gy en 13 fr 39 Gy en 13 fr	50 Gy en 25 fr 41,6 Gy en 13 fr 39 Gy en 13 fr	50 Gy en 25 fr 40 Gy en 15fr
Etalement avant boost	22 jours	5 semaines	5 semaines	21 jours
Dose du Boost	-	14 Gy en 7 fr	10 Gy en 5fr	10 Gy en 5 fr
Pourcentage de TC	100%	100%	85%	92%
Pourcentage de Boost	0%	74%	60,5%	42,6%
Radiothérapie ganglionnaire	-	21%	14%	7%
Chimiothérapie	11%	14%	35%	22%
Technique	2D	2D/3D	2D/3D	2D/3D
Energie	Cobalt/6MV	6MV	6MV	6MV
Récidives à 5 ans	3,2 vs 2,8%	7,9 vs 7,1 vs 9,1%	3,6 vs 3,5 vs 5,2%	3,3 vs 2,2%
Récidives à 10 ans	6,7 vs 6,2%	12,1 vs 9,6 vs 14,8%	-	-
Résultats esthétiques excellents ou bon à 5 ans	76,8 vs 77,4%	-	Pas de différence	Pas de différence
Résultats esthétiques excellents ou bon à 10 ans	69,8 vs 71,3%	-	-	-
Cancer controlatéral	-	2%	-	-
Fracture costale	-	-	1,1 à 1,2%	1,4 à 1,5%

Abréviations : OCOG = Ontario Clinical Oncology Group ; RMH = Royal Marsden Hospital ; START = Standardization of Breast Radiotherapy ; TC = traitement conservateur

B. De l'hypofractionnement à l'irradiation accélérée avec boost intégré

Quelques études prospectives ont récemment publié des résultats favorables concernant l'irradiation hypofractionnée et accélérée avec boost intégré, celles-ci sont résumées dans les **Tableau 4 et 5 (21-26)**. Ces études n'ont qu'un faible recul donc seules les toxicités aigues sont analysées. La tolérance du traitement semble excellente.
L'essai de Chadha et al, (22) malgré son faible suivi médian (3,5 ans), démontre la faisabilité de ce type de technique avec une absence de toxicité cutanée aigue de grade supérieur ou égal à 3 chez des patientes de bon pronostic non éligibles à une chimiothérapie et avec absence d'atteinte ganglionnaire. La survie sans récidive locale à 5 ans est de 99% avec un traitement hypofractionné et accéléré sur 3 semaines où le lit opératoire reçoit 45 Gy en 15 fractions sur 19 jours.

Cante et al, (21) présente une série importante de 463 patientes avec des facteurs de plus mauvais pronostic, le lit opératoire reçoit 50 Gy en 20 fractions sur 4 semaines. On ne note que 2% de toxicités cutanées aigues de grade 3 ou 4 et une absence de récidive locale à 5 ans, mais le suivi médian n'est que de 27 mois.

Bantema-Joppe et al, (25) présente une série de 752 patientes avec un recul médian de 41 mois (3 à 65 mois). Le volume glande mammaire reçoit 50,4 Gy en 28 fractions, avec un boost concomitant de 0,5 à 0,6 Gy par fractions sur le lit opératoire pour une dose totale de 67,2 Gy en 28 séances. Le contrôle local à 3 ans est de 99,6%. Au niveau des toxicités tardives, 81,4% des patientes ont été évaluées, on retrouve 0,4% de fracture costal et 7,1% de douleurs mammaires résiduels, quelque soit l'intensité.

McDonald et al, (26) a publié une série de 282 patientes présentant un carcinome invasif, traitées par SIB-IMRT, l'ensemble de la glande mammaire reçoit 45 Gy en 25 fractions et le lit opératoire 59,92 Gy en 28 fractions. Avec un recul médian de 33 mois, à 3 ans la survie globale est de 97,6% et le risque de récurrence locorégionale est de 2,8%. Sur les 142 patientes qui sont un suivi supérieur à 3 ans, des résultats esthétiques bons ou excellents sont retrouvés dans 96,5% des cas.

Toutes ces études sont intéressantes mais nécessitent une réactualisation à long terme afin d'évaluer les séquelles cutanées et le contrôle local car le suivi est trop court.

Tableau 4 : les essais prospectifs d'irradiation hypofractionnée, accélérée avec boost intégré

Auteurs :	FREEDMAN (24)	SILVIA (23)	CANTE (21)
Nombre de patientes	75	91	463
Stades éligibles	T1-2, N0-1	T1-2, N0-1	T1-2, N0-1
Age médian	52	57,2	-
Dose de RTE sein	45 Gy en 20 fr	40,5 Gy en 15fr	45 Gy en 20fr
Dose de RTE lit opératoire	56 Gy en 20fr	48 Gy en 15fr	50 Gy en 20fr
Etalement	4 semaines	3 semaines	4 semaines
Technique sein	IMRT 2,25 Gy/séance	IMRT 2,7 Gy/séance	3D 2,25 Gy/séance
Technique Boost	E- 0,55 Gy/séance	X 0,5 Gy/séance	X 0,25 Gy/séance
Chimiothérapie	44%	33,3%	27%
RH+	69%	82,2%	E/P 64/35%
Histologie invasive	76%	100%	91%
T1	67%	81,1%	71%
T2	19%	18,9%	20%
N1	17%	20%	22%
Suivi médian	-	1 an	2 ans et 3 mois
Survie globale à 5 ans	-	-	-
Survie spécifique à 5 ans	-	-	93,1%
Survie sans récidive locale à 5 ans	-	-	100%
Toxicité cutanée aigue > grade 2	0%	0,9%	2%

Abréviations : RTE = radiothérapie ; fr = fraction ; X = photon ; E = électrons ; RH+ = récepteurs hormonaux positifs ; E/P = récepteurs estrogène/récepteurs progestérone.

Tableau 5 : **les essais prospectifs d'irradiation hypofractionnée, accélérée avec boost intégré**

Auteurs :	**CHADHA (22)**	**BANTEMA-JOPPE (25)**	**MCDONALD (26)**
Nombre de patientes	160	752	282
Stades éligibles	T1-2, N0	Stade I-III	Stade I-III
Age médian	63	58	55
Dose de RTE sein	40.5 Gy en 15 fr	50,4 Gy en 28 fr	45 Gy en 25 fr
Dose de RTE lit opératoire	45 Gy en 15 fr	67,2 Gy en 28 fr	59,92 Gy en 28 fr
Etalement	3 semaines	5,5 semaines	5,5 semaines
Technique sein	3D 2,7 Gy/séance	3D 1,8 Gy/séance	IMRT 1,8 Gy/séance
Technique Boost	X 0,3 Gy/séance	X 0,6 Gy/séance	X 0,34 Gy/séance
Chimiothérapie	0%	35,4%	37%
RH+	E/P 84,4/67,5%	E/P 79,1/68,4%	72%
Histologie invasive	60,6%	100%	100%
T1	55%	74,6%	61%
T2	5,6%	25,4%	34%
N1	0%	30,2%	25%
Suivi médian	3,5 ans	3,5 ans	2,7 ans
Survie globale à 5 ans	90%	-	-
Survie spécifique à 5 ans	97%	-	-
Survie sans récidive locale à 5 ans	99%	-	-
Toxicité cutanée aigue > grade 2	0%	-	< 1%

Abréviations : RTE = radiothérapie ; fr = fraction ; X = photon ; E = électrons ; RH+ = récepteurs hormonaux positifs ; E/P = récepteurs estrogène/récepteurs progestérone.

C. Une histoire de radiobiologie

En utilisant le modèle linéaire quadratique de survie cellulaire, on peut calculer la dose biologique équivalente (BED) pour le traitement normo-fractionné ainsi que pour la technique du Boost intégré (27).

$$BED = n \times d \times (1 + d / (\alpha / \beta))$$

Où:

BED = Biological Equivalent Dose
n = nombre de fractions
d = dose par fraction

Le rapport alpha/beta représente la capacité de réparation du tissu considéré.
Ainsi un tissu à faible capacité de réparation et donc radiosensible aura un rapport alpha/beta élevé supérieur à 10, à l'inverse un tissu à forte capacité de réparation et donc radiorésistant aura un rapport alpha/beta faible inférieur ou égale à 3.
La formule du BED souligne bien que l'augmentation de la dose par fraction et donc l'hypofractionnement a un impact plus important pour les tissus avec un rapport alpha/beta faible que ceux à rapport élevé.
Les dernières publications retrouvent un rapport alpha/beta de 4 pour le control tumoral (16), proche de celui des tissus à renouvellement lent. Ce rapport est de 1.7 pour les tissus à réponse tardive (fibrose) (28), 2.5 pour les dommages vasculaires (29). En ce qui concerne les effets aigus des tissus normaux, le rapport est de 10 (30).
Par conséquent le cancer invasif du sein semble bien se prêter à l'hypofractionnement.

Le Tableau 6 résume les doses biologiques équivalentes pour le fractionnement classique ainsi que pour notre technique.

La dose équivalente biologique entre les 2 schémas est quasi identique.
La technique utilisée de l'ICL présente des différences de -5% à +3%, selon l'alpha/beta.
Bien évidemment ces résultats ne tiennent pas compte de l'accélération de notre traitement puisque l'étalement n'intervient pas dans la formule du BED.

Tableau 6 : **BED des différentes techniques d'irradiation (Gy).**

Schéma RTE	**BED Tumeur α / β=4** **sein/boost**	**BED effets aigus α / β=10** **sein/boost**	**BED fibrose α / β=1,7** **sein/boost**	**BED damages vasculaires α / β=2,5** **sein/boost**
Classique				
S 50Gy /25F/5sem	75/99	60/79	109/144	90/119
BS 16Gy/8F/1.5sem				
ICL				
S 50/25F/5sem	75/97	60/75	109/148	90/120
BI 10Gy/10F/5sem				

Abréviations : S = sein ; BS = boost séquentiel ; BI= boost intégré ; BED = dose équivalente biologique

D. Résultats

La technique d'irradiation utilisée à l'ICL depuis 2002 avec boost intégré est donc équivalente au fractionnement standard sur le plan radiobiologique. Les données récentes sur la valeur de l'alpha/beta à 4 pour le contrôle tumoral ainsi que les grands essais canadiens et anglais autorisent l'utilisation de l'hypofractionnement en toute sécurité.
Notre technique a l'avantage d'être accélérée et de réduire l'étalement de 12 jours. Cela diminue les délais de prise en charge et permet un confort pour les patientes puisqu'elles n'ont que 25 séances au lieu de 33. Tout ceci s'intègre parfaitement dans la démarche d'économie de santé.
Les excellents résultats à 5 ans avec une absence de récidive locale, et une survie spécifique de 100% sont en accord avec la littérature, ils témoignent de l'hyper-sélection des patientes.

La technique du champ dans le champ est simple à mettre en place, fiable et reproductible. Les mesures de dosimétrie in vivo sont faciles et fiables. Les réactions cutanées aigues sont de grade 1 à 2 uniquement.
Le suivi a permis de déceler 1,3% de fractures costales spontanée alors que la littérature fait état de 1% à 2% en moyenne. Une grosse série de 1117 patientes avec un bon recul médian de 79 mois retrouve un risque de 1,8% avec un délai médian de survenu de 12 mois (1 – 57 mois). (31)
Pour la fracture traumatique, il semble qu'elle ne soit pas imputable à la radiothérapie de par la violence du traumatisme.

Il s'agit d'une des rares études actuelles avec un bon recul médian (6 ans) évaluant la faisabilité du boost concomitant. Cette technique est à mi-chemin entre le schéma classique et la technique du SIB-IMRT « Simultaneous Integrated Boost Intensity Modulation Radiothérapy » qui est développée dans de nombreux centres, en particulier chez les nord américains.

Le questionnaire téléphonique d'auto-évaluation mis en place pour évaluer la qualité de vie et la tolérance pendant et après le traitement par radiothérapie de façon rétrospective témoigne du faible pourcentage de séquelles à type de douleurs et de sensibilité au long cours.
L'auto-évaluation esthétique retrouve de bons résultats, bien que plus de 2/3 des femmes ont été traitées au Cobalt bien connu pour augmenter la dose à la peau et donc majorer le risque de séquelles cutanées tardives. Moins de 20% ont bénéficié d'une irradiation par technique 3D qui a l'avantage d'homogénéiser la dose au volume cible et de diminuer les points chauds vecteurs de toxicités cutanées.

L'absence de douleurs chroniques chez les patientes présentant des douleurs pendant le traitement témoigne de la réversibilité des effets aigus de la radiothérapie.
Une étude randomisée menée en Suède entre 1991 et 1997 portant sur 1187 patientes de stade T1-2, N0 avait comparé la qualité de vie après traitement. Les patientes étaient randomisées soit dans un groupe chirurgie seule ou alors dans un groupe chirurgie suivie d'une radiothérapie adjuvante sans boost. Les douleurs mammaires occasionnelles étaient de 35,8% dans le groupe radiothérapie contre 19,9% dans l'autre groupe avec un risque relatif de 1,80 (95% IC 1,26 – 2,57) 10 à 17 ans après le traitement. Notre série de patientes retrouvait 34% de douleurs occasionnelles ce qui est en accord avec l'étude suédoise.
Ce même essai retrouvait respectivement 2,7% et 0,6% de douleurs importantes dans les groupes avec et sans radiothérapie avec un risque relatif de 4,34 (95% IC 0,51 – 36,7) contre 1% dans notre série. Ces résultats souligne que les douleurs chroniques ne sont pas toutes imputables à la radiothérapie, puisque certaines patientes ayant bénéficié d'un traitement par chirurgie seule présentent également des douleurs. (32)

Cependant l'analyse des complications de notre technique de radiothérapie présente des limites, d'une part du fait de l'analyse rétrospective et d'autre part du fait de l'absence d'une évaluation médicale selon les critères du CTCAE « Common Terminology Criteria for Adverse Events ».
Le questionnaire d'auto-évaluation présente des biais, notamment un biais de mémoire du fait du temps écoulé entre le traitement et l'enquête.
Une évaluation des toxicités tardives selon les critères CTCAE V4 va être mise en place dans le service lors des visites annuelles des patientes et permettra une évaluation fiable de la fibrose, des télangiectasies, des séquelles cutanées, ainsi qu'une évaluation cosmétique.

V. Les actions engagées à l'ICL

Actuellement nous poursuivons cette technique avec 100% de traitements réalisés en 3D et avec des photons de 6 à 10 MV. L'isocentre est mis en place à l'aide du logiciel Tumorloc lors du scanner de centrage, celui-ci est placé au niveau du centre du lit opératoire avec l'aide des clips chirurgicaux mis en place par le chirurgien lors de la tumorectomie.
Ainsi le CTV sein et le lit opératoire ont le même isocentre, ce qui limite le risque d'erreur, les mâchoires sont ensuite ouvertes de façon asymétrique si besoin dans le sens tête-pied.
(**CF ANNEXE 1)**.

Depuis maintenant 1 ans, nous avons formé un groupe de travail avec certains centres de radiothérapie français, belges et luxembourgeois afin de mettre en place une technique commune de SIB IMRT qui semble l'évolution logique de notre technique actuelle.
Ce traitement sera réservé initialement aux femmes ayant des volumes mammaires important et avec une irradiation ganglionnaire, à haut risque de toxicité aigue et tardive majoré.
Il n'est pas prévu pour le moment de l'étendre aux autres patientes pour plusieurs raisons : moindre bénéfice clinique probable, surcoût engendré, le temps médecin/physicien augmenté.

VI. Conclusion

La technique du boost intégré pour l'irradiation du sein seul permet un excellent contrôle tumoral dans la série homogène des patientes de bon pronostic traitées à l'ICL de 2002 à 2008.
Il s'agit d'un traitement simple, efficace, peu couteux et facile à mettre en place.
On observe une libération de temps machine qui peut permettre une réduction des délais de prise en charge après chirurgie qui doivent êtres inférieurs à 8 semaines en l'absence de chimiothérapie.
La tolérance durant le traitement est excellente, et nos données ainsi que celles de la littérature confirment l'absence de toxicités tardives majorées.
L'actualisation de l'essai START B va plus loin, puisqu'elle objective une amélioration des toxicités tardives, ce qui reste à confirmer.
Les traitements hypofractionnés deviendront probablement un standard thérapeutique dans les années à venir pour des patientes sélectionnées.

Bibliographie :

1. Institut National Du Cancer, Cancer du sein. 2008.

2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. The New England journal of medicine. 2002 Oct 17;347(16):1227-32.

3. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 1992 (11):15-8.

4. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1989 Mar 0;14(3):177-84.

5. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. The New England journal of medicine. 1995 Apr 6;332(14):907-11.

6. Fisher B, Wickerham DL, Deutsch M, Anderson S, Redmond C, Fisher ER. Breast tumor recurrence following lumpectomy with and without breast irradiation: an overview of recent NSABP findings. Seminars in surgical oncology. 1992 May-Jun;8(3):153-60.

7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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. The New England journal of medicine. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.

8. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 1992 (11):19-25.

9. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, 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 Dec 17;366(9503):2087-106.

10. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997 Mar;15(3):963-8.

11. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. The New England journal of medicine. 2001 Nov 8;345(19):1378-87.

12. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two

variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000 Aug 1;48(1):7-16.

13. Whelan TJ, Kim DH, Sussman J. Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. Seminars in radiation oncology. 2008 Oct;18(4):257-64.

14. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2002 Aug 7;94(15):1143-50.

15. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. The New England journal of medicine. 2010 Feb 11;362(6):513-20.

16. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. The lancet oncology. 2006 Jun;7(6):467-71.

17. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. The lancet oncology. 2008 Apr;9(4):331-41.

18. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, 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 Mar 29;371(9618):1098-107.

19. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2005 Apr;75(1):9-17.

20. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, Haviland J. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011 Jan 1;79(1):1-9.

21. Cante D, Rosa La Porta M, Casanova-Borca V, Sciacero P, Girelli G, Pasquino M, et al. Accelerated hypofractionated adjuvant whole breast radiotherapy with concomitant photon boost after conserving surgery for early stage breast cancer: a prospective evaluation on 463 patients. The breast journal. 2011 Nov-Dec;17(6):586-93.

22. Chadha M, Woode R, Sillanpaa J, Lucido D, Boolbol SK, Kirstein L, et al. Early-Stage Breast Cancer Treated With 3-Week Accelerated Whole-Breast Radiation Therapy and Concomitant Boost. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013 Jan 4.

23. Formenti SC, Gidea-Addeo D, Goldberg JD, Roses DF, Guth A, Rosenstein BS, et al. Phase I-II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007 Jun 1;25(16):2236-42.

24. Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ, Ma CM, Li J, Swaby RF, et al. Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007 Jun 1;68(2):347-53.

25. Bantema-Joppe EJ, van der Laan HP, de Bock GH, Wijsman R, Dolsma WV, Busz DM, et al. Three-dimensional conformal hypofractionated simultaneous integrated boost in breast conserving therapy: results on local control and survival. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2011 Aug;100(2):215-20.

26. McDonald MW, Godette KD, Whitaker DJ, Davis LW, Johnstone PA. Three-year outcomes of breast intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010 Jun 1;77(2):523-30.

27. Joiner MC vdKA. The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. Steel GG ed. London: Arnold; 1997. 106-22 p.

28. Bentzen SM, Overgaard M. Relationship between early and late normal-tissue injury after postmastectomy radiotherapy. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1991 Mar;20(3):159-65.

29. Gaya AM, Ashford RF. Cardiac complications of radiation therapy. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2005 May;17(3):153-9.

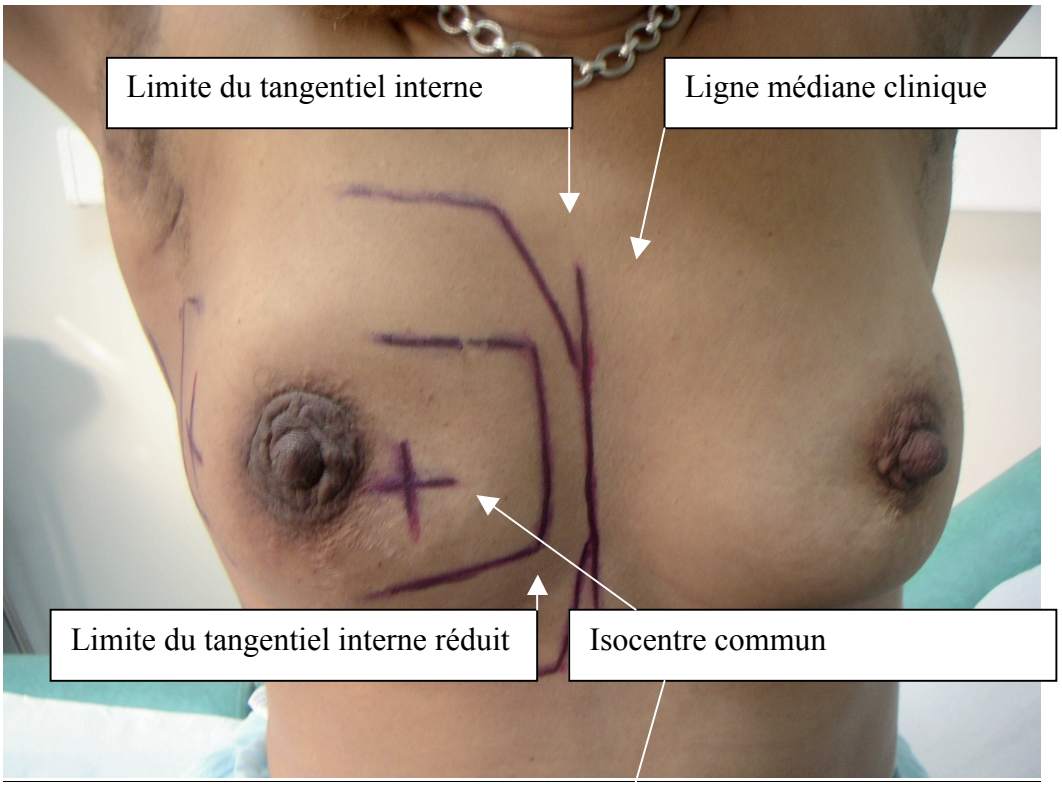
30. Herrmann T BM, Dörr W, editor. Klinische stahlenbiologie. 4th ed. Munich: Elsevier; 2006.

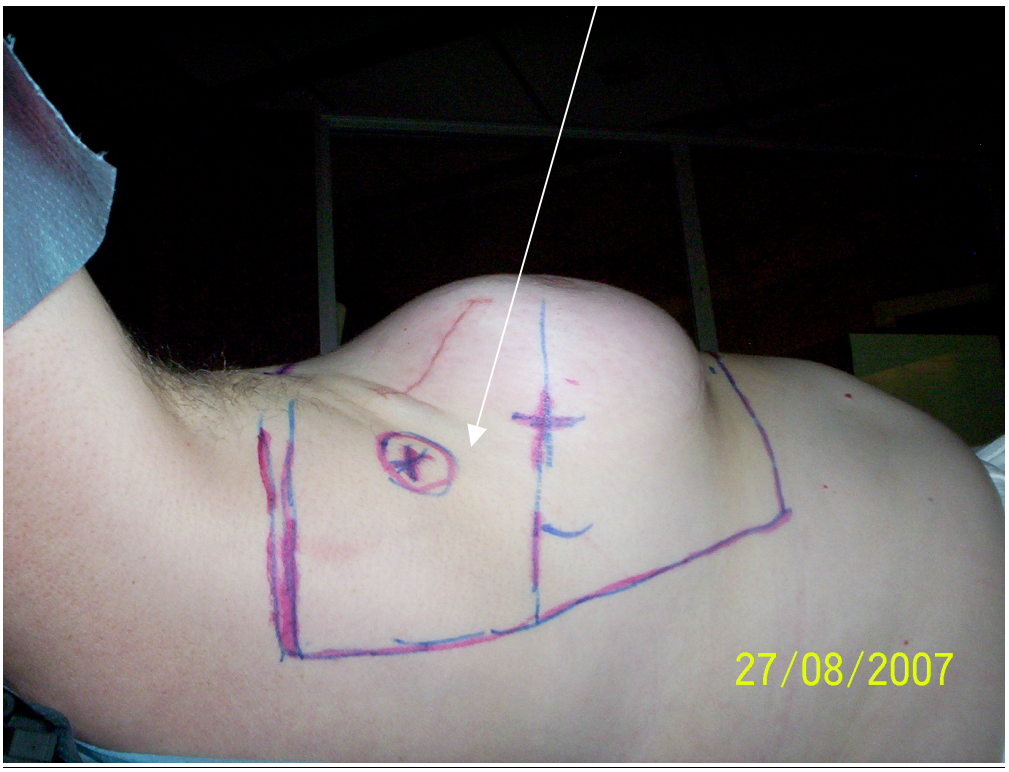
31. Pierce SM, Recht A, Lingos TI, Abner A, Vicini F, Silver B, et al. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1992;23(5):915-23.

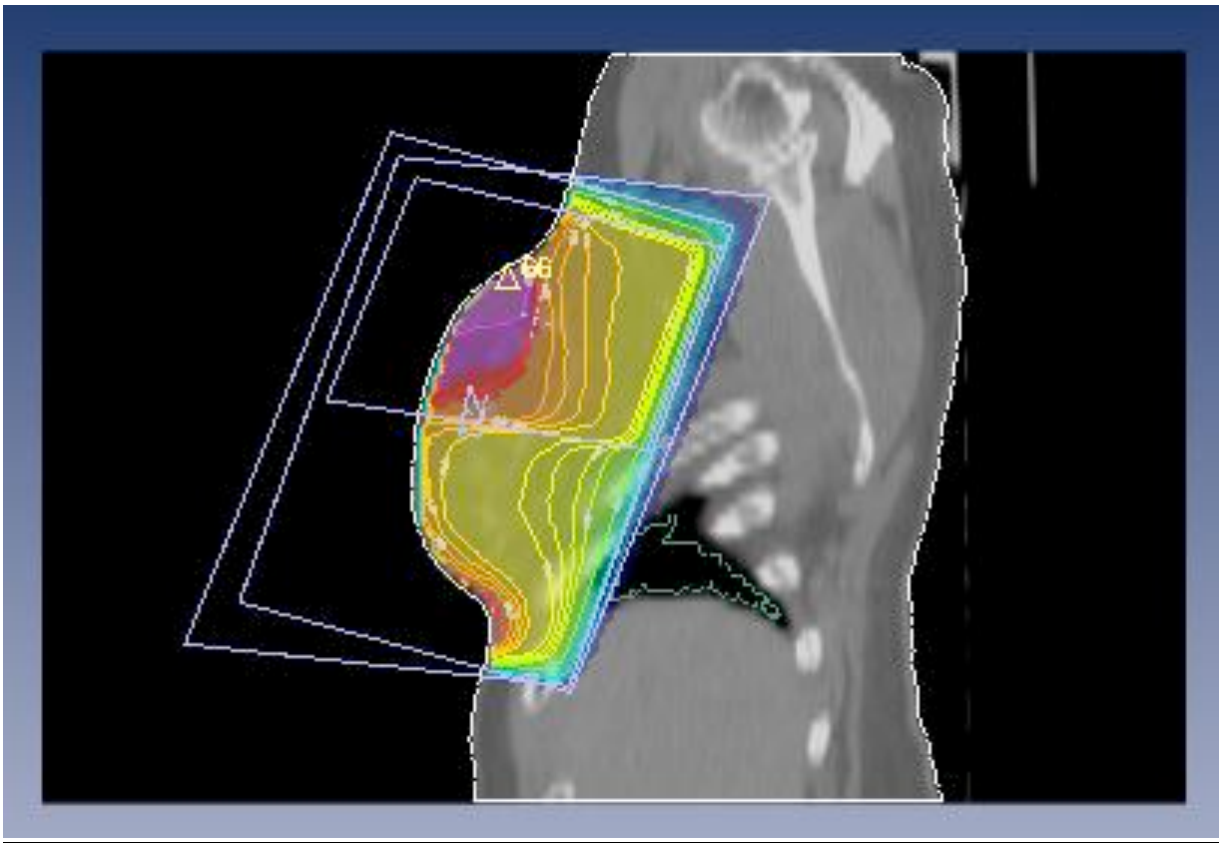
32. Lundstedt D, Gustafsson M, Malmstrom P, Johansson KA, Alsadius D, Sundberg A, et al. Symptoms 10-17 years after breast cancer radiotherapy data from the randomised SWEBCG91-RT trial. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2010 Nov;97(2):281-7.

ANNEXES

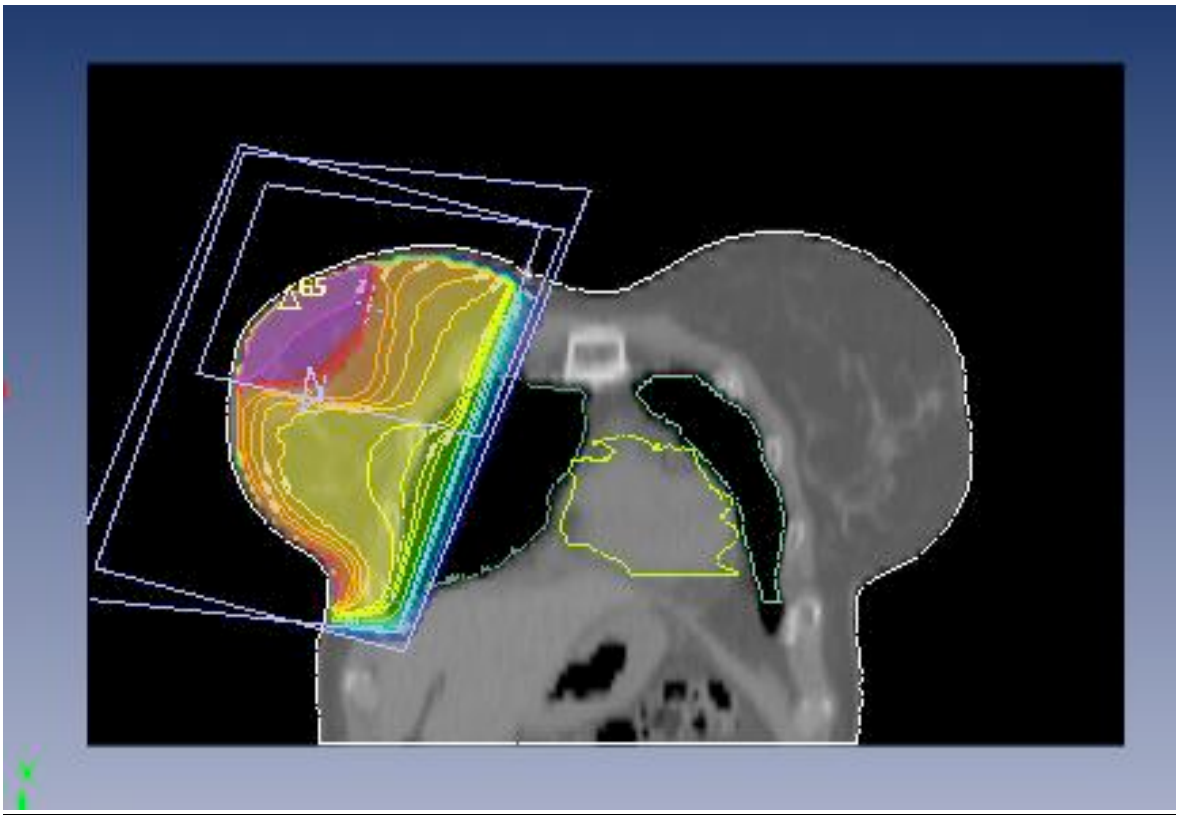
ANNEXE 1: Champ dans le champ et dosimétrie 3D







Surfaces isodose (vue sagittale)



Surface isodose (vue frontale)

ANNEXE 2 : Questionnaire de qualité de vie et de tolérance pendant et après radiothérapie

1) Concernant vos activités quotidiennes, diriez vous que votre traitement par radiothérapie à :

□ Fortement perturbé vos activités quotidiennes
□ Moyennement perturbé vos activités quotidiennes
□ Faiblement perturbé vos activités quotidiennes
□ Pas perturbé vos activités quotidiennes

2) Concernant les déplacements à votre centre de soins, les avez-vous trouvés :

□ Très contraignants
□ Contraignants
□ Peu contraignants
□ Pas contraignants

3) Au cours de votre traitement, avez-vous présenté des effets secondaires ?

□ Oui, beaucoup
□ Oui, un peu
□ Non

4) D'une façon générale, êtes-vous satisfaite du traitement que vous avez reçu ?

□ Très satisfaite
□ Satisfaite
□ Moyennement satisfaite
□ Pas satisfaite
□ Pas du tout satisfaite

5) *Actuellement comment évaluez vous les modifications morphologiques du sein traité ? (incluant la chirurgie et la radiothérapie)*

 Pas de différence avant et après traitement
 Très peu de différences
 Peu de différences
 Assez de différences
 Beaucoup de différences

6) *Merci de coter sur une échelle de 0 à 10 l'esthétique de votre sein traité.*

10 = résultat très beau
0 = résultat très décevant

---------->
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7) *Avez vous présenté des douleurs dans la région du sein traité durant le traitement ?*

 Beaucoup
 Assez
 Un peu
 Pas du tout

8) *Avez vous des douleurs dans la région du sein traité aujourd'hui ?*

 Beaucoup
 Assez
 Un peu
 Pas du tout

9) La région du sein traité était elle particulièrement sensible pendant le traitement ?

 Beaucoup

 Assez

 Un peu

 Pas du tout

10) La région du sein traité était elle particulièrement sensible pendant le traitement ?

 Beaucoup

 Assez

 Un peu

 Pas du tout

11) Avez vous présenté une fracture de cote spontanée ou non dans la région traitée ? détails

VU

NANCY, le **14 mai 2013**
Le Président de Thèse

Professeur D. PEIFFERT

NANCY, le **14 mai 2013**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6135

NANCY, le 20/05/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Le but de notre travail était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie mammaire avec complément d'irradiation intégré.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective avec 121 patientes traitées pour un cancer du sein de stade T1-T2, sans atteinte ganglionnaire par chirurgie conservatrice sans chimiothérapie. L'ensemble du sein recevait une dose de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy. Un complément d'irradiation de 10 Gy en 10 fractions de 1 Gy, à raison de 2 séances par semaine était délivré sur le lit opératoire. La dose équivalente sur le lit opératoire serait de 65 Gy en fractions de 2 Gy pour un alpha beta de 4.

Résultats : Entre janvier 2002 et janvier 2008, 121 patientes ont été traitées. L'âge médian était de 67 ans (46 à 86 ans). Les caractéristiques tumorales étaient : 115 stade T1, 6 T2, 116 patientes avaient des récepteurs hormonaux positifs, 6 grade SBR3. Avec un suivi médian de 6 ans (1.4 à 11.4 ans) la survie globale à 5 ans était de 98,2% (Intervalle de confiance à 95% [IC] 0,95 – 1), la survie spécifique et la survie sans récidive locale à 5 ans étaient de 100%. La survie sans récidive controlatérale à 5 ans était de 98,3% (95% [IC] 0,96 – 1). Il n'y a pas eu de toxicités cutanées aigues de grade 3 ou 4. Les séquelles cosmétiques à long terme étaient faibles. Nous avons observé une seule fracture de cote spontanée sur 76 patientes.

Conclusion : Cette étude montre que le l'irradiation du sein avec boost concomitant donne de bons résultats à long terme. Notre protocole représente une alternative intéressante au fractionnement standard.

Titre en anglais :

SAFETY AND EFFICASSY OF WHOLE BREAST IRRADIATION WITH A CONCOMITANT BOOST. ANALYSIS OF 121 CASES TREATED AT THE INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE ANNEE 2013

Mots clés:

Cancer du sein, traitement, radiothérapie, boost concomitant, hypofractionnement, survie sans récidive locale, douleurs.

Intitulé et adresse de l'UFR :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex