

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

BLANCHECOTTE Julien
Né le 03/09/1983 à Fontainebleau

Présentée et soutenue publiquement le 8 avril 2013

TITRE

**EVALUATION DE LA TOXICITE AIGUE CUTANEE DE L'IRRADIATION
MAMMAIRE EN MODULATION D'INTENSITE AVEC TECHNIQUE DE CHAMP
DANS LE CHAMP (OAPS)**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Gilles CALAIS

Membres du Jury : Madame le Professeur Isabelle BARILLOT

Monsieur le Professeur Gilles BODY

Madame le Docteur Agnès REYNAUD-BOUGNOUX

Monsieur le Docteur Philippe BERTRAND

Madame le Docteur Régine MAILLARD

Madame le Docteur Céline BRAMOULLE

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN
J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail

	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mmes	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication

Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans 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 ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Mes remerciements :

Au professeur Gilles Calais, président du jury, PU-PH chef de service de radiothérapie du CHU de Tours

Je tiens à vous renouveler toute ma gratitude pour votre disponibilité et la pédagogie dont vous faites preuve au quotidien. Grâce à vous le service de radiothérapie est non seulement un plateau technique moderne mais aussi un lieu où il fait bon apprendre sa spécialité. Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Au professeur Isabelle Barillot, directrice de thèse, PU-PH service de radiothérapie du CHU de Tours

Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. En plus de la qualité et de la bienveillance de votre enseignement dans le service vous avez su également m'apprendre la rigueur de l'exercice d'un travail scientifique. Vos conseils et votre soutien m'ont été d'une aide précieuse.

Aux membres du jury :

Au professeur Gilles Body, PU-PH chef de service gynécologie obstétrique CHU Tours.

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, soyez assurés de ma sincère reconnaissance.

Au docteur Philippe Bertrand, MCU-PH service de radiologie CHU Tours

Soyez assurés également de ma sincère reconnaissance pour l'aide précieuse que vous m'avez accordée au cours de l'élaboration des statistiques de cette thèse.

Au docteur Agnès Reynaud-Bougnoix, PH service de radiothérapie du CHU Tours

Merci également pour votre enseignement au quotidien dans le service (y compris lors des longues consultations de surveillance maintenant légendaires grâce à notre film !)

Au docteur Régine Maillard, PH Chef de service de radiologie CH Blois

Je suis heureux que vous ayez accepté d'être dans mon jury, je vous renouvelle tout mon respect.

Au docteur Céline Bramoullé, Physicienne service de radiothérapie du CHU Tours

Un remerciement tout particulier pour le temps que vous avez pris au cours de ma formation pour rendre la partie physique plus accessible. Je vous remercie également pour vos conseils dans la rédaction de la partie technique sur la OAPS.

A toute l'équipe du service de radiothérapie du CHU de Tours

Au docteur Sophie Chapet, j'ai beaucoup appris à votre contact, particulièrement sur le versant de la prise en charge du patient dans sa globalité. Par votre implication éthique sans faille vous faites que l'hospitalisation du service est également un lieu de répit pour les patients et leur famille.

A mes jeunes chefs Amandine et Guillemette c'est chaque jour un plaisir renouvelé de pouvoir apprendre à vos côtés dans la bonne humeur.

A l'ensemble du personnel, que ce soit au plateau technique ou en hospitalisation, vous avez su m'accueillir avec bienveillance. Merci pour votre soutien. Une petite pensée en plus pour l'équipe d'hospitalisation qui m'a été d'une aide précieuse pour me rappeler lors de situation cliniques difficiles qu'être un bon médecin impliquait aussi de rester tout simplement humain.

Merci pour tout ce que vous faites au quotidien, en témoigne les nombreux éloges des patients à votre égard.

Au docteur Thierry Wachter chef de service de radiothérapie CHR d'Orleans et à l'ensemble du personnel du service

Je n'oublie pas la qualité des instants passés avec vous. Je vous renouvelle ma reconnaissance pour la qualité de la formation reçue au cours de l'année passée ensemble.

Mes remerciements vont également :

A mes grands parents

Je me réjouis de vous savoir à mes côtés en cet instant après ces longues années de travail. Vous avez toujours été une source de motivation.

A ma mère et mon beau-père

Maman je n'ai pas assez de mots pour te dire combien je te suis reconnaissant pour tout ce que tu m'apportes depuis toujours. Tu m'as appris la rigueur du travail, le respect de l'autre et ouvert les yeux sur le monde. Ton soutien inconditionnel est mon meilleur allié.

Olivier, merci également merci pour ton soutien. Tu sais me rappeler chaque jour que l'on peut être travailleur et épicurien; et ton indomptable optimisme est pour moi une source inépuisable d'inspiration.

A mon père

Même si nous sommes éloignés en ces moments, saches que tu gardes une place centrale pour moi. Ton soutien a été décisif lors du début de mon cursus.

A ma sœur

Ca y est c'est officiel petit frère devient grand ! Merci d'être à mes côtés !

A mon oncle, le Dr Philippe D'Ornano

Je te dois beaucoup, tu es celui qui a su faire grandir ma vocation au cours des années. Avec un clin d'œil tout particulier pour mes premiers pas à tes côtés au bloc opératoire.

A Astrid

Merci d'être une amie aussi fidèle après toutes ces années. Après ces nombreuses aventures partagées, tu es pour moi comme une sœur. Je te souhaite toute la réussite possible car tu le mérites.

A mes co-internes rencontrés au cours des nombreux semestres.

En particulier LaMune, LaClaire et LaChoc'. Je garderai particulièrement en souvenir notre participation transitoire au beau métier qu'est le 7eme art avec notre « Bref j'ai été interne au Corad » ! Je vous souhaite tout simplement le meilleur !

Egalement Julie, dit Chamaarrd, je suis ravi d'avoir réussi à te faire découvrir la joie de faire chanter des vessies en radiothérapie (oui c'est énigmatique, elle vous racontera si vous voulez).

A Laure (Mme Michaud), merci pour tout ces bons moments passés ensemble et nos voyages.

A Olivier, « monsieur Manatan », je ne me lasse pas de ton sens de l'humour.

Egalement à Anne Lorraine, Armelle et FX, Rosy, Sarah

Et roulement de tambours, une dédicace toute particulière au Scooby Gang !

En venant à Tours j'y ai appris ma spécialité mais j'y ai également reçu en cadeau une famille de cœur.

A Nicolas (Ricotier, Tisanier, Quignoteur, tenancier officiel du QG), Anthony (le Cavel, « le Chinois » même si c'est pas vrai...), Hélène (La Bruère, Gougère), Piera (la seule et l'unique connue mondialement pour ses « Pierades » déjà cultes), Mathilde (mascotte de la bonne humeur, et accessoirement imitatrice hors pair de petits rongeurs).

Love you guys ! Et pour résumer : « Raise Your Glass » !

Résumé

Objectif : La technique OAPS (optimisation avec pré-segmentation, DosisoftTM) utilisée lors de l'irradiation des cancers mammaires permet de faciliter la délivrance des traitements et d'offrir une meilleure radioprotection. L'objectif de notre étude a été d'évaluer le gain potentiel de l'utilisation de cette technique innovante sur la toxicité cutanée aiguë de type épithélite exsudative observée à l'issue de l'irradiation de la glande mammaire en totalité après chirurgie conservatrice.

Matériels et méthodes : Les scores de toxicité cutanée observés à 50 Gy, des 103 premières patientes traitées avec la technique OAPS ont été comparés avec ceux de 101 patientes de volume mammaire comparable traitées avec une technique 3D classique. Toutes les patientes ont reçu une dose de 50 Gy/2 Gy/fraction, 5 séances par semaine aux photons de 4 MV.

Le complément sur la zone tumorale a été réalisé selon une technique appropriée non modulée. La toxicité cutanée était recueillie prospectivement lors des consultations hebdomadaires selon la CTCAE V4. De plus, les facteurs de risque potentiels de toxicité cutanée suivants ont été étudiés : le volume mammaire, l'indice de masse corporelle, l'âge, la réalisation d'une chimiothérapie ou l'utilisation de trastuzumab en concomitant, la présence d'HTA, de diabète, de tabagisme, et la prise de statines.

Résultats : L'incidence des épithélites exsudatives, tous sites confondus, a été limitée à 9,8% dans le groupe OAPS contre 16,8% dans le groupe témoin sans que la différence ne soit significative OR=0.53 [0.23 ; 1.22] (p=0.13). En analyse univariée, la technique OAPS permet de diminuer l'intensité du maximum de dose (point chaud) de 4,4 Gy en moyenne et ce de façon significative (p=0.001). Les autres facteurs de risque de toxicité cutanée sont le volume mammaire élevé (p<0.001), l'indice de masse corporelle élevé (p<0.001), l'HTA (p=0.03) et le trastuzumab (p=0.07). En analyse multivariée, les 2 facteurs qui restent significatifs sont le volume mammaire OR=1.004 [1.002 ; 1.006] et le trastuzumab avec un OR de 4.95 [1.17 ; 20.79].

Conclusion : La comparaison des toxicités cutanées aiguës induites par la technique OAPS et par la technique classique montre une tendance à l'amélioration de la tolérance cutanée grâce à l'utilisation de la technique OAPS, ce qui plaide en faveur de son utilisation en routine clinique compte tenu de ses autres avantages dosimétriques et de l'amélioration de la radioprotection. L'étape ultérieure va consister à réaliser le complément sur le lit tumoral par cette technique sous la forme du "boost" intégré.

Mots clés : RCMI, sein, toxicité

Acute skin toxicity in breast intensity modulated radiotherapy using field in field technique (OAPS)

Abstract

Purpose : The OAPS irradiation technique (optimization with presegmentation, Dosisoft™) used in treatment of breast carcinomas facilitates the treatment delivery and improves radioprotection. The objective of our study was to evaluate the potential impact of this innovative technique on the acute skin toxicity especially on the rate of moist desquamation during irradiation of the whole breast after conservative surgery.

Patients and Methods : The scores of acute skin toxicity observed at 50 Gy in 103 patients treated with the OAPS technique were compared to those of 101 patients with similar breast size treated with a classic 3D technique. All patients received 50 Gy / 2 Gy per fraction, 5 days a week using 4 MV photon beam. The boost on the tumoral bed was realized according to conventional technique. Using the NCI-CTCAE V4, the skin toxicity was recorded every week during the medical visit. More over, the following factors that could induce skin toxicity have been studied: breast size, body mass index, age, prior chemotherapy, concurrent administration of trastuzumab, hypertension, diabetes, smoking habits and statin uptake.

Results : The incidence of moist desquamation observed in all sites, has been decreased to only 9.8% in the OAPS group versus 16.8% in the test group, the difference being not statistically significant OR=0.53 [0.23 ; 1.22] (p=0.13). In univariate analysis the OAPS enabled a significant decrease of 4.4 Gy in mean, of the value of maximum dose (p=0.001). The other risk factors of skin toxicity are the increase of breast size (p<0.001), a high body mass index (p<0.001), hypertension (p=0.03) and concurrent administration of trastuzumab (p=0.07). In multivariate analysis, the 2 remaining significant factors are the breast size OR=1.004 [1.002 ; 1.006] and the trastuzumab OR de 4.95 [1.17 ; 20.79].

Conclusion : The comparison of the skin toxicity induced by the OAPS and the reference technique shows a trend regarding the improvement of the skin tolerance when using the OAPS technique, thus pleading in favour of its clinical routine use considering its dosimetric interest and the improvement of radioprotection of the patient. The next step will consist to experiment the simultaneous boost on tumoral bed using this technique.

Key Words : IMRT, breast, toxicity

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTV : clinical target volume

E.T. : écart type

Gy : Gray

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HTA : hypertension artérielle

IC : intervalle de confiance

IMC : indice de masse corporelle

MV : mégavolt

OAPS : optimisation avec pré-segmentation

OR : odds ratio

PTV : planning target volume

RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

TPS : Treatment planning system

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	15
2	PATIENTES ET MÉTHODES	18
2.1	Type de l'étude.....	18
2.2	Critères de sélection des patientes	18
2.3	Traitement	19
2.4	Technique OAPS.....	19
2.5	Critères étudiés.....	21
2.6	Analyse statistique	22
3	RESULTATS	23
3.1	Caractéristique des patientes par groupe.....	23
3.2	Toxicité aigüe et comparaison entre les deux groupes	26
3.3	Facteurs associés à la toxicité cutanée	26
4	DISCUSSION	28
5	CONCLUSION	31
6	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	32

1 INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, on estime qu'une femme sur huit en sera atteinte au cours de sa vie. Entre 1980 et 2005 l'incidence a augmenté progressivement puis connaît une stabilisation ces dernières années avec une incidence en France de 53000 nouveaux cas sur l'année 2011 [1]. En parallèle le taux de mortalité a baissé régulièrement avec un taux de survie à 5 ans actuellement supérieur à 80%. Du fait du dépistage systématisé par mammographie chez les femmes de 50 ans à 74 ans, le diagnostic se fait de façon plus précoce permettant ainsi un traitement conservateur avec un objectif curatif dans la plupart des cas. C'est dans cette stratégie de conservation mammaire après prise en charge chirurgicale par tumorectomie et ganglion sentinelle que s'inscrit la radiothérapie du sein en totalité avec ou sans complément d'irradiation du lit tumoral selon les cas. Cette prise en charge implique un nombre important de patientes à traiter et représente environ 30% de l'activité quotidienne d'un centre de radiothérapie.

L'irradiation du sein en totalité après chirurgie conservatrice permet de réduire le taux de récurrence loco régionale de 70%. Elle permet également une diminution du taux de mortalité spécifique de 18% à 15 ans. De plus pour les carcinomes invasifs, la surimpression du lit tumoral permet encore de diminuer le risque de rechute locale de 50% par rapport à l'irradiation seule du sein [2].

Ces bénéfices sur le plan carcinologique ne doivent pas faire oublier l'importance du mot conservateur et du résultat cosmétique attendu par les patientes. L'irradiation n'est pas dénuée de toxicité, elle est décrite comme aiguë en cours du déroulement des séances de radiothérapie et dans les quelques semaines qui suivent avec l'apparition d'une radio épithélite, d'œdème, de douleurs. C'est surtout la toxicité tardive qui peut ensuite compromettre le résultat esthétique avec l'installation d'une fibrose, de télangiectasies, d'une modification de la taille du sein et de sa pigmentation [3].

La radiothérapie comme bon nombre de spécialités médicales a largement bénéficié ces trente dernières années de la progression rapide des capacités de calcul informatique permettant d'utiliser de l'imagerie en coupe, et de passer de l'irradiation classique en 2 dimensions sur clichés standards à une dosimétrie informatisée en 3 dimensions avec

adaptation de la distribution de dose à l'anatomie spécifique de chacun. De plus, nous avons assisté ces dix dernières années au développement d'une nouvelle méthode d'irradiation dite en modulation d'intensité. Celle-ci partant d'un algorithme de planification inverse sur l'imagerie en coupe permet d'optimiser la dose délivrée en étant plus homogène sur le volume cible tumoral tout en protégeant davantage les organes à risque. L'irradiation avec modulation d'intensité a démontré son intérêt dans la prise en charge de nombreux cancers notamment pour les carcinomes de la tête et du cou. Dans ces cas pour un taux de contrôle identique à dose identique, le taux de préservation salivaire était alors significativement augmenté améliorant ainsi la qualité de vie des patients.

Dans le cadre de l'irradiation mammaire, cette technique n'a pas été initialement très exploitée du fait de la spécificité anatomique de volume cible. En effet l'irradiation conformationnelle classique qui consiste à traiter le sein au moyen de seulement deux champs tangentiels opposés permet d'obtenir une bonne couverture de la glande mammaire avec une faible irradiation sous jacente des organes à risque tels que le poumon ou le cœur, alors que l'irradiation en modulation d'intensité, du fait de l'utilisation de champs multiples, augmente la quantité de tissus sains irradiés à faible dose et demande dans l'idéal un contrôle actif des mouvements respiratoires. L'irradiation mammaire en modulation d'intensité a cependant fait l'objet de quelques études randomisées qui pour certaines retrouvent de façon significative une amélioration du résultat cosmétique au prix de la complexité accrue de délivrance de l'irradiation [4].

Cependant afin de bénéficier des avantages de la modulation d'intensité tout en conservant une position de traitement classique, l'Institut Gustave Roussy en partenariat avec la société Dosisoft™ ont mis au point une technique innovante d'irradiation en champ dans le champ nommée Optimisation Avec Pré-Segmentation (OAPS), qui peut être considérée comme une technique d'irradiation avec modulation d'intensité en mode statique. Il s'agit d'une technique hybride car ne faisant pas appel intégralement à une planification inverse et n'utilisant que 2 faisceaux. Ses avantages dosimétriques ont fait l'objet d'une étude publiée [5] et l'on retiendra que les 2 principaux avantages sont la suppression des filtres en coin que l'on utilise pour compenser l'inégalité de volume mammaire entre les racines internes et externes, et la répartition plus homogène de la dose avec la diminution des maximum de dose notamment au niveau du sillon sous mammaire.

L'abandon des filtres en coin constitue une avancée majeure en terme de radioprotection puisque la malposition de ces filtres lors des séances de traitement pouvait être à l'origine de sous ou surdosages ; leur absence permet une diminution du nombre d'unités moniteur délivrées de l'ordre de 25% ainsi qu'une diminution du rayonnement diffusé, non thérapeutique.

Ces avantages dosimétriques devraient également se traduire à court terme par une diminution de l'incidence des toxicités aiguës et de leur intensité au cours de l'irradiation du sein en totalité après traitement conservateur, en espérant une amélioration du résultat cosmétique à long terme. L'objectif de notre travail a été de comparer la toxicité cutanée aiguë des patientes traitées selon cette technique avec celle observée chez des patientes traitées en irradiation conformationnelle classique.

2 PATIENTES ET MÉTHODES

2.1 Type de l'étude

Il s'agit d'une étude comparative rétrospective monocentrique dont le recueil des données s'est fait en un temps et dont le critère principal de jugement est le taux d'épithélites exsudatives observé pendant l'irradiation du sein en totalité à la dose de 50 Gy.

2.2 Critères de sélection des patientes

La technique OAPS a débuté dans notre centre à partir de juillet 2011 et a été développée exclusivement pendant un an sur l'accélérateur SP10 (énergie de traitement 4 MV) avant d'être également proposée aux patientes traitées sur l'accélérateur SI25 au 6 MV. Afin de disposer d'un groupe homogène de patientes nous avons limité la sélection aux patientes traitées sur l'accélérateur SP 10 au 4 MV. La population test a ainsi comporté toutes les patientes traitées par la technique OAPS entre juin 2011 et septembre 2012. La population de référence traitée en radiothérapie conformationnelle classique a été sélectionnée rétrospectivement à partir de la base de données de notre système "Record and Verify" (Mozaïc™) reprenant l'ensemble des irradiations mammaires effectuées au 4 MV dans notre centre depuis 2009, date de l'installation de ce logiciel.

Les patientes irradiées sur la paroi thoracique après mastectomie, les patientes avec un schéma de traitement hypofractionné, celles avec un traitement bilatéral des seins ou un antécédent d'irradiation homolatérale étaient exclues.

De même, les patientes traitées pour des raisons de maintenance sur les 2 accélérateurs, et ayant reçu des photons de 4 et 6 MV n'ont pas été incluses.

2.3 Traitement

Toutes les patientes ont reçu, selon le standard de prise en charge, une dose de 50 Gy sur l'ensemble de la glande mammaire en 25 fractions de 2 Gy à raison de 5 séances par semaine. Un complément de 15 à 16 Gy sur le lit tumoral a été délivré en cas de carcinome invasif.

Quelque soit la technique utilisée, l'étape de préparation au traitement a consisté à réaliser un scanner de repérage avec les 2 bras au dessus de la tête avec un cerclage de la glande mammaire à l'aide d'un fil radio opaque. De même des règles identiques de délinéation des volumes cibles ont été utilisées. Dans tous les cas la balistique a comporté 2 faisceaux tangentiels opposés pour couvrir l'ensemble de la glande mammaire. Seule la méthode de compensation des différences d'épaisseur de la glande mammaire a varié, avec pour le groupe classique l'utilisation de filtres en coin pour chaque faisceau, et pour le groupe OAPS l'utilisation de la segmentation à l'aide du collimateur multilames. Le complément de dose sur le lit chirurgical a été délivré avec une technique conformationnelle classique chez toutes les patientes chez qui cette surimpression était indiquée.

Pour le groupe classique l'optimisation du positionnement du filtre en coin et de la dosimétrie était faite de façon itérative pour trouver le meilleur compromis entre la couverture mammaire et les zones de surdosages (points chauds).

Pour le groupe OAPS, cette technique dite de « champ dans le champ » est un module du TPS ISOgray™. Ce module va remplacer les filtres en coin grâce à une segmentation des champs pour compenser les différences d'épaisseur de la glande mammaire via un algorithme inverse.

2.4 Technique OAPS

La première étape consiste en la définition des segments d'irradiation à partir de l'ouverture initiale du champ et du volume à traiter. Un volume de compensation est créé automatiquement à partir de l'intersection des deux faisceaux tangentiels et le contour externe de la patiente (figure 1) (avec une érosion automatique de 5mm permettant l'exclusion des zones de pénombre et de "build up" des faisceaux pour ensuite favoriser l'optimisation dosimétrique).

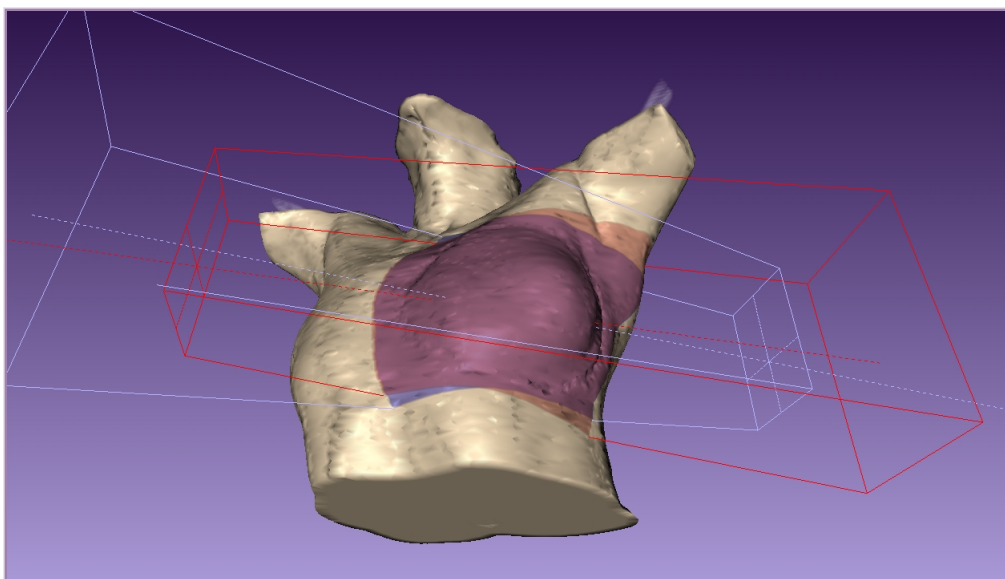


Figure 1 : Installation des faisceaux tangentiels, volume de compensation

Ensuite pour chaque faisceau tangentiel une série de segments est constitué de façon à compenser la disparité des épaisseurs traversées et d'homogénéiser la dose. Ainsi la partie la plus épaisse sera celle recevant la dose la plus importante. Le premier segment simulé correspond à l'ouverture initiale maximale, puis les segments suivants sont définis en occultant graduellement la partie la plus fine du sein. (Figure 2)

La phase d'optimisation peut se limiter au volume de compensation par défaut mais en pratique celle-ci va être définie pour le volume cible mammaire, soit le PTV délinéé par le radiothérapeute. Les contraintes choisies pour réaliser le traitement et les priorités sont renseignées à cette étape. Ceci permet d'homogénéiser la dose au sein du volume cible. La suite de l'optimisation prend en compte les organes à risque comme le poumon permettant aussi de mieux conformer l'isodose de prescription à la glande mammaire. Avec ces paramètres renseignés le logiciel va ensuite déterminer automatiquement la contribution en unités moniteur de chacun des segments d'irradiation candidats afin de respecter la prescription de dose. Sous la machine de traitement, la délivrance du traitement se fait selon la technique "step and shoot" pour chaque faisceau [5].

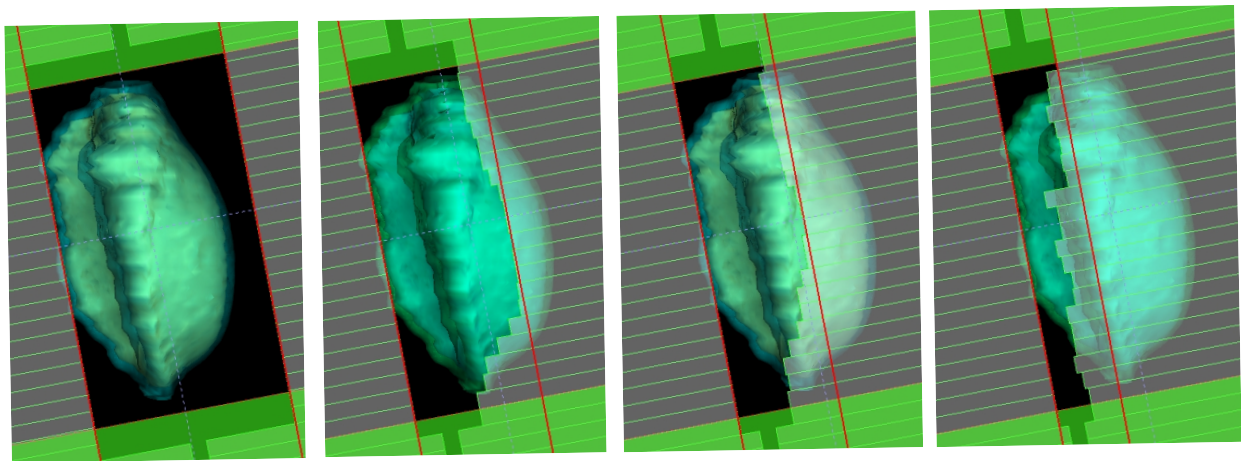


Figure 2 : Beam's eye view des segments d'irradiation définis

2.5 Critères étudiés

Le critère de jugement principal a été évalué à l'aide de la classification CTCAE 4.0 lors des consultations hebdomadaires de surveillance au cours de l'irradiation et c'est le taux d'épithélites exsudatives et leurs topographies observées pendant l'irradiation de la glande mammaire en totalité que nous avons choisi comme critère objectif de jugement. De plus, l'intensité maximale et la localisation de la toxicité cutanée ont été enregistrées en fin de traitement si un complément était effectué sur le lit tumoral.

Pour chaque patiente, nous avons recueilli tous les paramètres pouvant avoir une influence sur la toxicité cutanée indépendamment de la technique : l'âge au moment du traitement, l'indice de masse corporelle, la présence de diabète, d'HTA, de tabagisme, la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante après la chirurgie ou l'utilisation de trastuzumab concomitant à l'irradiation.

Concernant l'évaluation des mensurations mammaires, il a été choisi de ne pas prendre en compte la taille du soutien-gorge jugée trop subjective et source de données manquantes. Nous avons choisi de ne retenir que le volume mammaire délinée sur le scanner de repérage. Celui-ci correspond au CTV mammaire et est exprimé en centimètre cube. Il correspond au contour de la glande mammaire repéré par le fil radio-opaque corrigé par le radiothérapeute si besoin. Il débute avec une marge de 5 mm sous la peau et va au contact de la paroi et du muscle pectoral. Au niveau dosimétrique nous avons également relevé pour chaque patiente la valeur du point chaud (maximum de dose) et sa localisation.

2.6 Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STAT SPSS 18 (IBM). La comparaison des patientes entre les 2 groupes sur les variables qualitatives à 2 classes telles que la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante, l'utilisation du trastuzumab en concomitant, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, la réalisation d'un curage, où encore la prise de statine ont été réalisées par le test du Chi2.

Pour les variables quantitatives continues telles que l'âge, l'indice de masse corporelle, la taille tumorale et la valeur du point chaud, la valeur moyenne et son écart type étaient calculés et un test t de Student était effectué.

Dans tous les cas les différences retrouvées étaient jugées significatives pour un α de 5%.

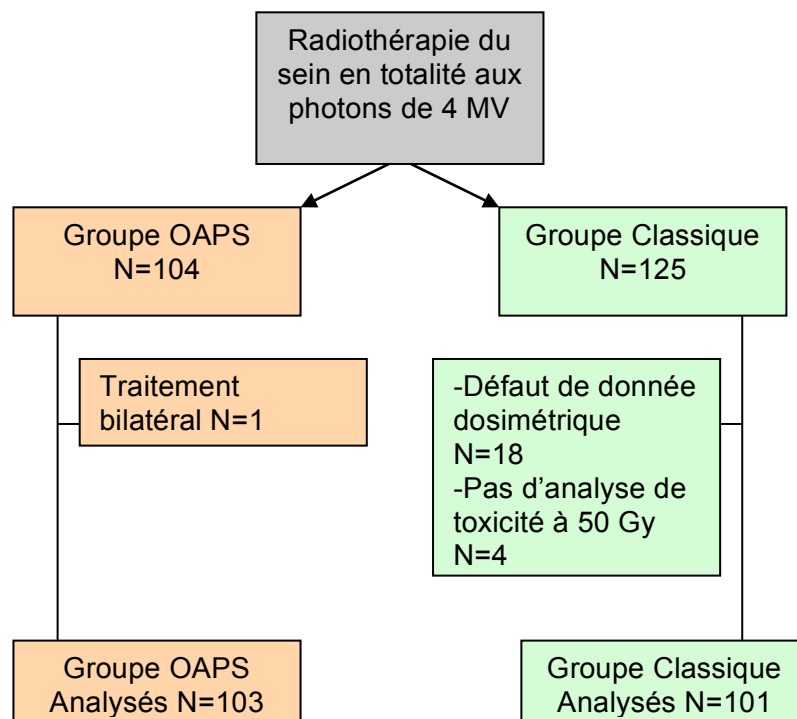
Une analyse univariée a été faite en prenant en compte les paramètres cliniques et dosimétriques pour rechercher des facteurs associés à la survenue d'épithélite exsudative. Nous avons également réalisé une régression logistique. Pour l'analyse multivariée les paramètres pris en compte comportaient ceux qui ressortaient de façon significative en analyse univariée ou ceux présentant une valeur de significativité jusqu'à $p=0.1$ et ayant une pertinence clinique.

3 RESULTATS

3.1 Caractéristique des patientes par groupe

De juin 2011 à septembre 2012, 104 patientes ont été traitées selon la technique OAPS, une patiente n'a pas été incluse dans l'étude car traitée en même temps de façon bilatérale. Cent vingt cinq patientes qui répondaient aux critères d'inclusion ont été sélectionnées dans la base de données des traitements effectués de 2009 à 2011 pour constituer le groupe témoin. Vingt quatre patientes ont été exclues de l'analyse, principalement devant l'impossibilité technique de récupérer la dosimétrie informatisée du fait d'un changement de version du TPS (18 patientes), pour les autres cas il s'agissait de l'absence de documentation de la toxicité à 50 Gy ou de données contradictoires sur les observations (6 patientes). Au total sur les 229 patientes à l'inclusion, 25 ont été exclues de l'analyse soit 10.9% des effectifs dont 19% dans le groupe témoin (Figure 3).

Figure 3 : Répartition dans chaque groupe, patientes exclues



Le tableau 1 résume les caractéristiques cliniques et dosimétriques des patientes des 2 groupes. Ces 2 groupes sont bien équilibrés au regard de l'âge (âge moyen de 59 ans (intervalle de 28-82 ans), du volume mammaire moyen (521 cc (intervalle de 82 à 2295 cc) de l'IMC, de l'HTA, du diabète, du tabagisme ou de la prise de statine. Du trastuzumab a été prescrit en concomitance de l'irradiation dans 6.8% des cas et également de façon équilibrée entre les 2 groupes.

En revanche et de façon significative, plus de curage axillaire ont été réalisés dans le groupe témoin (38.6%) comparativement au groupe OAPS (19.4%) ($p=0.02$) sans qu'il y ait de différence sur le taux d'atteinte ganglionnaire à l'analyse anatomopathologique. De même la taille tumorale sur la pièce opératoire était significativement plus grande dans le groupe témoin avec une valeur moyenne de 15.5mm contre 12.8 mm dans le groupe OAPS ($p=0.01$).

Les données dosimétriques objectivent que la valeur du point chaud a différé selon la technique, il était de 56.5 Gy en moyenne (intervalle de 54.1 à 59.7 Gy) pour le groupe OAPS contre 60.9 Gy (intervalle de 56.7 à 66.4 Gy) en classique. La technique OAPS a permis de diminuer la valeur du point chaud de 4.4 Gy en moyenne ($p<.001$) soit une diminution relative de 7.2% (figure 4). Celui-ci était localisé différemment selon la technique de traitement. En effet il était préférentiellement situé au niveau du sillon sous mammaire dans le groupe témoin (57.6%) et au niveau axillaire dans le groupe OAPS (44.7%) ($p<.0001$).

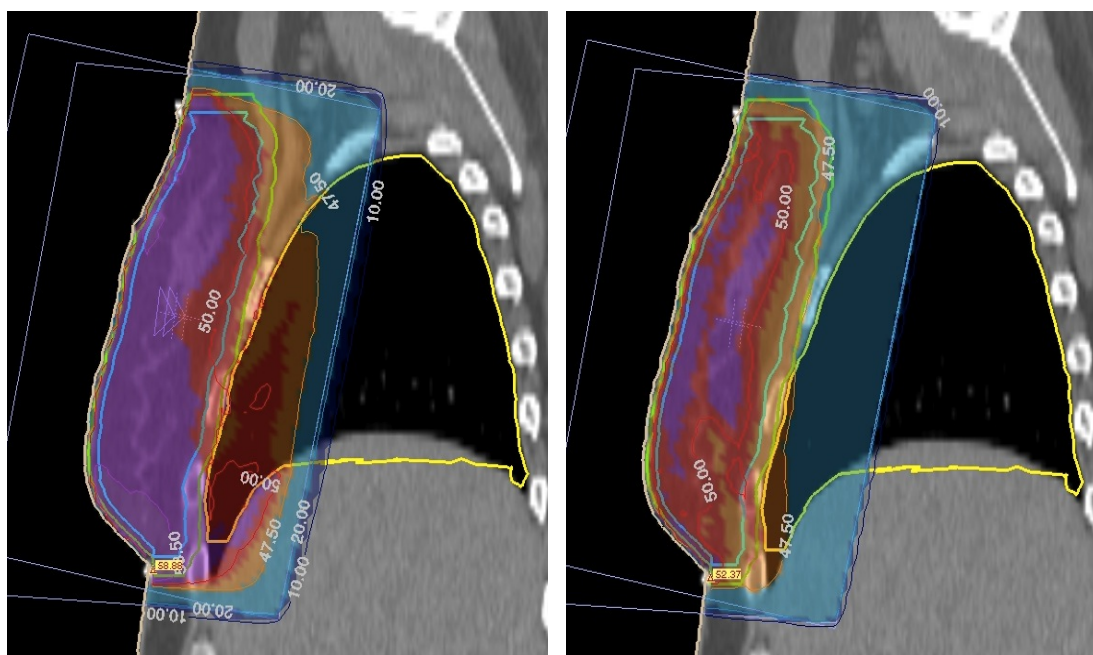


Figure 4 : exemple de dosimétrie prévisionnelle par une patiente à gauche en classique, à droite technique OAPS

Tableau 1. Patientes, Traitement et Caractéristiques Dosimétriques entre les 2 groupes					
Caractéristiques cliniques	OAPS (n = 103)		Classique (n = 101)		P
	No.	%	No.	%	
Age (années)					
Moyenne	59.1		58.4		
Ecart Type	11		11.8		.69
IMC					
Moyenne	24.2		24.3		
Ecart Type	4.1		4.7		.83
Chimiothérapie	34	33	25	24.8	.19
Trastuzumab concomitant	7	6.8	7	6.9	.97
Tabac	7	6.9	4	4.1	.39
HTA	34	33	28	28.6	.49
Diabète	6	5.8	6	6.1	.93
Statine	15	14.9	11	11.3	.46
Curage	20	19.4	39	38.6	.002
pN+	13	12.6	18	17.8	0.3
pT(mm)					
Moyenne	12.8		15.5		
Ecart Type	6.8		7.7		.01
CTV sein (cc)					
Moyenne	513.4		529.1		
Ecart Type	307.5		336.3		.73
Point Chaud	103		92		
Moyenne	56.5		60.9		
Ecart Type	1.3		2.5		<.001
Localisation					<.0001
Sillon sous mammaire	8	7.8	53	57.6	
Axillaire	46	44.7	17	18.5	

3.2 Toxicité aigüe et comparaison entre les deux groupes

Le taux d'épithélites exsudatives est globalement de 13,2%. Aucune patiente n'a présenté de toxicité de grade 4. Nous avons observé 1 toxicité de grade 3 dans le groupe OAPS et 5 dans le groupe témoin. Les épithélites exsudatives de grade 2 (exsudat des plis) étaient situées au niveau du sillon sous mammaire dans 81% des cas et au niveau axillaire dans 22,2% des cas ; certaines patientes ayant eu les deux localisations (1 dans le groupe OAPS et 2 dans l'autre groupe). Pour les épithélites exsudatives de grade 3 (exsudat hors des plis ou très marqué au niveau des plis), celles ci étaient situées au niveau du sein pour la patiente du groupe OAPS et en axillaire et sous mammaire pour les patientes de l'autre groupe. La comparaison des groupes montre que l'incidence des épithélites exsudatives quelque soit leur localisation est en faveur du groupe OAPS avec un taux de 9,8% contre 16,8% soit une diminution de l'incidence de 41,7%, avec un gain absolue de 7% ($p=0.13$). La valeur moyenne du point chaud de l'ensemble des épithélites exsudatives était de 60,8 Gy. (57Gy OAPS et 63,08 Gy classique)

Le test de Fisher réalisé sur l'association du point chaud en sous mammaire avec la présence ou non d'une d'épithélite exsudative sous mammaire sur l'ensemble des patientes pour lesquelles la valeur du point chaud était connue ($n=195$) est significative avec $p=0,0017$ OR 7.468 Intervalle de confiance à 95% [1.7743 ; 44.5996]

3.3 Facteurs associés à la toxicité cutanée

L'analyse univariée a retrouvé que l'indice de masse corporelle, la taille du sein et le point chaud dosimétrique étaient des facteurs de risque très significatifs de toxicité cutanée ($p<.0001$) (tableau 2).

Certains autres paramètres montrent une tendance à l'augmentation de la toxicité comme la présence d'une hypertension artérielle et l'utilisation du trastuzumab en concomitant à l'irradiation. En revanche, le tabagisme ou la présence d'un diabète ne semblent pas influencer l'intensité de la toxicité. La prise de statine n'a pas d'effet protecteur.

Après analyse multivariée (tableau 3) les facteurs restant significatifs étaient la taille du sein (OR 1,004 $p < .0001$) et l'utilisation du trastuzumab (OR 4,950 IC95 $p = 0,03$). Le groupe de traitement perdait de sa significativité et avait un OR de 1,808 avec un p à 0,235

Tableau 2. Analyse univariée des facteurs associés à l'augmentation des épithélites exsudatives toutes localisations confondues			
Facteur	OR	IC 95%	P
HTA	2.143	.927 à 4.953	.07
Diabète	0.596	.074 à 4.821	.52
Tabac	0.656	.080 à 5.348	.57
Statine	1.712	.583 à 5.025	.32
Chimiothérapie	1.270	.535 à 3.015	.59
Trastuzumab concomitant	2.904	.842 à 10.024	.079
Curage	1.040	.428 à 2.528	.931
Groupe OAPS vs classique	0.531	.231 à 1.225	.13
Facteur	Différence Moyenne	Diff E.T.	P
Age (par année)	3,083	2,351	.19
Indice de masse corporelle	4,106	.915	<.0001
CTV mammaire (par cc)	422,78	59,556	<.0001
Point chaud dosimétrique (Gy)	2,449	.61	<.0001

Tableau 3. Analyse multivariée des facteurs associés à l'augmentation des épithélites exsudatives toutes localisations confondues			
Facteur	OR	IC 95%	P
Trastuzumab concomitant	4,800	1,196 à 19,273	.027
CTV mammaire (par cc)	1,004	1,002 à 1,005	<.0001
Technique classique	1,808	0,680 à 4,804	.235

4 DISCUSSION

L'intérêt dosimétrique offert par les techniques d'IMRT mammaire avec les collimateurs multilames a été évalué par différentes études depuis les années 2000. Globalement ces techniques permettent une diminution des zones de surdosage, avec par exemple une V105% passant de 7,2% à 0,3% du volume mammaire [6] majoritairement au niveau du tiers inférieur du sein [7]. En revanche ces nouvelles techniques n'arrivent pas à gommer les zones habituelles de sous dosage. Les patientes dont le volume mammaire est important, source accrue d'inhomogénéité de dose, sont celles qui tirent le plus grand avantage dosimétrique de ces avancées techniques [8,9]. Aucune des différentes modalités d'irradiation mammaire décrites dans ces différentes études n'est supérieure aux autres [8]. D'un point de vue de la radioprotection le maintien d'une balistique tangentielle exclusive permet de ne pas augmenter le volume de tissu sain irradié. Du fait de l'abandon des filtres en coin le nombre d'unités moniteur nécessaire était également diminué, ceci permettant une diminution du rayonnement diffusé.

Nous avons décidé de mettre en place la technique OAPS dans notre centre en raison des avantages dosimétriques déjà publiés [5]. Ce module étant intégré dans notre TPS Isogray celui ci a permis une prise en main rapide par notre équipe, ce d'autant que la balistique de traitement et la mise en place des champs restaient identiques à celles de la technique classique.

Alors que les avantages dosimétriques et de radioprotection sont bien établis, nous ne disposons en revanche que de très peu de données sur le bénéfice clinique de l'irradiation avec modulation d'intensité lors de l'irradiation des cancers mammaires [10] et en particuliers lors de l'utilisation de la technique OAPS [11], alors que la diminution de la valeur du point chaud devrait être corrélé avec la diminution de l'incidence des épithélites les plus sévères et à long terme avec le résultat cosmétique. C'est pourquoi, nous avons choisi d'évaluer l'impact clinique de cette technique en considérant comme critère principal de jugement le taux des épithélites exsudatives, ce qui permettait également de s'affranchir de la variabilité de jugement interindividuel sur le "grading" des toxicités de grade 1 à 2 non exsudatifs allant de l'érythème léger à vif.

Notre étude est une étude rétrospective qui présente donc le biais de comparer 2 groupes qui ne sont méthodologiquement pas comparables. Cependant en ayant choisi de restreindre la population du groupe test et du groupe de référence aux patientes traitées au 4 MV, nous avons pu ainsi assurer qu'un des facteurs potentiellement important de toxicité cutanée, qui est la taille du sein, était comparable dans les 2 groupes. L'analyse descriptive de notre population a également montré qu'en dehors du taux de curages réalisés et de la taille tumorale (qui ne sont pas des facteurs de toxicité) les 2 groupes étaient bien équilibrés

Notre étude démontre que la technique OAPS permet d'observer une diminution relative des épithélites exsudatives de 41,7% mais ceci de façon non significative ($p=0,13$). Dans la seule étude randomisée évaluant la toxicité aiguë [9] la diminution était comparable (autour de 50%) mais significative. L'absence de significativité de notre étude peut s'expliquer par deux éléments principaux. En premier lieu par nos critères d'inclusion avec la réalisation du traitement aux photons de 4MV qui sélectionnaient de facto une population de patientes ayant des seins de taille modérée et qui excluaient donc les patientes les plus à même de présenter des épithélites exsudatives. En effet dans la revue des différentes techniques par Donovan et al [8] l'avantage dosimétrique de la RCMI en terme de diminution de la valeur du point chaud n'était évident que pour des seins de taille supérieure à 500cc. Dans les différentes études réalisées, la plupart anglo-saxonnes, avec des critères de définition du volume mammaire très différents il apparaît que celui-ci était globalement toujours supérieur d'environ 35% au volume mammaire moyen de notre population [9,12,13,14]. Le second élément est d'ordre statistique avec une différence absolue de 7,2% d'épithélite exsudative entre les 2 groupes il nous aurait fallu inclure 369 patientes par bras pour retrouver une différence significative. Autrement dit nous n'avons sur cette étude que 31% de puissance statistique.

La localisation du maximum de dose dans le sillon sous mammaire est fortement prédictive dans l'ensemble de notre population du risque de développer une épithélite exsudative à cet endroit puisque 75% des patientes ayant présentées une épithélite du sillon sous mammaire avaient le point chaud situé à ce niveau ($p=0,0017$, OR 7.468, IC à 95% [1.7743 ; 44.5996]), L'étude de la localisation du point chaud dans chacun des groupes a permis d'observer que celle-ci était effectivement dépendante de la technique utilisée. Cette

localisation dans le sillon passait de 57,6 % dans le groupe classique à 7,8 % dans celui traité selon la technique OAPS.

En revanche la technique OAPS a déplacé le point chaud du sillon sous mammaire vers la glande mammaire et le creux axillaire mais sans augmentation des épithélites exsudative au niveau de ces territoires. Ceci peut être expliqué par une diminution relative de la valeur du point chaud de 7,2%, en accord avec les résultats de l'étude du Royal Marsden [7] qui retrouvait le chiffre de 5%.

En analyse univariée les facteurs associés à une augmentation du risque de toxicité cutanée aiguë sont ceux retrouvés dans la littérature : soit le volume mammaire, l'IMC et la valeur du point chaud [9,13]. L'utilisation du Trastuzumab en concomitance de l'irradiation comme facteur péjoratif qui était à la limite de la significativité en univarié, s'avère être le facteur indépendant de toxicité aiguë qui présente l'odds ratio le plus élevé en multivarié. Dans la littérature [15, 16] il n'a pas été retrouvé de différence significative liée à l'utilisation du trastuzumab que ce soit sur la toxicité aiguë ou tardive. Cependant les critères de jugement ne prenaient pas en compte les épithélites exsudatives mais l'ensemble des toxicités. La significativité du trastuzumab en analyse multivariée dans notre étude doit être cependant pondérée par la faible proportion de patientes HER2 positives qui était de 6,8%. Nous avons également recherché si la prise de statine [17] avait un impact sur la toxicité cutanée aiguë, ceci à notre connaissance n'avait pas encore été recherché dans les études précédentes de RCMI. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur l'incidence des épithélites exsudatives, avec 12,7% de patientes de l'étude sous statine. Les différentes études de radiobiologie in vitro et in vivo sur la souris ont déjà montré un effet positif sur la protection des tissus sains [18] et un impact sur la mort cellulaire tumorale en majorant le défaut de réparation des altérations de l'ADN. Les effets sur les tissus sains ne sont pas bien connus pour l'instant. Cependant différentes études comme celle de Holler et al. [19] ont retrouvé un impact positif sur la dysfonction vasculaire cutanée induite par la radiothérapie en diminuant l'ensemble des paramètres inflammatoires, qui sont connus associés à la toxicité tardive. Il serait intéressant de rechercher un impact positif sur la toxicité tardive.

5 CONCLUSION

Les résultats de notre étude, qui a comparé rétrospectivement le taux d'épithélites exsudatives chez les patientes traitées par la technique OAPS et par la technique classique, montrent une tendance très forte à l'amélioration de la tolérance cutanée avec une diminution relative de 41,7% de ce type d'évènement chez les patientes du groupe expérimental. Ceci plaide en faveur de son utilisation en routine compte tenu du gain dosimétrique offert par les techniques d'irradiation avec modulation d'intensité mammaire. La technique OAPS améliore l'homogénéité de dose dans le volume irradié en réduisant de façon significative les hautes doses sources connues de toxicité cutanée à long terme. Du fait de l'abandon des filtres en coin cette technique permet également de diminuer en moyenne le nombre d'UM de 25%, ceci améliorant ainsi la radioprotection de la patiente [20]. Cette technique permet également un gain de temps lors de la réalisation de la dosimétrie et une standardisation de celle-ci. L'étape ultérieure va consister à réaliser le complément sur le lit tumoral par cette technique sous la forme du "boost" intégré, en prenant en compte l'ensemble des patientes traitées par la technique OAPS aux photons de 4 et 6 MV. Ceci nous permettra d'améliorer davantage l'homogénéité de la dose délivrée dans le sein avec en objectif une amélioration de la tolérance aiguë et probablement tardive.

6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Institut national du cancer (Inca). La situation du cancer en France en 2011 (données de l'INCa). Boulogne-Billancourt: Inca. Disponible à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr>
2. Cutuli B. Radiothérapie des cancers du sein en 2012 : quelles stratégies ? Cancer/Radiothérapie. 2012 sept;16(5-6):493–502.
3. Doré M, Hennequin C. Séquelles esthétiques de la radiothérapie adjuvante dans le traitement conservateur du cancer du sein localisé. Cancer/Radiothérapie. 2012 sept;16(5-6):462–9.
4. Riou O, Fenoglietto P, Lemanski C, Azria D. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers du sein : intérêt, limitations, modalités techniques. Cancer/Radiothérapie. 2012 sept;16(5-6):479–84.
5. Heymann S, Verstraet R, Pichenot C, Vergne E, Lefkopoulos D, Husson F, et al. Modulation d'intensité en radiothérapie mammaire : développement d'une méthode innovante de champ dans le champ à l'institut Gustave-Roussy. Cancer/Radiothérapie. 2011 déc;15(8):663–9.
6. Evans PM, Donovan EM, Partridge M, Childs PJ, Convery DJ, Eagle S, et al. The delivery of intensity modulated radiotherapy to the breast using multiple static fields. Radiotherapy and Oncology. 2000, 57(1):79–89.
7. Donovan EM, Bleackley NJ, Evans PM, Reise SF, Yarnold JR. Dose-position and dose-volume histogram analysis of standard wedged and intensity modulated treatments in breast radiotherapy. Br J Radiol. 2002 déc;75(900):967–73.
8. Donovan EM, Yarnold JR, Adams EJ, Morgan A, Warrington APJ, Evans PM. An investigation into methods of IMRT planning applied to breast radiotherapy. British Journal of Radiology. 2008 avr 1;81(964):311–22.
9. Pignol J-P, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A Multicenter Randomized Trial of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy to Reduce Acute Radiation Dermatitis. Journal of Clinical Oncology. 2008 avr 7;26(13):2085–92.
10. Dayes I, Rumble RB, Bowen J, Dixon P, Warde P. Intensity-modulated Radiotherapy in the Treatment of Breast Cancer. Clinical Oncology. 2012 sept;24(7):488–98.
11. Fournier-Bidoz N, Kirova YM, Campana F, Dendale R, Fourquet A. Simplified field-in-field technique for a large-scale implementation in breast radiation treatment. Medical Dosimetry. 2012 juin;37(2):131–7.
12. Barnett GC, Wilkinson J, Moody AM, Wilson CB, Sharma R, Klager S, et al. A randomised controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: Baseline characteristics and dosimetry results. Radiotherapy and Oncology. 2009 juill;92(1):34–41.

13. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, Martinez A, Mitchell CK, Wallace MF, et al. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2002 déc;54(5):1336–44.
14. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2007 mars;82(3):254–64.
15. Belkacemi Y, Gligorov J, Ozsahin M, Marsiglia H, De Lafontan B, Laharie-Mineur H, et al. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. *Annals of Oncology*. 2008 janv 10;19(6):1110–6.
16. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L, et al. Radiotherapy and Adjuvant Trastuzumab in Operable Breast Cancer: Tolerability and Adverse Event Data From the NCCTG Phase III Trial N9831. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 avr 6;27(16):2638–44.
17. Bourgier C, Monceau V, Bourhis J, Deutsch E, Vozenin M-C. Modulation pharmacologique des effets tardifs de l'irradiation. *Cancer/Radiothérapie*. 2011 août;15(5):383–9.
18. Ostrau C, Hülsenbeck J, Herzog M, Schad A, Torzewski M, Lackner KJ et al. Lovastatin attenuates ionizing radiation-induced normal tissue damage in vivo. *Radiother Oncol*. 2009 Sep;92(3):492-9
19. Holler V, Buard V, Gaugler MH, Guipaud O, Baudelin C, Sache A, et al. Pravastatin limits radiation-induced vascular dysfunction in the skin. *J Invest Dermatol*. 2009 May;129(5):1280-91
20. Hall EJ, Wu C-S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2003 mai 1;56(1):83–8.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Faculté de Médecine de TOURS

BLANCHECOTTE Julien

Thèse n°

36 pages – 3 tableaux – 4 figures

Résumé :

Objectif : La technique OAPS (optimisation avec pré-segmentation, Dosisoft™) utilisée lors de l'irradiation des cancers mammaires permet de faciliter la délivrance des traitements et d'offrir une meilleure radioprotection. L'objectif de notre étude a été d'évaluer le gain potentiel de l'utilisation de cette technique innovante sur la toxicité cutanée aigüe de type épithélite exsudative observée à l'issue de l'irradiation de la glande mammaire en totalité après chirurgie conservatrice.

Patientes et méthodes : Les scores de toxicité cutanée observés à 50 Gy, des 103 premières patientes traitées avec la technique OAPS ont été comparés avec ceux de 101 patientes de volume mammaire comparable traitées avec une technique 3D classique. Toutes les patientes ont reçu une dose de 50 Gy/2 Gy/fraction, 5 séances par semaine aux photons de 4 MV. Le complément sur la zone tumorale a été réalisé selon une technique appropriée non modulée. La toxicité cutanée était recueillie prospectivement lors des consultations hebdomadaires selon la CTCAE V4. De plus, les facteurs de risques potentiels de toxicité cutanée suivant ont été étudiés : le volume mammaire, l'indice de masse corporelle, l'âge, la réalisation d'une chimiothérapie ou l'utilisation de trastuzumab en concomitant, la présence d'HTA, de diabète, de tabagisme, et la prise de statines.

Résultats : L'incidence des épithélites exsudatives, tous sites confondus, a été limitée à 9,8% dans le groupe OAPS contre 16,8% dans le groupe témoin sans que la différence ne soit significative OR=0.53 [0.23 ; 1.22] (p=0.13). En analyse univariée, la technique OAPS permet de diminuer l'intensité du maximum de dose (point chaud) de 4,4 Gy en moyenne et ce de façon significative (p=0.001). Les autres facteurs de risque de toxicité cutanée sont le volume mammaire élevé (p<0.001), l'indice de masse corporelle élevé (p<0.001), l'HTA (p=0.03) et le trastuzumab (p=0.07). En analyse multivariée, les 2 facteurs qui restent significatifs sont le volume mammaire OR=1.004 [1.002 ; 1.006] et le trastuzumab avec un OR de 4.95 [1.17 ; 20.79].

Conclusion : La comparaison des toxicités cutanées aigües induites par la technique OAPS et par la technique classique montre une tendance à l'amélioration de la tolérance cutanée grâce à l'utilisation de la technique OAPS, ce qui plaide en faveur de son utilisation en routine clinique compte tenu de ses autres avantages dosimétriques et de l'amélioration de la radioprotection. L'étape ultérieure va consister à réaliser le complément sur le lit tumoral par cette technique sous la forme du "boost" intégré.

Mots clés : RCMI, sein, toxicité

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Gilles CALAIS

Membres du Jury : Madame le Professeur Isabelle BARILLOT

Monsieur le Professeur Gilles BODY

Madame le Docteur Agnès REYNAUD-BOUGNOUX

Monsieur le Docteur Philippe BERTRAND

Madame le Docteur Régine MAILLARD

Madame le Docteur Céline BRAMOLLE

Date de la soutenance : 08 avril 2013