



LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Mémoire présentée par :

Docteur UAKKAS Abdelkarim

Né le 18/05/1995

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : RADIOTHERAPIE-ONCOLOGIE

Sous la direction du Professeur : BOUHAFI Touria

BOUHAFI Touria
INPE: 1711/2021

Session juin 2025

Remerciements

Cher maître Mme Touria Bouhafa:

Je souhaite, en tout premier lieu, vous témoigner ma profonde gratitude ainsi que ma reconnaissance sincère pour l'accueil bienveillant, la patience exemplaire et la constante disponibilité dont vous avez fait preuve à notre égard.

Vous m'avez honoré par la confiance que vous m'avez accordée, la qualité de votre encadrement et le soutien précieux que vous m'avez apporté tout au long de cette expérience.

Je vous adresse mes remerciements les plus chaleureux pour la richesse de votre savoir et la maîtrise de votre art, que vous avez su transmettre avec une générosité remarquable, ainsi que pour la sagesse dont vous avez fait preuve, nous guidant avec discernement tout au long de notre parcours de formation.

Vos hautes qualités professionnelles, votre sens de l'écoute et votre affabilité suscitent en nous une admiration sincère.

C'est avec un réel honneur que nous avons eu le privilège d'évoluer sous votre direction éclairée.

Veillez recevoir, cher Professeur, l'expression de ma reconnaissance profonde et de mes sentiments les plus respectueux.

Notre maitre Mme Alami Zineb

Permettez-moi, avant toute chose, de vous exprimer ma sincère reconnaissance pour la confiance que vous m'avez accordée, votre disponibilité constante, la pertinence de vos conseils, et surtout, pour la générosité dont vous avez fait preuve depuis mes premiers jours au sein du service.

Vos qualités tant professionnelles qu'humaines, ainsi que l'attention bienveillante que vous portez à chacun de ceux qui sollicitent votre aide, forcent l'admiration et le respect.

Je saisis cette occasion pour vous adresser mes remerciements les plus profonds et vous témoigner toute ma gratitude pour les efforts et les sacrifices que vous consentez afin de nous encadrer et de nous accompagner avec dévouement sur le chemin exigeant de la formation.

Vous incarnez, à mes yeux, l'exemple même d'un leader engagé, rigoureux et passionné, œuvrant sans relâche pour l'excellence dans la qualité des soins comme dans la formation des résidents.

Madame le Professeur Farhane Fatima zahraa.

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour le soutien indéfectible que vous m'avez apporté tout au long de ces années. Votre accompagnement constant, à la fois exigeant et bienveillant, m'a permis de progresser, de me remettre en question avec discernement, et d'enrichir ma réflexion à chaque étape de mon parcours.

Je vous remercie sincèrement pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez prodigué, toujours empreint de rigueur, de clarté et d'humanité. Votre patience remarquable et votre souci de transmettre au-delà du simple savoir technique m'ont profondément marqué et ont grandement contribué à ma formation, tant sur le plan professionnel que personnel

A Madame le Professeur HASSANI Wissal

Votre attitude constante d'écoute, votre confiance renouvelée et vos encouragements à repousser mes limites ont profondément influencé mon évolution au sein de cette formation.

Vous m'avez offert l'opportunité précieuse de participer activement à la prise de décisions, me permettant ainsi de développer mon esprit critique, mon sens des responsabilités et ma capacité à m'affirmer dans des situations complexes.

Votre confiance, votre ouverture et votre volonté de transmettre m'ont profondément marqué. Grâce à vous, j'ai appris à oser, à réfléchir au-delà des évidences et à m'engager pleinement dans chaque étape de ce parcours.

A Madame Le Professeur SOUSSY Kaoutar

Votre humilité, votre bienveillance et votre grande compétence demeureront gravées dans nos mémoires comme des qualités rares et profondément inspirantes.

Nous vous exprimons notre sincère gratitude pour votre constante disponibilité, votre bienveillance naturelle, ainsi que pour l'engagement exemplaire dont vous avez fait preuve tout au long de notre formation.

Grâce à votre accompagnement attentif et à votre présence rassurante, nous avons pu progresser avec confiance à chaque étape de notre résidanat

A Madame le Professeur KHALFI Samia

Nous remercions votre disponibilité et engagement dans la formation. Votre présence et modestie, votre soin à la communication et le sens de conversation nous ont facilité la tâche au service.

Vos qualités humaines et votre compétence suscitent à admiration. Merci encore.

À Monsieur le Docteur Ait Erraïsse Mohamed

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et mon profond respect. Vous avez été, et demeurez, une véritable source d'inspiration, ainsi qu'un appui moral précieux durant toutes mes années de formation.

À l'ensemble des spécialistes ainsi qu'à toute l'équipe de physique médicale

Je souhaite saisir cette occasion pour adresser mes plus sincères remerciements à l'ensemble des spécialistes ainsi qu'à toute l'équipe de physique médicale. Vos enseignements enrichissants, vos échanges constructifs et votre soutien constant ont été déterminants dans ma formation et tout au long de mon parcours de résidanat.

À l'équipe du service de radiothérapie :

Nous remercions notre équipe du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès qui a été pendant plus de quatre ans une seconde famille, où les conditions ont été réunies pour que nous nous intégrions entièrement.

Enfin, je souhaite témoigner ma reconnaissance à mes parents, mes frères et mes amis pour leur soutien indéfectible, leur présence bienveillante et leurs encouragements constants tout au long de ce parcours exigeant.

PLAN

INTRODUCTION	4
1. Rappel de la Place de la radiothérapie adjuvante dans le cancer du sein :	9
A. Données de la radiothérapie adjuvante dans le sein en totalité après chirurgie conservatrice.....	9
B. Données de la radiothérapie adjuvante après mastectomie totale .	14
C. Données de l'irradiation ganglionnaire adjuvante.....	15
D. Effets secondaires potentiels de l'irradiation des aires ganglionnaires	25
2. Techniques de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle RC3D pour le traitement du cancer du sein :.....	27
3. Évolution des techniques de radiothérapie dans le traitement du cancer du sein :	30
4. Historique de la tomotherapie :	31
5. Description d'un accélérateur de tomotherapie helicoidale :.....	32
A. Caractéristiques mécaniques :	33
B. Caractéristiques du faisceau :	33
C. Caractéristiques physiques :	35
D. Définition du « champ » de traitement TP : mâchoires dynamiques (tomoEdge) :	35
E. Définition du « champ » de traitement TP : mâchoires dynamiques (tomoEdge) :	37
F. Caractéristiques de la table :	38
G. Décomposition de la rotation :.....	38
6. Principes de fonctionnement :	39
7. Avantages et inconvénients de la tomotherapie par rapport à l'accélérateur standard :.....	41
8. RCMI et Archthérapie dans le cancer du sein :.....	42
A. Avantages dosimétriques :.....	42
B. RCMI dans le cancer du sein : réduction des effets secondaires radio- induits	45

C. RCMi rotationnelle par arcthérapie :.....	47
9. La tomotherapie helocoidale de la dosimetrie a la clinique.....	49
10. Irradiation par th apres chirurchie conservatrice :.....	54
11. Irradiation pat th du sein gauche :	58
12. Irradiation post mastectomie totale :	60
13. Irradiation des volumes cibles complexes :.....	63
14. Irradiation des cancers du sein localement avances :.....	65
15. Survie apres utilisation de la th dans le cancer du sein :.....	67
16. Tolerance de la th dans le traitement des cancers du sein :.....	68
A. Toxicites cutanees :.....	68
B. Toxicites pulmonaires :	72
C. Toxicites cardiaques :.....	73
D. Toxicites oesophagienne :.....	75
E. Cancers secondaires :.....	75
17. Comparaison de la th avec les autres techniques avec modulation d'intensite :	77
CONCLUSION.....	79
RESUME	81
REFERENCES	83

INTRODUCTION

La radiothérapie est placée en tant que pilier incontournable, offrant des avancées significatives dans la lutte contre le cancer. Malgré les avancées majeures, les limites de la radiothérapie conventionnelle restent palpables. La nécessité de maximiser l'efficacité anti-tumorale tout en minimisant les effets indésirables sur les tissus sains environnants demeure un défi crucial.

La tomothérapie hélicoïdale se distingue des autres techniques de radiothérapie par sa capacité à fournir une dose de rayonnement précisément modulée et conformée au volume cible tout en minimisant l'exposition des tissus sains environnants. Ce niveau de précision est particulièrement crucial dans le traitement du cancer du sein, où les organes à risque, comme le cœur et les poumons, sont situés à proximité du volume cible. La technologie de la tomothérapie, qui est une technique de radiothérapie avancée combinant des éléments de la radiothérapie conformationnelle et de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) permet d'adapter le traitement aux variations anatomiques quotidiennes du patient, assurant ainsi une meilleure efficacité thérapeutique et une réduction des effets secondaires. Cette revue de la littérature vise à explorer l'application de la tomothérapie hélicoïdale dans le traitement du cancer du sein, en évaluant ses avantages par rapport aux méthodes conventionnelles et en considérant les résultats dosimétriques ainsi que les implications cliniques. On évaluera ainsi les preuves disponibles concernant son efficacité, sa tolérance, et son rôle dans le cadre thérapeutique actuel comparée aux autres techniques d'irradiation conventionnelle.

MATERIELS ET METHODES

Pour cette revue de la littérature, une recherche exhaustive a été menée dans plusieurs bases de données académiques telles que PubMed, Web of Science, Google Scholar et EMC. Les termes de recherche utilisés comprenaient des variantes telles que "Tomothérapie", "Tomothérapie hélicoïdale ", "Tomothérapie dans le cancer du sein", "Traitement par tomothérapie dans le cancer du sein", et "Tomotherapy for breast cancer". Les critères de sélection ont été appliqués pour identifier les études pertinentes publiées dans des revues à comité de lecture, des actes de conférences et des articles de synthèse. Les articles sélectionnés ont été analysés en profondeur pour extraire les informations pertinentes sur les technologies, les méthodes expérimentales, les résultats et les conclusions. Les tendances émergentes et les défis techniques ont également été examinés pour mettre en évidence les directions futures de la recherche dans ce domaine. Toutefois, l'interprétation de ces résultats nécessite une attention particulière, car les protocoles de traitement, les critères de sélection des patientes et les méthodes de dosimétrie varient d'une étude à l'autre.

DISCUSSION

1. Rappel de la Place de la radiothérapie adjuvante dans le cancer du sein :

A. Données de la radiothérapie adjuvante dans le sein en totalité après chirurgie conservatrice

Dans les cancers du sein, l'adjonction de la radiothérapie adjuvante à la chirurgie conservatrice a permis d'éviter la mutilation mammaire, par mastectomie totale, de millions de femmes dans le monde (1). Depuis la fin des années 1980, les nombreux essais de phase III évaluant la radiothérapie après chirurgie conservatrice ont démontré le bénéfice de la radiothérapie en termes de taux de contrôle local par rapport à la chirurgie conservatrice seule. Ces essais réalisés entre 1976 et 1991 ont, malgré des différences notables en termes de qualité de la chirurgie, de traitements systémiques, de doses délivrées et de techniques différentes, démontré une réduction significative du risque de rechute locale ou locorégionale grâce à la radiothérapie (1-2). Dans les bras avec radiothérapie, les taux se situent globalement entre 3 et 13 % contre 14 à 39 % dans les bras chirurgie conservatrice seule entre 5 et 20 ans (Tableau 1). Il a fallu attendre la publication de la méta-analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) en 2005, avec des effectifs plus importants, pour observer que le bénéfice en termes de taux de contrôle local à 5-10 ans se traduisait bien en un bénéfice de taux de survie globale à 15 ans avec « pour quatre rechutes locales évitées une vie sauvée » (3).

Une étude de l'European Organisation for research and treatment of cancer (EORTC) s'est intéressée à la réalisation d'un complément de dose sur le lit de tumorectomie (boost) après chirurgie conservatrice (berge saine),

curage axillaire et irradiation mammaire (50Gy). Plus de 5000 patientes atteintes de tumeur T1-2, N0-1, M0 ont été randomisées soit dans le groupe radiothérapie mammaire seule soit radiothérapie mammaire + boost (16Gy). Seulement 2% des patientes étaient âgées de plus de 70 ans. Avec un suivi médian de 10,8 ans, cette étude a permis de confirmer que l'ajout du boost à l'irradiation totale du sein permet de diminuer le risque de récurrence locale (6,2% contre 10,2% $p < 0,0001$).

Ce bénéfice est maintenu quel que soit l'âge de la patiente mais il est plus important chez les patientes jeunes (< 40 ans) dont le risque de récurrence est plus élevé (4).

Cependant l'augmentation de la dose délivrée majore le risque de complication cutanée et esthétique telle que la fibrose, à 10 ans il y avait 4,4% de fibrose dans le groupe « boost » contre 1,6% dans le groupe « pas de boost » ($p < 0.001$).

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Tableau 1 : Résultats des essais randomisés comparant la chirurgie conservatrice avec la même chirurgie suivie d'une radiothérapie du sein en totalité dans les cancers de stade I et II.

Groups/trials	Année de publication Année d'inclusions	N	N bras R	Traitements	Dose de RT	Traitements systémiques	RL	SG
Essai américain NSABP B-06 (1)	1995	185 1	3	T vs T + RT vs MT	50 Gy pas de boost	Oui : CT pour les N+	RT > 14 vs 39 %	NS 20 ans
Essai italien de Milan 3 (5)	1976-1984 1995	579	2	Q vs Q + RT	50Gy + boost 10 Gy	Oui : CT	RT > 6 vs 23 %	$p > 0,05$ Si N+ 19 vs 34 %
Essai canadien de l'Ontario (6)	1987-1989 1996	837	2	T vs T + RT	40 Gy en 16 f + boost 12,5 Gy	Non	RT > 11 vs 35 %	NS 8 ans
Saint George (7)	1984-1989 1996	418	2	LT, CA + CT vs	ND	Oui : CT + TAM	RT > 13 vs 35 %	NS

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

				LT, CA+ CT +RT				5 ans
	1981-1990							
Essai du groupe	1996	585	2	T, CA/PGS vs T, CA/PGS	50Gy ± boost	Oui : CT et TAM	RT > 6 vs 24 %	NS
écossais (8)				+RT	45 Gy dans l'aisselle si pas de CA			6 ans
	1985-1991							
Essai russe	1998	360	2	Q vs Q + RT	ND	Oui : CT	RT > 4 vs 17 %	NS
Saint- Pétersbourg (9)								5 ans
	1985-1986							
Essai suédois	1999	381	2	S, CA vs S, CA + RT	54 Gy pas de boost	Non	RT > 8,5 vs 24,5 %	NS 10 ans
d'Upsala (10)								
	1981-1988							
Essai américain	2002	100	3	T, CA vs T, CA + RT vs T, CA + TAM vs T, CA + RT +TAM	50 Gy	Oui : TAM selon le bras de R	RT > 2,8 vs 9,3 % vs 16,5 % TAM	NS 8 ans
NSABP B-21 (11)		9			Boost : ND			
	1989-1998							

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Essai suédois du SweBCG (12)	2003	118 7	2	S, CA vs S, CA + RT	48-54 Gy sans boost	Oui : CT	RT > 4 vs 14 %	NS 5 ans
	1991-1997							
Essai allemand du GBSG (2)	2010	347	4	T, CA ± RT	50Gy + boost 10-12 Gy	Oui : TAM selon le bras de R	RT > 10 vs 34 % CC RT > 5 vs 7 % TAM	NS 10 ans
	1991-1998			T, CA ± TAM				

S : « segmentectomie » ; CA : curage axillaire ; RT : radiothérapie ; T : tumorectomie ; MT : mastectomie totale ; Q : quadrantectomie ; LT : large tumorectomie ; CT : chimiothérapie ; PGS : procédure du ganglion sentinelle ; TAM : tamoxifène ; ND : non déterminé ; RL : rechute locale ; SG : survie globale ; random : randomisation ; RT > : la RT plus chirurgie est > à la chirurgie seule.

B. Données de la radiothérapie adjuvante après mastectomie totale

La place de la radiothérapie après mastectomie totale a fortement évolué lors des dernières décennies. Parmi les premiers essais de phase III danois (82b et 82c) (13,14) et celui du British Columbia (15), seuls les 2 essais danois ont démontré un bénéfice en termes de contrôle locorégional et de survie globale. Dans la méta-analyse d'Oxford publiée en 2014 sur 8135 patientes à partir de 22 essais entre 1964 et 1986, le bénéfice de l'irradiation n'a été retrouvé qu'en cas d'atteinte ganglionnaire (16). De plus, le bénéfice relatif en survie globale était similaire en cas d'atteinte ganglionnaire limitée (13,15) qu'en cas d'atteinte plus marquée (plus de quatre ganglions). Les gains absolus en termes de taux de récurrence locorégionale à 10 ans et de survie globale à 20 ans étaient de 16,5 % et de 7,9 % avec l'irradiation (16). Par ailleurs, l'étude de phase III de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22922, qui avait analysé l'apport de l'irradiation ganglionnaire régionale, avait inclus 24 % de radiothérapies après mastectomie totale. Cet essai a montré un bénéfice en survie sans métastase et en survie spécifique aussi bien dans le groupe des patientes atteintes de cancer de stade pN0 que de pN1 qui représentaient respectivement 44 % et 43 % des cas (17).

Les indications pratiques de radiothérapie après mastectomie totale doivent tenir compte des facteurs pronostiques de rechute. Les résultats de la méta-analyse de l'EBCTG de 2005 avaient déjà montré que la radiothérapie après mastectomie totale chez des patientes atteintes de cancer de stade pN0 diminue significativement le taux de risque de rechute locorégionale à 10 ans pour les tumeurs ≥ 5 cm de diamètre et/ou classées T4, associée à une diminution du taux de mortalité spécifique (3). Des études rétrospectives ont

rapporté un certain nombre de facteurs associés à un risque accru de récurrence locorégionale : la taille tumorale ≥ 2 cm, l'âge ≤ 50 ou le statut pré-ménopausique, des marges < 1 mm, la présence d'embolies vasculaires et le grade 3 (18). La radiothérapie après une mastectomie totale est proposée en cas de combinaison d'au moins de deux de ces facteurs car elle est associée à un risque de récurrence locorégionale. D'autres paramètres, tels que les statuts Her-2 positif ou triple-négatif, la multifocalité ou l'indice de prolifération (Ki67) élevé, ont également été cités (19).

C. Données de l'irradiation ganglionnaire adjuvante

Le drainage lymphatique du sein se fait par les aires axillaires, sus et sous claviculaires et par la chaîne mammaire interne (CMI). L'envahissement axillaire se fait en général selon les niveaux de Berg. Le niveau I, c'est à dire l'étage axillaire inférieur en dehors du muscle petit pectoral, est atteint en premier, puis les ganglions de l'étage moyen en arrière du muscle petit pectoral (niveau II) et enfin les ganglions de l'étage supérieur (niveau III ou aire sous-claviculaire). La CMI est plus fréquemment atteinte dans les cancers centraux et des quadrants internes avec une incidence d'environ 24% mais aussi en cas d'atteinte axillaire avec une incidence de 28% (20). L'envahissement de l'aire sus claviculaire se fait lorsque les ganglions axillaires hauts ou mammaires internes sont eux-mêmes envahis. Il existe aussi une aire interpectorale située entre les muscles petits et grands pectoraux (21).

Plusieurs méta-analyses ont montré que l'irradiation de ces aires diminuait le risque de récurrence ganglionnaire (16,22,3). Mais l'irradiation des aires ganglionnaires et notamment de la CMI a été longtemps débattue car elle

augmente la dose reçue par les tissus sains, notamment le cœur, et majore ainsi potentiellement le risque de toxicité cardiaque.

L'étude MA 20, prospective, randomisée a évalué l'impact d'une irradiation ganglionnaire après traitement conservateur pour un cancer du sein infiltrant (24). Mille huit cent trente-deux patientes atteintes de tumeur à haut risque ou avec atteinte ganglionnaire ont été randomisées entre irradiation ganglionnaire (sus-claviculaire, mammaire interne, axillaire supérieur) associée à l'irradiation mammaire et radiothérapie mammaire seule. Dix pourcents des patientes n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire (pN0), 85% avaient un à trois ganglions envahis et 5% des tumeurs étaient classées pN2 ou plus. Le suivi médian a été de 62 mois. L'irradiation ganglionnaire diminuait la survie sans progression (Hazard Ratio (HR)=0,76 ; p=0.01), le risque de récurrence locorégionale (HR=0,59 ; p=0,02) et de récurrence à distance (HR=0,76 ; p=0,002). Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale. L'irradiation ganglionnaire augmentait le risque de pneumopathie radiques de grade 2 ou plus (1,3% contre 0,2%, p = 0,01), et de lymphœdème (7,3% contre 4,1%, p = 0,004).

Poortmans et al ont étudié l'influence de l'irradiation des aires ganglionnaires (CMI et aires sus et sous claviculaires) (17). Quatre mille quatre patientes ont été randomisées entre irradiation mammaire seule et irradiation du sein associée aux aires ganglionnaires (CMI et aires sus et sous claviculaire). Avec un suivi médian de 10,9 ans, la radiothérapie des aires ganglionnaires augmente la survie globale (82,3% vs 80,7% (HR=0,87), la survie sans progression (72,1% vs 69,1% (HR=0,89) et la survie sans récurrence métastatique (78% vs 75% (HR=0,86). L'effet du traitement est indépendant du nombre de

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

ganglions envahis. Avec un recul de 3 ans, il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes en termes de toxicité cardiaque et cutanée. En revanche, la toxicité pulmonaire (fibrose pulmonaire, dyspnée, pneumonie, toux) a été plus fréquente dans le groupe irradiation ganglionnaire (4,3% contre 1,3 % ; $p < 0,0001$).

Ce débat sur l'irradiation régionale a été accentué, à l'ère du ganglion sentinelle (GS) (25), par les résultats de plusieurs études récentes explorant notamment l'évaluation de l'atteinte axillaire. Nous citerons les résultats : – des grands essais comparant le curage axillaire à la procédure du ganglion sentinelle montrant le faible taux de rechute axillaire après la procédure du ganglion sentinelle (26,27) ; des essais contemporains MA 20 qu'on a déjà cité et celui de l'EORTC (17) montrant un bénéfice en survie sans maladie et en survie sans métastase de la radiothérapie ganglionnaire y compris pour les localisations mammaires centrales et internes (25,28) ; de l'essai AMAROS montrant l'équivalence en termes de rechute entre le curage axillaire et la radiothérapie axillaire en cas d'envahissement démontré du ganglion sentinelle avec un avantage à l'irradiation pour le risque du lymphœdème (29).

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Dans la figure sous citée on a proposé les principales options d'irradiation ganglionnaire selon l'état d'envahissement du ganglion sentinelle avec ou sans reprise en curage les indications tenant compte des résultats du ganglion sentinelle, du siège tumoral dans le sein et des autres facteurs pronostiques.

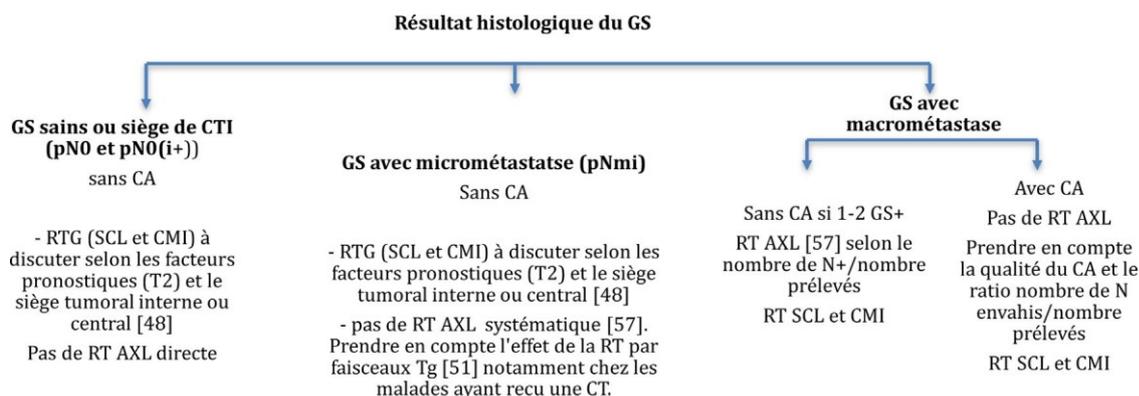


Figure 1 : Options thérapeutiques tenant compte des résultats des essais randomisés contemporains évaluant les pratiques de prise en charge de l'aisselle après procédure du ganglion sentinelle. (30)

Irradiation ganglionnaire de la chaîne mammaire interne :

L'incidence des métastases au niveau de la chaîne mammaire interne (CMI) augmente en cas d'envahissement axillaire ou pour des tumeurs de localisation interne et centrale. La crainte de la survenue d'une toxicité cardiaque radio-induite explique que son indication soit encore controversée (31).

Comme l'ont démontré les résultats de deux essais prospectifs de l'EORTC 22-922 et MA.20, il existe un bénéfice à l'irradiation des aires ganglionnaires incluant la chaîne mammaire interne (24,17)

Cependant, le bénéfice spécifique de l'irradiation de la chaîne mammaire interne n'a pas été étudié dans ces deux essais. Les résultats des études

rétrospectives réalisées pour étudier spécifiquement le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne sont divergents (32, 33)

L'étude de Fowble *et al.* ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes (irradiation de la chaîne mammaire interne (n=114) contre pas d'irradiation de la chaîne mammaire interne (n=1269)) en ce qui concerne la récurrence tumorale homolatérale, la récurrence ganglionnaire, la rechute à distance métastatique ou la probabilité de survie globale à 5 et 10 ans. L'étude ne retrouvait pas de différence en fonction de l'atteinte ganglionnaire axillaire ou de la localisation de la tumeur (32)

L'étude de Chang *et al.* retrouvait après analyse de 396 patientes traitées par mastectomie un bénéfice à l'irradiation de la chaîne mammaire interne (n=197) en termes de probabilité de survie sans progression à 10 ans (65 % contre 57 %, p=0,05). Il n'y avait pas de différence significative de taux de survie globale (72 % contre 66 % p=0,62) (33)

Deux essais prospectifs ont tenté de répondre à la question du bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne. L'essai français de Hennequin *et al.*, multicentrique, a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein et prises en charge par mastectomie et curage axillaire ayant montré un envahissement et/ou une tumeur de localisation médiale ou interne (28). Elles ont toutes reçu une radiothérapie de la paroi, de l'aire sus-claviculaire et, en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire, de la partie supérieure de l'aire axillaire. Selon le bras de randomisation, les patients recevaient (n=672) ou non (n=662) une irradiation de la chaîne mammaire interne. Cet essai était négatif sur son critère de jugement principal, la probabilité de survie globale à 10 ans, ne retrouvant pas de différence significative entre les deux

groupes. Néanmoins, cet essai souffre de plusieurs limites. En effet, il a été sous-dimensionné avec une sous-estimation dans l'hypothèse statistique du risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne. Par ailleurs, il n'y avait pas de contrôle qualité systématique de la radiothérapie dans cet essai avec un taux de déviation du protocole estimé à 8 %.

Le deuxième essai prospectif, est celui de Thorsen *et al.* (31). Il s'agissait d'une étude prospective de cohorte, non randomisée. Les patientes étaient séparées en deux groupes entre cancer du sein droit avec irradiation de la chaîne mammaire interne (n=1492) et cancer du sein gauche sans irradiation de la chaîne mammaire interne (n=1597). A 8 ans, la probabilité de survie globale était significativement plus élevée dans le groupe où la chaîne mammaire interne était irradiée (75,9 %) par rapport au groupe où elle ne l'était pas (72,2 %, $p=0,005$). Il existait également un gain concernant le taux cumulé de décès par cancer du sein (20,9 % contre 23,4 %, $p=0,03$). Sur le risque cumulé de métastases, la différence n'était pas significative (27,4 % contre 29,7 %, $p= 0,07$). Cet essai a bénéficié d'un contrôle qualité montrant que la couverture de la chaîne mammaire interne était satisfaisante même en cas de radiothérapie bidimensionnelle (34).

L'essai danois DBCG IMN2 publié en Février 2025 représente la plus grande étude évaluant l'effet de l'irradiation de la chaîne mammaire interne chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque et traitées par RC3D et par les nouvelles thérapies systémiques : un total de 4541 patients ont été inclus. Les caractéristiques des patients étaient réparties de manière égale entre les patients ayant un cancer du sein gauche et droit. Le suivi médian était de 13,7 ans pour la survie à long terme. Les taux de survie à 15

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

ans étaient de 65,0 % chez les patients avec irradiation de la CMI et de 60,8 % sans irradiation mammaire interne, ce qui a conduit à un HR ajusté de 0,85 (IC 95 %; $p = 0,0016$) pour la SG. Les HR correspondants étaient de 0,84 (IC à 95 % ; $p = 0,0077$) pour la mortalité due au cancer du sein et de 0,87 (IC à 95 %, $p = 0,026$) pour les métastases à distance. Aucun sous-groupe n'a été identifié pour l'omission de l'irradiation de la CMI. L'incidence cumulée sur 15 ans de décès par cardiopathie ischémique ou valvulaire était de 0,2 % chez les patients ayant un cancer du sein droit et de 0,7 % pour le sein gauche. Avec comme conclusion que l'irradiation mammaire interne a réduit le nombre de métastases à distance et la mortalité due au cancer du sein et a amélioré la SG chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire, malgré l'utilisation de nouvelles thérapies systémiques et d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (35).

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Tableau 2. Irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques pour le cancer du sein : synthèse des quatre essais prospectifs d'irradiation prophylactique ganglionnaire (d'après Cong et al.(36))

	Essai EORTC 22-922, Poortmans <i>et al.</i> , 2015 (17)	Essai MA.20, Whelan <i>et al.</i> , 2015 (24)	Hennequin <i>et al.</i> , 2013 (28)	Thorsen <i>et al.</i> , 2016 (31)
<i>Type de l'étude</i>	Randomisée	Randomisée	Randomisée	Prospective de cohorte
<i>Période d'inclusion</i>	1996 - 2004	2000 - 2007	1991 - 1997	2003 - 2007
<i>Critères d'inclusion</i>	Tumeur externe avec atteinte ganglionnaire Ou tumeur médiale ou centrale	Atteinte ganglionnaire au curage axillaire Ou N0 avec facteurs de risque ¹	Atteinte ganglionnaire au curage axillaire Ou tumeur médiale ou interne	Atteinte ganglionnaire au curage axillaire. Sein droit avec irradiation de la chaîne mammaire interne Sein gauche sans irradiation de la chaîne mammaire interne
<i>Nombre de patientes</i>	4004	1832	1334	3089
<i>Age moyen</i>	54 ans [19 - 75 ans]	54 [29 - 84 ans]	57 ans	56 [22 - 70 ans]
<i>Type de chirurgie</i>	Tumorectomie (76,1 %) Mastectomie (23,9 %)	Tumorectomie (100 %)	Mastectomie (100 %)	Tumorectomie (35 %) Mastectomie (65 %)
<i>Taille tumorale</i>				

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

< 2cm	60,1 %	50,1 % – 54,7 %	32 % – 34 %	41 % – 42 %
Entre 2 et 5 cm	35,7 %	44,7 % – 48,4 %	52 %–53 %	27 %– 28 %
> 5cm	3,5 %	6 % – 13 %	8 % – 9%	6 % – 7 %
<i>Statut ganglionnaire axillaire</i>				
N0	44,4 %	9,7 %	24,8 %	0 %
N 1–3+	43,1 %	85 %	44,1 %	58,9 %
N ≥ 4N+	12,5 %	5,3 %	31,1 %	41 ,1 %
<i>Traitement systémique adjuvant</i>	Chimiothérapie (25 %) Hormonothérapie (30 %)	Chimiothérapie (91 %) Hormonothérapie (76 %)	Chimiothérapie (61 %) Hormonothérapie (52 %)	Chimiothérapie (19 %) Les deux (47 %)
<i>Volumes cibles</i>				
Groupe témoin	Sein/paroi	Sein	Paroi + aire sus-claviculaire + partie supérieure de l'aire axillaire (si ganglions atteints)	Sein/paroi + aires sus-et sous claviculaire si sein gauche (aire I si plus de 6 ganglions atteints)
Groupe expérimental	Sein/paroi + aires sus claviculaire + chaîne mammaire interne	Sein + chaîne mammaire interne + aire III + aire IV Aire I et II si plus de 3 ganglions atteints ou moins de 10 ganglions retirés au curage	Paroi + aire sus claviculaire + partie supérieure de l'aire axillaire (si ganglions atteints) + chaîne mammaire interne	Sein/paroi + aires sus et sous claviculaire + chaîne mammaire interne si sein droit (aire I si plus de 6 ganglions atteints)

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

<i>Dose et fractionnement</i>				
Sein/paroi	50 Gy en 25 fractions	50 Gy en 25 fractions +/- surimpression 10 à 16 Gy en 5 à 10 fractions	Selon le centre	48 Gy en 24 fractions
Aires ganglionnaires	50 Gy en 25 fractions	45-50 Gy en 25 fractions	Selon le centre	48 Gy en 24 fractions
<i>Suivi moyen</i>	10,9 ans	9,5 ans	11,3 ans	8,9 ans
<i>Gain en survie globale</i>	1,6 % (p=0,06) à 10 ans	1 % (p=0,38) à 10 ans	3,3 % (p=0,8) à 10 ans	3,7 % (p=0,005) à 8 ans
<i>Gain en survie sans progression</i>	3 % (p=0,04) à 10 ans	5 % (p=0,01) à 10 ans	3,3 % (p=0,35) à 10 ans	NA
<i>Gain sur les autres critères de jugement</i>	Survie sans métastase à 10 ans : 3 % (p=0,02) Taux de rechute locorégionale ou à distance à 10 ans : 3,5 % (p=0,02) à 10 ans Décès par cancer du sein à 10 ans : 1,9 % (p=0,02)	Survie sans métastase à 10 ans : 3,9 % (p=0,03) Survie sans rechute locorégionale à 10 ans: 3 % (p=0,009) Décès par cancer du sein à 10 ans : 2,0 % (p=0,11)	NA	Décès par cancer du sein à 8 ans : 2,5 % (p=0,03) Taux de rechute à distance à 8 ans : 2,3 % (p=0,07)

¹ Tumeurs T3, tumeurs T2 et moins de dix ganglions retirés au curage axillaire, grade III, pas d'expression des récepteurs hormonaux, présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques.

D. Effets secondaires potentiels de l'irradiation des aires ganglionnaires

Les effets secondaires décrits dans la littérature sont le plus souvent en rapport avec une radiothérapie normofractionnée, la plupart du temps tridimensionnelle conformationnelle, parfois bidimensionnelle selon les études. Elles ont été décrites principalement pour des doses entre 46 et 50 Gy avec des fractions de 1,8 à 2 Gy. On distingue, ici comme ailleurs en radiothérapie, les effets secondaires aigus qui sont le plus souvent réversibles et la toxicité tardive qui l'est nettement moins. Ces effets secondaires peuvent concerner principalement la peau, le réseau lymphatique (lymphœdème), le plexus brachial, les poumons, la thyroïde, le cœur et le péricarde. Le tableau résume les principaux effets secondaires rapportés dans la littérature et de leur incidence lors de l'irradiation des aires ganglionnaires.

Tableau : Irradiation prophylactiques des aires ganglionnaires : Effets indésirables rapportés et leur incidence :

Toxicité	Irradiation du sein/paroi seul(e)	Irradiation du sein/paroi et des aires ganglionnaires	Différence entre les deux groupes
<i>Cutanée</i>			
Radiodermite aiguë	40,1 % ¹	49,5 % ¹	+9,4 % (p<0,001) ¹
Atrophie/télangiectasies	4,9 % ¹	6,9 % ¹	+2 % (p=0,02) ¹
Fibrose	2,0 % ¹	4,1 % ¹	+ 2,1 % (p=0,01) ¹
Tous types et grades	12,7 % ²	13,6 % ²	+0,9 % (p=0,37) ²
<i>Lymphœdème</i>			
	4,1 % après ganglion sentinelle ³	5,7 % après ganglion sentinelle	+1,6 % ³ OR : 1,58 ; IC 95 % [0,54-4,66]

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

		3	
	9,4 % après curage axillaire ³	18,2 % après curage axillaire ³	+8,8 % ³ OR : 2,74 ; IC 95 % [1,38-5,44]
	4,5 % ¹	8,4 % ¹	+3,9 % (p=0,001) ¹
	7,3 % ²	8,3 % ²	+1 % (non significatif) ²
<i>Plexite radique</i>	1,8 % ¹	2,5 % ¹	+0,7 % (p=0,42) ¹
<i>Pulmonaire</i>			
Pneumopathie radique aiguë	0,2 % ¹	1,2 % ¹	+1 % (p=0,01) ¹
Fibrose radique	Grade 2 : 2,3 % ⁴ 1,7 % ² 0,3 % ¹	Grade 2 : 5 % ⁴ 4,4 % ² 0,4 % ¹	+2,7 % ⁴ +2,7 % (p<0,01) ² +0,1 % (p=0,72) ¹
<i>Cardiaque</i>			
Fibrose cardiaque	0,6 % ²	1,2 % ²	+0,6 % (p=0,06) ²
Accidents ischémiques	3,4 % ⁵	3,2 % ⁵	-0,2 % (p=0,73) ⁵
Toutes causes	5,6 % ² 0,4 % ¹	6,5 % ² 0,9 % ¹	+0,9 % (p=0,25) ² +0,5 % (p=0,26) ¹
<i>Hypothyroïdie</i>			
à 2 ans	NA ⁶ 3 % ⁷	6 % ⁶ 10 % ⁷	NA (p=0,009) ⁶ +7 % (p=0,003) ⁷
à 3 ans	8 % ⁷	22 % ⁷	+14 % (p=0,003) ⁷
à 4 ans	27 % ⁷	40 % ⁷	+13 % (p=0,003) ⁷

OR : *odds ratio* ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

¹ Essai MA.20 (24).

² Essai EORTC 22-922 (17)

³ Méta-analyse de Shaitelman et al. (37)

⁴ Wen et al. (38)

⁵ Dess et al. (39)

⁶ Wolny-Rokicka et al. (40)

⁷ Kanyilmaz et al. (41).

2. Techniques de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle RC3D pour le traitement du cancer du sein :

La technique RC3D reste le standard dans le traitement du cancer du sein. Des faisceaux tangentiels avec une technique mono-isocentrique, plus ou moins « des champs dans le champ » pour limiter les zones de surdosage, et des filtres en coin sont utilisés pour obtenir une couverture homogène du volume cible prévisionnel, ainsi qu'une protection des organes à risques satisfaisante.

L'asservissement respiratoire (blocage inspiratoire) en cas d'irradiation du sein gauche pourrait permettre de diminuer la dose au cœur en particulier en cas d'irradiation ganglionnaire. Cette technique est conseillée si les contraintes de dose, en particulier cardiaques, ne sont pas respectées (42).

Les techniques d'irradiation mono-isocentrique permettent de s'affranchir du risque de recoupe lors de la multiplication des faisceaux d'irradiation dans un même traitement. En particulier, lorsque les aires ganglionnaires doivent être traitées, cette technique évite le risque de surdosage dans le médiastin antérieur en cas de recoupe entre les faisceaux tangentiels et ceux antérieurs mammaires internes (43).

La technique en décubitus dorsal la plus fréquemment utilisée consiste en deux faisceaux tangentiels : • patiente en décubitus dorsal, alignée sur le plan sagittal médian, sur un plan incliné de manière à horizontaliser le sternum, avec un support bras ; • les angles de bras sont choisis pour couvrir le volume cible prévisionnel en faisant en sorte que l'épaisseur de poumon

traitée n'excède pas 2 cm au centre du faisceau, mais elle ne doit pas être inférieure à 1 cm pour que l'isodose 95 % englobe correctement la paroi thoracique.

La technique en décubitus latéral peut être utilisée en cas de sein volumineux et ptosé (44).

Complément d'irradiation du volume tumoral : De nombreuses techniques sont envisageables : faisceaux tangentiels réduits, électrons, curiethérapie, etc. (45). Il est difficile de schématiser les indications respectives de ces différentes techniques, qui dépendent tout autant de l'habitude des équipes que de la taille et de la localisation tumorale dans le sein, ainsi que de la taille du sein. La technique du « boost intégré », réalisée avec modulation d'intensité n'a pour l'instant pas fait l'objet de suffisamment d'études pour être recommandée. La curiethérapie est de haut débit de dose ou de débit de dose pulsé. Le volume du boost étant défini sur la scanographie dosimétrique, on choisit le nombre d'aiguilles et de plans appropriés pour couvrir ce volume cible anatomoclinique. La dose de curiethérapie de débit pulsé est de 16 Gy et celle de haut débit de dose de 10 Gy en une ou deux séances.

Paroi thoracique : Elle est habituellement traitée par deux faisceaux tangentiels, de manière identique à la glande mammaire. Elle peut être également réalisée par des faisceaux d'électrons. La cicatrice de mastectomie doit être entièrement incluse dans les faisceaux. Si cette cicatrice débute très en interne, il est préférable de traiter la partie interne de la cicatrice par un faisceau spécifique d'électrons plutôt que d'élargir les tangentiels (augmentation du volume cardiaque et pulmonaire irradié) (46).

Irradiation axillaire et sous- et sus-claviculaire : Le niveau I de Berg est habituellement inclus dans les faisceaux tangentiels. Les niveaux II et III de Berg sont la plupart du temps traités par un faisceau spécifique, antérieur. La technique tridimensionnelle permet de montrer que le faisceau antérieur ne permet pas toujours de couvrir ces niveaux II et III et que l'adjonction d'un faisceau postérieur est nécessaire. Il faut s'assurer de l'absence de recoupe entre ces faisceaux ganglionnaires et les tangentiels lors de l'étape de simulation virtuelle. 6.5.

Irradiation de la chaîne mammaire interne : Plusieurs techniques existent : il importe de choisir celle qui protège le mieux les organes critiques en fonction de la morphologie de la patiente et de la situation de la chaîne mammaire interne.

Technique classique : 1- faisceau antérieur spécifique : Si cette technique est choisie, le volume cible doit être traité pour une part par photons et pour une autre par électrons. La dose au cœur définit la proportion de ces particules. Il importe de minimiser le plus possible les recoupes avec les faisceaux tangentiels interne et sus-claviculaire pour éviter des zones de fibrose cutanée. 2 - : inclusion dans les faisceaux tangentiels : Dans certains cas, il est possible d'inclure l'ensemble de la chaîne mammaire interne dans les faisceaux tangentiels tout en respectant les organes critiques (poumon, cœur). Cela est en particulier possible quand les vaisseaux mammaires internes sont situées à distance de la ligne médiane. 3. Technique d'un faisceau chaîne mammaire interne tangentiel Elle consiste à l'utilisation d'un faisceau antérieur asymétrique (pour réduire la pénombre), parallèle à

l'inclinaison du faisceau tangentiel interne. Elle est peu utilisée en France (47, 48).

Contrôle qualité : Avec la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, une imagerie portale de basse énergie (kV) hebdomadaire est nécessaire.

3. Évolution des techniques de radiothérapie dans le traitement du cancer du sein :

La première irradiation mammaire rapportée dans les années 1930 a été réalisée par une curiethérapie par radium. Les techniques d'irradiation ont considérablement évolué durant ces 4 dernières décennies. Au début de l'ère du traitement conservateur associé à la radiothérapie adjuvante, les faisceaux d'irradiation étaient planifiés à l'aide de techniques bidimensionnelles (2D), à partir de clichés radiographiques, sans capacité de définition précise des organes à risque, conduisant à l'inclusion dans le volume d'irradiation de volumes pulmonaire et cardiaque conséquents (49).

Aujourd'hui, l'irradiation mammaire standard est conformationnelle tridimensionnelle avec la technique dite « field-in-field » qui permet de limiter les zones de surdosage. La technique en décubitus latéral peut également être utilisée en cas de sein volumineux et ptosé (50). L'asservissement respiratoire (gating), plus particulièrement en cas d'irradiation du sein gauche, permet de diminuer la dose délivrée dans le cœur surtout en cas d'irradiation ganglionnaire associée. Cette technique est conseillée si les contraintes de dose, en particulier cardiaques, ne sont pas respectées (51,52,42).

La dernière décennie a vu l'émergence de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et planification inverse. Actuellement, elle peut être indiquée en cas de : -sein très volumineux, induisant des hétérogénéités au sein de la glande mammaire ($\geq 110\%$) ; pectus excavatum ; cancer du sein bilatéral ; couverture inadaptée du volume cible prévisionnel avec une technique tridimensionnelle ou contraintes de dose pour les organes à risque non respectées (sein complet particulièrement) ; paroi thoracique particulièrement fine après mastectomie [14]. Enfin, la protonthérapie dans le cadre d'irradiation mammaire (et ganglionnaire) se développe, dans le but d'améliorer l'épargne cardiaque et pulmonaire, par rapport à la photonthérapie (49,53).

4. Historique de la tomotherapie :

L'idée et le concept de la tomotherapie ont été introduits en 1993 par Rock Mackie qui s'est d'abord concentré sur le développement d'algorithmes de calcul de dose pour les systèmes de planification en radiothérapie. Avec son équipe, Mackie a proposé la tomotherapie dans le but de générer des faisceaux de fluence hétérogène, comme décrit par Brahme. Il a fallu une décennie entre l'élaboration théorique et le traitement du premier patient.

Depuis, trois modèles de machines ont été commercialisés : la Tomotherapie Hi-ART (2003), la HD (2010) et la RadiXact (2017). Bien que le principe de fonctionnement, c'est-à-dire la délivrance de la dose, soit resté le même depuis le premier prototype, chaque modèle a introduit des évolutions technologiques distinctes.

5. Description d'un accélérateur de tomotherapie helicoidale :

L'aspect général de la tomotherapie est unique en radiothérapie, et s'apparente au premier abord à un scanner. Les principaux composants de la machine sont donnés sur la [Figure 2](#). Un accélérateur linéaire monté sur un anneau tournant délivre un faisceau dont l'énergie maximale est environ égale à 5,7 et 3,5 MeV respectivement en mode traitement et imagerie ([Figure 3](#)). Ce faisceau est mis en forme par un collimateur primaire, puis collimaté par une mâchoire qui définit la taille du faisceau dans le sens tête-pieds du patient (voir [Figure 4](#)). Le faisceau traverse ensuite un collimateur multilame binaire unique en radiothérapie, dont les 64 lames ne prennent que deux positions : ouvertes ou fermées (voir [Figure 5](#)).

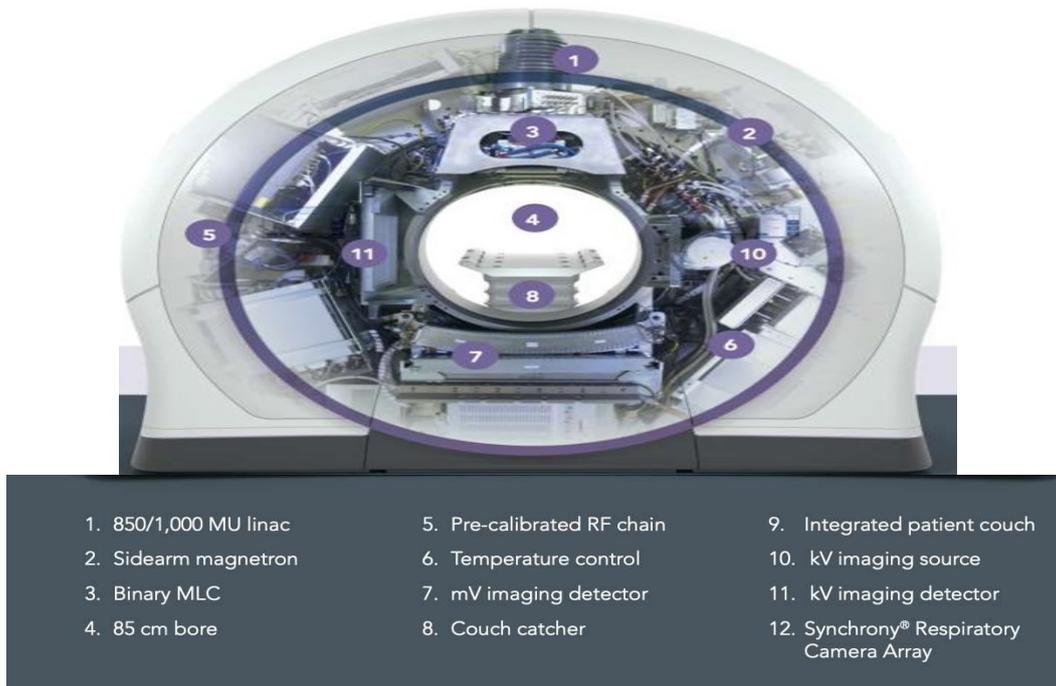


Figure 2. Principaux composants d'une machine de tomotherapie

A. Caractéristiques mécaniques :

- La structure en anneau (cf. scanner) permet de conserver une stabilité de l'isocentre (0.4mm versus 1mm pour un LINAC conventionnel)
- DSA 85cm
- Précision de la rotation 0.5°
- 1-10 rotations par minute : 60 à 12 secondes par rotation
- Pas de traitements non-coplanaires mais la modulation d'intensité compense ce point
- Mouvement de la table motorisé en trois directions

B. Caractéristiques du faisceau :

- 6MV dégradé en 3.5 Mv pour l'imagerie
- Absence de cône égalisateur : Débit élevé 10Gy/min à l'isocentre – Spectre en énergie plus constant : dépendance spectrale en dehors de l'axe minimisée – meilleure adéquation avec la convolution / superposition – Moins de contamination en diffusé, moins de contribution extra focale
- Dmax : 1.5cm
- Beam stopper : bouclier de bouclier de 10cm en tungstène pour la radioprotection

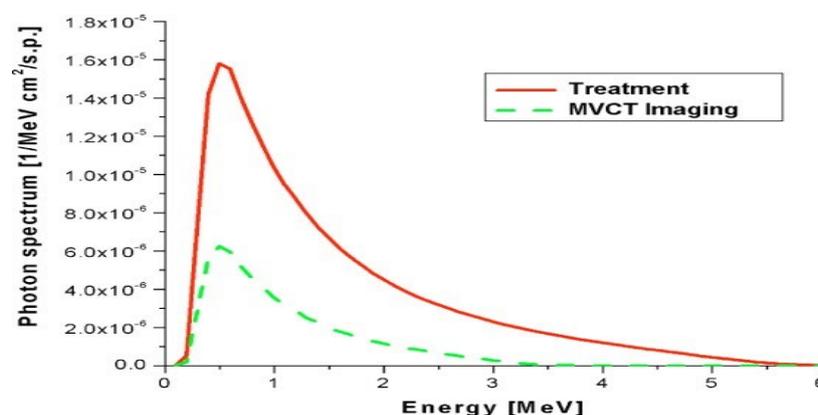


Figure 3. Spectres énergétiques du faisceau de la tomothérapie en mode traitement et imagerie. L'énergie maximale est environ égale à 6Mv et 3,5 MeV respectivement en modes traitement et imagerie, correspondant à des énergies moyennes de 1,5 et 1 MeV (54).

C. Caractéristiques physiques :

- Les chambres moniteurs associées au dose control system sont utilisées pour monitorer l'intensité du faisceau et gérer les arrêts en cas d'écart importants
- Le débit est constant
- Pas de champ lumineux
- 2 systèmes de lasers : Fixes à 70cm de l'isocentre (vert) et Mobiles (rouges)

D. Définition du « champ » de traitement TP : mâchoires dynamiques

(tomoEdge) :

- Dans le sens tête-pieds, la taille de champ est définie par les mâchoires.
- 2 mâchoires indépendantes pour obtenir des champs de 1 à 5 cm (1;2.5;5) dynamiques (TomoEdge)
- Vitesse max 25mm/s
- 15 cm (95% de tungstène)
- Fuite provenant de la tête 0.01%
- Pas moins de 1cm car manque d'équilibre électronique latéral, source partiellement cachée, chute du débit
- Le mouvement des mâchoires est calculé avant l'optimisation de l'ouverture-fermeture des lames
- Le mouvement des mâchoires dépend de la taille sélectionnée, de la longueur de la cible, de la présence de cibles distinctes, de l'espacement en cranio caudal entre les cibles

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

- Au début et à la fin des cibles, les mâchoires atteignent graduellement la taille minimale de 1 cm
- Bénéfice pour les traitements longs (cible longue, SBRT) pour lesquels la vitesse est prépondérante
- Gain au niveau des gradients tête pied
- Réduction temps et de la dose intégrale

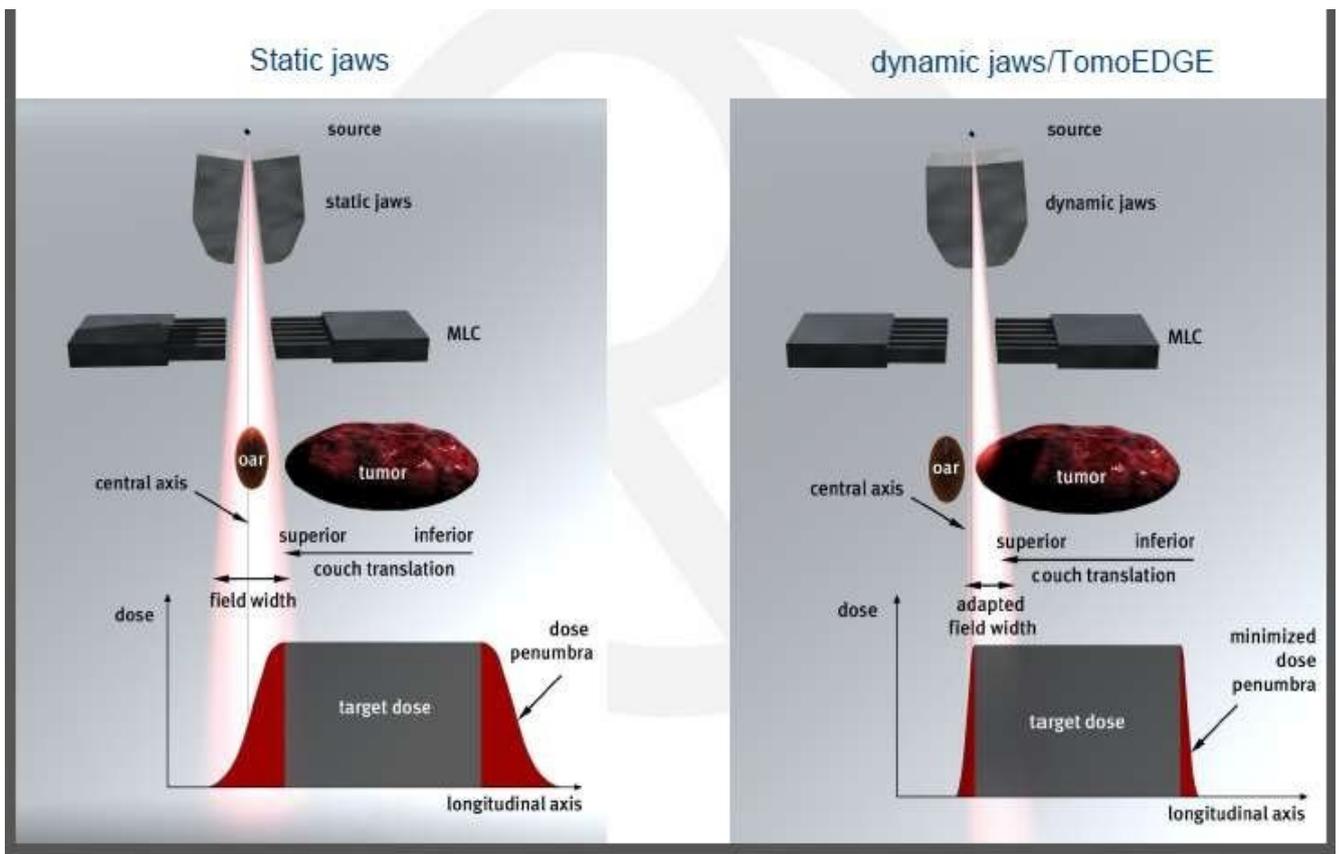


Figure 4 : Différence entre mâchoires statiques et mâchoires dynamiques

E. Définition du « champ » de traitement TP : mâchoires dynamiques (tomoEdge) :

- 64 lames binaires
- 10 cm d'épaisseur (95% tungstène)
- Interdigitisées
- Système pneumatique (temps ouverture-fermeture 20ms)
- Transmission interlames 0.5% dans le champ, 0.25% dehors

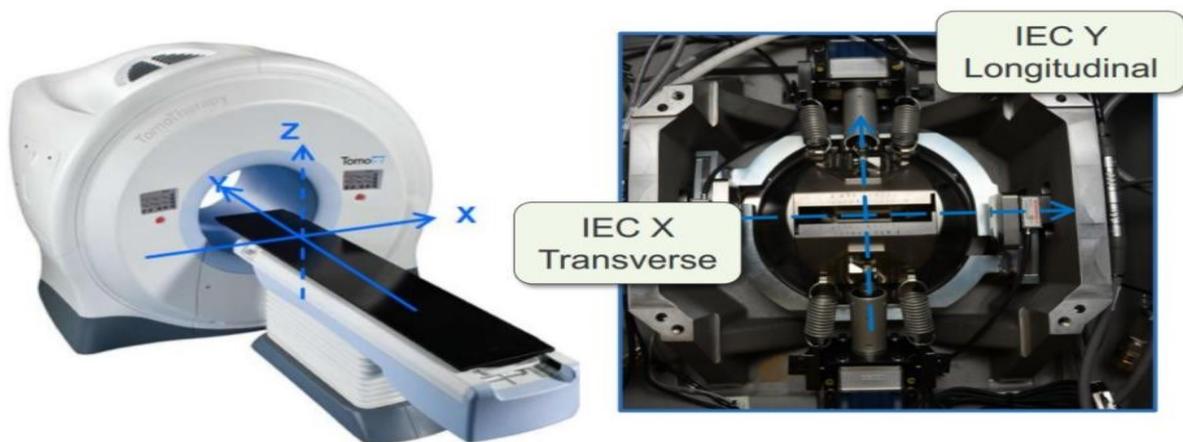


Figure 5. Détails de la mâchoire de collimation de la tomothérapie.

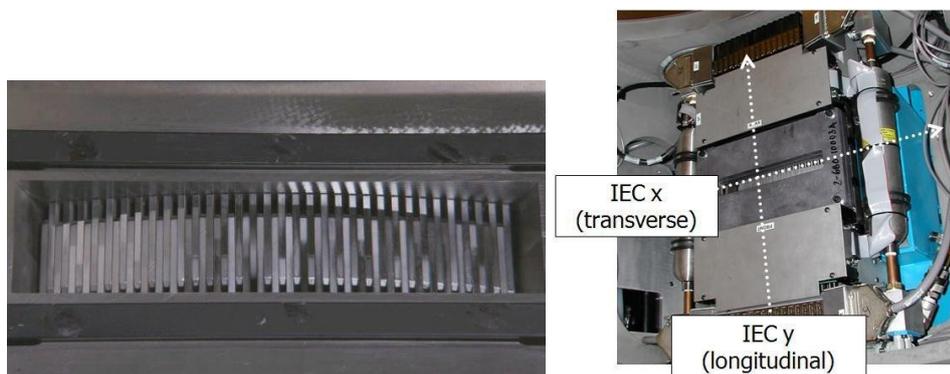


Figure 6. Détails du collimateur multilame binaire de la tomothérapie, composé de deux bancs opposés de 32 lames chacun. Les lames sont faites à 95% de tungstène et font 10 cm d'épaisseur

F. Caractéristiques de la table :

- Table en carbone
- Permet une indexation (medical intelligence indexing system)
- Translation dans trois directions (séparément, pas d'effet cobra)
- Précision en translation submillimétrique
- Pas de rotation
- Le roll est compensé par le décalage de la position de démarrage de l'accélérateur
- Couch-catcher pour éviter la flèche de table (2mm max)
- Poids maximum 200kg

G. Décomposition de la rotation :

- 51 projections (chaque projection couvre un arc de 7.06°), 64 beamlets par projection
- Chaque projection à sa propre séquence d'ouverture-fermeture (sinogramme)
- Modulation temporelle de l'intensité par le MLC
- Pitch = distance parcourue par la table lors d'une rotation complète rapportée à la largeur de la fenêtre d'irradiation

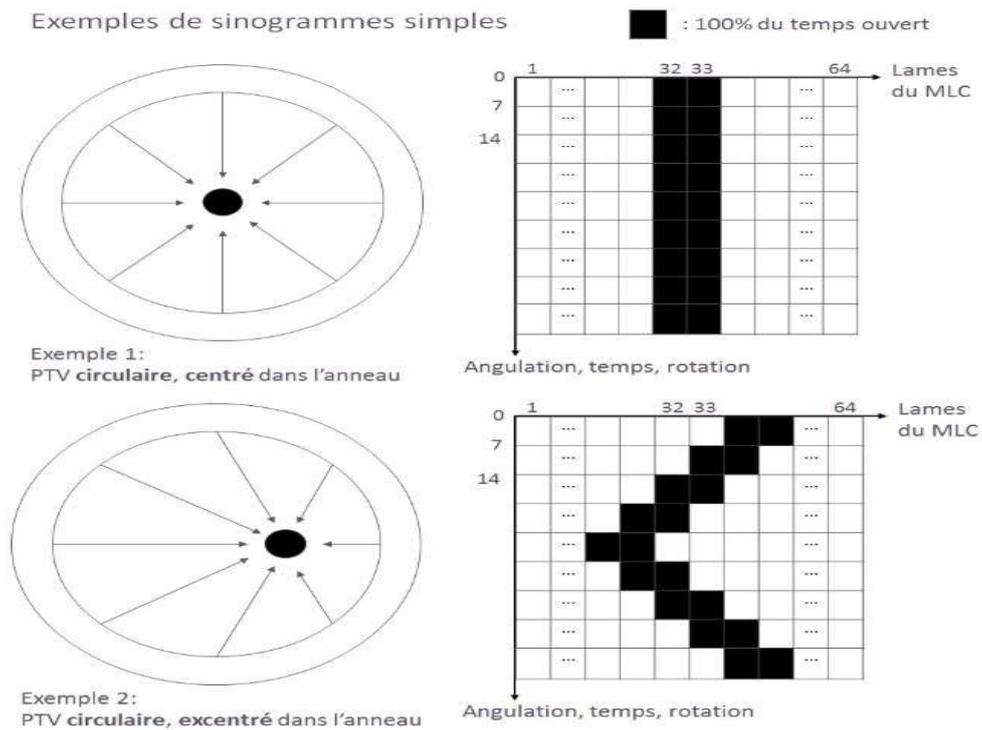


Figure 9. Deux exemples de sinogrammes simples.

Figure 7 : Deux exemples de sinogrammes simples

6. Principes de fonctionnement :

Le patient est placé sur la table de traitement, qui se déplace continuellement à travers l'anneau pendant l'irradiation. L'accélérateur effectue une rotation tout en émettant le faisceau, l'irradiation étant réalisée de manière hélicoïdale (Figure 7). Le débit de dose est constant (environ 9 Gy/min à l'isocentre pour les modèles Hi-ART et HD, jusqu'à 10 Gy/min pour le modèle Radixact). La vitesse de déplacement de la table et de rotation de l'accélérateur sont fixées par le système de planification de traitement et restent constantes pour un traitement donné. Seule la position des lames varie durant l'irradiation : une rotation de l'accélérateur est divisée en 51 projections, le système de planification assignant à chaque lame du collimateur multilame un pourcentage de temps d'ouverture par projection.

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Cette modulation de l'ouverture et de la fermeture des lames permet de réaliser la fluence prévue lors de la planification.

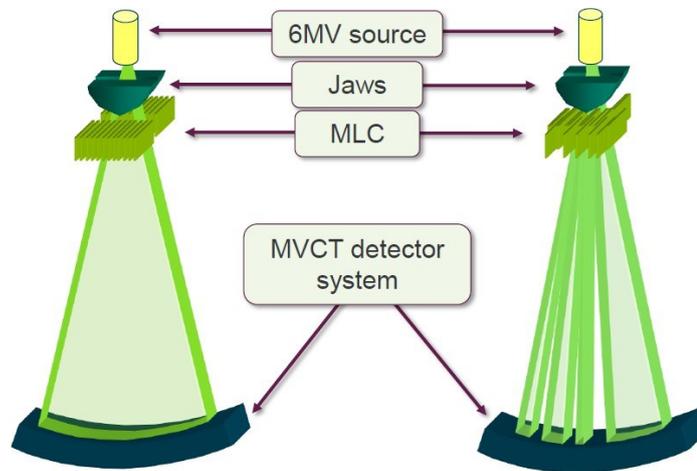


Figure 8. Représentation schématique de la modulation de la fluence du faisceau avec les lames du MLC. A gauche : toutes les lames sont ouvertes. A droite : plusieurs lames sont fermées.

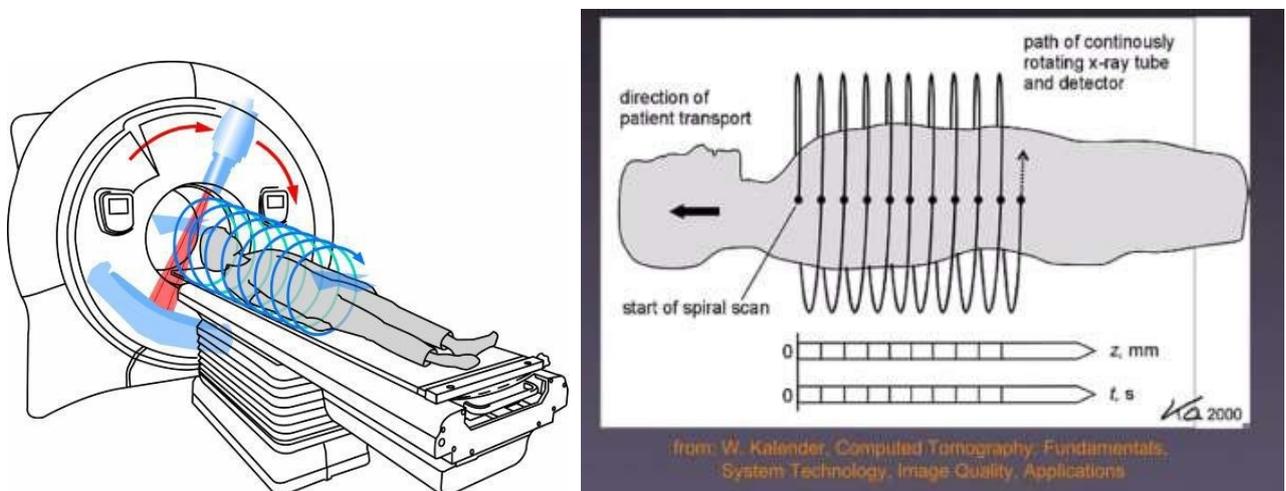


Figure 9. Irradiation hélicoïdale du patient.

La Tomothérapie hélicoïdale (TH) est ainsi un dispositif innovant qui combine, grâce à un accélérateur linéaire intégré dans un anneau tournant autour du patient, une imagerie scannographique embarquée quotidienne

(IGRT) et une irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). Le système d'imagerie en coupe est employé pour vérifier en trois dimensions la mise en place et le positionnement du patient. Les algorithmes de recalage automatique sur le scanner de planification permettent d'ajuster trois rotations et trois translations. Le scanner mégavoltage quotidien peut également servir pour la planification, notamment en cas de réduction tumorale ou de perte de poids.



Figure 10 : Le système TomoTherapy HiArt.

7. Avantages et inconvénients de la tomothérapie par rapport à l'accélérateur standard :

▲ Avantages :

- Temps de commissioning court
- Stabilité de l'isocentre par la structure en anneau
- Nombre d'angulation élevé permet d'augmenter l'homogénéité dans le volume cible

- Pas de sélection, optimisation des angles de bras
- Pas de panne de moteur de lames
- Pas d'erreur ni incertitude sur le positionnement ou la vitesse des lames
- Mouvement rapide d'ouverture fermeture (20ms)
- Potentiel de modulation
- Longueur traitée 135cm vs. 40cm max sans jonction
- Diamètre imagerie 50cm
- Contrôle qualité optimisé
- Choix imagerie 3D MV ou kV
- TPS orienté adaptative et retraitement
- Tracking
- ▲ Inconvénients :
 - Accélérateur classique : plus de flexibilité (électrons pour simplicité)
 - Vmat non coplanaire (encephale?)
 - Rotation complète systématique (arc partiel avec VMAT)
 - Meilleur contraste tissus mous (kV)
 - Nombre d'unités moniteur délivrées

8. RCMI et Arcthérapie dans le cancer du sein :

A. Avantages dosimétriques :

Dans une étude dosimétrique, Ruda et al. ont comparé après mastectomie une RCMI et une radiothérapie classique chez 20 patientes traitées à la dose de 50Gy en 25 fractions (55). La RCMI a permis de diminuer la dose moyenne reçue par le poumon homolatéral et par le cœur ainsi que le

V35 cardiaque tout en améliorant la couverture et l'index de conformité au niveau du PTV.

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

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

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

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

supprimer ces zones de jonctions et donc d'améliorer la couverture des volumes cibles.

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

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

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

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

La RCMI nécessite une précision plus importante en termes d'immobilisation et de techniques de contrôle du positionnement du patient

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

B. RCMI dans le cancer du sein : réduction des effets secondaires radio-induits

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

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

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

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

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

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

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

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

Cette étude a confirmé l'amélioration de la distribution de dose grâce à la RCMI ce qui s'est traduit cliniquement par une diminution significative de la

toxicité cutanée aiguë notamment de grade 3. La petite taille des bonnets était associée à une diminution de ce risque de radio-épithélite de grade 3. En 2016, une mise à jour de cette étude a été publiée. Parmi les 241 patientes analysées, il n'y a pas eu de différence significative en termes de complication tardive (71).

C. RCMI rotationnelle par arcthérapie :

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

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

L'homogénéité de la dose et la conformation des volumes cibles ont été améliorés par les techniques de RCMI. Le V30 cardiaque et le V20 du poumon homolatéral ont été significativement diminués avec les techniques RCMI par rapport à la technique classique. La dose moyenne cardiaque est

significativement supérieure en RCMlc. Le sein controlatéral reçoit une dose moyenne plus faible en VMAT qu'avec les autres techniques. Le volume de tissu sain recevant au moins 5Gy était respectivement de 45,3%, 33,1% et 19,4% pour la RCMlc, le VMAT et la technique classique.

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

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

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

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

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

9. La tomotherapie helocoidale de la dosimetrie a la clinique

Les avantages de la TH ont été testés par des études dosimétriques avant d'être inclus dans le traitement du cancer du sein (76). Outre les avantages dosimétriques qu'elle offre, l'application de l'IMRT hélicoïdale a soulevé certaines incertitudes. La première d'entre elles est la différence de distribution de la dose qui peut se produire à la surface de la peau et dans les poumons en fonction du mouvement respiratoire et des fuites de dose qui peuvent se produire dans le volume cible. Cet effet peut être évité grâce à la chute de dose due à la nature de l'irradiation tangentielle. Cependant, l'absence de système de surveillance de la respiration dans les applications IMRT hélicoïdales rapportées a remis cette question sur le tapis. Dans une étude critique sur ce sujet, le mouvement de la respiration a été simulé. Les doses de surface des plans réalisés avec différentes marges ont été mesurées par dosimétrie (77). Les résultats de l'étude ont révélé qu'une dose de surface efficace était obtenue avec l'IMRT hélicoïdale indépendamment du mouvement respiratoire. De nombreuses études dosimétriques dans la littérature ont évalué la distribution de dose de l'IMRT hélicoïdale dans le traitement du cancer du sein, et la pertinence de la distribution de dose a été rapportée (78,79,80,81,82,83) . Ces études sont résumées dans le tableau ci-dessous :

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Etudes	Caractéristiques du cancer	Nombres	Techniques de radiothérapie comparées	Paramètres comparés	Résultats
Mast et al., 2015 (80)	Sein gauche, localisé après chirurgie conservatrice, sans irradiation ganglionnaire	20	Tang IMRT avec Breath Hold Tang IMRT sans BH Helicoidal IMRT avec BH	Coeur V5 Gy, V10 Gy, V20 Gy, V30 Gy Dose moyenne Poumon controlat Dose moyenne Poumon bilat	La V20Gy pour le cœur était significativement plus faible dans les plans IMRT Hel par rapport à l'IMRT tangentielle avec BH. Les techniques sont comparables pour les paramètres de dose aux poumons
Yeh et al. 2019 (82)	Sein gauche localement avancé, irradiation ganglionnaire avec CMI	10	5F-IMRT CB HT OBDB HT CDCB with different restricted angles (beam angles of 0, 10, 15, and 20 degrees)	Index de conformité (CI) Index d'uniformité (UI) PTV D5%, D95%, V95%, V109% Dose moyenne au poumon homolat, V5, V10, and V20 Dose moyenne LAD	Le plan OBDB a une meilleure conformité (0,73) que les autres plans. Le plan OBDB présentait le plus faible D5%. Les plans CDCB15 et CDCB20 présentaient la dose pulmonaire moyenne ipsilatérale, V5, V10 et V20 la plus faible.
Schubert et al., 2011 (78)	Sein gauche	10	3DCRT For-IMRT Inv-IMRT HT	Target Dmin, D max, D mean, coverage Coeur Dmin-max, V5, V10, V20, V50 Poumon homolat	L'HT a entraîné les doses maximales les plus faibles pour le cœur et le poumon homolatéral, mais les doses moyennes étaient plus élevées. L'HT entraîne une augmentation des faibles doses

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

				Sein controlat	
Erdiř et al., 2020 (83)	N0, chirurgie conservatrice	30	3D-CRT Tomo-helical IMRT Direct IMRT	Cœur Dose moyenne, V10 Homo et controlat poumo, V5, V10, V20 Sein controlat mean, max	L'homogénéité de la dose a été mieux obtenue avec l'IMRT hélicoïdal.
Shiau et al. 2014 (81)	Sein gauche, localisé	30	Hybrid IMRT Limited tomotherapy	PTV HI, CI Coeur dose moy, V10, V25, V35, V45 Poumon : V5, V10, V20	Couverture similaire des volumes cibles Réductions de dose dans les régions à forte et faible dose pour le poumon et le cœur ipsilatéraux
Hacislamođlu et al. 2015 (79)	Sein gauche	15	3DCRT For-IMRT Inv-IMRT HT VMAT	Couverture du volume cible, HI Dmax et Dmoy du cœur, V5, V10, V20 et V30 Dmax et Dmoyenne du LAD Poumon homolatéral Dmax, Dmean, V5, V10 et V20 Sein controlatéral Dmax, Dmean, V3, V5 et V10	Couverture similaire des cibles Doses maximales les plus faibles délivrées au cœur, à la LAD et au poumon homolatéral avec l'HT L'HT a entraîné une augmentation des faibles doses dans un grand volume de tissus sains.

LA TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Une autre étude a évalué la TH, la Tomodirect (IMRT statique) et une technique 3D standard dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Pour les 8 patientes incluses, une dose de 42 Gy en 15 fractions sur 3 semaines a été prescrite (84). Les résultats ont montré que la technique standard offrait une couverture des volumes cibles (PTV) inférieure à celle obtenue avec la TH et la Tomodirect, surtout au niveau des PTV ganglionnaires. Cependant, la dose reçue par le sein controlatéral et le poumon homolatéral était plus élevée avec la TH. De plus, pour les irradiations du sein gauche, la dose moyenne reçue par le cœur était plus faible avec la TH.

A noter que l'interprétation des résultats dosimétriques doit être faite en tenant compte des spécificités cliniques de chaque patiente, afin de maximiser les avantages de la TH tout en minimisant les risques associés.



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

Après la démonstration des avantages dosimétriques, les expériences de pratique courante de différentes cliniques ont commencé à être publiées dans la littérature. L'expérience clinique a commencé principalement par évaluer les patientes pour lesquelles la RT est indiquée en raison d'un cancer du sein bilatéral ou pour lesquelles la planification physique est difficile en raison de leurs caractéristiques anatomiques (sein ptosés, pectus excavatum) (85).

L'une des premières études faisant état de résultats cliniques dans le traitement du cancer du sein par HT est la série de 179 patientes rapportée par Arsene Henry et al (86). Dans cette étude, où la période de suivi médiane était de 38 mois, une récurrence locorégionale a été signalée chez 3 patientes et des métastases à distance ont été signalées chez 6 patientes. Il a été rapporté que la RNI a été appliquée chez 85% des patients. Une toxicité cutanée aiguë de grade 3 n'a été rapportée que dans 3 % des cas, et aucune oesophagite de grade 3 ou supérieur n'a été signalée (86). L'analyse rétrospective réalisée par Lauche et al. fait état des résultats dosimétriques et de toxicité aiguë des applications IMRT hélicoïdales et VMAT chez des patients présentant des désavantages dosimétriques dus à l'anatomie (75).

Bien que les résultats de couverture de la cible rapportés dans cette étude aient été optimaux, une toxicité cutanée de grade a été rapportée à un taux maximum de 5 % dans les deux groupes.

10. Irradiation par th après chirurgie conservatrice :

Une étude de Zwicker et al qui porte sur 219 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé classé T1/T2 N0 traité par tomothérapie hélicoïdale après une chirurgie conservatrice du sein. Lorsqu'une surimpression était indiquée, elle était administrée de manière séquentielle ou en utilisant la technique de boost intégré simultané. Les taux de contrôle local (CL), de métastases et de survie, la toxicité aiguë, la toxicité tardive et les taux de malignité secondaire ont été analysés rétrospectivement. Résultats : Après un suivi moyen de 71 mois. Les taux de survie globale à 5 et 8 ans étaient respectivement de 97,7 % et 92,1 %. Les taux de CL à 5 et 8 ans étaient de 99,5 % et 98,2 %, tandis que les taux de survie sans métastase à 5 et 8 ans étaient de 97,4 % et 94,3 %, respectivement. Les patients classés grade III ou ayant un statut négatif pour les récepteurs hormonaux n'ont pas montré de résultats significativement différents. Un lymphœdème du bras ipsilatéral et une pneumopathie ont été observés chez 6,4 % et 1,8 % des patients traités. Aucun des patients n'a développé de toxicité de grade 3 au cours du suivi, tandis que 1,8 % ont développé une tumeur maligne secondaire au cours du suivi (87).

La Tomothérapie hélicoïdale (TH) permet, grâce à la technique du boost intégré (SIB), de délivrer simultanément une dose au niveau du sein et une dose supplémentaire au lit de tumorectomie à chaque fraction. Cette méthode réduit ainsi la durée du traitement. En combinant une réduction de l'étalement et une augmentation de la dose par fraction au niveau du lit de tumorectomie, on accroît la dose biologique, ce qui pourrait théoriquement améliorer le contrôle local de la maladie.

Hijal et al. ont mené une étude comparant l'application du SIB dans le cancer du sein par TH et par une technique conformationnelle 3D (RTC3D) utilisant la méthode du « field in field » (88). Pour les 13 patientes incluses (8 pour un cancer du sein gauche et 5 pour un cancer du sein droit), une dose de 50,68 Gy était prescrite pour le sein et 64,4 Gy pour le lit de tumorectomie, en 28 fractions. La couverture du sein et du lit de tumorectomie était satisfaisante et comparable dans les deux groupes. Cependant, la TH réduisait significativement les surdosages dans le sein, en dehors du lit de tumorectomie ($V107 = 12,47\%$ contre $30,83\%$). Ces surdosages et hétérogénéités de dose dans les tissus sont associés à une augmentation des effets indésirables liés à la radiothérapie, comme la fibrose.

En ce qui concerne les organes à risque, la TH entraînait une dose moyenne inférieure au poumon homolatéral par rapport à la RTC3D, avec des V5 et V20 également réduits. Toutefois, le V5 et la dose maximale au sein controlatéral étaient significativement plus élevés avec la TH. Chez les patientes traitées pour un cancer du sein gauche, la dose moyenne reçue par le cœur était plus faible avec la TH.

Une autre étude a évalué la technique du SIB délivrée par TH chez 20 patientes atteintes d'un cancer du sein, avec des doses prescrites en 29 fractions de 63,8 Gy, 52,2 Gy et 50,4 Gy respectivement pour le lit de tumorectomie, le sein et les aires ganglionnaires. Quarante-vingt-dix pour cent des patientes ont été irradiées sur les aires sus-claviculaires et mammaires internes. La TH a été choisie soit pour des volumes cibles complexes, soit parce qu'un traitement standard ne permettait pas une couverture satisfaisante des PTV ou un respect des contraintes pour les organes à risque (OAR). Avec la TH,

l'objectif de couverture des PTV a été atteint ($V_{95\%} = 98,4\%$ pour le boost et $V_{95\%} = 96,8\%$ pour le sein), tout en respectant les contraintes de dose pour les OAR. Toutefois, les tissus environnants étaient exposés à des doses faibles plus élevées, notamment un V_5 élevé. La tolérance du traitement était acceptable, sans toxicité de grade 3–4.

Pour les carcinomes in situ, une étude a évalué rétrospectivement les résultats du traitement à long terme et les effets indésirables dans une cohorte de 28 patientes atteintes de DCIS qui ont été traitées uniformément par TH entre 2011 et 2020 en raison d'une distribution de dose vraisemblablement défavorable avec la 3D-CRT standard. La raison en était une forme complexe de la paroi thoracique (par ex. thorax en entonnoir/pectus excavatum), une glande mammaire volumineuse, un cœur de grande taille ou une position défavorable du cœur. En ce qui concerne le contrôle oncologique et l'apparition de tumeurs secondaires, la TH donne d'excellents résultats oncologiques dans la cohorte étudiée, sans aucun événement. De plus la TH a été compatible avec des effets secondaires mineurs (89).

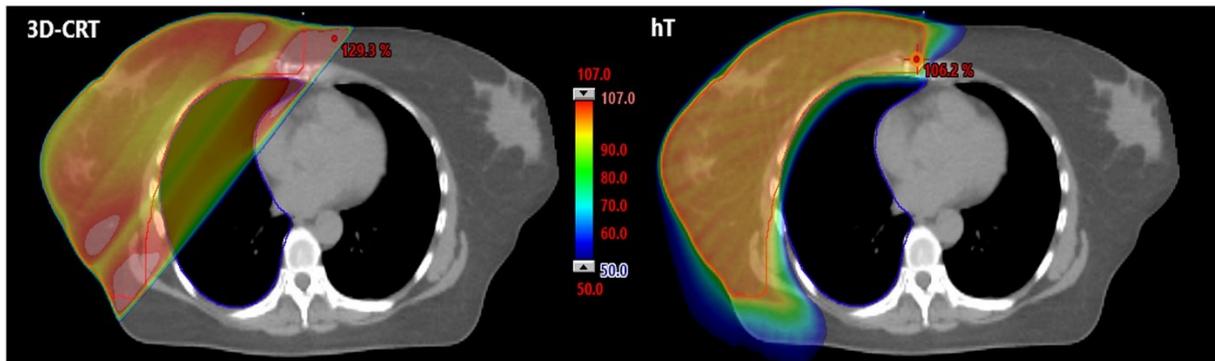


Figure : Distribution de la dose d'une patiente atteinte d'un DCIS du sein droit, réalisé avec 2 techniques d'irradiation différentes : 3D-CRT et TH. Les isodoses colorées sont indiquées par rapport (%) à la dose décrite (50,4 Gy) pour le volume cible de planification (ligne rouge). Le point de dose maximale est marqué en rouge (89).

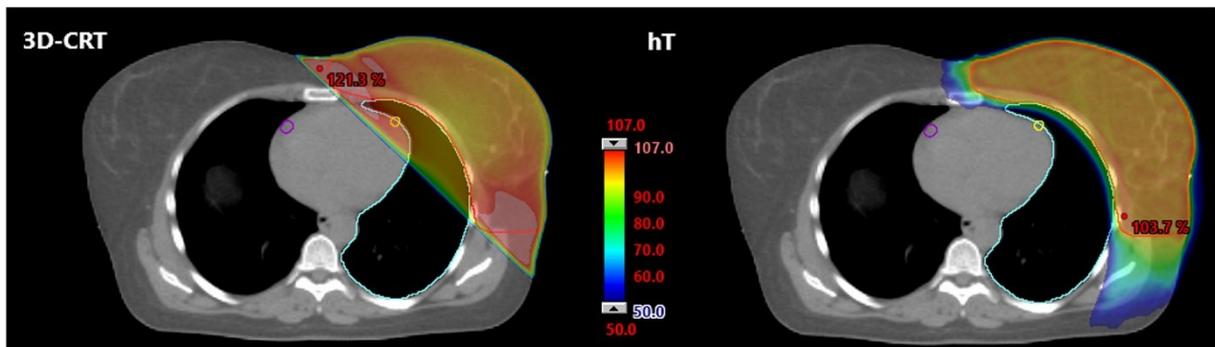


Figure : Distribution de la dose d'une patiente atteinte d'un DCIS du sein gauche, réalisé avec 2 techniques d'irradiation différentes : 3D-CRT et TH. Les isodoses colorées sont indiquées par rapport (%) à la dose décrite (50,4 Gy) pour le volume cible de planification (ligne rouge). Le point de dose maximale est marqué en rouge (89).

11. Irradiation par th du sein gauche :

L'irradiation du sein gauche avec une technique conventionnelle peut augmenter le risque de mortalité cardiaque en exposant une partie du ventricule gauche à une forte dose. Plusieurs études ont examiné les doses reçues par les volumes cibles et les organes à risque en fonction de la technique utilisée. Dans toutes ces études, les objectifs de couverture des volumes cibles ont été atteints, quel que soit le procédé employé.

Une étude dosimétrique a comparé trois techniques d'IMRT pour le sein gauche : une technique utilisant deux faisceaux tangentiels avec homogénéisation de la dose à l'aide de compensateurs électroniques (ECOMP), une technique RCMI avec six faisceaux (RCMI-6) et une technique de Tomothérapie hélicoïdale (TH) (90). Dix patientes ont été traitées pour un cancer du sein gauche avec une dose de 45 Gy en 25 fractions. La dose moyenne au cœur était faible pour chaque technique. L'ECOMP a permis de réduire le V5 et la dose moyenne cardiaque par rapport aux deux autres techniques. Aucune différence significative n'a été observée entre les techniques concernant le V20 pulmonaire. Toutefois, la TH augmentait significativement le V5 et la dose moyenne pulmonaire par rapport aux autres techniques, multipliant ces valeurs par 5 et 2 respectivement. L'ECOMP et la RCMI-6 réduisaient significativement la dose reçue par le sein controlatéral par rapport à la TH.

L'étude dosimétrique de Schubert et al. Qu'on a déjà cité où ils ont comparé une technique 3D classique, une RCMI en « forward planning » utilisant le même angle de faisceaux que la technique 3D mais avec plusieurs « sous-champs », une RCMI en « planification inverse » utilisant deux faisceaux

avec le même angle que la technique 3D, la Tomodirect et la TH (78). Les plans de traitement ont été élaborés pour 10 patientes traitées pour un cancer du sein gauche avec une dose de 50 Gy en 25 fractions. Les techniques RCMI ont permis de diminuer les doses maximales dans les volumes cibles. La TH a notamment permis de réduire les doses maximales reçues par le cœur et le poumon homolatéral, bien que le V5 et la dose moyenne cardiaques aient été augmentés. La dose moyenne au poumon et au sein controlatéraux était faible pour toutes les techniques, mais significativement plus élevée avec la TH.

En 2023, Palumbo et al ont publié une étude de planification dans laquelle la 3D-CRT a été comparée à la TH chez 20 patientes atteintes d'un cancer du sein du côté gauche et présentant une anatomie standard. La TH a fourni la meilleure couverture des volumes cibles et a réduit de manière significative la dose élevée et moyenne à l'artère descendante antérieure gauche, au ventricule gauche et au cœur. Comme prévu, en raison de la délivrance par rotation, la faible dose aux artères coronaires droites, au sein controlatéral et aux poumons était plus élevée avec la TH. Les auteurs ont mentionné que la TH pourrait présenter des avantages dans la RT des patients atteints de cancer du sein gauche et de maladies cardiaques (91).

Une autre étude a comparé la TH à la RCMI utilisant la technique du Field-in-field (92). Les deux techniques ont permis une couverture satisfaisante du volume cible, mais la TH a offert un meilleur indice de conformité et d'homogénéité. La TH protège le cœur et le poumon homolatéral des fortes doses, ainsi que des doses faibles. Cependant, elle entraîne une irradiation plus importante du poumon controlatéral, augmentant ainsi la dose moyenne reçue par cet organe par rapport à la technique Field-in-field.

Deux études ont comparé la TH à une technique 3D conventionnelle chez des patientes traitées pour un cancer du sein gauche avec atteinte ganglionnaire (93,94). Le PTV comprenait le sein ou la paroi thoracique, ainsi que les aires ganglionnaires sus- et sous-claviculaires, axillaires et mammaires internes homolatérales. Dix patientes ont été incluses, avec une dose prescrite de 50,4 Gy en 28 fractions. La TH a montré une meilleure conformité et homogénéité de dose par rapport à la technique 3D classique, avec moins de points chauds (V107). Concernant le poumon gauche, la dose moyenne et le V20 étaient réduits en TH, et le V5 a été amélioré dans l'étude de Caudrelier et al., mais pas dans celle de Goddu et al. Pour le poumon droit, la dose moyenne et le V5 étaient plus élevés avec la TH. La V35 cardiaque était améliorée avec la TH. La dose moyenne au cœur était plus élevée dans l'étude de Goddu et al., mais pas dans celle de Caudrelier et al. Le V5 ainsi que la dose moyenne au sein controlatéral étaient supérieurs avec la TH, bien que les doses élevées ne l'étaient pas.

12. Irradiation post mastectomie totale :

Ashenafi et al. ont étudié l'utilisation de la Tomothérapie hélicoïdale (TH) en tant que traitement adjuvant pour l'irradiation de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires après une mastectomie totale (95). Chez cinq patientes traitées avec un mélange de photons et d'électrons (quatre pour le côté gauche et une pour le côté droit), un plan de traitement par TH a été simulé. La TH améliore l'homogénéité de la distribution de la dose dans les volumes cibles, notamment en éliminant les problèmes de jonction des champs, qui sont souvent responsables d'une inhomogénéité de dose. Concernant le cœur, il n'y avait pas de différence significative dans le volume recevant 15 Gy ou plus. La

TH réduit le volume du poumon homolatéral exposé à des doses élevées (V20 ou plus), mais augmente le volume des poumons homolatéral et controlatéral recevant de faibles doses, ce qui pourrait accroître le risque de cancer radio-induit. De plus, le sein controlatéral recevait une dose moyenne plus élevée en TH, augmentant ainsi le risque théorique de développer un second cancer, tout comme pour les autres tissus non spécifiques.

Après une mastectomie, certaines patientes optent pour une reconstruction mammaire immédiate avec mise en place d'une prothèse mammaire. Dans ces cas, une technique classique de radiothérapie peut être limitée pour offrir un traitement optimal. Massabeau et al. ont examiné les avantages de la TH dans cette situation chez 10 patientes ayant subi une reconstruction avec une prothèse rétropectorale (96). Toutes les patientes ont été irradiées sur la paroi thoracique et les aires ganglionnaires (CMI, sus et sous-claviculaires) avec une dose de 50 Gy en 25 fractions. La TH a été comparée à une technique classique 3D de type « Field-in-field ». La TH permettait de délivrer des doses plus élevées aux volumes cibles (PTV) avec un meilleur indice de conformité. Le poumon homolatéral et le cœur recevaient moins de doses élevées avec la TH. Cependant, la TH entraînait une augmentation de la dose moyenne et du V5 au niveau du sein controlatéral ainsi que du V5 pulmonaire. La dose moyenne cardiaque était également supérieure avec la TH. Enfin, la TH exposait un plus grand volume de tissus environnants à de faibles doses comparé à la technique classique.

Une autre étude incluant 173 patientes ayant subi une radiothérapie post mastectomie par tomothérapie hélicoïdale (PMRT) avec HT entre 2013 et 2015 (87 reconstructions mammaires immédiates avec implants rétropectoraux

(IBR), 86 sans reconstructions). Le volume cible de la paroi thoracique incluait le tissu sous-cutané et le muscle pectoral et excluait la région postérieure de l'implant ainsi que les côtes. Les résultats concluaient que L'IBR ne retarde pas les traitements adjuvants et n'a pas d'effet négatif sur les résultats oncologiques à long terme. L'administration de la PMRT par tomothérapie hélicoïdale permet une meilleure conformation du volume cible pré-implantaire et une réduction des doses aux organes à risque par rapport aux seins non reconstruits. cette étude peut permettre aux cliniciens d'informer leurs patientes des impacts potentiels de l'IBR sur les thérapies multidisciplinaires. D'autres études seront nécessaires pour déterminer si les patientes bénéficiant de reconstructions immédiates et de PMRT peuvent s'attendre à des bénéfices esthétiques à long terme et/ou à des améliorations de leur qualité de vie.

On conclue que dans le contexte d'une irradiation post-mastectomie, la tomothérapie hélicoïdale offre des avantages distincts par rapport aux techniques traditionnelles, notamment en termes de distribution homogène de la dose sur la paroi thoracique et les aires ganglionnaires. L'élimination des problèmes liés aux jonctions de champs, qui peuvent entraîner des zones de sous-dosage ou de surdosage, est un atout majeur de la TH. De plus, la capacité à protéger les poumons et le cœur tout en couvrant efficacement les volumes cibles rend cette technique particulièrement adaptée aux patientes ayant subi une mastectomie totale. Toutefois, il convient de surveiller attentivement l'irradiation des tissus sains environnants, car une augmentation de l'exposition aux faibles doses pourrait accroître les risques de toxicité tardive, y compris le développement de cancers secondaires.

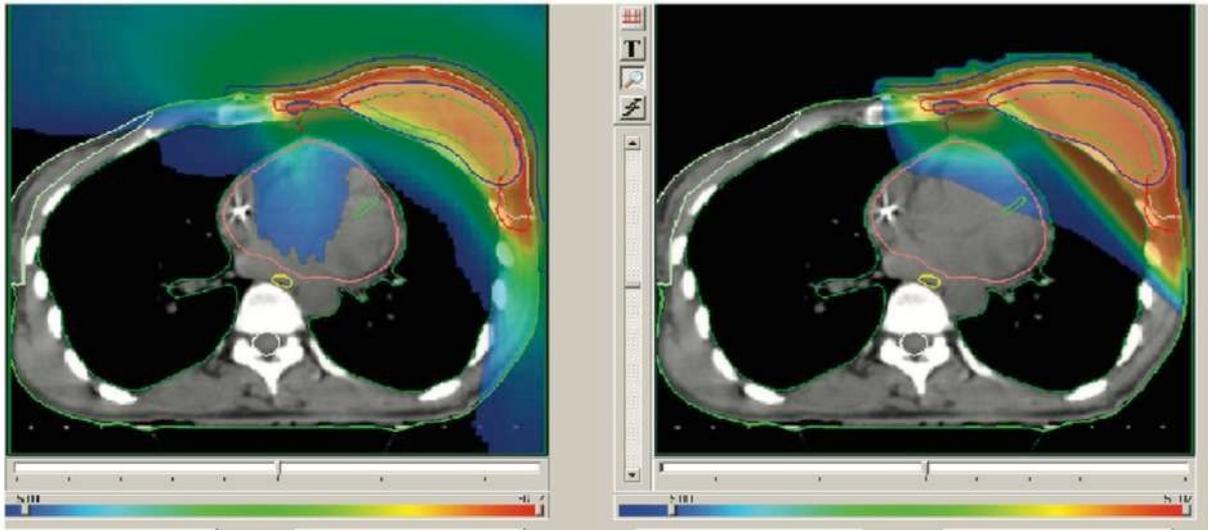


Figure 11 : Distribution de dose en fonction de la technique utilisée. La TH permet l'épargne de l'artère coronaire gauche (96)

13. Irradiation des volumes cibles complexes :

Certaines situations cliniques peuvent être difficiles à gérer avec la radiothérapie conventionnelle en raison d'une couverture insuffisante des volumes cibles ou d'une exposition excessive des tissus sains aux rayonnements. Cela concerne, par exemple, les patientes ayant déjà reçu une irradiation thoracique pour une maladie de Hodgkin. Dans ce contexte, l'irradiation du sein et des aires ganglionnaires nécessite une précision accrue pour protéger les organes à risque déjà partiellement irradiés et limiter la dose cumulative reçue.

La Tomothérapie hélicoïdale (TH) offre, dans ces cas spécifiques, une meilleure conformation et homogénéité de dose que la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC3D), tout en respectant les

contraintes de dose aux organes à risque, comme la dose maximale à la moelle épinière (97).

Des anatomies particulières, comme le pectus excavatum, entraînent une augmentation de la dose reçue par les organes à risque, notamment les poumons, le cœur et le sein controlatéral, ce qui peut sensiblement accroître le risque de toxicité avec une technique classique. La TH améliore significativement la conformité et l'homogénéité de la dose tout en préservant les tissus sains des doses élevées.

Avec une technique classique, lorsque le cœur est proche de la paroi thoracique, comme lors de l'irradiation du sein gauche, une portion significative du cœur peut se retrouver dans le champ d'irradiation, souvent représentée par une portion cardiaque de plus de 1 cm dans les faisceaux tangentiels. Cela augmente le risque de toxicité cardiaque à long terme. La TH réduit les doses élevées au cœur dans cette situation, diminuant ainsi le risque de toxicité cardiaque. Par exemple, dans une étude, le V35 a été réduit de 3,6 % à 0,5 % avec la TH par rapport à la RTC3D (98).

Une autre difficulté survient lorsque le lit de tumorectomie est situé dans un quadrant interne, tandis qu'une irradiation des aires ganglionnaires (CMI sus et sous-claviculaires) est également nécessaire. Avec une technique classique, l'utilisation de plusieurs faisceaux pour couvrir différents volumes cibles crée des zones de jonction entre ces faisceaux, susceptibles d'entraîner des surdosages ou des sous-dosages, responsables respectivement de toxicités ou de rechutes. La TH élimine ces zones de jonction, permettant ainsi une meilleure couverture des volumes cibles (99).

Initialement réservée à des patientes très sélectionnées avec des cancers avancés, la TH est devenue une option thérapeutique précieuse et performante pour le traitement du cancer du sein à tous les stades, en améliorant la couverture des volumes cibles tout en épargnant les organes à risque (86).

Pour conclure, l'irradiation des volumes cibles complexes, tels que ceux impliquant des récidives ou des anatomies particulières, représente un défi majeur en radiothérapie. La tomothérapie hélicoïdale, grâce à sa capacité à moduler finement la dose tout en suivant des trajectoires hélicoïdales complexes, offre une solution efficace pour ces situations cliniques difficiles. Les études montrent que la TH permet d'améliorer la couverture des volumes cibles tout en épargnant les organes à risque, même dans des conditions anatomiques défavorables. Par exemple, chez les patientes avec pectus excavatum ou celles ayant déjà reçu une radiothérapie thoracique, la TH a démontré une meilleure conformité de la dose et une réduction des zones à risque. Ces avantages renforcent la position de la TH comme option de traitement de choix pour les cas nécessitant une précision accrue et une minimisation des effets secondaires

14. Irradiation des cancers du sein localement avancés :

Pour les cancers du sein localement avancés et inopérables, la radiothérapie constitue une option pour réduire le volume tumoral et rendre la chirurgie envisageable. Toutefois, dans ces situations, les volumes à irradier peuvent être complexes et étendus, ce qui rend difficile, avec une technique de radiothérapie conformationnelle 3D, de couvrir correctement les volumes cibles tout en protégeant les organes à risque.

Chira et al. ont étudié la faisabilité de la Tomothérapie hélicoïdale (TH) dans ces cas où la RTC3D n'offrait pas de résultats satisfaisants (100). Cinq patientes présentant des cancers du sein localement avancés et inopérables ont été traitées par TH en phase préopératoire. Les objectifs de couverture des volumes cibles (PTV) ont été atteints sans dépasser les limites de dose pour les organes à risque. La toxicité a été jugée tolérable, bien qu'elle ait pu être exacerbée par la chimiothérapie concomitante. Toutes les patientes ont pu être opérées après la radiothérapie et ont montré une réponse partielle à l'examen anatomopathologique.

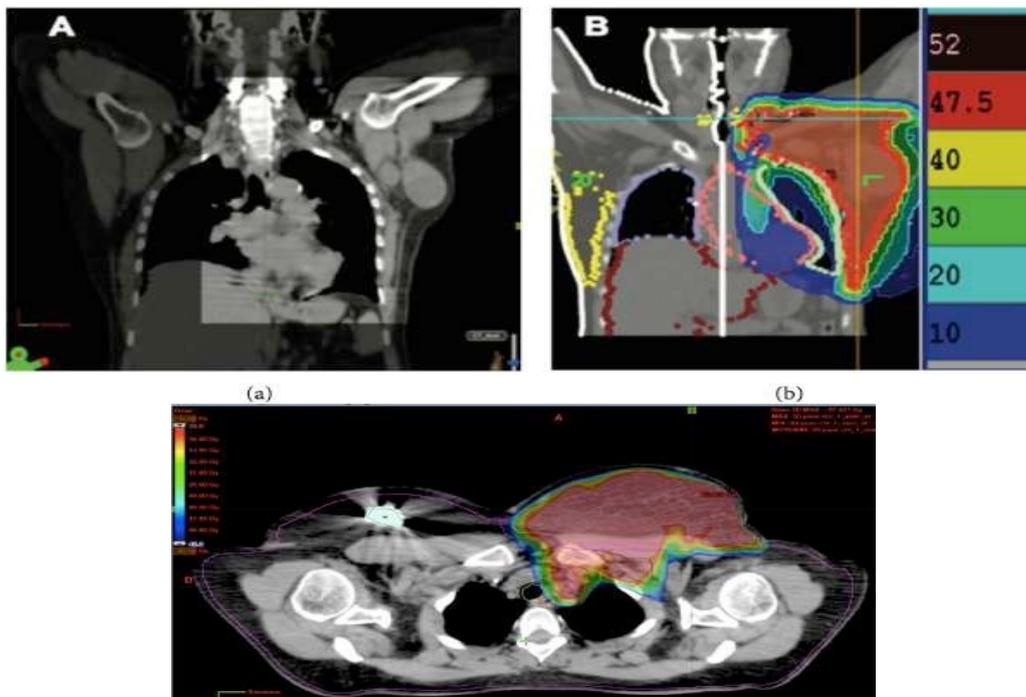


Figure 12 : (a) Coupe coronale du scanner de centrage. (b) Dosimétrie « colorwash » du plan de traitement par TH. (c) Coupe coronale : isodose 45Gy (100).

Une autre étude s'est intéressée de façon rétrospective à 26 patientes traitées pour des cancers du sein localement avancés soit en première intention soit en situation de récurrence (85). Les volumes traités étaient étendus (volume médian du PTV = 2276 cm³ avec une extension cranio-caudale médiane de 28cm). La TH a pu être réalisée sans interruption avec une toxicité aiguë simple à modérée.

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

1 5. Survie apres utilisation de la th dans le cancer du sein :

Dans une étude comparant la radiothérapie par modulation d'intensité et la radiothérapie 3D conformée après une mastectomie radicale modifiée, la radiothérapie par modulation d'intensité a montré des avantages dosimétriques pour les volumes cibles de la paroi thoracique et de la région supraclaviculaire, avec une toxicité aiguë acceptable. Elle était associée à un taux de survie sans récurrence à 8 ans de 86,0 %, tandis que la radiothérapie 3D conformée montrait un taux de 73,4 %. Cependant, cette amélioration de la survie sans récurrence n'a pas permis de prolonger la survie globale.

Une autre publication récente a présenté les résultats de survie à 5 ans après radiothérapie par modulation d'intensité avec boost intégré simultané, utilisant la radiothérapie par modulation d'intensité avancée ou la Tomothérapie hélicoïdale pour le cancer du sein. Avec un suivi médian de 6,4 ans, les taux de survie globale à 5 et 7 ans dans l'ensemble de la cohorte étaient respectivement de 94,4 % et 93,1 %.

Une des études les plus récentes publiées par Loap, Uakkas et al (101) en Février 2025 avec un effectif de 194 tumeurs du sein chez 179 patientes traités par tomothérapie hélicoïdale. La plupart des tumeurs étant de grade III et N+. Après un suivi médian de 10 ans, la survie sans récurrence locale était de 95,3%, la survie sans récurrence loco-régionale était de 94,5%. La survie sans métastases était de 82,9 %. La survie sans progression était de 79,9. La survie spécifique au cancer était de 94,3 %, et la survie globale était de 88 %. A long terme, il n'y a pas eu de toxicité radio induite cardiaque, pulmonaire, thyroïdienne ou digestive. Un petit nombre de patients a présenté une fibrose de grade I ou II. Avec comme conclusion que l'IMRT-HT peut être utilisée en toute sécurité pour l'irradiation adjuvante du cancer du sein chez les patientes présentant une anatomie complexe offrant un pronostic favorable à long terme, avec un profil de toxicité tardive acceptable.

16. Tolérance de la th dans le traitement des cancers du sein :

A. Toxicités cutanées :

La toxicité cutanée est l'un des effets indésirables les plus fréquents après une radiothérapie pour le sein ou la paroi thoracique.

Parmi les manifestations cliniques de la radiodermite aiguë, on retrouve l'érythème, l'œdème, la douleur, la desquamation sèche ou humide. Le grade de la radiodermite est déterminé selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

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

Il n'existe pas de consensus sur la prise en charge curative de la radiodermite et les pratiques sont variées (102). Les patientes peuvent nécessiter d'interrompre temporairement leur radiothérapie pour une toxicité cutanée aiguë ce qui entraîne un allongement de la durée du traitement (étalement) et par conséquent un risque de diminution de l'efficacité anti-tumorale (103).

L'irradiation du sein peut également entraîner des séquelles esthétiques chroniques (fibrose, télangiectasies, œdème). Elles peuvent être réversibles ou définitives.

Les facteurs de risques peuvent être liés à la patiente (âge élevé, volume mammaire important, tabagisme, localisation tumorale, facteurs génétiques), au geste chirurgical (curage, complications post-opératoires) et à la radiothérapie (complément de dose dans le lit tumoral, dose par fraction) (104,105). Un essai de l'EORTC, étudiant l'irradiation du lit de tumorectomie par un complément de dose de 16 Gy chez plus de 5000 patientes avec un suivi médian de 10,8 ans, a mis en évidence un taux d'incidence de fibrose post-radique de 3,3 à 14,4 % avec une relation dose-effet (4).

Dans une étude randomisée récente comparant l'irradiation complète du sein par la radiothérapie avec modulation d'intensité de type field-in-field à la Tomothérapie hélicoïdale, cette dernière a réduit de manière significative la toxicité cutanée aiguë sans diminution significative de la toxicité cutanée tardive.

Une étude a examiné la toxicité aiguë de la Tomothérapie hélicoïdale (TH) chez 32 patientes (106), traitées avec la technique du boost intégré (SIB), pour une dose moyenne de 59 Gy. Parmi ces patientes, la moitié a présenté une radio-épithélite aiguë de grade 2, 6 patientes ont eu une réaction de grade 3, et 5 ont eu un grade 1. À 6 mois, ces réactions avaient diminué, ne laissant que 15 patientes avec une radio-épithélite de grade 1.

Aoulad et al. ont également étudié la toxicité aiguë de la TH chez des patientes atteintes de cancer du sein après une chirurgie mammaire conservatrice ou totale (107). Cette étude rétrospective portait sur 292 patientes. Après une chirurgie conservatrice, les doses administrées étaient de 52,2 Gy au volume mammaire et de 63,8 Gy au lit tumoral, en 29 fractions. Après une mastectomie, la dose était de 50 Gy en 25 fractions. Les taux de radiodermite de grade 2 et 3 étaient respectivement de 22,9 % et 1,7 %. L'analyse multifactorielle a révélé que l'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25, l'utilisation d'un masque de contention, et l'irradiation après un traitement conservateur augmentaient le risque de radiodermite aiguë. L'incidence de l'œdème mammaire de grade 2 ou plus était de 19,5 %, et le taux de pneumopathie radique de grade 2 ou plus était de 1,4 %. Par ailleurs, 19,9 % des patientes ont souffert d'une œsophagite de grade 1 ou 2.

Liem et al. ont rapporté une radio-épithélite de grade 1 chez 50 % et de grade 2 chez 45 % des 20 patientes traitées par TH avec SIB pour un cancer du sein, avec des doses prescrites de 50,4 Gy, 52,2 Gy, et 63,8 Gy en 29 fractions respectivement pour les aires ganglionnaires, le volume mammaire et le lit de tumorectomie. Ils ont également observé 10 % d'œsophagite de grade 1 et 5 % de grade 2, sans réactions aiguës de grade supérieur à 2.

Dans une étude de phase 3 visant à évaluer les avantages de l'HT sur la toxicité cutanée, les chercheurs ont comparé l'IMRT FINF et l'HT-IMRT chez des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (108). Les résultats de 177 patientes incluses dans l'étude ont été rapportés avec une période de suivi médiane de 73,1 mois. Selon les résultats de l'étude, les taux d'érythème et de desquamation humide étaient statistiquement significativement plus faibles avec l'HT-IMRT. Bien que la couverture de la cible ne soit pas visée en premier lieu, il a été rapporté que la HT-IMRT est meilleure en termes de Dmax, Dmin et conformité de la cible. Bien que l'étude n'ait pas été planifiée pour la toxicité cutanée chronique, une différence a été trouvée entre les deux techniques de RT uniquement en termes d'hyperpigmentation.

La toxicité cutanée de l'HT rapportée par Lee et al. a été évaluée différemment. Cette étude a évalué rétrospectivement 216 patients (41 HT-SIB vs. 175 IMRT-SIB) ayant reçu une radiothérapie avec la technique SIB. Un seul patient a présenté une toxicité de grade 3. Il a été souligné que ce patient faisait partie du groupe de patients ayant reçu la technique IMRT-SIB. D'autre part, il a été rapporté que la toxicité de grade 2 était moins fréquente dans le bras HT

Enfin, une étude randomisée a comparé une radiothérapie conventionnelle (50 Gy en 25 fractions) avec un boost séquentiel (8x2 Gy) à une Tomothérapie hypofractionnée (42 Gy en 15 fractions) avec SIB de 0,6 Gy par séance (soit un total de 51 Gy) en traitement adjuvant pour le cancer du sein (109). Parmi les 70 patientes randomisées, 60 % ont développé une radio-épithélite de grade 1 à 2 dans le groupe radiothérapie conventionnelle, contre seulement 30 % dans le groupe Tomothérapie.

Pour récapituler, la tolérance de la tomothérapie hélicoïdale chez les patientes atteintes de cancer du sein est globalement favorable, bien que des réactions aiguës telles que la radiodermite ou l'œsophagite puissent survenir. Les études montrent que la majorité des patientes tolèrent bien le traitement, avec des effets secondaires généralement limités aux grades 1 et 2. Il est important de noter que certains facteurs, comme un indice de masse corporelle élevé ou l'utilisation de techniques spécifiques de contention, peuvent augmenter le risque de toxicité aiguë. Par ailleurs, les données sur les effets à long terme, telles que la fibrose ou les complications cardiaques, restent limitées et nécessitent une surveillance continue. La gestion des effets secondaires, à travers des ajustements du plan de traitement ou des soins de soutien, est essentielle pour optimiser la qualité de vie des patientes pendant et après le traitement

B. Toxicités pulmonaires :

Le pourcentage de complications pulmonaires après radiothérapie d'un cancer du sein est faible (1 à 5%) (110,111). La pneumopathie radique représente la complication la plus fréquente. Elle survient six semaines à six mois après la fin de la radiothérapie. Son incidence est probablement sous-estimée car elle est souvent asymptomatique, le diagnostic est alors radiologique, et sa présentation clinique n'est pas spécifique (toux sèche, dyspnée).

Certains facteurs de risque de toxicité pulmonaire ont été décrits comme la présence d'une dysfonction pulmonaire pré-thérapeutique, la quantité de volume pulmonaire irradié, la dose reçue, l'âge du patient, le tabagisme actif, l'association à un traitement par chimiothérapie (112).

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

Des études dosimétriques ont mis en évidence une relation entre le volume pulmonaire recevant au moins 20Gy (V20) ou 30Gy (V30) et le risque de pneumopathie radique. Ce risque est inférieur à 10% si le V20 est inférieur à 30 % et le V30 inférieur à 20 %. En pratique, pour l'irradiation mammaire par deux faisceaux tangentiels, le risque de pneumopathie radique est considéré comme faible si l'épaisseur de poumon incluse dans les faisceaux est inférieure à 2 cm (112).

Cependant, l'un des risques potentiels associés aux techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité statique, de Tomothérapie hélicoïdale ou de radiothérapie par arc modulé volumétrique est l'exposition du cœur, du poumon et du sein controlatéral à une « basse dose diffuse » provenant de multiples angles de faisceaux, ce qui entraîne une dose moyenne relativement élevée.

La radiothérapie avec modulation d'intensité, en particulier la Tomothérapie hélicoïdale et la radiothérapie par arc modulé volumétrique, permet une réduction significative de la dose reçue par le poumon homolatéral. Toutefois, en raison de sa nature rotative, cette technique augmente l'irradiation à faible dose du poumon controlatéral.

C. Toxicités cardiaques :

La radiothérapie du sein, notamment du sein gauche, peut être à l'origine d'une irradiation cardiaque. Après chirurgie conservatrice, l'irradiation par une technique standard du sein gauche avec un complément

dans le lit de tumorectomie peut être responsable d'une exposition d'un petit volume cardiaque à des doses élevées. La toxicité cardiaque peut être aiguë (péricardite) ou chronique (coronaropathie, cardiomyopathie, rythmopathie, valvulopathie, péricardite chronique).

Une méta-analyse, réalisée chez plus de 32 000 patientes irradiées pour cancer du sein entre 1976 et 1991, a mis en évidence à 15 ans de traitement, un risque relatif de mortalité cardiaque de 1,27 par rapport à une population du même âge traitée pour cancer du sein sans radiothérapie ($p < 0,0001$) (23).

Darby et al. ont montré dans une étude rétrospective chez 2168 femmes traitées pour un cancer du sein entre 1958 et 2001, que la dose moyenne au cœur était un facteur de toxicité cardiaque. Le risque relatif d'événement coronarien augmentait de 7,4% par gray reçu par le cœur en terme de dose moyenne et la morbidité augmentait significativement pour une dose moyenne supérieure à 6Gy (113). Cependant cette évaluation a été réalisée à partir de traitements effectués dans les années 1980 qui incluaient un large volume cardiaque dans les champs d'irradiation.

Des études issues du SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), registre des cancers aux Etats-Unis, estiment que l'amélioration des techniques d'irradiation (RTC-3D, RCMI, électrons) a entraîné une baisse du risque de mortalité cardiaque (114).

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

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

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

D'autre part, certains traitements systémiques peuvent aussi majorer le risque de toxicité cardiaque en association à la radiothérapie. C'est le cas des anthracyclines fréquemment utilisées dans les protocoles de chimiothérapie. Son utilisation parallèlement à la radiothérapie augmente le risque de toxicité cardiaque de façon synergique (115). Il en est de même pour le trastuzumab utilisé pour des cancers surexprimant Her-2.

D. Toxicités oesophagienne :

Un risque d'œsophagite aiguë existe lors du traitement par radiothérapie d'un cancer du sein se traduisant par une dysphagie et une odynophagie basses en cours de traitement. Ce risque est majoré en cas d'irradiation de la chaîne mammaire interne et/ou de l'aire sus-claviculaire.

Le traitement est symptomatique et associe règles hygiéno-diététiques, anti-sécrétoires et/ou antiacides. Les symptômes sont généralement réversibles.

E. Cancers secondaires :

Des études dosimétriques ont comparé diverses techniques d'irradiation pour évaluer le risque de cancer induit par la radiothérapie mammaire. Avec l'amélioration des taux de survie à long terme des cancers du sein, le risque de deuxième cancer après radiothérapie devient une préoccupation majeure. Diallo et al. ont rapporté la distribution des seconds cancers solides en relation avec les volumes irradiés dans une grande cohorte de patients en oncologie pédiatrique. Selon ces résultats, environ 80 % des seconds cancers sont situés

soit dans le champ de radiation, soit dans les régions avoisinantes des faisceaux. La prédiction précise du risque de cancer induit par l'irradiation reste complexe en raison du manque de suivi à long terme et de données épidémiologiques.

Kirova et al ont analysé 16 705 dossiers de patientes traitées pour un cancer du sein entre 1981 et 1997 (116) avec un suivi médian de 10,5 ans. Parmi ces patientes, 13 472 ont reçu une radiothérapie adjuvante. Ils ont mis en évidence une augmentation du risque relatif de sarcome (RR=7,46 ; p=0.02) et de second cancer du poumon (RR=3,09 ; p=0.02) après radiothérapie du sein. Il n'a pas été observé d'augmentation du risque pour le sein controlatéral. Cette augmentation du risque relatif de second cancer après radiothérapie mammaire a été retrouvé dans une méta-analyse (23). Le risque était augmenté pour l'œsophage, le poumon, les sarcomes des tissus mous, les leucémies et le sein controlatéral.

Après radiothérapie du cancer du sein dans une cohorte de 17 745 patientes avec un suivi médian de 13,4 ans, Bazire et al. ont eux aussi mis en évidence une augmentation du risque de second cancer au niveau du sein controlatéral (Ratio d'incidence standardisé (SIR)=2,96), du poumon (SIR=1,39), des leucémies (SIR=2,37) et du sarcome (SIR=8,48) (117).

Deux études dosimétriques ont comparé le risque de développer un second cancer radio-induit après une radiothérapie pour un cancer mammaire en fonction de la technique utilisée (118,119). Le risque est supérieur avec les techniques de RCMI par rapport à une technique classique 3D.

17. Comparaison de la th avec les autres techniques avec modulation d'intensité :

Comparée aux autres techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, la Tomothérapie hélicoïdale présente plusieurs particularités :

- L'irradiation est très homogène, rendant possible le traitement de volumes aux formes complexes ;
- Elle permet l'irradiation de grands volumes, ce qui est idéal pour traiter des lésions étendues ou multiples ;
- Le gradient de dose entre le PTV et les OAR adjacents est élevé, ce qui permet une meilleure protection des OAR voisins. Néanmoins comme pour toutes les techniques de RCMI, les volumes recevant une dose faible doivent être pris en compte et évalués.

On conclue que lorsque l'on compare la tomothérapie hélicoïdale aux autres techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité, il est clair que la TH offre des avantages distincts, cependant, il est important de noter que la TH tend également à augmenter l'exposition à de faibles doses pour les tissus sains environnants, ce qui soulève des préoccupations quant aux effets à long terme, tels que les risques de cancers radio-induits. Ces aspects doivent être soigneusement pris en compte lors de la planification du traitement, afin de maximiser les bénéfices thérapeutiques tout en minimisant les risques pour le patient.

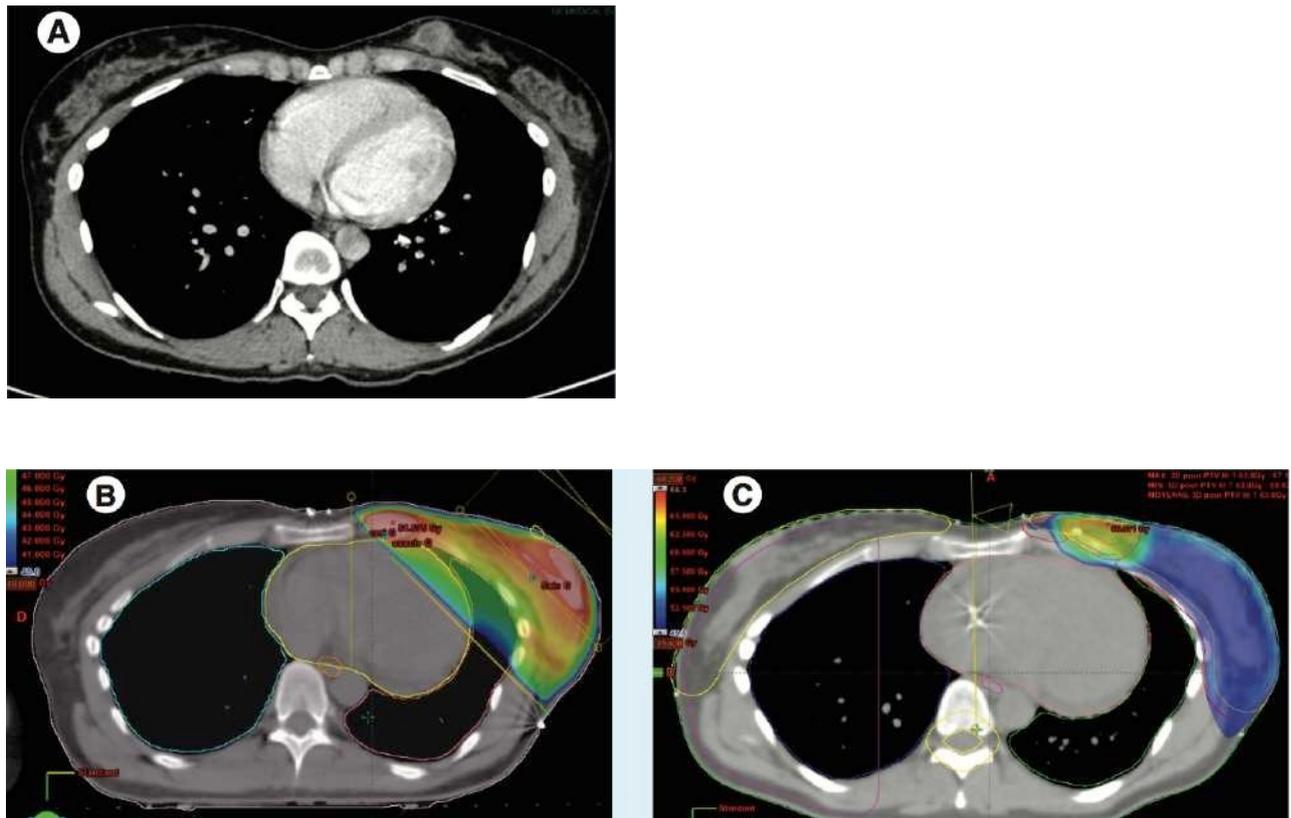


Figure 11 : Tumeur du quadrant interne : (A) Position de la tumeur avant chirurgie. (B) Distribution de dose avec la RTC3D. (C) Distribution de dose avec la TH (75).

CONCLUSION

La radiothérapie à modulation d'intensité avec tomothérapie hélicoïdale semble être une technique sûre et efficace pour l'irradiation adjuvante complexe du sein. De nombreuses études ont montré ses avantages dosimétriques pour le traitement du cancer du sein en termes de couverture dosimétrique, d'homogénéité de dose et d'épargne pulmonaire et cardiaque.

Elle peut être utilisée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein présentant des tumeurs bilatérales, un pectus excavatum, une anatomie large et complexe et des volumes cibles pour lesquels les techniques 3D conventionnelles ne peuvent garantir une distribution optimale de la dose avec une bonne efficacité et une bonne tolérance. De plus à la différence d'un traitement conformationnel tridimensionnel, elle permet de couvrir les volumes ganglionnaires de manière optimale sans avoir à faire de compromis sur les volumes cibles, et ce malgré la proximité du cœur et du poumon.

La diminution des effets indésirables à long terme liés à la radiothérapie pourrait ainsi se traduire par une amélioration de la qualité de vie des patientes.

Résumé

Cette revue de la littérature sur la tomothérapie hélicoïdale (TH) dans le traitement du cancer du sein explore l'efficacité, la tolérance et le rôle de cette technologie avancée de radiothérapie en la comparant aux autres techniques conventionnelles en considérant les résultats dosimétriques ainsi que les implications cliniques. La TH, qui combine radiothérapie conformationnelle et radiothérapie guidée par l'image, se distingue par sa capacité à traiter des volumes complexes tout en épargnant les organes à risque.

Les études montrent que la TH offre des avantages dosimétriques pour le traitement du cancer du sein en termes de couverture dosimétrique, d'homogénéité de dose avec une réduction des doses élevées aux organes à risque comme le cœur et les poumons. La tomothérapie hélicoïdale présente ainsi des atouts distincts par rapport aux autres techniques de RCMI notamment pour traiter des volumes étendus ou complexes, ainsi que dans des situations cliniques spécifiques comme le pectus excavatum, les reconstructions mammaires, et les cancers du sein localement avancés. Toutefois, il convient de noter que cette approche tend également à accroître l'exposition des tissus sains à de faibles doses, ce qui soulève des préoccupations concernant les effets à long terme, notamment le risque de cancers radio-induits. Ces aspects doivent être intégrés de manière rigoureuse dans la planification thérapeutique afin de maximiser l'efficacité anti-tumorale tout en minimisant les risques pour le patient.

Ce travail démontre que la tomothérapie hélicoïdale représente une avancée prometteuse dans la prise en charge du cancer du sein proposant

également des pistes pour affiner les protocoles de traitement et mettre en évidence les directions futures de la recherche dans ce domaine.

REFERENCES

- 1 – Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomised clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456–61.
- 2 – Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M, Liersch T, Dunst J, Guski H, et al. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 × 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2010;46:95–101.
- 3 – Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087–106.
- 4 – Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881–10882 Trial. *J Clin Oncol.* août 2007;25(22):3259-65.
- 5 – Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A:1574–9.
- 6 – Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomised clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and

- axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1659-64.
- 7 – Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:17-22.
- 8 – Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996;348:708-13.
- 9 – Semiglazov VF, Kanaev SV, Bugrova IL. Preliminary results of the randomised trial: the role of adjuvant radiotherapy in organ-preserving treatment of breast cancer [in Russian]. *Vopr Onkol* 1998;44:414-21.
- 10 – Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomised trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2326-33.
- 11 – Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimetre or less. *J Clin Oncol* 2002;20:4141-9.
- 12 – Malmström P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jönsson PE, Tennvall-Nittby L, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003;39:1690-7.

- 13 – Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Post-operative radiotherapy in high-risk pre-menopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949–55.
- 14 – Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641–8.
- 15 – Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Loco-regional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116–26.
- 16 – EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127–35.
- 17 – Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Limbergen EV, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:317–27.
- 18 – Montero A, Ciérvide R, García-Aranda M, Rubio C. Postmastectomy radiation therapy in early breast cancer: utility or futility? *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;147:102887.
- 19 – Ursino S, Fiorica F, Mazzotti V, Delishaj D, Cristaudo A, Spagnesi S, et al. The role of clinicopathologic and molecular prognostic factors in the

- post-mastectomy radiotherapy (PMRT): a retrospective analysis of 912 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:2157-66.
- 20 – Lacour J, Le M, Caceres E, et al. Radical Mastectomy Versus Radical Mastectomy Plus Internal Mammary Dissection Ten Year Results of an International Cooperative Trial in Breast Cancer. *Cancer* 1983 51:1941-1943.
- 21– Alexandre Henry. La Tomothérapie hélicoïdale dans le cancer du sein localisé: indications, tolérance, efficacité, expérience d'un centre. *Médecine humaine et pathologie*. 2017. dumas-01703153
- 22– Group EBCTC, others. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10- year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9804):1707-1716.
- 23 – Group EBCTC, others. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2006;366(9503):2087-2106.
- 24 – Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 23 juill 2015;373(4):307-16.
- 25 – Giuliano AE. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569.
- 26 – Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with

- or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomised trial. *Ann Surg* 2010;252:426–32.
- 27 – Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micro-metastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297–305.
- 28 – Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomised trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:860–6.
- 29 – Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303–10.
- 30 – Y. Belkacemi, K. Debbi, G. Loganadane, S. Ghith, A. Hadhri, W. Hassani, M.A. Cherif, G. Coraggio, N.H. To, L. Colson-Durand, N. Grellier, Radiothérapie adjuvante et néoadjuvante des cancers du sein : mise au point sur les données de la littérature *Cancer/Radiothérapie*, Volume 24, Issues 6-7, 2020.
- 31 – Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(4):314–20.

- 32 – Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):883–94
- 33 – Chang JS, Park W, Kim YB, Lee IJ, Keum KC, Lee CG, et al. Long-term survival outcomes following internal mammary node irradiation in stage II–III breast cancer: results of a large retrospective study with 12-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(5):867–72.
- 34– Thorsen LBJ, Thomsen MS, Overgaard M, Overgaard J, Offersen BV, on behalf of the Danish Breast Cancer Cooperative Group Radiotherapy Committee. Quality assurance of conventional non- CT-based internal mammary lymph node irradiation in a prospective Danish Breast Cancer Cooperative Group trial: The DBCG-IMN study. *Acta Oncol* 2013;52(7):1526–34.
- 35– Nielsen AWM, Thorsen LBJ, Özcan D, Matthiessen LW, Maae E, Milo MLH, Nielsen MH, Tramm T, Overgaard J, Offersen BV; DBCG RT Committee. Internal mammary node irradiation in 4541 node-positive breast cancer patients treated with newer systemic therapies and 3D-based radiotherapy (DBCG IMN2): a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Dec 12;49:101160
- 36 – Cong B-B, Cao X-S, Cao L, Zhu H, Yu Y-S, Yu J-M, et al. Internal mammary lymph nodes radiotherapy of breast cancer in the era of individualized medicine. *Oncotarget* 2017;8(46):81583– 81590.
- 37 – Shaitelman SF, Chiang Y-J, Griffin KD, DeSnyder SM, Smith BD, Schaverien MV, et al. Radiation therapy targets and the risk of breast cancer-related

- lymphedema: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162(2):201-15.
- 38 – Wen G, Tan Y-T, Lan X-W, He Z-C, Huang J-H, Shi J-T, et al. New clinical features and dosimetric predictor identification for symptomatic radiation pneumonitis after tangential irradiation in breast cancer patients. *J Cancer* 2017;8(18):3795-802.
- 39 – Dess RT, Liss AL, Griffith KA, Marsh RB, Moran JM, Mayo C, et al. Ischemic cardiac events following treatment of the internal mammary nodal region using contemporary radiation planning techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(5):1146-53.
- 40 – Wolny-Rokicka E, Tukiendorf A, Wydmański J, Roszkowska D, Staniul B, Zembroń-Łacny A. Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(10):4577-81.
- 41 – Kanyilmaz G, Aktan M, Koc M, Demir H, Demir LS. Radiation-induced hypothyroidism in patients with breast cancer: a retrospective analysis of 243 cases. *Med Dosim* 2017;42(3):190-6.
- 42 – Giraud P, Djadi-Prat J, Morelle M, Pourel N, Durdux C, Carrie C, et al. Contribution of respiratory gating techniques for optimization of breast cancer radiotherapy. *Cancer Invest* 2012;30:323-30.
- 43 – De Meerleer GO, Derie CM, Vakaet L, Fortan LG, Mersseman Jr BK, De Neve WJ. Execution of a single-isocenter three-field technique, using a multileaf collimator or tray-mounted cerrobend blocks: effect on treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:255-9.

- 44 – Campana F, Kirova YM, Rosenwald JC, Dendale R, Vilcoq JR, Dreyfus H, et al. Breast radiotherapy in the lateral decubitus position: a technique to prevent lung and heart irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1348–54.
- 45 – Smitt MC, Birdwell RL, Goffinet DR. Breast electron boost planning: comparison of CT and US. *Radiology* 2001;219:203–6.
- 46 – Kirova YM, Campana F, Fournier-Bidoz N, Stilhart A, Dendale R, Bollet MA, et al. Postmastectomy electron beam chest wall irradiation in women with breast cancer: a clinical step toward conformal electron therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1139–44.
- 47 – Hurkmans CW, Saarnak AE, Pieters BR, Borger JH, Bruinvis IA. An improved technique for breast cancer irradiation including the locoregional lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1421–9.
- 48 – Van der Laan HP, Dolsma WV, van't Veld AA, Bijl HP, Langendijk JA. Comparison of normal tissue dose with three-dimensional conformal techniques for breast cancer irradiation including the internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1522–30.
- 49 – Speers C, Pierce LJ. Postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a review. *JAMA Oncol* 2016;2:10751082.
- 50 – Krhili S, Costa E, Xu HP, Kirova YM. Whole breast radiotherapy in the isocentric lateral decubitus position: role of the immobilisation device and table on clinical results. *Cancer Radiother* 2019;23:209–15.
- 51 – Fessart E, Crop F, Tresch E, Mirabel E, Lartigau É, Pasquier D. Left-side breast cancer loco-regional radiotherapy with rotational intensity-

- modulated irradiation and deep inspiration breath hold: dosimetric comparison. *Cancer Radiother* 2018;23:92-7.
- 52 – Emmanuel Kammerer, Jennifer Le Guevelou, Abdulhamid Chaikh, Serge Danhier, Julien Geffrelot, Christelle Levy, Eric Saloux, Jean-Louis Habrand, Juliette Thariat, Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature, *Cancer Treatment Reviews*, Volume 63, 2018
- 53 – Verma V, Shah C, Mehta MP. Clinical outcomes and toxicity of proton radiotherapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2016;163:145-54.
- 54 – Jeraj R, Mackie TR, Balog J, Olivera G, Pearson D, Kapatoes J, Ruchala K, Reckwerdt P. Radiation characteristics of helical tomotherapy. *Med Phys*. 2004 Feb;31(2):396-404. doi: 10.1118/1.1639148. PMID: 15000626.
- 55 – Rudat V, Alaradi AA, Mohamed A, Khaled A-Y, Altuwaijri S. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: a dosimetric comparison. *Radiat Oncol*. 2011;6(1):26.
- 56 – Teh BS, Lu HH, Sobremonte S, Bellezza D, Chiu JK, Carpenter LS, et al. The Potential Use of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Women with Pectus Excavatum Desiring Breast-Conserving Therapy. *Breast J*. 2001;7(4):233-239.
- 57 – Teh AYM, Walsh L, Purdie TG, Mosseri A, Xu W, Levin W, et al. Concomitant intensity modulated boost during whole breast hypofractionated radiotherapy – A feasibility and toxicity study. *Radiother Oncol*. janv 2012;102(1):89-95.73

- 58 – Singla R, King S, Albuquerque K, Creech S, Dogan N. Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy (SIB-IMRT) in the treatment of early-stage leftsided breast carcinoma. *Med Dosim.* sept 2006;31(3):190-6.
- 59 – Kestin LL, Sharpe MB, Frazier RC, Vicini FA, Yan D, Matter RC, et al. Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(5):1559-1568.
- 60 – Barnett GC, Wilkinson J, Moody AM, Wilson CB, Sharma R, Klager S, et al. A randomised controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: Baseline characteristics and dosimetry results. *Radiother Oncol.* juill 2009;92(1):34-41.
- 61 – Cho BJ, Hurkmans CW, Damen EM, Zijp LJ, Mijnheer BJ. Intensity modulated versus non-intensity modulated radiotherapy in the treatment of the left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiother Oncol.* 2002;62(2):127-136.
- 62 – Riou O, Fenoglietto P, Lemanski C, Azria D. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers du sein : intérêt, limitations, modalités techniques. *Cancer/Radiothérapie.* sept 2012;16(5-6):479-84.
- 63 – Hall EJ, Wu C-S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol.* mai 2003;56(1):83-8.
- 64 – Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, et al. Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys.* nov 1993;20(6):1709-19.

- 65 – Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson C, Dorling L, et al. Randomized Controlled Trial of Intensity-Modulated Radiotherapy for Early Breast Cancer: 5-Year Results Confirm Superior Overall Cosmesis. *J Clin Oncol*. 20 déc 2013;31(36):4488-95.
- 66 – Gonzalez VJ, Buchholz DJ, Langen KM, Olivera GH, Chauhan B, Meeks SL, et al. Evaluation of two tomotherapy-based techniques for the delivery of whole-breast intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol*. mai 2006;65(1):284-90.
- 67– Reynders T, Tournel K, De Coninck P, Heymann S, Vinh-Hung V, Van Parijs H, et al. Dosimetric assessment of static and helical TomoTherapy in the clinical implementation of breast cancer treatments. *Radiother Oncol*. oct 2009;93(1):71-9.
- 68– Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol*. mars 2007;82(3):254-64.
- 69 – Pignol J-P, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A Multicenter Randomized Trial of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy to Reduce Acute Radiation Dermatitis. *J Clin Oncol*. mai 2008;26(13):2085-92.
- 70– Falk AT, Fenoglietto P, Azria D, Bourgier C. Nouvelles techniques de radiothérapie externe : exemple de prise en charge dans les cancers du sein. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2014;18(5-6):480-5.
- 71– Pignol J-P, Truong P, Rakovitch E, Sattler MG, Whelan TJ, Olivetto IA. Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy

- (IMRT) randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* déc 2016;121(3):414-9.
- 72 – Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, et al. Volumetric Modulated Arc Therapy Improves Dosimetry and Reduces Treatment Time Compared to Conventional Intensity-Modulated Radiotherapy for Locoregional Radiotherapy of Left-Sided Breast Cancer and Internal Mammary Nodes. *Int J Radiat Oncol.* janv 2010;76(1):287-95.
- 73 – Osman SOS, Hol S, Poortmans PM, Essers M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiother Oncol.* juill 2014;112(1):17-22.
- 74 – Nicolini G, Clivio A, Fogliata A, Vanetti E, Cozzi L. Simultaneous integrated boost radiotherapy for bilateral breast: a treatment planning and dosimetric comparison for volumetric modulated arc and fixed field intensity modulated therapy. *Radiat Oncol.* 2009;4(1):27.
- 75 – Lauche O, Kirova YM, Fenoglietto P, Costa E, Lemanski C, Bourgier C, et al. Helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy: New therapeutic arms in the breast cancer radiotherapy. *World J Radiol.* 2016;8(8):735.
- 76 – Goddu SM, Yaddanapudi S, Pechenaya OL, et al. Dosimetric consequences of uncorrected setup errors in helical Tomotherapy treatments of breast-cancer patients. *Radiother Oncol.* 2009; 93(1): 64-70
- 77 – rslan S. Relationship Between Target Delineation and Surface Dose in Breast Radiotherapy Using Helical Tomotherapy. *International Journal of Hematology and Oncology.* 2018; 28(4): 201-207

- 78 – Schubert LK, Gondi V, Sengbusch E, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and toposotherapy. *Radiother Oncol.* 2011; 100(2): 241–246
- 79– Hacıislamoglu E, Colak F, Canyilmaz E, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole-breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and volumetric arc therapy. *Phys Med.* 2015; 31(4): 360–367
- 80 – Mast M, Reynders T, Heijnenbrok M, et al. Tangential IMRT versus TomoTherapy with and without breath-hold in left-sided whole breast irradiation. *Acta Oncol.* 2016; 55(2): 240–243
- 81 – Shiau AC, Hsieh CH, Tien HJ, et al. Left-sided whole breast irradiation with hybrid-IMRT and helical tomotherapy dosimetric comparison. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 741326
- 82 – Yeh HP, Huang YC, Wang LY, et al. Helical tomotherapy with a complete-directional-complete block technique effectively reduces cardiac and lung dose for left-sided breast cancer. *Br J Radiol.* 2020; 93(1108): 20190792
- 83 – Erdiş e. The Comparison of Helical-IMRT, Direct-IMRT and 3D Radiotherapy Modalities in Breast Radiotherapy Planning. *Turk J Oncol.* 2020
- 84 – Zhou GX, Xu SP, Dai XK, Ju ZJ, Gong HS, Xie CB, et al. Clinical dosimetric study of three radiotherapy techniques for postoperative breast cancer: Helical Tomotherapy, IMRT, and 3D-CRT. *Technol Cancer Res Treat.* 2011;10(1):15–23.

- 85 – uma MN, Heinrich C, Schönknecht C, et al. Helical TomoTherapy for locally advanced or recurrent breast cancer. *Radiat Oncol.* 2017; 12(1): 31)
(Cendales R, Schiappacasse L, Schnitman F, et al. Helical tomotherapy in patients with breast cancer and complex treatment volumes. *Clin Transl Oncol.* 2011; 13(4): 268–274)
- 86 – Arsene–Henry A, Fourquet A, Kirova YM. Evolution of radiation techniques in the treatment of breast cancer (BC) patients: From 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to intensity–modulated RT (IMRT) using Helical Tomotherapy (HT). *Radiother Oncol.* 2017; 124(2): 333–334
- 87 – Zwicker F, Klepper R, Hauswald H, Hoefel S, Raether L, Huber PE, Debus J, Schempp M. Helical Tomotherapy of Lymph Node–negative Early–stage Breast Cancer After Breast–conserving Surgery: Long–term
- 88– Hijal T, Fournier–Bidoz N, Castro–Pena P, Kirova YM, Zefkili S, Bollet MA, et al. Simultaneous integrated boost in breast conserving treatment of breast cancer: A dosimetric comparison of helical tomotherapy and three–dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol.* mars 2010;94(3):300-6.
- 89 – Hauswald H, Schempp M, Liebig P, et al. Long–term Outcome After Helical Tomotherapy Following Breast Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ. *Technology in Cancer Research & Treatment.* 2024;23
- 90– Caudell JJ, De Los Santos JF, Keene KS, Fiveash JB, Wang W, Carlisle JD, et al. A Dosimetric Comparison of Electronic Compensation, Conventional Intensity Modulated Radiotherapy, and Tomotherapy in Patients With Early–Stage Carcinoma of the Left Breast. *Int J Radiat Oncol.* août 2007;68(5):1505-11.

- 91 – Palumbo I, Marcantonini M, Scialpi M, et al. Heart and coronary artery dose sparing in left-sided breast cancer: 3D-conformal radiotherapy vs. helical tomotherapy. *In Vivo*. 2023;37(6):2760-2767
- 92 – Qiu J, Liu Z, Yang B, Hou X, Zhang F. Low-Dose-Area-Constrained Helical Tomotherapy-Based Whole Breast Radiotherapy and Dosimetric Comparison with Tangential Field-in-Field IMRT. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1-6.
- 93 – Caudrelier J-M, Morgan SC, Montgomery L, Lacelle M, Nyiri B, MacPherson M. Helical tomotherapy for locoregional irradiation including the internal mammary chain in left-sided breast cancer: Dosimetric evaluation. *Radiother Oncol*. janv 2009;90(1):99-105.
- 94 – Goddu SM, Chaudhari S, Mamalui-Hunter M, Pechenaya OL, Pratt D, Mutic S, et al. Helical Tomotherapy Planning for Left-Sided Breast Cancer Patients With Positive Lymph Nodes: Comparison to Conventional Multiport Breast Technique. *Int J Radiat Oncol*. mars 2009;73(4):1243-51.
- 95 – Ashenafi M, Boyd RA, Lee TK, Lo KK, Gibbons JP, Rosen II, et al. Feasibility of Postmastectomy Treatment With Helical Tomotherapy. *Int J Radiat Oncol*. juill 2010;77(3):836-42.
- 96 – Massabeau C, Fournier-Bidoz N, Wakil G, Castro Pena P, Viard R, Zefkili S, et al. Implant breast reconstruction followed by radiotherapy: Can helical tomotherapy become a standard irradiation treatment? *Med Dosim*. déc 2012;37(4):425-31.
- 97 – Lamberth F, Guilbert P, Gaillot-Petit N, Champagne C, Looten-Vieren L, Nguyen TD. Indications potentielles de la tomothérapie hélicoïdale dans les cancers du sein. *Cancer/Radiothérapie*. janv 2014;18(1):7-14.

- 98 – Coon AB, Dickler A, Kirk MC, Liao Y, Shah AP, Strauss JB, et al. Tomotherapy and Multifield Intensity-Modulated Radiotherapy Planning Reduce Cardiac Doses in Left-Sided Breast Cancer Patients With Unfavorable Cardiac Anatomy. *Int J Radiat Oncol.* sept 2010;78(1):104-10.
- 99– Liem X, Chira C, Fourquet A, Campana F, Peurien D, Fournier-Bidoz N, et al. Résultats préliminaires d'une tomothérapie hélicoïdale adjuvante avec boost intégré dans le cadre d'un traitement conservateur d'un cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie.* janv 2014;18(1):15-22.
- 100– Chira C, Kirova YM, Liem X, Campana F, Peurien D, Amessis M, et al. Helical Tomotherapy for Inoperable Breast Cancer: A New Promising Tool. *BioMed Res Int.* 2013;2013:1-8.
- 101 – Loap, P.; Uakkas, A.; Allali, S.; Bouziane, J.; Fourquet, A.; Kirova, Y. Long-Term Results of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) with Helical Tomotherapy in Non-Metastatic Breast Cancer Patients: Final Analysis. *Cancers* 2025, 17, 544
- 102 – Bazire L, Fromantin I, Diallo A, Lande B de la, Pernin V, Dendale R, et al. Hydrosorb® versus control (water based spray) in the management of radio-induced skin toxicity: Results of multicentre controlled randomized trial. *Radiother Oncol.* Nov 2015;117(2):229-33.
- 103– Buchholz TA. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N Engl J Med.* 2009;360(1):63-70.
- 104 – Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. *Radiotherapy and Oncology* 55 (2000) 219-232

- 105– Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson CB, Twyman N, Wishart GC, et al. The Cambridge Breast Intensity–modulated Radiotherapy Trial: Patient– and Treatment–related Factors that Influence Late Toxicity. *Clin Oncol*. déc 2011;23(10):662-73.
- 106 – Wojcieszynski AP, Olson AK, Rong Y, Kimple RJ, Yadav P. Acute Toxicity From Breast Cancer Radiation Using Helical Tomotherapy With a Simultaneous Integrated Boost. *Technol Cancer Res Treat*. avr 2016;15(2):257-65.
- 107 – Aoulad N, Massabeau C, de Lafontan B, Vieilleigne L, Hangard G, Ciprian C, et al. Toxicité aiguë de la tomothérapie des cancers mammaires. *Cancer/Radiothérapie* mai 2017
- 108– Joseph K, Vos LJ, Gabos Z, et al. Skin Toxicity in Early Breast Cancer Patients Treated with Field–In–Field Breast Intensity–Modulated Radiotherapy versus Helical Inverse Breast Intensity–Modulated Radiotherapy: Results of a Phase III Randomised Controlled Trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021; 33(1): 30–39
- 109 –Van Parijs H, Miedema G, Vinh–Hung V, Verbanck S, Adriaenssens N, Kerkhove D, et al. Short course radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage I–II breast cancer, early toxicities of a randomized clinical trial. *Radiat Oncol*. 2012;7(1):80.
- 110 – Kahán Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserhádi A, Balogh A, et al. The Risk of Early and Late Lung Sequelae After Conformal Radiotherapy in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol*. juill 2007;68(3):673-81.

- 111 – Lingos TI, Recht A, Vicini F, Abner A, Silver B, Harris JR. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(2):355–360.
- 112 – Ortholan C, Mornex F. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le poumon. *Cancer/Radiothérapie.* juill 2010;14(4-5):312-8.
- 113 – Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom–Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 14 mars 2013;368(11):987-98.
- 114– Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long–term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005;6(8):557–565.
- 115– Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New Insight Into Epirubicin Cardiac Toxicity: Competing Risks Analysis of 1097 Breast Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 6 août 2008;100(15):1058-67.
- 116– Kirova YM, Gambotti L, De Rycke Y, Vilcoq JR, Asselain B, Fourquet A. Risk of Second Malignancies After Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer: A Large–Scale, Single–Institution Review. *Int J Radiat Oncol.* juin 2007;68(2):359-63.72
- 117– Bazire L, De Rycke Y, Asselain B, Fourquet A, Kirova YM. Risks of second malignancies after breast cancer treatment: Long–term results. *Cancer/Radiothérapie.* févr 2017;21(1):10-5.

- 118 – Abo-Madyan Y, Aziz MH, Aly MMOM, Schneider F, Sperk E, Clausen S, et al. Second cancer risk after 3D-CRT, IMRT and VMAT for breast cancer. *Radiother Oncol.* mars 2014;110(3):471-6.
- 119– Lee B, Lee S, Sung J, Yoon M. Radiotherapy-induced secondary cancer risk for breast cancer: 3D conformal therapy versus IMRT versus VMAT. *J Radiol Prot.* Juin 2014;34(2):325-31.