

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction

1.	ANATOMIE DE LA GLANDE MAMMAIRE	09
1.1	SITUATION DU SEIN.....	09
1.2	STRUCTURE DU SEIN.....	10
1.2.1	La peau et la plaque aréolo-mamelonnaire :	10
1.2.2	La glande mammaire :	12
1.2.3	Le tissu adipeux et conjonctif	12
1.2.4	Les moyens de fixation du sein	13
1.2.5	Vascularisation artérielle et veineuse du sein	13
1.2.6	Réseaux lymphatiques (figure4).....	14
1.2.7	Innervation	15
1.2.8	Paroi thoracique.....	16
2	EPIDEMIOLOGIE.....	19
3	ANATOMOPATHOLOGIE :	21
3.1	CARCINOMES :	22
3.1.1	Les Carcinomes Non Infiltrants :	22
3.1.2	Les carcinomes infiltrants :	23
3.2	MALADIE DE PAGET	25
3.3	TUMEUR PHYLLODE	26
3.4	SARCOMES	26
3.5	GRADE HISTOPRONOSTIQUE :	26
3.6	LES RECEPTEURS HORMONAUX :	27
3.7	L'ONCOGENE HER2 (LE RECEPTEUR DE L'EPIDERMAL GROWTH FACTOR2 OUC-ERBB-2):	28
4	DIAGNOSTIC.....	28
4.1	INTRODUCTION :	28
4.2	DIAGNOSTIC CLINIQUE	28

4.2.1	Interrogatoire :.....	28
4.2.2	Circonstances de découverte :.....	29
4.2.3	Examen clinique :.....	29
4.3	DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE.....	30
4.3.1	La mammographie :-Principe	31
4.3.2	L'échographie	33
4.3.3	L'imagerie par résonance magnétique	34
4.4	DIAGNOSTIC DE MALIGNITE	35
4.4.1	Examen cytologique	35
4.4.2	Examen histologique	36
4.4.3	Etude anatomopathologique des pièces opératoires	36
4.5	EVALUATION DE L'EXTENSION A DISTANCE DES CANCERS INFILTRANTS ..	37
5	TRAITEMENTS	39
5.1	CHIRURGIE	39
5.1.1	Objectifs de la chirurgie:.....	39
5.1.2	Méthodes	40
5.1.3	-Chirurgie conservatrice	40
5.1.4	-Chirurgie radicale	41
5.1.5	Chirurgie des aires ganglionnaires	43
5.2	CHIMIOThERAPIE	45
5.2.1	Médicaments utilisés en chimiothérapie	45
5.2.2	Alkylants.....	46
5.2.3	Antimétabolites.....	47
5.2.4	-Taxanes	47
5.2.5	-Dérivés du platine	48
5.2.6	Protocoles utilisés	48
5.3	L'hormonothérapie	49
5.3.1	La suppression de l'activité ovarienne	49
5.3.2	Les antioestrogènes	51
5.3.3	Les progestatifs.....	52
5.3.4	Les inhibiteurs de l'aromatase	53
5.4	LA THERAPIE CIBLEE :	54
5.4.1	Trastuzumab	54
5.4.2	Bevacetuximab.....	55
5.4.3	Lapatinib	55
5.5	LA RADIOTHERAPIE.....	56

5.5.1	Historique.....	56
5.5.2	–méthodes : la radiothérapie se présente sous deux formes :.....	58
5.5.3	Techniques d'irradiation	60
5.5.4	Dose et fractionnement	64
5.5.5	Volumes cibles	66
5.5.6	Dosimétrie.....	68
6	LA RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNEE	70
6.1	Quels sont les essais randomisés qui permettent d'envisager ces schémas courts en routine clinique ?.....	70
7	BASE BIOLOGIQUE	77
7.1	RADIOCURABILITE DES TUMEURS	77
7.2	RELATION DOSE-EFFET.....	77
7.3	VARIATIONS DANS LA RADIO-SENSIBILITE.....	77
7.4	FRACTIONNEMENT et ETALEMENT :.....	78
7.4.1	INTERET DU FRACTIONNEMENT :.....	78
7.5	Les Courbes de survie	81
7.5.1	Modèle "Linéaire - quadratique"	81
7.5.2	-application clinique des α/β :.....	85
7.6	La BED (biological effective dose) :.....	85
7.7	Les valeurs du rapport α/β	86
7.8	L'Equivalence de dose	87
7.9	-Effets de la radiothérapie mammaire sur la peau et les tissus sous-cutanés :.....	88
8	OBJECTIFS :	98
9	PROTOCOLE D'ETUDE :	98
9.1	Patients et méthodes :.....	98
9.1.1	Critères d'inclusion :.....	99
9.1.2	Critères de non inclusion :.....	99
9.1.3	Critères d'exclusion :.....	99
9.2	PROTOCOLE D'ETUDE :	99
9.2.1	Le système de graduation (annexe 7).	100
9.2.2	Analyse statistique :	100
10	RESULTATS	105
10.1	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT A la TRANCHE D'AGE :.....	105

10.2	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU LIEU DE RESIDENCE	:107
10.3	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU STATUT MENOPAUSIQUE :	107
	CLASSIFICATION TNM ET STADE DE LA MALADIE:.....	108
10.4	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU T :	108
10.4.1	REPARTITION DU T PAR RAPPORT AU TRANCHE D'AGE	109
10.4.2	REPARTITION DU T PAR RAPPORT AU STATUT MENOPAUSIQUE	111
10.5	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU STADE N :	112
10.5.1	REPARTITION DU N PAR RAPPORT A LA TRANCHE D'AGE	114
10.5.2	REPARTITION DU N PAR RAPPORT AU STATUT MENOPAUSIQUE.....	116
10.6	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU M :	118
10.7	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU GRADE SBR:.....	118
10.8	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU RECEPTEURS HORMONAUX :.....	119
10.9	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU HER 2 :	120
10.10	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU PROTOCOLE DE CHIMIOETHERAPIE :	121
10.11	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU TYPE HISTOLOGIQUE :	123
10.12	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT PRESENCE EMBOLES VASCULAIRES :	124
10.13	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT RUPTURE CAPSULAIRE	125
10.14	REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT DOSE PAR SEANCE :	126
11	ANALYSE DE LA SURVIE.....	127
11.1	Calcul De La Survie.....	127
11.2	SURVIE GLOBALE SELON L'AGE.....	128
11.3	SURVIE GLOBALE SELON T	129
11.4	Survie globale selon stade N.....	130
11.5	SURVIE GLOBALE SELON SBR.....	131
11.6	SURVIE GLOBALE SELON TYPE HISTOLOGIQUE	132
11.7	SURVIE GLOBALE SELON RECEPTEURS HORMONAUX.....	133
11.8	SURVIE GLOBALE SELON LA DOSE PAR SEANCE	134
11.9	SURVIE GLOBALE SELON RECIDIVE LOCALE.....	135
11.10	SURVIE GLOBALE SELON METASTASE	136

12	CALCUL DES EQUIVALENCES DE DOSES	139
12.1	Calcul du 1er schéma : 36 Gy /3Gy par séance et 16 jours/ 5 séances par semaine (12 fractions).....	139
12.1.1	Calcul de l'EQD2 :.....	139
12.1.2	Calcul de la BED :.....	139
12.1.3	Calcul de la NSD.....	140
12.2	Calcul du 2ème schéma : 34 Gy /3,4Gy par séance et 12 jours / 5 séances par semaine (10 fractions)	140
12.2.1	Calcul de l'EQD2 :.....	140
12.2.2	Calcul de la BED :.....	141
12.2.3	Calcul de la NSD.....	141
12.3	Calcul de l'EQD2 ; BED ; NSD en fonction des variations de l' α/β selon le 1 ^{er} schéma d'irradiation 36Gy/3Gy par fraction :	141
12.3.1	Calcul de l'EQD2 pour la valeur $\alpha/\beta=3,27$:.....	142
12.3.2	Calcul de la BED pour la valeur $\alpha/\beta=3,27$:.....	142
12.3.3	Calcul de la NSD pour la valeur $\alpha/\beta=3,27$:.....	142
12.3.4	Calcul de l'EQD2 pour la valeur $\alpha/\beta=4,51$:.....	143
12.3.5	Calcul de l'EQD2 à partir de la BED pour la valeur $\alpha/\beta=4,51$:.....	143
12.3.6	Calcul de la NSD pour la valeur $\alpha/\beta=4,51$:.....	143
12.4	Calcul des l'EQD2 ; BED ; NSD en fonction des variations de l' α/β selon le 2ème schéma d'irradiation 34Gy/3,4Gy par fraction :	144
12.4.1	Calcul de l'EQD2 pour la valeur $\alpha/\beta=3,27$:.....	144
12.4.2	Calcul de la BED pour la valeur $\alpha/\beta=3,27$:.....	144
12.4.3	Calcul de la NSD pour la valeur $\alpha/\beta=3,27$:.....	145
12.4.4	Calcul de l'EQD2 pour la valeur $\alpha/\beta=4,51$:.....	145
12.4.5	Calcul de la BED pour la valeur $\alpha/\beta=4,51$:.....	145
12.4.6	Calcul de la NSD pour la valeur $\alpha/\beta=4,51$:.....	146
12.5	Calcul de l'EQD2 ; BED ; NSD en fonction du schéma d'irradiation de Whelan 42,5Gy/2,65Gy par fraction et 22 jours:	147
12.5.1	Calcul de l'EQD2.....	147
12.5.2	Calcul de la BED :.....	148
12.5.3	Calcul de la NSD :.....	148
12.6	Calcul de l'EQD2 ; BED ; NSD en fonction du schéma d'irradiation de l'essai START A :	148
12.6.1	Calcul de l'EQD2 en fonction du schéma 39Gy en 13 fractions.....	149
12.6.2	Calcul de la BED en fonction du schéma 39Gy en 13 fractions :	149
12.6.3	Calcul de la NSD en fonction du schéma 39Gy en 13 fractions :	149

12.6.4	Calcul de l'EQD2 en fonction du schéma 41,6 Gy en 13 fractions.....	150
12.6.5	Calcul de la BED en fonction du schéma 41,6Gy en 13 fractions :	150
12.6.6	Calcul de la NSD en fonction du schéma 41,6Gy en 13 fractions :	150
12.7	Calcul de l'EQD2 ; BED ; NSD en fonction du schéma d'irradiation de l'essai START B	151
12.7.1	Calcul de l'EQD2 en fonction du schéma START B	151
12.7.2	Calcul de la BED en fonction du schéma START B.....	151
12.7.3	Calcul de la NSD en fonction du schéma START B	152
13	DISCUSSION	155
	INCIDENCE	155
14	CONCLUSION	167
	BIBLIOGRAPHIE	
	ANNEXES	

LISTE DES ABREVIATIONS

BED :	Biological effective dose
BRCA :	Breast Cancer Linkage Consortium
CA :	cyclophosphamide-adriamycine
CCI :	carcinome canalaire infiltrant
CLI :	carcinome lobulaire infiltrant
CMF :	Cyclophosphamide-Methotrexate- 5 Fluorouracile
CTV :	Clinical Target Volume
EQD2:	equivalence de dose a 2 Gy .
FAC :	5 Fluorouracile – Adriamycine – Cyclophosphamide
FEC :	5 Fluorouracile – Epirubicine – Cyclophosphamide
GTV :	Gros Tumor Volume
Gy :	Gray
HER2 :	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
MeV :	mega volt
NSD :	nominal standard dose (nominal single dose)
LQ :	lineaire quadratique
OAR :	organes a risque
PRI :	plexite radio induite
PTV :	Planning Target Volume
RH :	Recepteurs Hormonaux
RIF :	fibrose radio induite
RTOG :	Radiation Therapy Oncology group.
RE :	radiation effect
SG :	Survie globale
SRLR :	Survie sans récurrence locorégionale
SOMA-LENT:	Subjective-Objective-Management-Analytic-Late effects of Normal Tissues.
TDF:	time dose fractionation.
TAC:	taxotère-adriamycine-cyclophosphamide
TXT :	taxotère

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	<i>Cancer Du Sein ; Principaux Médicaments Utilises</i>	45
Tableau 2	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon L`âge</i>	105
Tableau 3	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon T</i>	108
Tableau 4	<i>Répartition Du T (En Nombre) Selon Tranche D`âge</i>	109
Tableau 5	<i>Répartition Du T (En %) Selon Tranche D`âge</i>	110
Tableau 6	<i>Répartition Du T (En Nombre) Selon Statut Ménopausique</i>	111
Tableau 7	<i>Répartition Du T (En %) Selon Statut Ménopausique</i>	112
Tableau 8	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon N</i>	113
Tableau 9	<i>Répartition Du N (En Nombre) Selon Tranche D`âge</i>	114
Tableau 10	<i>Répartition Du N (En %) Selon Tranche D`âge</i>	115
Tableau 11	<i>Répartition Du N (En Nombre) Selon Statut Ménopausique</i>	116
Tableau 12	<i>Répartition Du N (En %) Selon Statut Ménopausique</i>	117
Tableau 13	<i>Répartition De La Population Selon Grade SBR Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	118
Tableau 14	<i>Répartition De La Population Selon RH Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	119
Tableau 15	<i>Répartition De La Population Selon HER Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	120
Tableau 16	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon Protocole Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	122
Tableau 17	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon Histologie Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	123
Tableau 18	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon Emboles Vasculaires Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	124
Tableau 19	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon Rupture Capsulaire Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	125
Tableau 20	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon Dose Par Séance Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	126

LISTE DES FIGURES

Figure 1	<i>Situation Du Sein</i>	9
Figure 2	<i>Division Du Sein En Quadrants</i>	10
Figure 3	<i>Fascia Pectoralis Et Ligaments Suspenseurs</i>	11
Figure 4	<i>Drainâge Lymphatique Du Sein</i>	15
Figure 5	<i>Coupes axiale et sagitale de la paroi thoracique</i>	18
Figure 6	<i>Incidence Du Cancer Du Sein Dans Le Monde En Comparaison Avec Les Autres Cancers.</i>	19
Figure 7	<i>Répartition Du Cancers En Algérie</i>	20
Figure 8	<i>Incidence Du Cancer Du Sein A Oran (19992009)</i>	20
Figure 9	<i>Aspect Carcinome Canalaire In Situ</i>	23
Figure 10	<i>Aspect Carcinome Canalaire Infiltrant</i>	24
Figure 11	<i>Aspect Carcinome Lobulaire Infiltrant</i>	24
Figure 12	<i>Aspect Maladie De Pâget</i>	26
Figure 13	<i>Les Composants D`Un Mammographe</i>	31
Figure 14	<i>Les Différents Types De Microcalcifications</i>	33
Figure 15	<i>Exemples D`Images Echographiques Du Sein</i>	34
Figure 16	<i>Exemples D`IRM Mammaire DU Sein</i>	35
Figure 17	<i>Différentes Interventions Dans Le Cancer Du Sein</i>	42
Figure 18	<i>Photo D`Un Ancien Accélérateur Linéaire</i>	57
Figure 19	<i>Photo D`Un TeleCobalt (Theratron 780c)</i>	57
Figure 20	<i>Photo D`Un Accélérateur Dédié a La Radiothérapie Conformationnelle</i>	57
Figure 21	<i>Photo De Curiethérapie Dans Le Cancer Du Sein</i>	59
Figure 22	<i>Les Contours Externes (En Rouge Pointille) Les Contours Du Poumon (Orange Pointille)</i>	61
Figure 23	<i>Mise En Place De Patiente Au Simulateur</i>	62
Figure 24	<i>Mise En Place De Patiente A L`accélérateur</i>	62
Figure 25	<i>Différents Points De Référence Pour L`Elaboration De La Balistique</i>	62
Figure 26	<i>Technique Du Décubitus Latéral</i>	63
Figure 27,28	<i>Technique De Radiothérapie En DeUbitus Dorsal Post Mastectomie</i>	64
Figure 29	<i>Photo De Scanner Simulateur</i>	66

Figure 30	<i>Détermination Des Volumes Ganglionnaires A Irradier</i>	68
Figure 31	<i>Courbes Isodomes D`Un Cancer Du Sein</i>	69
Figure 32	<i>Résultats De L`Essai Start A</i>	72
Figure 33	<i>Résultats De L`Essai Start B</i>	73
Figure 34	<i>Mécanismes De Production De La Fibrose RadiInduite</i>	90
Figure 35,36	<i>Fibrose Et Lyphoedeme Du Membre Supérieur Aspects Cliniques Et Radiologiques</i>	91
Figure 37,38	<i>Plexite Brachiale RadiInduites Aspects Cliniques Et Radiologiques</i>	92
Figure 39,40	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon L`âge Service De Radiothérapie ChuOran Année 2007</i>	106
Figure 41	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon Le Lieu De Résidence Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	107
Figure 42	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon Le Statut Ménopausique Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	107
Figure 43	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon T Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	108
Figure 44	<i>Répartition Du T (En Nombre) Selon Tranche D`âge</i>	109
Figure 45	<i>Répartition Du T (En %) Selon Tranche D`âge</i>	110
Figure 46	<i>Répartition Du T (En Nombre) Selon Statut Ménopausique</i>	111
Figure 47	<i>Répartition Du T (En %) Selon Statut Ménopausique Service De Radiothérapie ChuOran Année 2007</i>	112
Figure 48	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon N Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	113
Figure 49	<i>Répartition Du N (En Nombre) Selon Tranche D`âge</i>	114
Figure 50	<i>Répartition Du N (En %) Selon Tranche D`âge</i>	115
Figure 51	<i>Répartition Du N (En Nombre) Selon Statut Ménopausique</i>	116
Figure 52	<i>Répartition Du N (En %) Selon Statut Ménopausique</i>	117
Figure 53	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon M Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	118
Figure 54	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon Grade Sbr Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	119
Figure 55	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon RH Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	120
Figure 56	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon HER Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	121
Figure 57	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon Protocole Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	122
Figure 58	<i>Répartition De La Population D`Etude Selon Histologie Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	123

Figure 59	<i>Répartition De La Population D'Etude Selon Emboles Vasculaires Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	124
Figure 60	<i>Répartition De La Population D'Etude Selon Rupture Capsulaire Service De Radiothérapie –ChuOran – Année 2007</i>	125
Figure 61	<i>Répartition De La Population D'Etude Selon Dose Par Séance Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	126
Figure 62	<i>Courbe De Survie Globale. Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	127
Figure 63	<i>Courbe De Survie Globale Selon Tranche D'Âge Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	128
Figure 64	<i>Courbe De Survie Globale Selon T Service De Radiothérapie– ChuOran – Année 2007</i>	129
Figure 65	<i>Courbe De Survie Globale Selon N Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	130
Figure 66	<i>Courbe De Survie Globale Selon Grade Sbr Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	131
Figure 67	<i>Courbe De Survie Globale Selon Type Histologique Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	132
Figure 68	<i>Courbe De Survie Globale Selon Rh Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	133
Figure 69	<i>Courbe De Survie Globale Selon Dose Par Séance. Service De Radiothérapie – ChuOran – Année 2007</i>	134
Figure 70	<i>Courbe de survie globale selon recidive. Service de Radiothérapie – Chuoran – Année 2007</i>	135
Figure 71	<i>Courbe de survie globale selon métastase. Service de Radiothérapie – Chuoran – Année 2007</i>	136

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le plus fréquent

des cancers féminins, l'Institut national de santé publique (INSP), a révélé que l'Algérie enregistre annuellement quelque 130 nouveaux cas d'atteinte par ce cancer pour 100.000 personnes. "Ce chiffre ne devrait pas susciter l'alarmisme, car d'autres pays enregistrent des taux d'atteinte encore plus importants". a-t-il signalé, à titre indicatif, que la prévalence aux Etats unis d'Amérique (USA) est de 500 nouveaux cas/an pour 100.000 habitants, alors qu'en Belgique elle est de 400 cas/an pour 100.000 habitants. "Les statistiques placent l'Algérie au milieu du classement en matière de progression des cas de cancer", a-t-il estimé. Le cancer du sein vient en tête des cas recensés en Algérie avec 11.000 nouveaux cas/an [223].

Contrairement à l'Occident, en Algérie le cancer du sein touche plus particulièrement les jeunes femmes entre 35 et 49 ans.avec un âge moyen de 46 ans selon l'étude de l'INSP 2002, La moyenne d'âge au niveau mondial est de 69 ans, le risque de cette pathologie augmente avec l'âge, à partir de 50 ans. cela peut s'expliquer par le fait que la population algérienne est très jeune, cependant, il est à constater qu'il existe un vide criant au niveau des campagnes de prévention et de dépistage adaptées à la population touchée par cette maladie. En effet, la prévention et la prise en charge de cette maladie doivent être adaptées au pays et non copiées sur celles déjà existantes en Occident où les campagnes de mammographie visent plus particulièrement les femmes de plus de 50 ans.

C'est une maladie grave, responsable d'environ 10 000 décès par an. Le cancer du sein représente la première cause de mortalité chez les femmes de 35 à 55 ans. Il occupe le premier rang de mortalité par cancer chez la femme. La survie globale, tous stades confondus (avec des écarts importants selon les stades) est d'environ 65 % à 5 ans.

Ainsi le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique, justifiant la mise en place et la poursuite des actions de prévention, de dépistage et de recherche thérapeutique.

Les armes thérapeutiques dans le cancer du sein sont incontournables quelque soit le stade de la tumeur : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

L'irradiation du cancer du sein a longtemps fait ses preuves en matière de contrôle de la maladie sur le plan local et locorégional.

Cependant l'irradiation après traitement chirurgical radical (patey) relève de la prophylaxie ; reste à comprendre l'intérêt de cette irradiation ainsi que le prix de cette radiothérapie par rapport à la survenue d'effets secondaires (fibrose pariétale, plexite post radique du membre supérieur) chez une patiente guérie par son chirurgien.

Or nous n'arrivons pas à ce jour à déterminer une dose tumoricide précise pour toutes les tumeurs car nos doses sont déterminées par les capacités de réparation des tissus sains, et nous escomptons par là stériliser ces tumeurs.

La justification des travaux sur le facteur temps en radiothérapie (notamment sur les hypofractionnements) ne saurait guère supprimer le traitement classique (nombre d'or de la radiothérapie : 5×2 Gy / semaine en 5 à 6 semaines) mais se base sur l'adaptation de nos traitements à la diversité des paramètres autant cinétiques que radiobiologiques et ce aussi bien pour les tissus sains que les tumeurs.

En dehors de la discussion de la place de la radiothérapie prophylactique dans le cancer du sein, apparait un autre paramètre de cette radiothérapie c'est le raccourcissement des durées de traitement par une radiothérapie concentrée dite : radiothérapie hypofractionnée.

Dans cette étude, nous voulons mettre en exergue les modalités et les paramètres radiobiologiques de l'irradiation hypofractionnée.

Ce schéma d'irradiation longtemps utilisé , a permis de penser autrement l'irradiation du cancer du sein et en faciliter la prise en charge par des durées de traitements plus courts ; une alternative intéressante dans notre pays qui à ce jour trouve des difficultés a prendre en charge les patientes dans les délais.les patientes présentant un cancer du sein dans les délais il faut noter que vue le parc de machines est insuffisant : 9 machines de traitement pour 38 millions d'habitants et les centres de radiothérapies sont très éloignés les uns des autres 2 au centre , un à l'Ouest et un à l'Est .

REVUE DE LA LITTERATURE

1. ANATOMIE DE LA GLANDE MAMMAIRE

1.1 SITUATION DU SEIN

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte, le mamelon se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale.

En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax (figure1).

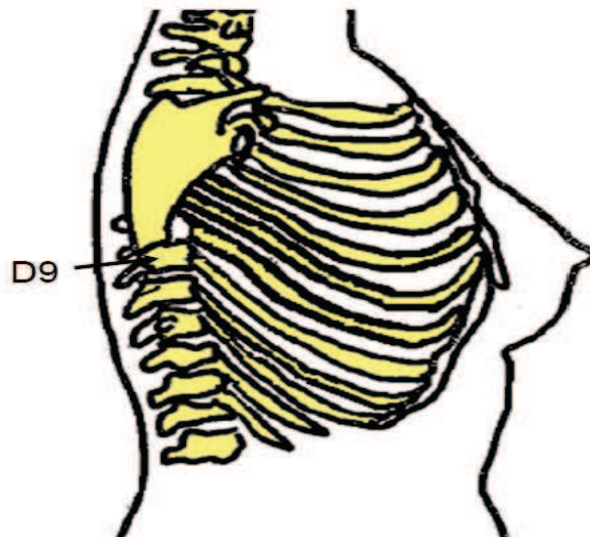


FIGURE 1 - SITUATION DU SEIN [1]

1.2 Subdivision du sein :

Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants :

- supéro-externe,
- supéro-interne,
- inféro-externe
- inféro-interne.

Ceci ne correspond à aucune réalité anatomique, c'est une convention de «repérage» (figure2).

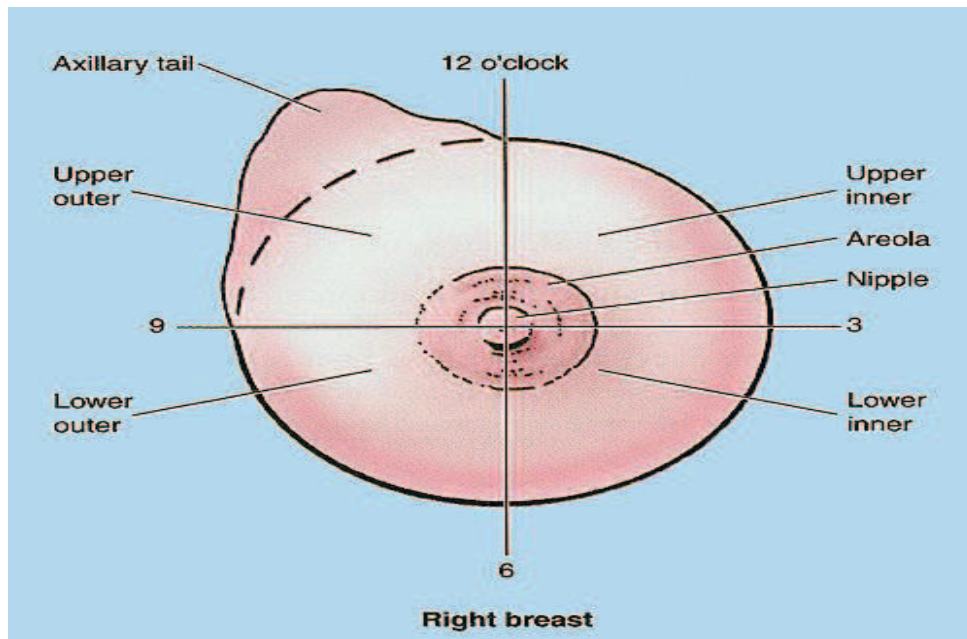


FIGURE 2- DIVISION DU SEIN EN QUADRANTS [4]

1.2 STRUCTURE DU SEIN

1.2.1 La peau et la plaque aréolo-mamelonnaire :

Le revêtement cutané est épais en périphérie et s'amincit au voisinage de l'aréole.

Le mamelon est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les orifices d'abouchement (les pores) des canaux galactophores sont disposés de façon circconférentielle.

Chacun est bordé d'un épithélium kératinisant. En période de repos, hors grossesse et allaitement, ils sont habituellement comblés de kératine.

Les variations de forme du mamelon sont nombreuses :

- Mamelon plat ou court
- Mamelon invaginé mais érectile lors de la contraction du muscle aréolaire
- Mamelon ombiliqué non érectile
- Variations de largeur et de volume.

L'aréole est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmentée ; sa surface est irrégulière. On y observe de petites saillies qui sont de 12 à 20, les tubercules de Morgagni : ce sont des glandes sébacées qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses :

Les tubercules de Montgomery.

La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper (figure3).

Elle ne glisse pas sur les tissus sous-jacents car dépourvue de tissu adipeux sous-jacent.

Elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires. La contraction de ce muscle sous l'influence du froid, de stimulations sexuelles, de la succion, réduit la surface aréolaire et projette le mamelon en avant, c'est le thélotisme.

Le mamelon et l'aréole forment une unité, la plaque aréolo mamelonnaire.

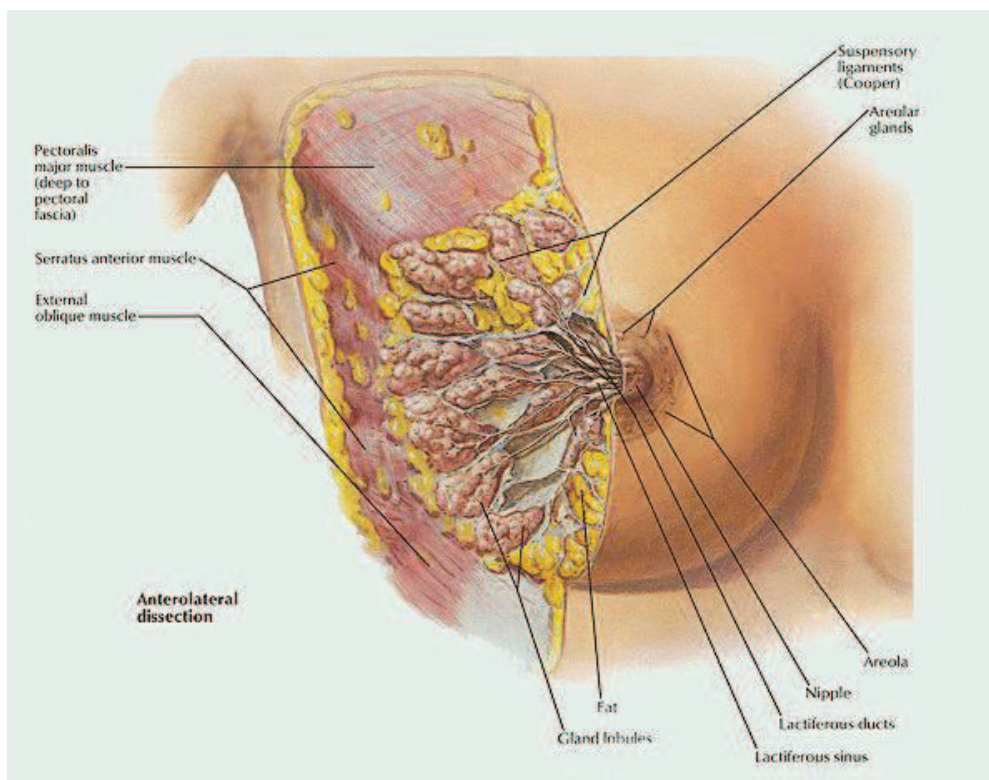


FIGURE 3 – FASCIA PECTORALIS ET LIGAMENTS SUSPENSEURS [3]

1.2.2 La glande mammaire :

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier. Elle est organisée en une vingtaine de lobes.

Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules, et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles.

L'unité de base est l'acinus ou alvéole.

- L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande.
- Chaque acinus se draine par un **canal intralobulaire** ou alvéolaire ou canal **de troisième ordre**.
- Les acini et les canaux intralobulaires forment un **lobule** qui se draine par un **canal interlobulaire** (canal galactophore de **deuxième ordre**)
- Plusieurs lobules se réunissent pour former un **lobe glandulaire** qui se draine par un **canal galactophore de premier ordre**.

Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon.

1.2.3 Le tissu adipeux et conjonctif

Le tissu adipeux est étroitement lié au tissu glandulaire, sa quantité est en grande partie responsable du volume des seins, lequel n'a aucun effet sur la production et la qualité du lait.

On distingue deux couches graisseuses.

- La couche antérieure pré glandulaire qui n'existe pas au niveau de la plaque aréolo mamelonnaire. Elle est cloisonnée par des travées conjonctives : les ligaments de Cooper qui relient la peau à la glande en formant les crêtes de Ducret.
- La couche postérieure qui est limitée par le fascia superficialis, elle est séparée de l'aponévrose du grand pectoral par du tissu conjonctif. L'ensemble peau-glande-graisse glisse sur le grand pectoral.

1.2.4 Les moyens de fixation du sein

Les moyens de fixation du sein sont peu développés et ne suffisent pas à maintenir la position des seins. Aucun muscle n'existe à cet effet. Les moyens sont les attaches cutanées au niveau de la plaque aréolo mamelonnaire, le sillon sous-mamelonnaire, les travées conjonctives (les ligaments de Cooper).

1.2.5 Vascularisation artérielle et veineuse du sein

1.2.5.1 La vascularisation artérielle provient de trois troncs artériels:

- L'artère thoracique interne : elle constitue l'artère principale, elle est issue de l'artère subclavière et aborde par ses collatérales les 2ème, 3ème, 4ème espaces intercostaux et la face postérieure de la glande.

Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.

- L'artère axillaire : elle vascularise la glande par l'artère thoracique latérale et ses propres collatérales. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure. Elle est visible en superficie.

- Les artères intercostales : elles se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.

La distribution s'effectue par :

- Des rameaux profonds qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux.

- Des rameaux superficiels ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.

Autour de l'aréole et à partir des vaisseaux principaux : La vascularisation s'organise en anneau autour de l'aréole à partir de branches dirigées vers le mamelon et radiaire vers la périphérie.

1.2.5.2 Les veines : Le réseau veineux assure un drainage :

Il est essentiellement assuré par 3 réseaux principaux qui sont :

- médian vers les veines thoraciques internes
- latéral vers la veine axillaire
- postérieur vers les veines intercostales

Le réseau superficiel péri-aréolaire et pérिमamelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible.

Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes.

1.2.6 Réseaux lymphatiques (figure4)

1.2.6.1 Le réseau lymphatique cutané

Il existe un double réseau :

- le plexus superficiel ou dermique
- le plexus profond ou sous dermique. Ce réseau communique avec celui des territoires voisins.

Il y a deux types de collecteurs :

- Les collecteurs principaux se dirigent vers les ganglions axillaires
- Les collecteurs accessoires se dirigent vers les voies sus claviculaire, la voie mammaire interne et vers le sein opposé [5].

1.2.6.2 Le réseau lymphatique glandulaire

Il est constitué par un réseau superficiel et par un réseau profond anastomosés. Ils se drainent vers deux types de collecteurs : certains suivent les galactophores se jettent dans le plexus sous aréolaire et d'autres quittent la glande par sa périphérie.

Les collecteurs se drainent vers les nœuds axillaires et nœuds mammaires internes.

1.2.6.3 Les ganglions axillaires

La fosse axillaire abrite en profondeur un rassemblement particulier de ganglions lymphatiques (12 à 30 selon les individus). Ils forment 5 groupes principaux :

1) latéral (ou huméral) : pour ceux situés à la face interne du paquet vasculo-nerveux;

2) postérieur (ou scapulaire) : pour ceux situés le long du pédicule sous-scapulaire,

3) antérieur : pour ceux situés le long du pédicule thoracique latéral, répartis (en 2 groupes : "supérieur", au niveau des 2 et 3èmes espaces intercostaux, et inférieur", au niveau des 4 ème et 5 ème espaces) ;

4) central : pour ceux dispersés entre les 2 groupes précédents

5) apical (ou sous-claviculaire) : pour ceux qui sont situés dans la partie haute de l'aisselle.

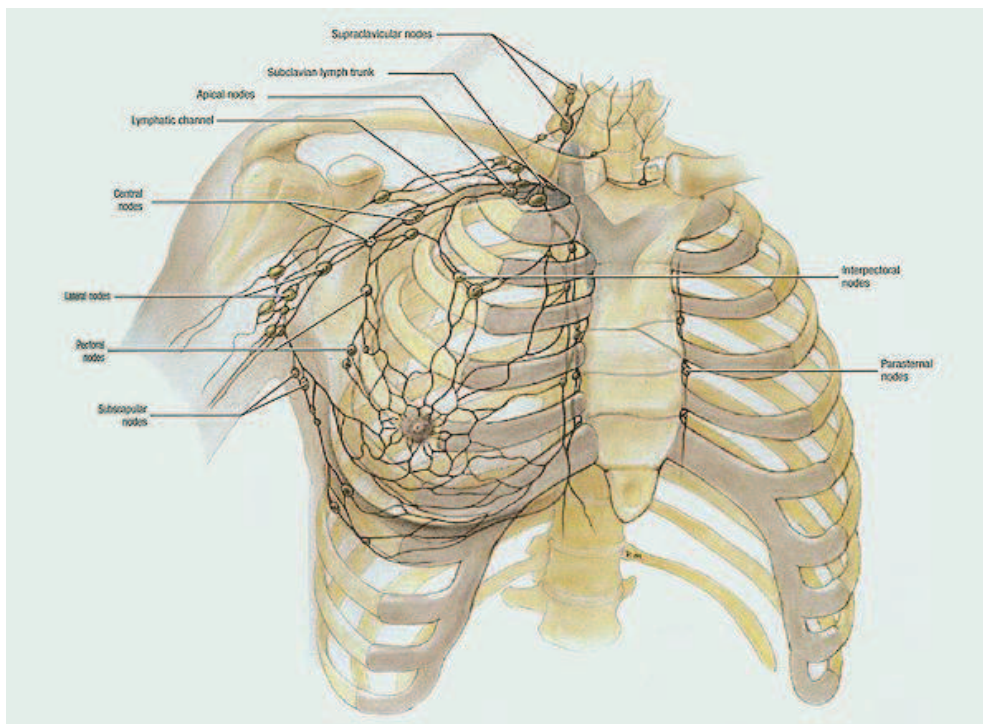


FIGURE 4- DRAINAGE LYMPHATIQUE DU SEIN [5]

1.2.7 Innervation

L'aisselle abrite le « plexus brachial » ; plexus nerveux formé par l'anastomose des branches ventrales des 4 derniers nerfs cervicaux (C5 à C8) et du premier nerf thoracique (T1).

Ces nerfs constituent (dans la zone sus-claviculaire du cou) 3 troncs nerveux primaires dits :

- tronc supérieur (C5, C6),
- tronc moyen (C7)
- tronc inférieur (C8, T1).

Chacun de ces 3 troncs primaires se subdivise en deux parties : une branche ventrale et une branche dorsale. Ces branches s'anastomosent également, formant trois troncs « secondaires » [2].

1.2.8 Paroi thoracique

Les clavicules forment des reliefs osseux sous-cutanés à la jonction du cou et du thorax. Elles peuvent être facilement palpées dans toute leur étendue, spécialement au niveau de leurs extrémités médiales qui s'articulent avec le manubrium sternal. Les clavicules marquent la limite entre deux zones de drainage lymphatique : au-dessus de la clavicule, la lymphe aboutit aux nœuds lymphatiques jugulaires inférieurs ; en dessous d'elle, la lymphe pariétale (en provenance de la paroi du corps et du membre supérieur) s'écoule en direction des nœuds lymphatiques axillaires.

Le sternum se trouve sous la peau sur la ligne médiane antérieure du thorax ; il est palpable sur toute sa longueur. L'incisure jugulaire (fourchette sternale) du manubrium peut être palpée entre les extrémités médiales saillantes des clavicules. Le niveau de l'incisure jugulaire correspond au bord inférieur du corps de la vertèbre T2 et, plus en arrière, à l'espace entre les 1^{er} et 2^e processus épineux thoraciques.

Le manubrium, dont la dimension verticale est environ de 4 cm, se projette sur les corps des vertèbres T3 et T4. L'angle sternal (angle de Louis) est palpable et même souvent visible chez les sujets

L'angle sternal marque le niveau de la 2e paire de cartilages costaux. Le côté gauche du manubrium se trouve en avant de l'arc aortique et son côté droit recouvre directement la confluence des deux veines brachio-céphaliques en veine cave supérieure.

Le corps du sternum présente une longueur approximative de 10 cm ; il se projette sur les vertèbres T5 à T9 et sur le bord droit du cœur. Le sillon inter mammaire (dépression médiane séparant les seins chez la femme) se trouve en avant du corps sternal.

Les rebords costaux formés par les cartilages costaux 7 à 10 réunis sont facilement palpables ; ils s'étendent inféro-latéralement à partir de l'articulation xipho-sternale et interceptent entre eux l'angle infrasternal.

Tandis que les côtes et/ou les espaces intercostaux permettent de relever la « latitude » nécessaire pour localiser des structures sur la paroi thoracique, plusieurs lignes imaginaires facilitent les descriptions anatomiques et cliniques en relevant leur « longitude ». Les lignes suivantes peuvent être tracées en se basant sur des particularités superficielles visibles ou palpables :

La ligne médiane antérieure (médio-sternale) (LMA) se trouve à la rencontre du plan médian et de la paroi thoracique antérieure.

Les lignes médio-claviculaires (LMCs) passent par le milieu des clavicules, parallèlement à la ligne médiane antérieure.

La ligne axillaire antérieure (LAA) descend verticalement le long du bord antérieur de la fosse axillaire, soulevé par le bord inféro-latéral du muscle grand pectoral dont les faisceaux convergent de la cage thoracique vers l'humérus dans le bras.

La ligne médio-axillaire (LMA) part du sommet (partie la plus profonde) de la fosse axillaire et descend parallèlement à la LAA.

La ligne axillaire postérieure (LAP), également parallèle à la LAA, est tracée verticalement le long du bord postérieur du pli axillaire soulevé par les muscles grand dorsal et grand rond qui relie la région dorsale à l'humérus.

La ligne médiane postérieure (médio-vertébrale, crête épineuse) (LMP) est une ligne verticale réunissant les sommets des processus épineux des vertèbres.

La ligne scapulaire (LS) est parallèle à la ligne médiane postérieure et passe par l'angle inférieur de la scapula.

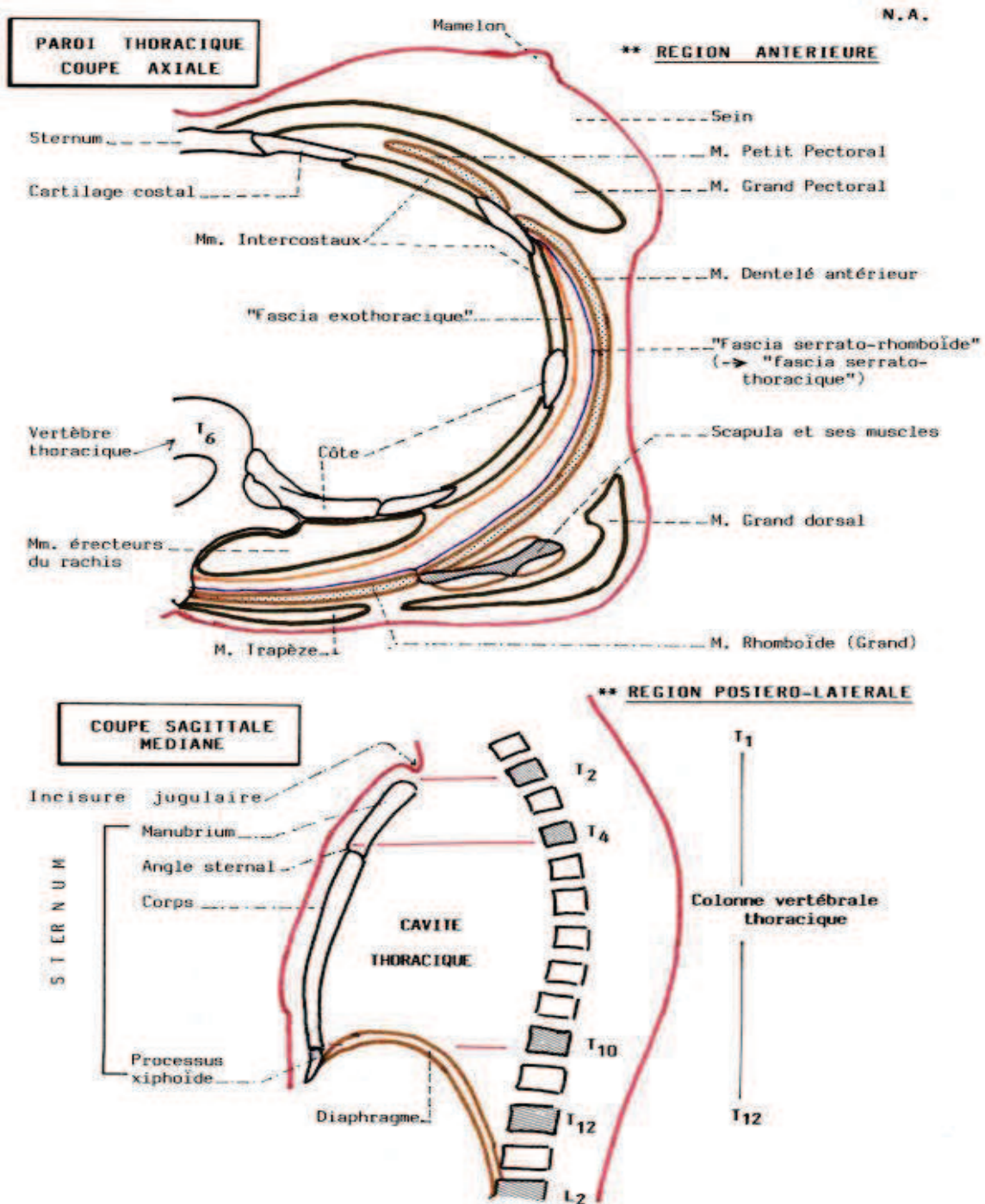


FIGURE 5: coupes axiale et sagittale de la paroi thoracique [199]

2 EPIDEMIOLOGIE

Le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme de par son incidence et sa mortalité.

L'incidence diffère d'une région à une autre.

Malgré que son incidence est beaucoup plus importante dans les pays développés; la létalité de la maladie est moins importante

Son, incidence dans le monde est recensée à 1380000 cas/an et sa mortalité est d'environ 460000 cas/an.

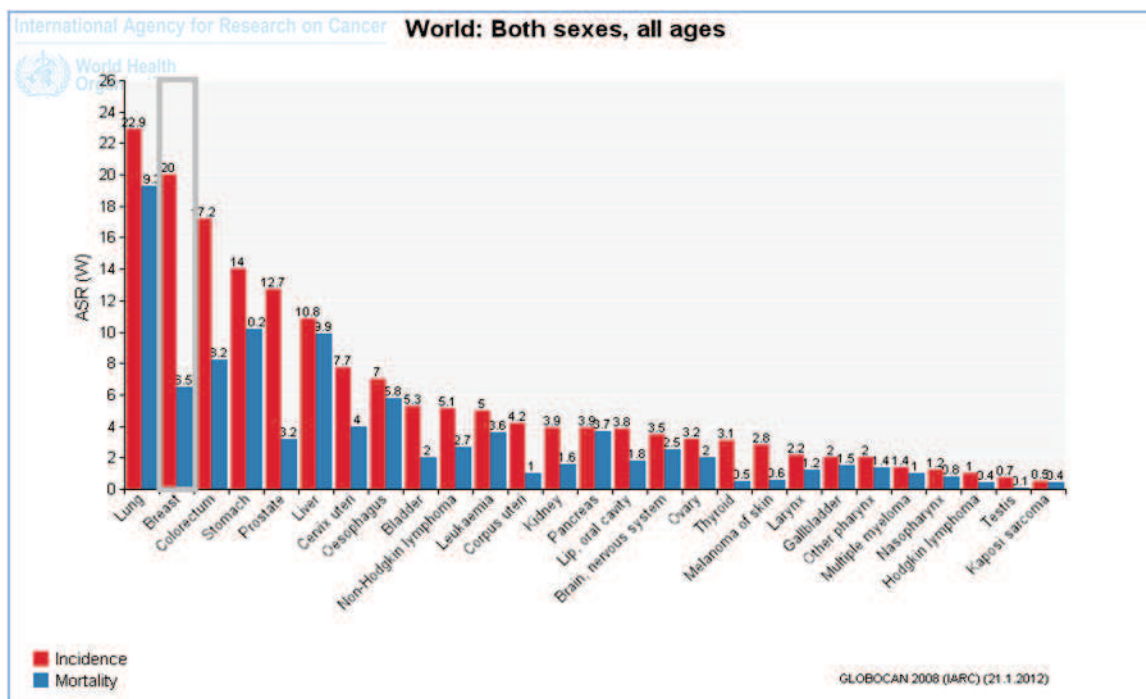


FIGURE 6- INCIDENCE DU CANCER DU SEIN DANS LE MONDE EN COMPARAISON AVEC LES AUTRES CANCERS.

En Algérie on recense 4200 nouveaux cas par an avec un taux de mortalité de 2200 cas par an [195].

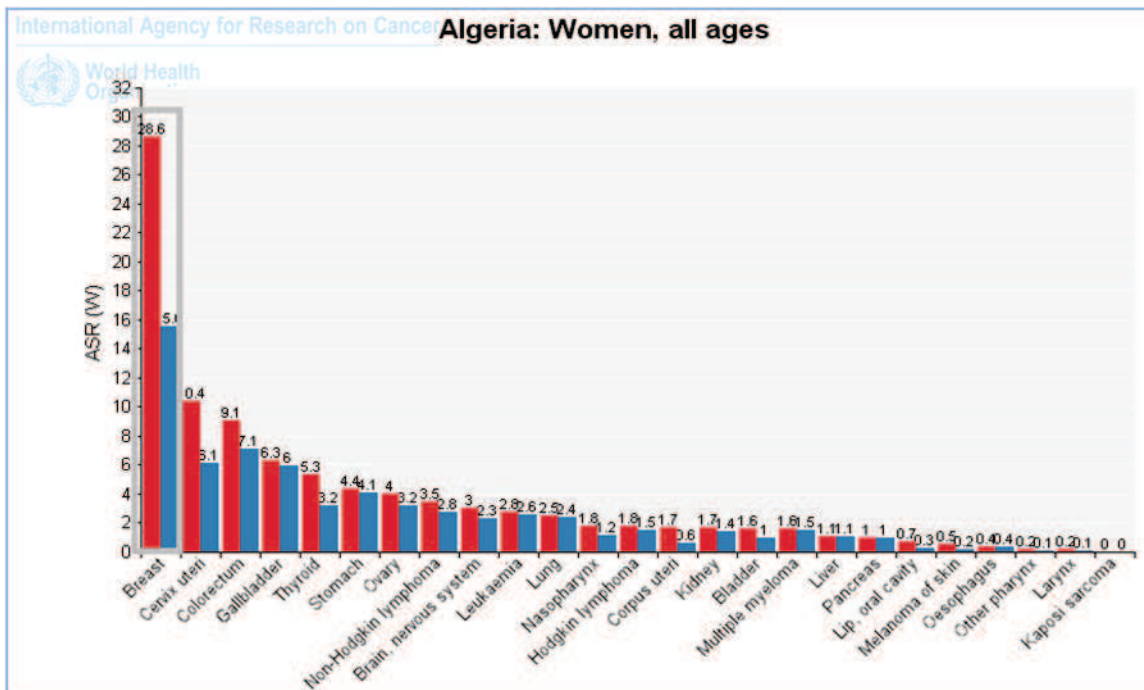


FIGURE 7- REPARTITION DU CANCERS EN ALGERIE

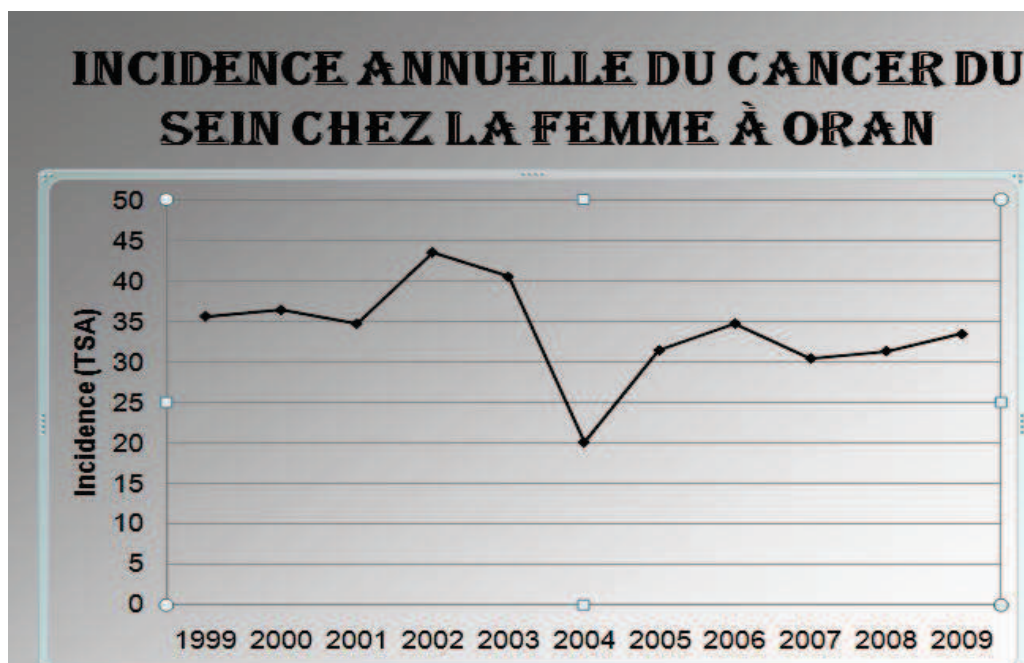


FIGURE 8- INCIDENCE DU CANCER DU SEIN A ORAN (1999-2009)

3 ANATOMOPATHOLOGIE :

L'examen anatomo-pathologique est primordial puisqu'il est le seul qui permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de malignité d'une tumeur mammaire. Il sera réalisé soit sur biopsie, soit sur une pièce d'exérèse chirurgicale (tumorectomie ou mastectomie), soit par examen extemporané lors de l'acte chirurgical.

Le compte-rendu histologique doit mentionner les éléments du diagnostic de malignité, les éléments nécessaires à l'établissement du pronostic et la qualité de l'exérèse chirurgicale :

- Le type histologique de la tumeur
- La taille tumorale (en mm)
- Le grade histo-pronostique (système de Scarff–Bloom-Richardson ou le système de Elston-Ellis)
- La présence d'une composante tumorale canalaire in situ.
- La présence d'embolies néoplasiques péri-tumorales
- La qualité de l'exérèse chirurgicale (l'état des berges d'exérèse)
- L'envahissement ganglionnaire : en précisant le nombre de ganglions métastatiques et le nombre de ganglions examinés, l'existence d'une rupture capsulaire et son extension dans le tissu péri-ganglionnaire.
- La détermination de l'expression des récepteurs hormonaux.
- L'analyse de la surexpression de HER 2.

Classification OMS – 2002-2003

- a. Carcinome infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS)
- b. Carcinome lobulaire infiltrant
- c. Carcinome tubuleux
- d. Carcinome médullaire
- e. Carcinomes produisant de la mucine
- f. Carcinome cribriforme infiltrant
- g. Carcinomes endocrines du sein
- h. Carcinome métaplasique

- i. Carcinome apocrine
- j. Carcinome à cellules riches en lipides
- k. Carcinome sécrétant (juvénile)
- l. Carcinome adénoïde kystique
- m. Carcinome à cellules acineuses
- n. Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
- o. Carcinome mammaire avec cellules géantes ostéoclastiques
- p. Carcinome mammaire avec faits choriocarcinomateux
- q. Carcinome oncocytique
- r. Tumeurs mélanocytaires
- s. Carcinome sébacé
- t. Carcinome micropapillaire infiltrant
- u. Carcinome mucoépidermoïde

3.1 CARCINOMES :

Ils représentent 98% des tumeurs malignes du sein. il s'agit essentiellement d'adénocarcinomes. [6], On distingue :

3.1.1 Les Carcinomes Non Infiltrants :

Il existe deux types :

3.1.1.1 Le carcinome intracanalair ou canalaire in situ :

Il se définit comme un carcinome se développant dans le canal, n'infiltrant pas le tissu conjonctif. Il représente environ 4% des cancers du sein et se caractérise par sa découverte fréquente sur des microcalcifications mammographiques et par sa multicentricité (figure9).

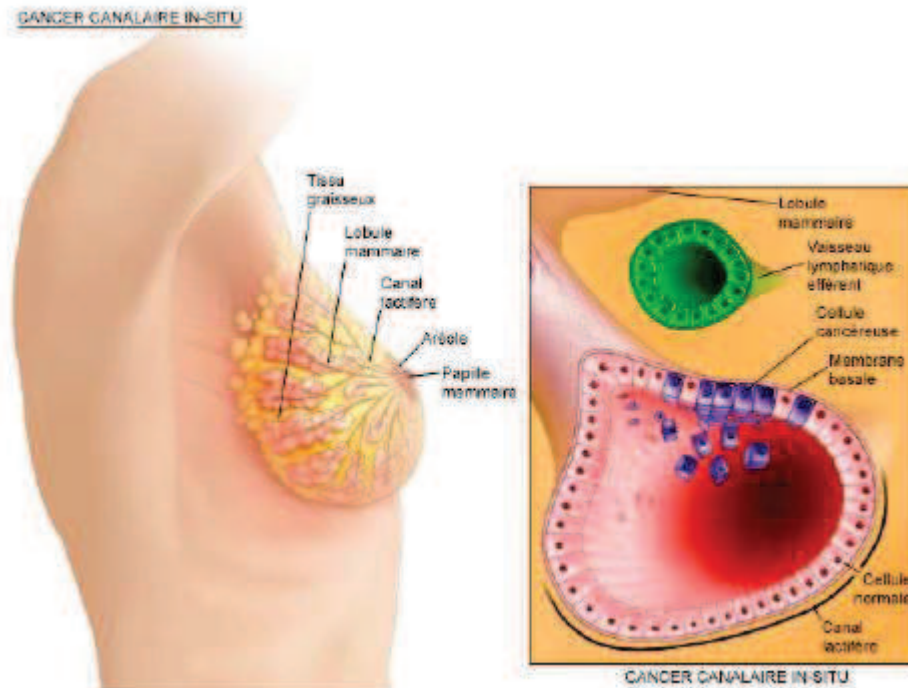


FIGURE 9- ASPECT CARCINOME CANALAIRE IN SITU [8]

3.1.1.2 Le carcinome intra lobulaire in situ :

Il se définit comme un carcinome intéressant les canalicules intra-lobulaires comblées et distendues par une prolifération de cellules de petite taille sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Il représente environ 2,5% des cancers et se caractérise par son caractère multicentrique et sa tendance à la bilatéralisation. [7].

3.1.2 Les carcinomes infiltrants :

3.1.2.1 Le carcinome canalaire infiltrant :

C'est la forme la plus fréquente : il représente 70% des cancers du sein ; son architecture peut se présenter en : carcinome bien différencié avec des structures tubulaires prédominantes, moyennement différencié avec une absence de structures glandulaires (figure10).

CANCER CANALAIRE INFILTRANT

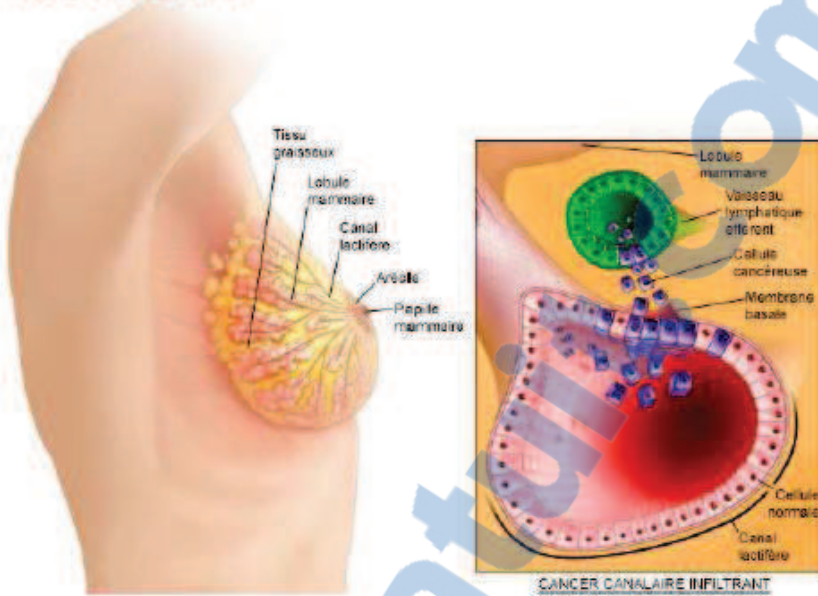


FIGURE 10- ASPECT CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT [8]

3.1.2.2 Le carcinome lobulaire infiltrant :

Il représente 5à15% des cancers .Il se caractérise par sa tendance à la bilatéralité et à la multicentricité (figure11).

CANCER LOBULAIRE INFILTRANT

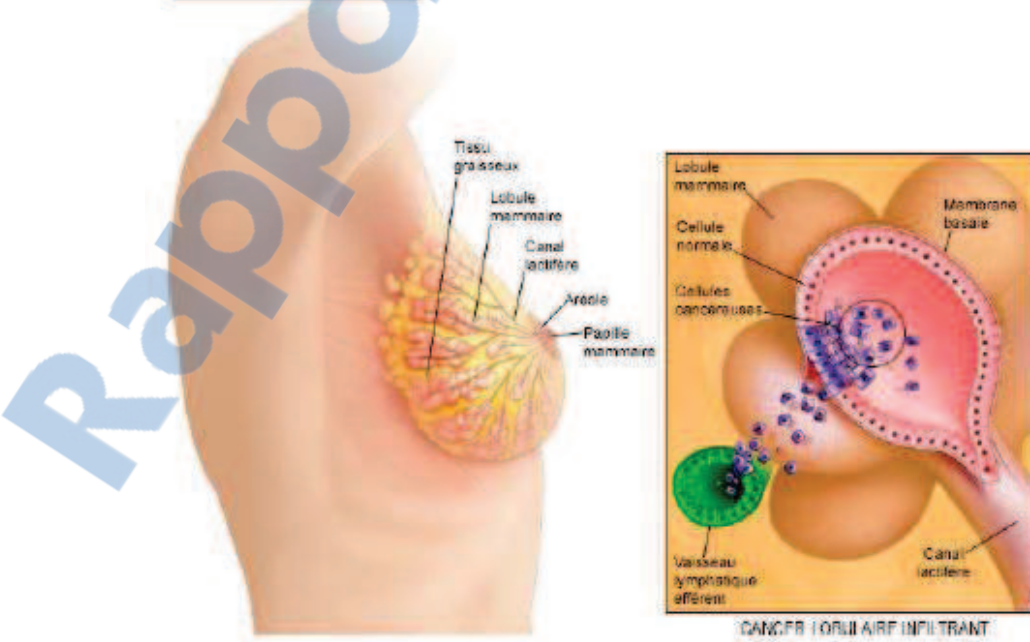


FIGURE 11- ASPECT CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT [8]

3.1.2.3 Le carcinome mucineux :

Il s'agit d'un carcinome riche en mucus extracellulaire.

Histologiquement, cette tumeur est constituée de nappes de mucus ponctuées de petits ilots épithéliomateux avec ou sans différenciation glandulaire.

3.1.2.4 Le carcinome médullaire :

Carcinome bien limité constitué de nappes de cellules peu différenciées dans un stroma peu abondant et lymphoïde.

3.1.2.5 Autres formes : beaucoup plus rares,

- carcinomes papillaires
- carcinomes tubuleux.
- carcinomes adénoïdes kystiques.
- carcinomes aporcines.
- Le Carcinome métaplasique
- Le Carcinome à cellules claires riches en glycogène.
- Le Carcinome à cellules riches en lipides.
- Le Carcinome à cellules en « bague à chaton »
- Le Carcinome à différenciation neuroendocrine,
- Le Carcinome à cellules géantes de type ostéoclasique

3.2 MALADIE DE PAGET

Il s'agit de l'extension intra-épidermique mamelonnaire d'un carcinome galactophorique sous jacent invasif ou non. La prolifération est constituée de cellules isolées, claires au sein de l'épiderme (figure12).

MALADIE DE PAGET DU MAMELON

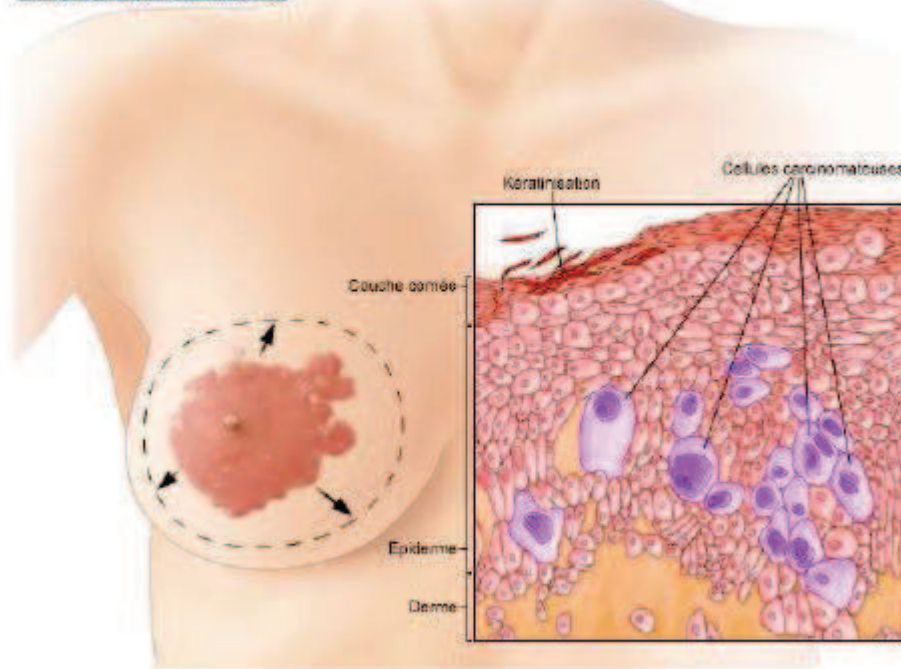


FIGURE 12- ASPECT MALADIE DE PAGET [8]

3.3 TUMEUR PHYLLODE

Son architecture est celle d'un fibroadénome dont le contingent prolifère. On en distingue 3 catégories : bénigne, de malignité intermédiaire et maligne, selon la limitation de la tumeur, la quantité de structures épithéliales, le nombre de mitoses et la présence d'atypies nucléaires.

3.4 SARCOMES

Ils sont identiques à ceux d'autres localisations. L'angiosarcome est le plus fréquent.

3.5 GRADE HISTOPRONOSTIQUE :

Le système de grading le plus utilisé appliqué particulièrement aux carcinomes est celui de Scarff et Bloom. Il comprend trois niveaux I, II, III, obtenus par l'addition de :

Atypies cytonucléaires, nombre de mitoses et la différenciation tumorale.

Il existe un autre système de grading, celui d'Elston et Ellis [9]. Il tient compte des formations glandulaires, du pléomorphisme nucléaire et du nombre de mitoses.

Grading SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
>75 % : tumeur bien différenciée	1
10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

3.6 LES RECEPTEURS HORMONAUX :

Il existe deux types de récepteurs hormonaux : récepteurs à l'œstrogène et récepteurs à la progestérone leur dosage peut se faire par différentes méthodes :

- technique isotopique de liaison avec une dose traçante d'hormone radioactive sur des extraits nucléaires. (Quantitative. >10fm/mg)

- technique immunohistochimique sur coupe histologique. (Semi quantitative. Score de 1 à 6)

Ces récepteurs sont surtout utilisés dans le cancer du sein et en pratique on ne dose ; que les récepteurs d'œstrogènes et de progestérone.

3.7 L'ONCOGENE HER2 (LE RECEPTEUR DE L'EPIDERMAL GROWTH FACTOR2 OUC-ERBB-2):

Actuellement, il existe trois méthodes de détection et de dosage de l'oncogène HER2, préconisées dans les études cliniques

[10 ,11 ,12 ,13] :

- L'immunohistochimie sur coupe de tissu frais ou congelé ou inclus en paraffine.
- Les techniques d'hybridation par fluorescence in situ (FISH) qui ciblent
- l'amplification du gène.
- Les techniques d'hybridation in situ avec sonde chromo génique (CISH).

4 DIAGNOSTIC

4.1 INTRODUCTION :

Le cancer du sein peut être diagnostiqué à différents stades de la maladie ; soit au stade infra clinique lors d'un examen de dépistage soit par la présence de signes d'appels cliniques.

Plus rarement il peut être découvert à un stade bien avancé de la maladie : « stade inflammatoire » suite à une négligence de la patiente ou à un avancement rapide de la maladie.

4.2 DIAGNOSTIC CLINIQUE

4.2.1 Interrogatoire :

Reste l'élément clé de tout examen clinique il doit préciser :

- L'âge.
- La date des premières règles.
- Le nombre de grossesse à terme.
- L'âge de la patiente à la première et la dernière grossesse.
- L'âge à la ménopause.
- Traitements hormonaux (contraception, traitement substitutif

- Antécédents personnels ou familiaux de cancers du sein.
- préciser la date d'apparition des premiers signes et la durée d'évolution avant le diagnostic.

4.2.2 Circonstances de découverte :

Le cancer du sein peut être découvert suite à :

- La palpation d'un nodule ou d'une masse le plus souvent par la patiente elle-même ou fortuitement lors d'un examen systématique clinique.
- Un écoulement mamelonnaire.
- Modifications cutanées et aréolomammelonnaires.
- La présence d'adénopathie axillaire isolée.
- Un gros bras, parfois douloureux et accompagné d'une impotence fonctionnelle.
- Un hématome ou une ecchymose spontanée.
- Lors d'un examen de dépistage.

4.2.3 Examen clinique :

Un examen comparatif des deux seins et des aires ganglionnaires doit être exécuté en commençant par le coté réputé indemne. [14].

4.2.3.1 Inspection :

Patiente torse nu assise ou couchée ; Sous un bon éclairage recherche une augmentation du volume du sein, une rétraction mamelonnaire, toute déformation apparente, une rétraction cutanée, une ulcération ou une tumeur adhérente à la peau donnant le fameux aspect peau d'orange (critère connu de malignité).

4.2.3.2 -Palpation :

La palpation du sein se fait quadrant par quadrant, main bien à plat, patiente étant assise ou allongée l'examen doit préciser :

- la taille de la tumeur: se mesurant sur les 02 grands axes perpendiculaires de la tumeur.
- la mobilité de la tumeur: la manœuvre de Tillaux(abduction contrariée du bras) permet d'apprécier les rapports de la tumeur aux plans cutanés super ou profonds.
- la topographie de la tumeur: le repérage primitif doit se faire sur un schéma.
- l'examen du revêtement cutané: érythème, œdème ou au niveau de la peau, nodules de perméation, ulcération, bourgeonnement ou simple dépression en regard de la tumeur.
- l'examen du mamelon et de l'aréole : il doit être systématique et effectué de façon comparative des deux seins à la recherche d'une anomalie.
- Les signes inflammatoires: rougeur, douleur, chaleur.
- La notion de PEV (poussée évolutive):
 - PEV 1: doublement du volume tumoral au moins de six mois sans autres signes cliniques.
 - PEV2: inflammation d'au moins 1/3 du sein.
 - PEV3: inflammation diffuse du sein réalisant l'aspect de la« mastite carcinomateuse».
 - PEV2 PEV3 correspondent au T4d.
- La palpation des aires ganglionnaires satellites axillaires et sus claviculaires.

4.3 DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

Il existe, à l'heure actuelle, un certain nombre de techniques d'imagerie utilisées dans le dépistage et le diagnostic du cancer du sein

- la mammographie (imagerie par rayons X).
- l'échographie mammaire (imagerie par ultrasons)
- l'IRM (Imagerie par résonance Magnétique)

Dans ce qui suit, on présente les différentes techniques existantes ainsi que leurs caractéristiques.

4.3.1 La mammographie :-Principe

La mammographie est une technique de radiographie, particulièrement adaptée aux seins de la femme. Elle a pour but de détecter au plus tôt des anomalies avant qu'elles ne provoquent des symptômes cliniques. La mammographie est non seulement pratiquée dans les campagnes de dépistage du cancer du sein, mais aussi pour le diagnostic et la localisation lors d'interventions chirurgicales (ponctions). Le point fort d'un tel examen est qu'il permet d'examiner la totalité du tissu mammaire avec une ou deux incidences seulement [16].

L'appareil dédié à la réalisation d'une mammographie est le mammographe (figure 13). Cet appareil se compose d'un tube radiogène générateur de rayons X de faible énergie (entre 20 et 50 keV) et d'un système de compression du sein.

En premier temps, les deux seins sont comprimés à tour de rôle. Cette compression permet l'étalement des tissus mammaires ce qui facilite la visualisation des structures du sein et la réduction de la dose de rayons X délivrée. En deuxième temps, les deux seins sont exposés à une faible dose de rayons X. On obtient, alors, une projection du sein sur un détecteur plan. La radiographie est réalisée sur des films argentiques ou sur des systèmes de radiologie digitale de haute qualité. L'analyse de la glande mammaire est réalisée grâce aux différences de l'atténuation des différents types de tissu.

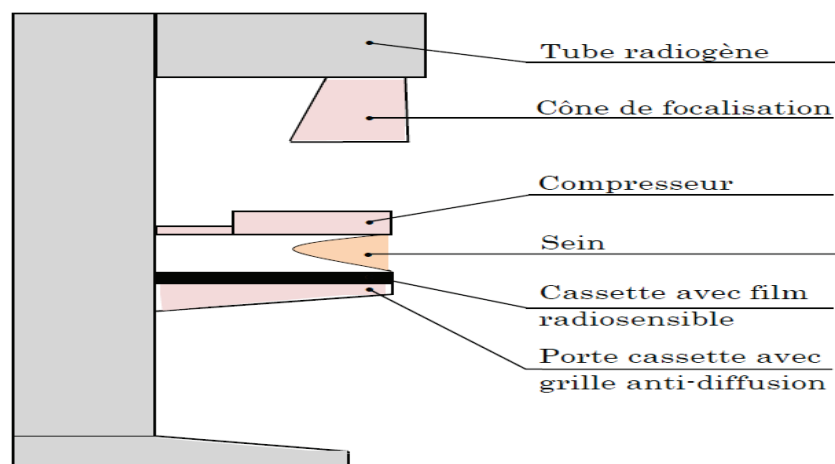


FIGURE 13- LES COMPOSANTS D'UN MAMMOGRAPHE

Les caractéristiques qui distinguent les microcalcifications des autres éléments sont leur fort contraste et leur petite taille (< 0,5mm). Une fois leur taille dépasse 1mm, on les appelle des macrocalcifications et elles sont souvent bénignes.

Les microcalcifications n'ont pas de taille minimale, ce qui fait que les plus petites d'entre elles peuvent facilement être confondues avec le bruit présent dans les images de mammographie.

La description des microcalcifications permettant de décider de leur degré de suspicion inclut simultanément le critère de morphologie, de distribution et de nombre [17,18].

Ils peuvent avoir les aspects suivants (figure14) :

- a) cutanées ou dermiques,
- b) vasculaires,
- c) grossières ou coralliformes,
- d) en bâtonnets,
- e) rondes,
- f) à centres clairs,
- g) en coquille d'œuf ou pariétales,
- h) à type de lait calcique,
- i) de suture,
- j) dystrophiques,
- k) amorphes ou indistinctes,
- l) fines polymorphes,
- m) linéaires ramifiées.

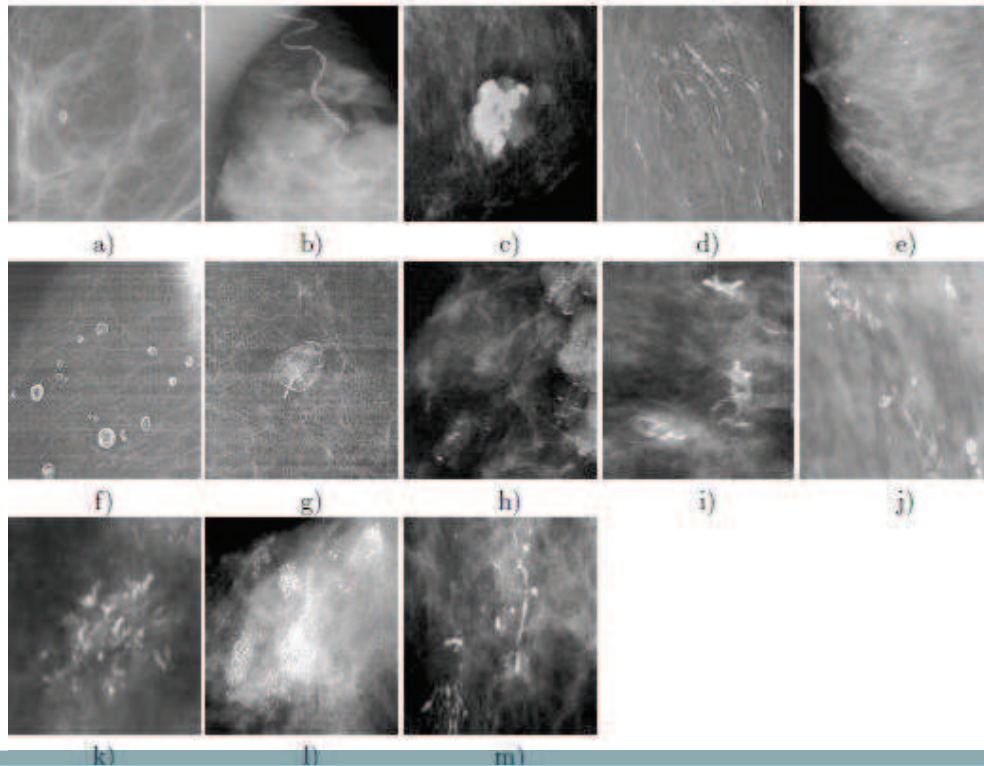


FIGURE 14- LES DIFFERENTS TYPES DE MICROCALCIFICATIONS

4.3.2 L'échographie

La technique d'échographie présente deux avantages majeurs : Elle est d'une part peu coûteuse et d'autre part non invasive. Elle ne présente aucun risque pour la patiente [17].

Pour cette raison, elle est généralement utilisée dans le cas où la patiente est enceinte.

Elle est utilisée en complément d'une mammographie surtout qu'elle ne révèle que très rarement un cancer non détecté par la mammographie.

En outre, les microcalcifications qui sont de petites tailles sont difficiles à détecter par ultrasons. Il est ainsi difficile de s'assurer que le sein ait été diagnostiqué dans sa totalité à l'issue de ce type d'examen. De plus, les images ultrasonores sont généralement altérées par un bruit spécifique appelé la granularité (reconnu aussi sous le nom speckle) qui est causé essentiellement par les interférences entre les ondes. En conséquence, cette méthode d'imagerie médicale n'est pas généralisée aux campagnes de

dépistage. Elle est souvent exploitée comme moyen de repérage lors d'une ponction ou d'une biopsie et aussi comme moyen de repérage pré opératoire pour marquer l'emplacement de la lésion.

On présente dans la figure 15 deux exemples d'images échographiques du sein avec a) une lésion maligne et b) une lésion bénigne.

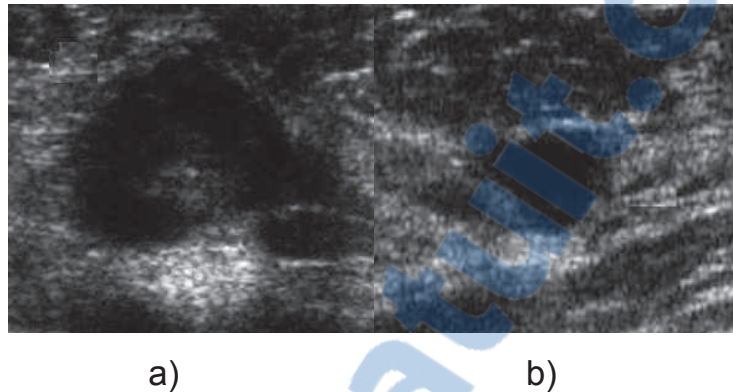


FIGURE 15- EXEMPLES D'IMAGES ECHOGRAPHIQUES DU SEIN

a) lésion maligne (sein droit) et b) lésion bénigne (sein gauche de la même patiente).

Les signes en faveur de la malignité sont [15] :

- des contours flous et/ou irréguliers ;
- une échostructure hypoéchogène, hétérogène et/ou contrastée ;
- une atténuation postérieure ;
- un grand axe vertical ;
- une couronne hyperéchogène.

4.3.3 L'imagerie par résonance magnétique

L'IRM permet une étude dans tous les plans de l'espace et l'obtention d'images de grande qualité. De plus, elle fournit une image en haute résolution qui permet une étude approfondie de la pathologie. Cependant, cette technique est très coûteuse et appliquée uniquement aux patients non porteurs de prothèses métalliques. Ainsi, son utilisation est restreinte pour apporter des précisions concernant une anomalie déjà détectée en mammographie ou en échographie [15].

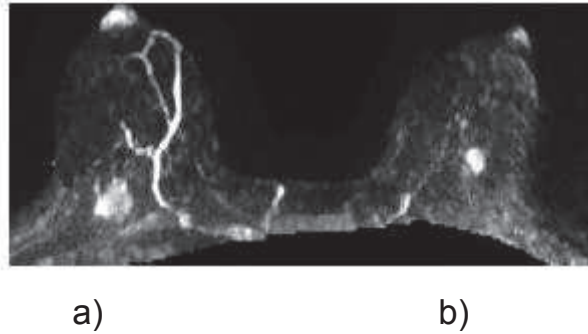


FIGURE 16- EXEMPLES D'IRM MAMMAIRE BI-SEIN

a) lésion maligne et b) lésion bénigne

4.4 DIAGNOSTIC DE MALIGNITE

4.4.1 Examen cytologique

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un prélèvement cytologique obtenu par ponction à l'aiguille fine d'une lésion mammaire. En effet, l'efficacité de la cytoponction dans le diagnostic de malignité varie de 88 à 91 %, et sa spécificité de 96 à 99 % [19,20].

Cette efficacité atteint celle de l'examen extemporané lorsque le triplet cyto-radio-clinique est concordant malin [21].

La ponction des ganglions satellites palpables (axillaires, sus-claviculaires) apporte une information supplémentaire dans le cadre du bilan préthérapeutique lorsqu'elle met en évidence la présence d'une métastase ganglionnaire. A l'inverse, l'absence de cellule métastatique ne permet pas d'affirmer l'intégrité ganglionnaire [22].

Dans les cas particuliers d'écoulement mamelonnaire et/ou de maladie de Paget du mamelon, le diagnostic de malignité peut également être réalisé sur l'examen cytologique du liquide d'écoulement et/ou du produit de grattage du mamelon.

En cas de négativité des examens cytologiques, les investigations doivent être poursuivies si les examens cliniques et mammographiques sont en faveur de la malignité.

4.4.2 Examen histologique

Le diagnostic de malignité d'une lésion mammaire peut être affirmé sur un matériel biopsique obtenu par prélèvement à l'aiguille (18 - 8G). Sur coupes histologiques, il est possible d'affirmer le caractère infiltrant d'une tumeur et, en règle générale, de préciser son grade histopronostique [23].

L'efficacité des biopsies à l'aiguille, dans le diagnostic de tumeurs palpables, varie de 67 à 93 % [24 ; 25 ; 26].

L'efficacité des biopsies dans le diagnostic des lésions infracliniques est fonction de la taille et du volume du prélèvement examiné [27].

La sensibilité diagnostique est de 70 %, 79 % et 94% lorsque les cylindres biopsiques sont respectivement au nombre de 2, 5 et au moins 6[28].

4.4.3 Etude anatomopathologique des pièces opératoires

4.4.3.1 Examen extemporané

Sous le terme « d'examen extemporané » sont regroupés, d'une part, un examen macroscopique de la pièce opératoire et d'autre part, un examen histologique rapide d'une coupe tissulaire congelée.

Les indications de l'examen extemporané ont évolué, et particulièrement l'examen histologique sur coupe congelée qui n'est plus effectué de façon systématique. En théorie toute pièce d'exérèse mammaire peut être examinée sur une (des) coupe(s) histologique(s) congelée(s).

De ce fait, l'examen histologique sur coupe congelée n'est le plus souvent pas effectué pour les lésions dépistées par mammographie, sans tumeur associée, et en particulier les foyers de micro calcifications isolés, et les tumeurs mesurant moins de 10 mm [29 ; 30 ; 31]

Dans tous les autres cas, l'examen per opératoire permet de préciser le diagnostic d'une lésion, son caractère unique ou multiple, de mesurer sa taille macroscopique et d'apprécier sa distance par rapport aux limites d'exérèse.

4.4.3.2 -La tumorectomie

La prise en charge des pièces opératoires en pathologie mammaire doit tenir compte, d'une part de l'éventualité d'un traitement conservateur, quel que soit le type de lésion maligne, d'autre part des modifications récentes de présentation des lésions mammaires qui pour nombre d'entre elles sont maintenant détectées à un stade infraclinique [32 ; 33 ; 34].

L'étude des limites d'exérèse est cruciale en cas d'exérèse limitée.

Le compte rendu histologique standard d'une pièce d'exérèse limitée doit mentionner les éléments du diagnostic de malignité et des éléments nécessaires à l'établissement du pronostic: [35 ; 36 ; 37 ; 38] :

- l'extension des lésions tumorales (en millimètres),
- le type histologique de la tumeur,
- le grade histologique (en précisant le système de *grading* utilisé),
- le pourcentage de carcinome canalaire *in situ* (CCIS) éventuellement associé,
- la présence d'embolies péritumorales,
- l'état des berges de la pièce y compris celles des recoupes éventuelles

4.5 EVALUATION DE L'EXTENSION A DISTANCE DES CANCERS INFILTRANTS

L'étape thérapeutique est conditionnée par l'évaluation du risque de dissémination métastatique. Ce qui va permettre de moduler les modalités des traitements locorégionaux et généraux ainsi que leur chronologie.

Exploration du squelette

La méthode la plus sensible pour détecter des métastases osseuses est la scintigraphie osseuse au pyrophosphate de technetium. Le pourcentage de détection pour des patientes atteintes de cancer mammaire dit débutant est de 2,3 à 34 % [39]. Le pourcentage de détection est plus élevé pour des tumeurs localement évoluées (30 à 40 % de scintigraphies positives).

Les radiographies du squelette sont orientées, soit par la symptomatologie, soit par la scintigraphie osseuse.

La TDM osseuse n'est effectuée que ciblée sur une localisation pour laquelle le diagnostic de métastases ne peut être affirmé par les méthodes radiologiques simples.

L'IRM osseuse est également une aide au diagnostic de métastases, lorsque celui-ci ne peut être porté par les méthodes précédentes. Du fait de sa très bonne sensibilité, sa place doit être évaluée par rapport à la scintigraphie. La TDM et l'IRM sont utiles pour préciser les extensions nerveuses des lésions osseuses métastatiques et en particulier pour rechercher les compressions médullaires.

Exploration du foie

Les méthodes diagnostiques sont au nombre de quatre :

- clinique ;
- échographie hépatique ;
- TDM - IRM ;
- biopsie hépatique.

L'échographie est l'examen de première intention et sa sensibilité est de l'ordre de 75 à 88 % [40].

La recherche systématique, au-delà de l'examen clinique, des métastases hépatiques au moment du bilan préopératoire est considérée comme inutile [41], et ne devra être faite qu'en cas de risque élevé de dissémination métastatique.

Exploration du thorax

Les méthodes diagnostiques sont :

- L'examen clinique ;
- radiographie thoracique standard ;
- TDM - IRM thoracique ;

Pour un cancer du sein jugé cliniquement opérable, la radiographie thoracique a très peu de chance de mettre en évidence une lésion médiastinale, pulmonaire, pleurale ou pariétale. Pour les lésions débutantes, l'examen scanographique est plus sensible que l'examen radiographique standard [42].

La rareté des métastases au bilan initial d'un cancer cliniquement localisé ne justifie pas la recherche systématique de lésions métastatiques.

Le scanner thoracique, la fibroscopie bronchique et la ponction pleurale ne seront réalisés qu'en cas d'anomalie sur la radiographie simple du thorax.

Tomographie à émission de positons (TEP)

Les performances de cette technique ont été étudiées pour différentes localisations cancéreuses : néoplasies bronchopulmonaire et pleurale, mélanomes, cancers digestifs, ORL, lymphomes, sarcomes, cancers gynécologiques, cancer du sein [43].

Pour le bilan d'extension initial du cancer mammaire, on retrouve selon les études une efficacité globale variant de 77 à 89%, une sensibilité de 79 à 100% et une spécificité de 66 à 96% [44 ; 45 ; 46 ; 47].

Marqueurs tumoraux sériques

Il n'y a pas de consensus sur la place des marqueurs sériques au niveau du bilan diagnostique et préthérapeutique. Dans le cadre de la surveillance, l'utilisation des marqueurs devrait être évaluée par des essais cliniques.

Les marqueurs les plus reconnus dans le cancer du sein sont le CA15.3 et l'ACE (antigène carcino-embryonnaire) [207,208].

5 TRAITEMENTS

5.1 CHIRURGIE

Elle occupe la 1^{ère} place dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein.

5.1.1 Objectifs de la chirurgie:

- assurer le diagnostic,
- recueillir des éléments de pronostic,
- participer au traitement locorégional du cancer,
- conserver ou restaurer la morphologie du sein.

La chirurgie assure avec la radiothérapie, ou parfois à elle seule, le traitement locorégional du cancer du sein.

5.1.2 Méthodes

L'opération de HALSTED emportant les muscles pectoraux et permettant un large évidement axillaire a été décrite en 1894. Elle est restée longtemps le standard thérapeutique. Devant ses échecs, certains ont étendu la chirurgie aux ganglions mammaires internes et aux ganglions sus-claviculaires : c'est la chirurgie « supra radicale ».

L'avènement de la radiothérapie a permis une désescalade chirurgicale. DH PATEY, du *Middlesex Hospital* de Londres, décrit la mastectomie radicale modifiée conservant le grand pectoral et réséquant le petit pectoral [48].

La mastectomie radicale conservant les deux muscles pectoraux a été décrite par MADDEN [49]. Le terme radical sous entend qu'un curage axillaire est associé. Cependant, c'est le terme de « Intervention de Patey » qui a été consacré par l'usage pour décrire cette intervention.

5.1.3 -Chirurgie conservatrice

5.1.3.1 -La quadrantectomie

Elle a été définie par Veronesi dans son essai randomisé comparant la quadrantectomie évidement axillaire à l'opération de Halsted [50.51].

Elle consiste à enlever la tumeur avec une marge macroscopique de 2 cm minimum, ce qui correspond le plus souvent à l'ablation d'un quadrant. Les canaux galactophores entre la tumeur et le mamelon sont donc inclus dans la résection.

L'ablation de la peau et de l'aponévrose du grand pectoral en regard de la tumeur sont facultatives.

5.1.3.2 --La tumorectomie

Elle consiste à enlever la tumeur ainsi qu'une quantité suffisante de glande avoisinante pour que la résection de la tumeur soit complète.

De ce fait, elle est souvent appelée tumorectomie élargie. Certaines équipes effectuent systématiquement une recoupe orientée des berges avec parfois une analyse extemporanée. Cette attitude reste controversée.

Dans les deux cas la résection doit être complète. Pour en être sûr, des gestes doivent être pratiqués dès l'exérèse. Le chirurgien doit repérer la pièce opératoire dans les trois dimensions de l'espace.

Ces précautions permettent au pathologiste d'indiquer, souvent dès l'examen extemporané, si la résection a été réalisée en zone saine.

Il semble utile de repérer le lit tumoral par des clips pour faciliter le ciblage en radiothérapie [52] ou guider une éventuelle réexcision secondaire.

5.1.4 -Chirurgie radicale

5.1.4.1 -La Mastectomie

Elle comporte l'ablation de la totalité de la glande. La peau est séparée de la glande de part et d'autre des incisions cutanées. Il convient de passer assez près de la peau pour ôter les groupes glandulaires qui accompagnent les crêtes de Duret. La dissection est poussée en haut, jusqu'à 2 cm en dessous de la clavicule, et en bas, un peu en dessous du sillon sous-mammaire. En dedans, le décollement dépasse de 1 cm le bord sternal. En dehors, la dissection est poussée à 1 cm en dehors du bord du grand dorsal.

La glande est ensuite séparée du muscle grand pectoral, de dedans en dehors et de haut en bas en respectant l'aponévrose. La pièce est ensuite basculée pour procéder à la fois à l'exérèse du prolongement axillaire et à l'évidement axillaire.

Malgré une technique bien codifiée, quelques reliquats glandulaires peuvent persister. Lorsque la tumeur envahit le pectoral ou y adhère.

L'ablation totale des pectoraux, opération de Halsted, n'a plus d'indication actuelle. Nous ne décrivons donc pas sa technique.

5.1.4.2 -Mastectomie avec conservation de l'étui cutané

Elle consiste à réaliser une mastectomie totale avec ablation de la plaque aréolo-mamelonnaire en conservant le maximum de peau. L'incision passera donc à proximité de l'aréole. Cette technique est réservée aux reconstructions immédiates. Le fait de préserver l'enveloppe cutanée facilite la reconstruction du relief mammaire imitant la forme naturelle du sein.

Ce type de mastectomie pose deux problèmes :

- augmentation du risque de nécrose des lambeaux cutanés qui sont plus longs,
- risque potentiel d'augmentation du taux de récurrence locale. Ce risque n'est cependant pas augmenté avec une technique rigoureuse et en respectant la contre-indication d'une tumeur proche de la peau [53 ; 54 ; 55].

5.1.4.3 -La Mastectomie sous-cutanée

La mastectomie sous-cutanée consiste à réaliser l'exérèse de la glande mammaire à l'exception de la région de l'aréole et de la région rétro-aréolaire permettant à l'aréole de survivre [56].

La conservation de cette région aréolo-mamelonnaire constitue la pierre d'achoppement de cette intervention. Elle n'a donc pas d'indication carcinologique tant dans les cancers infiltrants que dans les cancers *in situ* [57 ; 58 ; 59 ; 60].

Le tableau qui suit résume les différentes méthodes chirurgicales utilisées dans le cancer du sein

Les différentes interventions chirurgicales dans le cancer du sein
Chirurgie radicale Opération de Halsted [HALSTED 1907] Mastectomie évidente avec résection des muscles pectoraux
Chirurgie « supraradicale » [DAHLIVERSEN 1963] Opération de Halsted avec en plus : <ul style="list-style-type: none">- évidement mammaire interne véritable,- évidement supraclaviculaire.
Mastectomie radicale modifiée Elle comprend par définition un évidement axillaire [PATEY 1948] [MADDEN 1972]
Traitement conservateurs « classique » Quadrantectomie-évidement [VERONESI 1986]. Tumorectomie-évidement
Autres interventions : <ul style="list-style-type: none">- mastectomie sans évidement avec radiothérapie [MCWHIRTER 1955] ,- Tumorectomie sans évidement [CRILE 1971].- Tumorectomie avec prélèvement du ganglion sentinelle

FIGURE 17- DIFFERENTES INTERVENTIONS DANS LE CANCER DU SEIN

5.1.5 Chirurgie des aires ganglionnaires

La diffusion lymphatique est une des étapes essentielles dans l'évolution du cancer mammaire et reste, à l'heure actuelle, le facteur pronostique le plus important.

Le traitement de la dissémination ganglionnaire est également important pour le contrôle locorégional de la maladie et peut avoir une influence sur la survie.

5.1.5.1 -Modalités de l'extension ganglionnaire des cancers du sein

Cette extension se fait au niveau axillaire, mammaire interne et sus-claviculaire.

Les ganglions axillaires restent la première voie de drainage des tumeurs mammaires.

On distingue trois niveaux [200] dont l'atteinte est généralement progressive :

- le niveau I (étage axillaire inférieur) comprend les ganglions situés en dehors du petit pectoral (pectoralis minor),
- le niveau II (étage axillaire moyen) comprend les ganglions situés derrière le petit pectoral,
- le niveau III (étage axillaire supérieur ou apical) comprend les ganglions du sommet de l'aisselle situés en dedans du petit pectoral. Ils se projettent dans la région sous-claviculaire. Leur l'extension se fait ensuite directement vers les ganglions sus-claviculaires. L'atteinte de ces derniers est considérée, depuis 1988, comme une localisation métastatique.

L'évidement axillaire permet un contrôle local correct de la maladie [61 ; 62].

Plusieurs auteurs considèrent à l'heure actuelle qu'au minimum 10 - 11 ganglions doivent être prélevés [63 ; 64 ; 65 ; 66].

Ceci correspond en règle générale à une dissection des niveaux I et II de Berg.

Le taux de récurrence axillaire est inversement proportionnel au nombre de ganglions prélevés. [63; 67 ; 68 ; 69 ; 70].

5.1.5.2 -Complications du traitement chirurgical des aires ganglionnaires

Aucune technique ne permet d'éviter le risque de séquelles (en particulier le lymphodème) inhérent à l'agression chirurgicale d'une zone anatomique complexe et stratégique, point de convergence de plusieurs territoires lymphatiques différents (dos, membre supérieur, paroi thoracique antérieure et sein).

La physiothérapie précoce de l'épaule et de la paroi est le traitement préventif de loin le plus important. Une information correcte des patientes reste la meilleure prévention du lymphodème.

5.1.5.3 - Le ganglion axillaire sentinelle (GAS)

La technique du ganglion sentinelle (GS) dans les cancers du sein a été décrite initialement en 1993 par Krag et Weaver [71].

Il s'agit de la recherche du premier relais ganglionnaire (1 à 2 ganglions) par l'injection en regard de la tumeur d'un colorant bleu, d'une substance radioactive ou les deux qui se drainera jusqu'à ce ganglion et permettra de le repérer.

L'étude de ce ganglion serait représentative du statut ganglionnaire de la patiente et permettrait d'éviter un curage en cas de négativité. Le produit utilisé est soit un colorant (en France, le bleu patent), soit un produit colloïdal marqué au Technetium et qui nécessite alors une détection isotopique pré- et per opératoire.

Les études publiées actuellement ne font état que de la faisabilité de la technique, le prélèvement du GAS étant toujours suivi du curage axillaire classique. Elles montrent que cette technique est très fiable pour des équipes expérimentées et permet l'identification du ganglion dans 92 à 98 % des cas et un taux de faux négatifs : 0 à 11 % [72 ; 73 ; 74].

5.2 CHIMIOThERAPIE

Les adénocarcinomes mammaires sont considérés comme relativement chimiosensibles.

Les chimiothérapies n'ont été utilisées qu'en situation métastatique.

L'obtention d'un taux de réponse élevé en situation palliative a conduit à l'emploi de la chimiothérapie.

En situation adjuvante, le but est alors d'améliorer la survie sans métastase et la survie globale.

Enfin, la chimiothérapie néoadjuvante a pour but d'obtenir une régression tumorale suffisante pour réaliser ensuite un traitement local dans de bonnes conditions carcinologiques (traitement conservateur ou non) et d'obtenir une amélioration de la survie par un effet sur les micrométastases.

A côté de ses effets bénéfiques, la chimiothérapie présente une toxicité aiguë et retardée qui doit être prise en compte lors des indications thérapeutiques. La prise en compte de la qualité de vie est récente dans les essais thérapeutiques et peut encore être optimisée. [75 ; 76].

5.2.1 Médicaments utilisés en chimiothérapie

Le tableau ci-dessous résume les drogues de chimiothérapie les plus utilisées dans le traitement du cancer du sein [206].

Classe pharmacologique	DCI	Nom de spécialité
Taxanes	Docétaxel Paclitaxel	Taxotère ® Taxol ®
Antracyclines	Epirubicine Doxorubicine	Farmorubicine ® Adriblastine ®
Antracènediones	Mitoxantrone	Novantrone ®
Alcaloïdes de pervenche	Vinorelbine	Navelbine ®
Agents alkylants	Cyclophosphamide Thiotepa	Endoxan ® Thiotepa ®

TABLEAU 1- CANCER DU SEIN ; PRINCIPAUX MEDICAMENTS UTILISES

5.2.1.1 -Intercalants

Les *Anthracyclines*

En monochimiothérapie, **la doxorubicine** est la molécule cytotoxique de référence pour les cancers du sein. elle est administrée à une dose de 50 à 75 mg/m² par voie intraveineuse, toutes les trois semaines, les taux de réponse avoisinent 40 % chez les malades non prétraités, 30 % chez les patientes prétraitées [77 ; 203].

L'épirubicine est un analogue de la doxorubicine ou adriamycine

Il a été développé pour obtenir une réduction des toxicités cardiaques et hématologiques. Avec une dose optimale d'épirubicine de l'ordre de 90 mg/m² [78], les résultats en termes d'efficacité sont équivalents avec des toxicités digestives, hématologiques et phanériennes moindres [79].

5.2.2 Alkylants

Ces substances de natures diverses sont regroupées par leur action biochimique, et leur toxicité immédiate essentiellement hématologique. Les taux de réponse varient de 20 à 40 % [80].

La cyclophosphamide est le médicament de référence, avec un taux de réponse d'environ 35 % [81]. Sa posologie habituelle en polychimiothérapie est de 500 mg/m² avec des variations dépendantes des produits administrés en association.

D'autres alkylants ont une efficacité voisine : altrétamine (35 %), thiotépa (30 %), melphalan et chlorambucil (20 %) [80].

L'ifosfamide a une activité voisine de celle de la cyclophosphamide. Sa place reste à définir [82].

La mitomycine (10 mg/m²) en première ligne, induit un taux de réponse d'environ 35 %, mais présente une importante toxicité hématologique [83]. Elle est surtout utilisée en deuxième intention ; sa toxicité cumulative potentielle, sous forme d'un syndrome hémolytique et urémique, peut empêcher un traitement prolongé [84].

5.2.3 Antimétabolites

Dans cette classe de médicaments, dont la toxicité est essentiellement digestive et hématologique, prédominent deux molécules :

- **le méthotrexate** avec un taux de réponse de 34 % [85].
- **le 5 fluoro-uracile** avec 28 % de réponse.

Ce dernier, mieux toléré, est notamment utilisé dans de nombreuses associations en première ligne. L'utilisation de perfusions prolongées ou l'association à l'acide folinique n'ont pas pour l'instant démontré un intérêt évident en première intention [86].

En deuxième ligne, une activité certaine a été démontrée. Elle reste modeste (16 %), y compris chez des patientes prétraitées par 5-FU en perfusion de courte durée [87].

Une prodrogue du 5-FU, la capecitabine est utilisée en phase palliative [88 ; 89].

5.2.4 –Taxanes

Il s'agit de dérivés de l'if du Canada (*Taxus Canadensis*).

Leur utilisation est récente et a montré un taux de réponse variant entre 20 et 40 %. En phase adjuvante et néoadjuvante, ils sont en cours d'investigation, seuls ou en association [202,203]. Deux produits sont commercialisés.

- Le **paclitaxel** est administré par voie intraveineuse avec une prémédication contenant corticoïdes et antihistaminiques le jour de la chimiothérapie. La durée d'administration est de 3 heures toutes les 3 semaines et la posologie (AMM) est de 175 mg/m². [204 ; 205]
- Le **docétaxel** est administré par voie intraveineuse avec une prémédication de corticoïdes sur 3 jours. La durée d'administration est de 1 heure toutes les 3 semaines et la posologie est de 100 mg/m².

5.2.5 -Dérivés du platine

Les dérivés du platine se situent à une place particulière : d'efficacité très faible en deuxième ligne, ils paraissent plus intéressants en première ligne où le cisplatine a notamment obtenu un taux de réponse de près de 50 % [90]. En combinaison avec une anthracycline (epirubicine) le taux de réponse, même en deuxième ligne, reste supérieur à 40 % [91] ; il en est de même avec le paclitaxel [92 ; 93].

Les biphosphonates

Ils sont en cours d'évaluation pour la prévention des métastases osseuses. Une étude controversée a montré un effet préventif des biphosphonates sur les localisations métastatiques autres qu'osseuses [97].

5.2.6 Protocoles utilisés

De très nombreux protocoles de chimiothérapie ont été testés en situation adjuvante ; ils varient par le nombre de médicaments utilisés, l'intensité de doses, les critères d'inclusion, la durée du traitement, etc.

Une méta-analyse les a étudiés à plusieurs reprises.

Il n'y a pas actuellement de chimiothérapie standard reconnue. Plusieurs options sont possibles :

_ À la suite des essais de Milan, le protocole CMF classique (avec la cyclophosphamide par voie orale) peut-être utilisé. Il en existe plusieurs autres modalités, mais elles n'ont pas été évaluées dans le cadre des traitements adjuvants.

_ à la suite de l'essai NSABP-B15, l'association d'adriamycine et de cyclophosphamide (quatre cures) paraît équivalente au CMF (six cures) [98].

_ À la suite des essais de chimiothérapie palliative, l'association de type FAC ou FEC est utilisée comme polychimiothérapie adjuvante [99].

_ à la suite des travaux de l'équipe de Milan, l'administration séquentielle de doxorubicine puis de CMF peut être proposée [100].

_ Les associations comportant une anthracycline et un taxane administrés de façon concomitante ou séquentielle ont été validés[205] ;

_ À l'heure actuelle, les polychimiothérapies contenant une anthracycline sont le plus souvent utilisées en France et cette pratique est confortée par les conclusions de la conférence de consensus du NIH de novembre 2000 [101].

5.3 L'hormonothérapie

Une des particularités du cancer du sein est sa sensibilité aux manipulations hormonales. Elle est largement prédite par la présence de récepteurs hormonaux sur la tumeur primitive [102].

Les moyens thérapeutiques hormonaux sont au nombre de quatre :

- la suppression ovarienne soit par chirurgie, radiothérapie ou par agonistes de la *Luteinizing Hormon Releasing Hormone* (LHRH) ;
- les antioestrogènes ;
- les progestatifs ;
- les inhibiteurs de l'aromatase

Les objectifs de l'hormonothérapie c'est d'agir sur la maladie micrométastatique pour améliorer la survie sans métastase et la survie globale, améliorer le contrôle locorégional en facilitant la réalisation de la chirurgie et/ou de la radiothérapie, réduire le risque de cancer controlatéral.

5.3.1 La suppression de l'activité ovarienne

Elle peut être effectuée soit chirurgicalement, soit par radiothérapie, soit par l'utilisation des agonistes de la LHRH. La privation oestrogénique qu'elle induit est directement responsable de son efficacité.

***La chirurgie** est faite par coéloscopie ou laparotomie. C'est le moyen permettant d'obtenir une suppression oestrogénique maximale la plus rapide (instantanée).

***La radiothérapie** consiste en une dose de 12 à 16 Gy en 4 à 8 fractions est délivrée et permet d'obtenir une suppression ovarienne dans les mois suivant la radiothérapie.

***Les agonistes de la LH RH (A-LHRH)**

Le mode d'action des agonistes de la LH RH s'explique par un rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse : les récepteurs hypophysaires pour la LH RH sont totalement saturés et deviennent insensibles à tout autre stimulus. Puis les récepteurs gonadiques pour la LH ou la FSH sont aussi réduits. La poursuite de doses élevées des agonistes de la LH-RH entraîne une inhibition des fonctions pituitaires et gonadiques (privation des stéroïdes sexuels).

Les formes « retard » disponibles s'administrent une fois par mois et la suppression ovarienne est obtenue de façon certaine dès la deuxième injection.

Par rapport à une suppression ovarienne chirurgicale ou radiothérapique, les agonistes de la LHRH ont l'avantage d'être mieux acceptés en traitement adjuvant du fait de la possible réversibilité de leurs effets lorsque le traitement est arrêté. L'efficacité hormonale et antitumorale immédiate des agonistes de la LHRH est équivalente à celle de la chirurgie ou de la radiothérapie ; en phase palliative, un essai randomisé ne montre pas de différence de réponse entre la suppression ovarienne par chirurgie ou par agonistes de la LHRH [103].

Toujours en situation palliative, une étude randomisée (n = 136) ne montre pas de différence en termes de survie entre suppression ovarienne par chirurgie et par agoniste de la LHRH [104].

Le délai d'obtention de la suppression ovarienne survenant en général dans les 3 mois.

5.3.2 Les antioestrogènes

Le tamoxifène, antioestrogène de référence, est le médicament encore actuellement le plus utilisé.

Il présente des propriétés antioestrogéniques mais également oestrogéniques faibles sur l'endomètre et sur la muqueuse vaginale.

Les antioestrogènes triphényléthylène (tamoxifène) agissent au niveau de la cellule tumorale, d'une part grâce à leur affinité avec les récepteurs des oestrogènes, d'autre part par leur action au niveau des facteurs de croissance tumoraux locaux. Le tamoxifène agit en inhibant l'activation de la transcription [105 ; 106 ; 107 ; 108 ; 109].

Le concept de modulation sélective des récepteurs des oestrogènes provient d'une meilleure connaissance des mécanismes d'action des antioestrogènes [110] et a permis d'identifier des SERM (*Specific Estrogen Receptor Modulator*).

Le tamoxifène, prescrit à la posologie de 20 à 40 mg/j, permet d'obtenir des taux de réponses objectives (régression tumorale complète ou partielle supérieure à 50 % du volume tumoral initial) de 30 %, dans une population de femmes ayant un cancer du sein métastatique (quels que soient les récepteurs hormonaux). En cas de sélection de tumeurs hormonosensibles, la réponse objective peut aller jusqu'à 60 à 70 % des cas. et la toxicité est faible. Outre les signes de privation oestrogénique dominés par les bouffées de chaleur, prise de poids, alopecie, d'autres toxicités existent

En période de préménopause, le tamoxifène induit une hyperestradiolémie. Celui-ci entraîne, outre les bouffées de chaleur, des irrégularités menstruelles, des pertes vaginales et la survenue de kystes ovariens [111 ; 112 ; 113 ; 114].

5.3.3 Les progestatifs

La présence de récepteurs de progestérone dans les cancers du sein et du corps de l'utérus a conduit à l'utilisation des progestatifs dans les phases avancées ou métastatiques de ces cancers.

Les progestatifs agissent en bloquant l'axe hypophyso-ovarien (suppression ovarienne chez la femme préménopausée) et surrénalien,

abaissant ainsi les taux de gonadostimulines hypophysaires (sans action antitumorale) mais également l'estradiol, les androgènes et le cortisol.

Ils agissent aussi au niveau des récepteurs de la progestérone, diminuant ainsi la sensibilité de la cellule tumorale à l'estradiol [115].

Deux médicaments existent :

- l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Il est prescrit à la posologie de 500 mg à 1 g/j, soit par voie orale, soit par voie intramusculaire et permet environ 30 % de réponses objectives ; sa toxicité est directement fonction du taux sérique et du terrain (toxicité vasculaire et toxicité générale : prise de poids) [116].
- l'acétate de mégestrol est prescrit à la posologie de 160 mg/j.

En situation adjuvante, deux études randomisées ont été publiées [117 ; 118 ; 119].

Les progestatifs, prescrits en même temps que la chimiothérapie adjuvante, n'améliorent pas la survie. Un de ces essais [118 ; 119] montre une meilleure survie chez les femmes sans adénopathie (N-) traitées par MPA seul par rapport aux femmes non traitées.

Une étude randomisée a comparé l'adjonction de MPA au tamoxifène *versus* la substitution du tamoxifène par MPA chez des patientes avec un cancer avancé et traitées par tamoxifène [120]. Aucune différence n'est montrée en termes de réponse et de survie.

5.3.4 Les inhibiteurs de l'aromatase

Le premier produit utilisé a été l'aminoglutéthimide. Il agit en bloquant le cytochrome P450 entraînant ainsi une inhibition de la production des stéroïdes.

Prescrit par voie orale, associé à une substitution glucocorticoïde (hydrocortisone), ses taux de réponses objectives sont identiques à 500 ou 1 000 mg/j, mais sa toxicité est inférieure pour le bas dosage [121].

D'autres inhibiteurs de l'aromatase ont été développés. Par rapport au précédent, ils agissent spécifiquement sur le système enzymatique de l'aromatase des androgènes en oestrogènes et peuvent donc être prescrits sans substitution cortisonée.

Deux familles sont distinguées :

- La première qui, regroupe des produits non stéroïdiens (type II) :
Agissant sur les enzymes dont le substrat est le cytochrome P450 (**anastrozole, letrozole**) ;
- la seconde regroupe des produits de structure stéroïdienne (type I) (**formestane, exemestane**) qui se lient sur le site de liaison de l'enzyme (aromatase), transformant les androgènes en oestrogènes.
- L'anastrozole, le létrozole, le formestane et l'exémestane ont une AMM pour utilisation en situation métastatique.

Des études de doses sont retrouvées dans la littérature pour le létrozole (2,5 mg/j) [122 ; 123 ; 124], le formestane (250 ou 500 mg toutes les deux semaines) [125] et l'exémestane (0,5 ou 1, 2,5 ou 5 mg/j) [126].

Le tamoxifène a aussi été comparé à l'anastrozole dans deux essais, américain [127] et européen [128].

La combinaison de ces deux études aux méthodologies identiques montre que l'anastrozole est au moins aussi efficace que le tamoxifène en terme de temps jusqu'à la progression.

Une autre étude compare le letrozole au tamoxifène et montre que l'antiaromatase obtient de meilleurs taux de réponse en termes de temps jusqu'à progression [129].

5.4 LA THERAPIE CIBLEE :

5.4.1 Trastuzumab

HER2 est une protéine. Le gène la codant est un proto-oncogène appelé HER2/neu. Ce gène a été identifié au niveau du chromosome 17q21. Le terme HER2/neu signifie Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains) et il est spécifié neu

en raison de la conséquence qu'amène sa mutation. De plus, le gène *HER2* est un homologue du gène *NEU* isolé à partir de cellules de neuroglioblastome induites chez le rat et de l'oncogène *v-erb-B* du virus de l'érythroblastose aviaire.

Dans le cancer du sein, le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez 20 à 30 % des patientes. Cette amplification de la transcription est due à certaines mutations. Outre l'amplification du gène codant pour HER2, il existe des mutations ponctuelles (valine remplacée par glutamine) dans la région transmembranaire du récepteur. Ces deux mutations ont toutes deux comme impact une activation constitutive de l'activité kinasique de l'oncoprotéine résultante [130 ; 131].

La surexpression de HER2 résultant de cette mutation s'accompagne alors d'une prolifération des cellules cancéreuses. On dit qu'une cellule normale produit environ 20 000 protéines HER2 tandis qu'une cellule cancéreuse pourra en produire jusqu'à 1,5 million. Ces tumeurs sont alors dites « HER2+ ». Au plan cellulaire, ce dérèglement de HER2 induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique. Cet état de surexpression d'HER2 est de mauvais pronostic pour la patiente. Ces tumeurs grandissent plus rapidement, sont plus agressives et beaucoup moins sensibles à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie. Le cancer HER2+ tend à être plus agressif que tous les autres types de cancer du sein.

L'Herceptine est le nom commercial pour le trastuzumab, un anticorps monoclonal murin humanisé de la classe des immunoglobulines G1 (IgG1). C'est un des premiers traitements par anticorps monoclonaux utilisé en routine en cancérologie. Ce traitement inhibe la croissance de tumeurs malignes en ralentissant la prolifération des cellules cancéreuses surexprimant la protéine HER2.

Le mécanisme d'action du trastuzumab est connu : l'anticorps trastuzumab se lie à la région extracellulaire de la protéine HER2, ancrée à la

membrane. Cette liaison anticorps récepteurs entraîne l'internalisation du récepteur HER2, ce qui le rend inactif, bloque leur dimérisation donc aucune activité kinase n'est possible et stimule la formation de tétramère de protéine Her2, une conformation non propice à l'activité kinasique. Chacun de ces trois mécanismes empêchent l'activation des récepteurs HER2 et donc la prolifération cellulaire.

En cas de Surexpresssion du Her 2 Neu, le Trastuzumab est indiqué en adjuvant ou en néoadjuvant [94, 95,96]. Il est prescrit à la dose de charge de 8mg/Kg (première injection) puis 6mg/Kg tous les 21 jours, pendant une année, à démarrer le plus tôt possible (en même temps que les taxanes, ne pas arrêter pendant la radiothérapie). L'association concomitante aux anthracyclines est contre-indiquée.

En situation métastatique, il est prescrit selon les mêmes doses et la durée dépend de la réponse au traitement lors de l'évaluation [97].

5.4.2 Bevacetuximab

Il est indiqué en situation métastatique chez les patientes n'exprimant pas l'Her 2 neu à la dose de 10mg/kg (tous les 15 j). La durée dépend de la réponse au traitement lors de l'évaluation.

5.4.3 Lapatinib

Elle est indiquée chez les patientes ayant une tumeur exprimant l'Her 2 Neu après échec du trastuzumab à la dose de 1250mg/jour per os (en continu).

5.5 LA RADIOTHERAPIE

5.5.1 Historique

La radiothérapie est née avec la découverte des rayons X par W.K. Röntgen en 1895 et celle du radium par Marie Curie en 1898. A partir de 1903, elle décrit les actions bénéfiques des rayons du radium sur les cellules cancéreuses ce qui marque la naissance de la curiethérapie.

Dès 1896, les médecins qui ont accès à ces découvertes ont très vite observé que les rayonnements X et gamma produisent des effets sur les tissus vivants : ils ont la propriété de faire régresser les tumeurs cancéreuses et, dans certains cas, de les stériliser. C'est le début de la radiothérapie [216].

Cependant, elle est limitée dans ses applications par la difficulté de pouvoir irradier de manière homogène, et à dose suffisante, la tumeur, sans irradier exagérément les tissus sains qui l'entourent. En 1930, l'équipe de l'Institut Curie fait des travaux sur le fractionnement de dose afin de limiter les effets secondaires, et en 1936, François Baclesse (Institut Curie) jette les bases du traitement conservateur du cancer du sein.

Il a fallu attendre les années 50 pour que les radiothérapeutes disposent de méthodes d'irradiation sélectives et précises grâce à l'introduction des rayonnements de haute énergie.

Ces derniers sont ceux dont l'énergie dépasse 1MeV. Ils sont émis par des appareils ("bombes") de cobalt-60(figure19) ou des accélérateurs linéaires dont le premier voit le jour en 1952(figure18).

À partir de cette période, les progrès de la radiothérapie ont été constants jusqu'à ce jour. Ils sont dus, en grande partie, au développement simultané de la dosimétrie physique, de l'imagerie, de la technologie des accélérateurs et à l'introduction des contrôles de qualité. Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des cancers et de leur mode d'évolution, conjugués à l'évolution de la chirurgie et de la chimiothérapie, ont également contribué de manière significative à l'amélioration de l'efficacité de la radiothérapie, tout en assurant aux patients le minimum d'effets secondaires.



FIGURE 18 : UN ANCIEN ACCELERATEUR LINEAIRE



FIGURE 19: UN TELE-COBALT (THERATRON 780C)

En 1990, c'est la naissance de la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions ou les premières applications du scanner et des ordinateurs pour la dosimétrie ont été mis en place.

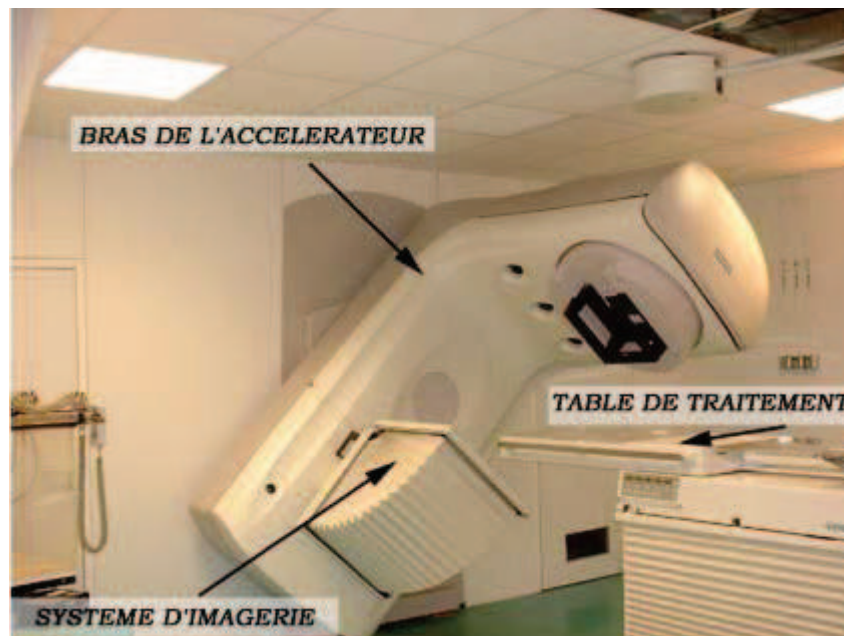


FIGURE 20- UN ACCELERATEUR DEDIE A LA RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE

5.5.2 –méthodes : la radiothérapie se présente sous deux formes :

5.5.2.1 La curiethérapie :

la curiethérapie peut être utilisée pour traiter un cancer du sein après une chirurgie conservatrice, lorsqu'une dose additionnelle dans la zone opérée (appelée boost ou surimpression), est nécessaire après la radiothérapie externe de la glande mammaire.

Le radioisotope utilisé est l'Iridium 192. Il dégage une faible énergie sous forme de rayonnement, et est de ce fait rapidement absorbé par les tissus avoisinants. Disponible sous forme de billes ou de petits fils, il est inséré dans la région du sein où la tumeur a été retirée à l'aide de petits tubes creux appelés cathéters ou tubes vecteurs.

La mise en place des cathéters se fait à l'aide de deux plaques en plastique perforées de petits trous qui sont posées de part et d'autre du sein. Le produit d'anesthésie locale est injecté par les trous de l'une des deux plaques et les cathéters sont insérés dans le sein par ces trous. Ils traversent le sein et en ressortent par les trous de l'autre plaque. Le nombre de cathéters utilisés dépend de la taille de la tumeur. Une fois en place, les cathéters sont laissés libres d'un côté du sein (prêts à être reliés à l'appareil de curiethérapie) et sont refermés par de petits bouchons de l'autre côté du sein ; les plaques sont retirées. Les cathéters sont laissés en place jusqu'à la fin du traitement où ils seront enlevés par le radiothérapeute . Un scanner permettent de contrôler le bon positionnement des cathéters dans le sein grâce à un repère radio-opaque placés à l'intérieur de ces derniers. Après la mise en place des cathéters dans le sein et le contrôle du positionnement par l'imagerie, la dosimétrie est effectuée à partir de la prescription faite par le radiothérapeute : les modalités et la durée du traitement sont alors déterminées à partir de cette dosimétrie,

Le traitement proprement dit peut alors démarrer. La façon dont le traitement va se dérouler dépend de l'activité de la source et du mode de curiethérapie. On distingue ainsi la curiethérapie à bas débit de dose continu, la curiethérapie à bas débit à dose pulsée, et la curiethérapie à haut débit de dose. Dans le cancer du sein, les deux premières sont le plus souvent utilisées.

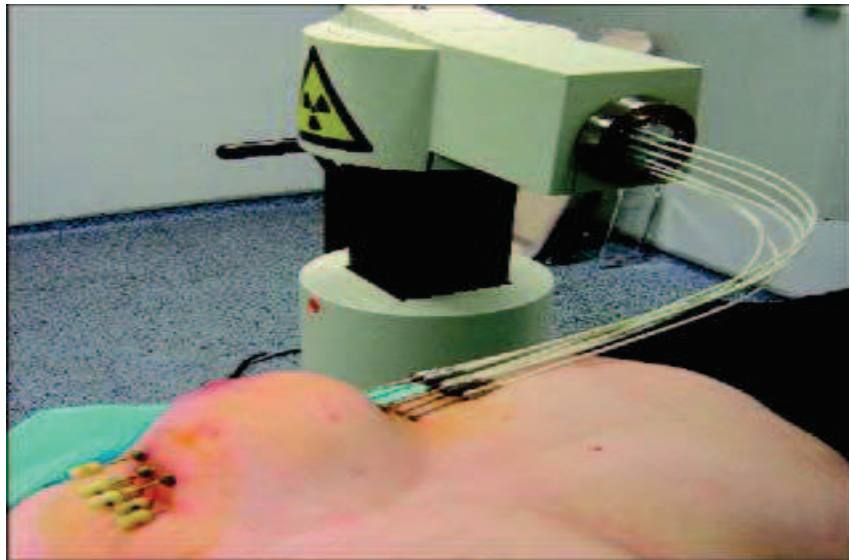


FIGURE 21- CURIETHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN

5.5.2.2 La transcutanée ou radiothérapie externe :

C'est la plus connue et la plus réalisée de nos jours. C'est essentiellement cette méthode qui est utilisée pour traiter les différentes pathologies cancéreuses du sein.

Le but est de délivrer de façon transcutanée et homogène une dose permettant la destruction des cellules cancéreuses, en minimisant la dose reçue par les tissus sains avoisinants.

Plusieurs techniques sont possibles.

En préopératoire, elle est utilisée pour un traitement conservateur mammaire, en association avec la chimiothérapie. Elle peut être proposée pour réduire la tumeur avant la chirurgie et tenter d'éviter l'ablation du sein [196].

En per opératoire, une dose unique haute en énergie est administrée, ce qui diminue le risque de récurrence. C'est une méthode plus précise et plus immédiate. La peau n'est pas irradiée [197].

En postopératoire, elle se fait en plusieurs séances, avec une dose plus ou moins importante par séance. Elle vise à détruire les cellules tumorales résiduelles et ainsi limiter une éventuelle récurrence après ablation de la tumeur.198

5.5.3 Techniques d'irradiation

L'irradiation peut être délivrée, soit dans la paroi thoracique après mastectomie, soit dans la glande mammaire dans le cadre d'un traitement conservateur du sein.

5.5.3.1 La radiothérapie du sein en place :

Le volume cible est la glande mammaire, comprenant également ses prolongements axillaires et sous-claviculaires. Cette irradiation doit être conduite avec une rigueur particulière car elle détermine les chances de préserver le sein à long terme, l'aspect du sein conservé et l'apparition d'éventuelles séquelles (cutanées, pulmonaires, cardiaques) [132].

La technique de référence place la patiente en décubitus dorsal [133], le plus souvent sur un plan incliné. La glande est traitée par deux faisceaux opposés tangentiels à la paroi thoracique, et dont les limites postérieures sont coplanaires (figure 22). Chaque faisceau est traité à chaque séance. Compte tenu de la courbure de la paroi thoracique et de l'étalement de la glande sur cette paroi, un certain volume pulmonaire est toujours inclus dans le volume traité. La conduite de ce traitement impose l'utilisation d'outils et de règles permettant un contrôle de qualité [134].

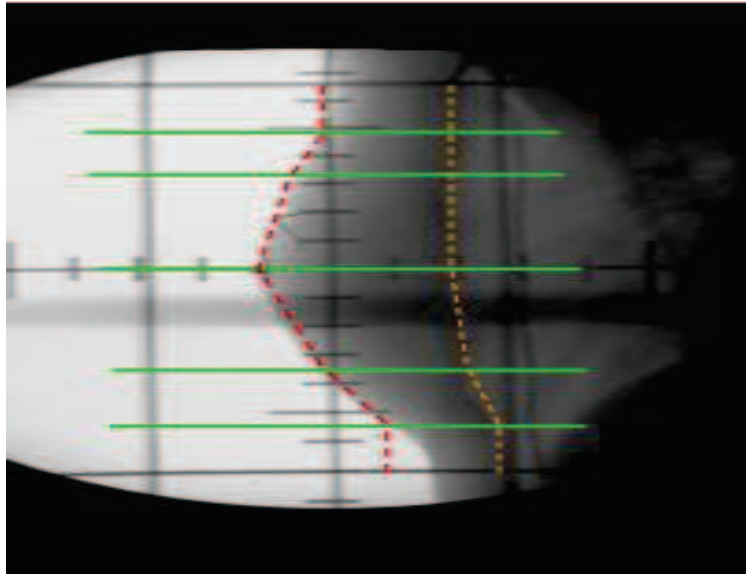


Figure 22- les contours externes (en rouge pointille)

Les contours du poumon (orange pointille)

La technique d'irradiation se fait comme suit :

- utilisation de rayonnements de haute énergie : cobalt60, rayons X de 4 à 8 MV (figure 23,24).
- acquisition anatomique sur au moins un contour (conformateur ou scanner)
- dosimétrie prévisionnelle en deux ou trois dimensions.
- standardisation de la prescription de dose (normes ICRU) [135].
- utilisation éventuelle de modificateurs de faisceau (filtres compensateurs, etc.) afin d'améliorer l'homogénéisation de la dose dans le volume traité (figure25) et réduire la dose dans les tissus sains (poumons, cœur, sein controlatéral).

La dose minimum ne doit pas être inférieure à 95 % de la dose de référence et la dose maximum ne doit pas être supérieure à 107 % de la dose de référence.

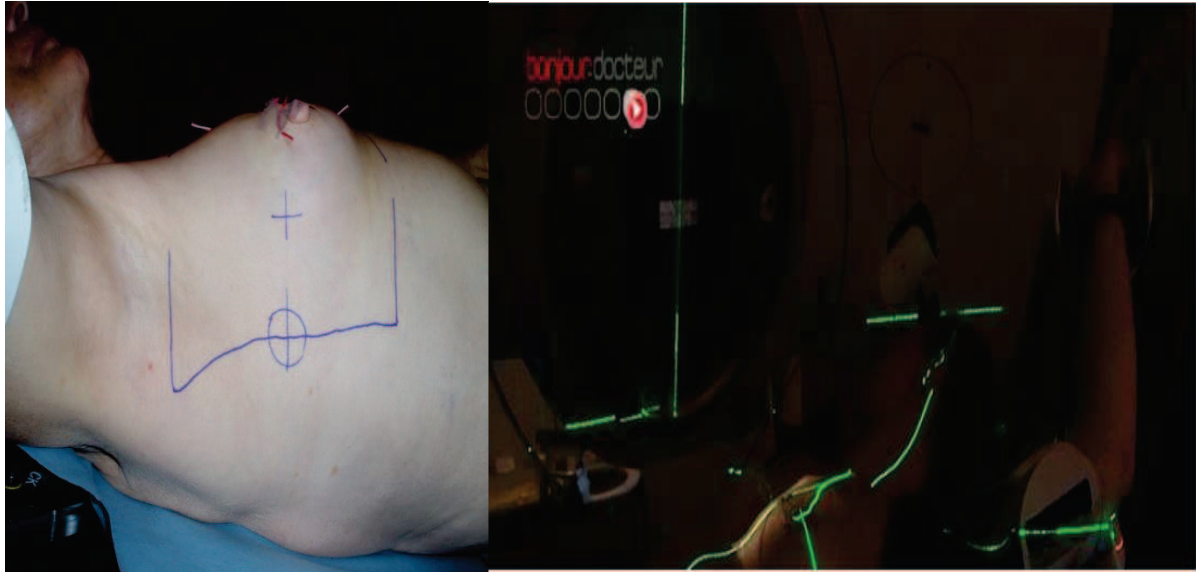


Figure 23 -Mise en place de patiente au simulateur

Figure 24 -Mise en place de patiente à l'accelerateur

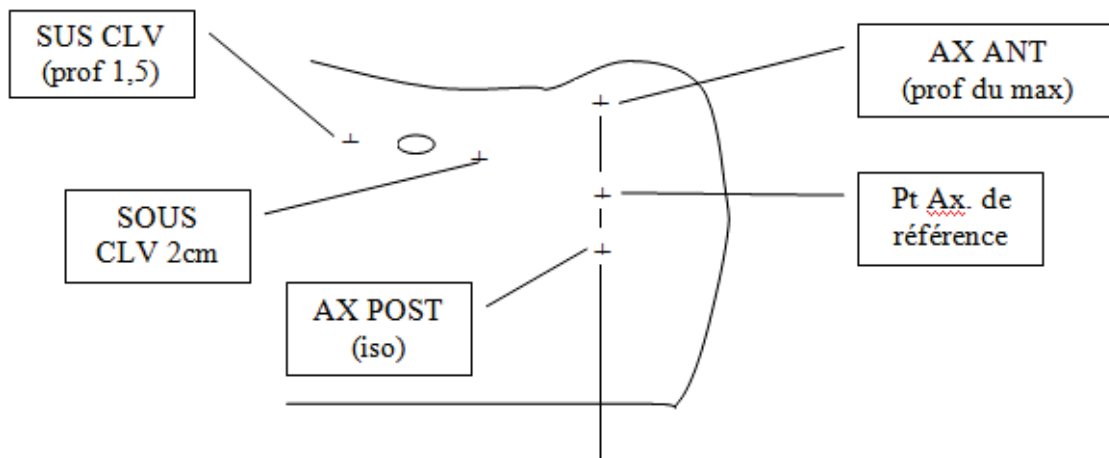


FIGURE 25- DIFFERENTS POINTS DE REFERENCE POUR L'ELABORATION DE LA BALISTIQUE

Une technique alternative place la patiente en décubitus latéral (figure 26). Décrite la première fois par Baclesse [136] puis par Vilcoq [137] et Fourquet [138], elle traite la patiente allongée sur le côté par deux champs externe et interne, en règle générale avec du cobalt 60.

La dose est prescrite à mi-épaisseur du sein ; cette dernière technique est particulièrement bien adaptée au traitement de seins de gros volume.

La technique en décubitus dorsal sera préférée pour des seins de petit volume, se détachant mal de la paroi thoracique.

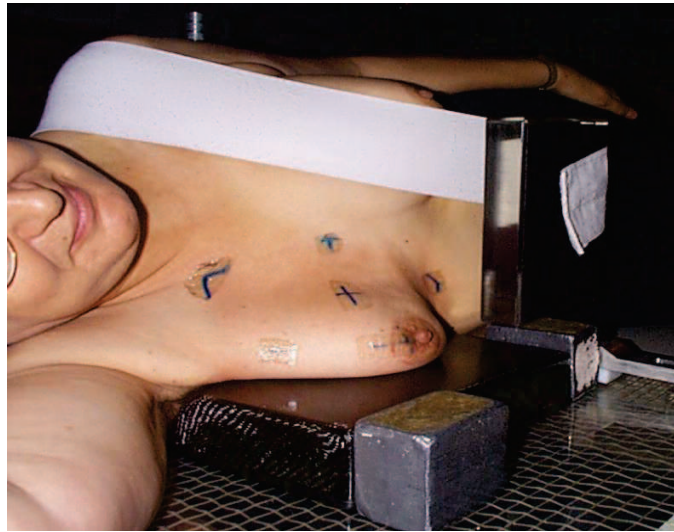


FIGURE 26- TECHNIQUE DU DECUBITUS LATERAL

5.5.3.2 -Après mastectomie,

L'irradiation de la paroi thoracique englobant la cicatrice utilisera des électrons (champs directs) et/ou des photons (champs tangentiels).

Les mêmes principes que ceux utilisés pour la radiothérapie en décubitus dorsal doivent être appliqués (figures 27,28) : homogénéité de dose dans les volumes cibles et limitation des séquelles, en particulier pulmonaires et cardiaques [218 ; 219].

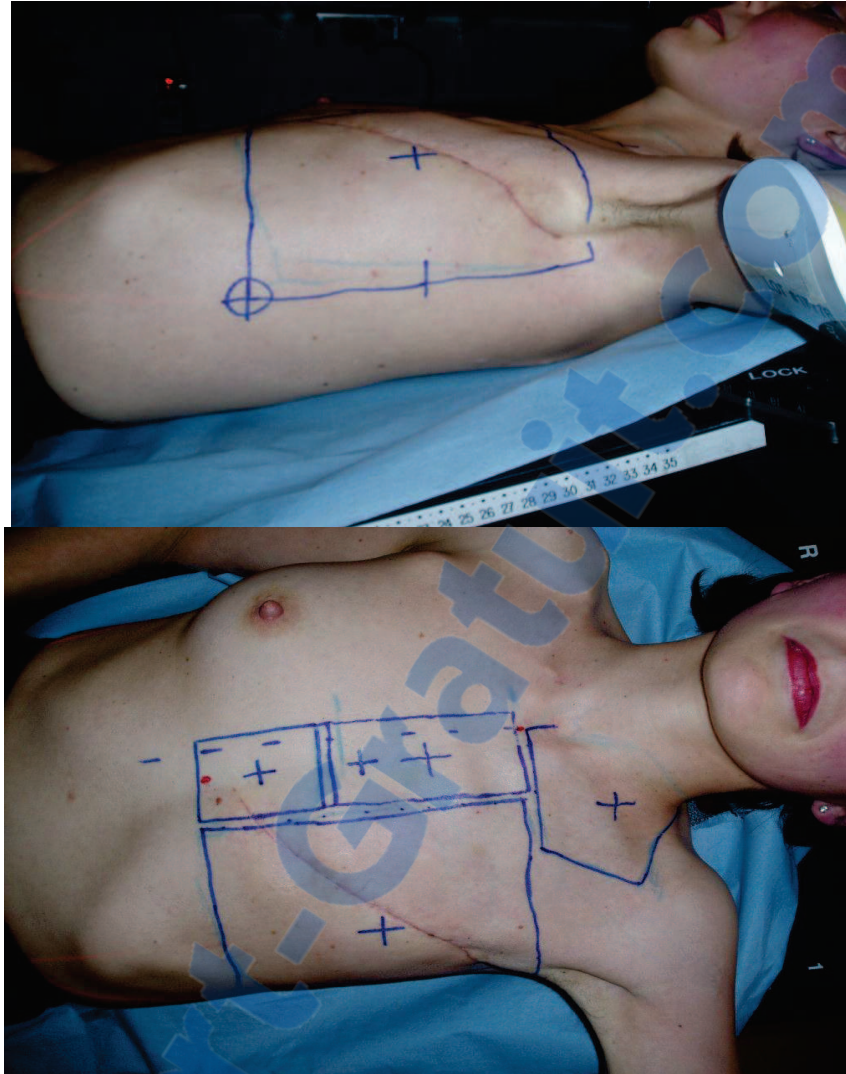


FIGURE 27,28- TECHNIQUE DE RADIOTHERAPIE EN DECUBITUS DORSAL POST MASTECTOMIE

5.5.4 Dose et fractionnement

L'irradiation est délivrée selon un rythme qui est un compromis entre l'obtention d'un taux élevé de contrôle local et un risque faible de toxicité aiguë et de séquelles à long terme.

Le fractionnement est de 1,8 à 2 Gy par séances, cinq séances par semaine.

La dose totale nécessaire pour contrôler la maladie est différente selon l'existence d'une chirurgie préalable ou non. Le contrôle local dépend de la

dose [139] et l'on estime qu'une dose minimum de 50 Gy en 25 fractions doit être délivrée à l'ensemble de la glande mammaire.

Une **surimpression localisée (ou boost)** dans le lit tumoral après chirurgie et radiothérapie externe, ou sur le reliquat dans le cadre d'une radiothérapie exclusive, peut être indiquée. La dose délivrée par le boost varie de 15 à 25 Gy [220]. Les techniques peuvent utiliser :

_ soit une irradiation externe par des champs « réduits » : photons en décubitus dorsal ou latéral, ou électrons par un champ direct,

_ soit une curiethérapie par iridium 192. Cette curiethérapie nécessite un minimum de structures hospitalières (lits protégés, salle d'application), de structures de repérage et de calcul dosimétrique. Elle est effectuée à bas débit de dose et doit suivre les règles d'application du système de Paris [140]. La curiethérapie à haut débit de dose, fractionnée ou non, est en cours d'évaluation dans le cancer du sein par certaines équipes.

Deux essais randomisés ont démontré le bénéfice d'une surimpression du lit tumoral sur le contrôle local.

Dans l'essai de Lyon [141], 1024 femmes traitées par tumorectomie et irradiation externe du sein (50 Gy en 20 fractions) ont reçu, soit une surimpression de 10 Gy par électrons, soit pas de surimpression. Le suivi médian est de 3,3 ans. Les taux de récurrences estimés à 5 ans étaient de 4,5% sans surimpression et de 3,6% avec ($p=0,044$).

L'essai de l'EORTC [142] a inclus 5318 patientes traitées par tumorectomie avec berges saines et radiothérapie externe (50 Gy en 25 fractions), puis, soit une surimpression de 16 Gy, soit pas de surimpression. Le suivi médian est de 5,1 ans. A 5 ans, les taux de récurrence locale sont de 6,8% sans surimpression et de 4,3% avec surimpression. La réduction du risque de récurrence par la surimpression est de 41%, $p = 0,0001$. Cet effet est surtout net chez les femmes jeunes : le risque de récurrence chez les femmes de moins de 40 ans passe de 20% à 9% à 5 ans. La réduction du risque est

significative jusqu'à 50 ans. Une surimpression de 16 Gy dégrade de façon modérée les résultats esthétiques à 3 ans [143].

Il faut également souligner que cette surimpression doit être parfaitement adaptée, en évitant les champs focalisés de dimensions trop réduites et/ou les faisceaux d'électrons d'énergie insuffisante ne couvrant pas suffisamment le tissu glandulaire en profondeur. Ces mêmes problèmes d'« inadaptation topographique » peuvent survenir avec les surimpressions par curiethérapie. Ceci explique l'intérêt d'un bilan mammographique initial précis (tout particulièrement pour les lésions infra-cliniques) et l'utilité du « clipage » du lit tumoral lors de l'intervention [144].

5.5.5 Volumes cibles

La délimitation des volumes cibles est réalisée au scanner de simulation (figure29) par le médecin en considérant les organes à risques (OAR), qui sont : le cœur, les poumons, la moelle épinière, le plexus brachial, l'œsophage, la trachée, la thyroïde, le larynx, les côtes et les clavicules.

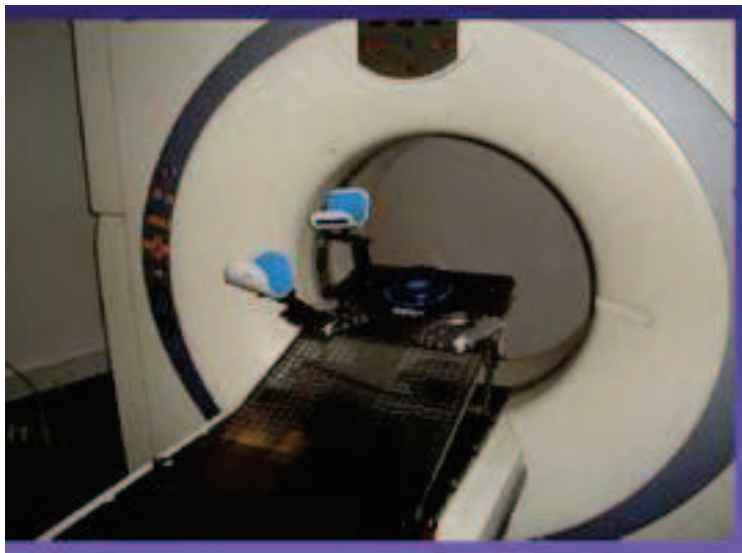


FIGURE 29- PHOTO DE SCANNER SIMULATEUR

5.5.5.1 - Glande mammaire et/ou paroi thoracique

Ce volume cible comprend la glande mammaire en totalité, la paroi thoracique avec une marge d'1 cm tout autour ainsi que la fuite dans l'air en antérieur. La fuite est la partie du faisceau dans l'air qui dépasse la zone à irradier. Elle sert à assurer une marge d'irradiation lors des mouvements de respiration.

Un filtre en coin est intégré afin d'homogénéiser la dose dans la glande mammaire.

5.5.5.2 -Aires ganglionnaires

Lors de la chirurgie, les ganglions axillaires sentinelles sont prélevés. Ils sont alors envoyés à l'anatomopathologie qui indiquera au chirurgien s'ils sont négatifs ou positifs.

Dans le premier cas (ganglions négatifs), aucun curage n'est réalisé. Dans le second (ganglions positifs), le curage a lieu et un traitement prophylactique en radiothérapie est alors effectué sur les champs sus-claviculaire et chaîne mammaire interne (CMI).

Le protocole d'irradiation de ces deux aires ganglionnaires (figure30) est appliqué de la manière suivante :

- Pour la chaîne ganglionnaire sus-claviculaire :

Les photons utilisés sont de basse énergie X6 MV.

Un faisceau antérieur est appliqué avec une inclinaison de 0° à 5° pour éviter la moelle épinière et la trachée.

- Pour la chaîne mammaire interne :

Les photons utilisés sont de basse énergie X6 MV, les électrons employés ont une énergie de 6, 9 ou 12 MeV. L'énergie choisie est proportionnelle à la morphologie de la patiente.

Un faisceau antérieur est appliqué avec une inclinaison plus ou moins importante pour diminuer la toxicité cardiaque.

Volumes cibles ganglionnaires

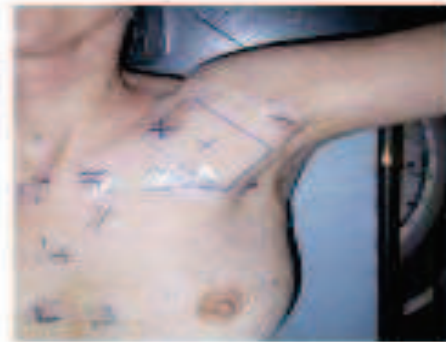
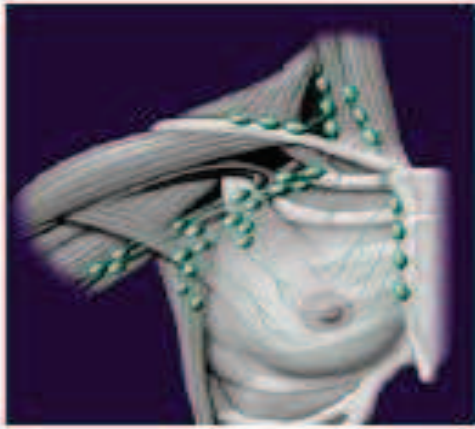


FIGURE 30- DETERMINATION DES VOLUMES GANGLIONNAIRES A IRRADIER

5.5.6 Dosimétrie

La dosimétrie est un maillon essentiel dans la préparation d'une irradiation. Elle consiste à choisir la balistique du traitement pour irradier au mieux la tumeur tout en protégeant les OAR (type de rayonnements, énergie, nombre de faisceaux, angulation des faisceaux...).

Le dosimétriste utilise des programmes informatiques sophistiqués pour calculer la dose délivrée dans la tumeur et dans les OAR. La protection de ces derniers se fait soit par une interposition de caches plombés, entre le patient et la machine, soit grâce à un collimateur multilames dont les lames s'adaptent à la zone à traiter.

Pour une bonne qualité du traitement, des volumes sont déterminés.

Avec l'arrivée du scanner simulateur et du système de contrôle and very five la radiothérapie 3D OU conformationnelle Une terminologie spécifique est adoptée par les radiothérapeutes : Volumes cibles à développer pour le cancer du sein car on est 2015 faire la différence entre centrage au simulateur 2D ET radiothérapie conformationnelle 3 D avec scanner dosimétrique

Une terminologie spécifique est adoptée par les radiothérapeutes :

- GTV (Gros Tumor Volume) correspond au volume tumoral macroscopique.
- CTV (Clinical Target Volume) comprend le GTV plus les zones microscopiques envahies.
- PTV (Planning Target Volume) rassemble le CTV avec une marge de sécurité interne (mouvement respiratoire et des organes) et externe (incertitudes de repositionnement).

La répartition des doses dans les tissus apparaît sous forme de courbes isodoses (figure31) reliant les points recevant la même dose.

Dans un traitement, le PTV doit être au moins enveloppé par l'isodose 95% de la dose prescrite. Au maximum, 16% d'hétérogénéité est acceptable sur les courbes isodoses.

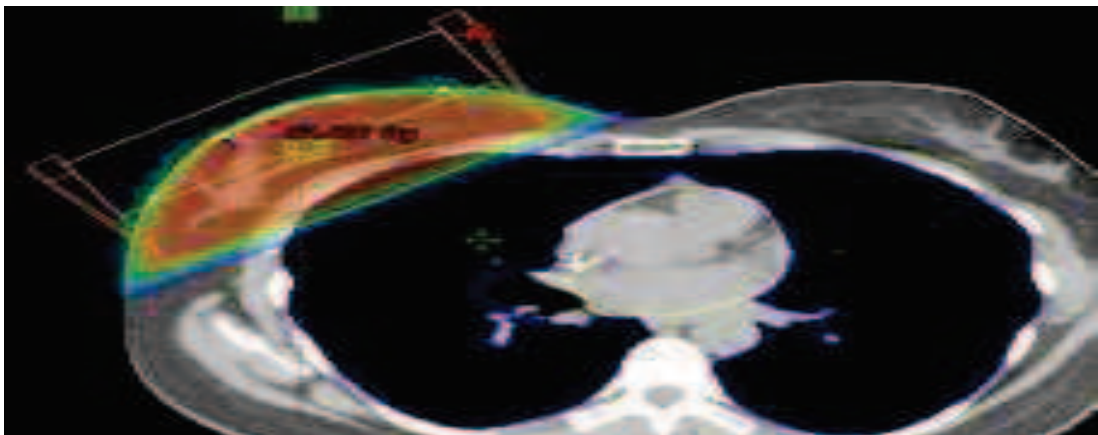


FIGURE 31-COURBES ISODOSES D'UN CANCER DU SEIN

Ici, les couleurs chaudes indiquent une dose forte (proches du 95%) ou points chauds et les couleurs froides des doses moins importantes. Les organes à risques ont été entourés en bleu.

Le dosimétriste établit un plan de traitement qui respecte les contraintes de doses aux OAR (organes à risque) ainsi qu'au volume cible. Celui-ci est validé par le médecin radiothérapeute et le physicien médical .développera les OAR pour le sein.

6 LA RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNEE

De plus en plus il est question de raccourcir la durée de traitement de radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein ; cette initiative a été instaurée par les radiothérapeutes afin d'éviter trop de déplacements pour les patientes ou dans un but de répondre au plus vite et dans les délais des demandes de prise en charge en radiothérapie.

Or certains pays tel que le Canada et le Royaume Uni ont depuis quelques années développer des traitements accélérés afin de raccourcir les délais de prise en charge et de diminuer le temps total de traitement [145 ;146 ;147].

Cette radiothérapie dite « « hypofractionnée » » consiste à délivrer des doses par fraction élevées (>2Gy/fraction, par opposition au fractionnement standard, soit 2Gy/fraction ; 5 séances/semaine), un nombre de fraction restreint et par conséquent une dose totale diminuée.

En effet en règle générale le traitement de radiothérapie adjuvant dans le cancer du sein est étalé sur cinq à six semaines et plus récemment de nouveaux schémas plus courts sont apparus et ont été validés par des essais randomisés ayant pour but d'une part, de sauvegarder l'effet bénéfique de l'irradiation sur le contrôle local et potentiellement la survie, et, d'autre part, de réduire la contrainte du nombre de déplacements pour les patientes et d'optimiser, l'utilisation des ressources humaines et techniques.

6.1 Quels sont les essais randomisés qui permettent d'envisager ces schémas courts en routine clinique ?

Les Canadiens ont publié les résultats d'un essai randomisé où l'on a comparé un schéma d'hypo-fractionnement de 42,5 Gy en 16 fractions au schéma standard. Ce traitement a été appliqué pour toutes les patientes quels que soient l'âge, le type de chirurgie (radicale ou conservatrice), la nécessité ou non d'irradier les aires ganglionnaires.

Whelan et co-auteurs démontrent sur un collectif de patientes traitées par chirurgie conservatrice (R0) sans atteinte ganglionnaire (pN0), qu'un schéma

court de 16 fractions de 2,66 Gy pour une dose totale de 42,56 Gy est aussi efficace que 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy [145 ; 146].

Les résultats ont été aussi analysés d'un point de vue de survie globale et survie sans maladie sans qu'une différence ait été mise en évidence.

Pour un suivi médian de 69 mois, un résultat taxé de bon à excellent se retrouve respectivement dans 76,8 % et 77,0% des cas à 3 ans et dans 76,8% et 77,4% à 5 ans. Les auteurs concluent que le schéma hypofractionné représente une alternative raisonnable et plus pratique que le schéma standard.

Cette étude canadienne a été réactualisée à la conférence de San Antonio en 2007 avec un suivi médian de 12 ans, et les conclusions sont identiques.

Pendant cette même période les résultats de deux essais anglais ont été publiés, l'équipe de Yarnold de l'Institute of cancer research » a publié une comparaison randomisée entre le schéma standard de 50 Gy en 25 fractions et différents schémas hypofractionnés 42,9 et 39 Gy en 13 fractions (dose par fraction 3Gy et 3,3 Gy) [147 ; 148].

Après un suivi de cinq ans on n'observa aucun effet secondaire et il est à noter que sur les 1410 patientes incorporées dans l'essai 290 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie hypofractionnée sur les aires ganglionnaires (axillaire et/ou sus claviculaire) aucune plexopathie radique n'a été observée.

Les résultats de cet essai ont servi comme base pour l'essai START (UK Standardization of Breast Radiotherapy Trial).

Il y a eu en réalité deux essais START ; dans l'essai Start A [149], 2236 patientes ont été randomisées entre 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, versus deux schémas hypofractionnés 41,6 GY en 13 fractions de 3,2 Gy et 39 Gy en 13 fractions de 3 Gy.

Le but de l'essai était de montrer une équivalence en contrôle local tout en s'intéressant aux effets secondaires tardifs et à la qualité de vie.

L'essai a confirmé l'étude pilote conduit par Yarnold ; après un suivi de 5 ans le taux de contrôle local est similaire ainsi que le taux de complications sur les tissus sains (figure 32).

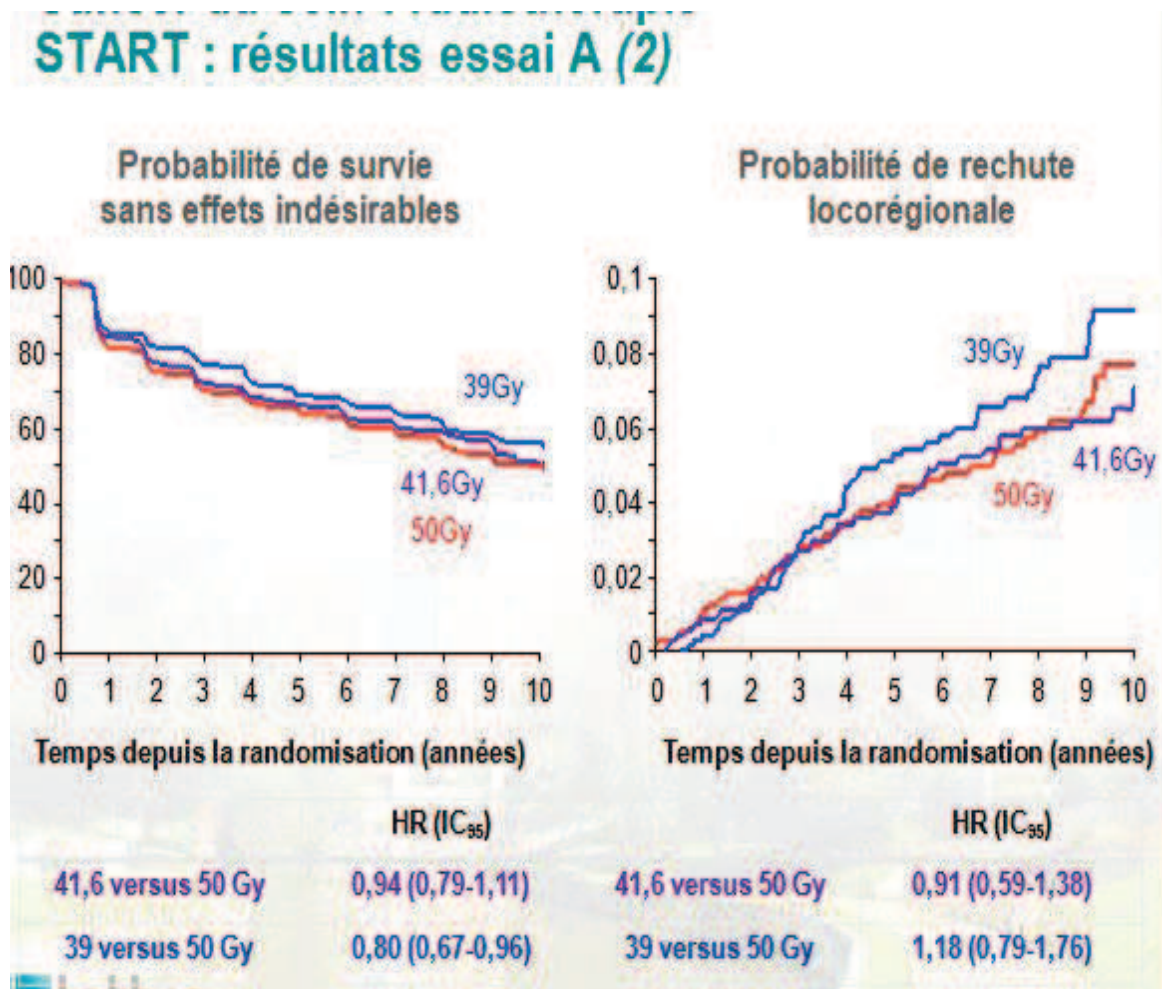


FIGURE 32- RESULTATS DE L'ESSAI START A [149]

Dans l'essai Start B [150], 2215 patientes ont été randomisées entre 50Gy en 25 fractions de 2Gy en cinq semaines et 40Gy en 15 fractions de 2,67 Gy en trois semaines.

Dans cet essai on observe la possibilité que le contrôle local dans le schéma hypofractionné est meilleur comparé au schéma standard et

Le taux de rechute locale à 5 ans est de 2,2% versus 3,3% avec des intervalles de confiance de 1,3%-3,1% versus 2,2%-4,4%(figure 33).

START : résultats essai B (4)

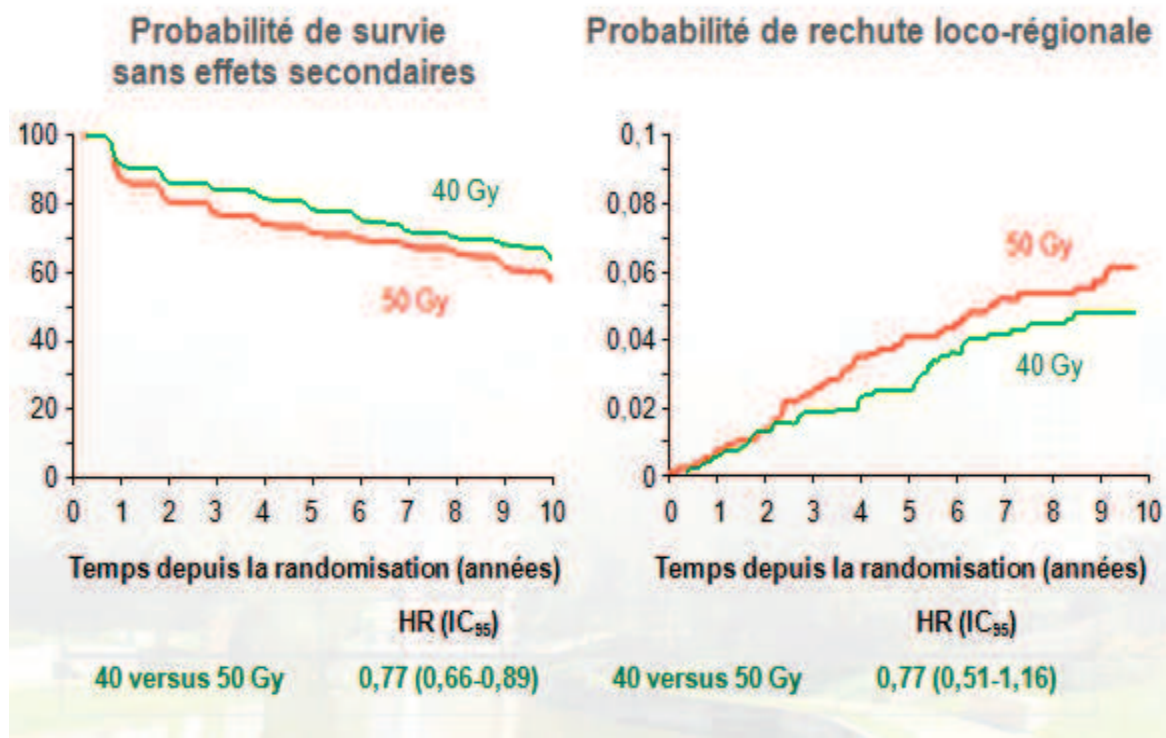


FIGURE 33- RESULTATS DE L'ESSAI START B [150]

La conclusion de START B est claire : le schéma hypofractionné et accéléré est donc largement équivalent au fractionnement standard et pourrait même être meilleur.

Il est impossible de parler de radiothérapie hypofractionnée sans se référer à l'un des initiateurs de ce schéma de traitement dans le cancer du sein : le Professeur François BAILLET.

En effet une étude randomisée de radiothérapie hypofractionnée versus radiothérapie classique ou standard pour le cancer du sein a été lancée dans

le département de radiothérapie de l'Hôpital Necker, Paris F en janvier 1982 [151].

Les patientes ayant reçu soit une radiothérapie standard à la dose de 45 Gy en 25 fractions sur 33 jours ou une radiothérapie hypofractionnée à la dose de 23 Gy en quatre fractions (10 Gy J1-J3 et 13Gy J15-J17) sur 17 jours. En Juin 1989, 525 patientes ont été incluses dans l'étude. Les 230 premières patientes traitées de 1982 à Décembre 1984, avaient un suivi minimum de 4 ans (extrêmes: 4-7 ans).

L'analyse préliminaire des résultats dans ces 230 premières patientes a été présentée. La répartition des patientes dans ce groupe initial selon le stade clinique, les traitements associés et l'atteinte ganglionnaire est le suivant: T1 = 22%, T2 = 61%, T3 + T4 = 17%, les ganglions palpables = 28%, les signes inflammatoires = 7 %, le traitement chirurgical = 79% (= 35% mastectomie, tumorectomie + irradiation 92 = 44%), le rayonnement seul + chimiothérapie néo-adjuvante = 21%, N = + 50% des patientes ayant subi une intervention chirurgicale.

Les Récidives locorégionales développées chez 7% (9/125) des patients dans le groupe ayant reçu une radiothérapie hypofractionnée et 5% (5/105) chez les patientes traitées par radiothérapie standard.

Les complications étaient mineures. Le pourcentage de complications noté était de 23% pour le groupe de patientes traitées par radiothérapie hypofractionnée versus 19% pour le groupe traité par radiothérapie classique.

Comme nous l'avons précédemment observé lorsque l'on a comparé ces deux schémas de fractionnement dans d'autres études, ces résultats préliminaires n'ont montré aucune différence évidente entre l'efficacité et le taux de complications de la radiothérapie hypofractionnée ou standard utilisée pour traiter les patients atteints de cancer du sein.

BASES BIOLOGIQUES

7 BASE BIOLOGIQUE

7.1 RADIOCURABILITE DES TUMEURS

Le traitement des tumeurs par la radiation ionisantes a débute en 1896 après la découverte des rayons X ; au début le traitement consistait en quelques séances puis les modalités de fractionnement de la dose firent leur apparition a la suite des travaux de Claudius Regaud [175], qui démontra qu' ; en fractionnant l'irradiation on pouvait avoir un effet curatif sans pour autant léser la peau. Dans ce sens beaucoup d'expérimentation a été menée sur les animaux avec une confrontation clinique qui a permis de définir un traitement standard : faible dose par séance en répétant celle-ci quotidiennement jusqu'à une dose totale cumulative.

Le but de la radiothérapie étant d'obtenir une probabilité de guérison maximale en évitant les complications dues a cette dernière.

Pendant longtemps la radiothérapie a été dominée par le concept des R

Qui sont au nombre de 5 : réparation des lésions induites, redistribution dans le cycle cellulaire, repopulation et oxygénation durant le traitement et la radiosensibilité intrinsèque.

7.2 RELATION DOSE-EFFET

Le principe de stérilisation tumoral repose sur le fait que toutes les cellules souches doivent perdre leur capacité de division après traitement.

L'effet sur les tissus et les tumeurs diminue lorsque le fractionnement ou l'étalement sont augmentes ; ainsi la dose nécessaire pour obtenir une dose isoeffet doit alors être augmentée.

Le rôle du facteur temps peut être plus ou moins important selon le tissu et l'effet considéré.

7.3 VARIATIONS DANS LA RADIO-SENSIBILITE

La radiosensibilité est différente d'une lignée à l'autre. Les cellules souches hématopoïétiques et les cellules souches de la lignée germinale sont

les plus radiosensibles. En général, moins une cellule est différenciée, plus elle est radiosensible.

Pour une même lignée, la radiosensibilité varie selon les caractéristiques cellulaires :

- la position des cellules dans le cycle cellulaire, les phases G2 et M étant les plus radiosensibles,
- le degré d'oxygénation,
- le pH,
- le contenu en ADN,
- la teneur en glutathion et thiols,
- l'efficacité des systèmes de réparation des lésions radio-induites.

7.4 FRACTIONNEMENT et ETALEMENT :

Pour une même dose totale, l'efficacité biologique est différente selon la dose par séance, le nombre total de séances (**fractionnement**) et la durée du traitement (**étalement**) [158 ; 159].

Par exemple : 22 Gy délivrés à visée antalgique en 6 séances et 9 jours seront plus efficaces que 22 Gy délivrés en 11 séances et 2 semaines.

Cependant la toxicité tardive de l'irradiation étant liée à la dose par fraction, les schémas d'irradiation hypofractionnée seront réservés aux patients âgés ou à espérance de vie courte, qui n'auront pas le temps de développer ce type de toxicité.

7.4.1 INTERET DU FRACTIONNEMENT :

L'efficacité de la radiothérapie repose sur un effet différentiel, lié au fractionnement du traitement [160 ; 172].

Des recherches effectuées à la fondation Curie de 1919 à 1930, étudiant l'effet sur la spermatogénèse après irradiation du testicule de bélier ont permis d'observer :

-que l'utilisation d'une dose unique pour arrêter la spermatogénèse obligeait la délivrance d'une dose élevée causant des réactions cutanées sévères.

-en fractionnant l'irradiation, on pouvait obtenir l'arrêt de la spermatogénèse sans provoquer des réactions cutanées.

-Regaud et Coutard montrèrent qu'un effet différentiel est également obtenu dans le cas d'une tumeur et des tissus sains qui l'entourent.

Notion de la NSD (nominal standard dose) :

Définition :

C'est la droite de tolérance cutanée qui coupe l'axe des ordonnées en un point dit unitaire de pleine tolérance qu'on retrouve dans la courbe d'ELLIS [175].

Son émergence est marquée par les travaux de Strandqvist (1944), Cohen (1960) [161] et enfin d'Ellis (1967) [162 ; 163].

Ce dernier va proposer : la fameuse « NSD » (*nominal standard dose*), formule permettant de comparer des schémas d'irradiation délivrés avec des étalements et fractionnements différents.

Malgré les mises en garde initiale d'Ellis lui-même, et celle de quelques radiothérapeutes de renom (au premier rang desquels se dressait Fletcher) [164], la NSD va rapidement s'imposer comme une sorte de « formule magique » dont les effets vont se révéler redoutables.

Le concept de NSD était en fait fondé sur deux hypothèses:

- il n'y a pas entre tumeur et tissus sains d'effet différentiel lié au fractionnement (?) ; la prolifération entre les séances étant nulle.
- pour la tumeur, le rôle de l'étalement est négligeable.

À partir de ces deux hypothèses (bien entendu incorrectes), et de données radiobiologiques de l'époque portant essentiellement sur les effets précoces de l'irradiation sur la peau de la souris, Ellis a construit sa formule

$$D=NSD \times N^{0,24} \times T^{0,11}$$

(Avec N : nombre de fractions, et t : durée en jours de l'irradiation).

En pratique, la NSD n'était donc que la formulation mathématique de données anciennes (années 1940–1950).

La NSD, on s'en apercevra trop tard, sous-estimait, et de beaucoup, l'impact du fractionnement (et de la dose par fraction) sur les réactions *tardives* des tissus sains.

Dans les années 1970 plusieurs équipes de radiothérapeutes, se sont tournés vers la NSD pour tenter de calculer des schémas équivalents aux classiques « 5 × 2 Gy par semaine », mais comportant moins de séances hebdomadaires.

Pour passer de « 5 × 2 Gy par semaine » à « 3 × 3,3Gy par semaine », les calculs effectués par la NSD indiquent que le nombre de fractions doit être diminué, certes, mais de façon minime, par exemple, de 40 à 5 × 2 à 40 à 3 × 3,3 Gy pour la maladie de Hodgkin [165].

Le début des années 1970 voit donc arriver, après les tentatives de l'école autrichienne des années 1910–1920, une seconde vague d'hypofractionnement, fondée sur de mauvais —arguments scientifiques ; les résultats de cet hypofractionnement ont été médiocres : certes, la tolérance précoce n'a pas été modifiée ; certes, le contrôle tumoral est restée identique. Mais les radiothérapeutes surveillant régulièrement leur patient ont bientôt été

alertés par une augmentation majeure (tout à la fois en fréquence et en gravité), des complications **tardives** de leurs irradiations.

De multiples auteurs ont publié des résultats médiocres [165, 166, 167, 168, 169, 170,171] permettant de revenir, à la fin des années 1970, à des schémas évitant les fortes doses par fraction.

Il faudra attendre le début des années 1980 pour voir arriver l'outil permettant de mieux comprendre ce paramètre capital longtemps sous-estimé, qu'est le fractionnement : le modèle linéaire quadratique de la courbe de survie.

Le concept de NSD a été complété par la TDF (time dose fractionation) et le TP (tolérance partielle) introduits par Ellis et Orton représentant ainsi le degré de tolérance du tissu conjonctif sain ou tumoral, la dose cumulative tolérable, correspondant à la saturation et représentée par TDF 100[175,162].

7.5 Les Courbes de survie

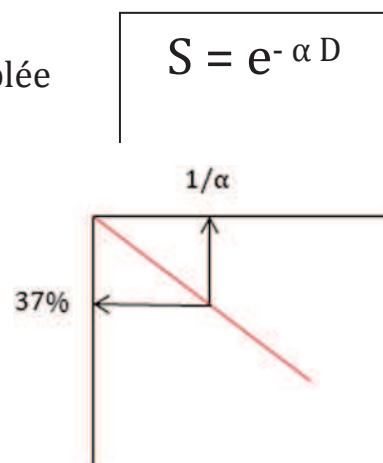
La radiosensibilité des cellules saines ou d'origine tumorale est déterminée par la réalisation de courbes de survie après irradiation, le plus souvent par la méthode de clonage in vitro.

7.5.1 Modèle "Linéaire - quadratique"

Modèle à 1 composante létale d'emblée

Modèle "linéaire"

- $1/\alpha$: "**dose létale moyenne**"
- Dose pour laquelle le nombre Moyen d'évènement létaux par cellule est égal à 1
- Correspond à la dose pour laquelle



- N_d =Le nombre de cellule survivante pour une dose D
- N_0 =nombre de cellule présentes à l'instant zéro modulés par une exponentielle.
- D_0 =la pente
- S =nombre de cellule observée à D /no de cellules initialement présentes= $\exp(-D/D_0)$
- Le log de la survie donne $-D/D_0$
- si $\alpha=1/D_0$ on obtient $S=e^{-\alpha D}$ ici d_0 = (pente) paramètre de la courbe, droite.
- Si $D=D_0$ alors $S=0,37$ (dose qui laisse survivre 37% de cellules)...

La radiosensibilité est fréquemment exprimée par la dose létale moyenne D_{37} correspondant à la dose pour laquelle la survie est égale à $1/e = 0,37$.

-Ce modèle exponentiel est expliqué de la façon suivante : on pense que pour obtenir un effet de mort cellulaire il faut atteindre une cible a l'intérieur de la cellule ce qui entraine automatiquement la mort de la cellule. Cela décrit une survie mono-exponentielle : une cible=mort. Cible létale d'emblée=cible qui ne pourra pas être réparée et va conduire à la mort cellulaire. " [152 ; 153]

Pourquoi 37%

La courbe est décrite par e^{-D/D_0}

Si $D=D_0$, alors $e^{-1} = 0.37$

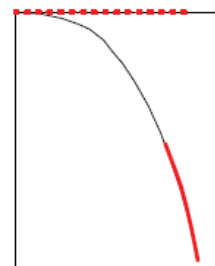
D_0 est considérée comme la dose pour délivrer "1 coup"

$$S = e^{-\beta D^2}$$

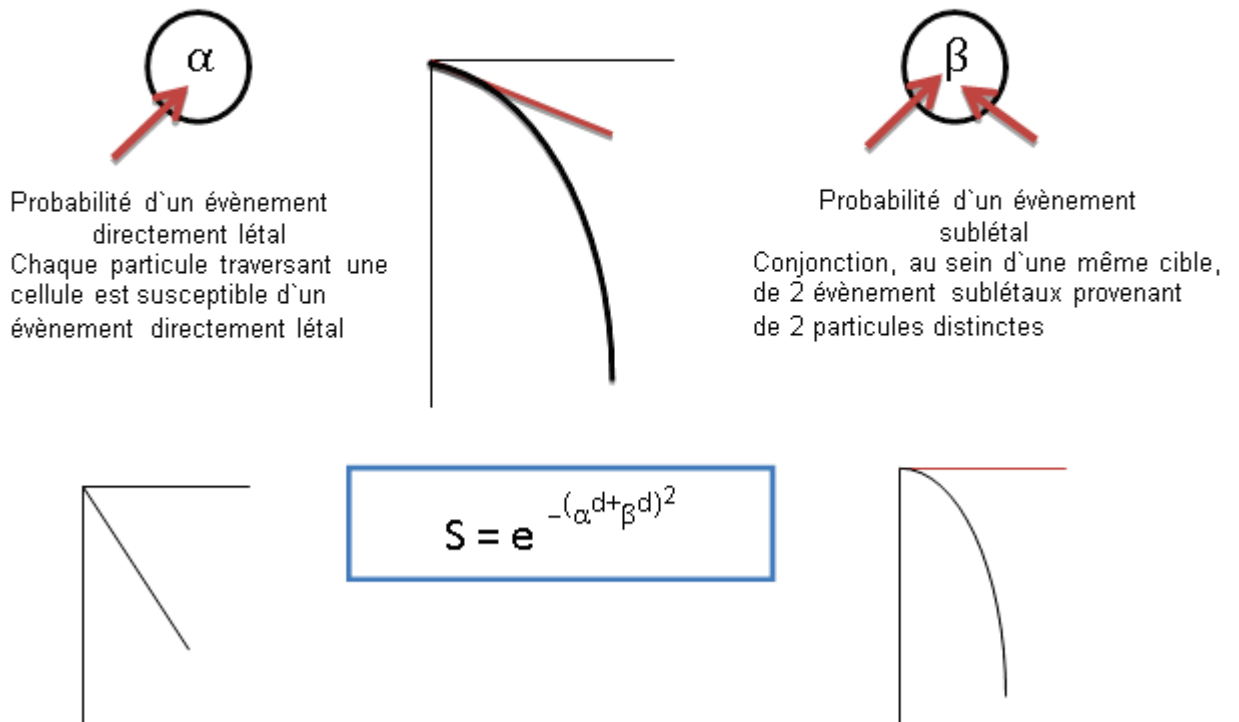
Modèle à 1 composante
d'accumulation de lésion sublétales

Modèle "quadratique"

- β : probabilité d'un évènement sublétal
- tangente à l'origine horizontale
- incurvation continue



Modèle linéaire-quadratique (LQ)



La courbe obtenue permet de définir une équation mathématique (modèle) donnant la proportion de cellules survivantes après irradiation. Le modèle mathématique qui ajuste au mieux les courbes de survie de cellules de mammifères est le plus souvent le modèle linéaire quadratique, modèle balistique, d'équation :

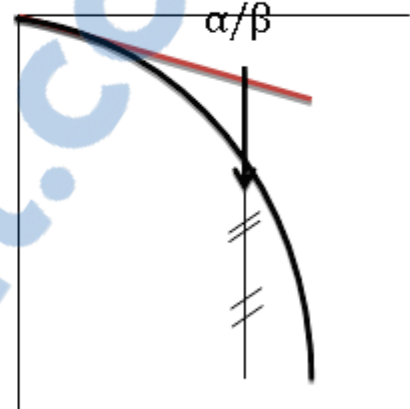
$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

Où S est la survie à la dose considérée D et α et β deux coefficients semi logarithmiques, la courbe obtenue est biphasique ; elle comporte épaulement et une partie distale linéaire [154].

Modèle linéaire-quadratique (LQ)

$$S = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$$

- 2 paramètres : α et β
- Tangente à l'origine avec **pente négative**
- Epaulement
- Incurvation **continue**
- **Rapport α/β** : probabilité relative d'induction de lésions directement létale et sublétales
- La valeur du rapport α/β correspond à la dose (en Gy) pour laquelle les mortalités sont dues en **parts égales** à des dommages **directement létaux** et à **l'accumulation de dommages sublétaux**



Grâce à la modélisation des courbes de survie, il a été possible d'émettre des hypothèses concernant la mort cellulaire après exposition aux radiations par le modèle linéaire quadratique, ainsi la mort cellulaire peut être due :

- à des lésions létales d'emblée, non réparables (composante α de la courbe de survie);
- à l'accumulation de lésions sublétales (composante β de la courbe de survie) ; expérimentalement, la survie est en effet augmentée quand une dose d'irradiation est divisée en deux fractions séparées par un intervalle de temps de l'ordre de 6 heures, suffisant pour permettre la réparation ;
- à la non réparation de lésions potentiellement létales ; il s'agit de lésions réparables, qui sont effectivement réparées si la cellule, après irradiation, est maintenue dans des conditions de culture qui retardent la progression dans le cycle cellulaire : maintien à l'état de confluence, déplétion en facteurs de croissance, incubation avec des inhibiteurs de la synthèse d'ADN.

7.5.2 -application clinique des α/β :

Si D_{tot} est séparée en n fractions d :

$$S_{\text{fr}} = (e^{-\alpha d - \beta d^2})^n \text{ ou } \log_e S_{\text{fr}} / nd = \alpha + \beta d^2$$

$$SF = e^{-(\alpha + \beta d^2)n}$$

$$\text{Log}(SF) = -n(\alpha + \beta d^2)$$

$$E = n(\alpha + \beta d^2)$$

$$E/\alpha = nd + nd^2/\alpha/\beta = nd(1 + d/\alpha/\beta)$$

$$E/\alpha = \text{BED.}$$

7.6 La BED (biological effective dose) :

La BED ou E/α est une approche quantitative par laquelle différents schémas de fractionnements peuvent être comparés [209, 210, 211, 212, 213, 214, 215].

Par exemple, pour la radiothérapie externe le schéma employé n équivalent aux fractions conventionnelles, la BED correspondra à :

$$\text{BED} = E/\alpha = nD (1 + (D/(\alpha/\beta)))$$

n = nombre de fractions

D = dose par fraction

ND = la dose totale.

En jargon radiobiologique l'EQD2 aurait la même BED que celle d'un traitement classique : le nombre d'or de la radiothérapie : 2Gy /jour ; 5séances/ semaine en 5 à 6 semaines.

La conversion de la BED vers l'équivalence de dose EQD2 est une alternative intéressante en pratique clinique ; plus familière pour les cliniciens et plus facile à comprendre.

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

7.7 Les valeurs du rapport α/β

En règle générale

α/β est grand (**7 - 15 Gy**) pour les réactions **précoces** des tissus normaux **et l'effet anti tumoral**.

α/β est petit (**1 - 7 Gy**) pour les réactions **tardives**.

- ❖ Les valeurs absolues de α/β pour les réactions **précoces** et **tardives** sont du même ordre de grandeur
- ❖ Mais les valeurs de α/β sont plus élevées pour les réactions **tardives**.

Grande valeur de α/β :

Faible capacité de réparation

Faible influence de la dose par fraction (ou du nombre de fraction) ou du débit de dose.

7.8 L'Equivalence de dose

Il s'agit de la formule la plus appliquée en clinique qui permet de comparer des schémas hypofractionnés en se référant au schéma classique de 2 Gy par séance et sur la valeur de l' α/β du tissu (sain ou tumoral) concerné.

Se calcule par l'équation suivante :

$$EQD_2 = D \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right)$$

On cherche la dose **D'** équivalente délivrée en fractions de 2 Gy (**D'** = n'.2)

A la dose D= 30 Gy/10 fractions

$$D (1 + d/(\alpha/\beta)) = D' (1 + d'/(\alpha/\beta))$$

Nous avons: D = 30 Gy; d' = 3 Gy; d = 2 Gy;

Nous cherchons: **D'**

Pour un α/β de 10 Gy: D' = 32.5 Gy.

Pour un α/β de 2 Gy: D' = 37.5 Gy.

Caractéristique des cellules responsables des réactions précoces.

Faible valeur de α/β :

Grande capacité de réparation

Grande influence de la dose par fraction (ou du nombre de fractions) ou du débit de dose.

Caractéristique des cellules responsables des réactions tardives.

-Les valeurs du rapport α/β pour la plupart des tissus sains et pour quelques types tumoraux peuvent être trouvées dans le livre qui constitue la bible du fractionnement (« fractionation in radiotherapy », de Thames et Hendry [157]) ainsi que dans plusieurs articles et revues.

7.9 -Effets de la radiothérapie mammaire sur la peau et les tissus sous-cutanés :

Les aspects histologiques de la fibrose radio-induite varient en fonction de la phase évolutive de l'affection, de l'inflammation à la sclérose. L'atteinte combinée de l'endothélium et des cellules conjonctives amplifiée par l'action des facteurs de croissance sont à l'origine et du remodelage du tissu fibreux

et de sa pérennité. Trois phases successives avec une prédominance cellulaire, matricielle ou mixte sont schématiquement envisagées dans l'évolution d'une fibrose.

Pendant la phase initiale préfibrotique, caractérisée par une inflammation chronique aspécifique, la cellule endothéliale semble jouer un rôle de tout premier plan. L'inflammation est classiquement caractérisée par une perméabilité vasculaire accrue qui associe extravasation de protéines sériques et formation d'œdème. Les fragments de dégradation du collagène et la fibronectine en particulier, attirent localement les cellules conjonctives, épithéliales et sanguines. La destruction ultérieure des cellules endothéliales et la thrombose vasculaire associée conduit à la nécrose de micro vaisseaux et à une ischémie locale.

La perte de cette barrière endothéliale naturelle a pour conséquence directe l'exposition des cellules conjonctives à des stimuli auxquels elles sont normalement étrangères et pourrait en particulier initialiser l'activation fibroblastique.

Lors de la phase fibreuse constituée, le tissu fibreux est cellularisé, classiquement constitué de cellules de la réaction inflammatoire et de fibroblastes. La cellule endothéliale reste présente pendant ces phénomènes secondaires de néo vascularisation liée à l'extension de la fibrose. Les aspects histopathologiques varient en fonction du tissu atteint et de la vitesse du processus.

Les fibroblastes prolifèrent et sécrètent les différents composants de la matrice sous l'impulsion de facteurs de croissance. Les mastocytes interviendraient comme amplificateurs, facilitant la communication entre les fibroblastes et les cellules endothéliales. Dans la fibrose cutanéomusculaire chez le porc, la zone irradiée est le siège de nécrose puis d'une prolifération endothéliale et fibroblastique intense, associées à des microthrombi fibrineux

laissant apparaître des vaisseaux néoformés mal hiérarchisés et de nombreux shunts artérioveineux.

La chute du débit sanguin local provoque un exsudat sérique et un dépôt de matrice qui aggrave l'ischémie. On observe alors des plages de fibrose active

Caractérisée e par un feutrage interstitiel inorganisé de matrice extracellulaire, une densité élevée de myofibroblastes et de néo vaisseaux alternant avec

Des plages de fibrose pauci cellulaire et peu vasculaire constituée de trousseaux de fibres de collagène orientés en longues travées régulières.

Enfin une densification du tissu fibreux s'établit par remodelages successifs de la matrice extracellulaire déposée. Le renouvellement du collagène est sous la dépendance de cellules qui sécrètent les enzymes de dégradation comme les macrophages et les fibroblastes, et sous la dépendance de facteurs tels que l'interleukine 1, plasmine ou corticoïdes, qui assurent la régulation de la synthèse de la collagénase [201] (figure34).

L'expression clinique des effets tardifs d'une irradiation cutanée est polymorphe allant de l'absence d'anomalie observable à des manifestations trophiques sévères.

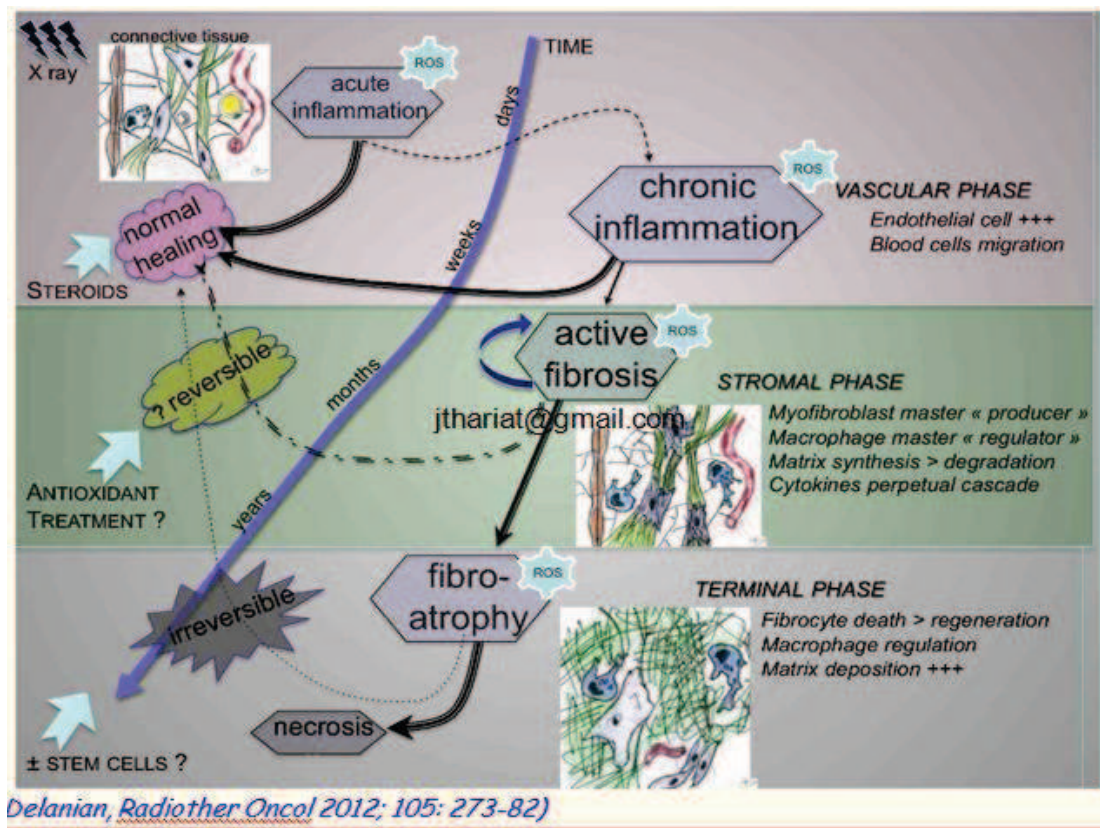


FIGURE 34- MECANISMES DE PRODUCTION DE LA FIBROSE RADIO-INDUITE

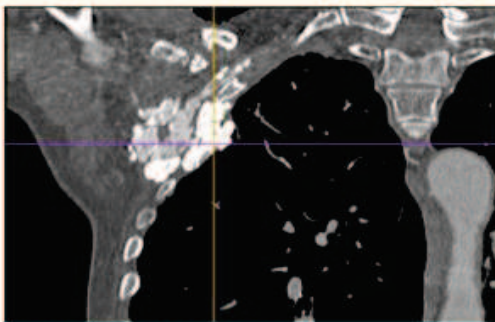
Cliniquement la fibrose radio induite est limitée au volume irradié, lorsqu'elle est superficielle cutanéomusculaire elle peut se traduire par une gêne fonctionnelle, une rétraction et une fermeté des tissus à la palpation ; plusieurs degrés d'atteinte peuvent être enregistrés de la simple peau irradiée moins souple, à la sclérose blanchâtre plus de 20 ans après [173,174].

Les photos qui suivent montrent des complications radioinduites observées dans le cancer du sein : lymphoedème du membre supérieur, plexite radio induite du membre supérieur (figure37, 38,), fibrose du sein (figure35, 36) (clinique et radiologique) [S.Delanian, hôpital saint louis Lariboisière Paris].

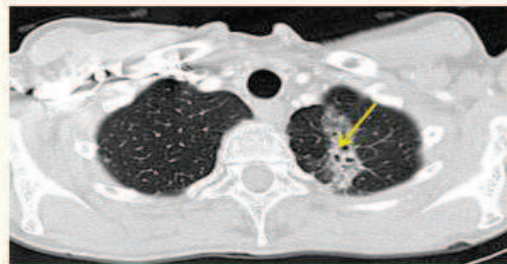
RIF-lymphoedème: membre supérieur



RIF: thorax



PRI sur Calcification compressive pariétale /RT axillaire

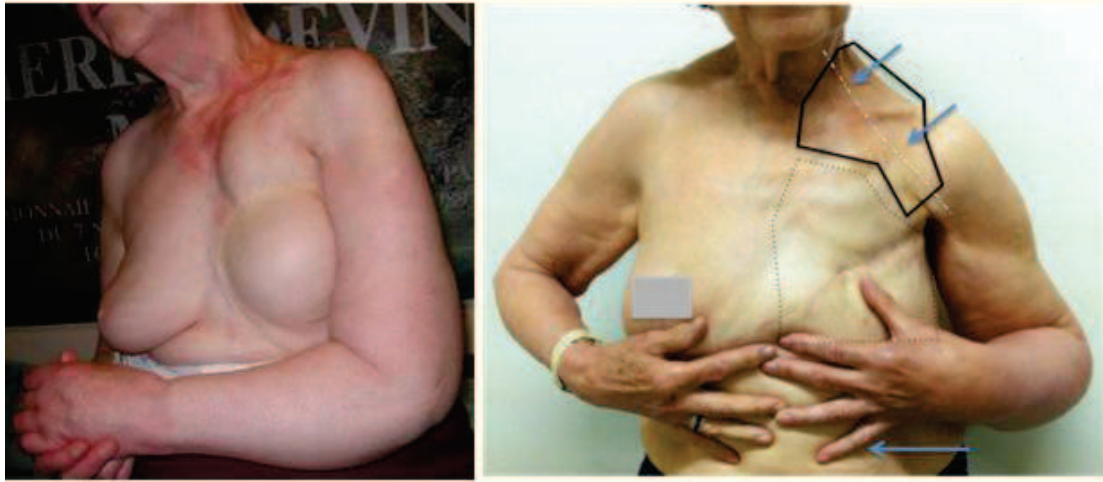


Fibrose dyspneisante/ RT ASC

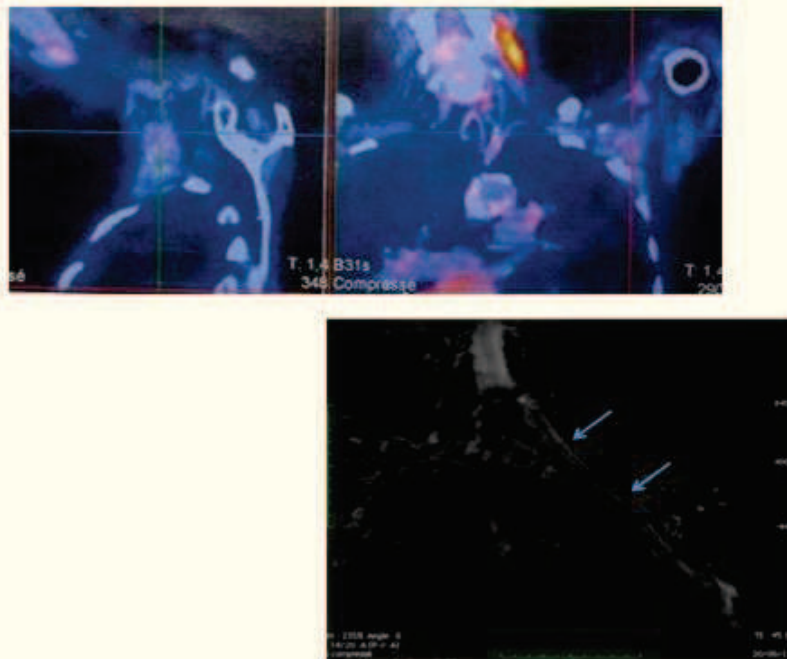
FIGURE 35,36 FIBROSE ET LYPHOEDEME DU MEMBRE SUPERIEUR ASPECTS CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

Rif : fibrose radio induite

PRI BRACHIALE: aspects cliniques



PRI brachiale: TEP-scan/IRM



**FIGURE 37,38 PLEXITE BRACHIALE RADIO-INDUITES
ASPECTS CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES**

PRI : plexite radio induite

PRESENTATION DE L'ÉTUDE

Rapport-Gratuit.com

PRINCIPES DE RÉALISATION

Problématique :

Le cancer du sein est considéré comme la 1^{ère} pathologie maligne qui touche la femme algérienne et ce à tous les âges.

En effet, le nombre de cancer du sein a connu une forte hausse les 30 dernières années « « les cas enregistrés dans le monde sont passés de 640 000 en 1980 à 1.6 million en 2010, soit une augmentation de 150% dont la moitié dans les pays en voie de développement.

La radiothérapie joue un rôle très important dans le contrôle locorégional de la maladie augmentant ainsi la survie ; Toutefois comme tout traitement efficace, elle peut présenter :

- des effets secondaires précoces
- des séquelles
- des complications rares mais souvent sévères
- Ainsi les Effets secondaires de la radiothérapie dépendent :
 - de l'importance du volume irradié (profond/superficiel
 - de la dose délivrée
 - du fractionnement, par conséquent :

Les séquelles tardives et les complications peuvent, dans la très grande majorité des cas, être évitées par une technique d'irradiation rigoureuse.

Dans ce contexte, nous avons voulu dans ce travail, présenter et analyser 255 cas de cancers traités par radiothérapie hypofractionnée durant l'année 2007.

8 OBJECTIFS :

Objectif principal :

L'objectif de notre étude est l'analyse rétrospective d'une série de patientes traitées par radiothérapie hypofractionnée du cancer du sein et ce du 01/01/2007 au 31/12/2007 au service de radiothérapie du CHU Oran.

Objectifs secondaires :

- Améliorer la prise en charge des patientes porteuses de cancer du sein dans l'ouest algérien en raccourcissant les délais de prise en charge et améliorer le contrôle local et diminuer si possible les séquelles.
- Etude des caractéristiques cliniques de la population étudiée.
- Evaluer les résultats thérapeutiques en terme de récurrence locorégionale, de survie et de toxicité tardive.

9 PROTOCOLE D'ETUDE :

9.1 Patients et méthodes :

- nous avons porté une étude analytique et rétrospective portant sur 225 patientes porteuses de cancer du sein tous stades et tous âges confondus traitées au sein de notre service pour une radiothérapie prophylactique après un traitement chirurgical radical.
- L'année 2007 a été choisie de telle sorte à avoir un recul de 5 ans minimum pour évaluer la toxicité tardive de la radiothérapie sur les tissus sains.
- Les patientes porteuses d'un cancer du sein étaient recrutées à partir des différentes structures de santé de l'ouest algérien :
 - Le service d'oncologie médicale du CHU d'Oran,
 - Les services de chirurgie du CHU d'Oran,
 - Le service de gynécologie et obstétrique du CHU d'Oran,
 - Le CHU de Tlemcen et le CHU de Sidi-Bel-Abbès,

- Les secteurs sanitaires de l'ouest algérien,
 - Les cliniques médico-chirurgicales du secteur privé
- méthodologie utilisée :
- Nous avons effectué le recueil des données à partir des fiches cliniques (dose /fraction, dose total, nombre de fractions)
- Calcul des équivalents de doses du schéma hypofractionné par les α/β et EQD2.

9.1.1 Critères d'inclusion :

Patientes traitées par irradiation hypofractionnée.

Cancer du sein non métastatique indication de radiothérapie post opératoire (preuve histologique, atteinte ganglionnaire,)

Statut de performance OMS +0, OMS +1.

9.1.2 Critères de non inclusion :

Patientes traitées par un schéma d'irradiation classique.

Etat général altéré

Présence de métastases

Patientes traitées par chirurgie conservatrice.

9.1.3 Critères d'exclusion :

Tous les traitements interrompus par les pannes.

9.2 PROTOCOLE D'ETUDE :

Notre objectif dans cette étude était la recherche des effets tardifs dus aux radiations au niveau des tissus sains appréciés rétrospectivement par :

- Analyse du dossier des patients
- Examen des patients

L'échelle d'évaluation de toxicité tardive des tissus normaux doit être simple, reproductible, précise et définie afin de proposer une graduation d'ordre de sévérité des complications à la suite d'une irradiation.

9.2.1 Le système de graduation (annexe 7).

Grade 1 : symptômes mineurs qui ne nécessitent pas de traitement.

Grade 2 : symptômes qui ne nécessitent qu'un traitement conservateur.

Grade 3 : symptômes sévères qui ont un impact négatif significatif sur les activités quotidiennes et qui peuvent requérir un traitement plus agressif.

Grade 4 : dégâts fonctionnels irréversibles nécessitant des interventions thérapeutiques majeures.

9.2.2 Analyse statistique :

9.2.2.1 Saisie et traitement informatique de données :

La saisie de données s'est faite sur micro-informatique. On a utilisé :

- Le logiciel «SPSS. Version 20» pour l'étude des courbes de survies et les calculs statistiques affinés.

9.2.2.2 Analyse des données et tests statistiques :

Un contrôle de validité a été réalisé au moment de la saisie à la recherche de cohérence entre les variables.

Les tests utilisés pour l'analyse et la déduction des données sont :

1- Transformation des variables : par regroupement utilisant soit le recodage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableaux et l'analyse.

2- Analyse univariée : au niveau d'une seule variable dépendante ou indépendante par le calcul des fréquences, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : la moyenne (m), la variance (σ^2) et l'écart type (δ) ainsi que les intervalles de confiance (IC) autour de la moyenne et de la médiane (me) pour le risque $\alpha=0.05$ pour les variables quantitatives ; et la détermination des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives.

L'analyse de la survie a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier.

□ La survie sans récurrence locorégionale (SRLR) : est calculée de la date de la chirurgie à la date de survenue de la récurrence locale et/ou régionale

(Prouvée par la cytologie et / ou l'histologie).

□ La survie sans maladie (SSM) : est calculée de date de la chirurgie à la date de survenue du premier événement (la récurrence locorégionale, la Rechute métastatique, le décès ou autre événement).

□ La survie globale (SG) : est calculée de la date du geste chirurgical à la date du décès.

RESULTATS

Rapport-Gratuit.com

10 RESULTATS

Etude de la population :

Sur 255 dossiers de patientes traitées par radiothérapie durant l'année 2007 ; nous avons pu exploiter 213 dossiers tous inclus dans l'échantillon d'étude.

10.1 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT A la TRANCHE D'AGE :

Dans notre population d'étude, les âges extrêmes sont 23 ans et 75 ans soit une étendue de 52 ans (figure 42) ; avec une moyenne d'âge de 47,69 ans.

La classe modale correspond a la tranche d'âge '40-49' ans (tableau 2) avec un pourcentage de 36.2% (figure 39) ; ce qui représente une population relativement jeune.

Age

Age	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage cumulé
20-29	7	3,3	3,3
30-39	44	20,7	23,9
40-49	77	36,2	60,1
50-59	51	23,9	84,0
60-69	26	12,2	96,2
70 et Plus	8	3,8	100,0
Total	213	100,0	

TABLEAU 2 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON L'AGE

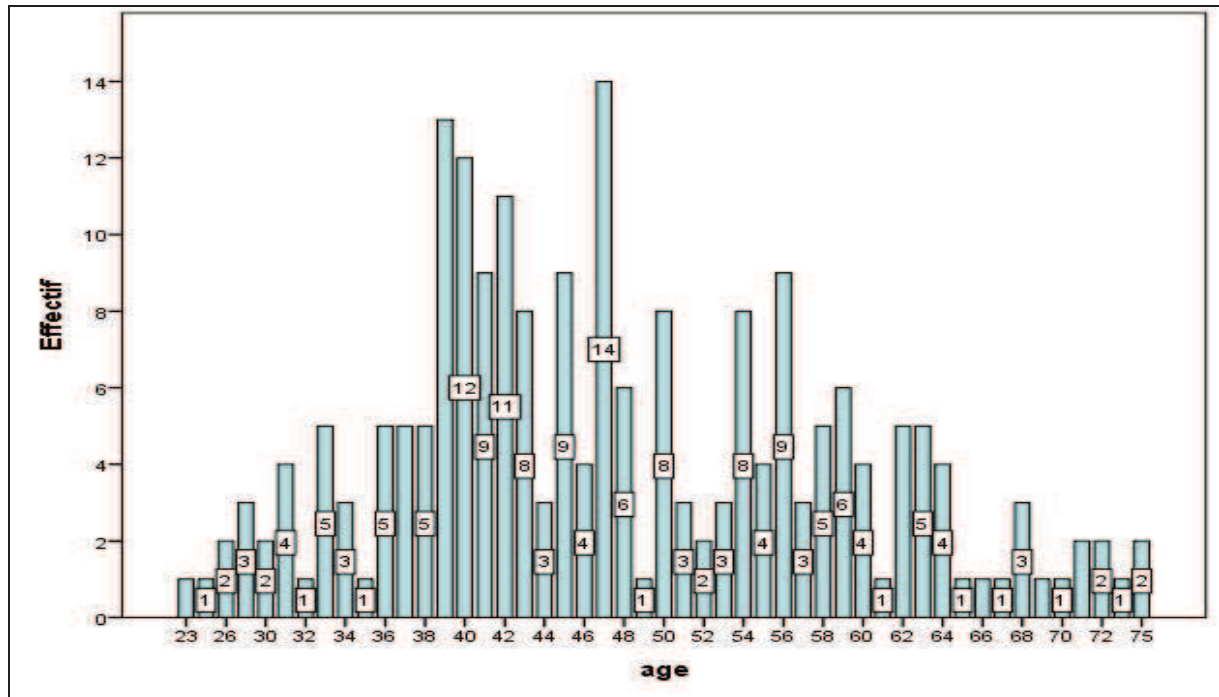
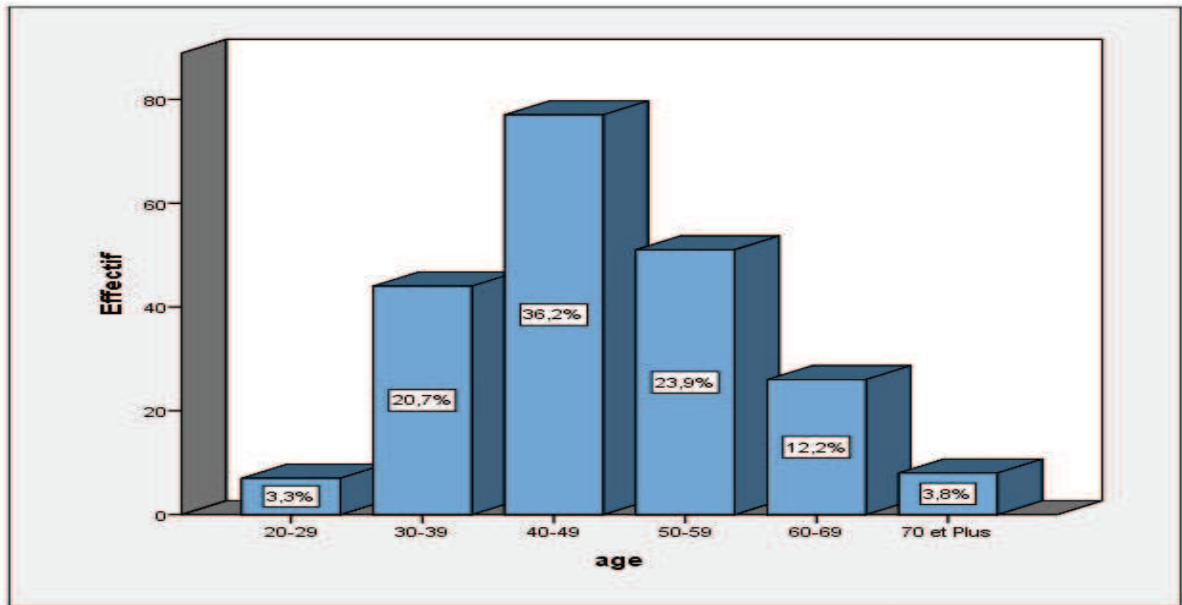
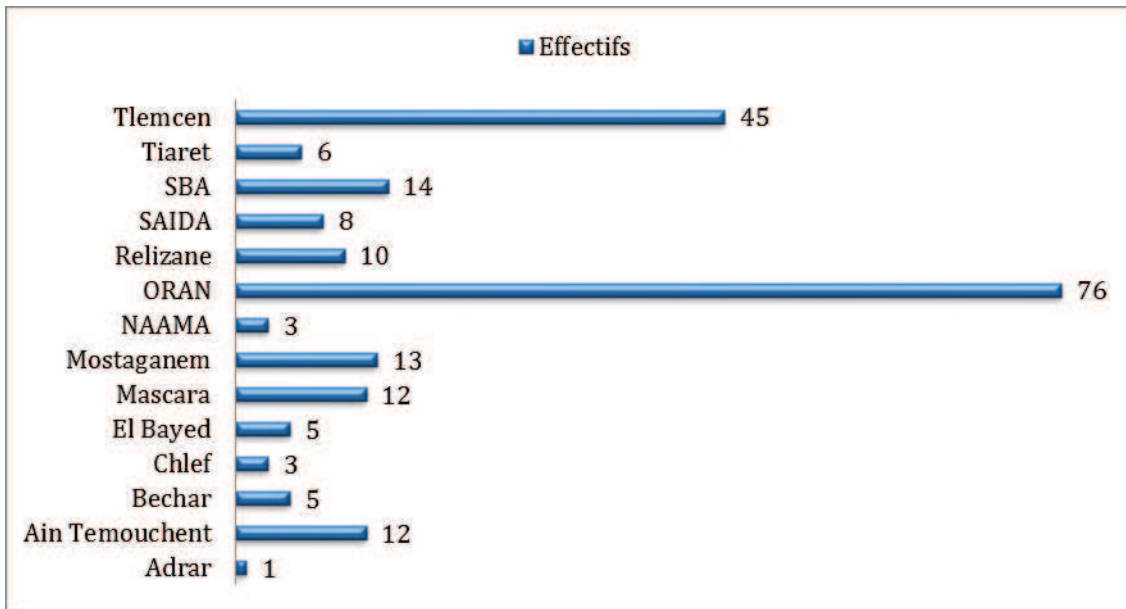


FIGURE 39,40 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON L'AGE

SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007

10.2 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU LIEU DE RESIDENCE :

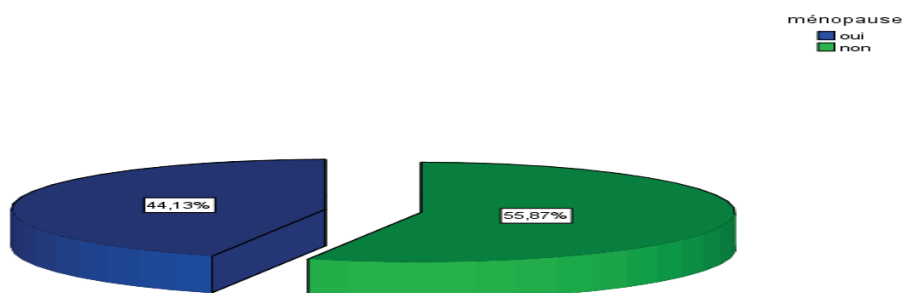
Dans notre population d'étude, la prédominance revient pour les wilayas d'Oran (35.7%) Tlemcen (21.1%) et Sidi Bel-Abbes (6.6%) : figure4.



**FIGURE 41 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON LE LIEU DE RESIDENCE
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

10.3 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU STATUT MENOPAUSIQUE :

Dans notre population d'étude, 119 patientes étaient non ménopausées, soit une fréquence de 55.87%, tandis que 94 patientes étaient ménopausées (44.13%) au moment du diagnostic (figure 42).



**FIGURE 42 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON LE STATUT MENOPAUSIQUE
SERVICE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007DE**

CLASSIFICATION TNM ET STADE DE LA MALADIE:

10.4 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU T :

Dans notre populations d'étude, les tumeurs classées T2 sont les plus fréquemment retrouvées avec une fréquence de 50.2% (figure43), viennent ensuite les T1 et T4 avec 17.4% chacun, les T3 avec 11.7%, et les Tx avec 3.3% (tableau 3).

Stade T

T	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage cumulé
X	7	3,3	3,3
1	37	17,4	20,7
2	107	50,2	70,9
3	25	11,7	82,6
4	37	17,4	100,0
Total	213	100,0	

TABLEAU 3 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON T

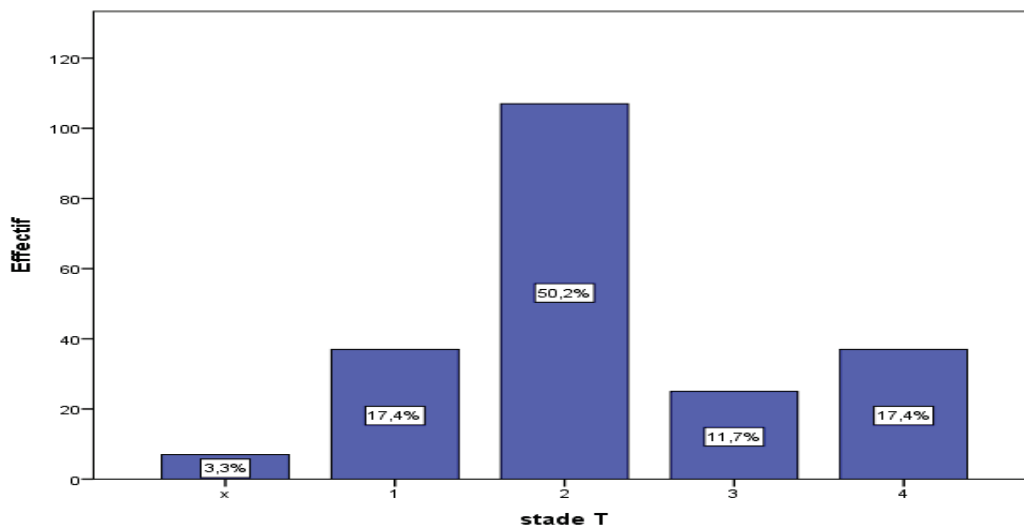


FIGURE 43 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON T
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007

La répartition de notre population d'étude selon le T a été également étudiée en fonction de l'âge et du statut ménopausique.

10.4.1 REPARTITION DU T PAR RAPPORT AU TRANCHE D'AGE

10.4.1.1 REPARTITION EN NOMBRE

Dans notre population d'étude ; la tranche d'âge entre 40-49 ans est essentiellement classée T2 (figure44) suivie par la tranche de 30-39 ans avec des effectifs de 41 et 25 (tableau 4).

Tranche d'Age	T en Nombre				
	TX	T1	T2	T3	T4
20-29	1	0	3	2	1
30-39	1	6	25	6	6
40-49	4	14	41	8	10
50-59	0	11	21	5	14
60-69	1	6	12	3	4
70 et Plus	0	0	5	1	2

TABLEAU 4 -REPARTITION DU T (en Nombre) SELON TRANCHE D'AGE

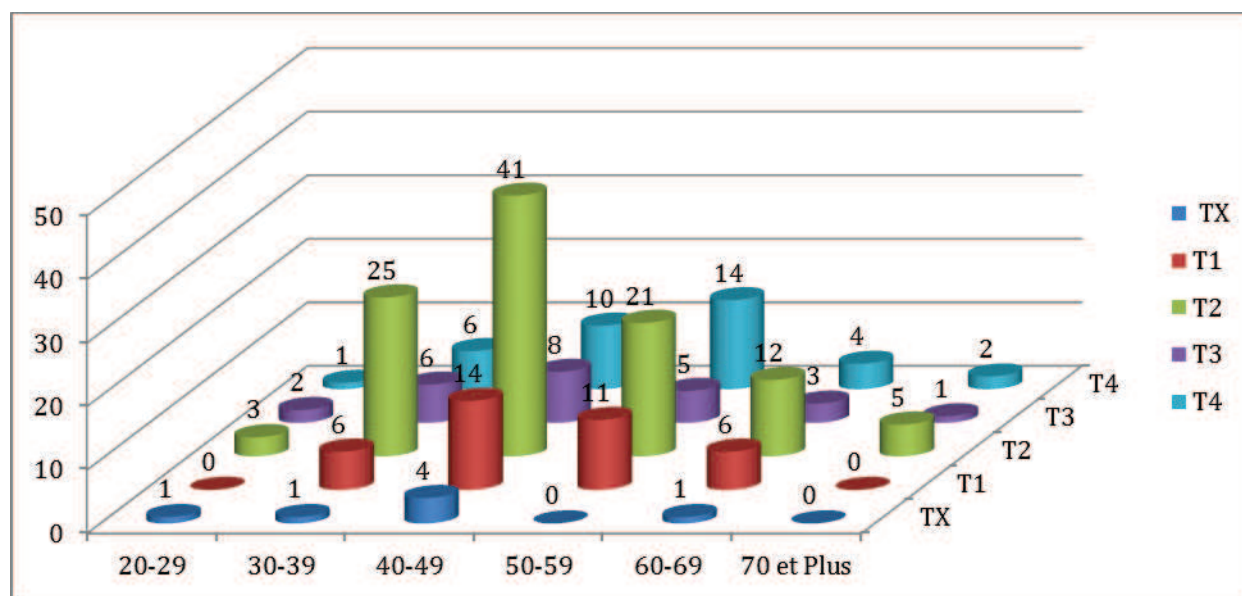


FIGURE 44 - -REPARTITION DU T (en Nombre) SELON TRANCHE D'AGE

10.4.1.2 REPARTITION EN POURCENTAGE

La répartition en pourcentage des T (figure 45) des patientes entre 40 et 49 ans est le plus fréquent pour les T2 avec un pourcentage de 19,2% (tableau5).

Tranche d'Age	T (%)				
	TX	T1	T2	T3	T4
20-29	0,5%	0,0%	1,4%	0,9%	0,5%
30-39	0,5%	2,8%	11,7%	2,8%	2,8%
40-49	1,9%	6,6%	19,2%	3,8%	4,7%
50-59	0,0%	5,2%	9,9%	2,3%	6,6%
60-69	0,5%	2,8%	5,6%	1,4%	1,9%
70 et Plus	0,0%	0,0%	2,3%	0,5%	0,9%

TABLEAU 5 –REPARTITION En % DU T SELON TRANCHE D'AGE

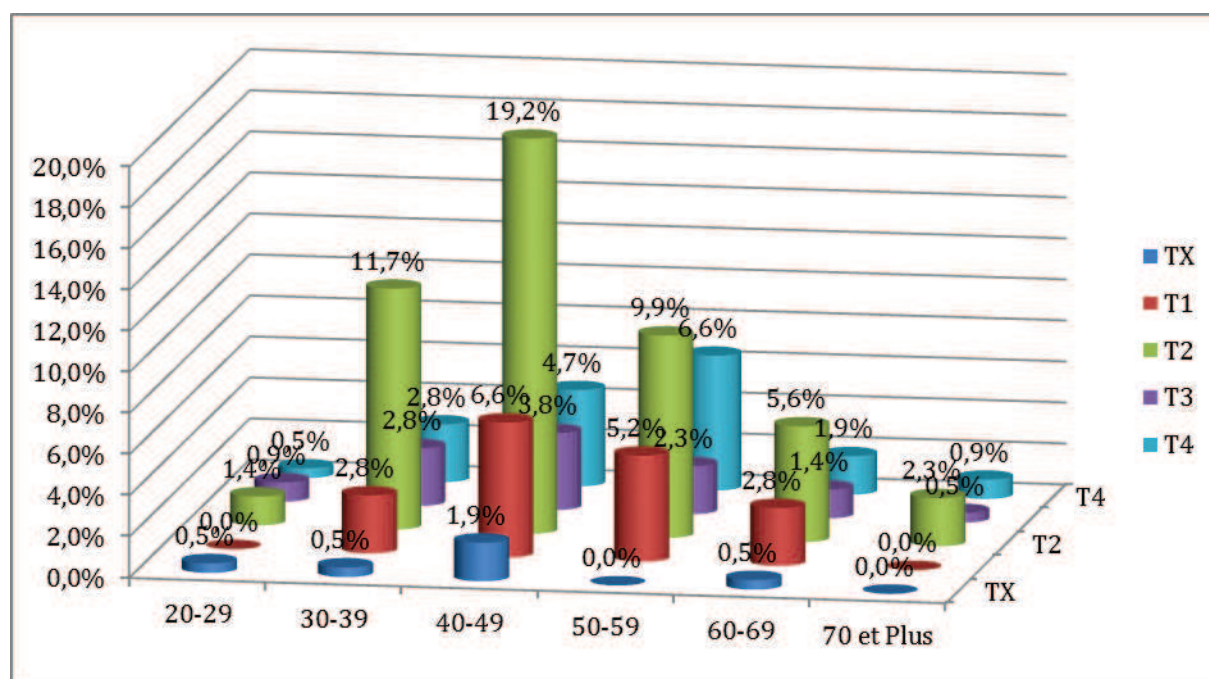


FIGURE 45 –REPARTITION En % DU T SELON TRANCHE D'AGE

10.4.2 REPARTITION DU T PAR RAPPORT AU STATUT MENOPAUSIQUE

10.4.2.1 REPARTITION EN NOMBRE

Dans notre population d'étude 64 patientes classées T2 étaient non ménopausées (tableau 6) ce qui représente la valeur la plus élevée.

Statut ménopausique	Nbr T				
	TX	T1	T2	T3	T4
oui	1	19	43	10	21
non	6	18	64	15	16
Total	7	37	107	25	37

TABLEAU 6 -REPARTITION DU T (en Nombre) SELON STATUT MENOPAUSIQUE

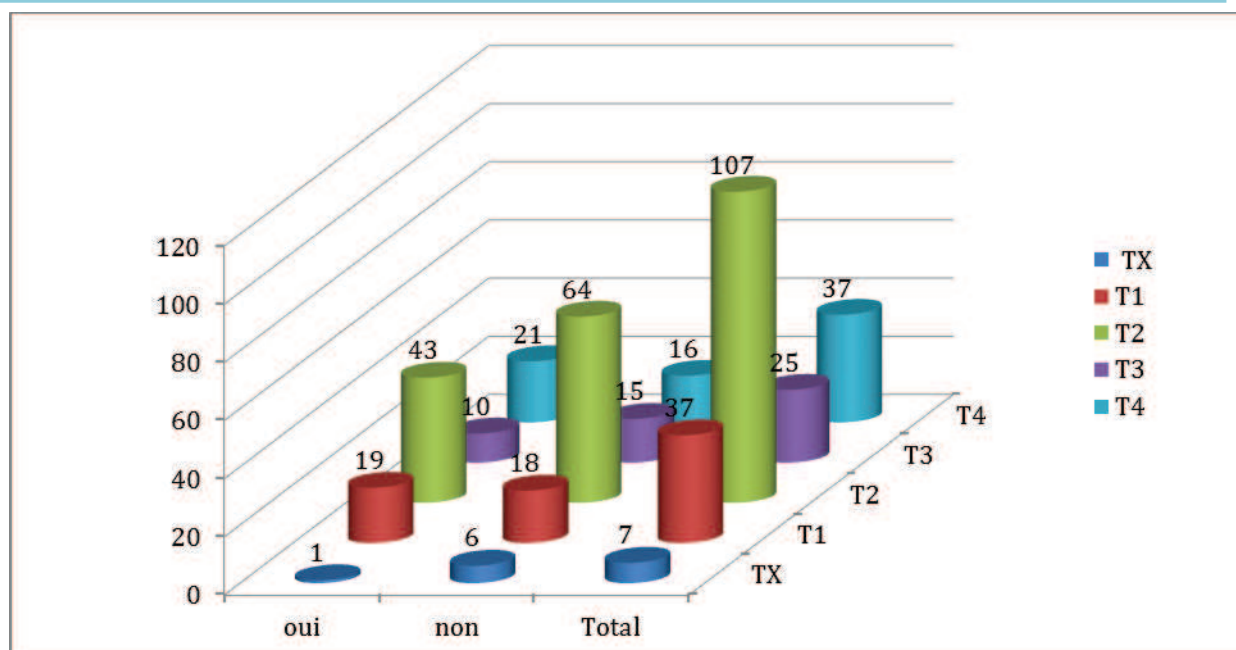


FIGURE 46 -REPARTITION DU T (en Nombre) SELON STATUT MENOPAUSIQUE

10.4.2.2 REPARTITION EN POURCENTAGE

Dans notre population d'étude les patientes classées T2 et non ménopausées est le plus fréquent avec un pourcentage de 30,0 % (tableau 7).

Statut ménopausique	T (%)				
	TX	T1	T2	T3	T4
oui	0,5%	8,9%	20,2%	4,7%	9,9%
non	2,8%	8,5%	30,0%	7,0%	7,5%

TABLEAU 7 –REPARTITION En % DU T SELON STATUT MENOPAUSIQUE

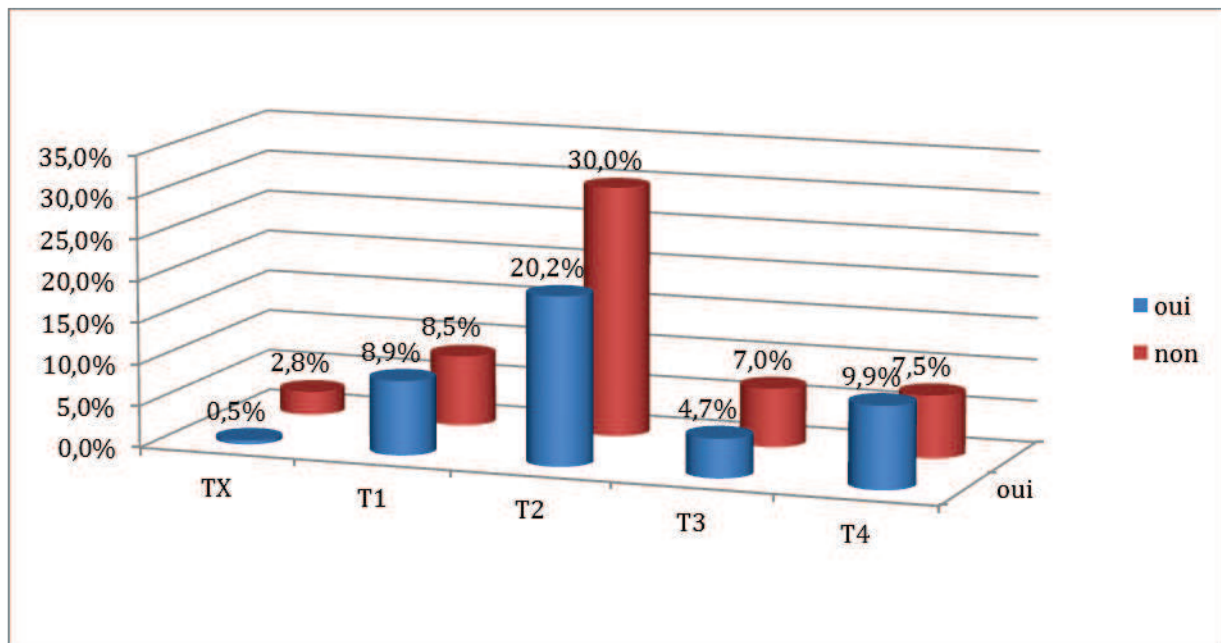


FIGURE 47 - REPARTITION En % DU T SELON STATUT MENOPAUSIQUE

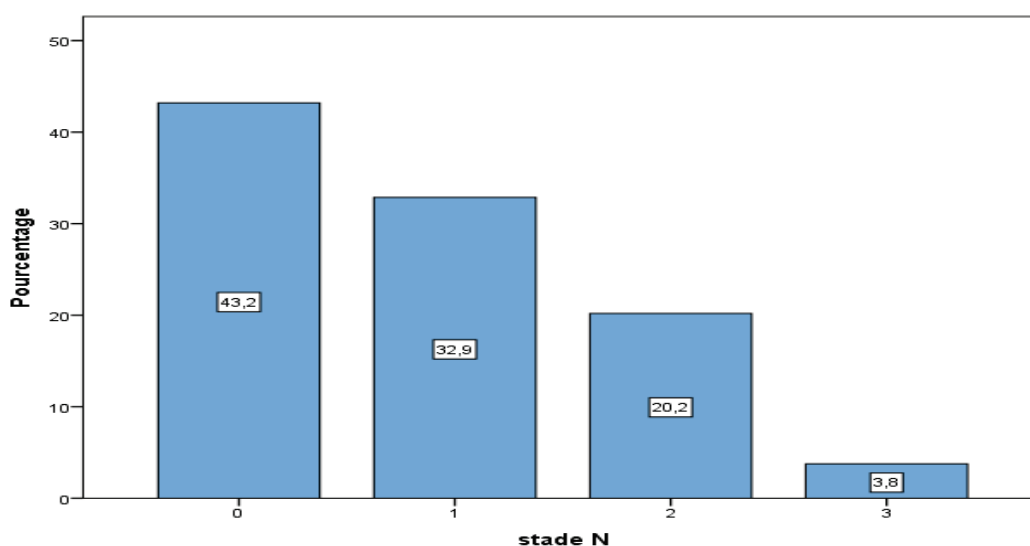
10.5 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU STADE N :

On note la prédominance des N0 chez 92 patientes soit un pourcentage de 43.2%. Toutefois, 70 patientes représentant un pourcentage de 32.9% étaient classées N1, 43 patientes classées : N2 (20.2%) et 8 patientes classées N3 (3.8%) (Voir tableau 8 et figure 50 ci-dessous).

Stade N

N	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage cumulé
0	92	43,2	43,2
1	70	32,9	76,1
2	43	20,2	96,2
3	8	3,8	100,0
Total	213	100,0	

**TABLEAU 8 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON N
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**



**FIGURE 48 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON N
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

La répartition de notre population d'étude selon le N a été également étudiée en fonction :

- de l'âge
- du statut ménopausique.

10.5.1 REPARTITION DU N PAR RAPPORT A LA TRANCHE D'AGE

10.5.1.1 REPARTITION EN NOMBRE

Dans notre échantillon le nombre de patientes atteintes N0 a été le plus représentatif avec un effectif de 36 (tableaux 9) pour la tranche d'âge allant de 40 à 49 ans (figure 49).

Tranche d'Age	N en nbr			
	N0	N1	N2	N3
20-29	4	1	2	0
30-39	14	19	10	1
40-49	36	24	16	1
50-59	17	21	9	4
60-69	15	4	5	2
70 et Plus	6	1	1	0

TABLEAU 9 -REPARTITION DU N (en Nombre) SELON TRANCHE D'AGE

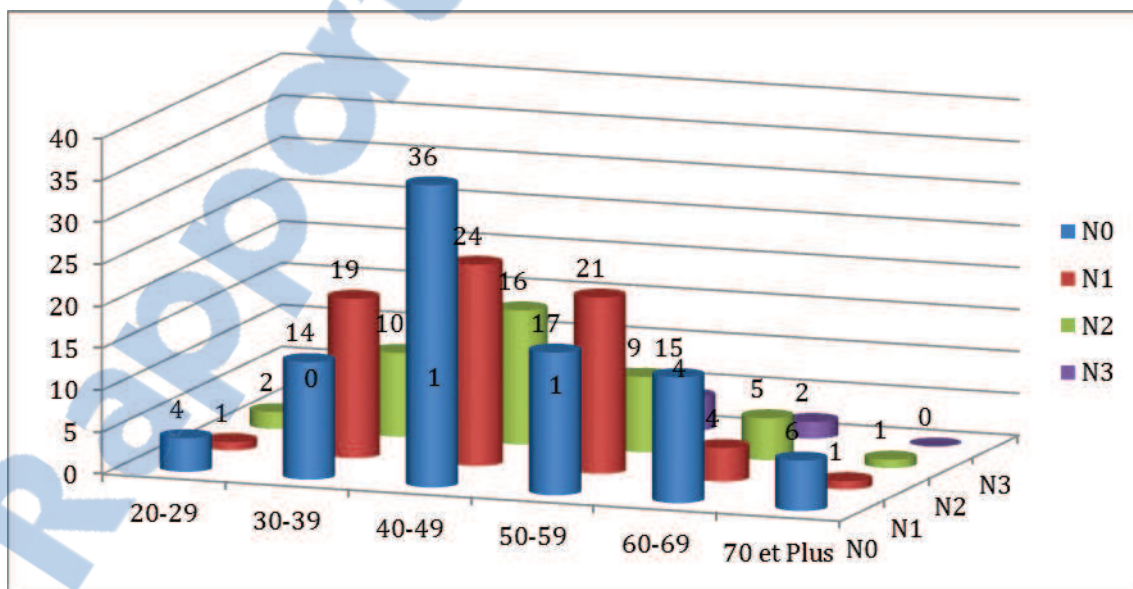


FIGURE 49 -REPARTITION DU N (en Nombre) SELON TRANCHE D'AGE

10.5.1.2 REPARTITION EN POURCENTAGE

Le pourcentage de patientes classées N0 est le plus fréquent avec un pourcentage de 16,9% (tableau 10) pour la tranche d'âge 40-49 ans suivi par le N1 avec 11,3% (figure 50).

Tranche d'Age	N (%)			
	N0	N1	N2	N3
20-29	1,9%	0,5%	0,9%	0,0%
30-39	6,6%	8,9%	4,7%	0,5%
40-49	16,9%	11,3%	7,5%	0,5%
50-59	8,0%	9,9%	4,2%	1,9%
60-69	7,0%	1,9%	2,3%	0,9%
70 et Plus	2,8%	0,5%	0,5%	0,0%

TABLEAU 10 -REPARTITION DU N (en %) SELON TRANCHE D'AGE

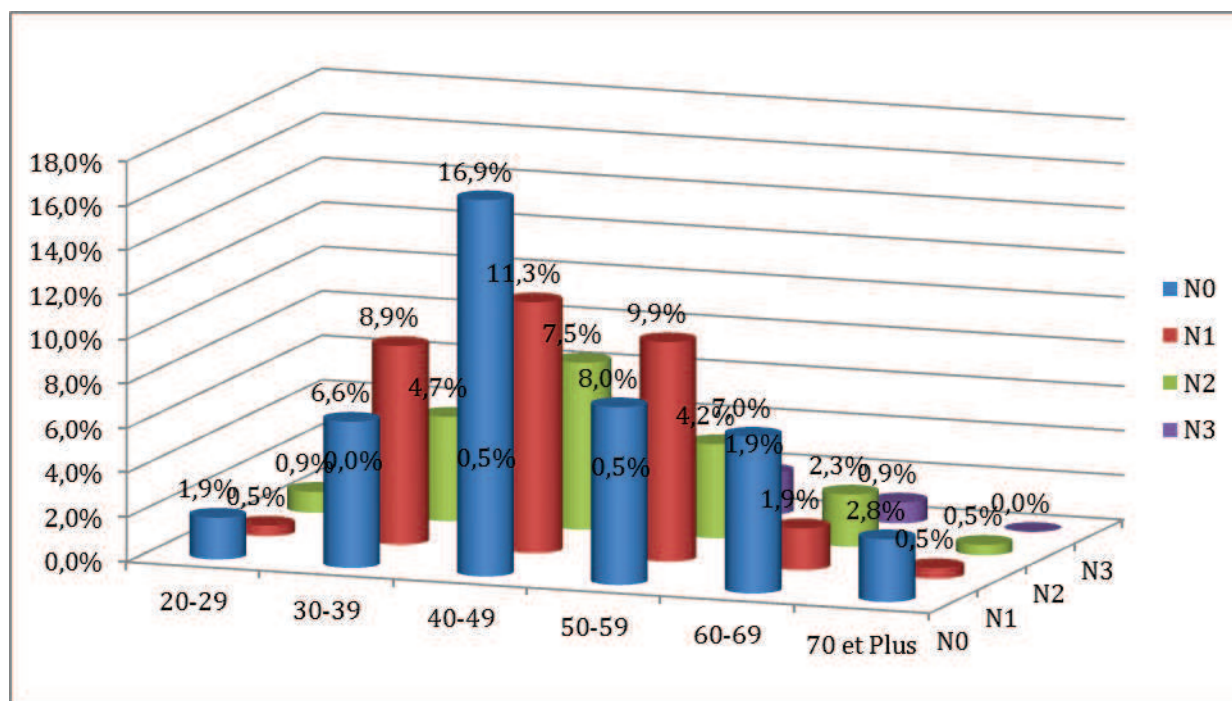


FIGURE 50 -REPARTITION DU N (en %) SELON TRANCHE D'AGE

10.5.2 REPARTITION DU N PAR RAPPORT AU STATUT MENOPAUSIQUE

10.5.2.1 REPARTITION EN NOMBRE

Dans notre population d'étude 55 patientes classées N2 étaient non ménopausées (tableau 11, figure 51) ce qui représente la valeur la plus élevée.

Statut ménopausique	Nbr N			
	N0	N1	N2	N3
oui	37	33	21	3
non	55	37	22	5
Total	92	70	43	8

TABLEAU 11 -REPARTITION DU N (en Nombre) SELON STATUT MENOPAUSIQUE

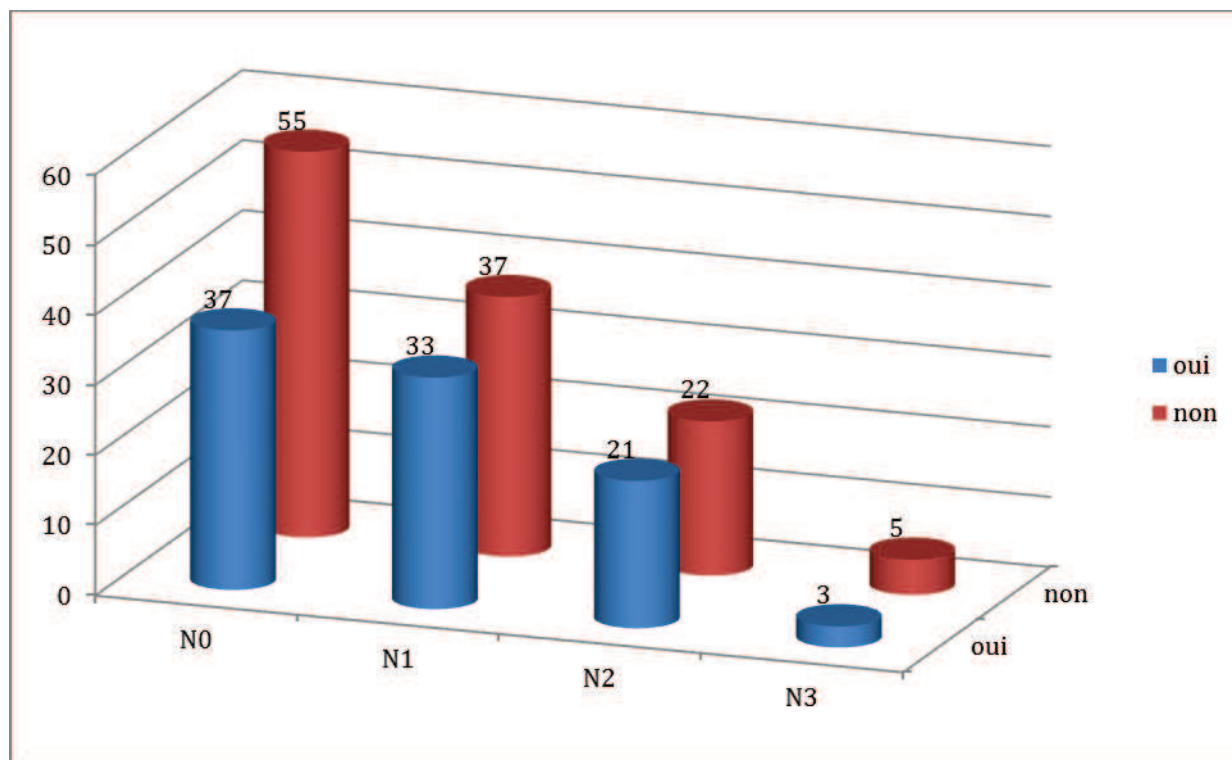


FIGURE 51 -REPARTITION DU N (en Nombre) SELON STATUT MENOPAUSIQUE

10.5.2.2 REPARTITION EN POURCENTAGE

Dans notre population d'étude le pourcentage de patientes classées N0 et non ménopausées est le fréquent avec 25.8% (tableau 12 ; figure 52).

Statut ménopausique	N (%)			
	N0	N1	N2	N3
oui	17,4%	15,5%	9,9%	1,4%
non	25,8%	17,4%	10,3%	2,3%
Total	43,2%	32,9%	20,2%	3,8%

TABLEAU 12 -REPARTITION DU N (en %) SELON STATUT MENOPAUSIQUE

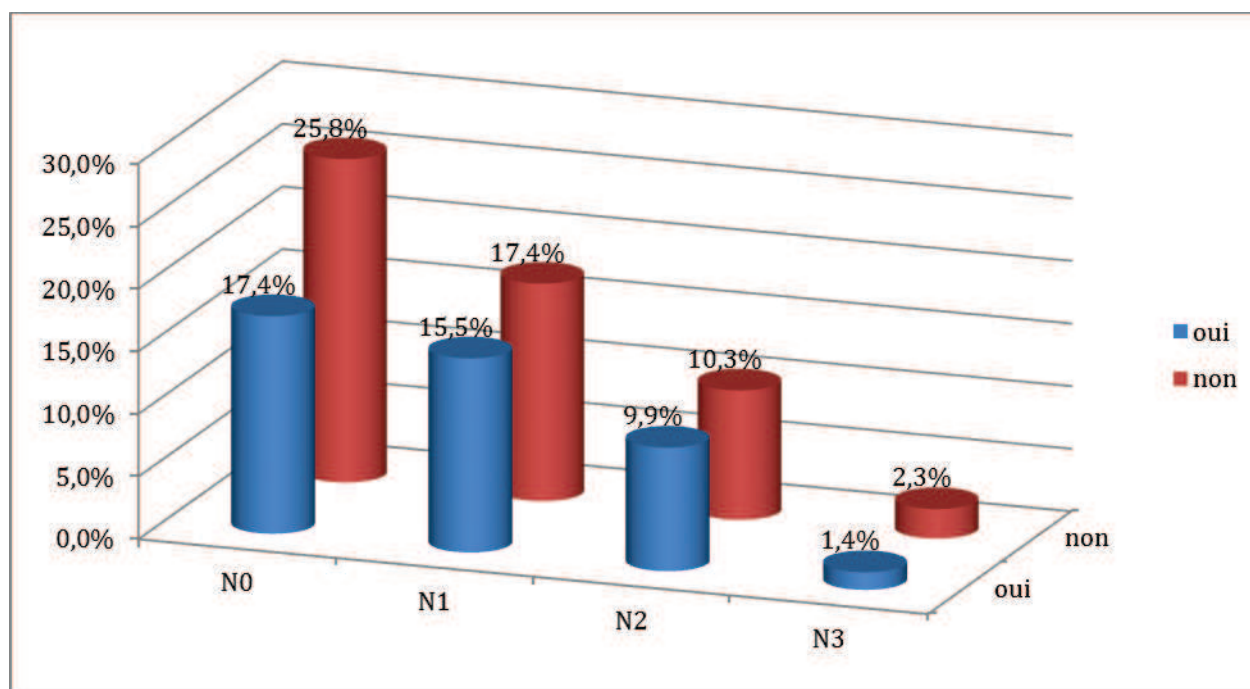
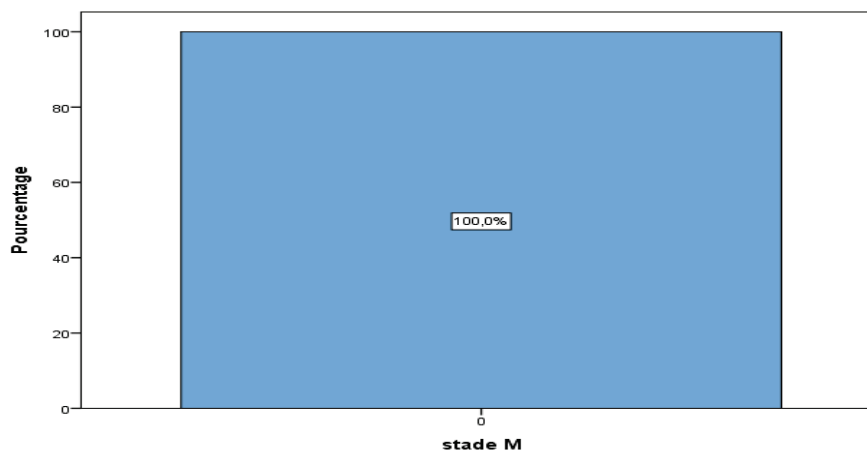


FIGURE 52 -REPARTITION DU N (en %) SELON STATUT MENOPAUSIQUE

10.6 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU M :

Selon la classification TNM de l'UICC de 2002, l'ensemble de notre population d'étude est classé M0 (figure 53).



**FIGURE 53 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON M
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

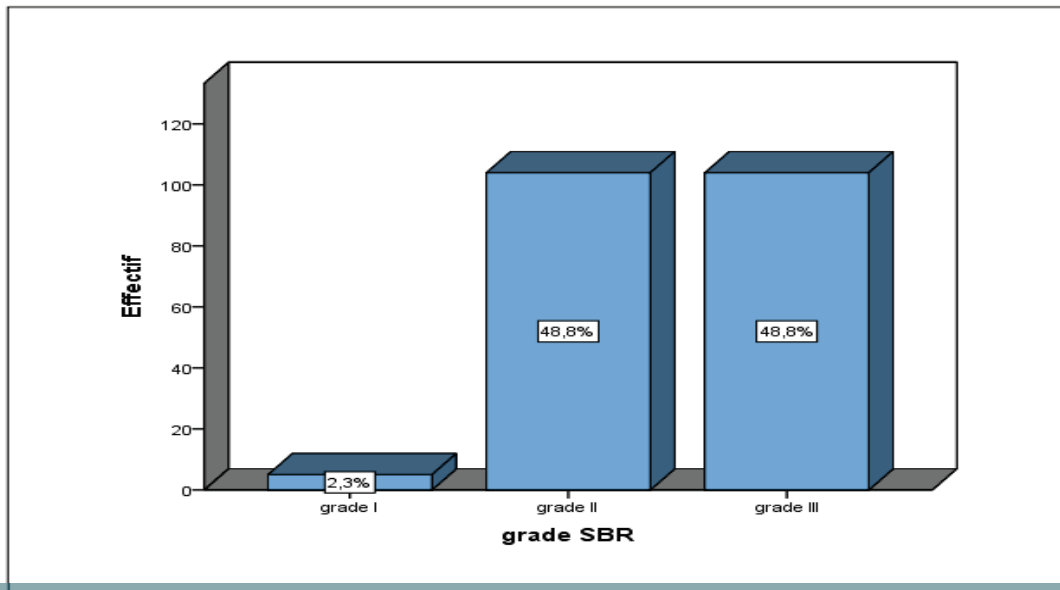
10.7 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU GRADE SBR:

Dans notre populations d'étude, le grade II et III représentent un pourcentage de 48.8% chacun (tableau 13), tandis que le grade I représente 2.3% (figure 54).

Grade SBR

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage cumulé
grade I	5	2,3	2,3
grade II	104	48,8	51,2
grade III	104	48,8	100,0
Total	213	100,0	

**TABLEAU 13 -REPARTITION DE LA POPULATION SELON GRADE SBR
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**



**FIGURE 54 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON Grade SBR
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

10.8 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU RECEPTEURS HORMONAUX :

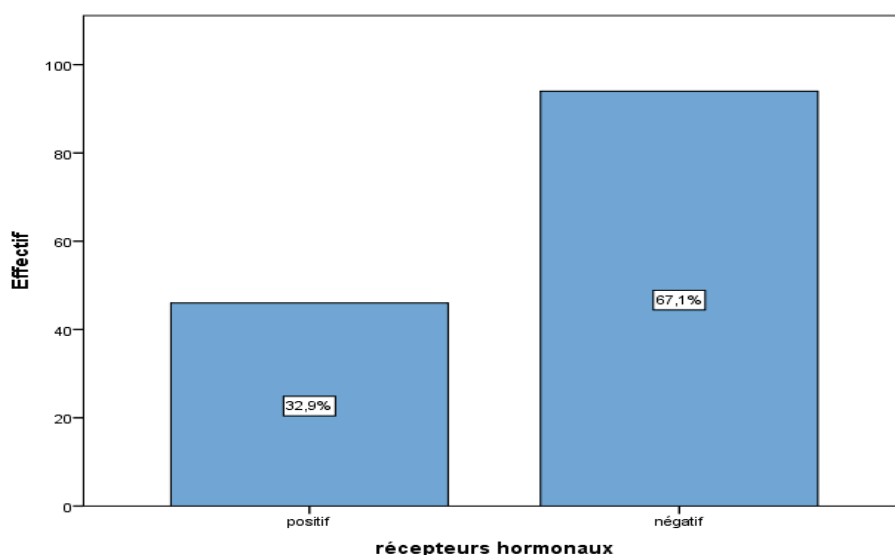
Sur les 213 patientes on note 140 dossiers exploitables (65.7%) et 73 non exploitables (34.3%).

L'analyse des 140 dossiers montre 94 cas (67.1%) négatifs et 46 cas (32.9%) positifs (tableau 14 ; figure 55).

Récepteurs hormonaux

	Effectifs	Pourcentage global	Pourcentage	Pourcentage cumulé
Exploitable	positif	46	21,6	32,9
	négatif	94	44,1	67,1
	Total	140	65,7	100,0
Manquante	Système manquant	73	34,3	
Total		213	100,0	

**TABLEAU 14 -REPARTITION DE LA POPULATION SELON RH
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**



**FIGURE 55 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON RH
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

10.9 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU HER 2 :

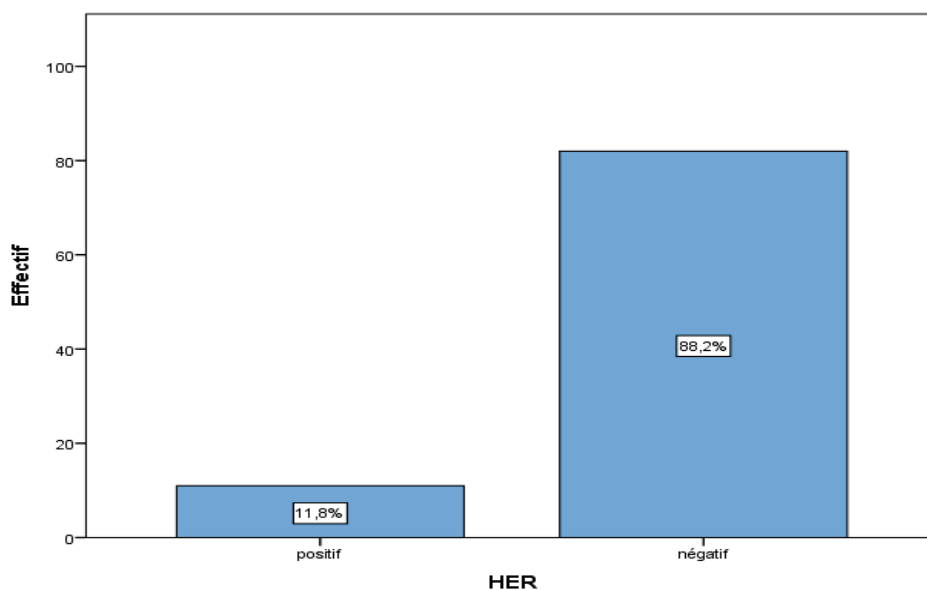
Sur les 213 patientes on note 93 dossiers exploitables (43.7%) et 120 non exploitables (56.3%).

L'analyse des 93 dossiers montre 82 cas (88.2%) négatifs et 11 cas (11.8%) positifs (tableau 15 ; figure 56).

HER 2

	Effectifs	Pourcentage global	Pourcentage	Pourcentage cumulé
exploitable	positif	11	5,2	11,8
	négatif	82	38,5	88,2
	Total	93	43,7	100,0
Manquante	Système manquant	120	56,3	
	Total	213	100,0	

**TABLEAU 15 -REPARTITION DE LA POPULATION SELON HER
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**



**FIGURE 56 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON HER
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

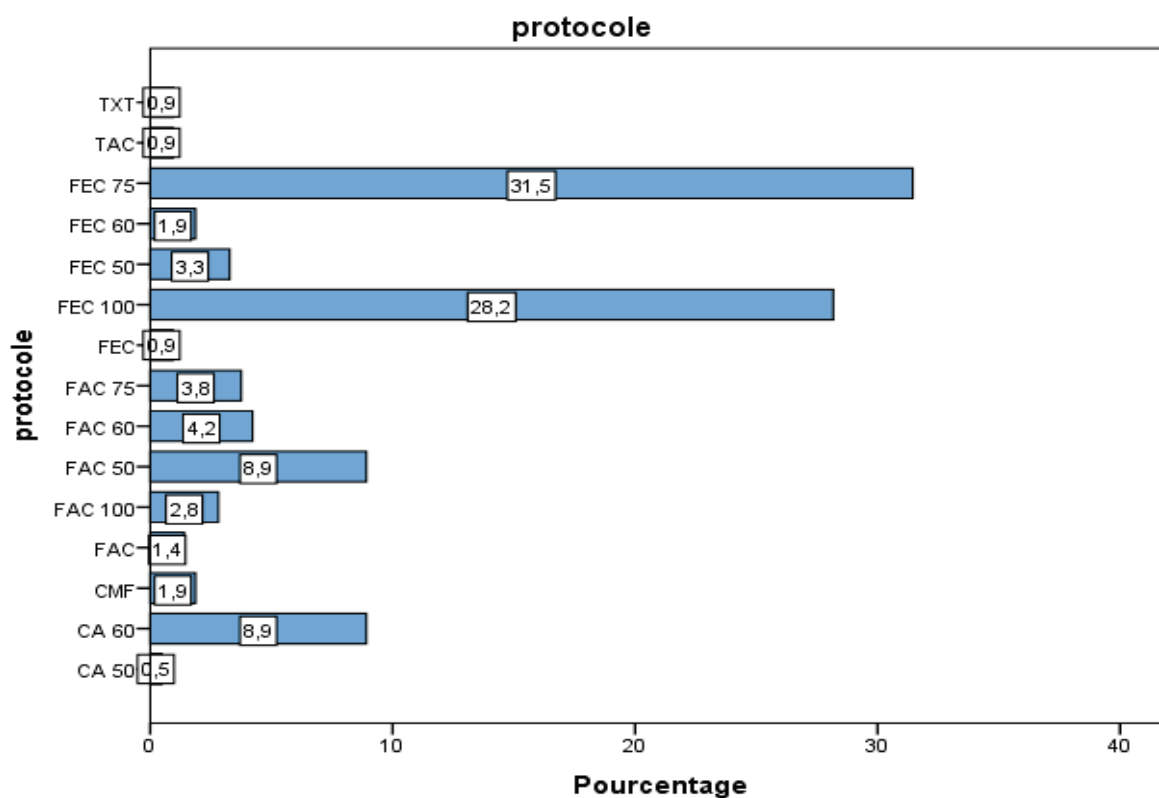
10.10 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU PROTOCOLE DE CHIMIOETHERAPIE :

Dans notre échantillon nous distinguons deux protocoles fréquemment utilisés le FEC 75 et le FEC 100 avec des pourcentages respectifs de 31.5% et 28.2 %, vient ensuite les protocoles de CA 60 et FAC 50 avec un pourcentage de 8.9% chacun (tableau 16 ; figure 57).

PROTOCOLE			
	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage cumulé
CA 50	1	,5	,5
CA 60	19	8,9	9,4
CMF	4	1,9	11,3
FAC	3	1,4	12,7
FAC 100	6	2,8	15,5
FAC 50	19	8,9	24,4
FAC 60	9	4,2	28,6
FAC 75	8	3,8	32,4

FEC	2	,9	33,3
FEC 100	60	28,2	61,5
FEC 50	7	3,3	64,8
FEC 60	4	1,9	66,7
FEC 75	67	31,5	98,1
TAC	2	,9	99,1
TXT	2	,9	100,0
Total	213	100,0	

**TABLEAU 16 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON PROTOCOLE
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**



**FIGURE 57 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON PROTOCOLE
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

10.11 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT AU TYPE HISTOLOGIQUE :

On note la prédominance du type histologique CCI (carcinome canalaire infiltrant) avec 70% de notre échantillon tandis que le type CLI (carcinome lobulaire infiltrant) représente 9.4% (tableau 17 ; figure 58).

type histologique

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage cumulé
CCI	149	70,0	70,0
CLI	20	9,4	79,3
AUTRE	44	20,7	100,0
TOTAL	213	100,0	

**TABLEAU 17 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON HISTOLOGIE
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

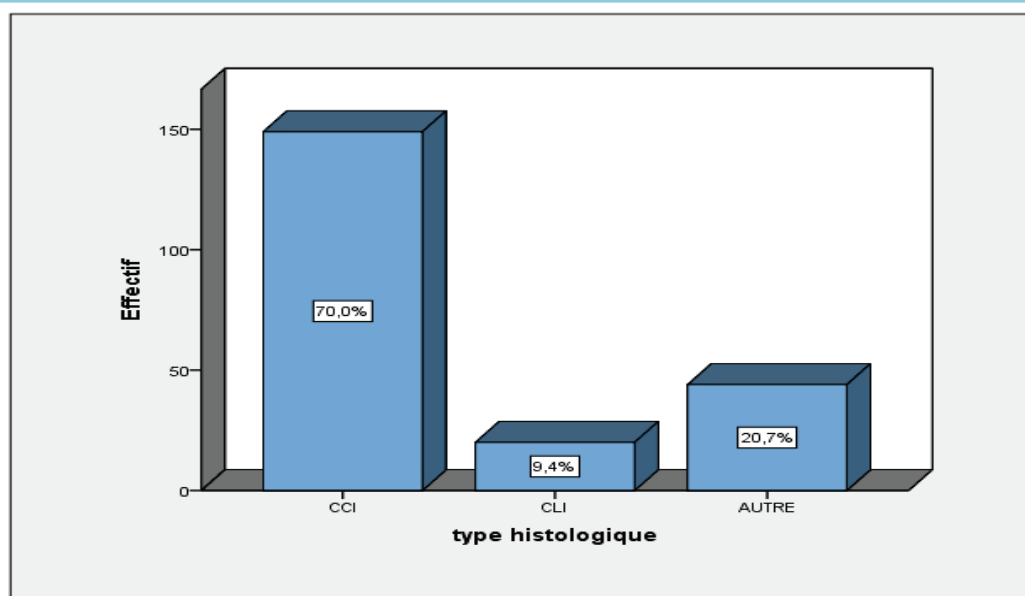


FIGURE 58 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON HISTOLOGIE

SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007

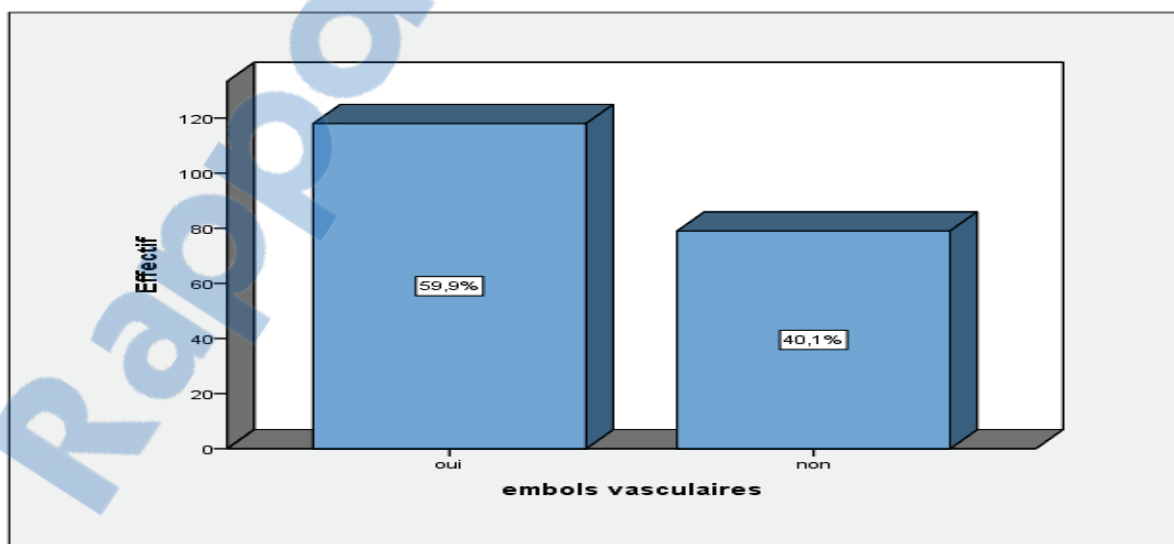
10.12 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT PRESENCE EMBOLES VASCULAIRES :

On note que la présence d'emboles représente 59.9% tandis que 40.1% ne présentent pas d'emboles, et ce sur 197 cas exploitables (tableau 18 ; figure 59).

Emboles vasculaires

		Effectifs	Pourcentage globale	Pourcentage	Pourcentage cumulé
exploitable	oui	118	55,4	59,9	59,9
	non	79	37,1	40,1	100,0
	Total	197	92,5	100,0	
Manquante	Système manquant	16	7,5		
	Total	213	100,0		

**TABLEAU 18 - REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON
EMBOLES VASCULAIRES
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**



**FIGURE 59 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON
EMBOLES VASCULAIRES**

SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007

10.13 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT RUPTURE CAPSULAIRE :

On note que la présence de rupture capsulaire représente 60.8% tandis que 39.2% n'ont pas eu de rupture, et ce sur 199 cas exploitables (tableau 19 ; figure 60).

rupture capsulaire

		Effectifs	Pourcentage global	Pourcentage	Pourcentage cumulé
exploitable	oui	121	56,8	60,8	60,8
	non	78	36,6	39,2	100,0
	Total	199	93,4	100,0	
Manquante	Système manquant	14	6,6		
	Total	213	100,0		

TABLEAU 19 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON RUPTURE CAPSULAIRE

SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007

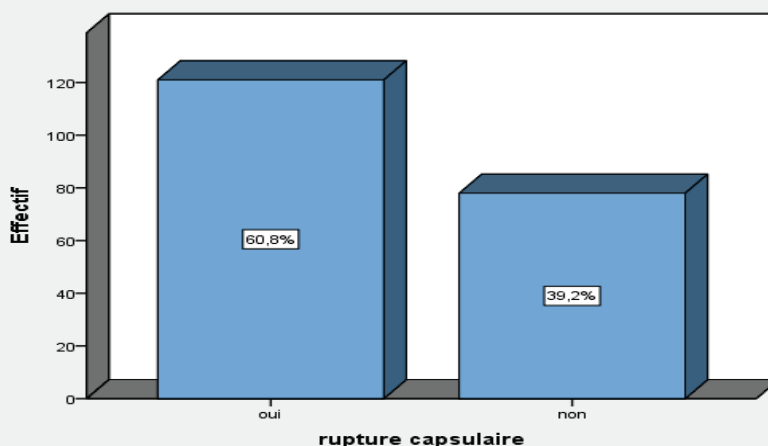


FIGURE 60 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON RUPTURE CAPSULAIRE

SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007

10.14 REPARTITION DE L'ECHANTILLON PAR RAPPORT DOSE PAR SEANCE :

Sur les 213 patientes traitées dans notre service en 2007, 141 patientes ont eu une irradiation hypofractionnée à la dose de 3 Gy par séance et 72 patientes ont été traitées à la dose de 3,4 Gy (tableau 20 ; figure 61).

Dose par séance En cGy	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage cumulé
300	141	66,2	66,2
340	72	33,8	100,0
Total	213	100,0	

TABLEAU 20 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON DOSE PAR SEANCE

SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007

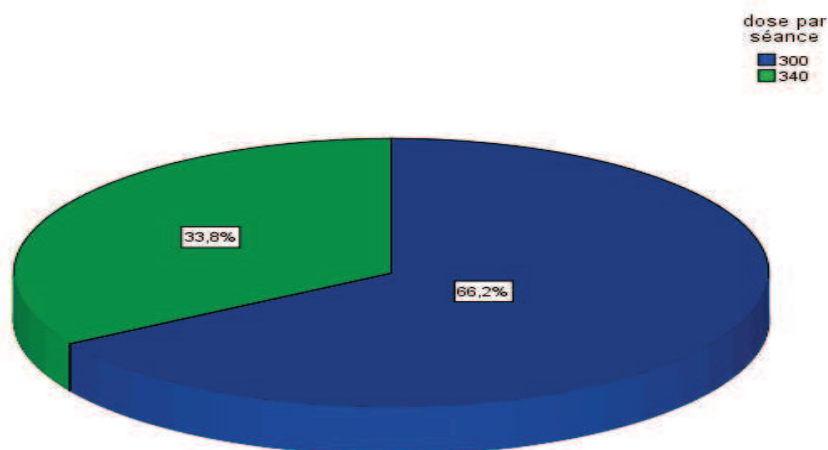


FIGURE 61 -REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON DOSE PAR SEANCE

SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007

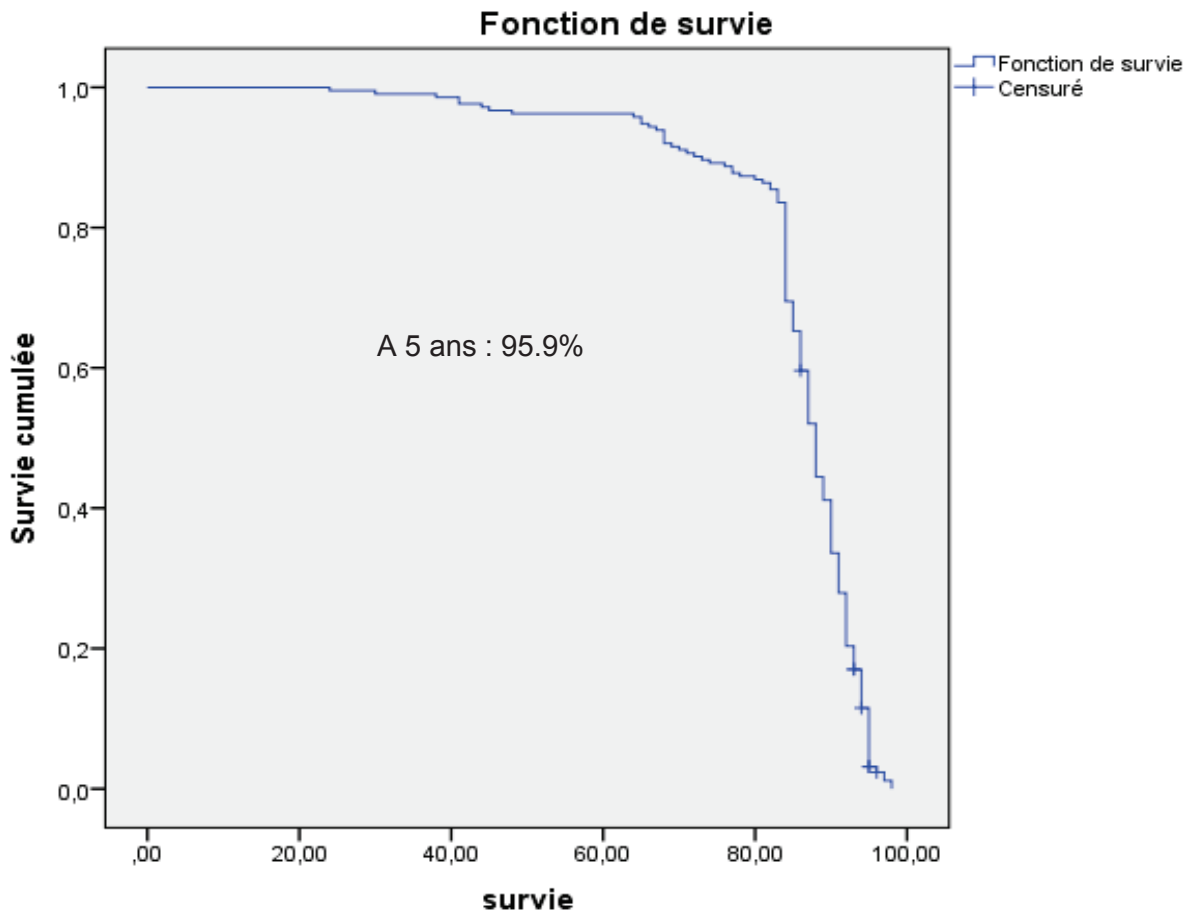
11 ANALYSE DE LA SURVIE

11.1 Calcul De La Survie

La survie globale est définie comme étant le délai écoulé entre le début du traitement jusqu`a la date des dernières nouvelles.

Dans notre étude, et selon la méthode de Kaplan Meier, la médiane de survie à 50% est de 88 mois (figure 62).

On retrouve un temps de survie moyen de 85.51 mois (IC à 95% : 83.96 – 87.05 mois). A 5 ans : 95.9%



**FIGURE 62 -COURBE DE SURVIE GLOBALE
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

11.2 SURVIE GLOBALE SELON L'AGE

Selon l'âge, on retrouve :

- 40 ans et moins :

Un temps de survie moyen de 85.55 mois (IC à 95% : 83.25 – 87.85 mois), et la médiane de survie est de 87.00 mois (IC à 95% : 85.06 – 88.94 mois) : (figure 63).

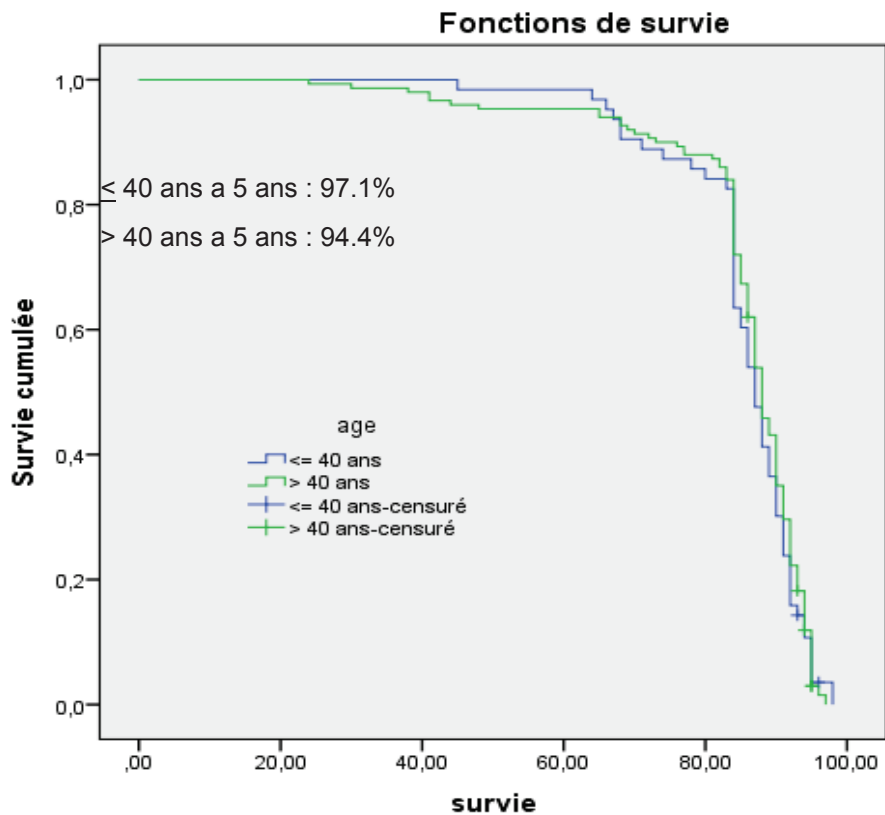
- Plus de 40 ans :

Un temps de survie moyen de 85.48 mois (IC à 95% : 83.51 – 87.46 mois), et la médiane de survie est de 88.00 mois (IC à 95% : 87.12 – 88.88 mois)

L'analyse des courbes de survie et selon test Log-Rank, ne montre pas de différence significative ($p= 0.547$) : (figure 63).

≤ 40 ans a 5 ans : 97.1%

> 40 ans a 5 ans : 94.4%



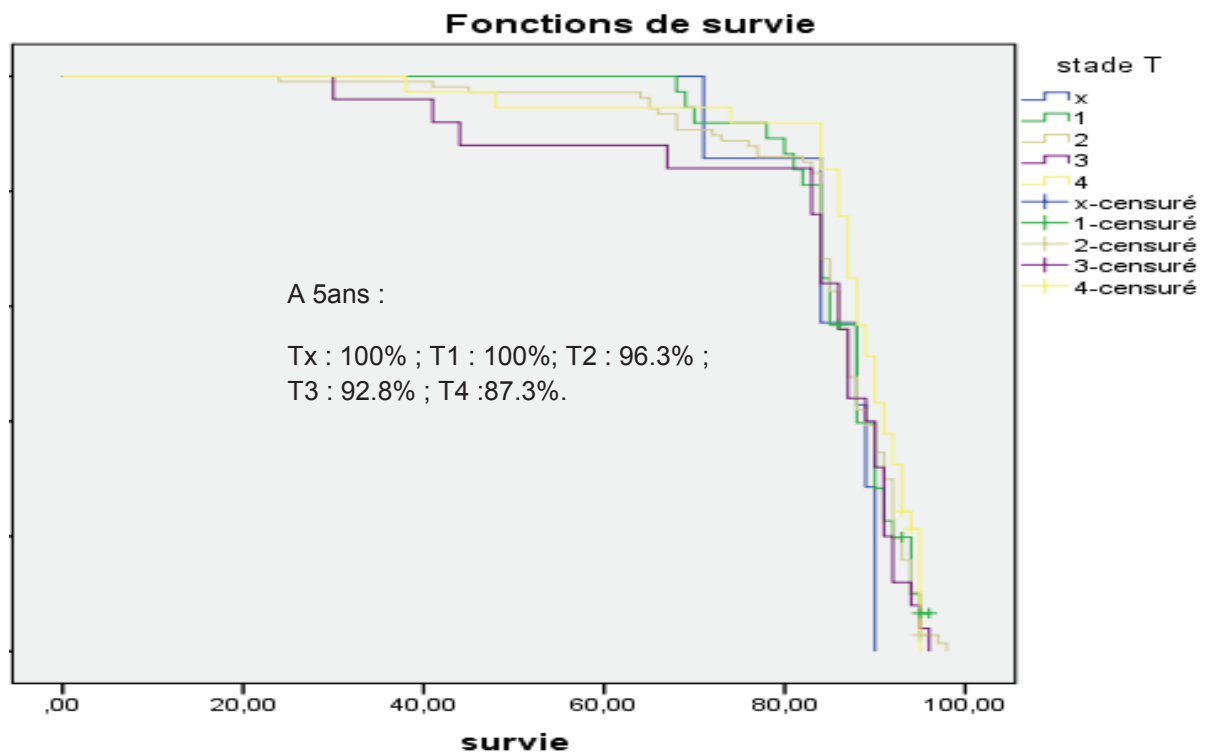
**FIGURE 63 -COURBE DE SURVIE GLOBALE SELON TRANCHE D'AGE
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

11.3 SURVIE GLOBALE SELON T

L`analyse de la survie globale selon la tumeur T nous donne les résultats suivants (figure 64) :

- Tx : Un temps de survie moyen de 85.14 mois (IC à 95% : 80.15–90.14 mois);
- T1 : Un temps de survie moyen de 86.02 mois (IC à 95% : 83.8–88.22 mois);
- T2 : Un temps de survie moyen de 86.91 mois (IC à 95% : 82.87–90.95 mois);
- T3 : Un temps de survie moyen de 83.70 mois (IC à 95% : 77.53–89.86 mois);
- T4 : Un temps de survie moyen de 82.86 mois (IC à 95% : 80.51–85.21 mois);
- L`analyse des courbes de survie ne montre pas de différence significative ($p= 0.308$).

A 5ans : Tx : 100% ; T1 : 100%; T2 : 96.3% ; T3 : 92.8% ; T4 :87.3%.



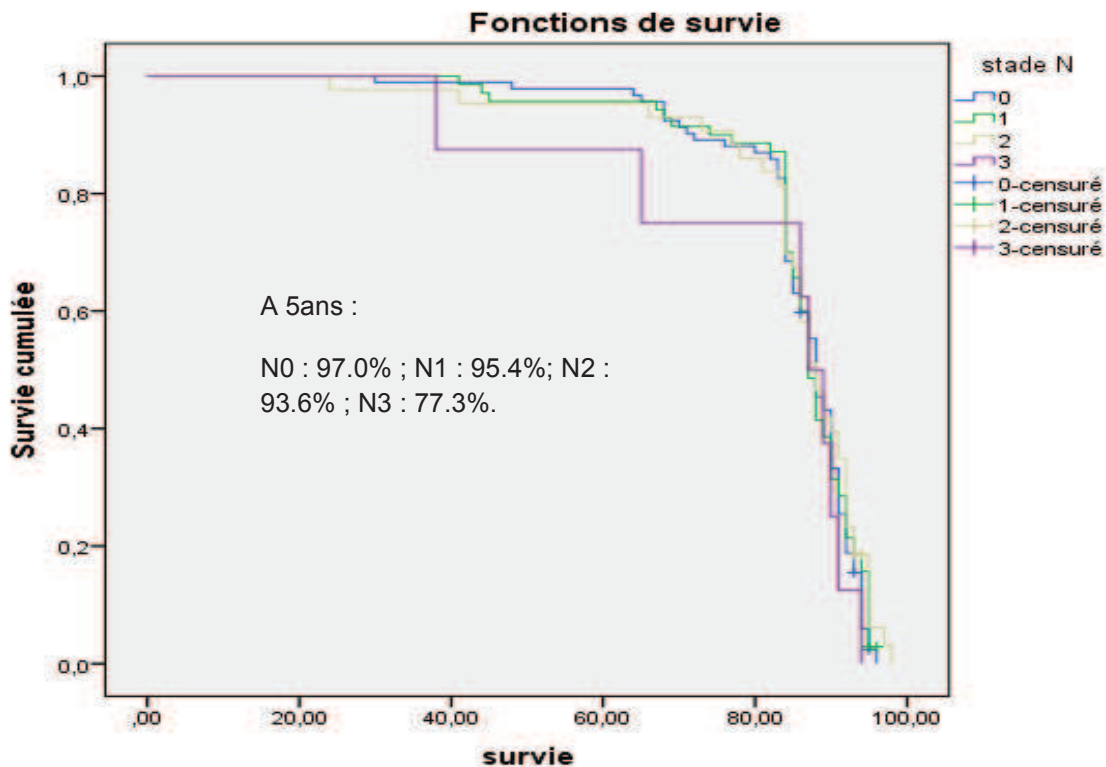
**FIGURE 64 -COURBE DE SURVIE GLOBALE SELON T
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

11.4 Survie globale selon stade N

L'analyse de la survie globale selon le stade N donne les résultats suivants (figure 65) :

- N0 : Un temps de survie moyen de 85.83 mois (IC à 95% : 83.78–87.89 mois);
- N1 : Un temps de survie moyen de 85.73 mois (IC à 95% : 83.19–88.27 mois);
- N2 : Un temps de survie moyen de 85.39 mois (IC à 95% : 81.32–89.46 mois);
- N3 : Un temps de survie moyen de 80.00 mois (IC à 95% : 66.72–93.28 mois);
- L'analyse des courbes de survie ne montre pas de différence significative ($p= 0.595$).

A 5ans : N0 : 97.0% ; N1 : 95.4%; N2 : 93.6% ; N3 : 77.3%.



**FIGURE 65 -COURBE DE SURVIE GLOBALE SELON N
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

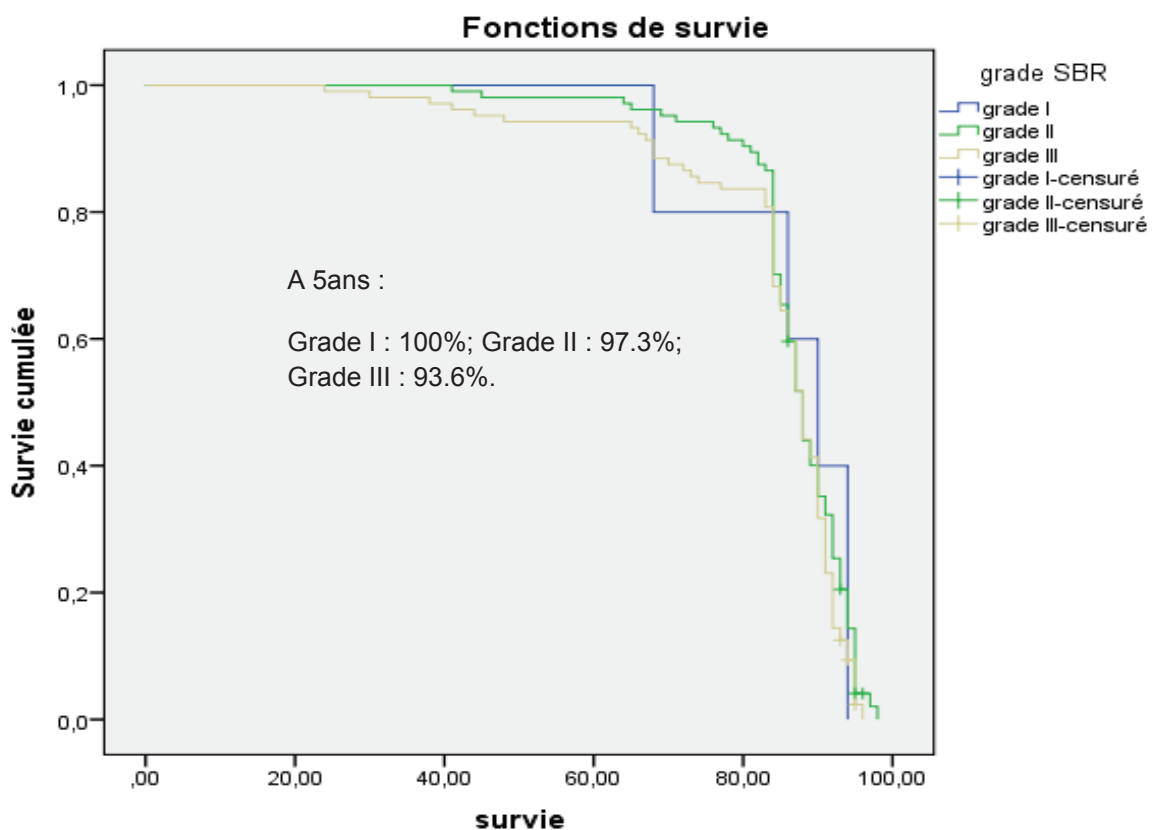
11.5 SURVIE GLOBALE SELON SBR

L'analyse de la survie globale selon le grade SBR donne les résultats suivants (figure 66) :

- Grade I : Un temps de survie moyen de 86.40 mois (IC à 95% : 76.93–95.87 mois);
- Grade II : Un temps de survie moyen de 86.94 mois (IC à 95% : 85.24–88.64 mois);
- Grade III : Un temps de survie moyen de 84.02 mois (IC à 95% : 81.40–86.64 mois);

L'analyse des courbes de survie ne montre pas de différence significative ($p= 0.412$).

A 5 ans : Grade I : 100%; Grade II : 97.3%; Grade III : 93.6%.



**FIGURE 66 -COURBE DE SURVIE GLOBALE SELON GRADE SBR
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

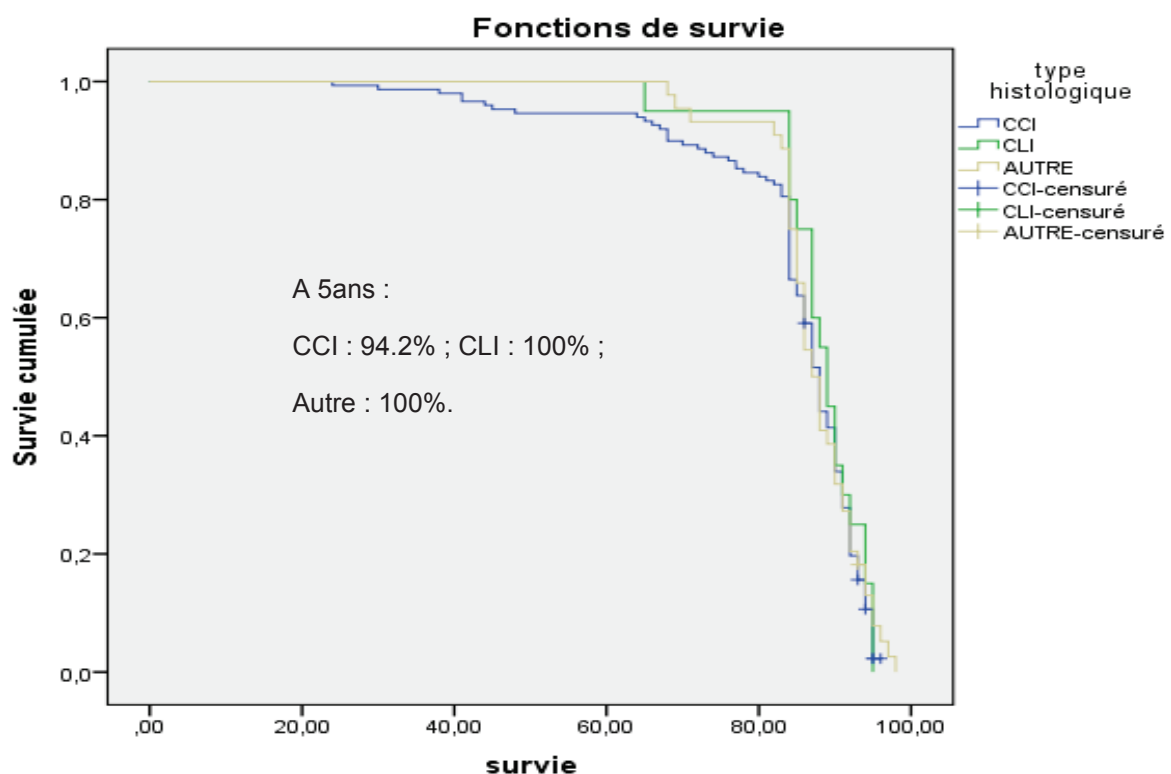
11.6 SURVIE GLOBALE SELON TYPE HISTOLOGIQUE

L'analyse de la survie globale selon le type histologique donne les résultats suivants (figure 67) :

- CCI : Un temps de survie moyen de 84.54 mois (IC à 95% : 82.46–86.62 mois);
- CLI : Un temps de survie moyen de 88.25 mois (IC à 95% : 85.33–91.17 mois);
- Autre : Un temps de survie moyen de 87.45 mois (IC à 95% : 85.52–89.37 mois);

L'analyse des courbes de survie ne montre pas de différence significative ($p=0.725$).

A 5 ans : CCI : 94.2% ; CLI : 100% ; Autre : 100%.



**FIGURE 67 -COURBE DE SURVIE GLOBALE SELON TYPE HISTOLOGIQUE
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

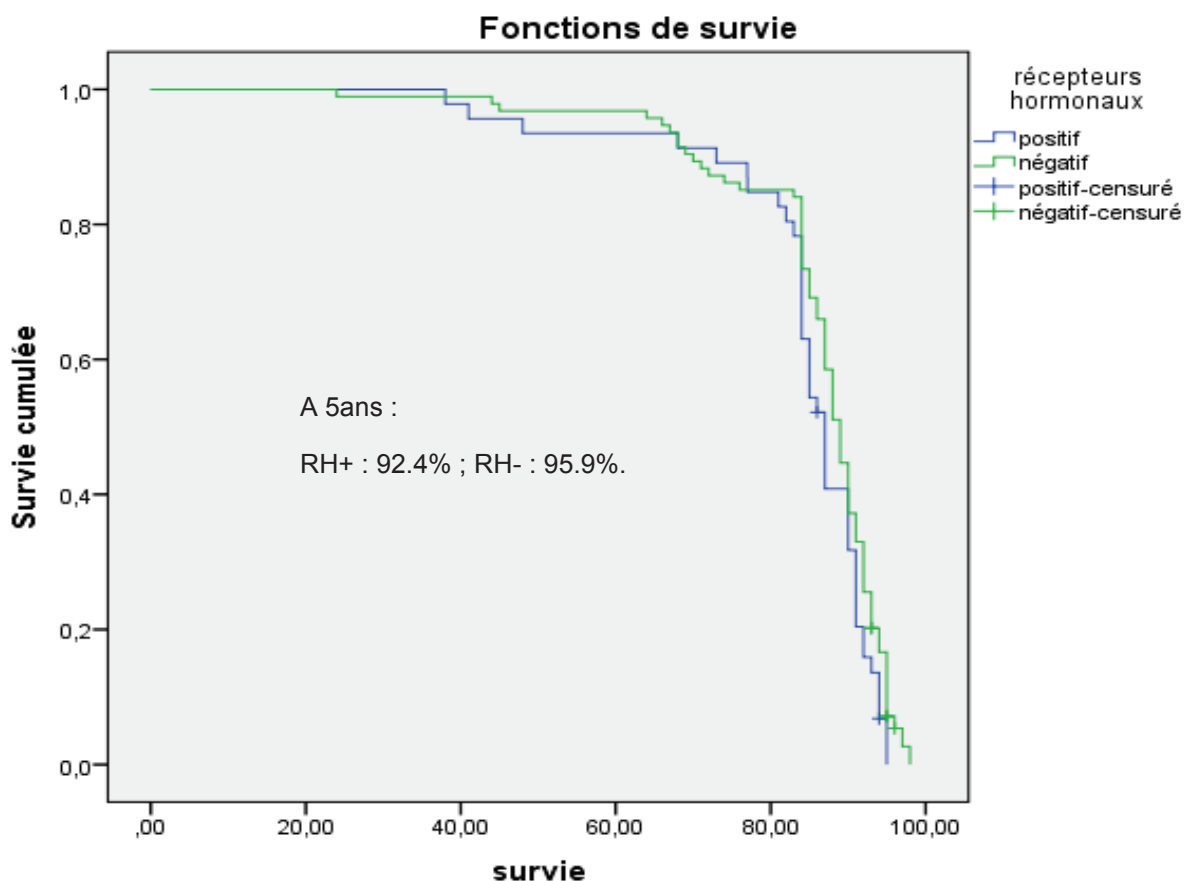
11.7 SURVIE GLOBALE SELON RECEPTEURS HORMONAUX

L'analyse de la survie globale selon le statut des récepteurs hormonaux donne les résultats suivants (figure 68) :

- RH positifs : survie moyen de 84.01 mois (IC à 95% : 80.43–87.71 mois);
- RH négatifs : survie moyen de 85.92 mois (IC à 95% : 83.53–88.32 mois);

L'analyse des courbes de survie ne montre pas de différence significative ($p= 0.078$). A 5 ans : RH+ : 92.4% ; RH- : 95.9%.

NB : la survie globale selon l'HER2 n'a pu être exploitée vu le nombre important de données manquantes (examen inaccessible aux patientes vu le cout élevé).



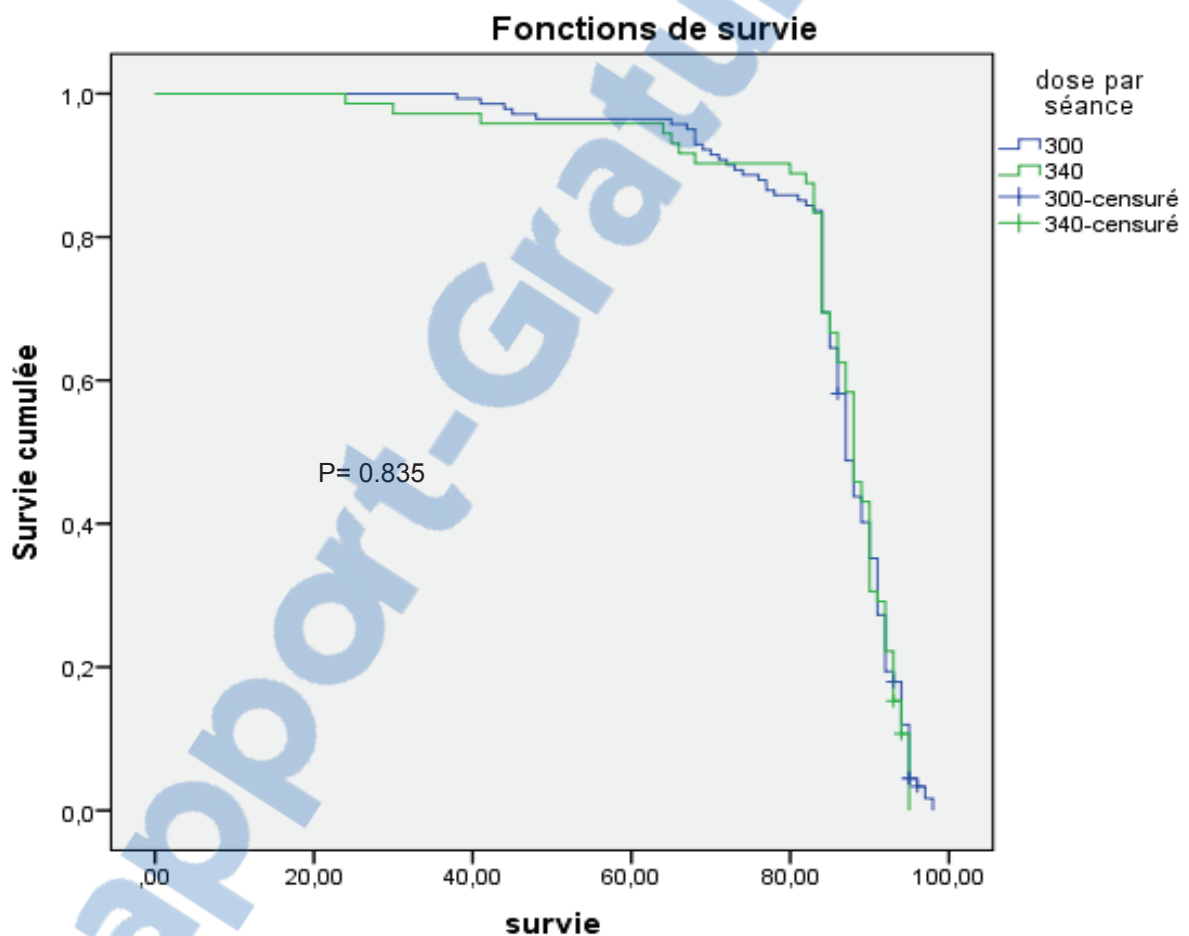
**FIGURE 68 -COURBE DE SURVIE GLOBALE SELON RH
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

11.8 SURVIE GLOBALE SELON LA DOSE PAR SEANCE

L'analyse de la survie globale selon la dose par séance donne les résultats suivants (figure 69):

- 3,0 Gy: survie moyen de 85.65 mois (IC à 95% : 83.89–87.41 mois);
- 3,4 Gy : survie moyen de 85.22 mois (IC à 95% : 82.19–88.25 mois);

L'analyse des courbes de survie ne montre pas de différence significative ($p= 0.835$).



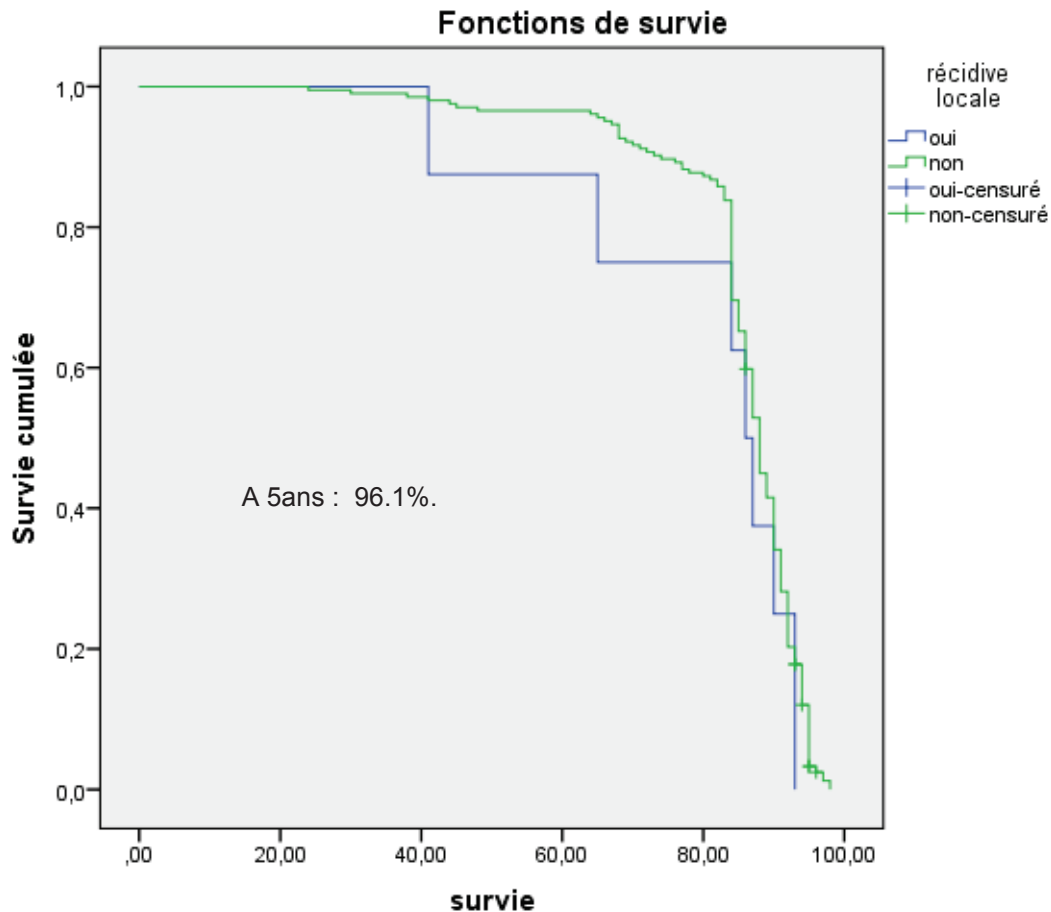
**FIGURE 69 -COURBE DE SURVIE GLOBALE SELON DOSE PAR SEANCE
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

11.9 SURVIE GLOBALE SELON RECIDIVE LOCALE

On retrouve :

- Un temps de survie moyen de 88,00 mois (IC à 95% :87.07 –88.92 mois). (Figure 70)

Une survie à 5 ans de : 96,1%.



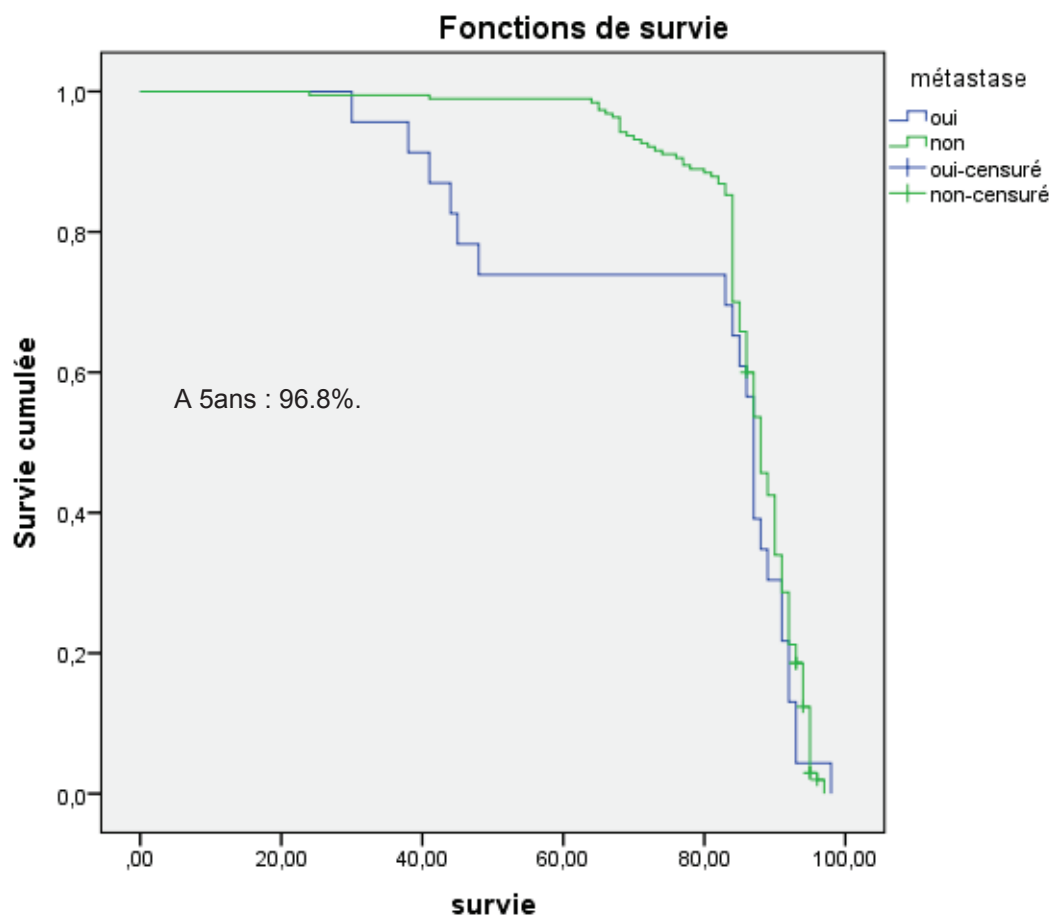
**FIGURE 70 -COURBE DE SURVIE GLOBALE SELON RECIDIVE
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

11.10 SURVIE GLOBALE SELON METASTASE

On retrouve :

- Un temps de survie moyen de 88,00 mois (IC à 95% : 86.78 –89.21 mois) sans métastases. (Figure 71)

A 5 ans : la survie est de 96,8 % sans métastases.



**FIGURE 71 -COURBE DE SURVIE GLOBALE SELON METASTASE
SERVICE DE RADIOTHERAPIE – CHU-ORAN – ANNEE 2007**

CALCUL DES EQUIVALENCES DE DOSES

12 CALCUL DES EQUIVALENCES DE DOSES

Calcul des équivalences de doses des schémas d'irradiation de notre échantillon d'étude se fera par :

- Le calcul de la BED.
- Le calcul de l'**EQD2**.
- Le calcul de la NSD

Nous avons pris en considération la valeur $\alpha/\beta = 3.89 \pm 0.62$ [Arriagada].

12.1 Calcul du 1er schéma : 36 Gy /3Gy par séance et 16 jours/ 5 séances par semaine (12 fractions)

12.1.1 Calcul de l'EQD2 :

Par l'équation dose équivalente :

$$EQD_2 = D \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right)$$

D étant la dose totale = 36Gy.

$\alpha/\beta = 3.89$.

d étant la dose classique de = 2 Gy

D' étant la dose du schéma hypofractionné = 3 Gy

$$D' = 36 \times [(3.89+3) / (3.89+2)]$$

$$\boxed{D' = 42,11Gy}$$

12.1.2 Calcul de la BED :

Par l'équation suivante :

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

Le n étant le nombre de fractions = 12.

$$BED = 12 \times 3 [1+3/3.89]$$

$$\boxed{BED = 63,76}$$

12.1.3 Calcul de la NSD

Par l'équation suivante

$$D = NSD \times N^{0,24} \times T^{0,11}$$

(Avec N : nombre de fractions, et t : durée en jours de l'irradiation).

donc la $NSD = D / N^{0,24} \times T^{0,11}$

$$NSD = 36 / 12^{0,24} \times 16^{0,11}$$

$$NSD = 1462 \text{ rets}$$

12.2 Calcul du 2ème schéma : 34 Gy /3,4Gy par séance et 12 jours / 5 séances par semaine (10 fractions)

12.2.1 Calcul de l'EQD2 :

Par l'équation dose équivalente :

$$EQD_2 = D \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right)$$

D étant la dose totale = 34Gy.

$\alpha/\beta = 3.89$.

D étant la dose classique de = 2 Gy

D' étant la dose du schéma hypofractionné = 3,4 Gy

$$D' = 34 \times [(3.89+3,4) / (3.89+2)]$$

$$\boxed{D' = 42,08\text{Gy}}$$

12.2.2 Calcul de la BED :

Par l'équation suivante :

$$BED = nd \left[\frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

Le n étant le nombre de fractions = 10.

$$BED = 10 \times 3,4 [1+3,4/3.89]$$

$$BED = 63,71$$

12.2.3 Calcul de la NSD

Par l'équation suivante

$$D = NSD \times N^{0,24} \times T^{0,11}$$

(Avec N : nombre de fractions, et t : durée en jours de l'irradiation).

donc la $NSD = D / N^{0,24} \times T^{0,11}$

$$NSD = 34 / 10^{0,24} \times 12^{0,11}$$

$$NSD = 1489 \text{ rets}$$

12.3 Calcul de L'EQD2 ; BED ; NSD en fonction des variations de l' α/β selon le 1^{er} schéma d'irradiation 36Gy/3Gy par fraction :

Arriagada ainsi que les différents auteurs ; ont des déterminer des valeurs de l' α/β : ainsi on aura des les valeurs suivantes :

$$-3.89-0.62= 3.27 \text{ pour la valeur minimale estimée}$$

$$-3.89+0.62=4.51 \text{ pour la valeur maximale estimée.}$$

Donc, nos calculs des différents paramètres vont être le suivant :

12.3.1 Calcul de l'EQD2 pour la valeur $\alpha/\beta=3.27$:

- Par l'équation dose équivalente :

$$EQD_2 = D \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right)$$

D étant la dose totale = 36Gy.

$\alpha/\beta = 3.27$.

D étant la dose classique de = 2 Gy

D'étant la dose du schéma hypofractionné = 3 Gy

$D' = 36 \times [(3.27+3) / (3.27+2)]$

$$\boxed{D' = 42,83\text{Gy}}$$

12.3.2 Calcul de la BED pour la valeur $\alpha/\beta=3.27$:

Par l'équation suivante :

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

$$BED = 12 \times 3 \left[1 + 3 / 3.27 \right]$$

$$BED = 69.02$$

12.3.3 Calcul de la NSD pour la valeur $\alpha/\beta=3.27$:

Par l'équation suivante

$$D = NSD \times N^{0,24} \times T^{0,11}$$

(Avec N : nombre de fractions, et t : durée en jours de l'irradiation).

donc la $NSD = D / N^{0,24} \times T^{0,11}$

$$NSD = 36 / 12^{0,24} \times 16^{0,11}$$

$$NSD = 1462 \text{ rets}$$

12.3.4 Calcul de l'EQD2 pour la valeur $\alpha/\beta=4,51$:

Par l'équation dose équivalente :

$$EQD_2 = D \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right)$$

D étant la dose totale = 36Gy.

$\alpha/\beta = 4,51$.

D étant la dose classique de = 2 Gy

D' étant la dose du schéma hypofractionné = 3 Gy

$$D' = 36 \times [(4,51+3) / (4,51+2)]$$

$$\boxed{D' = 41,52\text{Gy}}$$

12.3.5 Calcul de l'EQD2 à partir de la BED pour la valeur $\alpha/\beta=4,51$:

Par l'équation suivante :

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

$$BED = 12 \times 3 [1+3 / 4,51]$$

$$BED = 59,94$$

12.3.6 Calcul de la NSD pour la valeur $\alpha/\beta=4,51$:

Par l'équation suivante

$$D = NSD \times N^{0,24} \times T^{0,11}$$

(Avec N : nombre de fractions, et t : durée en jours de l'irradiation).

donc la $NSD = D / N^{0,24} \times T^{0,11}$

$$NSD = 36 / 12^{0,24} \times 16^{0,11}$$

$$NSD = 1462 \text{ rets}$$

12.4 Calcul des EQD₂ ; BED ; NSD en fonction des variations de l' α/β selon le 2ème schéma d'irradiation 34Gy/3,4Gy par fraction :

12.4.1 Calcul de l'EQD₂ pour la valeur $\alpha/\beta=3.27$:

Par l'équation dose équivalente :

$$EQD_2 = D \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right)$$

D étant la dose totale = 34Gy.

$\alpha/\beta = 3.27$.

d étant la dose classique de = 2 Gy

D' étant la dose du schéma hypofractionné = 3,4 Gy

$$D' = 34 \times [(3.27+3,4) / (3.27+2)]$$

$$D' = 43,03\text{Gy}$$

12.4.2 Calcul de la BED pour la valeur $\alpha/\beta=3.27$:

Par l'équation suivante :

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

$$BED = 10 \times 3,4 [1+3,4 / 3.27]$$

$$BED = 69,35$$

12.4.3 Calcul de la NSD pour la valeur $\alpha/\beta=3.27$:

Par l'équation suivante

$$D = NSD \times N^{0,24} \times T^{0,11}$$

(Avec N : nombre de fractions, et t : durée en jours de l'irradiation).

donc la $NSD = D / N^{0,24} \times T^{0,11}$

$$NSD = 34 / 10^{0,24} \times 12^{0,11}$$

$$NSD = 1489 \text{ rets}$$

12.4.4 Calcul de l'EQD2 pour la valeur $\alpha/\beta=4,51$:

Par l'équation dose équivalente :

$$EQD_2 = D \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right)$$

D étant la dose totale = 34Gy.

$\alpha/\beta = 4,51$.

D étant la dose classique de = 2 Gy

D' étant la dose du schéma hypofractionné = 3,4 Gy

$$D' = 34 \times [(4,51 + 3,4) / (4,51 + 2)]$$

$$D' = 41,31 \text{ Gy}$$

12.4.5 Calcul de la BED pour la valeur $\alpha/\beta=4,51$:

Par l'équation suivante :

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

$$BED = 10 \times 3,4 [1 + 3 / 4,51]$$

$$BED = 56,61$$

12.4.6 Calcul de la NSD pour la valeur $\alpha/\beta=4,51$:

Par l'équation suivante

$$D = \text{NSD} \times N^{0,24} \times T^{0,11}$$

(Avec N : nombre de fractions, et t : durée en jours de l'irradiation).

donc la $\text{NSD} = D / N^{0,24} \times T^{0,11}$

$$\text{NSD} = 34 / 10^{0,24} \times 12^{0,11}$$

$$\text{NSD} = 1489 \text{ rets}$$

Tableau récapitulatif des résultats trouvés

	1 ^{er} schéma d'irradiation 36Gy/3Gy/fraction			2 ^{ème} schéma d'irradiation 34Gy/3,4Gy /fraction		
	α/β 3,27	α/β 3,89	α/β 4,51	α/β 3,27	α/β 3,89	α/β 4,51
EQD2	42,83	42,11	41,52	43,03	42,08	41,31
BED	63,76	63,71	69,02	59,94	69,35	56,61
NSD	1462			1489		

Afin de comparer nos résultats aux schémas hypofractionnés des différents essais thérapeutiques nous allons procéder aux mêmes calculs pour les essais suivants :

- Essai de Whelan et co-auteurs
- Essai START A
- Essai STARTB

Notre choix s'est porté sur ces grandes séries étant donné que ce sont des standards dans la radiothérapie hypofractionnée du cancer du sein (cf.chapitre radiothérapie hypofractionnée).

Le tableau ci dessous représente la valeur de l' α/β des essais sus cités [176].

The estimated radiobiological parameters from different clinical data (95% CL).

	α/β (Gy)	$\Delta(\alpha/\beta)$	α (Gy ⁻¹)	$\Delta(\alpha)$	T_d (day)	$\Delta(T_d)$
Whelan	3.21	3.86	0.16	0.10	10.4	17.1
Owen	4.39	7.45	0.05	0.04	12.2	26.2
Shelley	2.21	1.59	0.13	0.06	21.3	71.5
START A	3.91	3.47	0.02	0.06	17.1	58.5
START B	2.49	1.63	0.09	0.02	15.9	9.7
Clark	1.44	1.27	0.03	0.10	10.8	48.6
Arriagada	3.89	6.25	0.04	0.04	11.0	12.2

12.5 Calcul de L'EQD2 ; BED ; NSD en fonction du schéma d'irradiation de Whelan 42,5Gy/2,65Gy par fraction et 22 jours □

Whelan a déterminé la valeur de l' $\alpha/\beta = 3.21$.

Donc, nos calculs des différents paramètres vont être les suivants :

12.5.1 Calcul de l'EQD2

Par l'équation dose équivalente :

$$EQD_2 = D \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right)$$

D étant la dose totale = 42,5Gy.

$\alpha/\beta = 3.21$.

D étant la dose classique de = 2 Gy

D' étant la dose du schéma hypofractionné = 2,65 Gy

$$D' = 42,5 \times [(3.21+2,65) / (3.21+2)]$$

$$\boxed{D' = 47,80Gy}$$

12.5.2 Calcul de la BED :

Par l'équation suivante :

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

$$BED = 16 \times 2,65 [1 + 2,65 / 3.21]$$

$$BED = 77,58$$

12.5.3 Calcul de la NSD :

Par l'équation suivante

$$D = NSD \times N^{0,24} \times T^{0,11}$$

(Avec N : nombre de fractions, et t : durée en jours de l'irradiation).

donc la $NSD = D / N^{0,24} \times T^{0,11}$

$$NSD = 42,5 / 16^{0,24} \times 22^{0,11}$$

$$NSD = 1555 \text{ rets}$$

12.6 Calcul de L'EQD2 ; BED ; NSD en fonction du schéma d'irradiation de l'essai START A :

Dans l'essai START A on a déterminé la valeur de $\alpha/\beta = 3.91$

02 schémas d'irradiation ont été proposés

1-39 Gy en 13 fractions de 3 Gy.

2-41,6 Gy en 13 fractions de 3,2 Gy.

Donc, nos calculs des différents paramètres vont être les suivants :

12.6.1 Calcul de l'EQD2 en fonction du schéma 39Gy en 13 fractions

Par l'équation dose équivalente :

$$EQD_2 = D \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right)$$

D étant la dose totale = 39 Gy.

$\alpha/\beta = 3.91$.

D étant la dose classique de = 2 Gy

D' étant la dose du schéma hypofractionné = 3 Gy

$$D' = 39 \times [(3.91+3) / (3.91+2)]$$

$$\boxed{D' = 45,59\text{Gy}}$$

12.6.2 Calcul de la BED en fonction du schéma 39Gy en 13 fractions :

Par l'équation suivante :

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

$$BED = 13 \times 3 [1 + 3 / 3.91]$$

$$\mathbf{BED = 68,92}$$

12.6.3 Calcul de la NSD en fonction du schéma 39Gy en 13 fractions :

Par l'équation suivante

$$\mathbf{D = NSD \times N^{0,24} \times T^{0,11}}$$

(Avec N : nombre de fractions, et t : durée en jours de l'irradiation).

donc la $\mathbf{NSD = D / N^{0,24} \times T^{0,11}}$

$$\mathbf{NSD = 39 / 13^{0,24} \times 17^{0,11}}$$

$$\mathbf{NSD = 1543 \text{ rets}}$$

12.6.4 Calcul de l'EQD2 en fonction du schéma 41,6 Gy en 13 fractions

Par l'équation dose équivalente :

$$EQD_2 = D \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right)$$

D étant la dose totale = 41,6 Gy.

$\alpha/\beta = 3.91$.

D étant la dose classique de = 2 Gy

D'étant la dose du schéma hypofractionné = 3,2 Gy

$D' = 41,6 \times [(3.91+3,2) / (3.91+2)]$

$$\boxed{D' = 50,04\text{Gy}}$$

12.6.5 Calcul de la BED en fonction du schéma 41,6Gy en 13 fractions :

Par l'équation suivante :

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

$$BED = 13 \times 3,2 \left[1 + \frac{3,2}{3.91} \right]$$

$$\mathbf{BED = 75,64}$$

12.6.6 Calcul de la NSD en fonction du schéma 41,6Gy en 13 fractions :

Par l'équation suivante

$$D = \text{NSD} \times N^{0,24} \times T^{0,11}$$

(Avec N : nombre de fractions, et t : durée en jours de l'irradiation).

donc la $\mathbf{NSD = D / N^{0,24} \times T^{0,11}}$

$$\mathbf{NSD = 41,6 / 13^{0,24} \times 17^{0,11}}$$

$$\mathbf{NSD = 1646 \text{ rets}}$$

12.7 Calcul de l'EQD2 ; BED ; NSD en fonction du schéma d'irradiation de l'essai START B :

Dans l'essai START A on a déterminé la valeur de $\alpha/\beta = 2,49$

Les schémas d'irradiation proposés

40 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy.

Donc, nos calculs des différents paramètres vont être les suivants :

12.7.1 Calcul de l'EQD2 en fonction du schéma START B

Par l'équation dose équivalente :

$$EQD_2 = D \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right)$$

D étant la dose totale = 40 Gy.

$\alpha/\beta = 2,49$.

D étant la dose classique de = 2 Gy

D' étant la dose du schéma hypo fractionné = 2,67 Gy

$D' = 40 \times [(2,49 + 2,67) / (2,49 + 2)]$

$$\boxed{D' = 45,96 \text{ Gy}}$$

12.7.2 Calcul de la BED en fonction du schéma START B :

Par l'équation suivante :

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

$$BED = 15 \times 2,67 [1 + 2,67 / 2,49]$$

$$\mathbf{BED = 82,89}$$

12.7.3 Calcul de la NSD en fonction du schéma START B:

Par l'équation suivante

$$D = \text{NSD} \times N^{0,24} \times T^{0,11}$$

(Avec N : nombre de fractions, et t : durée en jours de l'irradiation).

donc la $\text{NSD} = D / N^{0,24} \times T^{0,11}$

$$\text{NSD} = 40 / 15^{0,24} \times 19^{0,11}$$

$$\text{NSD} = 1511 \text{ rets}$$

Dans le tableau ci-dessous les résultats des calculs de l'EQD2/BED/NSD des essais de Whelan, START.A et B

	Whelan $\alpha/\beta=3,21$	START A $\alpha/\beta=3,91$	START B $\alpha/\beta=2,49$
EQD2	47,80	45,59/50,04	45,96
BED	77,58	68,92/75,64	82,89
NSD	1555	1543/1646	1511

Les résultats obtenus par les calculs d'équivalence de dose et la NSD des différents essais sus cites montrent que les valeurs de tous ces paramètres sont proches les uns des autres et pourtant pour des valeurs α/β différentes.

Voici un le tableau récapitulatif de tous les calculs sus cités :

	Whelan $\alpha/\beta=3,21$	START A $\alpha/\beta=3,91$	START B $\alpha/\beta=2,49$	Notre schéma (36Gy/3Gy /séance) $\alpha/\beta=3,89$	Notre schéma(3 Gy/3,4Gy/séance) $\alpha/\beta=3,89$
EQD2	47,80	45,59/50,04	45,96	42,11	42,08
BED	77,58	68,92/75,64	82,89	63,71	69,35
NSD	15,55	15,43/16,46	15,11	1462	1489

DISCUSSION

Rapport-Gratuit.com

13 DISCUSSION

INCIDENCE

Le cancer du sein occupe la première place des cancers chez la femme en Algérie et dans le monde.

Pour notre étude, nous avons retenu, sur une période d'une année(2007), 213 patientes atteintes de cancer du sein et prises en charge pour une radiothérapie locorégionale adjuvante.

1-L'âge au diagnostic : Selon les données de la littérature, l'âge moyen de survenue du cancer du sein chez la femme se situe entre 60 et 65 ans avec un pic entre 45 et 65 ans [177 ; 178].

Dans notre étude, il est de 47,69 ans, proche des différentes études précédentes effectuées en Algérie et en Afrique [179 ; 180, 181, 182,183 ; 184,185].

2-Le lieu et le milieu de résidence : Les malades de notre étude résident

Dans les différentes wilayas de l'ouest algérien, vu que le service de radiothérapie du CHU d'Oran était en 2007 le seul service à prendre en charge toutes les pathologies cancéreuses dans l'ouest algérien.

Dans nos études les patientes prises en charges sont essentiellement originaires d'Oran (35.68%) Tlemcen (21.13%) et Sidi Bel-Abbes (6.57%) des résultats proches de ceux de l'étude de Bessaih, de Beldjilali et de Ghomari [180, 186,187].

3-Le statut ménopausique : Chez les occidentaux, le cancer du sein est considéré comme une maladie de la femme âgée et ménopausée [188]. Or dans notre étude, on retrouve une proportion de femmes ménopausées de l'ordre de 44.13%) comparable à celle rapportée par Adesunkanmia, [179] Rafaramino et Maaledj [185 ; 183,189] et moins importante que celle rapportée par Boualga et Limam [181,190].

4-La classification TNM et les stades de la maladie : Le tableau illustre la répartition de la population d'étude selon la classification TNM des différentes séries africaines et notre série.

	Nb	T %	N %	M%
Limam [190] 1990-2001 (Tunisie)	1151	T1 11 T2 43 T3-4 46	N0 2,5 N1 35 N2 15 Nx 46,3	M0 83 M1 17
Rafaramino [244] 1996-1998 (Madagascar)	259	T1 3,9 T2 13,5 T3-4 61,4	N0 23,2 N1 22 N2 27 Nx 27,8	- -
Boualga [37] 1995-1997 (Algérie)	139	T1 12,1 T2 42,9 T3-4 43	N0 37,4 N1 43,2 N2 19,4	M0 96,4 M1 3,6
Notre étude 2007 (Oran)	213	T1 17,4 T2 50,2 T3-4 29,1	N0 43,2 N1 32,9 N2 20,2	M0 99,5 M1 0,5

Tableau : comparaison de différentes études selon la classification TNM

On constate que la proportion des tumeurs classées T2 de notre série s'approche de celle de Limam et Boualga [181,190]. Les tumeurs classées T3-4 sont retrouvées moins fréquemment dans notre série, que dans les séries de Boualga, Limam et Rafaramino [181, 190,189]. 43,2% de notre série était N0, alors que dans les autres séries, la proportion des patientes classées N0 ne dépassait pas les 37.4%.

5-La chirurgie :

Contrairement aux séries occidentales où la chirurgie conservatrice prédomine,

L'absence de traitement conservateur de notre série peut s'expliquer par la crainte de prise en charge radiothérapique post opératoire dans les délais requis par les standards internationaux et du stade plus ou moins avancé à la découverte de la maladie qui aurait pousser nos confrères chirurgiens à effectuer un traitement radical dans le souci d'une meilleure prise en charge de nos patientes.

Il s'ajoute à cela le choix de nos patientes de faire une chirurgie radicale et ceci est directement lié à leur concept psychologique de la maladie la considérant comme une maladie mortelle.

6-L'étude anatomopathologique :

- En comparant les taux des différents types histologiques, nous remarquons que nos résultats sont conformes à ceux décrits dans la littérature [191] et proches de ceux retrouvés par Boualga et Beldjilali [181,180].

- Par opposition aux constatations occidentales, on retrouve une prédominance du grade élevé de SBR, rejoignant les résultats des séries algériennes et tunisiennes [181, 182, 190,183].

- 56,9 % des cas de notre série présentaient un envahissement ganglionnaire histologique, se rapprochant de celui des autres séries maghrébines [181, 192,190].

- Sur les 213 patientes en note 140 patientes ayant un statut hormonal (65.7%) alors 73 patientes ont un statut indéterminé (34.3%) ceci est dû essentiellement à la disponibilité de L'HER en 2007 effectivement non disponible dans tous les laboratoires mais encore son coût élevé a amputé notre étude de cette donnée statistique.

7-La chimiothérapie :

Les polychimiothérapies administrées à notre population d'étude comprend une anthracycline dans la majorité des cas (91,1%), en conformité avec les consensus de la littérature [193 ; 194].

L'utilisation du protocole CMF (dans 1,9% des cas), protocole de chimiothérapie actuellement abandonné.

8-La radiothérapie

Notre étude porte essentiellement son intérêt sur la radiothérapie hypofractionnée dans le cancer du sein et donc notre étude comparative se fera par rapport aux grands essais établis dans ce domaine (représenté dans le tableau ci-dessous).

Auteurs	Dose (Fraction/jour)	n	Suivi médian (mois)	Résultats
Baillet 1990 [17]	A : 45Gy/25f/33j + Boost (20-30Gy)	105 28%(M), 53%(C) 19%(CN sans Cx)	78	-Control local et SG à 5 ans (pas différence)
	B: 23Gy/4f/17j (5Gy a J1 et J3 6.5Gy a J15 et J17)	125 42%(M), 36%(C) 22%(CN sans Cx)	48	-Tolérance : (Edème brachial (6% :A-B) Fibrose (9% :A ;18% :B) Télangiectasie (9%;A;14%:B)
Ash	40Gy/15f/21j (2.67Gy/f)	334	97	SRLR à 7ans SG à 7ans

1995 [13]	+ Boost (15Gy/5f)	(C)		71.9%	77.4%
				-Tolérance : Œdème du sein (10%) Œdème brachial (28%) Pneumonie (7%) Ulcération (5%)	
Olivotto 1996 [223]	44Gy/16f/22j (2.75Gy/f) + Boost (5Gy/2f)	186 (C)	80.4	SRLR à 5ans 94%	SG à 7 ans 92%
				-Tolérance : Œdème du sein (2.6%) Fibrose (18.4%) Télangiectasie (13.7%)	
Yamada 1999 [334]	A : 50Gy/25f (2Gy/f)	118 (C)	102	SRLR à 5ans 92.6%	SG à 7 ans 84%
	B: 40Gy/16f/21j (2.5Gy/f)	118 (C)	65	92.6%	84%
Whelan 2002 [328]	A : 50Gy/25f/35j (2Gy/f)	612 (C)	69	SRLR à 5ans 96.8%	SG à 7 ans 91.7%
	B: 42.5Gy/16f/22j (2.65Gy/f)	622 (C)		97.2% ns	93.3% ;
Yarnold 2008	A : 50Gy/25f/35j (2Gy/f)	1105 (C) 7.7%(M), 92.3%(C)	72	SRLR à 5ans 96.7%	SG à 7 ans 89%
Notre Etude 2015	A : 36Gy/12f/16j (3Gy/f)	213	80	SRLR à 5ans 95.9%	SG à 7 ans 87.4%
	B : 34Gy/10f/12j (3,4Gy/f)			94.5%	87%

Dans le tableau ci-dessus nous constatons, que les plus grandes séries d'étude sur la radiothérapie hypofractionnée ont été faites par Whelan (1234 patientes représentées par les essais START A et B) ainsi que Yarnold dont l'étude a porté sur 1100 patientes ce qui justifie notre choix pour l'étude comparative décrite dans le chapitre : calcul des équivalences de doses.

Notre échantillon d'étude (213 patientes) se situe en 5ème position, puisque Ash dans sa série porte une étude sur 334 patientes et Baillet 230 patientes.

Concernant nos schémas d'irradiation : 36 Gy / 3Gy par séance en 16 jours et 34 Gy / 3,4Gy par séance en 12 jours ils n'ont pas été étudiés par ces auteurs donc cela nous offre une approche vers de nouveaux protocoles dont les résultats s'avèrent intéressants et peuvent être aisément comparés aux autres essais.

Le suivi médian des patientes était de 102 mois pour l'essai de Yamada et de 97 mois pour Ash puis Olivotto qui lui a un suivi allant à 80,4 mois ; dans notre série notre suivi était de 84 mois ce qui met notre étude dans une position intéressante par rapports aux essais décrits dans le tableau.

Concernant la tolérance, Olivotto décrit 2,6 % de survenue d'œdème du sein, 18,4 % de fibrose et de 13,7 % de télangiectasies.

Ash dans sa série décrit 10 % de survenue d'œdème du sein ,28 % de survenue d'œdème brachial ,7 % de pneumonie et 5 % d'ulcérations.

Le Pr Baillet lui décrit dans sa série la survenue de 6 % d'œdème brachial, 9 % de fibrose et 9% de télangiectasies pour ses deux séries A et B.

On constate que Olivotto est celui qui décrit le plus de toxicité(18,4 % de fibrose) pour un schéma d'irradiation de 44 Gy en 16 fractions et 22 jours : 2,75 Gy par séance puis Ash (10 % d'œdème du sein) pour un protocole de 40 Gy en 15 fractions et 21 jours : 2,67 Gy par fraction et Baillet (9% de

fibrose) pour deux schémas d'irradiations ; le premier classique (45Gy en 25 fractions : 2 Gy par séance) et 23 Gy en 4 fractions et 17 jours mais non quotidiennes puisque délivrées à raison de 5 Gy J1-J3 et 6,5 Gy J15 –J17.

Olivotto et Ash ont délivrer des doses quotidiennes très proches 2,75 et 2,67 et ils ont eu des degrés de toxicité proches ; par contre pour des doses quotidiennes plus élevées délivrées par Baillet :5 et 6,5 Gy mais étalées dans le temps il a obtenu une toxicité moindre ; ceci nous amène a penser que la dose quotidienne délivrée par jour a elle seule ne peut pas être un critère de survenue d'effets tardifs mais l'étalement lui aussi doit être considéré comme un intervenant dans la toxicité tardive.

Ce qui maintient cette hypothèse c'est une étude faite par Djemaa sur 1200 patientes traitées par radiothérapie hypofractionnée à raison de 3 Gy par séance(en 3 séances) un jour sur deux et ce en 13 fractions soit une dose équivalente de 44,6 Gy une toxicité tardive a été observée dans seulement 14,5 % des cas après un suivi de 5 ans [222].

Dans notre étude aucune des patientes n'a présenté de signes de toxicité ; cet évènement doit faire discuter notre protocole (jusqu'ici non étudié par d'autres auteurs) mais aussi le type de rayonnement utilisé était du cobalt 60 alors que les autres auteurs ont utilisé des rayons x.

La survie globale :

Dans notre étude nous retrouvons une survie globale à 5 ans de 95,9% et ceci est de loin un chiffre très intéressant si l'on compare avec l'essai de Whelan 93,3 % mais à 5 ans seulement pour une radiothérapie

Hypofractionnée (2,65Gy /fraction), Yarnold lui décrit une survie globale à 89 % pour un fractionnement classique (2Gy /fraction), donc la survie dans notre étude s'avère plus intéressante par rapport au fractionnement classique et hypofractionné.

Le pourcentage de survie dans notre étude présente une différence significative avec les autres essais : Yamada (84% de survie à 5 ans) ; Olivotto (92% de survie à 5 ans) et Ash (77% de survie à 7 ans).

La survie sans récurrence locorégionale

Dans notre étude la survie sans récurrence locorégionale est de 96,1 % très proche voire identique de celle de Yarnold (96,7%) et Whelan (96,8%).

Encore une fois Yamada ; Olivotto et Ash restent loin derrière avec des chiffres respectifs de : 92,6%,94% ; 71,9%.

La survie par rapport au schéma d'irradiation

Dans notre échantillon d'étude 141 patientes ont été traitées par le schéma de 36 Gy a raison de 3Gy par fraction et 72 patientes ont reçu 34Gy a raison de 3,4 Gy par fraction.

La survie globale du 1^{er} schéma d'irradiation est de 96,45% contre 97,22% pour le 2^{ème} schéma d'irradiation.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux schémas d'irradiation.

La survenue d'effets tardifs

Dans notre échantillon d'étude soit 213 patientes traitées par radiothérapie hypofractionnée, aucune d'entre elle n'a présenté d'effets secondaires tardifs à la radiothérapie alors que tous les auteurs décrivent la survenue d'effets tardifs ; ceci est probablement dû à la dose réelle reçue par nos patientes (autour des 42 Gy) et ceci sera explicité dans le chapitre suivant.

Les équivalences de doses

Afin de pouvoir rendre pratique le schéma hypofractionné il s'est avéré utile voire indispensable d'en calculer l'équivalence de dose et ce par des méthodes fréquemment utilisées par les radiobiologistes.

Dans le tableau qui suit nous allons comparer nos résultats à ceux des différents auteurs (cf. chapitre calcul des équivalences de doses).

	Whelan $\alpha/\beta=3,21$	START.A $\alpha/\beta=3,91$	START.B $\alpha/\beta=2,49$	Notre étude 36Gy $\alpha/\beta=3,89$	Notre étude 34GY $\alpha/\beta=3,89$
EQD2	47,80	45,59/50,04	45,96	42,11	42,08
BED	77,58	68,92/75,64	82,89	63,71	69,35
NSD	1555	1543/1646	1511	1462	1489

Notre constat est évident la dose reçue par nos patientes est de 42 Gy en moyenne, celle-ci s'éloigne quelque peu des doses des différents schémas.

Si l'on considère le schéma hypofractionné de l'essai START A le plus proche de notre étude puisque la valeur de l' $\alpha/\beta=3,91$ (dans notre étude la valeur de l' α/β étant de 3,89) le résultat de l'équivalence de dose reste tout de même loin de nos résultats.

La NSD est elle aussi inférieure par rapports aux chiffres de nos confrères.

Ces différences évidentes de nos résultats comparativement aux auteurs des essais de radiothérapie hypofractionnée dans le cancer du sein pourraient en l'occurrence expliquer l'absence d'effets tardifs chez nos patientes (tableau ci-dessous).

Ceci peut s'expliquer par le fait que toutes les doses données par nos confrères ont été prescrites a l'isodose 95% alors que notre prescription était a

l'isodose 100% , proches de la leurs et jugées suffisantes puisque prophylactiques.

Récidive locale	N:8 (3,8%)
Plexite post radique	0
Fibrose poste radique	0
télangiectasies	0
Autres (macrocalcifications,pulm,cardiaque..)	0

Rapport-Gratuit.com

CONCLUSIONS

14 CONCLUSION

Notre étude analytique a permis de mettre en exergue différents aspects de la radiothérapie et sa place inéluctable dans la prise en charge du cancer du sein.

Il est certain au jour d'aujourd'hui que le cancer du sein est au premier rang des cancers féminins en Algérie et dans le monde, sa fréquence ne cessant d'augmenter a suscité l'intérêt et la préoccupation de tous les médecins intervenants (chirurgiens, oncologues et radiothérapeutes).

La radiothérapie hypofractionnée à son tour commence d'une façon indiscutable à se standardiser dans le traitement ; et ce qui a renforcé son élancement ce sont les résultats des différents auteurs qui depuis des années ont prouvé par de grandes séries de patientes traitées par radiothérapie hypofractionnée que la différence était minime voire identique aux résultats obtenus par une radiothérapie classique.

Ces schémas d'irradiations, bien que différents, dans leur fractionnement et leur étalement, ont des équivalences de doses très proches et ouvrent le choix aux praticiens d'appliquer le protocole qui leur convient.

Dans notre étude nous avons mis en évidence que le protocole de 36Gy en 12 fractions, 3Gy par fraction a des résultats très proches voire similaires à celui de 34 Gy en 10 fractions ; 3,4 Gy par fraction et ce sur le plan de la survie globale, survie sans récurrence mais encore sur le plan radiobiologique (équivalence de dose, BED, NSD).

Le point essentiel à retenir dans cette étude est que nous avons été surpris par les résultats des équivalences de doses calculées dans notre échantillon ; qui sont loin des doses recommandées dans les standards à savoir 45Gy à 50 Gy pour une radio prophylaxie mammaire ; cependant cet écart involontaire ; a été justifié par les résultats des courbes de survie

revenus nettement meilleures que ceux des essais comparatifs et ce à long terme (7 ans).

Les perspectives offertes par ce travail sont de choisir un protocole d'irradiation hypofractionnée, de l'appliquer et par la suite élargir l'échantillon d'étude et étaler la surveillance sur plusieurs années (au moins 10 ans) afin de rechercher les séquelles tardives de cette radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] - Drake, Richard L. Vogl, A. Wayne. Mitchell, Adam W. M. Gray's Anatomie Pour Les Etudiants. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010. 1103 p. ISBN 978-2-8101-0151.0
- [2] - Netter, Franck. Atlas D'anatomie Humaine. 4e édition. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2007. 548 p. ISBN 978-2-294-08042-5.
- [3] - Clemente, C. Anatomy: A Regional Atlas of the Human Body, 5th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006.
- [4] - Moore, K.L., A.F. Dalley & A.M.R. Agur. Clinically Oriented Anatomy, 6th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2010.
- [5] - Agur, A.M.R. & A.F. Dalley. Grant's Atlas of Anatomy, 12th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2009.
- [6] - Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Monville F, Fekairi S, Jacquemier J et Coll. How to best classify breast cancer: conventional and novel classifications. Int joncol 2005, 27 : 1307-1313.
- [7] - Korkola JE, Devries S, Fridlyand J, Hwang ES, Estep AL, et Coll. Differentiation of Lobular Versus Ductal Breast Carcinomas by expression microarray analysis. Cancer Res 2003, 63 : 7167-7175.
- [8] - Yolande Maissonette, Jean-Loup Sautière, Cancer du Sein 2009, Ed.Judith1,Klimt.
- [9] - Elston CW, Ellis IO. Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. I. The Value of Histological Grade in Breast Cancer: Experience From A Large Study With Long-Term Follow-Up. Histopathology1991;19(5):403-10.
- [10] - Bilous M, Dowsett M, Hanna W et Al. Current Perspectives on HER2 Testing: A Review of National Testing Guidelines. Mod. Pathol.2003;16:173-182.
- [11] - Denoux Y, Arnould L, Fiche M et al. HER2 Gene Amplification Assay: Is CISH An Alternative to FISH? Ann Pathol. 2003; 23: 617-622.
- [12] - Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et Al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations For Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. J Clin Oncol. 2007;25:118-145.

- [13] - Zafrani B. [Is Histologic "Grading" of Breast Cancer Still Useful? (editorial) (see comments)] *Le Grade Histologique ("Grading") du Cancer du Sein est-il Encore Utile ?* *Ann Pathol* 1991;11(1):1-3.
- [14] - C.Mathelin-B Gairad et col. *Examen Clinique de Cancer du Sein.* *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale ;865.C10.1997.11P.*
- [15] - Levy L, Michelin J, Teman G, Martin B, Dana A, Lacan A et Meyer D. *Techniques D'exploration Radiologique du Sein (mammographie, échographie, imagerie par résonance magnétique).* *Encycl Méd Chir Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie, 34-800- A-10, 2001, 20 p.*
- [16] - Feig, S. A., D'Orsi, C. J., Hendrick, R. E., Jackson, V. P., Kopans, D. B., Monsees, B., Sickles, E. A., Stelling, C. B., Zininger, M., and Wilcox-Buchalla, P. (1998). *American College of Radiology Guidelines for Breast Cancer Screening.* *American Journal of Roentgenology, 171(1):29–33.*
- [17] - Lanyi, M. (1985). *Morphologic analysis of microcalcifications. Early Breast Cancer,* ed J. Zander and J. Baltzer, Springer-Verlag, Berlin.
- [18] - D'Orsi, C. J., Bassett, L. W., Berg, W. A., Feig, S. A., Jackson, V. P., Kopans, D. B., Linver, M. N., Mendelson, E. B., Moss, L. J., and Sickles., E. A. (2003). *American College of Radiology (breast imaging reporting and data system). Troisième édition française réalisée par SFR (Société Française de Radiologie).*
- [19] - Zajdela A, Ghossein NA, Pilleron JP, et al. *The Value of Aspiration Cytology in the Diagnosis of Breast Cancer: experience at the Fondation Curie.* *Cancer* 1975; 35:499-506.
- [20] - de Maublanc MA. [Recent data provided by fine needle aspiration of the breast] *Les Données Récentes de la Cytoponction Mammaire.* *Ann Pathol* 1991; 11(5-6):299-308.
- [21] - Cornillot M. *Le triplet diagnostique du cancer du sein. Confrontation cyto-radio-clinique.* In : *Evaluation des Moyens de Diagnostic du Cancer du Sein.* Versailles: J.M.T.; 1981. P. 129-41.
- [22] - Briffod M, Gentile A, Hebert H. *Cytopuncture in the Follow-Up of Breast Carcinoma.* *Acta Cytol* 1982; 26(2):195-200.

- [23] - Dahlstrom JE, Sutton S, Jain S. Histological Precision of Stereotactic Core Biopsy in Diagnosis of Malignant and Premalignant Breast Lesions. *Histopathology* 1996; 28(6):537-41.
- [24] - Bertin F, Contesso G, Lasser P, Mouriesse H, Rouesse J, Sarrazin D. Drill biopsie et tru-cut préthérapeutiques. In :*Evaluation des Moyens de Diagnostic du Cancer du Sein*. Versailles: J.M.T.; 1981. P. 153-60.
- [25] - Demaublanc MA, Denys I, Vilcoq JR, Veith F, Asselain B, Calle R. [Value of Drill-Biopsy in Breast Cancer]Valeur du forage-biopsie dans le cancer mammaire. *Bull Cancer Paris* 1987; 74(1):23-30.
- [26] - Mauriac L, Wafflart J, Durand M, Parsi B, de M, I, Trojani M et al. [Contribution of Drill-Biopsies to Pre-Treatment Investigation of Breast Adenocarcinomas (author's transl)]. *Bull Cancer* 1981; 68(5):417-21.
- [27] - Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Abramson AF, Deutch BM, Hann LE. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: How Many Core Biopsy Specimens are Needed? *Radiology* 1994; 192(3):793-5.
- [28] - Rich PM, Michell MJ, Humphreys S, Howes GP, Nunnerley HB. Stereotactic 14G core biopsy of non-palpable breast cancer: What is the Relationship Between the Number of Core Samples Taken and the Sensitivity for Detection of Malignancy? *Clin Radiol* 1999; 54(6):384-9.
- [29] - Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Immediate Management of Mammographically Detected Breast Lesions. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(8):850-1.
- [30] - Deroquancourt A, Zafrani B, Bourstyn E, Espie M, Brocheriou C. [Macroscopic study of specimens resected from breasts] Etude Macroscopique des Pièces D'exérèse Mammaire. *Arch Anat Cytol Pathol* 1994; 42(5):206-10.
- [31] - Fechner RE. Frozen Section Examination of Breast Biopsies. Practice parameter. *Am J Clin Pathol* 1995; 103(1):6-7.
- [32] - Royal College of Pathologists Working Group. Pathology Reporting in Breast Cancer Screening. *J Clin Pathol* 1991; 44(9):710-25.

- [33] - Schnitt SJ, Connolly JL. Processing and Evaluation of Breast Excision Specimens. A Clinically Oriented Approach. *Am J Clin Pathol* 1992; 98(1):125-37.
- [34] - Contesso G. Cancers Impalpables du Sein : le point de vue du pathologiste. *Arch Anat Cytol Path* 1995; 43:117-8.
- [35] - Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB et al. The Relationship Between Microscopic Margins of Resection and the Risk of Local Recurrence in Patients with Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Surgery and Radiation Therapy [see comments]. *Cancer* 1994; 74(6):1746-51.
- [36] - Vacher-Lavenu MC, Balaton A, Bellocq JP, Contesso G, de Maublanc MA, de Mascarel I et al. Contrôle de Qualité en Anatomocytopathologie. Cancer du sein. Rapport au Haut Comité de la Santé Publique. *Arch Anat Cytol Path* 1995;43(1-2):101-16.
- [37] - [European Recommendations for Quality Assurance in the Setting of Mammographic Screening for Breast Cancer. Report of pathologists of the working group "Breast Cancer Screening" of the European Union]. *Recommandations européennes pour l'assurance de qualité dans le cadre du dépistage mammographique du cancer du sein. Rapport des anatomopathologistes du groupe de travail "dépistage du cancer du sein" de l'union Européenne.* *Ann Pathol* 1996; 16(5):315-33.
- [38] - Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (ADASP). Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1995; 104(6):614-9.
- [39] - Galasko CS. Skeletal metastases. London: Butterworths; 1986.
- [40] - Bruneton JN, Drouillard J, Mathieu D. Les métastases hépatiques. Aspects échographiques, tomodensitométriques et en IRM. *Feuillets Radiol* 1988; 28:39-47.
- [41] - Clark CP3, Foreman ML, Peters GN, Cheek JH, Sparkman RS. Efficacy of peroperative liver function tests and ultrasound in detecting hepatic metastasis in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167(6):510-4.
- [42] - Moskovic E, Parsons C, Baum M. Chest radiography in the management of breast cancer. *Br J Radiol* 1992; 65(769):30-2.

- [43] - Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer* 1993; 72(10):2979-85.
- [44] - Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1991; 179(3):765-70.
- [45] - Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, Zinner MJ, Dahlbom M, Choi Y et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 1992; 216(1):27-34.
- [46] - Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, Singletary SE, Hortobagyi GN et al. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer* 1993; 71(12):3920-5.
- [47] - Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M et al. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy- D-glucose. *Ann Surg* 1998; 228(2):220-7.
- [48] - Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Brj Cancer* 1948; 2:7-13.
- [49] - Madden JL, Kandalaft S, Bourque R. Modified radical mastectomy. *Ann Surg* 1972; 175:624-7.
- [50] - Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer : long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22(9):1085-9-
- [51] - Mariani L, Salvadori B, Marubini E, Conti AR, Rovini D, Cusumano F et al. Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer [see comments]. *European Journal of Cancer* 1998; 34(8):1156-62.
- [52] - Harrington KJ, Harrison M, Bayle P, Evans K, Dunn PA, Lambert HE et al. Surgical clips in planning the electron boost in breast

cancer: a qualitative and quantitative evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34(3):579-84.

- [53] - [KROLL1991] Kroll SS, Ames F, Singletary SE, Schusterman MA. The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. Surg Gynecol Obstet 1991; 172(1):17-20.
- [54] - [SIMMONS1999] Simmons RM, Fish SK, Gayle L, La Trenta GS, Swistel A, Christos P et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. Ann Surg Oncol 1999; 6(7):676-81.
- [55] - [SLAVIN1998] Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. Plast Reconstr Surg 1998; 102(1):49-62.
- [56] - [PETIT1991B] Petit JY, Garbay JR. Chirurgie curative. In : Petit JY, ed. Cancer du sein. Chirurgie diagnostique curative et reconstructrice. Paris: Medsi/mcgraw-Hill; 1991. P. 71-104.
- [57] - [PETIT1991] Petit JY. Cancer du sein. Chirurgie diagnostique curative et reconstructrice. Paris: Medsi/mcgraw-Hill; 1991.
- [58] - [KRIZEK1991] Krizek TJ. Breast reconstruction after mastectomy. In : Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, eds. Breast diseases. 2 ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1991. P. 487-502.
- [59] - [ABBES1994] Abbes M, Boursault C, Kassouma J, Bourgeon Y. [Subcutaneous mastectomies. Apropos of 272 cases]Mammectomies sous-cutanées. A propos de 272 cas. Chirurgie 1994; 120(1):34-8.
- [60] - [GARBER1996] Garber JE, Smith BL. Management of the high-risk and the concerned patient. In : Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. P. 323-34.
- [61] - [VERONESI1985] Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galuzzo D et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. Ann Surg 1985; 202(6):702-7.



- [62] - [RECHT1995] Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer* 1995; 76(9):1491-512.
- [63] - [FISHER1981] Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited Axillary dissection as a determinant of histological nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152:765-72.
- [64] - [MATHIESEN1990] Mathiesen O, Carl J, Bonderup O, Panduro J. Axillary sampling and the risk of erroneous staging of breast cancer. An analysis of 960 consecutive patients. *Acta Oncol* 1990; 29(6):721-5.
- [65] - [WILKING1992] Wilking N, Rutqvist LE, Carstensen J, Mattsson A, Skoog L. Prognostic significance of axillary nodal status in primary breast cancer in relation to the number of resected nodes. Stockholm Breast Cancer Study Group. *Acta Oncol* 1992; 31(1):29-35.
- [66] - [KIRIKUTA1994] Kirikuta IC, Warszawski N, Tausch J, Galimberti V, Zurrada S. Incomplete axillary dissection in early breast cancer and the risk of erroneous staging. *Oncology Reports* 1994; 1:661-6.
- [67] - [GRAVERSEN1988] Graversen HP, Blichert Toft M, Andersen JA, Zedeler K. Breast cancer: risk of axillary recurrence in nodenegative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14(5):407-12.
- [68] - [GRABAU1998] Grabau DA, Jensen MB, Blichert-Toft M, Andersen JA, Dyreborg U, Carstensen B et al. The importance of surgery and accurate axillary staging for survival in breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 1998; 24(6):499-507.
- [69] - [FODOR1999] Fodor J, Toth J, Major T, Polgar C, Nemeth G. Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(2):281-7.
- [70] - [GRECO2000] Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P, Giovanazzi R, Maucione et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis [see comments]. *Ann Surg* 2000; 232(1):1-7.

- [71] - Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-946.
- [72] - [COX1998] Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer [see comments]. *Annals of Surgery* 1998; 227(5):645-51.
- [73] - [NOS1999] Nos C, Bourgeois D, Freneaux P, Zafrani B, Salmon RJ, Clough KB. [Identification of sentinel lymph node in breast Cancer: experience from the Institut Curie]. *Bull Cancer* 1999; 86(6):580-4
- [74] - [GUENTHER1997] Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer Journal From Scientific American* 1997; 3(6):336-40.
- [75] - Batel-Copel LM, Kornblith AB, Batel PC, Holland JC. Do oncologists have an increasing interest in the quality of life of their patients? A literature review of the last 15 years. *Eur J Cancer* 1997; 33(1):29-32.
- [76] - Hurny C, Bernhard J, Coates A, Peterson HF, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD et al. Responsiveness of a singleitem indicator versus a multi-item scale: assessment of emotional well-being in an international adjuvant breast cancer trial. *Med Care*1996; 34(3):234-48.
- [77] - Taylor SG, Gelber RD. Experience of the ECOG with doxorubicin as a simple agent in patients with previously untreated breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1594-6.
- [78] - Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, Pfeiffer P, Pedersen D, Sandberg E et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14(4):1146-55.
- [79] - French Epirubicin Study Group. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either doxorubicin or epirubicin. *J Clin Oncol* 1988; 6(4):679-88.

- [80] - Honig SF. Treatment of metastatic disease. Hormonal therapy and chemotherapy. In : Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996.
- [81] - Rubens RD, Knight R, Hayward JL. Chemotherapy of advanced breast cancer: a controlled randomized trial of cyclophosphamide versus a four drug combination. *Br J Cancer* 1975; 32:730-5.
- [82] - Sanchiz F, Milla A. High-dose ifosfamide and mesna in advanced breast cancer. A phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26 Suppl:S91-2.
- [83] - Pasterz RB, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Blumenschein GR. Mitomycin in metastatic breast cancer refractory to hormonal and combination chemotherapy. *Cancer* 1985; 56(10):2381-4.
- [84] - Cantrell JE, Jr., Phillips TM, Schein PS. Carcinoma-associated hemolytic-uremic syndrome: a complication of mitomycin C chemotherapy. *J Clin Oncol* 1985; 3(5):723-34.
- [85] - Vogler WR, Furtado VP, Huguley CM. Methotrexate for advanced cancer of the breast. *Cancer* 1968; 21(1):26-30.
- [86] - Bonnetterre J, Hecquet B, Pion JM, et al. Standard FEC versus FEC with fluorouracil as a continuous infusion in metastatic breast cancer. Preliminary results (Meeting Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11:92.
- [87] - Chang AY, Most C, Pandya KJ. Continuous intravenous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of refractory breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989; 12(5):453-5.
- [88] - Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; 34(8):1274-81.
- [89] - Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, Iorosso PM, Kuter I, Vogel C et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(2):485-93.
- [90] - Smith IE, Talbot DC. Cisplatin and its analogues in the treatment of advanced breast cancer: a review [published erratum appears

in Br J Cancer 1992 Aug;66(2):419] [see comments]. Br J Cancer 1992; 65(6):787-93.

- [91] - Eisen T, Smith IE, Johnston S, Ellis PA, Prendiville J, Seymour MT et al. Randomized phase II trial of infusional fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide versus infusional fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in patients with advanced breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16(4):1350-7.
- [92] - Gelmon KA, O'Reilly SE, Tolcher AW, Campbell C, Bryce C, Ragaz J et al. Phase I/II trial of biweekly paclitaxel and cisplatin in the treatment of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14(4):1185-91.
- [93] - Wasserheit C, Frazein A, Oratz R, Sorich J, Downey A, Hochster H et al. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in women with advanced breast cancer: an active regimen with limiting neurotoxicity [Erratum in: J Clin Oncol 1996 Dec;14(12):3175]. J Clin Oncol 1996; 14(7):1993-9.
- [94] - Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D, Harris L, Fehrenbacher L, Slamon D et al. First-Line, Non-Hormonal, Treatment of Women with HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer with Herceptin (Trastuzumab, Humanized Anti-HER2 Antibody). ASCO 2000 (Abstr. 275); 2000.
- [95] - Burstein HJ, Kuter IRPG, Campos SM, Parker LM, Matulonis UA, Harris L et al. Herceptin and Vinorelbine for HER2-positive metastatic breast cancer: A phase II study. ASCO 2000 (abstr. 392); 2000.
- [96] - Baselga J. Current and planned clinical trials with trastuzumab (Herceptin) [In Process Citation]. Semin Oncol 2000; 27(5 Suppl 9):27-32.
- [97] - Diel IJ, Solomayer EF, Bastert G. Bisphosphonates and the prevention of metastasis: first evidences from preclinical and clinical studies. Cancer 2000; 88(12 Suppl):3080-8.
- [98] - Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG et al. Two months of doxorubicin/cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol 1990; 8(9):1483-96.

- [99] - Bonnetterre J. A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1991; 9(2):305-12.
- [100] - Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995; 273(7):542-7.
- [101] - National Institute of Health (NIH). Adjuvant therapy for breast cancer. Conference de consensus. Bethesda, 1-3 Novembre [Online]. 2000. Available: URL: <http://odp.od.nih.gov/consensus>.
- [102] - Mauriac L, Asselain B, Blanc-Vincent MP, Cutuli B, Dilhuydy JM, Fourquet A et al. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, ed. *Cancers du sein non métastatiques*. Paris: Arnette Blackwell; 1996. Standards, Options et Recommandations, vol 3.
- [103] - Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, Amoroso D, Balestrero M, De Matteis A et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994; 5(4):337-42.
- [104] - Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16(3):994-9.
- [105] - Katzenellenbogen BS, Miller MA, Mullick A, Sheen YY. Antiestrogen action in breast cancer cells: modulation of proliferation and protein synthesis, and interaction with estrogen receptors and additional antiestrogen binding sites. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5(3):231-43.
- [106] - Jordan VC. Molecular mechanisms of antiestrogen action in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 31(1):41-52.
- [107] - Colletta AA, Benson JR, Baum M. Alternative mechanisms of action of anti-oestrogens. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 31(1):5-9.

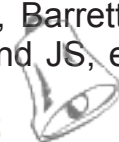
- [108] - Rochefort H. Antihormones stéroïdes et cancers du sein. In : BELLON, ed. Cancer du sein : 20 ans de progrès. Ibiologie du cancer du sein : progrès récents. Meudon: Publications Médicales Internationales; 1994. P. 171-5, vol1.
- [109] - Katzenellenbogen BS, Montano MM, Ekena K, Herman ME, mcinerney EM. Antiestrogens: mechanisms of action and resistance in breast cancer. William L. Mcguire Memorial Lecture. Breast Cancer Res Treat 1997;44(1):23-38.
- [110] - Levenson AS, Jordan VC. Selective oestrogen receptor modulation: molecular pharmacology for the millennium.Eur J Cancer 1999; 35(12):1628-39.
- [111] - Cohen I, Rosen DJ, Altaras M, Beyth Y, Shapira J, Yigael D. Tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients may be associated with ovarian overstimulation, cystic formations and fibroid overgrowth. Br J Cancer 1994; 69(3):620-1.
- [112] - Powles TJ, Jones AL, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, Treleavan J et al. The Royal Marsden Hospital pilot tamoxifen chemoprevention trial. Breast Cancer Res Treat 1994; 31(1):73-82.
- [113] - Shushan A, Peretz T, Uziely B, Lewin A, Mor-Yosef S. Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer [Comment in: Am J Obstet Gynecol. 1996 Sep;175(3 Pt 1):752-3]. Am J Obstet Gynecol 1996; 174(1 Pt 1):141-4.
- [114] - Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet 1998; 352(9122):98-101.
- [115] - Pannuti F, Martoni A, Piana E, Guaraldi M. Progestins in breast cancer. Hormonotherapy: results and perspectives. Adv Clin Oncol 1988; 3:207-22.
- [116] - Etienne MC, Milano G, Frenay M, Renee N, Francois E, Thyss A et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer patients [published erratum appears in J Clin Oncol 1992 Dec;10(12):1988]. J Clin Oncol 1992; 10(7):1176-82.

- [117] - Focan C, Beauduin M, Salamon E, De Wasch G, Driesschaert P, Lobelle JP et al. Influence of age, node involvement and CMF chemotherapy on the outcome of early breast cancer treated with high dose medroxyprogesterone acetate (HD-MPA) as adjuvant hormone therapy: 5 years results of a randomized trial. In : Salmon SE, ed. Adjuvant therapy of cancer VI. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. P. 319-29.
- [118] - Hupperets PS, Wils J, Volovics L, Schouten L, Fickers M, Bron H et al. Adjuvant chemohormonal therapy with cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil (CAF) with or without medroxyprogesterone acetate for node-positive breast cancer patients. *Ann Oncol* 1993; 4(4):295-301.
- [119] - Hupperets P, Wils J, Volovics L, Schouten L, Fickers M, Bron H et al. Adjuvant chemo-hormonal therapy with cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil (CAF) with or without medroxyprogesterone acetate for node-positive cancer patients. Update at 7-year follow-up. *Ann Oncol* 1995; 6:90-1.
- [120] - Byrne MJ, Gebiski V, Forbes J, Tattersall MH, Simes RJ, Coates AS et al. Medroxyprogesterone acetate addition or substitution for tamoxifen in advanced tamoxifen-resistant breast cancer: a phase III randomized trial. Australian-New Zealand Breast Cancer Trials Group. *J Clin Oncol* 1997; 15(9):3141-8.
- [121] - Bonneterre J, Coppens H, Mauriac L, Metz M, Rouesse J, Armand JP et al. Aminoglutethimide in advanced breast cancer: clinical results of a French multicenter randomized trial comparing 500 mg and 1 g/day. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21(10):1153-8.
- [122] - Ingle JN, Johnson PA, Suman VJ, Gerstner JB, Mailliard JA, Camoriano et al. A randomized phase II trial of two dosage levels of letrozole as third-line hormonal therapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80(2):218-24.
- [123] - Marty M, Gershanovich M, Campos B, Romieu G, Lurie H, Bonaventura T et al. Letrozole, a new potent, selective aromatase inhibitor (AI) superior to aminoglutethimide (AG) in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC) previously treated with anti-estrogens (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:A544.

- [124] - Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). *Ann Oncol* 1998; 9(6):639-45.
- [125] - Bajetta E, Zilembo N, Barni S, Noberasco C, Martinetti A, Ferrari L et al. A multicentre, randomized, pharmacokinetic, endocrine and clinical study to evaluate formestane in breast cancer patients at first relapse: endocrine and clinical results. The Italian Trials in Medical Oncology (I.T.M.O.) group. *Ann Oncol* 1997; 8(7):649-54.
- [126] - Bajetta E, Zilembo N, Noberasco C, Martinetti A, Mariani L, Ferrari et al. The minimal effective exemestane dose for endocrine activity in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33(4):587-91.
- [127] - Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(22):3758-67.
- [128] - Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18(22):3748-57.
- [129] - Mouridsen H, Gershanovich M, Monnier A, Boni C, Chaudri H, Staffler B et al. Letrozole is superior to tamoxifen as first-line hormonal treatment of post-menopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2000; 11(Supp 4):155-155.
- [130] - Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, Tan-Chiu E, Krop IE, Michaelson RA, Girish S, Amler L, Zheng M, Chu YW, Klencke B, O'Shaughnessy JA. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):398-405.

- [131] - O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, Koo IC, Sherman BM, Bradley C. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(3):205-14.
- [132] - Fourquet A, Rosenwald JC, Campana F, Gaboriaud G, Dendale R, Vilcoq JR. Radiothérapie du cancer du sein. Problèmes techniques et nouvelles approches. [Radiotherapy of cancer of the breast. Technical problems and new approaches]. *Cancer Radiother* 2000; 4 Suppl 1:180s-6s.
- [133] - Fletcher GH. Textbook of Radiotherapy. 3 ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1980.
- [134] - Bartelink H, Garavaglia G, Johansson KA, Mijnheer BJ, Van den Bogaert W, van Tienhoven G et al. Quality assurance in conservative treatment of early breast cancer. Report on a consensus meeting of the EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups and the EUSOMA (European Society of Mastology). *Radiother Oncol* 1991; 22(4):323-6.
- [135] - International Commission on Radiation Units and measurements (ICRU). Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU; 1993. ICRU publications, report 50.
- [136] - Baclesse F. Five-year results in 431 breast cancers treated solely by roentgen rays. *Ann Surg* 1965; 161:103-4.
- [137] - Vilcoq JR, Calle R, Schlienger P. Irradiation techniques for conservative treatment of localized breast cancer. In :Harris JR, Hellman S, Silen W, eds. Conservative management of breast cancer new surgical and radiotherapeutic techniques. London: Lippincott J.B. company; 1983. P. 213-24.
- [138] - Fourquet A, Campana F, Rosenwald JC, Vilcoq JR. Breast irradiation in the lateral decubitus position : technique of the Institut Curie. *Radiother Oncol* 1991; 22(4):261-5.
- [139] - Arriagada R, Mouriessse H, Sarrazin D, Clark RM, Deboer G. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control : the experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11(10):1751-7.

- [140] - Chassagne D, Raynal M, Pierquin B. Technique d'endocuriethérapie par iridium 192 avec tubes plastiques dans les tumeurs mammaires. J Radiol 1963; 44(5):269-71.
- [141] - Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol 1997; 15(3):963-8.
- [142] - Collette L, Fourquet A, Horiot JC, Jager JJ, Peterse JL, Pierart M. Impact of a boost dose of 16 Gy on local control in patients with early breast cancer: the EORTC "Boost versus non boost" trial. Radiother Oncol 2000; 56(Suppl 1):S46.
- [143] - Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ et al. The influence of the boost in breastconserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "boost versus no boost" trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45(3):677-85.
- [144] - Harrington KJ, Harrison M, Bayle P, Evans K, Dunn PA, Lambert HE et al. Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34(3):579-84.
- [145] - Whelan TJ, mackenzie RG, Levine M, Shelley W, Julian J, Grimard L et al. A randomized trial comparing two fractionation schedules for breast irradiation postlumpectomy in node-negative breast cancer. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2000; 19:2a (abstr 5).
- [146] - Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J Clin Oncol 2000; 18(6):1220-9.
- [147] - Yarnold J, Bloomeld D, levay J. Prospective randomized Trial testing 5.7Gy and 6.0Gy fractions of whole breast radiotherapy In women with early breastcancer (FAST) trial. Clin Oncol 2004; 16: S30.
- [148] - Yarnold J. Latest developments in local treatment: radiotherapy For early breast cancer. Ann Oncol 2005; 16 Suppl 2: ii170-ii173.
- [149] - Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, et al. The



UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:331–341.

- [150] - Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008;371:1098–1107.
- [151] - Baillet F, Housset M, Maylin C, Boisserie G, Bettahar R, Delanian S, et al. The use of a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: a randomized study of 230 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(5):1131-1133.
- [152] - D. J. Brenner, L. R. Hlatky, P. J. Hahnfeldt, Y. Huang, and R. K. Sachs (1998) The Linear-Quadratic Model and Most Other Common Radiobiological Models Result in Similar Predictions of Time-Dose Relationships. *Radiation Research*: July 1998, Vol. 150, No. 1, pp. 83-91.
- [153] - Robert J. Yaes, SC.D., M.D., Pushpa Patel, M.D., Yosh Maruyama, M.D. On using the linear-quadratic model in daily clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ;20(6) :1353-1362.
- [155] - Fowler JF: non standard fractionation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*: 10; 755-759; 1984.
- [156] - Fowler JF: 21 years of Biologically Effective Dose. *Br J Radiol* 2010, 83:554–568.
- [157] - Thames HD, Hendry JH. Fractionation in radiotherapy. London: Taylor And Francis; 1987.
- [158] - Cosset JM, Baillet F. Étalement–fractionnement classique, hyperfractionnement, hypofractionnement : essayons d’être pratiques ! *J Eur-Radiother* 1986;7:73–80.
- [159] - Cox JD. Large-dose fractionation (hypofractionation). *Cancer* 1985; 55:2105–11.
- [160] - Dr David AZRIA, Pr Jean-Bernard DUBOIS ; Notions radiobiologiques ; Principaux effets secondaires ; MIB –

- [161] - Cohen, L. and Ubaldi, S.E. Dose time relationships for post-irradiation cutaneous telangiectasia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2:241-246, 1977.
- [162] - Ellis, F. Nominal standard dose and the ret. *Br. J. Radiobiol.* 44:101-108, 1971.
- [163] - Thames HD. Early fractionation methods and the origins of the NSD Concept. *Acta Oncol* 1988;27:89–103.
- [164] - Fletcher GH. Hypofractionation: lessons from complications. *Radiother Oncol* 1991;20:10–5.
- [165] - Cosset JM, Henry-Amar M, Girinski T, Malaise E, Dupouy N, Dutreix J. Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease. The role of fraction size. *Acta Oncol* 1988;27:123–9.
- [166] - Cosset JM, Henry-Amar M, Burgers JM, Noordijk EM, Van der Werf-Messing B, Meerwaldt JH, et al. Late radiation injuries of the Gastrointestinal tract in the H2 and H5 EORTC Hodgkin's disease Trials: emphasis on the role of exploratory laparotomy and fractionation. *Radiother Oncol* 1988;13:61–8.
- [167] - Cox JD. Large-dose fractionation (hypofractionation). *Cancer* 1985; 55:2105–11.
- [168] - Dubray B, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Noordijk EM, Dixon DO, Cosset JM, et al. Radiation-induced lung damage after thoracic irradiation For Hodgkin's disease: the role of fractionation. *Radiother Oncol* 1995;36:211–7.
- [169] - Fletcher GH. Hypofractionation: lessons from complications. *Radiother Oncol* 1991;20:10–5.
- [170] - Gallez-Marchal D, Fayolle M, Henry-Amar M, Le Bourgeois JP, Rougier P, Cosset JM. Radiation injuries of the gastrointestinal tract in Hodgkin's disease: the role of exploratory laparotomy and fractionation. A study of 19 cases observed in a series of 134 patients treated At the Institut Gustave-Roussy from 1972 to 1982. *Radiother Oncol* 1984;2:93–9.
- [171] - Thames Jr. HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation:

implications For dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:219–26.

- [172] - Rojas Rodriguez ; le suivi de la radiothérapie ; sites.uclouvain.be/ecu-ucl/rojasrodriguez.pdf.
- [173] - B Dubray , S Delanian, JL Lefaix; Effets tardifs de la radiothérapie mammaire sur la peau et les tissus sous-cutanés ; bulletin du cancer-radiothérapie ;1997 ;1 :744-52.
- [174] - S.Delanian ; Aspects physiopathologiques de la fibrose radio-induite ; Bulletin du cancer-radiothérapie ;82,1995 ;88-93.
- [175] - Dali youcef.A.F; contribution à l'étude du facteur temps en radiothérapie et radiobiologie.thèse de doctorat en sciences médicales ; institut national d'enseignement supérieur en sciences médicales ; université d'Oran ; 1986.
- [176] - X. Sharon Qi , Julia White , X. Allen Li ; Is a/b for breast cancer really low?; *Radiotherapy and Oncology* 100 (2011) 282–288.
- [177] - Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 2000 – 2003.
- [178] - Trétarre B. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. *Sein Rapport INVS* 2004:99-105.
- [179] - Adesunkanmia ARK, Lawala OO, Adelusolab KA, Durosomic MA. The severity, outcome and challenges of breast cancer in Nigeria. *The Breast*, 2006 ;15 : 399–409.
- [180] - Beldjilali Y. Etude prospective comparant Gemcitabine-Doxorubicine versus Cyclophosphamide –Doxorubicine dans le traitement du cancer du sein en première ligne Métastatique. Thèse de DSM, année 2007.
- [181] - Boualga O. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer du sein dans la Wilaya d'Oran, thèse de DSM, année 2000.
- [182] - Ghomari S. Essai de phase II de l'association Doxorubicine-Cyclophosphamide-Taxotère dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein localement avancé stade iib,iiia et liib. Thèse de DSM, année 2007.

- [183] - Maalej M, Frikha H, Ben Salem S, Daoud J, Bouaouina J et col. Le cancer du sein en Tunisie : étude clinique et épidémiologique. Bulletin du Cancer, 1999; 86 (3):302-6.
- [184] - Mokhtari L, Ammour A et col. Les données du registre du cancer d'Oran. 14ème rapport, Décembre 2006 (2005).
- [185] - Rafaramino F, Rakotobe P, Pignon T. Prise en charge du cancer du sein à Madagascar. Cancer / Radiothérapie 2001;5:445-51.
- [186] - Bey P, Gaboriaud G, Peiffert D, Aletti P, Cosset JM. Standards, options et recommandations pour une bonne pratique en radiothérapie externe et en curiethérapie en cancérologie. Bull Cancer 1995;82:811-22.
- [187] - Bessaih N. Facteurs de risque du cancer du sein dans l'ouest algérien. Thèse de DSM, année 2001.
- [188] - Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997; 350:1047-59.
- [189] - Rafaramino F, Rakotobe P, Pignon T. Prise en charge du cancer du sein à Madagascar. Cancer / Radiothérapie 2001;5:445-51.
- [190] - Limam S, Ben Fatma L et col. Particularités du cancer du sein dans le centre tunisien. Carcinologie pratique Afrique 2006;7(1):31-38.
- [191] - Contesso G, Bertin F, Mathieu M, Terrier P. Anatomie pathologique des cancers mammaires. In : Encyclopédie Médicale et Chirurgicale. Gynécologie. Paris. France: Editions Techniques; 1991., vol 865 B 10.
- [192] - Abdelouaheb A, Bendib A et al. Chimiothérapie adjuvante de type TAC en postopératoire immédiat dans le cancer du sein (Abstract 98). Bulletin du Cancer 2006;6:582.
- [193] - Mauriac L, Luporsi E, Cutuli B, Garbay JR, Giard S, Spyrtos F, et al. Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer, eds. Cancers du sein infiltrants non Métastatiques. Paris : John Libbey Eurotext ; 2001. Standards Options & Recommandations, vol 12.

- [194] - National Institute of Health (NIH). Adjuvant therapy for breast cancer. Conference de consensus. Bethesda, 1-3 Novembre. 2000. [Http://odp.od.nih.gov/consensus](http://odp.od.nih.gov/consensus).
- [195] - Registre du cancer du sein (oran).
- [196] - D Lerouge, E Touboul, J.P Lefranc, C Genestie, L Moureau-Zabotto, J Blondon ; Cancer du sein localement évolué non inflammatoire traité par association de chimiothérapie et de radiothérapie à dose préopératoire : réactualisation des résultats d'une série de 120 patientes ; Cancer/Radiothérapie, Volume 8, Issue 3, Pages 155-167.
- [197] - A. Mourregot, C. Lemanski, M. Gutowski, P.-E. Colombo, M. Charissoux, J.-B. Dubois, D. Azria, B. Saint-Aubert, J. Domergue, H. Mathieu-Daude, P. Rouanet ; Traitement en un jour du cancer du sein : chirurgie ambulatoire et irradiation peropératoire. Techniques et résultats préliminaires du Centre Val-d'Aurelle – Montpellier ; journal de chirurgie viscerale ; Volume 151, Supplement 1, April 2014, Pages S3–S10.
- [198] - O. Gilliot, J.-L. Achard, H. Auvray, I. Toledano, N. Bourry, F. Kwiatkowski, P. Verrelle, M. Lapeyre ; Irradiation postopératoire des cancers du sein N0, pn- après chimiothérapie néoadjuvante. Radiothérapie du seul sein ou du sein et des aires ganglionnaires ? ;cancer/radiotherapie Vol 11 - N° 6-7 P. 383-384 - novembre 2007;
- [199] - http://www.univ.brest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Web_anat/Thorax/Paroi/Paroi_thoracique_coupes.htm.
- [200] - BERG JW.The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma; Cancer Volume 8, Issue 4, pages 776–778, 1955.
- [201] - S Delanian ,aspects physiopathologiques de la fibrose radio-induite,bulletin cancer/ radiothérapie,(1995)82,88-93.
- [202] - Aymen Lagha,Nesrine Chraiet, Soumaya Labidi, Sarra Krimi, Mouna Ayadi, Joseph Gligorov, Hamouda Boussen, Place des taxanes en adjuvant dans le traitement des cancers du sein sans envahissement ganglionnaire,Bulletin du Cancer,Volume 100, Issue 5, May 2013, Pages 465–471.
- [203] - Audrey Monneur, François Bertucci, Patrice Viens, Anthony Gonçalves ; Traitements systémiques des cancers du sein

inflammatoires : un état des lieux ; Bulletin du Cancer, Volume 101, Issue 12, December 2014, Pages 1080–1088.

- [204] - Mamounas E.P, Bryant J, Lembersky BC, et al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. ASCO 2003 (abs 12).
- [205] - Henderson CI, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:976-983.
- [206] - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687–717.
- [207] - J.-M. Riedinger ; Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ?; Médecine Nucléaire Vol. 34 - N° 1 - p. 44-51, 2009.
- [208] - Jean-Pierre Basuyau, Marie-Pierre Blanc-Vincent, Jean-Michel Bidart, Alain Daver, Laurent Deneux, Nicole Eche, Guillaume Gory-Delabaere, Marie-France Pichon, Jean-Marc Riedinger ; Bulletin du Cancer, Standards, Options et Recommandations (SOR) : marqueurs tumoraux sériques du cancer du sein Volume 87, numéro 10, Octobre 2000.
- [209] - Eric J.Hall, Time, Dose, and fractionation in radiotherapy , chapter 22 in radiobiology for the radio, Philadelphia, 2000, pp397-418.
- [210] - J.Fowler, the linear –quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy, Br.J Radiol, 62:679-694, 1989.
- [211] - JF Fowler, WA tome, JD Frenwick, MP Mehta, A challenge to traditional radiation oncology, int J radiat Oncol Biol Phys, 60:1241-1256, 2004.
- [212] - JA Stitt et al, High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: The Madiso Int J Rad Onc Biol Phys, 24:335-348, 1992.

- [213] - M Guerrero and XA Li, Extending the linear quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy, *Phys Med Biol*, 49:4825-4835, 2004.
- [214] - CS Park, L Papiez, R Timmerman, The unifying survival curve and single Fraction Equivalent Dose : Useful Tools in Understanding the potency of ablative radiation therapy , *Int J Rad Onc Biol Phys*, 69:s623-s624, 2007.
- [215] - M Astrahan, Some implications of linear quadratic radiation dose-response with regard to hypofractionation , *Medical Physics*, MS#08-175, accepted for publication July 18 2008.
- [216] - Emilio Segré, *Les Physiciens modernes et leurs découvertes. Des rayons X aux quarks* Broché – 11 avril 1984.
- [217] - Cancer du sein – Indications de la radiothérapie - Collection recommandations, Inca, novembre 2008.
- [218] - A. Ligey Bartolomeu, J. Gentil, H. El Adssi, D. Peiffert, G. Créhange, G. Truc, N. Blanchard, P. Maingon, K. Peignaux ; Intérêt de la radiothérapie externe après mastectomie pour tumeur du sein multifocale classée pT1-pT2 sans atteinte ganglionnaire ; *Cancer/Radiothérapie*, Volume 13, Issues 6–7, October 2009, Pages 692–693.
- [219] - G. Noël, J.J. Mazon ; La radiothérapie locorégionale postmastectomie pour cancer du sein: analyse de la littérature, *Cancer/Radiothérapie*, Volume 4, Issue 1, January–February 2000, Pages 3–26.
- [220] - Q. Pan, É. Calitchi, Y. Otmezguine, F. Feuilhade, J.-P. Le Bourgeois, B. Pierquin, J.-L. Lagrange , Cancer du sein traité exclusivement par l'association d'une irradiation externe et d'une curiethérapie exclusive : résultats à long terme ; *Cancer/Radiothérapie*, Volume 16, Issue 8, December 2012, Pages 674–680.
- [221] - R. Djekkoun, N. Ferdi, A. Meziane, S. Taleb, T. Merikhi, I. Miles, A. Bendjazia-Djemaa, Radiothérapie adjuvante hypofractionnée dans le traitement du cancer du sein après mastectomie radicale, *Cancer/Radiothérapie* 17 (2013) 585–633.
- [222] - R. Djekkoun, N. Ferdi, A. Meziane, S. Taleb, T. Merikhi, I. Miles, A. Bendjazia-Djemaa, Radiothérapie adjuvante hypofractionnée

dans le traitement du cancer du sein après mastectomie radicale,
Cancer/Radiothérapie 17 (2013) 585–633.

[223] - Infos santé ; Bulletin d'information de santé publique ; Octobre
2013 n° 6

Rapport-Gratuit.com

ANNEXES

Annexe 1 : Critères de positivité du statut HER2

Intensité de marquage

*IHC :

Score 0 : Absence de marquage membranaire (HER 2 nul).

Score 1 : défini comme un marquage membranaire incomplet dans plus de 10% des cellules tumorales invasives (HER2 1+).

Score 2 : défini comme un marquage membranaire complet d'intensité moyenne dans plus de 10% des cellules tumorales invasives (HER2 2+).

Score 3 : défini comme un marquage membranaire complet et intense dans plus de 10% des cellules tumorales invasives (HER2 3+).

* **FISH/CISH** : comptage d'au moins 40 cellules

Amplification

- FISH monosonde ≥ 6 copies
- FISH double sonde HER2/CHR17 ≥ 2.2
- CISH nombre de copies de HER2 ≥ 6

Cas ambigus

- FISH monosonde compris entre 4 et 6 copies
- FISH double sonde HER2/CHR17 compris entre 1.8 et 2.2
- CISH nombre de copies de HER2 compris entre 4 et 6 copies

Annexe 2 : Classification des microcalcifications radiologiques de Le Gal

- **Type 1** : annulaires ou arciformes, horizontales ou semi-lunaires, sédimentées sur le profil, losangiques.
- **Type 2** : rondes et régulières.
- **Type 3** : poussiéreuses.
- **Type 4** : punctiformes, irrégulières, granulaires, de contours anguleux.
- **Type 5** : vermiculaires, ramifiées.

Annexe 3 : classification des anomalies mammographiques (ACR).

Classification mammographique ACR (American College of Radiology - 2003) et ANAES (2002)

ACR 0	L'évaluation mammographique est incomplète ; nécessite une évaluation additionnelle (ou complémentaire) en imagerie et/ou les mammographies antérieures pour comparaison
ACR 1	Négatif
ACR 2	Constatations bénignes
ACR 3	Anomalie probablement bénigne (- de 2 % de risque de malignité) : proposition d'une surveillance initiale à court terme
ACR 4	Anomalie suspecte - Une biopsie doit être envisagée
ACR 5	(Haute probabilité de malignité \geq 95 %) - Une action appropriée doit être entreprise (presque certainement malin)
ACR 6	Résultat de biopsie connu - Malignité prouvée - Une action appropriée doit être entreprise

Annexe 4 : classification TNM 2010

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM"

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion \leq 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm \leq tumeur \leq 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm \leq tumeur \leq 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm \leq tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm \leq tumeur \leq 5 cm dans sa plus grande dimension

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

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

NO : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- NO(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- NO(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- NO(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- NO(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Annexe 5 : Classification par stades UICC

0	Tis	N0	M0
IA	T1 ^[1]	N0	M0
IB	T0, T1 ^[1]	N1mi	M0
IIA	T0, T1 ^[1]	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1 ^[1] , T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	tous T	N3	M0
IV	tous T	tous N	M1

Annexe 6 : Echelle RTOG des réactions aiguës

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Peau	Erythème folliculaire et diffus, Peau sèche (desquamation), Diminution de la sudation.	Erythème marqué, Desquamation humide (petites régions), Œdème modéré.	Œdème marqué, Desquamation humide ailleurs que dans les plis.	Ulcération, Hémorragies, Nécrose.
Douleur	Minimale, n'interfère pas avec la fonction	Moderée et tolérable	Sévère et persistante	Insupportable

Annexe 7 : Echelle SOMA LENT du sein

Annexe 10a : Echelle SOMA LENT du sein

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Douleur	Occasionnelle et minimale, hypersensation, prurit	Intermittente et tolérable	Persistante et intense	Insupportable et aucune guérison
OEdème	Asymptomatique	Symptomatique	Dysfonction partielle	
Fibrose	Densité accrue, à peine palpable	Fermeté et densité accrue	Fixation des tissus, densité marquée	
Télangiectasies	< 1 / cm ²	1 / cm ² à 4 / cm ²	> 4 / cm ²	
Lymphoedème (bras)	Circonférence du bras accrue de 2 à 4cm	4 à 6 cm d'augmentation	Plus de 6 cm d'augmentation	Bras non fonctionnel
Atrophie	10 – 25 %	25 – 40 %	40 – 75 %	Tout le sein
Ulcération	Epiderme seulement ≤ 1 cm ²	Jusqu'au derme > 1 cm ²	Sous-cutanée	Nécrose, exposition des os

Management : Pour les grades 1-2-3, ils relèvent d'un traitement médical ; alors que le grade 4, il relève d'un traitement chirurgical.

Analytic : par photographie, mesure, mammographie, TDM et IRM.

Annexe 8 : Echelle SOMA LENT de la peau et tissu sous -cutané

Annexe 10b : Echelle SOMA LENT de la peau et tissu sous-cutané

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Douleur	Hypersensibilité, prurit	Intermittente et tolérable	Persistante et intense	Insupportable
Rugosité	Présente, asymptomatique	Symptomatique	Requiert une attention constante	
Œdème	Asymptomatique	Symptomatique	Dysfonction partielle	Dysfonction totale
Perte de pilosité	Eclaircissement	Taches sans poils, permanent	Perte complète	
Hyperpigmentation	Légère et transitoire	Permanente et marquée		
Ulcération	Epiderme seulement, < 1cm ²	Jusqu'au derme, > 1 cm ²	Sous cutanée	Nécrose, exposition des os
Télangiectasie	< 1/cm ²	1 /cm à 4/ cm	> 4 /cm	
Fibrose /cicatrice	Présente, asymptomatique	Symptomatique	Dysfonction partielle	Dysfonction totale
Atrophie	10-25%	25-40%	40-75%	Tout le sein

Management : Pour les grade 1-2-3, ils relèvent d'un traitement médical ; alors que le grade 4, il relève d'un traitement chirurgical.

Analytic : par photographie.

Rapport-Gratuit.com

Annexe 9 : echelle SOMA LENT du poumon

Annexe 10c : Echelle SOMA LENT du poumon

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Toux	Occasionnelle	Intermittente	Persistante	Résiste à la guérison
Dyspnée	Lors d'effort intense	Lors d'effort moyen	Au repos	Aucune activité physique possible
Douleur thoracique	Occasionnelle et minimale	Intermittente et tolérable	Persistence et intense	Intraitable et intolérable
Fibrose pulmonaire	Radiologie anormale	Zones de densité accrue sur radiographie	Changement de densité sur toute la région traitée	Fibrose et cicatrisation sévères
Atteinte à la fonction pulmonaire	Réduction de 10-25% du volume respiratoire ou de la capacité de diffusion.	25-50 % de réduction	50- 75 % de réduction.	Plus de 75 % de réduction

Management : Pour les grade 1-2-3, ils relèvent d'un traitement médical ; alors que le grade 4, il relève d'un traitement chirurgical.

Analytic : par EFR, TDM et IRM.

Annexe 10 : echelle SOMA LENT du coeur

Annexe 10d : Echelle SOMA LENT du Cœur

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Angine de poitrine	Occasionnelle et lors d'effort intense	Lors d'effort modéré	Lors d'un léger effort	Au repos
Douleur au péricarde	Occasionnelle et minimale	Intermittente et tolérable	Persistances	Intraitable et intolérable
Palpitations	Occasionnelles	Intermittentes	Persistantes	Intraitable
Dyspnée	Lors d'effort intense	Lors d'effort légère	Au repos	Activités quotidiennes impossible
Œdème des pieds		Asymptomatique	Symptomatique	Activités quotidiennes impossibles
cardiomégalie	Grossissement minimal de la silhouette du cœur (ECS)	ECS sans congestion pulmonaire	ECS avec légère congestion pulmonaire	ECS et œdème pulmonaire
Arythmie cardiaque	Occasionnelle et asymptomatique	Changement intermittent sur ECG	Changement persistant sur ECG	Permanent
CHF de myocarde	Déclin de moins de 20% ou moins de la capacité de pompage	Plus de 20% de déclin	CHF réversible	CHF irréversible
Ischémie du myocarde	Test de stress anormal	Changement des impulsions sans stress causé	Angine sans évidence d'infarctus	Infarctus du myocarde
Péricardite	Ecoulement asymptomatique	Douleur thoracique changement ECG	Tamponnade	Constriction

Management : Pour les grade 1-2-3, ils relèvent d'un traitement médical ; alors que le grade 4, il relève d'un traitement chirurgical.

Analytic : par ECG, angiographie,...

Annexe 11 : echelle SOMA LENT du plexus brachial

Annexe 10e : Echelle SOMA LENT du plexus brachial (Neuropathie du plexus brachial).

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Douleur	Occasionnelle et minimale	Intermittente et tolérable	Persistante et intense	Insupportable et aucune guérison
Force		Faiblesse intermittente	Faiblesse persistante	Paralyse
Troubles de la Sensibilité	Paresthésie occasionnel, hyperesthésie	Paresthésie intermittente	Paresthésie persistante	Paralyse
Parésie Motrice	Occasionnelle	< 50% des capacités de base	> 50% des capacités de base	Paralyse
Déficit moteur	< 20%	20 – 30 %	30 – 50 %	> 50 %
Déficit sensitif	Paresthésie	Diminué à la vibration	Diminué à la pique	Anesthésie complète
Reflexe	Diminué	Absent		

Management : Pour les grade 1-2-3, ils relèvent d'un traitement médical ; alors que le grade 4, il relève d'un traitement chirurgical.

Analytic : par IRM

Annexe 12 : Fiche D'enquête : CANCER DU SEIN

(Sce de Radiothérapie,CHUd'Oran).

Identification

- Année :.....
- Numéro.dossier :.....
- Nom :
- Prénom :.....
- Nom de l'époux :.....
- Sexe : Féminin.....
- Age :.....
- Adresse :.....
- Wilaya :.....
- Milieu de vie : Urbain :1 - Rural :2 - Indéterminé :9.....

Antécédents :

- Ménarchie :.....
- Ménopause : Oui :1 – Non :2
- Nombre de gestes :
- Parité :.....
- Autre Cancer : Oui :1 –Non :2.....
- Cancer du sein dans la famille : Oui :1- Non :2

Diagnostic :

- Circonstances de découverte : Tumeur :1 - Anomalies du mamelon :2
- Manifestations cutanées :3 - ADP :4 -Dépistage :5 -
- Sein : Droit :1 – Gauche :2 – Bilatéral :3.....
- Taille Tumeur(clinique) :.....
- Siège de la tumeur : QSE :1 - QIE :2 - QSI :3 - QII :4 - Central :5
- Union des 2 Q.E : 6 - Union des 2 Q.I :7 -
- Radiologie : date
- Type : Mammographie :1 – Echographie M:2 – 1+2
- Cytologie : - Oui :1 - Non : 2
- Tumeur :1 - Ganglion :2

- Date :
- Biopsie : - Oui :1 - Non :2
- Tumeur :1 - Ganglion :2 - Peau : 3
- Date :

Classification

- T :
- N :
- M :

Chirurgie :

- Oui : 1 - Non : 2
- Type : Conservateur :1 - Radical : 2
- Date :

Histologie :

- Type histologique :
- nombre de tumeurs :
- Pt :
- SBR :
- Bande de résection : Positive : 1 - Négative : 2
- Envahissement du revêtement cutané et/ou aponévrose du pectoral :
Oui :1 – Non :2
- Ganglions prélevés :
- Ganglions envahis :
- Rupture : oui :1 – non :2
- Emboles vasculaires : oui :1 – non :2
- Récepteurs Oestrogène : (+) : 1 – (-) : 2
- Récepteurs Progestérone : (+) : 1 – (-) : 2.....
- HER :

Chimiothérapie :

- Oui : 1 - Non : 2.....
- Protocole :
- Type : -Néoadjuvante :1 – Adjuvante :2 –Concomitante :3

- Nombre de cures :

- Première cure :

- Dernière cure :

Hormonothérapie :

- Oui : 1 - Non : 2.....

- type :

Durée : (mois).....

- Autre :

Radiothérapie :

- Dose totale : - Sein / Paroi thoracique :.....

- Dose par séance :(Cgray)

- Boost :(Cgray)

-chaîne Axillaires :.....

- chaîne Sus claviculaire :.....

- Chaîne mammaire interne :

- Traitement respecté : Oui : 1 - Non : 2

Cause : Panne : 1 - Malade : 2

- Date Première séance :

- Date Dernière séance :

- Faisceaux : - Axillo-sus claviculaire : Oui : 1 – Non : 2...

- Sus claviculaire Antérieur : Oui : 1 – Non : 2...

- Axillaire Postérieur : Oui : 1 – Non : 2.....

- Axillaire Direct : Oui : 1 – Non : 2.....

- Champs mammaire interne : Oui : 1 – Non : 2...

- Tangentiels : Oui : 1 – Non : 2.....

- Tangentiels réduits : Oui : 1 – Non : 2.....

Toxicité tardive :

- Douleur :.....

- Oedème :

- Fibrose :

- Télangiectasies :
- Atrophie :
- Ulcération :
- Lymphoedème :
- Neuropathie du Plexus brachial :
- Poumon :
- Coeur :

Evolution :

Récidive locorégionale :

- Date de la RLR :
- Type : 1- sein et / ou paroi 2- ggl axillaire
3- ggl sus-clav 4- (1+2) 95 //
5-(1+3) 6-(2+3) 7-(1+2+3)

Métastase :

- Première métastase : Oui 1 – Non :2
- Date :
- Sièges : 1 oss –2 hep -3 pulm 4 cerebrale
5 autres

Atteinte Controlatérale :

- Date :
- Type histologique :

Deuxième Cancer :

- Date :
- Siège :

Etat :

- Date des dernières nouvelles :
- Etat aux dernières nouvelles : -1 : vivant –2 : décédé
- Etat vivant : 1- RAS 2- en évolution 1er cancer
3- en évolution 2ème cancer 4- perdu de vue ...
- Cause décès : 1-cancer 2 -autre cancer 3 -maladie intercurrente
4 -séquelles du trt

RESUME

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins, il vient en tête des cas recensés en Algérie avec 11.000 nouveaux cas/an. Contrairement à l'Occident, en Algérie le cancer du sein touche plus particulièrement les jeunes femmes entre 35 et 49 ans, avec un âge moyen de 46 ans selon l'étude de l'INSP 2002, La moyenne d'âge au niveau mondial est de 69 ans.

L'objectif de notre étude est l'analyse rétrospective d'une série de patientes traitées par radiothérapie hypofractionnée du cancer du sein et ce du 01/01/2007 au 31/12/2007 au service de radiothérapie du CHU Oran : 213 patientes porteuses de cancer du sein tous stades et tous âges confondus traitées au sein de notre service pour une radiothérapie prophylactique après un traitement chirurgical radical. Les âges extrêmes étaient entre 23 ans et 75 ans, le lieu de résidence fréquent pour les wilayas d'Oran (35.7%) Tlemcen (21.1%) et Sidi Bel-Abbes (6.6%). Les tumeurs classées T2 sont les plus fréquemment retrouvées avec une fréquence de 50.2% ; 141 patientes ont eu une irradiation hypofractionnée à la dose de 3 Gy par séance et 72 patientes ont été traitées à la dose de 3,4 Gy. la survie globale à 5 ans était de 50,06 mois et à 7 ans de 85,51 mois. Seulement 8 patientes ont fait une récurrence locale et 23 ont fait des métastases à distance, aucune de nos patientes a présenté des signes de toxicité tardive due à la radiothérapie. Dans notre étude nous avons mis en évidence que le protocole de 36Gy en 12 fractions, 3Gy par fraction a des résultats très proches voire similaires à celui de 34 Gy en 10 fractions ; 3,4 Gy par fraction et ce sur le plan de la survie globale, survie sans récurrence mais encore sur le plan radiobiologique (équivalence de dose, BED, NSD). Les perspectives offertes par ce travail sont de choisir un protocole d'irradiation hypofractionnée, de l'appliquer et par la suite élargir l'échantillon d'étude et étaler la surveillance sur plusieurs années (au moins ans) afin de rechercher les séquelles tardives de cette radiothérapie.

Mots clés : cancer du sein, radiothérapie hypofractionnée, équivalence de dose, toxicité tardive.

Auteur : BECHEKAT Cherifa maître assistante –service radiothérapie CHUO.

ملخص

سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعا لدى النساء، ويأتي على رأس قائمة من الحالات المبلغ عنها في الجزائر مع 11000 حالة جديدة كل سنة.

خلافًا للغرب، سرطان الثدي في الجزائر يؤثر بشكل خاص على النساء الشابات بين 35 و 49 عامًا، بمتوسط عمر 46 عامًا، وفقًا لدراسة INSP في عام 2002، يبلغ متوسط العمر عالميًا 69 عامًا. والهدف من دراستنا هو دراسة مرجعية لسلسلة من المرضى الذين عولجوا بالتحليل الإشعاعي (Hypofractionated) لسرطان الثدي ومن 2007/01/01 إلى 2007/12/31 في قسم العلاج الإشعاعي بالمستشفى الجامعي بوهران: 213 مريضة حاملات بسرطان الثدي في جميع المراحل وجميع الأعمار عولجو بالأشعة بطريقة وقائية بعد جراحة جذرية. وكانت الأعمار القصوى بين 23 و 75 عامًا، وكان إقامتهن من مختلف الولايات وهران (35.7%) (تلمسان (21.1%) وسيدي بلعباس (6.6%)، وكانت معظم الأورام مصنفة T2 مع تردد 50.2%؛ وخضع 141 مريضة التشعيع (Hypofractionated) بجرعة 3 غراي في اليوم و72 مريضة عولجوا بجرعة 3.4 غراي .

معدل قيد الحياة ل 5 سنوات 50.06 أشهر و 7 سنوات 85.51 أشهر 8. حالات انتكاسية من جميع المرضى و 23 حالة انتشار المرض عن بعد ، بينما أيا من مرضانا عرض علامات متأخرة سلبية بسبب العلاج الإشعاعي. في دراستنا أثبتنا أن البروتوكول 36 Gy في 12 مرة بجرعة 3 Gy له نتائج قريبة جدا أو مماثلة لتلك التي من 34 غراي في 10 مرة بجرعة 3.4. غراي في اليوم، وأنه من حيث البقاء على قيد الحياة، والحالات الأنتكاسية و من حيث البيولوجيا الإشعاعية (الجرعة المكافئة، BED، NSD). الأفاق التي يتيحها هذا العمل هي لاختيار بروتوكول التشعيع Hypofractionated وتطبيقه ثم توسيعه على عينة للدراسة ورصد النتائج على عدة سنوات (10سنوات على الأقل) للبحث عن الآثار الجانبية في وقت متأخر من هذا الإشعاع.

كلمات البحث: سرطان الثدي، Hypofractionated جرعة العلاج الإشعاعي التكافؤ،
الكاتب بشكات شريفة أستاذة مساعدة وحدة العلاج الإشعاعي بالمستشفى الجامعي بوهران.
المشرف: الأستاذ فتحي أحمد دالي يوسف رئيس قسم العلاج الإشعاعي بالمستشفى الجامعي بوهران

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent cancer in women; it tops the list of cases reported in Algeria with 11,000 new cases/year.

Unlike the West, Algeria breast cancer particularly affects young women between 35 and 49 years, with an average age of 46, according to the study of the INSP in 2002, the average age is globally 69. The aim of our study is retrospective of a series of patients treated with radiotherapy Hypofractionated breast cancer analysis and from 01/01/2007 to 31/12/2007 at the University Hospital radiotherapy department Oran: 213 patients carriers breast cancer all stages and all ages treated in our service for prophylactic radiotherapy after radical surgery. extreme ages were between 23 and 75 years, the place of common residence for the wilayas of Oran (35.7%) Tlemcen (21.1%) and Sidi Bel Abbes (6.6%). The T2 tumors classified are most frequently found with a frequency of 50.2%; 141 patients underwent Hypofractionated irradiation at a dose of 3 Gy per session and 72 patients were treated at a dose of 3.4 Gy. The overall survival at 5 years was 50.06 months and 7 years 85.51 months. Only 8 patients have local recurrence and 23 were distant metastases, none of our patients presented late signs of toxicity due to radiotherapy. In our study we demonstrated that the protocol 36Gy in 12 fractions by fraction 3Gy very close or similar results to that of 34 Gy in 10 fractions; 3.4 Gy per fraction and that in terms of overall survival, disease-free survival but on the radiobiological plane (equivalent dose, BED, NSD) .The prospects offered by this work are to choose a Hypofractionated irradiation protocol , apply and then expand the study sample and spread monitoring over several years (at least years) to look for late effects of this radiation.

Keywords: breast cancer, Hypofractionated radiotherapy dose equivalence, late toxicity. **Author:** BECHEKAT Cherifa Assistant Professor -service CHUO

