

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 21 octobre 2022

Par Eva NAWAB RODRIGUEZ

**Impact pronostique et fonctionnel selon la dose de la
surimpression tumorale en cas de cancer du sein localisé dans une
série rétrospective**

Thèse dirigée par le Professeur Pierre CLAVERE

Examineurs :

M. le Professeur Jacques MONTEIL

Président

M. le Professeur Pierre CLAVERE

Directeur

Mme. le Docteur Audrey LARNAUDIE

Co-Directrice

Mme. le Docteur Elise DELUCHE

Juge

Mme. le Docteur Adeline PETIT

Juge

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 octobre 2022

Par Eva NAWAB RODRIGUEZ

**Impact pronostique et fonctionnel selon la dose de la
surimpression tumorale en cas de cancer du sein localisé dans une
série rétrospective**

Thèse dirigée par le Professeur Pierre CLAVERE

Examineurs :

M. le Professeur Jacques MONTEIL	Président
M. le Professeur Pierre CLAVERE	Directeur
Mme. le Docteur Audrey LARNAUDIE	Co-Directrice
Mme. le Docteur Elise DELUCHE	Juge
Mme. le Docteur Adeline PETIT	Juge

Le 9 septembre 2022



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Asseseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION

MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Maitres de Conférences des Universités associés à mi-temps

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2021 au 31-08-2022)
-----------------------	---

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2022)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2018 au 31.08.2022

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2022

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2022

TREVES Richard du 01-09-2020 au 31-08-2022

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2019 au 31.08.2022

VIROT Patrice du 01.09.2018 au 31.08.2022

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE

BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE
PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE

RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

Remerciements

A notre Maître et Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE

Professeur des Universités de Radiothérapie, Praticien Hospitalier

Chef de Service de Radiothérapie, CHU de Limoges

Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple.

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée pour effectuer ce travail de thèse et de m'avoir permis d'exercer le métier fascinant d'oncologue radiothérapeute.

Vos enseignements en radiothérapie prostatique, en curiethérapie et votre soutien lors de mes deux demandes de stage en interCHU ont été des outils indispensables à ma formation dont je vous en suis reconnaissante.

Recevez par ce travail l'expression de mon profond respect et de ma gratitude éternelle.

A notre Maître, Président de thèse et Juge,

Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL

Professeur des Universités de Médecine Nucléaire, Praticien Hospitalier

Chef de Service de Médecine Nucléaire, CHU de Limoges

Vous me faites l'honneur de présider le jury de thèse.

*Je vous remercie pour vos enseignements et votre bienveillance lors de mon stage en
Médecine Nucléaire.*

*Vos connaissances et votre expertise sont indispensables pour les patients et les praticiens
du CHU de Limoges pour qui vous êtes une référence.*

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Elise DELUCHE

Maître des Conférences Universitaires d'Oncologie, Praticien hospitalier
Service d'Oncologie médicale, CHU de Limoges

Ton investissement dans l'enseignement et la recherche contre le cancer forcent le respect.

*Ton expertise et ta disponibilité pendant mon stage en Hôpital de Jour ont été d'une grande
aide pour moi et je t'en remercie.*

*Je te remercie d'avoir toujours encouragé les cours et la formation des internes et du
dynamisme que tu apportes au service d'oncologie et de radiothérapie.*

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de juger cette thèse.

A notre Juge,

Madame le Docteur Adeline PETIT

Praticien Hospitalier en Radiothérapie

CLCC de Bordeaux, Institut Bergonié

Votre savoir et vos compétences en sénologie et gynécologie sont admirables.

La confiance et l'estime que les patientes ont à votre égard sont le témoin de vos qualités professionnelles et humaines.

Je vous remercie pour votre accueil à l'Institut Bergonié et pour vos enseignements en sénologie et curiethérapie gynécologique.

Travailler avec vous a été un réel plaisir et j'espère de tout cœur que nous aurons l'occasion de travailler ensemble à nouveau.

Veillez recevoir le témoignage de ma plus sincère reconnaissance.

A notre Co-directrice et Juge,

Madame le Docteur Audrey LARNAUDIE

Assistante Hospitalière en Radiothérapie

Service de Radiothérapie, CLCC de Caen

Ma chère collègue et amie Audrey, je tiens à te témoigner tout l'honneur que ça a été pour moi de travailler à tes côtés.

Tu es une personne aux qualités humaines et à la bienveillance sans égal.

Tes connaissances et ton investissement pour la formation des internes en radiothérapie sont inestimables.

Tu m'as toujours donné les meilleurs conseils qui soient, non seulement pour ce travail de thèse mais aussi pendant mon parcours professionnel.

Merci pour ton aide précieuse et ta méticulosité lors de la correction de cette thèse.

Sois assurée de ma profonde gratitude et de mon amitié sincère.

A tous ceux qui ont participé à ma formation professionnelle :

Au service de radiothérapie du CHU de Limoges :

Au Docteur Nadira Saidi, je vous remercie pour vos enseignements en radiothérapie digestive, gynécologique et sénologique. Vous m'avez transmis l'envie de pratiquer la sénologie et la gynécologie dans le futur.

Au Docteur Hélène Orliac, merci pour ta bonne humeur et ta bienveillance. La patience et la rigueur avec lesquelles tu enseignes la radiothérapie sont un exemple à suivre. Merci de m'avoir fait découvrir toute la complexité de la radiothérapie ORL et crânienne. C'est un véritable plaisir de travailler avec toi.

Au Docteur Gladys Mauriange, merci pour tes enseignements et ta disponibilité.

Au Docteur Djamel Aouad.

Au Docteur Yassine Kharraz.

A mes cointernes : Elodie, merci pour ton accueil en radiothérapie, ta bonne humeur et pour tous ces rires ensemble, tu as toujours été de très bon conseil pour moi et ton soutien a été indispensable. Tu es une femme formidable et je suis contente de l'arrivée de ta petite crevette.

A Clara et Lisa, une belle relève en radiothérapie ! Vous êtes des filles formidables.

Au Docteur Serre et à notre année de Docteurs juniors.

A notre infirmière Patricia : ton savoir et expérience notamment en pansements sont impressionnants et j'ai beaucoup appris à tes côtés. Merci pour tes conseils et ta disponibilité.

A toute l'équipe de physique du CHU de Limoges : Céline, Romain, Barbara, Adil, Blandine, Laurie, Brice, Florence...

A toute l'équipe de manipulateurs en radiothérapie : Sophie, Amal, Eric, Virginie, Natacha, Fabienne...

A nos secrétaires : Corinne, Christine, Pauline, Brigitte et Béatrice qui sont toujours incroyablement efficaces.

Au service d'oncologie médicale du CHU de Limoges :

Au Docteur Julia Pestre, merci pour ton soutien et pour ta disponibilité lors de mes premiers stages. Le service d'oncologie du CHU de Limoges a beaucoup de chance de te compter parmi ses praticiens.

Au Docteur Valérie Le-Brun-Ly, merci pour ta bonne humeur et ta sympathie. Ton intelligence et ta perspicacité ont toujours été très utiles pour les dossiers complexes.

Aux Docteurs : Clémentine Peyramaure, Tiffany Darbas et Clémentine Descours, merci pour votre professionnalisme, disponibilité et gentillesse.

A mes collègues d'HDJ maintenant docteurs : Marion Marcaillou et Léonor Drouin merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés. Le stage d'HDJ fût beaucoup plus doux.

A l'équipe d'infirmiers/ères de l'hospitalisation et de l'hôpital de jour : merci d'avoir partagé vos savoirs et expériences avec moi pour mes premiers stages en oncologie. Vous êtes une équipe formidable.

Au service de radiothérapie du CH de Brive :

Je remercie les Docteurs : Léopold Kamsu-Kom, Christel Breton-Callu, Ester Capelo pour leur accueil dans le service de radiothérapie du CH de Brive et leurs enseignements pour mon premier stage en radiothérapie.

Au service de médecine nucléaire du CHU de Limoges :

Au Professeur Jacques Monteil, je vous remercie encore.

Au Docteur Assmae El-Badaoui, merci pour les pauses thés réconfortantes.

Aux Docteurs : Sandrine Verbeke et Guillaume Lades pour leur accueil et leurs enseignements.

Aux Docteurs Yacine Zouhri et Diana Rasolonirina.

A Maryline pour sa bonne humeur et ses bons plans escarpins.

Au service de radiothérapie de l'Institut Bergonié :

Je remercie les Docteurs : Paul Sargos, Florent Vilotte, Manon Bacci, Pauline Gillon, Stéphanie Batard, Anne Marie Tessier, Guillaume Le-Bihan et Nicolas Milhade pour leur accueil dans le service de radiothérapie de l'Institut Bergonié. J'ai été très heureuse de pouvoir faire partie de l'équipe pendant 6 mois. Vos qualités humaines et professionnelles sont admirables.

Aux manips, ASH et secrétaires.

Au service de radiothérapie du CHU de Bordeaux :

Au Docteur Aymeri Huchet, merci de m'avoir appris la radiothérapie neurologique et pédiatrique pendant 6 mois. Vous êtes une référence dans votre domaine et j'ai eu beaucoup de chance de pouvoir travailler avec vous.

Au Professeur Vendrely pour son accueil chaleureux.

Au Professeur Trouette et aux Docteurs : Maelle Martin, Nora Ouhabrache, Charles Dupin, Thibault Haaser, Raphaël Poncin et Alexis Viaouet.

A mes collègues : Nicolas, Valentine, Léa, Imed et Camille.

A Pascale la secrétaire, toujours agréable et sympathique.

A l'équipe de manipulateurs en Radiologie.

A ma famille,

A ma mère, Maria Africa, merci de m'avoir donné la force pour atteindre mes objectifs et d'avoir toujours cru en moi. Merci pour tous les sacrifices que tu as faits pour nous et de m'avoir appris les valeurs de courage, de compassion et de bonté. Ton amour inconditionnel et ta confiance m'ont permis de croire en moi.

Je serai toujours là pour toi.

A mon père, Ramin, merci de m'avoir donné les moyens d'atteindre mes rêves.

Merci pour les sacrifices que tu as faits pour nous donner la meilleure vie qui soit. Tu m'as montré l'importance de la rigueur au travail et tes conseils ont toujours été inestimables pour moi. J'ai toujours été très admirative de ton parcours professionnel et j'espère que tu seras fier de ce travail.

A mon frère, Timy, merci pour tes conseils, ton humour et ta capacité à toujours relativiser. Je suis fière de ton métier de professeur, tes élèves ont beaucoup de chance de t'avoir. J'espère que cette thèse te plaira et que tu ne seras pas trop dur.

A mes grands-parents partis trop tôt : Carmen, Alfonso, Mania, Teymur.

A mon conjoint,

Raphaël, merci pour ton soutien pendant cette année si particulière. Tes belles attentions et ta présence ont été d'un précieux réconfort.

A mes amis,

De Bordeaux :

A Moeana, une amie merveilleuse. Qui nous aurait dit qu'on deviendrait les meilleures amies du monde quand on s'est vues la première fois à la faculté de médecine de Bordeaux. Depuis cette période tu es devenue indispensable pour moi et je sais que c'est une amitié qui durera pour toujours. Ta présence au quotidien me remplit de bonheur.

A Phillippe, tu as toujours été présent dans les moments les plus importants de ma vie et je ne t'en remercierai jamais assez. Je n'oublierai jamais notre joie lors de la validation de la P1 et toutes ces années d'externat ensemble, la petite virée dans les Landes et à La Rochelle qui m'avait faite tellement de bien. Tu as un cœur en or et tu mérites tout le bonheur du monde. Merci à Clémence de te rendre si heureux.

A Charlène, mon petit rayon de soleil. Merci d'être la femme pétillante et pleine de vie que tu es, pour ta joie et ta bonne humeur permanentes. Je suis heureuse de te retrouver en novembre pour de nouvelles aventures. A tes merveilleux parents qui m'accueillent toujours les bras ouverts, Patricia et Dominique.

A Melissa (alias Dr Muller), mon acolyte de l'externat à Bordeaux. Tellement de bons souvenirs avec toi : notre rencontre pendant l'examen de P1 et notre course euphorique pour sortir à la fin, les mémorables soirées médecine et avec les filles, l'épisode œuf de pigeon et petits pois surgelés, le stage de diabéto/neurochir. Ton succès dans ta carrière d'anesthésiste est amplement mérité et je te souhaite le meilleur avec Florian. A ta maman en or Véronique et ton frère Bryan.

A Vincent, merci pour ton humour et ta gentillesse. Je suis très heureuse que tu aies trouvé ton bonheur avec Guillaume et de voir tous vos projets se réaliser.

A Cynthia, je me souviendrais toujours de tes siestes à la BU avec ton stylo encore à la main. Je suis contente pour toi que tu aies réussi tes objectifs pour pouvoir rejoindre Paul en France, tu as eu beaucoup de courage. Vous êtes un couple formidable.

A Badou, Marina, Vanessa, Angélique, Melo, Yannis, Brayon, Arvin, Florian, Amanda, Anaïs, Albane et Eugénie.

De Limoges:

A Aurélia, tu es une personne brillante dotée d'une grande empathie et sensibilité qui te permettent d'être une professionnelle hors pair. Merci pour tes conseils avisés pendant la rédaction de cette thèse et pour ton aide dans sa correction. Je n'aurais pas pu imaginer des meilleures co-internes que toi et Audrey. Je n'oublierais jamais mes premiers pas en tant qu'interniste avec vous, tellement de rires et de situations loufoques mais aussi de moments difficiles dans lesquels vous avez toujours été présentes pour prêter main forte. J'ai de la chance de pouvoir te compter parmi mes amis. J'ai hâte de voir où ta carrière te mènera mais ce dont je suis sûre c'est que tu brilleras.

A Alicia, ma belle gastro-entérologue devenue docteur. Un semestre mémorable avec toi à Brive que je n'oublierai jamais. J'ai eu beaucoup de chance de te rencontrer, c'est toujours un bonheur de passer du temps avec toi et Kévin. Les pauses bronzette à l'internat de Brive me manquent terriblement.

A Morgane, Lucie, Anthony et Stephen, des amis merveilleux, brillants et toujours prêts à faire la fête.

A Madeleine, Victoria et Anne-Claire pour ce début d'internat mémorable.

A Cyrielle, Kentin, Valentine, Camille, Olivier, pour ce premier semestre ensemble.

De Pau:

A Jennifer, ma hija, bientôt maman pour la deuxième fois, que le temps passe vite. Même si on ne se voit pas souvent tu es toujours dans mon cœur. Je te souhaite tout le bonheur du monde à ta famille et à toi.

A ma Barbie, tant d'années passées ensemble. Je suis fière de la maman que tu es devenue et de ton courage. J'espère passer plus de temps avec toi.

A ma Clochette, une belle amitié depuis le lycée. Malgré les années qui passent on est toujours là l'une pour l'autre.

De Malaga:

A Laura, Bea, Carla y Celeste, mis queridas amigas, os quiero de corazón.

A tous ceux qui m'ont soutenue.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

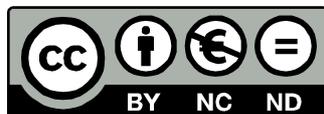


Table des matières

I. Matériel et méthode.....	28
I.1. Sélection des patientes.....	28
I.2. Modalités de la radiothérapie adjuvante.....	28
I.3. Surveillance.....	29
I.4. Critères de jugement.....	29
I.5. Analyse statistique.....	30
II. Résultats.....	31
II.1. Population.....	31
II.2. Critère de jugement principal.....	35
II.2.1. Surimpression de 10 Gy versus 16 Gy sur les rechutes locales.....	35
II.2.2. Impact des différents facteurs sur la survenue de rechutes locales.....	36
II.3. Critères de jugement secondaires.....	37
II.3.1. Surimpression de 10 Gy versus 16 Gy sur les rechutes ganglionnaires.....	37
II.3.2. Surimpression de 10 Gy versus 16 Gy sur le critère composite.....	38
II.3.3. Impact des différents facteurs sur la survenue d'évènements.....	39
II.3.4. Surimpression de 10Gy versus 16Gy sur la survenue de métastases.....	42
II.3.5. Impact des différents facteurs sur la survenue de métastases.....	43
II.3.6. Surimpression de 10Gy versus 16Gy sur la survenue de décès métastatiques.....	44
II.3.7. Impact des différents facteurs sur la survenue de décès métastatiques.....	44
II.3.8. Surimpression de 10Gy versus 16Gy sur la tolérance cutanée aigue.....	45
II.3.9. Surimpression de 10Gy versus 16Gy sur la tolérance cutanée tardive.....	46
III. Discussion.....	48
IV. Conclusion.....	51
V. Annexes.....	52
V.1. Épidémiologie.....	52
V.2. Anatomie.....	52
V.3. Coût économique.....	53
V.4. Dépistage.....	54
V.4.1. Intérêt.....	54
V.4.2. Imagerie.....	55
V.5. Facteurs de risque du cancer du sein.....	57
V.5.1. Facteurs intrinsèques.....	57
V.5.2. Facteurs hormonaux.....	57
V.5.3. Facteurs extrinsèques.....	57
V.6. Classification.....	58
V.6.1. Les histologies retrouvées.....	58
V.6.2. Le grade histopronostique : SBR ou MSBR.....	60
V.6.3. Les embolies vasculaires.....	60
V.6.4. Les récepteurs hormonaux.....	60
V.6.5. HER2.....	61
V.6.6. Index de prolifération ou Ki67.....	62
V.6.7. PAM50 ou UPA PAI1.....	62
V.7. Sous-groupes moléculaires.....	62
V.8. Traitements du cancer du sein.....	63
V.8.1. Chirurgie.....	63
V.8.2. Chimiothérapie.....	66
V.8.3. Hormonothérapie.....	66

Serment d'Hippocrate.....78

Table des illustrations

Figure 1 : Impact du traitement par 10 Gy sur la survenue de rechutes locales à 5 ans et plus	36
Figure 2 : Impact du traitement par 10 Gy sur la survenue d'évènements à 5 ans et plus (rechutes tout type et décès métastatiques)	39
Figure 3 : Impact du délai entre la chirurgie et le boost sur la survenue d'évènements délétères à 5 ans et plus	40
Figure 4 : Impact de réponse à la chimiothérapie sur la survenue d'évènements délétères	41
Figure 5 : Impact de la taille tumorale importante ($\geq T3$) sur la survenue d'évènements délétères	42
Figure 6 : Impact du traitement par 10Gy sur la survenue de rechutes métastatiques à 5 ans et plus	43
Figure 7 : Impact du traitement par 10Gy sur la survenue de décès métastatiques à 5 ans et plus	45
Figure 8 : Pourcentages des grades de radioépithélite retrouvés	46
Figure 9 : Pourcentage des types de séquelles cosmétiques retrouvées	47
Figure 10 : Taux d'incidence et de mortalité en France métropolitaine selon l'année - Santé publique France 2018 (3)	52
Figure 11 : Anatomie du sein (Haute Autorité de Santé)	53
Figure 12 : Réseau lymphatique du sein (Institut National du Cancer)	53
Figure 13 : Illustration d'un carcinome canalaire in situ (113)	59
Figure 14 : Illustration d'un carcinome canalaire infiltrant et d'un carcinome lobulaire infiltrant (113)	60

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population	33
Tableau 2: Analyse multivariée sur le taux de rechutes locales à 5 ans et plus.....	37
Tableau 3 : Analyse en sous-groupe du taux de rechutes locales à 5 ans et plus	37
Tableau 4 : Analyse multivariée sur le taux de rechutes ganglionnaires à 5 ans et plus.....	38
Tableau 5: Analyse en sous-groupe du taux de rechutes ganglionnaires à 5 ans et plus.....	38
Tableau 6 : Analyse multivariée sur le taux d'événements délétères à 5 ans et plus.....	40
Tableau 7 : Analyse multivariée sur le taux de rechutes métastatiques à 5 ans et plus.....	44
Tableau 8 : Analyse en sous-groupe du taux de rechutes métastatiques à 5 ans et plus	44
Tableau 9 : Analyse des grades de radioépithélite selon la dose boost	46
Tableau 10 : Analyse de la présence de séquelles cosmétiques selon la dose boost	47
Tableau 11 : Principaux essais randomisés sur l'utilisation d'un boost (7).....	52

Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et la première cause de décès par cancer chez la femme dans le monde (1). En 2020, 2,3 nouveaux millions de cas de cancer du sein et 685 000 décès ont été diagnostiqués (2).

Au sein de l'Union européenne, la France se situe au 8e rang parmi les pays ayant le plus haut niveau d'incidence et au 11e rang parmi les pays ayant les taux de mortalité les plus élevés (3). En 2018, il y eut 58 459 nouveaux cas et 12 146 décès par cancer du sein en France (3). L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans (4).

Depuis les années 1990, la mortalité par cancer du sein est en baisse mais l'incidence semble augmenter et ce d'autant plus que l'âge de survenue est jeune (4,5). L'évolution annuelle est de +0,6% par an sur la période récente de 2010-2018 (5). Les taux d'incidence les plus élevés sont retrouvés chez les femmes de 70 à 74 ans.

Grâce à la mise en place du dépistage organisé en 2004, les stades localisés représentent environ 80% des cancers du sein diagnostiqués (6). Le traitement des stades localisés consiste en un traitement conservateur par tumorectomie suivie d'une radiothérapie adjuvante du sein. (7) Celui-ci a permis une amélioration du contrôle locorégional ainsi que de la survie spécifique et globale (8). En effet, le risque relatif de récurrence locale est multiplié par 3 en l'absence de radiothérapie selon 15 études (9).

La radiothérapie adjuvante après tumorectomie consiste en une irradiation de l'ensemble de la glande mammaire. Classiquement, en cas d'irradiation normofractionnée, 50Gy sont délivrés en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine pendant 5 semaines. La technique de référence demeure actuellement la radiothérapie tridimensionnelle en cas d'irradiation mammaire seule.

L'irradiation de la glande mammaire peut être complétée d'une surimpression tumorale ou « boost » qui consiste à délivrer un complément de dose sur le lit de tumorectomie. Il peut être réalisé par deux faisceaux tangentiels de photons ou d'électrons en radiothérapie externe (10). Il est défini en radiothérapie grâce à la disposition de clips chirurgicaux radio-opaques de part et d'autre des berges de tumorectomie ou bien les clichés de mammographie en l'absence de clips. Son indication est liée aux foyers résiduels autour de la tumeur primitive, responsables de la majorité des récurrences locales se situant à proximité du lit tumoral (11).

Plusieurs études prospectives de grande échelle se sont intéressées à mettre en évidence l'intérêt d'un complément de dose du lit tumoral pour des doses de surimpression de 10Gy ou 16Gy sur la survie sans rechute, la survie globale et les toxicités potentielles.

L'étude menée par l' European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC), « boost versus no boost », a montré qu'un complément de dose de 16Gy sur le lit tumoral réduisait le risque de récurrence locale d'un facteur 2 à 10 ans (11). Ces résultats sont confirmés après 20 ans (12). Le bénéfice absolu le plus important est retrouvé chez les femmes jeunes (<40 ans) et pour les carcinomes canalaux in situ (12,13). Pour les tumeurs hormonodépendantes, de bas risque, le boost n'apportait pas de bénéfice sur le taux de rechute locale (13). L'essai mené par la Société Française de Radiothérapie Oncologique à Lyon a montré qu'un boost de 10Gy réduisait le risque de récurrence locale à 5 ans sans différence sur la survie globale (14).

La rechute locale est définie comme une récurrence tumorale dans le sein traité, dans le même quadrant ou non. Elle peut se faire sous forme invasive ou in situ. La plupart du temps, elle survient dans les deux premières années (15) et dans le lit d'exérèse tumoral ou au voisinage dans 75% des cas (16,17). On distingue les récurrences survenant dans le même quadrant ou à proximité et les récurrences survenant à distance dans le sein. Les récurrences dans le même quadrant sont plus fréquentes dans les cinq premières années de suivi. À 15 ans, les proportions s'équilibrent, la moitié des récurrences surviennent dans le même site et l'autre moitié dans un autre quadrant (18).

Elle est connue comme un facteur de risque de métastases à distance et de décès par de nombreuses études (19–21). Selon une méta-analyse du EBCTCG après 15 ans de suivi, il a été démontré que pour 4 rechutes locales à 5 ans évitées, un décès par cancer du sein est évité (22). Les facteurs de mauvais pronostic de la rechute loco-régionale sont : l'atteinte ganglionnaire associée, le délai d'apparition court et la taille tumorale (>3cm) (23,24).

Le risque de rechute locale à 5 ans pour les cancers du sein de petit volume est évalué entre 3,5 et 12% après traitement radio-chirurgical conservateur adjoint d'un boost (14,25,26). Il augmente avec le temps et n'atteint jamais de plateau, les patientes restent exposées à ce risque toute leur vie. Il est en moyenne de 1 % par an (18).

Le traitement de la rechute locale isolée repose essentiellement sur la mastectomie (27) sauf dans certains cas particuliers où une deuxième tumorectomie est possible (28). La mastectomie totale peut altérer la qualité de vie des patientes notamment celle des patientes jeunes. Les facteurs de risque de rechute sont nombreux et comprennent : l'âge jeune inférieur à 40 ans (29–32), la taille tumorale initiale supérieure à 2 cm (11), le caractère multifocal (33), le statut des marges positives R1 (19,34,35), la densité mammaire (36,37), la présence d'embolies vasculaires et lymphatiques (38), le sous-type luminal B, HER2 positif et basal-like (39–43), le grade histologique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) élevé (SBR III) (32,39,44), l'association de carcinome in situ étendu (plus de 25 % de la totalité de tumeur) au carcinome infiltrant (26,45), la présence de métastases ganglionnaires (32), la réponse partielle à la chimiothérapie néo-adjuvante (46), un délai entre chirurgie et début de la radiothérapie supérieur à 8 semaines (47), le délai entre la chirurgie et le début de chimiothérapie (48).

L'intérêt d'éviter les rechutes locales est double, à la fois sur la survie des patientes et leur qualité de vie.

Cependant, la surimpression tumorale est à l'origine d'une majoration de l'incidence de fibrose modérée à sévère à 10 et 20 ans (11,12) et de l'apparition de télangiectasies (14,49).

En effet, dans l'étude de l'EORTC, il était retrouvé plus de fibrose grade 4 dans le groupe boost de 26 Gy que dans celui à 10 Gy, de même que pour la fibrose de grade 3 (25).

Les traitements conservateurs du sein peuvent entraîner des séquelles thérapeutiques dans 20% à 30% des cas (50,51) et nécessitent 5 ans de recul pour être considérées comme définitives et stables (52). Elles sont nombreuses et ont des présentations variées. Les plus fréquemment décrites sont : l'asymétrie mammaire (la plus fréquente), la fibrose, la rétraction cicatricielle, les altérations cutanées, les déformations et désorientations aréolo-mamelonnaires, les troubles sensitifs : hypoesthésies, dysesthésies ou douleurs et le lymphœdème (50). Les déformations les plus importantes ont été observées pour les tumeurs de localisation centrale ou inférieure (53) par ptose du sein vers le bas avec bascule de la plaque aréolo-mammaire. (54) Les tumeurs des quadrants externes sont celles qui entraînent généralement le moins de séquelles esthétiques.

Ces séquelles peuvent altérer la qualité de vie des femmes par atteinte de leur image corporelle et entraîner des troubles physiques et psychologiques aussi intenses qu'après mastectomie. Il est donc indispensable de les prendre en compte dès le geste chirurgical et d'optimiser la dose délivrée en radiothérapie afin de préserver au mieux la qualité de vie des patientes. D'autant plus que les corrections secondaires esthétiques sur terrain irradié sont difficiles et aboutissent généralement à des résultats esthétiques décevants et aléatoires.

Les indications actuelles validées du boost sont celles-ci :

Pour les tumeurs invasives, un boost est recommandé pour toutes les patientes âgées de moins de 50 ans ou si leur âge est compris entre 50 ans et 70 ans avec au moins l'un des facteurs de risque de rechute suivants : grade III, embolies vasculaires, phénotype tripe négatif. Pour les patientes âgées de plus de 70 ans, l'indication de boost est discutée au cas par cas. (55)

Dans les tumeurs intracanalaires, le boost s'est révélé d'autant plus bénéfique que les patientes sont jeunes (<45 ans) et avec des marges de résection positives (56,57). Une autre étude menée entre 1988 et 1997, sur 75 patientes, tout âge confondu, avec un boost de 10 Gy n'a pas montré de différence avec adjonction d'un boost pour les tumeurs intracanalaires (58).

Selon les dernières recommandations, la distance entre la berge et la tumeur doit être inférieure ou égale à 2mm pour un carcinome in situ pur ou un carcinome infiltrant associé à du in situ (59,60).

Pour les carcinomes infiltrants, il est admis que l'exérèse chirurgicale est complète si aucune cellule cancéreuse n'est au contact des berges (60). En cas de marges positives, une reprise chirurgicale est indiquée (61).

Pour les patientes âgées de 70 ans ou plus avec des facteurs de bon pronostic (stade I, marges négatives, récepteurs hormonaux positifs), il est possible de sursoir à la radiothérapie et de prévenir la récurrence par hormonothérapie seule (avec le consentement de la patiente) (55).

En effet, dans ce cas précis, la radiothérapie ne réduit pas le taux de survie globale à 10 ans, mais son absence est à l'origine d'une augmentation du risque de rechute locale à 10 ans (10% sans radiothérapie et 2% avec radiothérapie) dont le patient doit être informé (62,63).

La surimpression tumorale est un élément important dans le pronostic mais aussi à risque d'impact cosmétique. Nous avons cherché à déterminer les différences entre les deux fractionnements recommandés par les sociétés françaises (SENOIRFF, RECORAD, INCA), européennes (ESTRO, ESMO) et américaines (ASTRO, NCCN).

I. Matériel et méthode

I.1. Sélection des patientes

De juin 2010 à juin 2015 au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Limoges, toutes les patientes présentant un cancer du sein non métastatique, ayant bénéficié d'un traitement conservateur avec radiothérapie adjuvante et surimpression du lit tumoral ont été incluses dans cette étude. La procédure chirurgicale des ganglions axillaires (technique du ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire axillaire) était laissée à la discrétion du chirurgien.

Pour chaque patiente ont été relevés : l'âge, le type histologique, la taille tumorale, la positivité (R1) ou non (R0) des marges, la présence ou non d'embolies tumorales, l'adjonction d'une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, le délai entre la chirurgie et la radiothérapie, le grade de radioépithéliome en cours d'irradiation, l'aspect cosmétique du sein irradié, le statut aux dernières nouvelles. Le recueil de données a été effectué à partir des dossiers médicaux et techniques.

Les critères d'inclusion étaient :

- L'âge >18 ans
- La réalisation d'une chirurgie conservatrice de type tumorectomie ou quadrantectomie avant radiothérapie
- L'utilisation d'une technique d'irradiation normofractionnée de 50 Gy sur l'ensemble de la glande mammaire traitée.
- L'utilisation d'un complément de dose normofractionné ou « boost » de 16Gy ou de 10Gy sur le lit tumoral.

Les critères d'exclusion étaient :

- L'âge < 18 ans
- La non utilisation d'un complément de dose ou « boost » de 16Gy ou de 10Gy
- Les patientes métastatiques d'emblée
- Les patientes opérées par mastectomie
- L'antécédent de cancer du sein ipsilatéral ou controlatéral
- L'absence de données disponibles à 5 ans de suivi

I.2. Modalités de la radiothérapie adjuvante

Les patientes ont été traitées par un accélérateur linéaire avec des photons de 6 à 18 MV en technique conformationnelle 3D. Le scanner de repérage dosimétrique était réalisé sans produit de contraste avec une épaisseur de coupe de 3mm. Le CTV mammaire comprenait la glande mammaire dans sa totalité et le CTV du lit opératoire comprenait les clips chirurgicaux avec une marge additionnelle de 10 mm. Le CTV de la glande mammaire recevait une dose totale de 50 Gy en 2 Gy par fraction quotidienne avec un complément de

dose, délivré en séquentiel, sur le lit tumoral de 10 Gy ou de 16 Gy en 2 Gy par fraction quotidienne.

I.3.Surveillance

Le suivi après traitement comprenait des consultations semestrielles, en alternance entre un médecin spécialiste en gynécologie ou oncologie médicale ou radiothérapie. Ces consultations ont été précédées d'une mammographie bilatérale au minimum et/ou d'une échographie mammaire et/ou d'une IRM mammaire si nécessaire conformément aux recommandations actuelles. D'autres examens cliniques et d'imagerie ont été réalisés en cas de suspicion de rechute métastatique (scanner TAP, scintigraphie osseuse...).

I.4.Critères de jugement

Critère principal

L'objectif principal de notre étude était de déterminer les différences du boost à 10 Gy comparativement à 16 Gy sur le taux de rechutes locales à 5 ans et plus.

Le délai de 5 ans avait été choisi pour sa faisabilité mais aussi soutenu par plusieurs études qui démontrent que la majorité des rechutes locales surviennent pendant les 5 premières années après la chirurgie (64).

La rechute locale a été définie comme un diagnostic de cancer de sein histologiquement prouvé par biopsie dans n'importe quel quadrant du sein ipsilatéral après rémission complète.

Critères secondaires

Les critères secondaires comportaient :

- Sur le plan pronostique, un critère composite regroupant plusieurs événements délétères. Parmi ces événements, étaient comptés :

- Les récurrences locales
- Les récurrences ganglionnaires
- Les récurrences contralatérales
- Les rechutes métastatiques
- Le décès par cancer du sein métastatique

- Les rechutes ganglionnaires

- Les rechutes métastatiques

- La toxicité aiguë cutanée en cours d'irradiation. Elle était définie comme l'apparition d'effets secondaires dans les 3 mois suivants le début de la radiothérapie et a été évaluée selon l'échelle du Common Terminology Criteria For Adverse Events version 4 (CTCAE v4.0).

- L'aspect cosmétique au cours du suivi.

I.5. Analyse statistique

Une analyse descriptive a été réalisée afin de décrire les variables d'intérêt.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage, les variables quantitatives en termes d'effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum, maximum, 1^{er} et 3^{ème} quartile.

Les variables qualitatives ont été comparées par des tests du χ^2 , ou du χ^2 corrigé, ou de Fisher exact.

Les variables quantitatives ont été comparées par le test de Student si les conditions de validité du test étaient respectées (distribution normale, variances homogènes).

Si les variances étaient inégales entre les deux groupes, un test de Student pour variances inégales a été utilisé, et un test de Wilcoxon si la distribution n'était pas normale.

Afin de visualiser et d'analyser l'association entre la survenue d'évènements (rechutes locales, controlatérales, ganglionnaires, métastatiques et/ou décès) et la dose boost reçue (16 Gy ou 10 Gy), des graphiques de Kaplan Meier, des tests du Log Rank ainsi que des modèles de Cox simples et multivariés.

Pour la réalisation des modèles multivariés, nous avons d'abord réalisé des modèles de Cox univariés puis des modèles multivariés avec ajustement sur les variables significatives de nos modèles univariés ainsi que sur celles jugées pertinentes selon les données de la littérature (âge des patientes, atteinte ganglionnaire, type de cancer, utilisation d'une chimiothérapie, taille tumorale), afin de minimiser les biais de confusion.

Nous avons décrit les différents sous-types de cancers du sein comme suit : carcinome intracanaulaire (CIC), carcinome lobulaire invasif (CLI), carcinome canalaire infiltrant (CCI) et autres cancers. Certaines patientes pouvaient rentrer dans plusieurs catégories. Le grade tumoral était considéré comme élevé lorsqu'il était égal à 3 et la taille tumorale comme importante si elle possédait une classification TNM supérieure ou égale à 3.

Le logiciel R studio© version 1.2.5033 (27) a été utilisé pour réaliser les analyses statistiques.

Pour le critère de jugement principal, nous ne voulions pas plus de 5% d'évènements supplémentaires dans le groupe 10Gy pour le calcul du nombre de sujets nécessaires ou NSN, avec une probabilité de base d'évènements (rechutes locales, ganglionnaires, métastatiques et décès métastatiques) pour le traitement 16Gy estimée à 20%.

Les paramètres choisis étaient :

- Une puissance de 80%, ou une erreur de type II de 20% (équivalent)
- Un risque alpha de 5%
- Une probabilité d'évènements dans le groupe 16gy (p1) de 20%
- Une différence maximale de -5% pour la différence p1-p2 (pas plus de 5% de morts dans le groupe 10Gy).

II. Résultats

II.1. Population

Entre juin 2010 et juin 2015, 641 patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur comprenant une radiothérapie adjuvante avec surimpression du lit tumoral.

10 patientes avaient un cancer bilatéral donc comptées double

56 patientes n'ont pas atteint les 5 années de suivi et ont été censurées.

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le Tableau 1 :

- Concernant la dose boost : 287 patientes avaient reçu un boost de 10 Gy (49,3%) et 296 patientes avaient reçu un boost de 16 Gy (50,7%).
- Concernant l'âge : 27 patientes avaient moins de 40 ans (4.8%), 262 patientes avaient entre 40 et 59 ans (46.6%), 203 patientes avaient entre 60 et 69 ans (36.1), 65 patientes avaient entre 70 et 79 ans (11.6%), 5 patientes avaient 80 ans ou plus (0.9%).
- Concernant la taille tumorale : 42 tumeurs étaient T0 (7.254%), 343 tumeurs étaient T1 (59.24%), 177 tumeurs étaient T2 (30.57%), 15 tumeurs étaient T3 (2.6%), 2 tumeurs étaient T4 (0.345%).
- Concernant les types histologiques : 429 de CCI (73.4%), 85 de CLI (14.5%), 51 de CIC (8.7%), 20 d'autres cancers (3.4%).
- Concernant le grade tumoral : 148 tumeurs étaient de grade 1 (28%), 276 tumeurs étaient de grade 2 (52%), 100 tumeurs étaient de grade 3 (19%).
- Concernant le statut des récepteurs hormonaux : 474 tumeurs étaient RH+ (81,7%), 106 étaient dépourvues de récepteurs hormonaux (18,3%).
- Concernant les marges chirurgicales : 533 tumeurs étaient R0 (98,7%) et 7 tumeurs étaient R1 (1,3%).
- Concernant la présence d'embolies : 472 tumeurs n'avaient pas d'embolies tumorales (92,5%) et 38 tumeurs avaient des embolies tumorales (7,4%).
- Concernant le statut ganglionnaire : 442 tumeurs étaient classées N0 (75,5%) et 143 étaient classées N+ (24,5%).
- Concernant l'utilisation de chimiothérapie : 312 tumeurs n'ont pas reçu de la chimiothérapie (53,4%) et 272 en ont reçu (46,6%).
- Concernant le marqueur HER2 : 487 tumeurs étaient HER2- (89,5%) et 57 tumeurs étaient HER2+ (10,5%).

La distribution des caractéristiques selon la dose boost est décrite dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

	Dose boost reçue (Gy)		p-value
	10 Gy	16 Gy	
Age catégorisé			<0.001 §
N (m.d. ; %)	273 (13 ; 4.545)	288 (9 ; 3.03)	
<40	3 (1.099)	24 (8.333)	
40-59	83 (30.403)	178 (61.806)	
60-69	126 (46.154)	77 (26.736)	
70-79	57 (20.879)	8 (2.778)	
≥80	4 (1.465)	1 (0.347)	
Âge au moment de la radiothérapie			<0.001 §
N (m.d.)	273 (13)	288 (9)	
Mean (SD)	63.784 (8.624)	53.861 (9.933)	
95% CI [Mean]	[62.756 ; 64.811]	[52.709 ; 55.013]	
Median [Q1 ; Q3]	64 [59 ; 70]	53 [46.75 ; 61]	
Min ; Max	36 ; 84	28 ; 82	
Type de cancer (grandes catégories)			<0.001 †
N (m.d. ; %)	286 (0 ; 0)	297 (0 ; 0)	
CLI	43 (15.035)	42 (14.141)	
CCI	191 (66.783)	237 (79.798)	
CIC	43 (15.035)	8 (2.694)	
Autres cancers	9 (3.147)	10 (3.367)	
TNM corrigé			<0.001 §
N (m.d. ; %)	281 (5 ; 1.748)	296 (1 ; 0.337)	
T0	37 (13.167)	5 (1.689)	
T1	166 (59.075)	176 (59.459)	
T2	70 (24.911)	106 (35.811)	
T3	7 (2.491)	8 (2.703)	
T4	1 (0.356)	1 (0.338)	

	Dose boost reçue (Gy)		p-value
	10 Gy	16 Gy	
Côté atteint			0.483 †
N (m.d. ; %)	285 (1 ; 0.35)	297 (0 ; 0)	
Droit	157 (55.088)	155 (52.189)	
Gauche	128 (44.912)	142 (47.811)	
Quadrant atteint			0.112 †
N (m.d. ; %)	282 (4 ; 1.399)	291 (6 ; 2.02)	
Quadrant inféro-interne	20 (7.092)	15 (5.155)	
Quadrant supéro-externe	110 (39.007)	127 (43.643)	
Quadrant supéro-interne	42 (14.894)	41 (14.089)	
Rétro-aréolaire	8 (2.837)	19 (6.529)	
Quadrant inféro-externe	32 (11.348)	18 (6.186)	
Union des quadrants externes	26 (9.22)	29 (9.966)	
Union des quadrants supérieurs	26 (9.22)	21 (7.216)	
Union des quadrants internes	9 (3.191)	6 (2.062)	
Union des quadrants inférieurs	9 (3.191)	15 (5.155)	
Grade de la tumeur			0.091 †
N (m.d. ; %)	237 (49 ; 17.133)	285 (12 ; 4.04)	
1	73 (30.802)	74 (25.965)	
2	128 (54.008)	147 (51.579)	
3	36 (15.19)	64 (22.456)	
Hormonothérapie			0.048 †
N (m.d. ; %)	283 (3 ; 1.049)	296 (1 ; 0.337)	
Oui	222 (78.445)	251 (84.797)	
Non	61 (21.555)	45 (15.203)	
Présence de récepteurs HER2+			0.958 †
N (m.d. ; %)	249 (37 ; 12.937)	293 (4 ; 1.347)	
Oui	26 (10.442)	31 (10.58)	
Non	223 (89.558)	262 (89.42)	
Marges de résection			0.559 *
N (m.d. ; %)	251 (35 ; 12.238)	287 (10 ; 3.367)	
R0	249 (99.203)	282 (98.258)	
R1	2 (0.797)	5 (1.742)	
Présence d'embols tumoraux			0.439 †
N (m.d. ; %)	237 (49 ; 17.133)	271 (26 ; 8.754)	
oui	15 (6.329)	22 (8.118)	
non	222 (93.671)	249 (91.882)	
Ganglions atteints			<0.001 †
N (m.d. ; %)	286 (0 ; 0)	297 (0 ; 0)	
oui	49 (17.133)	93 (31.313)	
non	237 (82.867)	204 (68.687)	
Chimiothérapie			<0.001 †
N (m.d. ; %)	285 (1 ; 0.35)	297 (0 ; 0)	
oui	111 (38.947)	160 (53.872)	
non	174 (61.053)	137 (46.128)	

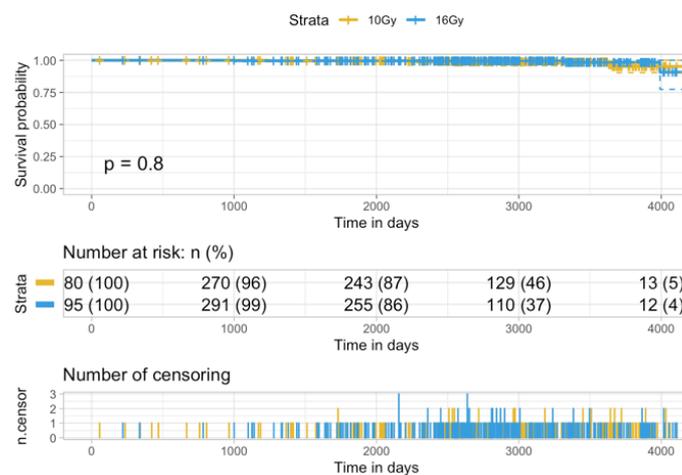
Comparativement au groupe 10 Gy, dans le groupe avec la surimpression de 16 Gy :

- Plus de personnes ayant une atteinte ganglionnaire dans le groupe 16Gy
- Plus de personnes ayant de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie dans le groupe 16Gy
- Plus de CIC de haut grade / grade intermédiaire dans le groupe 16Gy
- Plus de CCI dans le groupe 16Gy
- Les patients dans le groupe 16Gy avaient globalement des tumeurs plus avancées (stade T) ainsi qu'un grade tumoral plus élevé.
- Le groupe 10Gy se composait de patientes globalement plus âgées avec un âge médian de 64 ans contre 53 ans dans le groupe 16 Gy.

II.2.Critère de jugement principal

II.2.1.Surimpression de 10 Gy versus 16 Gy sur les rechutes locales

Concernant la rechute locale à 5 ans et plus, il y eut 4 rechutes locales dans le groupe 16 Gy et 5 rechutes locales dans le groupe 10 Gy. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe 10 Gy et le groupe 16 Gy (HR = 1.19 ; p = 0.79), ce qui peut s'expliquer par les fluctuations d'échantillonnage.



Variable	Nombre de patientes	Nombre de rechutes locales	Hazard Ratio et 90%CI	p.value
boost, 10 Gy	575	9	1.19 [0.39-3.61]	0.7962

Figure 1: Impact du traitement par 10 Gy sur la survenue de rechutes locales à 5 ans et plus

Analyse multivariée sur la survenue de rechute locale à 5 ans et plus :

Une analyse multivariée a été conduite en ajustant sur l'âge, le type de cancer, le statut ganglionnaire, la réponse à la chimiothérapie et la taille tumorale.

En ajustant sur ces variables, les patientes ont 1.26 fois plus de risques d'avoir une rechute locale dans le groupe 10 Gy (HR = 1.26) que dans le groupe 16 Gy (référence) mais ce résultat est non significatif (p.value= 0.8), et semble être dû aux fluctuations d'échantillonnage.

Tableau 2: Analyse multivariée sur le taux de rechutes locales à 5 ans et plus

Variable	Nombre de patientes	Nombre de rechutes locales	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
boost, 10 Gy	557	9	1.26 [0.21-7.51]	0.7982
age_radiot	557	9	0.98 [0.91-1.05]	0.5236
type_cancer_2	557	9		0.4477
CLI			Reference	
CCI			0.74 [0.08-6.61]	0.7858
CIC			4.07 [0.28-59.45]	0.3046
Autres cancers			0 [0-Inf]	0.9981
ganglions_atteints, non	557	9	0.48 [0.09-2.44]	0.3740

En analyse de sous-groupe excluant les patientes T3, T4, N+ et triple-négatives, il n'y avait pas de différence significative en termes de rechute locale à 5 ans et plus entre les deux groupes ($p = 1$).

Tableau 3 : Analyse en sous-groupe du taux de rechutes locales à 5 ans et plus

Analyses Univariables

En fonction de Boost

		Boost 10 (n = 182)	Boost 16 (n = 190)	n	p	test
Rechute locale à 5 ans, n	Non	182 (100%)	189 (99%)	371	1	Fisher
	Oui	0 (0%)	1 (0.53%)	1	-	-

II.2.2. Impact des différents facteurs sur la survenue de rechutes locales

- Une tumeur plus avancée (dès le stade T3) influence la survenue de rechutes locales (11.5 fois plus de risque de faire une rechute locale si on par rapport à une taille tumorale faible) ($p < 0.001$).

Variable	Nombre de patientes	Nombre de rechutes locales	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
taille_tumorale_importante, Oui	571	9	11.49 [2.05-64.48]	0.0055

- Le phénotype triple négative influence la survenue de rechutes locales (HR = 0.21 ; $p = 0.04$).

- L'absence d'hormonothérapie adjuvante influence la survenue de rechutes locales (HR= 8.12 ; $p = 0.0034$) mais n'impacte pas la survie spécifique (HR=1.01 ; $p = 0.97$).

Variable	Nombre de patientes	Nombre de rechutes locales	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
hormonotherapie, Non	574	9	8.16 [2.01-33.18]	0.0034

II.3. Critères de jugement secondaires

II.3.1. Surimpression de 10 Gy versus 16 Gy sur les rechutes ganglionnaires

Concernant la rechute ganglionnaire à 5 ans et plus, il y eut 1 rechute ganglionnaire dans le groupe 10 Gy et 4 rechutes ganglionnaires dans le groupe 16 Gy. Il n'y a pas de différence significative entre les deux schémas de surimpression en analyse univariée (HR = 0.26 ; p = 0.23).

Analyse multivariée sur la survenue de rechutes ganglionnaires à 5 ans et plus :

Une analyse multivariée a été conduite en ajustant sur l'âge, le type de cancer, le statut ganglionnaire, la réponse à la chimiothérapie et la taille tumorale.

Ce risque n'est pas non plus significatif en analyse multivariée (HR = 0.22 ; p=0.27).

Tableau 4 : Analyse multivariée sur le taux de rechutes ganglionnaires à 5 ans et plus

Impact de la dose boost sur la survenue de rechutes ganglionnaires ajusté sur l'âge, la réponse à la chimiothérapie et le type de cancer

Variable	Nombre de patientes	Nombre de rechutes ganglionnaires	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
boost, 10 Gy	557	5	0.22 [0.01-3.43]	0.2771
age_radiot	557	5	0.97 [0.89-1.06]	0.4592
type_cancer_2	557	5		0.2378
CLI			Reference	
CCI			58625011.53 [0-Inf]	0.9987
CIC			1163821089.15 [0-Inf]	0.9985
Autres cancers			1.02 [0-Inf]	1.0000
ganglions_atteints, non	557	5	0.18 [0.02-1.78]	0.1432

En analyse de sous-groupe excluant les patientes T3, T4, N+ et triple-négatives, il n'y avait pas de différence significative en termes de rechutes ganglionnaires à 5 ans et plus entre les deux groupes (p = 1).

Tableau 5: Analyse en sous-groupe du taux de rechutes ganglionnaires à 5 ans et plus

Analyses Univariées

En fonction de Boost

		Boost 10 (n = 182)	Boost 16 (n = 190)	n	p	test
Récidive ganglionnaire toute durée, n	Non	180 (99%)	188 (99%)	368	1	Fisher
	Oui	2 (1.1%)	2 (1.1%)	4	-	-

II.3.2. Surimpression de 10 Gy versus 16 Gy sur le critère composite

Le critère composite comprenait les rechutes de tout type et les décès métastatiques à 5 ans et plus. Trente-quatre événements délétères ont été signalés dans le groupe 16 Gy et 16 événements délétères dans le groupe 10 Gy.

En analyse univariée, il y avait 53 % moins de chances de présenter un évènement délétère dans le groupe 10 Gy (que dans le groupe 16 Gy (HR = 0.47 ; p.value= 0.01).

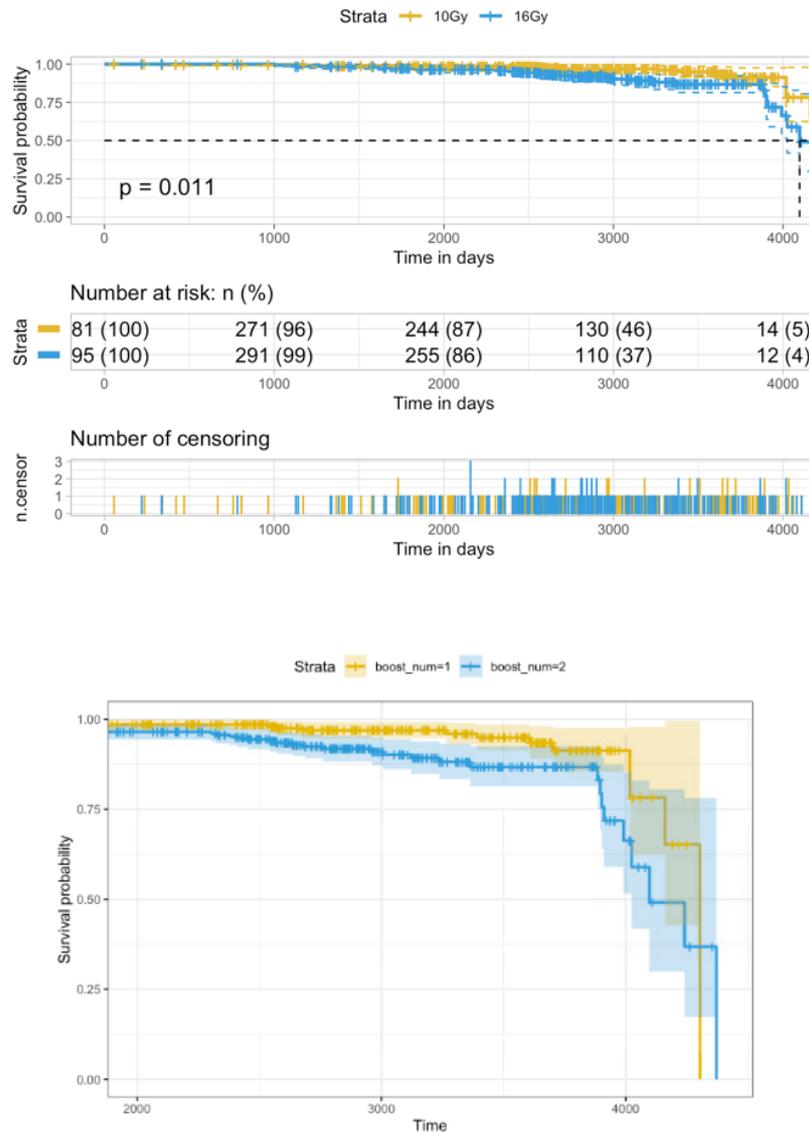


Figure 2 : Impact du traitement par 10 Gy sur la survie d'évènements à 5 ans et plus (rechutes tout type et décès métastatiques)

Variable	Nombre de patientes	Nombre de rechutes et de décès métastatiques	Hazard Ratio et 90%CI	p.value
boost, 10 Gy	576	50	0.47 [0.28-0.78]	0.0137

En analyse univariée, le traitement par boost de 10 Gy montre une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe 16 Gy ($p = 0,0137$).

Analyse multivariée sur la survenue d'évènements délétères à 5 ans et plus :

Une analyse multivariée a été conduite en ajustant sur l'âge, le type de cancer, le statut ganglionnaire, la réponse à la chimiothérapie et la taille tumorale.

En analyse multivariée, les patientes ont 57% moins de risques d'avoir un évènement délétère (décès métastatiques et rechutes) dans le groupe 10 Gy que dans le groupe 16 Gy (HR = 0.43 ; $p = 0.03$).

Tableau 6 : Analyse multivariée sur le taux d'évènements délétères à 5 ans et plus

Variable	Nombre de patientes	Nombre d'évènements délétères (rechutes + décès métastatiques)	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
boost, 10 Gy	557	49	0.43 [0.2-0.92]	0.0292
age_radiot	557	49	1.01 [0.97-1.04]	0.7140
type_cancer_2	557	49		0.6712
CLI			Reference	
CCI			0.96 [0.4-2.32]	0.9282
CIC			1.1 [0.21-5.82]	0.9125
Autres cancers			0 [0-Inf]	0.9961
ganglions_atteints, non	557	49	0.62 [0.33-1.15]	0.1296

II.3.3. Impact des différents facteurs sur la survenue d'évènements

- Il n'y avait pas de différence significative d'un délai de plus ou moins de 39 jours sur le risque de rechutes tout type et décès métastatiques (HR = 0.98 ; $p = 0,83$)

Temps entre chirurgie et début du boost

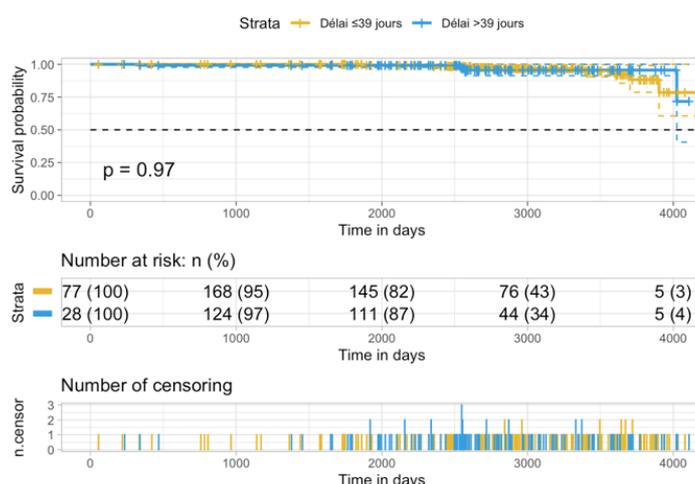


Figure 3 : Impact du délai entre la chirurgie et le boost sur la survenue d'évènements délétères à 5 ans et plus

Variable	Nombre de patientes	Nombre d'évènements délétères (rechutes + décès métastatiques)	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
delai_debut_radiotherapie	306	15	0.98 [0.84-1.15]	0.8349

- En cas de réponse partielle à la chimiothérapie, les patientes avaient 2.4 fois plus de risque de déclarer un évènement délétère de manière non significative (HR= 2.43 ; p=0.25).

Réponse à la chimiothérapie

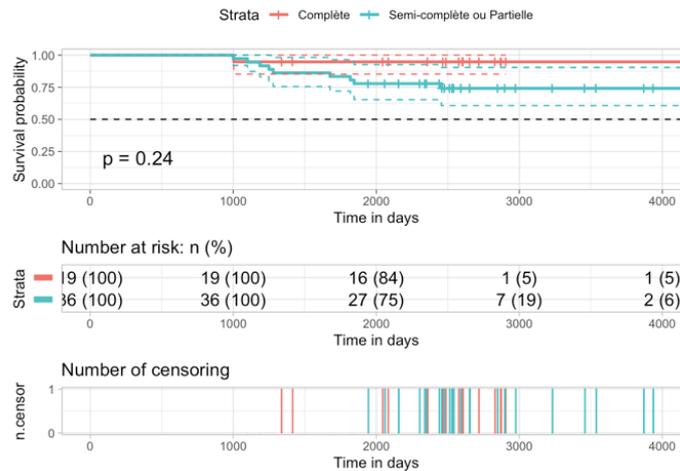


Figure 4 : Impact de réponse à la chimiothérapie sur la survenue d'évènements délétères

Variable	Nombre de patientes	Nombre d'évènements délétères (rechutes + décès métastatiques)	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
reponse_ct_bin, Partielle ou semi-complète	55	11	2.43 [0.52-11.25]	0.2562

- La présence de ganglions positifs n'avait pas d'impact sur la survenue d'évènement toute cause confondue (rechute ganglionnaire, mammaire contro-latérale, métastatique et décès métastatique) (p = 0.09) mais semblait avoir un impact sur les rechutes métastatiques (p = 0.008) et les décès métastatiques (p = 0.0182).

- La taille tumorale importante influence la survenue d'évènements délétères si on a une taille tumorale importante ($\geq T3$) par rapport à une taille tumorale plus faible ($< T3$) (7.7 fois plus de risque de développer un évènement délétère) (p<0.001).

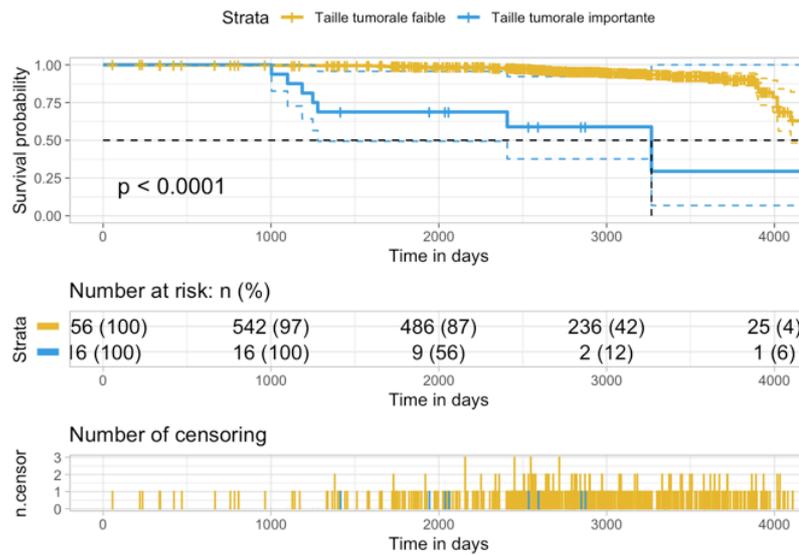


Figure 5 : Impact de la taille tumorale importante ($\geq T3$) sur la survenue d'événements délétères

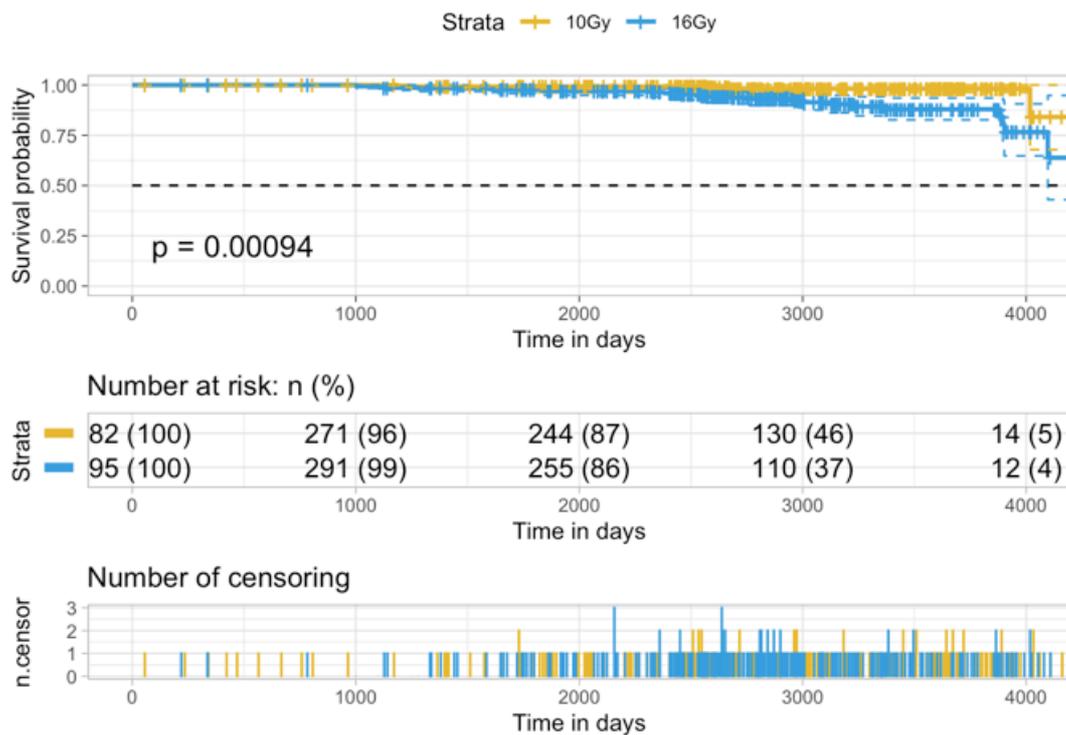
Variable	Nombre de patientes	Nombre d'évènements délétères (rechutes + décès métastatiques)	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
taille_tumorale_importante, Oui	572	50	7.67 [3.32-17.71]	<0.0001

- Le phénotype triple négative n'influçait pas la survenue d'évènements délétères ($p=0.43$) mais influçait la survenue de rechutes locales (HR = 0.21 ; $p = 0.035$).

Variable	Nombre de patientes	Nombre d'évènements délétères (rechutes + décès métastatiques)	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
triple_neg, Non	550	47	0.7 [0.29-1.69]	0.4332

II.3.4. Surimpression de 10Gy versus 16Gy sur la survenue de métastases

Concernant l'évolution métastatique à 5 ans et plus, il y eut 7 rechutes métastatiques dans le groupe 10 Gy et 21 rechutes métastatiques dans le groupe 16 Gy. Les patientes du groupe 16 Gy étaient significativement plus à risque de développer des métastases (HR = 0.27, p= 0.002).



Variable	Nombre de patientes	Nombre de rechutes métastatiques	Hazard Ratio et 90%CI	p.value
boost, 10 Gy	577	34	0.27 [0.13-0.54]	0.0021

Figure 6 : Impact du traitement par 10Gy sur la survenue de rechutes métastatiques à 5 ans et plus

Analyse multivariée sur la survenue de rechute métastatique à 5 ans et plus:

Une analyse multivariée a été conduite en ajustant sur l'âge, le type de cancer, le statut ganglionnaire, la réponse à la chimiothérapie et la taille tumorale.

L'analyse multivariée est concordante avec l'analyse univariée, avec un risque d'évolution métastatique supérieur dans le groupe 16 Gy (HR = 0.26 ; p= 0.01).

Tableau 7 : Analyse multivariée sur le taux de rechutes métastatiques à 5 ans et plus

Variable	Nombre de patientes	Nombre de métastases	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
boost, 10 Gy	558	33	0.26 [0.09-0.73]	0.0100
age_radiot	558	33	1 [0.96-1.04]	0.9147
type_cancer_2	558	33		0.6963
CLI			Reference	
CCI			0.76 [0.29-2.04]	0.5904
CIC			1.01 [0.11-9.5]	0.9901
Autres cancers			0 [0-Inf]	0.9964
ganglions_atteints, non	558	33	0.42 [0.2-0.87]	0.0203

Après analyse en sous-groupe, excluant les T3-T4 et les N+, le taux de rechute métastatique à 5 ans ou plus était plus important dans le groupe 16Gy. Cette différence est statistiquement significative (p=0.041 et p=0.038 respectivement).

Tableau 8 : Analyse en sous-groupe du taux de rechutes métastatiques à 5 ans et plus

Analyses Univariables

En fonction de Boost

		Boost 10 (n = 182)	Boost 16 (n = 190)	n	p	test
Rechute métastatique à 5 ans, n	Non	179 (98%)	179 (94%)	358	0.036	Chi2
	Oui	3 (1.6%)	11 (5.8%)	14	-	-
Rechute métastatique toute durée, n	Non	178 (98%)	177 (93%)	355	0.032	Chi2
	Oui	4 (2.2%)	13 (6.8%)	17	-	-
TNM, n	T1	141 (77%)	142 (75%)	283	0.54	Chi2
	T2	41 (23%)	48 (25%)	89	-	-

II.3.5. Impact des différents facteurs sur la survenue de métastases

- La présence d'une atteinte ganglionnaire est significative sur l'évolution métastatique (HR = 0.39 ; p= 0.008).

Variable	Nombre de patientes	Nombre de rechutes métastatiques	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
ganglions_atteints, non	578	34	0.39 [0.19-0.78]	0.0080

Significatif (p<0.01) Moins de métastases (61% moins de chances d'en présenter, HR = 0.39) si pas de ganglions à la base.

- La taille tumorale importante influence la survenue d'un décès métastatiques (11.6 fois plus de risque de décéder si on a une taille tumorale importante (dès T3) par rapport à une taille tumorale faible). Significatif ($p < 0.001$).

II.3.6. Surimpression de 10Gy versus 16Gy sur la survenue de décès métastatiques

Concernant le décès par l'évolution métastatique à 5 ans et plus, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (HR = 0.55 ; $p = 0.2$).

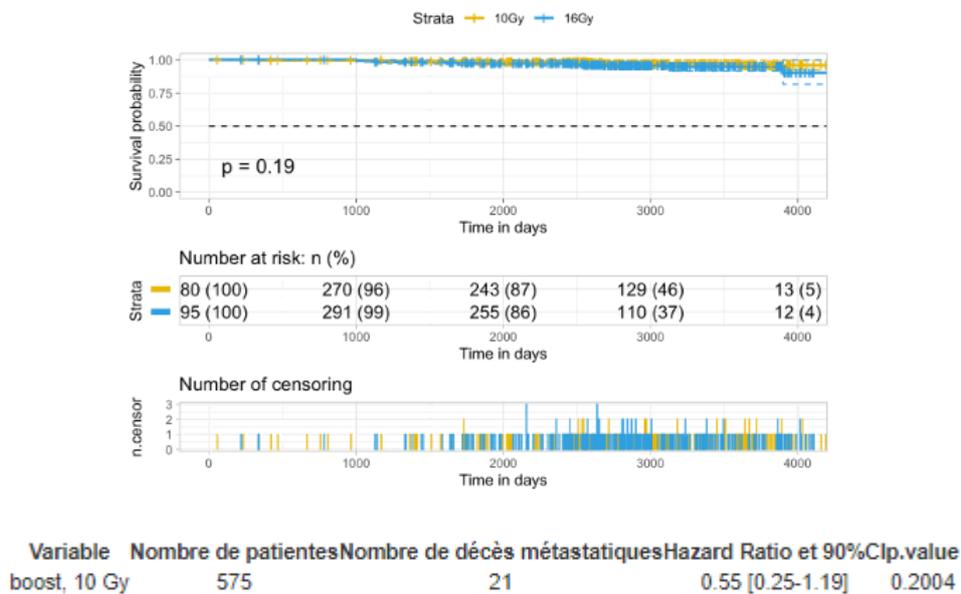


Figure 7 : Impact du traitement par 10Gy sur la survenue de décès métastatiques à 5 ans et plus

Analyse multivariée sur la survenue de décès métastatique par cancer du sein à 5 ans et plus :

Une analyse multivariée a été conduite en ajustant sur l'âge, le type de cancer, le statut ganglionnaire, la réponse à la chimiothérapie et la taille tumorale.

De même en analyse multivariée il n'y a pas de différence entre les deux groupes sur la survenue d'un décès par évolution métastatique (HR = 1.07 ; $p = 0.9$).

II.3.7. Impact des différents facteurs sur la survenue de décès métastatiques

- La présence de ganglions positifs ($p < 0.001$).

Variable	Nombre de patientes	Nombre de rechutes métastatiques	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
ganglions_atteints, non	576	21	0.35 [0.14-0.84]	0.0182

Significatif ($p = 0.02$) Moins de décès métastatiques (65% moins de chances d'en présenter, HR = 0.35) si pas de ganglions à la base.

- La taille tumorale importante influence la survenue d'un décès métastatiques (17 fois plus de risque de décéder si on a une taille tumorale importante par rapport à une taille tumorale faible) ($p < 0.0001$).

Variable	Nombre de patientes	Nombre de décès métastatiques	Hazard Ratio et 95%CI	p.value
taille_tumorale_importante, Oui	573	34	11.59 [4.67-28.75]	<0.0001

II.3.8. Surimpression de 10Gy versus 16Gy sur la tolérance cutanée aigue

Vingt-huit tumeurs n'ont pas présenté de radioépithélite (5%), 275 tumeurs ont présenté une radioépithélite grade 1 (49.5%), 200 tumeurs ont présenté une radioépithélite grade 2 (36%), 53 tumeurs ont présenté une radioépithélite grade 3 (9.5%), il n'y avait pas de radioépithélite grade 4.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la tolérance cutanée aigue (HR=2.2 ; $p=0.06$).

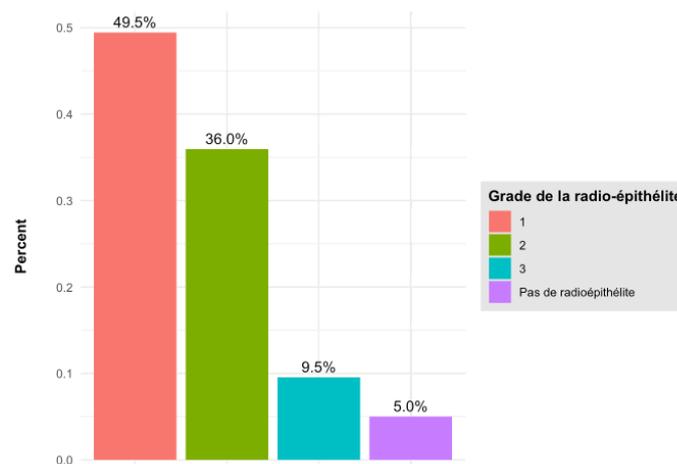


Figure 8 : Pourcentages des grades de radioépithélite retrouvés

Tableau 9 : Analyse des grades de radioépithélite selon la dose boost

	boost		p-value
	16 Gy	10 Gy	
Grade de la radio-épithélite			0.06 †*
N (m.d. ; %)	281 (16 ; 5.387)	274 (12 ; 4.196)	
Pas de radioépithélite	19 (6.762)	9 (3.285)	
1	130 (46.263)	144 (52.555)	
2	111 (39.502)	89 (32.482)	
3	21 (7.473)	32 (11.679)	

Notes:

N: sample size ; m.d.: missing data ; Qualitative data are expressed as group size (%)

Tests:

* Pearson's Chi-squared test

II.3.9. Surimpression de 10Gy versus 16Gy sur la tolérance cutanée tardive

Soixante-quinze tumeurs étaient décrites comme présentant une séquelle cosmétique (16%) et 472 tumeurs comme n'en ayant pas (84%).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la présence de séquelles cosmétiques (HR=0.82, p = 0.413).

Tableau 10 : Analyse de la présence de séquelles cosmétiques selon la dose boost

	Dose boost reçue (Gy)		p-value
	10 Gy	16 Gy	
Présence de séquelles cosmétiques			0.413 †
N (m.d. ; %)	272 (14 ; 4.895)	275 (22 ; 7.407)	
Non	238 (87.5)	234 (85.091)	
Oui	34 (12.5)	41 (14.909)	

Les types de séquelles cosmétiques sont décrits dans la figure ci-dessous.

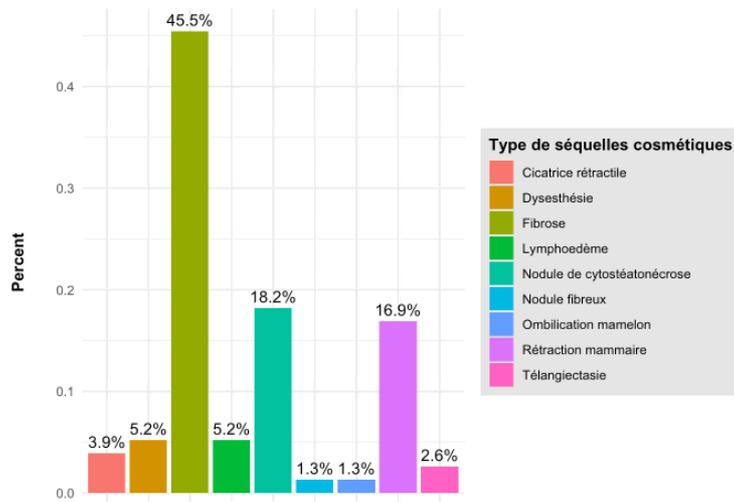


Figure 9 : Pourcentage des types de séquelles cosmétiques retrouvées

III. Discussion

Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre le boost de 10Gy et celui de 16Gy en termes de rechute locale et ganglionnaire à 5 ans. Ce résultat est retrouvé aussi en analyse de sous-groupe chez les patientes T1 T2, N0 et non triple-négatives. Au vu des données de la littérature précédemment synthétisées, l'utilisation d'un boost de 10 Gy comme proposé par l'ASTRO pourrait se discuter, à la place de celui de 16 Gy notamment dans la population la plus homogène de notre étude, à savoir les T1, T2, N0.

Les résultats retrouvés avec le critère composite et la rechute métastatique sont à nuancer sur la population avec boost de 16Gy ayant plus souvent de facteurs de mauvais pronostic : un statut ganglionnaire positif, une taille tumorale plus importante, un grade tumoral plus élevé et un âge plus jeune. D'autres facteurs pronostiques pourraient ne pas avoir été pris en compte dans les analyses multivariées expliquant la persistance d'une différence significative.

Sur le plan pronostique, il est noté une discordance du taux de rechute locale dans cette étude par rapport aux grandes études randomisées menées dans les années 1980 à 2000. En effet, après traitement conservateur, les données de la littérature montrent de taux de rechute locale allant de 2% à 12% à 5 ans (65–67). Dans notre étude, celui-ci était de 1,5%. Les explications que l'on peut avancer sont que le taux de rechute locale a, d'une part, considérablement diminué par l'apport des traitements systémiques ciblés (anti-HER2) et de l'hormonothérapie (68). En effet, la caractérisation des facteurs moléculaires tumoraux ont permis une grande avancée thérapeutique et une amélioration des résultats de survie sans récurrence majeure. Les thérapies ciblées anti-HER2 diminuent de manière importante la récurrence locale, de 10% à 1% à 3 ans, pour des tumeurs surexprimant HER2, inférieures à 5cm, sans envahissement ganglionnaire et traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie adjuvante (69,70). Selon une étude menée en 2020 sur 1082 patientes surexprimant HER2, l'adjonction d'un complément de dose lors de la radiothérapie adjuvante après utilisation de thérapies ciblées n'améliore pas le contrôle local (68).

D'autre part, les indications du boost ont changé. Dans notre étude, certaines patientes d'âge supérieur à 70 ans avec des cancers de bon pronostic avaient reçu un boost. Hors, d'après les recommandations actuelles, ces dernières n'auraient pas eu une indication de boost complémentaire sans facteur de risque de rechute avéré. Ces deux hypothèses pourraient expliquer le faible taux de rechutes locales.

Dans notre étude, l'absence d'expression de récepteurs hormonaux est associée à un taux de rechute locale plus élevé ce qui est en concordance avec la littérature (19). Les tumeurs basal-like sont celles qui présentent le risque de rechute locale le plus élevé avec un taux de récurrence locale variant de 7,1 à 17,3% (39–43,71,72). Pour Dent et al., les patientes ayant une tumeur triple-négative n'ont pas d'augmentation significative du risque de récurrence locorégionale comparé aux autres sous-types (13% versus 12 % ; $p = 0,77$), cependant les patientes ayant des tumeurs triple négatives récidiveraient plus précocement (2,8 versus 4,2 ans respectivement, $p = 0,02$) (72).

Le sous-type histologique luminal A est celui qui présente le meilleur pronostic. avec un taux de récurrence locorégionale qui varie de 0,8 à 8% (39–43).

Sur le plan fonctionnel, le critère dichotomique des séquelles cosmétiques (oui/non) a été basé sur des critères subjectifs recueillies lors du suivi à des périodes différentes ce qui peut

aussi constituer un biais car les séquelles post-traitement sont évolutives au cours du temps. Des mesures d'estimation standardisées effectuées à un temps précis auraient eu des valeurs informatives plus importantes. En outre, il peut aussi exister une sous-estimation des séquelles cosmétiques dans notre échantillon. En effet, dans notre étude, les séquelles cosmétiques concernaient 16% des patientes alors que dans la littérature on retrouve des pourcentages allant de 20 à 30% (50,51). D'autres facteurs de risque de mauvais résultats esthétiques existent et n'ont pas été pris en compte dans notre étude, notamment l'obésité et l'hypertrophie mammaire (l'irradiation du tissu graisseux entraînant plus de sclérose que l'irradiation glandulaire), les seins graisseux (plus souvent sujets à l'apparition de cyostéatonecrose et de lymphocèles localisés récidivants), la texture de la peau, le rapport entre volume tumoral et volume mammaire supérieur à un quart (53).

Il n'existe pas à ce jour de recommandation officielle de mesure des séquelles cosmétiques du traitement conservateur. La plupart du temps, leur appréciation est subjective. Des échelles subjectives existent comme l'échelle de Harris (73) et l'échelle de Clough (51).

Un gold standard d'évaluation pourrait être d'utiliser les critères objectifs, subjectifs et l'auto-évaluation du patient. (74) Des critères objectifs ont été développés comme la « relative Breast Retraction Assessment » ou pBRA et la « Breast Cancer Conservative Treatment.cosmetic results version 2.0 » ou BCCT.core 2.0.

Parmi les principales limites de l'étude,

- Le nombre de patientes n'était pas assez important pour avoir un grand nombre d'événements concernant les rechutes locales. En effet, après calcul du nombre de sujets nécessaires pour une étude de non-infériorité, on estime ce dernier à 1005 dans chaque groupe.
- Les indications du boost ont évolué sur ces dernières années notamment chez les patientes de plus de 50 ans. Les dernières recommandations du SENORIFF étant plus restrictives.
- Le recueil rétrospectif des données, la monocentricité et le nombre importants de perdus de vue (8,7%).
- Le choix initial du taux de rechute locale à 5 ans après chirurgie comme objectif principal est discutable. En effet, certaines études démontrent que la majorité des rechutes locales surviennent dans les 5 premières années après chirurgie (64) mais d'autres que ces derniers sont plus importants entre 5 et 10 ans (21).

L'hypofractionnement est devenu une alternative à l'irradiation normofractionnée mammaire classique. L'apparition de ces schémas d'irradiation témoigne d'une volonté de réduire le nombre de séances tout en restant aussi efficace sur le taux de rechute locale à long terme.

Ils se sont développés en pratique courante à la suite de trois essais prospectifs randomisés anglais (START-A, START-B) et canadien pour les patientes présentant une tumeur infiltrante localisée (75). Ils montrent les mêmes résultats sur la survie sans rechute qu'un fractionnement classique sans augmenter l'incidence d'événements indésirables (76–78). Plusieurs doses et fractions ont été validées notamment 40.05 Gy en 15 fractions de 2,66 Gy comme dans l'étude START B, recommandé dans les référentiels français (7,8,55).

L'étude anglaise FAST FORWARD montre qu'une méthode d'hypofractionnement extrême en 5 jours à raison de 26 Gy en 5 fractions de 5,2 Gy est non-inférieur à 40,05 Gy en 15 fractions sur le taux de survie sans récurrence à 5 ans pour des résultats cosmétiques satisfaisants dans une population sélectionnée (79). Un suivi plus long est nécessaire pour

préciser les indications recommandées de ce protocole. Des études de cohorte prospectives sont en cours pour valider des schémas hypofractionnés avec boost intégrés (80–82).

Les progrès des connaissances, des thérapies et de l'histoire naturelle du cancer du sein ont permis une désescalade thérapeutique et une restriction des indications du boost à certaines populations ciblées.

Parallèlement, certaines populations pourraient bénéficier d'une escalade de dose notamment les patientes jeunes d'âge inférieur à 50 ans. C'est sur ce rationnel que repose l'étude Young Boost Trial (YBT) débutée en 2005. Il s'agit d'un essai randomisé de phase III qui compare un boost de 26 Gy vs un boost de 16 Gy chez une population de patientes jeunes de moins de 50 ans atteintes d'un cancer du sein invasif de stade localisé T1-T2 N0-N2 M0 et traité par tumorectomie et irradiation (83). Les résultats à 10 ans ne sont pas encore parus.

L'étude BONBIS débutée en 2008 s'intéresse à l'utilisation du boost pour les tumeurs canalaire in situ. Cet essai randomisé de phase III compare un boost de 16 Gy à l'absence de boost chez une population de patientes atteintes de carcinome canalaire in situ.

Leur objectif est d'estimer et comparer le taux de récurrence locale, le taux de survie sans récurrence, la survie globale et les résultats cosmétiques à 15 ans dans les deux groupes (84). Une étude multicentrique rétrospective américaine, canadienne et française confirme l'intérêt d'un boost pour les carcinomes canalaire in situ. L'étude ROMANCE, quant à elle, s'intéresse à analyser et comparer les taux de récurrence locale, survie sans récurrence et survie globale chez des patientes présentant un carcinome canalaire in situ de bas risque n'ayant pas reçu de radiothérapie mammaire.

On s'intéresse de plus en plus à caractériser les tumeurs et celles qui sont le plus à risque de rechute afin d'intensifier les thérapeutiques pour les patientes les plus à risque et diminuer les toxicités liées aux traitements chez celles ayant un bon pronostic (60).

Les progrès des connaissances, des thérapies et de l'histoire naturelle du cancer du sein ont permis une désescalade thérapeutique et une restriction des indications du boost à certaines populations ciblées. Ceci engendre un traitement de plus en plus personnalisé et adapté au niveau de risque. Des tests de radiosensibilités ont été développés notamment par les centres anti-cancéreux de Montpellier et de Lyon sur le risque de séquelles post-radiques (Test RILA).

IV. Conclusion

Notre étude ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes de boost de 10Gy et 16Gy sur la rechute locale et sur le critère secondaire de rechute ganglionnaire à 5 ans. La dose de 10Gy semblerait suffisante pour un bon contrôle local et à distance pour des petites tumeurs et des patientes d'âge supérieur à 50 ans. En effet, dans notre échantillon, les tumeurs de taille importante et les patientes d'âge jeune sont peu représentées.

Sur le plan fonctionnel, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes sur la toxicité aiguë cutanée et les séquelles cosmétiques à 5 ans.

Dans cette étude, il existe des limites d'effectif et des facteurs de confusion potentiels.

Une étude de cohorte prospective, randomisée et multicentrique avec plus de patients ainsi qu'une évaluation des séquelles cosmétiques par des critères standardisés seraient nécessaires pour conclure à la non-infériorité pronostique et fonctionnelle d'un boost de 10Gy.

Par ailleurs, les indications d'irradiation mammaire et de boost sont en constante évolution. Le développement de nouvelles techniques et modes de fractionnement comme l'hypofractionnement en boost intégré pourraient devenir le standard de traitement du cancer du sein.

V. Annexes

V.1. Épidémiologie

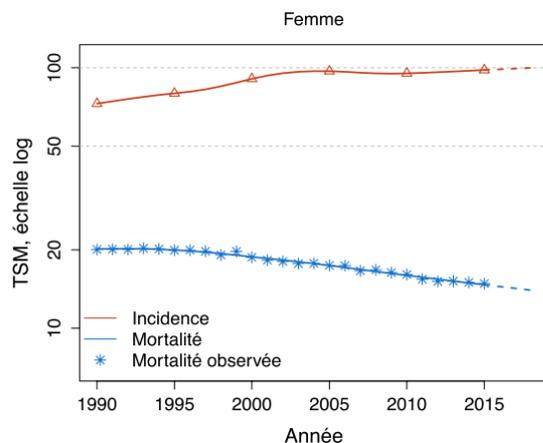


Figure 10 : Taux d'incidence et de mortalité en France métropolitaine selon l'année - Santé publique France 2018 (3)

Tableau 11 : Principaux essais randomisés sur l'utilisation d'un boost (7)

Études	Période d'inclusion	Population	Suivi médian	Dose de la surimpression	Contrôle local (boost vs no boost)	Risque de biais
EORTC [BARTELINK2015]	1989-1996	n = 5 318, stade I-II (T1-2 N0-1 M0)	17,2 ans	16 Gy/8 fr	HR = 0,65 [0,55-0,78]	
Budapest (Polgar, 2002)	1995-1998	n = 627, stade I-II	5 ans	16 Gy ou 12 à 14,25 Gy par curiethérapie à haut débit de dose	HR = 0,42 [0,24-0,75]	
Lyon (Romestaing, 1997)	1986-1992	n = 1 028, T1 (81 %), N0 (73 %), marges saines (98 %)	3,3 ans	10 Gy/4 fr	HR = 0,46 [0,21-0,98]	
Nice (Teissier, 1998)	1987-1994	n = 664, carcinome infiltrant, marges saines	6,1 ans	10 Gy/5 fr	HR = 0,60 [0,31-1,17]	haut risque de biais de détection et de reporting
SGW (Graham, 2010)	1996- non reporté	n = 688, T1-2 N0-3	8,5 ans	16 Gy/8 fr	HR = 2,18 [0,89-5,37]	Intégration carcinome <i>in situ</i> ; haut risque de biais de reporting

fr : fraction ; HR : hazard ratio

V.2. Anatomie

Le sein est une glande exocrine composée de 15 à 20 compartiments séparés par du tissu graisseux.

Chaque compartiment est constitué de lobules et de canaux.

Les lobules ont pour fonction de produire du lait en période d'allaitement et les canaux de le transporter vers le mamelon (85).

Ces deux structures sont celles qui sont le plus fréquemment atteintes de cancer.

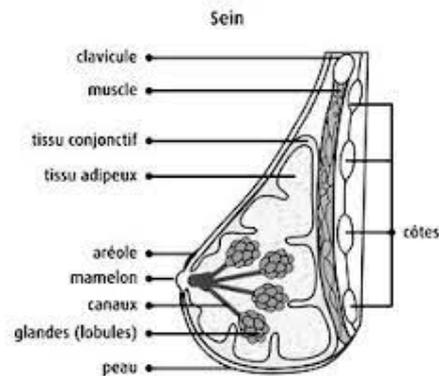


Figure 11 : Anatomie du sein (Haute Autorité de Santé)

Le tissu de soutien contient des fibres, de la graisse, des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Les ganglions lymphatiques sont principalement situés au niveau axillaire (ganglions axillaires) ; au-dessus et au-dessous de la clavicule (ganglions sus-claviculaires et sous-claviculaires) et à l'intérieur du thorax, de part et d'autre du sternum (ganglions mammaires internes).

Tout comme les lobules et les canaux, ils peuvent être le siège d'une multiplication tumorale.

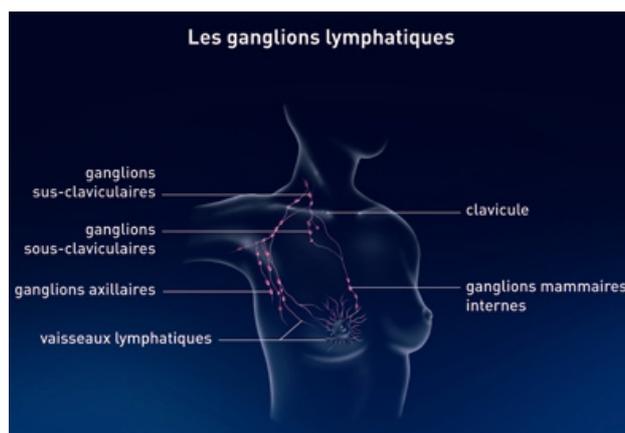


Figure 12 : Réseau lymphatique du sein (Institut National du Cancer)

V.3.Coût économique

De par sa fréquence dans la population générale et le nombre de séances élevées, le cancer du sein constitue une part importante des dépenses de santé.

Dans une étude réalisée à l'Institut Bergonié de Bordeaux, il a été estimé qu'une séance coûtait 232,77 euros (62 euros de coût moyen de transport et 170,77 euros pour le remboursement de la séance).

Sur cette base, 3 séances par protocole d'irradiation en plus sur le lit tumoral représenteraient 698,31 euros par patiente prise en charge (86).

Selon l'observatoire national de la radiothérapie, l'activité globale des centres de radiothérapie a augmenté de 12 % (en nombre de patients) et de 6 % (en nombre de séances) depuis 2012 pour atteindre 196 000 patients et un peu plus de 4,1 millions de séances en 2017 pour tous les cancers (87).

V.4.Dépistage

Le dépistage organisé en France concerne les patientes entre 50 et 74 ans.

Il comprend un examen clinique réalisé par un radiologue et une mammographie avec deux incidences (face et oblique externe à 45°) par sein avec double relecture systématique par un radiologue expert.

Cette double relecture permet une détection supplémentaire de 6 à 10% (88).

En 2018, en France, le nombre de cancers détectés est de 6,9 pour mille (89).

Des nouvelles techniques de dépistage voient le jour (90).

V.4.1.Intérêt

En 2015, l'IARC (International Agency for Research on Cancer) a mis en évidence une baisse de mortalité de 40% chez les femmes participantes entre 50 et 69 ans et une baisse significative pour les patientes entre 70 et 74, renforçant l'intérêt du dépistage organisé (91).

Il permet de réduire de 15 et 21 % la mortalité par cancer du sein. De 100 à 300 décès par cancer du sein sont évités pour 100 000 femmes participant régulièrement au dépistage pendant 7 à 10 ans (92).

En ce qui concerne l'âge de début du dépistage, elle est sujette à controverse.

Les guidelines américaines de l'ACS et l'ACR, montrent l'intérêt d'un dépistage organisé dès 40 ans (93,94).

Ces résultats sont controversés par un nombre de faux positifs plus importants dans cette tranche d'âge ayant recours plus fréquemment à l'échographie. En effet, la densité mammaire est plus importante chez les patientes jeunes.

Pour cette raison, en 2013, la HAS avait conclu à une balance bénéfice-risque défavorable du dépistage organisé pour cette tranche d'âge (95).

Les recommandations pour les patientes porteuses de mutations génétiques à haut risque de cancer fixent l'âge du début du dépistage à 30 ans pour celles porteuses de mutation BRCA1/BRCA2 et 20 ans pour celles porteuses d'une mutation p53. Celle-ci doit s'effectuer de façon semestrielle (55).

V.4.2.Imagerie

Une imagerie est réalisée dans le cadre du dépistage organisé, d'apparition d'un nodule ou d'une masse suspecte ou dans le cadre du suivi après traitement.

Dans le cas de stades localisés, il s'agit de la mammographie, de l'échographie et, dans certains cas particuliers, de l'IRM.

Pour le bilan d'extension ou le suivi d'une maladie métastatique, peuvent être réalisés un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec une scintigraphie osseuse ou un TEP-FDG.

Mammographie

La mammographie s'agit d'une radiographie des seins utilisant des rayons X.

Elle permet de détecter des masses, des calcifications et des distorsions de l'architecture.

Les masses

Lorsqu'une masse est repérée à la mammographie, des clichés comprimés localisés non agrandis sont réalisés pour apprécier l'hétérogénéité des contours, critère ayant la plus grande valeur pronostique de malignité (96).

Les critères descriptifs utilisés pour décrire les masses et constituant des valeurs prédictives positives de malignité sont :

La forme : ovulaire, ronde, macrolobulée (<3 lobulations), microlobulée et irrégulière

Les contours : circonscrit ou non circonscrit (indistinct, masqué ou spiculé)

La densité par rapport à la glande : on distingue les lésions hypodenses, isodenses ou hyperdenses.

Classiquement, les lésions malignes sont hyperdenses par rapport à la glande mais ce signe a une faible VPP par cancer. La densité mammaire est classée de 1 (la moins dense) à 4 (la plus dense).

Une densité mammaire élevée rend l'interprétation des résultats difficile par défaut de contraste des lésions avec le tissu environnant.

Les calcifications

Les calcifications sont suspectes lorsqu'elles sont amorphes poussiéreuses lorsqu'elles sont groupées, les calcifications grossières hétérogènes > 0,5 mm en foyer isolé.

Les distorsions architecturales

Il s'agit de ruptures d'architecture sans masse précise visible, évoquant une lésion maligne en l'absence d'antécédents traumatiques ou chirurgicaux.

Échographie

L'échographie mammaire utilise des ultrasons. Elle permet de visualiser de façon précise la partie interne des seins et des ganglions.

Elle est particulièrement intéressante lorsqu'il existe une incertitude diagnostique à la mammographie ou chez les patientes ayant des seins denses avec des facteurs de risque associés. Une étude américaine avait démontré qu'elle détecterait 3,7% de cancers supplémentaires dans ce cas-là (97).

Cependant, elle est à l'origine d'une diminution de la spécificité avec un doublement du taux de rappel et un triplement du taux de surveillances rapprochées et biopsies.

Tomosynthèse

La tomosynthèse est un développement récent de la mammographie qui permet, par l'exposition des seins aux rayons X et un processus de reconstruction informatique, d'obtenir des coupes millimétriques pouvant être assimilées à une « mammographie 3D » (88).

Elle améliore la sensibilité de détection et préserve la spécificité de la mammographie.

Une détection de 29% supplémentaires par ajout de la tomosynthèse à la mammographie a été mise en évidence par les travaux de Yun et al. sans augmentation significative du taux de détection de CCIS (98).

Elle a aussi montré son intérêt pour le dépistage chez les patientes porteuses de seins denses avec 30% de rappels en moins et une amélioration du taux de détection de 30 à 52% (99).

IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être proposée en cas d'incertitude diagnostique lors des deux précédents examens ou lorsqu'il s'agit d'une patiente à très haut risque de cancer du sein, notamment porteuse d'une mutation BRCA1/BRCA2, p53 ou ayant un antécédent de cancer du sein (55,100).

Elle est également utilisée lorsqu'une chimiothérapie néo-adjuvante est prescrite pour définir la réponse thérapeutique à l'issue du traitement et avant la chirurgie.

Elle ne semble pas adaptée chez les patientes à risque standard, du fait d'un taux de faux positifs de 10 à 25%, des contraintes de l'injection de produit de contraste, du coût de l'examen et de sa disponibilité (88).

Grâce à cette description radiologique, les lésions sont classées en 7 catégories selon le système BI-RADS (Breast Imaging-Reporting And Data System) de l'ACR (American College of Radiology) allant de 0 à 6.

V.5.Facteurs de risque du cancer du sein

V.5.1.Facteurs intrinsèques

- Sexe féminin

Le sexe féminin est associé à 99% des cancers du sein.

- Age

Comme l'indique l'European Cancer Information System (ECIS), l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge avec près de 80% des cancers du sein qui surviennent chez les personnes de plus de 50 ans.

- La densité mammaire. Les femmes qui présentent une très forte densité mammaire ont un risque 4 à 6 fois plus élevé de cancer (101).

Pour Boyd et al, la densité est responsable de 16 % de tous les cancers (102).

Ce facteur de risque est indépendant de l'âge, du statut ménopausique, du poids et de la parité.

- Prédisposition génétique

Les gènes BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, et probablement PALB2 sont impliqués dans la survenue des cancers du sein.

La prévalence de la mutation BRCA1 et BRCA2 est de 1/800 et 1/1000.

La plus grande prévalence se trouve parmi les juifs Ashkénazes.

Le risque de développer un cancer du sein chez une patiente porteuse d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 est de 70,8% jusqu'à 80 ans (103).

Les mutations des allèles CHEK2 et ATM confèrent un risque multiplié par 2 voire 4 (104).

V.5.2.Facteurs hormonaux

- Nulliparité
- Règles précoces
- Ménopause et la grossesse tardives
- Utilisation de contraceptifs oraux
- Traitement hormonal substitutif

V.5.3.Facteurs extrinsèques

- Alcool et tabagisme.

Selon un rapport du CIRC (Centre international de Recherche sur le Cancer) paru en 2018, 15,1% des cancers du sein chez les femmes de plus de 30 ans étaient attribuables à la consommation d'alcool et 4,4% au tabagisme.

La consommation d'alcool est connue pour être un facteur de risque de cancer du sein. Hamajima et al. ont montré dans leur méta-analyse que le risque de développer un cancer du sein est lié à la consommation d'alcool de manière dose-dépendante. En effet, une consommation d'alcool supérieure ou égale à 45g/j augmenterait le risque de 1,45 fois.

En ce qui concerne le tabagisme, les résultats des études sont hétérogènes (105,106). L'étude de Cui, trouvait une association entre exposition au tabac et cancer du sein d'autant plus importante que la quantité et la durée de consommation étaient importantes (106). Une étude canadienne prospective menée par Catsburg montrait quant à elle une absence de lien (105). Une méta-analyse publiée en 2005 montre un risque augmenté pour les fumeuses actives et passives, d'autant plus important pendant la pré-ménopause (107).

L'arrêt du tabac chez les patientes atteintes réduit leur risque de mortalité (108).

- Surpoids

Le risque de cancer du sein est 2 à 3 fois plus élevé chez les femmes ménopausées présentant un indice de masse corporelle (IMC) élevé (> 30), comparativement aux femmes présentant un IMC plus faible (< 25) (109,110).

- Résistance à l'insuline

- Antécédent d'irradiation

Les patientes ayant été irradiées pour un lymphome de Hodgkin à un âge jeune présentent un risque plus élevé de cancer du sein à partir de 8 à 10 ans après l'irradiation (104).

- Tabac (111)

V.6.Classification

Il n'existe pas un mais des cancers du sein. Ils sont classés selon leur histologie, la présence ou non de récepteurs hormonaux, leur index de prolifération et l'expression de récepteurs à leur surface.

Cette cartographie tumorale est indispensable pour déterminer le protocole thérapeutique et assurer le meilleur résultat possible en termes de survie.

V.6.1.Les histologies retrouvées

Le type histologique permet de caractériser la tumeur en fonction du type de cellules atteintes et de sa localisation au sein des compartiments de la glande mammaire.

L'adénocarcinome est le plus répandu (95% des cas), il se développe à partir des cellules

épithéliales de la glande mammaire, soit au niveau des canaux (carcinomes canaux) dans 80% des cas, soit au niveau des lobules (carcinomes lobulaires).

- Carcinome in situ

Les carcinomes in situ constituent 20% des cancers diagnostiqués (112).

Il s'agit de cellules cancéreuses localisées à l'intérieur des canaux ou des lobules sans traverser la membrane basale.

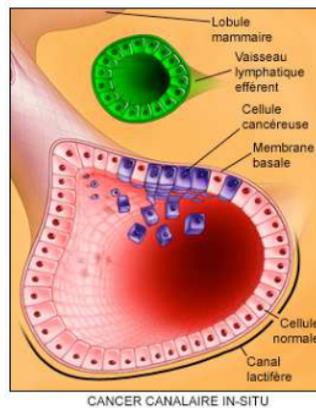


Figure 13 : Illustration d'un carcinome canalaire in situ (113)

En fonction de la localisation canalaire ou lobulaire, on parle de carcinome canalaire in situ (CCIS) ou de carcinome lobulaire in situ (CLIS).

Les CLIS sont des formes plus rares et ne représentent que 10 à 15% des carcinomes in situ.

En l'absence de traitement, entre 10% et 28% des patientes développent un cancer invasif et ont un plus grand risque de décès dû au cancer (114,115).

L'augmentation de l'incidence du carcinome intracanaire du sein a augmenté depuis la mise en place du dépistage organisé (116). Les lésions sont souvent de petite taille.

Le traitement local permet de diminuer la rechute locale, notamment sous forme de cancer invasif.

- Carcinome infiltrant

Les carcinomes infiltrants sont des cellules cancéreuses ayant traversé la membrane basale des canaux ou des lobules. De ce fait, elles peuvent atteindre les tissus environnants, les ganglions mais aussi d'autres organes lorsque la maladie est évoluée.

On distingue les carcinomes canaux infiltrants (CCI) et les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI).

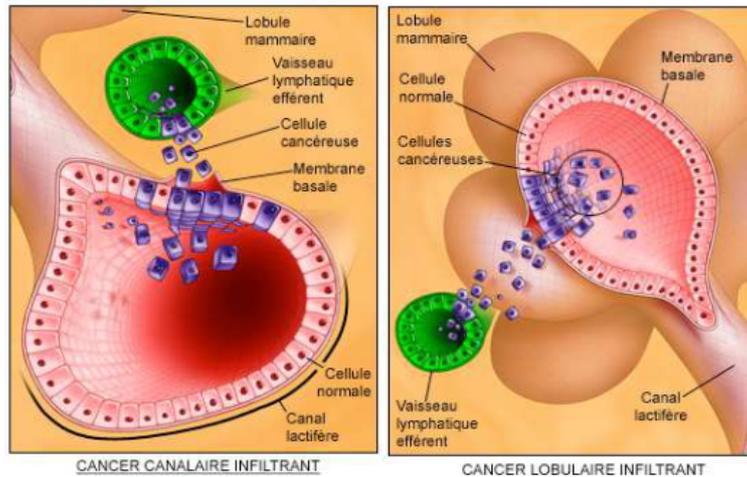


Figure 14 : Illustration d'un carcinome canalaire infiltrant et d'un carcinome lobulaire infiltrant (113)

D'autres formes plus rares de carcinomes infiltrants sont également connues, on peut notamment citer : les carcinomes médullaires (représentent 1% des carcinomes infiltrants), les carcinomes mucineux qui sécrètent du mucus (représentent 2% des carcinomes infiltrants), les carcinomes tubuleux de petite taille (représentent 1 à 2% des carcinomes infiltrants) ou encore les carcinomes papillaires qui peuvent être infiltrants ou non (s'ils sont infiltrants, ils représentent 1 à 2% des carcinomes infiltrants). Leur pronostic est souvent meilleur que celui des CCI et des CLI.

V.6.2. Le grade histopronostique : SBR ou MSBR

Le grade histopronostique communément nommé grade SBR ou MSBR, prend en compte la formation de tubules, l'anisonucléose et le nombre de mitoses.

La somme de ces scores permet de classer les tumeurs en 3 groupes :

- grade 1 : tumeur bien différenciée, peu proliférative, de bon pronostic, peu sensible à la chimiothérapie ;
- grade 2 : intermédiaire
- grade 3 : tumeur peu différenciée, très proliférative, de mauvais pronostic mais sensible à la chimiothérapie.

V.6.3. Les embolies vasculaires

Les embolies vasculaires désignent la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Leur présence est associée à une augmentation du risque de récurrence locale et métastatique et une diminution de la survie globale (117–119).

V.6.4. Les récepteurs hormonaux

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones sécrétées de manière physiologique par les ovaires notamment entre la puberté et la ménopause.

Elles exercent leurs actions par liaison aux récepteurs présents à la surface des cellules (récepteurs aux œstrogènes (RE) et récepteurs à la progestérone (RP)).

Elles interviennent dans le développement des caractères sexuels féminins.

En situation pathologique, les cellules cancéreuses du sein peuvent conserver les récepteurs hormonaux (RH). Elles participent alors au développement tumoral et à sa progression, on parle de cancers hormonosensibles ou hormonodépendants.

Le statut hormonal de la tumeur est déterminé en fonction du pourcentage de cellules exprimant les récepteurs.

En France, si plus de 10% des cellules sont marquées, la tumeur est considérée positive pour le récepteur en question (RE+ ou RP+) (120).

Depuis 2010, des nouvelles recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) proposent un seuil de positivité à partir de 1% des cellules marquées (121). Une tumeur est dite positive aux RH (RH+), lorsqu'elle est positive pour au moins l'une des deux hormones (RE+ ou RP+).

Les RH sont majoritairement présents dans les cancers du sein invasifs (CCI et CLI) les plus différenciées ; les RE sont exprimés dans 75 à 85% des cas, tandis que les RP dans 60 à 70% des cas.

Du fait d'une agressivité et d'une prolifération cellulaire moindres, les cancers du sein hormonodépendants sont associés à un meilleur pronostic comparativement aux tumeurs n'exprimant pas de RH (RH-/HER2+ ou triples négatives) (122,123).

La recherche et le dosage des RH sont notamment essentiels pour la prise en charge thérapeutique de la patiente. En effet, l'indication d'une hormonothérapie dépend du statut

hormonal de la tumeur ; ce qui en fait un facteur prédictif. L'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) a montré dans ses méta-analyses l'intérêt des hormonothérapies (Tamoxifène ou Inhibiteurs de l'Aromatase) sur la survie globale et la survie sans rechute (124,125).

V.6.5.HER2

HER2 est un oncogène surexprimé dans environ 15% des cancers du sein. Il se comporte comme un récepteur de facteur de croissance activé en permanence.

L'amplification du gène HER2 qui peut être recherchée par une technique de biologie moléculaire (RT PCR).

Les tumeurs surexprimant ce gène sont très prolifératives donc spontanément de mauvais pronostic. Elles sont sensibles aux anticorps anti HER2 (Trastuzumab, Pertuzumab).

Un traitement par ces molécules permet aux cancers HER2 positifs d'avoir un pronostic comparable aux cancers HER2 négatifs (60,69).

V.6.6. Index de prolifération ou Ki67

Le Ki67 est un antigène nucléaire présent au niveau des cellules prolifératives.

L'analyse de son niveau d'expression en immunohistochimie est un témoin de prolifération cellulaire.

Il permet d'évaluer la prolifération tumorale (126).

Plusieurs études ont notamment mis en évidence les valeurs pronostique et prédictive du Ki67, ce qui permet à la fois d'orienter la décision thérapeutique mais également de prédire la réponse à certains traitements et le risque de rechute.

Un Ki67 inférieur à 10% est synonyme d'une prolifération faible : cette dernière est associée à un pronostic favorable, mais la réponse à la chimiothérapie s'avère être moins importante.

A l'inverse, un Ki67 supérieur à 30% est synonyme d'une prolifération élevée, associée à un mauvais pronostic, mais la réponse à la chimiothérapie s'avère être meilleure (122,123).

Bien que le dosage du Ki67 soit effectué en routine, l'interprétation de ce pourcentage reste encore discutée puisqu'il n'existe pas de procédure standardisée sur l'interprétation de son score (127,128).

V.6.7. PAM50 ou UPA PAI1

Le score PAM50 est un test constitué de 50 gènes qui est utilisé pour prédire le risque de récurrence notamment à distance (131).

Il classe les patientes en deux groupes : faible risque ou haut risque.

C'est un bon prédicteur de risque de rechute à 10 ans pour tous les sous-groupes histologiques (130).

V.7. Sous-groupes moléculaires

En 2000, Perou et al., proposent un regroupement en cluster des tumeurs en fonction de leurs expressions géniques en quatre sous-types (131).

Depuis, d'autres travaux ont eu lieu et plusieurs sous-types de cancer du sein ont pu être caractérisés (4 à 7 selon les études) (132–134).

La 8ème édition de l'American Joint Committee on Cancer se base sur une classification en quatre sous-types moléculaires :

Les tumeurs lumineuses expriment les récepteurs hormonaux aux œstrogènes et ont un profil d'expression proche des tumeurs épithéliales (CK8, CK18, CK19, GATA-3). Elles comprennent les tumeurs lumineuses A et B (15).

- **Luminal A** : Les tumeurs sont RH+/HER2- et expriment fortement les RE/RP. Leur taux de prolifération est faible avec un pourcentage de Ki67 bas et un index mitotique peu élevé ; leur grade SBR est souvent compris entre I et II. De ce fait, ces tumeurs sont faiblement proliférantes et sont généralement associées à un bon pronostic avec une

bonne réponse à l'hormonothérapie et une moins bonne sensibilité à la chimiothérapie. Les tumeurs lumineales A représentent 50 des cas et sont donc les plus fréquentes.

- **Luminal B** : Les tumeurs sont soit RH+/HER2-, soit RH+/HER2+ mais n'exprimant pas les RP. Les tumeurs lumineales B présentent un taux de prolifération important avec un pourcentage élevé de Ki67 et un fort index mitotique et possèdent souvent un grade SBR élevé. Ces tumeurs sont donc plus proliférantes et sont associées à un plus mauvais pronostic que les tumeurs lumineales A. Néanmoins, elles sont connues pour être chimio-sensibles et leur réponse à l'hormonothérapie est variable. Les tumeurs lumineales B concernent 20% des cancers du sein (135).
- **Her2-like** ou **HER2 positive** : Les tumeurs sont soit HER2+/RH-, soit HER2+/RH+ avec généralement un grade SBR à III. Caractérisées par une forte prolifération, ces tumeurs sont agressives et présentent donc un pronostic plus défavorable que les tumeurs lumineales. Néanmoins, elles présentent une bonne réponse aux traitements anti-HER2 et aux chimiothérapies. Elles représentent 15% des cancers du sein.
- **Basal-like** ou **triple-négative** : Les tumeurs sont RH-/HER2- avec généralement un grade SBR III. Elles représentent environ 15% des cas et sont, le plus souvent, plus chimiosensibles. Du fait de l'absence de récepteurs hormonaux et de l'absence d'amplification HER2, ces tumeurs ne sont donc pas éligibles à certaines thérapies ciblées ou à l'hormonothérapie. Ces tumeurs sont généralement plus agressives et présentent l'un des plus mauvais pronostics à ce jour (136).

V.8.Traitements du cancer du sein

V.8.1.Chirurgie

L'irradiation du sein après chirurgie conservatrice est le gold standard du traitement du cancer du sein localisé infiltrant. L'exérèse doit être macroscopiquement complète et s'effectuer en monobloc.

Historiquement, le traitement du cancer du sein consistait en une mastectomie seule, c'est-à-dire une exérèse totale de l'ensemble de la glande mammaire avec des conséquences esthétiques lourdes pour la patiente.

De grands essais randomisés ont été menés afin de mettre en évidence l'équivalence en termes de survie globale d'une tumorectomie ou quadrantectomie associée à une radiothérapie à celle d'une mastectomie pour les tumeurs invasives localisées de petite taille (< 2cm) (137)(138).

Fisher et al. ont mené l'essai NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Cancer) entre 1976 et 1984 et ont publié les résultats à 8 ans.

Cet essai randomisé incluait 1851 femmes avec des tumeurs de taille égale ou inférieure à 4cm.

Elles étaient randomisées dans 3 groupes : mastectomie seule (713), tumorectomie seule (719) et tumorectomie suivie d'une radiothérapie (731). Les patientes étaient toutes R0, admises par la tumorectomie.

L'irradiation consistait en une irradiation de la glande mammaire à raison de 50 Gy, sans boost complémentaire.

À 8 ans, les résultats ont montré une différence en termes de survie sans récurrence locale : 90% de survie sans récurrence dans le groupe tumorectomie + irradiation, 60% dans le groupe tumorectomie seule,

Les résultats en termes de taux de récurrence locale, de récurrence métastatique et de décès toute cause à 8 ans entre le groupe mastectomie et le groupe tumorectomie avec ou sans irradiation étaient remarquablement similaires (138).

Les analyses complémentaires à 20 ans de cette étude confirment cette tendance.

En effet, après 20 ans, une irradiation mammaire diminuait de moitié le taux de rechute locale (39,2% pour une tumorectomie seule contre 14,3% pour une tumorectomie avec irradiation).

Les rechutes locales étaient, par ailleurs, plus précoces dans le groupe tumorectomie seule. (73,2% dans les 5 premières années contre 39,7% dans le groupe ayant bénéficié d'une irradiation adjuvante) (139).

Dans l'étude prospective de Milan menée par **Veronesi et al.** entre 1973 et 1980, 701 patientes présentant des petites tumeurs de moins de 2cm avaient été incluses.

Elles étaient randomisées entre quadrantectomie suivie d'une radiothérapie adjuvante (352) et mastectomie seule (349).

La radiothérapie adjuvante consistait en une irradiation de la glande mammaire de 50 Gy en 25 fractions suivie d'un boost de 10 Gy en 5 fractions.

Cette étude a montré que le taux de rechute locale était significativement supérieur dans le groupe quadrantectomie par rapport à celui du groupe mastectomie (8,8% contre 2,3%, $p < 0,001$).

Cependant, il n'était pas montré de différence en termes de survie globale, de cancer controlatéral ou de métastases (137).

Lichter et al. ont mené une étude de 1979 à 1987 sur 237 patientes présentant des tumeurs de stade T1 ou T2, N0 ou N1, randomisées entre mastectomie et tumorectomie suivie d'une irradiation.

Ils ont montré que le taux de récurrence locale à 5 ans n'était pas significativement supérieure dans le groupe tumorectomie suivie d'une irradiation par rapport au groupe mastectomie (85% de survie sans récurrence à 5 ans dans le groupe mastectomie contre 89% dans le groupe tumorectomie plus radiothérapie, $p = 0,49$).

L'étude NSABP n'incluait pas les patientes ayant des marges positives et n'autorisait pas les recoups alors que l'étude de Lichter l'autorisait.

L'irradiation de l'étude NSABP n'incluait pas l'utilisation de boost alors que celle de Lichter oui.

Elle n'autorisait pas toutes les tumeurs T2 (seulement les tailles inférieures ou égales à 4 cm).

Dans l'étude de Lichter toutes les patientes ont bénéficié d'un scanner dosimétrique.

Ces essais ont pu statuer l'utilisation de la tumorectomie ou quadrantectomie adjointe d'une irradiation comme une alternative efficace à la mastectomie.

De ce fait, les indications chirurgicales ont progressivement évolué vers la conservation mammaire

Cependant, le traitement conservateur doit respecter plusieurs conditions :

- la tumeur doit être unifocale ou si elle est multiple, pouvoir être retirée en monobloc
- un rapport taille tumorale/volume mammaire favorable : classiquement la tumeur ne doit pas dépasser 4 cm de grand axe. Hors cela n'a pas de fondement scientifique. Les patientes présentant des seins de volume important pourront conserver leur sein même en cas de tumeur de taille importante sans impact négatif démontré.
- le résultat esthétique du sein doit être acceptable
- l'exérèse tumorale doit être complète
- la composante intracanalairne ne doit pas être étendue
- la tumeur ne doit pas être de type inflammatoire
- la récurrence locale survenant après traitement conservateur
- l'impossibilité de radiothérapie postopératoire : antécédent de radiothérapie thoracique ou la réirradiation n'est pas possible, positionnement difficile
- choix de la patiente

Les facteurs responsables de cette tendance sont nombreux : détection plus précoce des cancers par le dépistage organisé, amélioration des techniques de chirurgie et de radiothérapie et une meilleure sélection des candidates pouvant bénéficier d'une conservation mammaire.

Pour les tumeurs canalaies in situ ; il est également recommandé une irradiation de la glande mammaire.

Elle permet de diminuer le risque de rechute locale de 50%-60% (8,140,141).

Pour les tumeurs de bas risque (bien différenciée, peu ou pas de nécrose, marges saines d'au moins 10mm, âge de la patiente supérieur 60 ans), l'irradiation peut être optionnelle (142).

Les tumeurs lobulaires in situ ne bénéficient pas d'un traitement par radiothérapie (142).

V.8.2.Chimiothérapie

La chimiothérapie (CT) concerne environ 40 % des patientes.

Elle est indiquée pour certains cancers localisés et infiltrants du sein notamment lorsqu'ils ont une taille importante, un phénotype péjoratif ou qu'ils sont accessibles à une thérapie ciblée.

Elle a démontré une efficacité sur la réduction des risques de récurrence loco-régionale et de métastase à distance. (143)

Grâce à la chimiothérapie, il y aurait une réduction de 25 à 35 % des récurrences et une réduction de 10 à 20 % de la mortalité globale (144).

L'étude du National surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) B-13, montre une réduction des rechutes locales de 13,4% à 2,6% après adjonction d'une chimiothérapie et l'étude NSABP B-19 une diminution de 5,6% à 0,6% après tumorectomie et RT et chimiothérapie.

L'augmentation du risque de décès par toxicité aiguë est minime, de 0,2 à 0,3 %.

Récemment, les signatures moléculaires ont contribué à caractériser les cancers du sein et à prédire la réponse à la chimiothérapie.

Plusieurs tests génomiques ont été développés et commercialisés dans le but d'assister les cliniciens dans la prise de décision thérapeutique.

V.8.3.Hormonothérapie

Une hormonothérapie est indiquée dans le traitement adjuvant des tumeurs hormonosensibles, c'est-à-dire exprimant les récepteurs à l'œstrogène (RE+) et/ou à la progestérone (RP+), soit environ 70% des cancers du sein.

Le but de ce traitement consiste à inhiber la croissance des cellules cancéreuses soit en inhibant la production des œstrogènes soit en bloquant leur action sur les récepteurs.

Des essais thérapeutiques ont évalué l'effet de l'hormonothérapie sur le contrôle local.

L'étude NSABP B-21 a comparé chez 1009 patientes un traitement de tamoxifène seul, une irradiation seule ou l'association des deux modalités. On a observé, respectivement 16,5%, 9,3% et 2,8% de rechutes locales à huit ans.

La combinaison radiothérapie et tamoxifène offre le taux le plus bas de récurrences locales, mais sans différence de survie entre les différents bras (145).

Dans une étude canadienne, le taux de rechutes locales à cinq ans était de 7,7 % avec tamoxifène seul contre 0,6% avec la combinaison des deux modalités ($p < 0,001$) (146).

Il existe 2 principaux groupes d'hormonothérapies prescrites en pratique : les anti-œstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase.

D'autres moyens non médicamenteux plus radicaux existent et peuvent être utilisés afin d'inhiber la fonction ovarienne, on peut citer l'ablation ovarienne chirurgicale et/ou de l'utérus.

- Les anti-oestrogènes

La molécule la plus utilisée est le TAMOXIFENE, prescrite à la dose de 20mg/j.

Elle agit par compétition avec les œstrogènes au niveau de leurs récepteurs spécifiques en prenant la place des œstrogènes au niveau de leurs récepteurs.

Elle bloque ainsi leur action en inhibant la transmission du message hormonal.

L'efficacité de cette molécule a été démontrée notamment par la méta-analyse de l'EBCTCG de 2005 par une diminution du taux de rechute de 41% et une augmentation de 34% de la survie globale comparativement aux patientes non traitées indépendamment du statut ganglionnaire, ménopausique, de l'âge et de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante (124).

La durée de prescription est habituellement de 5 ou 10 ans selon le statut ganglionnaire initial.

Malgré une bonne efficacité et une bonne tolérance globale, il existe des effets secondaires de ce traitement : bouffées de chaleur, prise de poids, sécheresse vaginale, dérèglement menstruel chez les femmes non ménopausées et accidents thrombo-emboliques.

Il a été également prouvé que le TAMOXIFENE était un facteur de risque de cancer de l'endomètre et que ce risque augmentait avec sa durée d'utilisation (147).

Une échographie vaginale préalable est recommandée.

- Les inhibiteurs de l'aromatase (IA)

Les inhibiteurs de l'aromatase ont pour but d'inhiber une enzyme appelée aromatase qui intervient dans la transformation ubiquitaire (notamment au niveau du tissu adipeux) des androgènes surrénaliens en œstrogènes.

Il s'agit de la plus grande source d'œstrogènes chez les femmes ménopausées, les ovaires étant au repos.

De ce fait, ils sont indiqués chez les patientes ménopausées porteuses de tumeur hormonosensible.

Les molécules commercialisées sont les inhibiteurs de l'aromatase de 3^{ème} génération :

- LETROZOLE (FEMARA ®)
- ANASTROZOLE (ARIMIDEX ®)
- EXEMESTANE (AROMASINE ®)

Plusieurs études prouvent que les inhibiteurs de l'aromatase ont des meilleurs résultats sur la survie globale et la survie sans rechute chez les patientes ménopausées et ces bénéfiques

sont présents à long terme, qu'ils soient prescrits d'emblée ou après 5 ans de TAMOXIFENE.

Références bibliographiques

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION: REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. WORLD CANCER REPORT: cancer research for cancer development. Place of publication not identified: IARC; 2020.
2. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
3. Cancer du sein [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>
4. Dabakuyo-Yonli S, Arveux P. [Epidemiology of breast cancer]. *Rev Prat.* sept 2020;70(7):726-9.
5. Lanta Q, Arveux P, Asselain B. [Epidemiology and socio-cultural specificities of young women with breast cancer]. *Bull Cancer.* déc 2019;106(12S1):S4-9.
6. Dépistage du cancer du sein : impact sur les trajectoires de soins - Ref : DONDEPKSEINTRAJ18 [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Depistage-du-cancer-du-sein-impact-sur-les-trajectoires-de-soins>
7. Traitementslocoregionauxdescancersduseininfiltrantsnonmetastatiques_Thesaurus_2021.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2021/11/Traitementslocoregionauxdescancersduseininfiltrantsnonmetastatiques_Thesaurus_2021.pdf
8. Besnard S, Cutuli B, Fourquet A, Giard S, Hennequin C, Leblanc-Onfroy M, et al. Radiothérapie du cancer du sein infiltrant : recommandations nationales françaises. *Cancer/ Radiothérapie.* 1 sept 2012;16(5):503-13.
9. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 21 janv 2004;96(2):115-21.
10. Atrchian S, Sadeghi P, Cwajna W, Helyer L, Rheume D, Nolan M, et al. Improvement of consistency in delineating breast lumpectomy cavity using surgical clips. *J Surg Res.* janv 2018;221:30-4.
11. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 1 août 2007;25(22):3259-65.
12. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* janv 2015;16(1):47-56.
13. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, et al. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 janv 2017;3(1):42-8.
14. 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. *JCO.* mars 1997;15(3):963-8.
15. Bataille B, Boulanger L, Kotecki N, Jouin A, Lartigau E, Pasquier D. Risque de récurrence locale en fonction de la classification moléculaire, exemple du cancer du sein. *Oncologie.* 1 avr 2017;19(3):85-91.
16. Gage I, Recht A, Gelman R, Nixon AJ, Silver B, Bornstein BA, et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *International Journal of Radiation*

Oncology*Biologie*Physique. 30 sept 1995;33(2):245-51.

17. Pierquin B, Huart J, Raynal M, Otmegguine Y, Calitchi E, Mazon JJ, et al. Conservative treatment for breast cancer: long-term results (15 years). *Radiother Oncol.* janv 1991;20(1):16-23.
18. Fourquet A. Récidives locales après traitement du cancer du sein : implications pour le suivi des patientes traitées - Patterns of local recurrences after treatment of breast cancer: implications for follow-up. 2005;3.
19. Choi YJ, Shin YD, Song YJ. Comparison of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery between ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *World J Surg Oncol.* 27 avr 2016;14:126.
20. Hammer J, Track C, Seewald DH, Spiegl KJ, Feichtinger J, Petzer AL, et al. Local relapse after breast-conserving surgery and radiotherapy: effects on survival parameters. *Strahlenther Onkol.* juill 2009;185(7):431-7.
21. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong JH, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 20 mai 2009;27(15):2466-73.
22. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 17 déc 2005;366(9503):2087-106.
23. Moran MS, Haffty BG. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast J.* avr 2002;8(2):81-7.
24. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer--risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol.* mai 2006;79(2):147-55.
25. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Kuten A, et al. Impact of the boost dose of 10Gy versus 26Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiotherapy and Oncology.* janv 2009;90(1):80-5.
26. Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 1999;43(1):25-38.
27. Wapnir IL, Khan A. Current Strategies for the Management of Locoregional Breast Cancer Recurrence. *Oncology (Williston Park).* 17 janv 2019;33(1):19-25.
28. Kolben T, Schwarz TM, Goess C, Blume C, Degenhardt T, Engel J, et al. Surgical management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Int J Surg.* nov 2015;23(Pt A):141-6.
29. Ono Y, Yoshimura M, Hirata K, Yamauchi C, Toi M, Suzuki E, et al. The impact of age on the risk of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy in breast cancer patients with a > 5 mm margin treated without boost irradiation. *Radiat Oncol.* 10 juill 2019;14(1):121.
30. Chen W, Sonke JJ, Stroom J, Bartelink H, Verheij M, Gilhuijs K. The effect of age in breast conserving therapy: a retrospective analysis on pathology and clinical outcome data. *Radiother Oncol.* mars 2015;114(3):314-21.
31. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, et al. Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer.* mai 2003;39(7):932-44.
32. Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* mars 2005;35(3):126-33.
33. Houvenaeghel G, Lambaudie E, Buttarelli M, Cohen M, Bannier M, Tallet A, et al. [Margin status in invasive breast cancer]. *Bull Cancer.* déc 2008;95(12):1161-70.
34. Swanson GP, Rynearson K, Symmonds R. Significance of margins of excision on breast cancer recurrence. *Am J Clin Oncol.* oct 2002;25(5):438-41.

35. Bodilsen A, Bjerre K, Offersen BV, Vahl P, Amby N, Dixon JM, et al. Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer. *J Surg Oncol.* mai 2016;113(6):609-15.
36. Eriksson L, Czene K, Rosenberg L, Humphreys K, Hall P. Possible influence of mammographic density on local and locoregional recurrence of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2013;15(4):R56.
37. Huang YS, Chen JLY, Huang CS, Kuo SH, Jaw FS, Tseng YH, et al. High mammographic breast density predicts locoregional recurrence after modified radical mastectomy for invasive breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res.* 1 déc 2016;18(1):120.
38. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol.* 15 mars 2001;19(6):1688-97.
39. Millar EKA, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol.* 1 oct 2009;27(28):4701-8.
40. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2012;133(3):831-41.
41. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 10 mai 2008;26(14):2373-8.
42. Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 20 mars 2008;26(9):1419-26.
43. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 1 avr 2010;28(10):1684-91.
44. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol.* 1 avr 2003;21(7):1205-13.
45. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst.* 4 janv 1995;87(1):19-27.
46. Kozak MM, von Eyben R, Gutkin PM, Vemuri M, Jacobson CE, Karl JJ, et al. Locoregional and Distant Outcomes in Women With cT1-3N1 Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Adjuvant Radiotherapy. *Clin Breast Cancer.* août 2021;21(4):373-82.
47. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol.* 1 févr 2003;21(3):555-63.
48. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* févr 2000;18(3):584-90.
49. Brouwers PJAM, van Werkhoven E, Bartelink H, Fourquet A, Lemanski C, van Loon J, et al. Predictors for poor cosmetic outcome in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy: Results of the Young boost trial. *Radiother Oncol.* sept 2018;128(3):434-41.
50. Delay E, Gosset J, Toussoun G, Delaporte T, Delbaere M. Séquelles thérapeutiques du sein après traitement conservateur du cancer du sein. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique.* 1 avr 2008;53(2):135-52.
51. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg.* nov

1998;41(5):471-81.

52. Oncoplastie avec conservation mammaire dans le traitement du cancer du sein - EM consulte [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/194158/oncoplastie-avec-conservation-mammaire-dans-le-tra>
53. Staub G, Fitoussi A, Falcou MC, Salmon RJ. Résultats carcinologiques et esthétiques du traitement du cancer du sein par plastie mammaire. 298 cas. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 1 avr 2008;53(2):124-34.
54. Gustave-Roussy I, René-Huguenin C. Séquelles esthétiques des traitements conservateurs du cancer du sein. :3.
55. referentiel-senorif-2021-2022.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-senorif-2021-2022.pdf>
56. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fournier P, Poortmans P, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol*. août 2006;7(8):652-6.
57. Stillie A, Kunkler I, Kerr G, Westenberg H, Thomas J, Dixon M. Is a radiotherapy boost truly beneficial? *The Lancet Oncology*. 1 oct 2006;7(10):795-6.
58. Yerushalmi R, Sulkes A, Mishaeli M, Neumann A, Dinerman M, Sulkes J, et al. Radiation treatment for ductal carcinoma in situ (DCIS): is a boost to the tumor bed necessary? *Neoplasma*. 2006;53(6):507-10.
59. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol*. oct 2016;6(5):287-95.
60. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnani M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 1 août 2017;28(8):1700-12.
61. Wood WC. Close/positive margins after breast-conserving therapy: additional resection or no resection? *Breast*. août 2013;22 Suppl 2:S115-117.
62. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2 sept 2004;351(10):971-7.
63. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM, PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. mars 2015;16(3):266-73.
64. Elder EE, Kennedy CW, Gluch L, Carmalt HL, Janu NC, Joseph MG, et al. Patterns of breast cancer relapse. *Eur J Surg Oncol*. nov 2006;32(9):922-7.
65. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjövall M, Fornander T, et al. Time trends in the results of breast conservation in 4694 women. *European Journal of Cancer*. 1 août 2001;37(12):1537-44.
66. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, Morrow M, Winchester DJ, Winchester DP. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer*. 15 sept 1998;83(6):1262-73.
67. Haffty BG, Goldberg NB, Fischer D, McKhann C, Beinfield M, Weissberg JB, et al. Conservative surgery and radiation therapy in breast carcinoma: Local recurrence and prognostic implications. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1 oct 1989;17(4):727-32.
68. Abi Jaoude J, Kayali M, de Azambuja E, Makki M, Tamim H, Tfayli A, et al. De-intensifying Radiation Therapy in HER-2 Positive Breast Cancer: To Boost or Not to Boost? *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 15 nov 2020;108(4):1040-6.
69. Kiess AP, McArthur HL, Mahoney K, Patil S, Morris PG, Ho A, et al. Adjuvant trastuzumab reduces locoregional recurrence in women who receive breast-conservation therapy for lymph node-

- negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Cancer*. 15 avr 2012;118(8):1982-8.
70. Panoff JE, Hurley J, Takita C, Reis IM, Zhao W, Sujoy V, et al. Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation. *Breast Cancer Res Treat*. août 2011;128(3):899-906.
 71. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 20 déc 2006;24(36):5652-7.
 72. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 1 août 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
 73. Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. févr 1979;5(2):257-61.
 74. Merie R, Browne L, Cardoso JS, Cardoso MJ, Chin Y, Clark C, et al. Proposal for a gold standard for cosmetic evaluation after breast conserving therapy: Results from the St George and Wollongong Breast Boost trial. *J Med Imaging Radiat Oncol*. déc 2017;61(6):819-25.
 75. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial - PMC [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2323709/>
 76. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 11 févr 2010;362(6):513-20.
 77. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, Herchek HA, Nalepinski DC, Kapadia NS. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*. avr 2017;162(3):409-17.
 78. Yarnold J, Somaiah N, Bliss JM. Hypofractionated radiotherapy in early breast cancer: Clinical, dosimetric and radio-genomic issues. *Breast*. nov 2015;24 Suppl 2:S108-113.
 79. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 23 mai 2020;395(10237):1613-26.
 80. Ni W. A Phase II Trial of Evaluation of Acute Toxicity in Hypofractionation With Simultaneous Integrated Boost for Early Breast Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 août [cité 22 sept 2022]. Report No.: NCT04913532. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04913532>
 81. Tata Medical Center. HYPOfractionated Radiation Therapy Comparing a Standard Radiotherapy Schedule (Over Three Weeks) With a Novel One Week Schedule in Adjuvant Breast Cancer: An Open Label Randomised Controlled Study (HYPOR- Adjuvant) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 déc [cité 22 sept 2022]. Report No.: NCT03788213. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03788213>
 82. Tata Medical Center. Hypo-fractionated Radiotherapy Schedule of 26 GY in 5 Fractions With Simultaneous Integrated Boost (6 GY) in Advanced Incurable Breast Cancer: A Prospective Phase I/II Study (HYPOR-B). [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 déc [cité 22 sept 2022]. Report No.: NCT03669497. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03669497>
 83. The Netherlands Cancer Institute. Radiation Dose Intensity Study in Breast Cancer in Young Women: a Randomized Phase III Trial of Additional Dose to the Tumor Bed [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 janv [cité 21 sept 2022]. Report No.: NCT00212121. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00212121>
 84. Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle. A Multicentric Phase III Trial Evaluating the Impact of a Radiation Boost (16Gy) After Breast Conserving Surgery and a Whole Breast Irradiation (50Gy) for DCIS [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 déc [cité 20 sept 2022]. Report No.:

- NCT00907868. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00907868>
85. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
86. Dupin C, Vilotte F, Lagarde P, Petit A, Breton-Callu C. Évolution des pratiques médicales d'hypofractionnement en radiothérapie pour cancer du sein et impact économique. *Cancer/Radiothérapie*. 1 juin 2016;20(4):299-303.
87. Chiffres clés de l'observatoire national de la radiothérapie - Radiothérapie [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Radiotherapie/Chiffres-cles-de-la-radiotherapie#toc-activit-des-centres-de-radioth-erapie>
88. Ceugnart L, Rocourt N, Ben Haj-Amor M, Bachellet F, Boulanger T, Chaveron C, et al. Dépistage organisé du cancer du sein : point de vue du radiologue. *Bulletin du Cancer*. 1 juill 2019;106(7):684-92.
89. Seradour B. [The French breast cancer screening programme in 2022: Ensuring progress]. *Bull Cancer*. 30 avr 2022;S0007-4551(22)00084-4.
90. Delaloue S, Bachelot T, Bidard FC, Espie M, Brain E, Bonnefoi H, et al. [Breast cancer screening: On our way to the future]. *Bull Cancer*. sept 2016;103(9):753-63.
91. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2353-8.
92. Dépistage gratuit du cancer du sein entre 50 et 74 ans [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/depistage-gratuit-50-74-ans>
93. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*. 20 oct 2015;314(15):1599-614.
94. Monticciolo DL, Newell MS, Hendrick RE, Helvie MA, Moy L, Monsees B, et al. Breast Cancer Screening for Average-Risk Women: Recommendations From the ACR Commission on Breast Imaging. *J Am Coll Radiol*. sept 2017;14(9):1137-43.
95. Haute Autorité de Santé - Dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans et de 70 à 79 ans en France - Note de cadrage [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1650212/fr/depistage-du-cancer-du-sein-chez-les-femmes-de-40-a-49-ans-et-de-70-a-79-ans-en-france-note-de-cadrage
96. Thomassin-Naggara I, Tardivon A, Chopier J. Diagnostic et compte rendu standardisé du cancer du sein. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. 1 juill 2014;95(7):745-52.
97. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*. 4 avr 2012;307(13):1394-404.
98. Benefit of adding digital breast tomosynthesis to digital mammography for breast cancer screening focused on cancer characteristics: a meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28516226/>
99. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts - a systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615072/>
100. Synthèse - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque - Ref : RECOBRCASYNTH17 [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque>
101. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. juin 2006;15(6):1159-69.
102. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 18 janv 2007;356(3):227-36.

103. Giannakeas V, Narod SA. The expected benefit of preventive mastectomy on breast cancer incidence and mortality in BRCA mutation carriers, by age at mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2018;167(1):263-7.
104. Desreux JAC. Breast cancer screening in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* nov 2018;230:208-11.
105. Catsburg C, Kirsh VA, Soskolne CL, Kreiger N, Rohan TE. Active cigarette smoking and the risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Epidemiol.* août 2014;38(4):376-81.
106. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* déc 2006;100(3):293-9.
107. Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer.* 20 nov 2005;117(4):619-28.
108. Parker BA, Pierce JP. Importance of Smoking Cessation to Reduce Breast Cancer Mortality. *J Clin Oncol.* 20 avr 2016;34(12):1295-6.
109. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control.* oct 2002;13(8):741-51.
110. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 20 sept 2004;111(5):762-71.
111. Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2014;64(3):186-94.
112. Vatovec CM, Erten MZ, Kolodinsky J, Brown P, Wood M, James T, et al. Ductal carcinoma in situ: A brief review of treatment variation and impacts on patients and society. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression.* 2014;24(4):281-6.
113. Ksein_4fev09.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: https://www.chu-besancon.fr/3c/Ksein_4fev09.pdf
114. Eusebi V, Feudale E, Foschini MP, Micheli A, Conti A, Riva C, et al. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 1994;11(3):223-35.
115. Eusebi V, Foschini MP, Cook MG, Berrino F, Azzopardi JG. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast with special emphasis on clinging carcinoma. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 1989;6(2):165-73.
116. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson IC. Incidence of and Treatment for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *JAMA.* 27 mars 1996;275(12):913-8.
117. Truong PT, Yong CM, Abnoui F, Lee J, Kader HA, Hayashi A, et al. Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy. *J Am Coll Surg.* juin 2005;200(6):912-21.
118. Lee AHS, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *European Journal of Cancer.* 1 févr 2006;42(3):357-62.
119. de Mascarel I, Bonichon F, Durand M, Mauriac L, MacGrogan G, Soubeyran I, et al. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer.* janv 1998;34(1):58-65.
120. Parache RM, Migeon C. Les récepteurs hormonaux par immunohistochimie dans les carcinomes mammaires. *Revue Française des Laboratoires.* 1 sept 1996;1996(286):149-55.
121. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1 juin 2010;28(16):2784-95.
122. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrièle V, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin*

Oncol. 10 juin 2009;27(17):2809-15.

123. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2012;132(3):895-915.

124. 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.* 14 mai 2005;365(9472):1687-717.

125. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 12 nov 2011;378(9804):1707-16.

126. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol.* oct 1984;133(4):1710-5.

127. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 16 nov 2011;103(22):1656-64.

128. Healey MA, Hirko KA, Beck AH, Collins LC, Schnitt SJ, Eliassen AH, et al. Assessment of Ki67 expression for breast cancer subtype classification and prognosis in the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2017;166(2):613-22.

129. Sestak I, Cuzick J. Markers for the identification of late breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res.* 27 janv 2015;17:10.

130. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Annals of Oncology.* 1 févr 2014;25(2):339-45.

131. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 17 août 2000;406(6797):747-52.

132. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 sept 2001;98(19):10869-74.

133. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 4 oct 2012;490(7418):61-70.

134. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* août 2015;26(8):1533-46.

135. Franchet C, Duprez-Paumier R, Lacroix-Triki M. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015 ? *Bulletin du Cancer.* 1 juin 2015;102(6, Supplement 1):S34-46.

136. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 15 août 2004;10(16):5367-74.

137. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer | *NEJM* [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa020989>

138. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Lumpectomy with or without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 30 mars 1989;320(13):822-8.

139. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus

- irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 17 oct 2002;347(16):1233-41.
140. Breast-Conserving Treatment With or Without Radiotherapy in Ductal Carcinoma-In-Situ: Ten-Year Results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial 10853—A Study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.06.1366>
141. Cutuli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol.* juill 2014;112(1):1-8.
142. Polgár C, Kahán Z, Ivanov O, Chorváth M, Ligačová A, Csejtei A, et al. Radiotherapy of Breast Cancer-Professional Guideline 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2022;28:1610378.
143. Mamounas EP, Tang G, Liu Q. The importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery: The NSABP experience. *Journal of Surgical Oncology.* 2014;110(1):45-50.
144. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 4 févr 2012;379(9814):432-44.
145. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol.* 15 oct 2002;20(20):4141-9.
146. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2 sept 2004;351(10):963-70.
147. Swerdlow AJ, Jones ME, British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2 mars 2005;97(5):375-84.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Impact pronostique et fonctionnel selon la dose de la surimpression tumorale en cas de cancer du sein localisé dans une série rétrospective

Introduction : La radiothérapie (RT) adjuvante est le traitement du cancer du sein localisé après tumorectomie. Une dose complémentaire délivrée à la cavité opératoire est recommandée en cas de facteurs de mauvais pronostic. Actuellement, 10 Gy et 16 Gy en fractions de 2 Gy sont les deux régimes normofractionnés recommandés dans les consensus Américains, Européens et Français. Cependant, aucun essai de phase III n'avait comparé les deux fractionnements. Une étude rétrospective a été réalisée au CHU de Limoges, centrée sur le contrôle loco-régional, la survie spécifique et l'impact fonctionnel.

Méthode : Nous avons sélectionné toutes les patientes (pts) présentant un cancer du sein non métastatique, ayant bénéficié d'un traitement conservateur avec RT adjuvante et surimpression du lit tumoral. Pour chaque pts ont été relevés : l'âge, le type histologique, la taille tumorale, la positivité (R1) ou non (R0) des marges, la présence ou non d'embolies tumorales, l'adjonction d'une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, le délai entre la chirurgie et la RT, le grade de radioépithéliote en cours d'irradiation, l'aspect cosmétique au cours du suivi, le statut aux dernières nouvelles. L'objectif principal de notre étude était de déterminer les différences du boost à 10 Gy comparativement à 16 Gy sur le taux de rechute locale à 5 ans.

Les objectifs secondaires étaient le pronostic, la toxicité aigüe cutanée en cours d'irradiation et l'aspect cosmétique au cours du suivi. Pour évaluer le critère pronostic on a choisi un critère composite comprenant : les récurrences locales, ganglionnaires, controlatérales, métastatiques et les décès par cancer du sein métastatique.

Résultats : 575 pts ont été incluses. A 5 ans et plus, il n'y avait pas de différence significative en rechute locale entre les groupes à 10 Gy et 16 Gy avec 5 et 4 pts respectivement (HR =1.19 ; p=0.79). La taille importante ($\geq T3$), le phénotype triple négatif et l'absence de récepteurs aux hormones étaient des facteurs favorisant. Il n'y avait pas de différence significative en rechute ganglionnaire dans les groupes à 10 Gy et 16 Gy avec 1 et 4 pts respectivement (HR = 0.22 ; p=0.27). Une analyse univariée complémentaire sur les patientes atteintes de tumeurs T1-T2 et sans envahissement ganglionnaire confirmait ce résultat. Il était retrouvé une différence significative en rechute métastatique (HR = 0.26 ; p=0.01) et événements délétères (HR=0.43 ; p=0.03) en faveur du groupe 10 Gy. Sur le plan fonctionnel, il y avait une absence de différence entre les deux groupes en termes de tolérance cutanée aigüe et séquelles cosmétiques à long terme.

Conclusion : Notre étude ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes de boost de 10Gy et 16Gy sur la rechute locale et sur le critère secondaire de rechute ganglionnaire à 5 ans. Sur le plan fonctionnel, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes sur la toxicité aigüe cutanée et les séquelles cosmétiques à 5 ans.

Une étude de cohorte prospective, randomisée et multicentrique avec plus de patients ainsi qu'une évaluation des séquelles cosmétiques par des critères standardisés seraient nécessaires pour conclure à la non-infériorité d'un boost de 10Gy sur les critères pronostiques et fonctionnels.

Mots clés : Radiothérapie du sein ; Dose boost ; Fraction



Prognostic and functional outcomes for breast cancer depending on boost dose: a retrospective series

Introduction: Adjuvant radiotherapy (RT) is the treatment of early breast cancer after tumorectomy. An additional dose delivered to the operated cavity is recommended in case of poor prognostic factors. Currently, 10 Gy and 16 Gy in 2 Gy fractions are the main two normofractionated regimens recommended in the American, European and French consensus. However, no phase III has previously compared the two boost doses. A retrospective study has been conducted in the University Hospital of Limoges, focusing on locoregional control, specific survival and functional impact.

Methods: We included all patients (pts) with non-metastatic breast cancer who had undergone conservative treatment with adjuvant RT and tumor bed boost. For each pts were recorded: age, histological type, tumor size, margin positivity (R1) or not (R0), presence of lymphovascular invasion or not, addition of neo-adjuvant or adjuvant chemotherapy, time between surgery and RT, the grade of radioepithelitis during irradiation, the cosmetic aspect during follow-up and latest status. The primary objective of our study was to determine the differences of 10 Gy versus 16 Gy boost on the 5-year local relapse rate.

Secondary objectives were prognosis, acute skin toxicity during irradiation and cosmetic appearance during follow-up. To evaluate the prognostic criterion, a composite criterion was chosen including: local, lymph node, contralateral, and metastatic recurrence and death from metastatic breast cancer.

Results: 575 pts were included. At 5 years and beyond, there was no significant difference in local relapse between the 10 Gy and 16 Gy groups with 5 and 4 pts respectively (HR =1.19; p=0.79). Large size ($\geq T3$), triple-negative phenotype, and lack of hormone receptors were favored factors. There was no significant difference in lymph node relapse in the 10 Gy and 16 Gy groups with 1 and 4 pts, respectively (HR = 0.22; p=0.27). A complementary univariate analysis of patients with T1-T2 tumors and without lymph node involvement confirmed this result. There was a significant difference in metastatic relapse (HR = 0.26; p=0.01) and deleterious events (HR=0.43; p=0.03) in favor of the 10 Gy group. From a functional point of view, there was no difference between the two groups in terms of acute skin tolerance and long-term cosmetic sequelae.

Conclusion: Our study did not find any significant difference between the two groups of 10Gy and 16Gy boost on local relapse and on the secondary criterion of lymph node relapse at 5 years. On the functional level, there was no significant difference between the two groups on acute cutaneous toxicity and cosmetic sequelae at 5 years.

A prospective, randomized, multicenter cohort study with more patients and an evaluation of cosmetic sequelae by standardized criteria would be necessary to conclude that a 10Gy boost is non-inferior on prognostic and functional criteria.

Keywords : Breast radiotherapy ; Boost dose ; Fraction

