



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITÉ MOHAMMED V  
DE RABAT  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 061

# LA RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNEE DANS LE CANCER DU SEIN PRECOCE

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2023*

PAR

**Madame Hajar MOUTTAQI**

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**Mots Clés :** Radiothérapie; Hypofractionnement; Cancer du sein précoce

**Membres du Jury :**

**Monsieur Khalid HADADI**

Professeur de Radiothérapie

**Monsieur Hassan SIFAT**

Professeur de Radiothérapie

**Monsieur Amine BAZINE**

Professeur de Radiothérapie

**Monsieur Tayeb KEBDANI**

Professeur de Radiothérapie

**Monsieur Khalid ANDALOUSSI SAGHIR**

Professeur de Radiothérapie

**Président du jury**

**Directeur de thèse**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ  
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ ﴿٣٢﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



### DOYENS HONORAIRES :

- 1962 \_ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 \_ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 \_ 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 \_ 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 \_ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 \_ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 \_ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI  
2013 \_ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

### ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*  
*Professeur Brahim LEKEHAL*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*  
*Professeur Amal THIMOU*
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*  
*Professeur Taoufiq DAKKA*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*  
*Professeur Younes RAHALI*
- *Secrétaire Général*  
*Mr. Mohamed KARRA*

### SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*  
*Mr. Abdellah KHALED*
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*  
*Mr. Azzeddine BOULAAJOU*
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*  
*Mr. Najib MOUNIR*
- *Chef du service des Finances*  
*Mr. Rachid BENNIS*
- *Chef du Service Informatique*  
*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

# 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

## PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
**Janvier et Novembre 1990**  
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne  
Gynécologie -Obstétrique

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat  
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat  
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUADA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER-RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u><i>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</i></u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u><i>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</i></u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique - <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPPLM*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Hématologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie - Pédiatrie  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation Médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-Chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGADR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*  
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*  
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Mars 2010**

Pr. FILALI Karim\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*  
Médecine Aéronautique

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\* Toxicologie

**JUIN 2013**

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\* Traumatologie- Orthopédie  
Pr. BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique  
Pr. EL KABBAJ Driss\* Néphrologie  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\* Biochimie-Chimie  
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pr. HASSANI Amale\* Pédiatrie  
Pr. HERRAK Laila Pneumologie  
Pr. JEAIDI Anass\* Hématologie Biologique  
Pr. KOUACH Jaouad\* Génécologie-Obstétrique  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE  
Pr. SEKKACH Youssef\* Médecine Interne  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Génécologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\* Pédiatrie  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila Médecine Légale  
Pr. BEKKALI Hicham\* Anesthésie-Réanimation  
Pr. BOUABDELLAH Mounya Biochimie-Chimie  
Pr. DERRAJI Soufiane\* Pharmacie Clinique  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali Anatomie  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\* Anesthésie-Réanimation  
Pr. EL MARJANY Mohammed\* Radiothérapie  
Pr. FEJJAL Nawfal Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Pr. JAHIDI Mohamed\* OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
Pr. LAKHAL Zouhair\* Cardiologie  
Pr. OUDGHIRI NEZHA Anesthésie-Réanimation  
Pr. RAMI Mohamed Chirurgie pédiatrique  
Pr. SABIR Maria Psychiatrie  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

**AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem Dermatologie  
Pr. TAHIRI Latifa Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

## **NOVEMBRE 2020**

Pr. LALYA ISSAM\*

Radiothérapie

## **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

---

**(\*) Enseignants Chercheurs Militaires**

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

---

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Le Doyen**



***Dédicaces***

***Je dédie ce traité à Allah :***

*Louange à Allah Tout-Puissant, Seigneur de l'Univers, pour nous avoir permis de voir ce jour tant attendu. Celui qui m'a donné le courage, la persévérance et la force de réaliser ce rêve.*

**والحمد لله سبحانه وتعالى**

***A mes parents :***

***Larbi MOUTTAQI et Jamila NAIM***

*Merci de m'avoir donné envie d'être une femme, d'avoir cru en moi et de m'avoir aidée de ma naissance à aujourd'hui. Votre amour et vos encouragements ont été pour moi un grand réconfort et une grande motivation. J'ai compris qu'il ne suffisait pas de dire merci.*

*Néanmoins, j'apprécie tout. Je vous aime.*

***Cher frère Anass :***

*Merci pour tous les moments d'enfance partagés ensemble. Vous m'avez soutenu, réconforté et encouragé. Que notre fraternité se renforce et perdure. Je t'aime.*

***A ma sœur Aya, futur médecin :***

*Tu as fait de moi une mère avant l'âge. J'admire ta force, ton intelligence, ta persévérance et ton soutien. Puisse Allah Tout-Puissant jouir ta vie, te rendre plus épanoui, t'apporter le bonheur et t'aider à réaliser tes rêves. Je t'aime.*

***A mon frère Abderrahmane :***

*Mon petit frère,*

*Le plus beau cadeau du monde. Les mots ne peuvent exprimer mes sentiments pour toi. Tu as partagé avec moi tous les moments émouvants de la réalisation de ce travail. Je t'aime.*

***A ma famille,*** *mes proches et ceux qui me donnent de l'amour et de l'énergie. A tous mes amis qui m'encouragent toujours et me souhaitent du succès*

***A tout malade qui lutte contre le cancer :***

*Que Dieu vous donne la force et nous donne les grâce nécessaires pour lutter contre le cancer.*



***Remerciements***

***A notre maître et Président du jury***  
***Monsieur le professeur HADADI KHALID***  
***Professeur de Radiothérapie-Oncologie***

*Vous nous avez accordé un très grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse. Ce travail est une occasion pour moi d'apprécier tous vos qualités humaines ainsi que professionnelles. Veuillez trouver dans cet humble travail l'expression de notre grand et profond respect.*

***A notre maître et Directeur de thèse***  
***Monsieur le professeur SIFAT HASSAN***  
***Professeur de Radiothérapie :***

*Vous nous avez fait l'immense honneur de diriger ce travail avec la plus grande bienveillance. Merci pour votre temps. Grâce à vous, j'ai pu découvrir une spécialité très intéressante. Nous avons le plus grand respect non seulement pour le professeur, mais aussi pour la personne que vous êtes. Retrouvez dans cette pièce un gage de notre gratitude et de la gratitude que nous vous devons.*

***A notre maître et juge de thèse***  
***Monsieur KEBDANI TAYEB***  
***Professeur de Cancérologie-Radiothérapie***

*Nous vous apprécions l'honneur que vous nous faites en participant à notre jury de thèse, pour votre gentillesse et vos qualités humaines. Nous vous invitons à trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.*

***A notre maître et juge de thèse***  
***Monsieur ANDALOUSSI-SAGHIR KHALID***  
***Professeur de Radiothérapie-Oncologie***

*Merci d'avoir accepté de faire partie du jury. Nous sommes honorés d'avoir accepté de réviser notre travail. Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements.*

***A notre maître et juge de thèse***  
***Monsieur BAZINE AMINE***  
***Professeur Agrégé en Radiothérapie-Oncologie***

*C'est un grand honneur pour moi de faire partie du jury pour ma thèse de fin d'études. Merci pour votre gentillesse et votre humilité. Puisse cet humble travail exprimer ma gratitude et mon profond respect.*



***Liste des abréviations***

# Abréviations

<b>ADN</b>	: Acide déoxyribonucléique
<b>AMV</b>	: Analyse multivariée
<b>ASTRO</b>	: American Society for Radiation Oncology
<b>BCS</b>	: Breast-conserving surgery
<b>BED</b>	: Biological Effective Dose
<b>CF</b>	: Conventional radiotherapy
<b>CIC</b>	: Carcinome intracanalalaire
<b>CTCAE</b>	: Common terminology criteria for adverse event
<b>DBCg</b>	: Danish Breast Cancer Cooperative Group
<b>EBCTCG</b>	: Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
<b>EQD2</b>	: Equivalent dose in 2 Gy fractions
<b>ESTRO</b>	: European Society for Radiation Oncology
<b>FABREC</b>	: Study of radiation fractionation on patient outcome after breast reconstruction
<b>Gray</b>	: Gray
<b>HER2</b>	: Human epidermal growth factor receptor 2
<b>HF</b>	: Hypofractionation
<b>HF-RT</b>	: Hypofractionation radiotherapy
<b>HR</b>	: Hazard Ratio
<b>HYPOSIB</b>	: Hypofractionation with simultaneous integrated boost
<b>IC</b>	: Intervalle de confiance

**NICE** : National Institute for Health And Care

**NTE** : Normal tissue effect

**OR** : Odds Ratio

**RMH/GOC** : Royal Marsden Hospital/loucestershire Oncology Centre

**RR** : Risque relative

**RST** : Radiothérapie sur le sein en totalité

**RT** : Radiothérapie

**RTOG** : Radiation Therapy oncology group

**SBR** : Scarff,Bloom et Richardson :

**SG** : Survie globale

**SSM** : Survie sans maladie

**START** : Standarisation of Breast Radiotherapy



***Liste des illustrations***

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Schéma montrant le mécanisme d'action des rayonnements ionisants .....	7
<b>Figure 2:</b> Photographie d'un accélérateur linéaire.....	8
<b>Figure 3:</b> Courbe de survie sans première rechute montrant le bénéfice de la radiothérapie après chirurgie conservatrice. ....	12
<b>Figure 4:</b> Courbe de décès par cancer montrant le bénéfice de la radiothérapie après chirurgie conservatrice. ....	13
<b>Figure 5:</b> Courbe de rechute locorégionale montrant le bénéfice de la radiothérapie après mastectomie chez les patientes avec des ganglions positifs au curage axillaire..	15
<b>Figure 6:</b> Courbe de mortalité spécifique montrant le bénéfice de la radiothérapie après mastectomie chez les patientes avec des ganglions positifs au curage axillaire..	15
<b>Figure 7:</b> Courbes de survie dans le modèle quadratique linéaire, montrant trois types de cellules différents avec un rapport alpha/ bêta différent .....	19
<b>Figure 8:</b> Coût total de divers schémas de fractionnement de radiothérapie adjuvante d'un cancer du sein, basée sur l'utilisation de champs tangentiels .....	22
<b>Figure 9:</b> Schémas de radiothérapie hypo-fractionnée évalués dans l'essai START pilot .....	25
<b>Figure 10:</b> Survie sans rechute locale en fonction du fractionnement de la radiothérapie dans l'essai START pilote .....	26
<b>Figure 11:</b> Changement de l'apparence du sein en fonction des différents schémas de radiothérapie dans l'essai START pilote.....	27
<b>Figure 12:</b> Schémas de radiothérapie hypo-fractionnée évalués dans l'essai START pilot et les essais START A et B. ....	28
<b>Figure 13:</b> Courbes de risque de rechutes locorégionales ne montrant pas de différence significative entre le bras de radiothérapie normo-fractionnée et les bras expérimentaux.....	30
<b>Figure 14:</b> Courbes de risque de rechutes ne montrant pas de différence significative entre le bras de radiothérapie normo-fractionnée et les bras expérimentaux.....	30
<b>Figure 15:</b> Courbes de risque de rechutes locorégionales ne montrant pas de différence significative entre le bras de radiothérapie normo-fractionnée et le bras expérimental .....	33
<b>Figure 16:</b> Courbes de survie sans rechutes ne montrant pas de différence significative entre le bras de radiothérapie normo-fractionnée et les bras expérimentaux.....	33

<b>Figure 17:</b> Schémas de radiothérapie hypo-fractionnée évalués dans l'essai START pilot, les essais START A/B et l'essai Canadien. ....	35
<b>Figure 18:</b> Courbes de risque de rechute local dans l'essai Canadien de Whelan .....	37
<b>Figure 19:</b> Courbes de survie globale dans l'essai Canadien de Whelan .....	37
<b>Figure 20:</b> Hazards Ratios pour les rechutes locales homolatérales en fonction des différents sous-groupes analysés. ....	38
<b>Figure 21:</b> Facteurs prédictifs d'un excellent ou bon résultat cosmétique global .....	40
<b>Figure 22:</b> Hazards Ratios pour les rechutes locales homolatérales en fonctions des différents sous-groupes analysés .....	42
<b>Figure 23:</b> Courbes de risque rechutes locorégionales ne montrant pas de différence significative entre le bras normo-fractionnée et le bras hypo-fractionné .....	48
<b>Figure 24:</b> Courbes de survie globale ne montrant pas de différence significative entre le bras normo-fractionnée et le bras hypo-fractionné .....	48
<b>Figure 25:</b> Coupes scannographiques (scanner dosimétrique) montrant la distribution de dose. A. Zones de points chauds (nuances rouges) plus marquée sans l'utilisation de technique « Field-in-field segments ». B. Nette réduction des zones de points chauds avec l'utilisation d'une technique « Field-in-field segments ». ....	53
<b>Figure 26:</b> Évaluations par les médecins des effets tardifs sur les tissus normaux. (A) Rétraction du sein jusqu'à 10 ans ; (B) délai avant la première déclaration d'une rétraction modérée ou marquée du sein ; (C) Induration du sein jusqu'à 10 ans ; (D) délai avant la première déclaration d'une induration modérée ou marquée du sein ; (E) Œdème du sein jusqu'à 10 ans ; (F) délai avant la première déclaration d'un œdème modéré ou marqué du sein ; (G) Télangiectasie jusqu'à 10 ans ; et (H) délai avant la première déclaration d'une télangiectasie modérée ou marquée .....	57
<b>Figure 27:</b> Évaluations par les médecins des effets tardifs sur les tissus normaux dans l'essai FAST-FORWARD .....	62
<b>Figure 28:</b> Risque cumulatif de rechute tumorale ipsilatérale dans l'essai FAST-FORWARD .....	63
<b>Figure 29:</b> Diagramme à bulles montrant l'évolution de l'utilisation des schémas de radiothérapie hypo-fractionné dans le traitement du cancer du sein précoce, au cours de la pandémie COVID. ....	64
<b>Figure 30:</b> Courbe de survie globale .....	69
<b>Figure 31:</b> Courbe de survie sans rechute .....	69

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Les principaux schémas de radiothérapie hypo fractionnée (modérée ou extrême) évalués dans les principaux essais randomisés rapportés dans la littérature..	24
<b>Tableau 2:</b> Morbidité du bras dans l'essai START A .....	31
<b>Tableau 3:</b> Morbidité du bras dans l'essai START B.....	34
<b>Tableau 4:</b> Effets toxiques tardifs de l'irradiation sur la peau et les tissus sous-cutanés. ....	39
<b>Tableau 5:</b> Etude de sous-groupes actualisée de l'essai Canadien.....	44
<b>Tableau 6:</b> Les principaux schémas de radiothérapie hypo fractionnée (modérée ou extrême) évalués dans les principaux essais randomisés rapportés dans la littérature..	54



***Sommaire***

<b>I. Introduction</b> .....	2
<b>II. Généralités</b> .....	6
A. Définition et principe de la radiothérapie .....	6
1. Définition de la radiothérapie .....	6
2. Principe de la radiothérapie .....	6
B. Fractionnement en radiothérapie .....	9
1. Schéma normo-fractionné .....	9
2. Schéma Hyper-fractionné .....	10
3. Schéma hypo-fractionné .....	10
a) Hypo-fractionnement modéré .....	10
b) Ultra-hypo-fractionnement .....	10
C. Rôle de la radiothérapie dans le cancer du sein précoce .....	11
1. Après chirurgie conservatrice .....	11
a) Radiothérapie sur le sein en totalité (RST) .....	12
b) Surimpression du lit tumoral .....	13
2. Après mastectomie .....	14
a) En cas d'atteinte ganglionnaire axillaire .....	14
b) En l'absence d'atteinte ganglionnaire axillaire .....	16
<b>III. Radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer du sein précoce</b> .....	18
A. Rationnel .....	18
1. Radio-biologique .....	18

a) Notion de radiobiologie générale .....	18
b) Radiobiologie du cancer du sein .....	19
2. Logistique .....	21
3. Economique .....	21
B. Evidence scientifique .....	23
1. Hypofractionnement modéré .....	24
a) START pilot .....	24
b) START A / START B .....	28
(1) START A .....	29
(2) START B .....	32
c) Essai canadien .....	34
d) Points de litige .....	40
(1) Femmes jeunes .....	41
(2) Carcinome infiltrant de haut grade .....	43
(3) Irradiation ganglionnaire régionale .....	45
(4) Irradiation après mastectomie .....	46
(5) Carcinome intra-canaire (CIC) .....	49
(6) Complément d'irradiation sur le lit tumoral .....	49
(7) Après reconstruction mammaire .....	51
(8) Considérations techniques .....	51
2. Ultra-hypo-fractionnement .....	54
a) Essais de phase III .....	55

(1) UK-FAST .....	55
(2) UK-FAST-FORWARD .....	59
b) One Week Breast Radiotherapy .....	63
C. Place de la radiothérapie hypo-fractionnée dans les référentiels internationaux .....	65
1. ASTRO (American Society for Radiation Oncology) .....	65
2. ESTRO (European Society for Radiation Oncology) .....	66
3. NICE (UK-National Institut of Care Excellence) .....	67
D. Expériences locales .....	67
<b>IV. Conclusion</b> .....	<b>72</b>
<b>Résumés</b> .....	<b>73</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>77</b>



## **I. Introduction :**

La radiothérapie adjuvante fait partie intégrante du parcours de soins d'une patiente avec un cancer du sein précoce. Les essais établissant l'efficacité et l'innocuité à long terme de la radiothérapie adjuvante après chirurgie conservatrice, comme traitement local alternatif à la mastectomie, dataient des années 1970 et délivraient une radiothérapie selon un schéma utilisant un «fractionnement conventionnel ». [1] [2] [3]

Ce schéma de fractionnement, dit encore normo-fractionné, a évolué à partir de pratiques historiques remontant au début du 19e siècle, lorsque la délivrance d'une seule ou de quelques grandes fractions sur un ou plusieurs jours était la norme. Ces régimes à grandes fractions, destinés à traiter les tumeurs malignes, ont entraîné par inadvertance des toxicités importantes et inacceptables pour les tissus normaux environnants. [4]

Les recherches précliniques et l'expérience clinique qui ont suivi au cours des décennies suivantes ont constamment suggéré que de plus petites fractions quotidiennes administrées sur une plus longue durée semblaient entraîner un meilleur contrôle de la tumeur avec moins de toxicité globale [5] .Ces expériences ont finalement abouti au développement du fractionnement conventionnel, établissant des doses journalières de l'ordre de 1,8 à 2,0 Gy, afin de maximiser le contrôle local tout en minimisant la toxicité à long terme [6] .En conséquence, le schéma d'irradiation le plus couramment utilisé pour le cancer du sein dans le monde, conformément aux essais évaluant l'association chirurgie conservatrice et radiothérapie adjuvante, a été d'utiliser la radiothérapie fractionnée conventionnelle du sein entier de 1,8 à 2 Gy par jour jusqu'à une dose totale de 45-50 Gy, sur 5-6 semaines, avec un complément d'irradiation sur le lit tumoral de 10 à 16 Gy, engageant les patientes dans un traitement de radiothérapie de 5 à 7 semaines.

Malgré l'efficacité et la tolérance de ce schéma de traitement, les inconvénients de ce traitement prolongé comprennent l'augmentation des dépenses sur le système de santé, l'augmentation de la charge de travail et l'utilisation excessive des ressources, entraînant souvent des listes d'attente et des retards de traitement dans les centres de radiothérapie. C'est pour cela que l'intérêt de raccourcir la durée du traitement ne s'est vraiment jamais éteint, en raison des avantages pratiques pour les patients et les systèmes de santé. Plus précisément, certains centres aux ressources limitées du nord de l'Angleterre, de l'Écosse et du Canada ont commencé à utiliser de la radiothérapie hypo-fractionnée, consistant à délivrer de plus grandes doses par fractions tout en réduisant simultanément la dose totale. Ceci a permis de conclure à une toxicité acceptable pour les tissus normaux tout en maintenant un bon contrôle local [7] .

Ces études observationnelles ont conduit au développement d'hypothèses innovantes et d'essais prospectifs réévaluant la tolérance et l'efficacité de la radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer du sein précoce.

Ce renouveau de la radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer du sein précoce dans les années 1990, s'est produit simultanément avec les progrès rapides de la technologie des rayonnements (tels qu'une meilleure imagerie, une planification tridimensionnelle, un guidage du traitement par image et des techniques d'administration du traitement plus sophistiqués), permettant un traitement plus conforme et reproductible avec une meilleure épargne des tissus normaux.

Il existe maintenant des données de niveau I pour soutenir l'utilisation systématique de la radiothérapie hypo-fractionnée ; néanmoins, son adoption a été lente.

Ce travail représente une mise au point dressant les principaux rationnels justifiant l'utilisation de la radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer du sein, et repassant l'essentiel de la littérature ayant conclu à l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie hypo-fractionnée.[7]



## **II. Généralités :**

### **A. Définition et principe de la radiothérapie :**

#### **1. Définition de la radiothérapie :**

La radiothérapie est une discipline qui, comme son nom l'indique, intervient à l'échelle thérapeutique par l'utilisation des rayonnement ionisants. La cancérologie est le principal champ d'action de cette spécialité, c'est pourquoi, la terminologie actuellement utilisée pour désigner cette branche est la « radio-oncologie » ou encore la « radiothérapie oncologique ».

C'est une arme majeure dans le traitement du cancer, à côté des traitements systémiques et la chirurgie, qui agit au niveau locorégional pour éradiquer les cellules cancéreuses.

Les deux tiers des malades cancéreux, ont besoin à un moment donné de l'évolution de leur maladie d'un traitement par des rayonnements ionisants, soit à visée curative ou à visée palliative. [8] [9] [10]

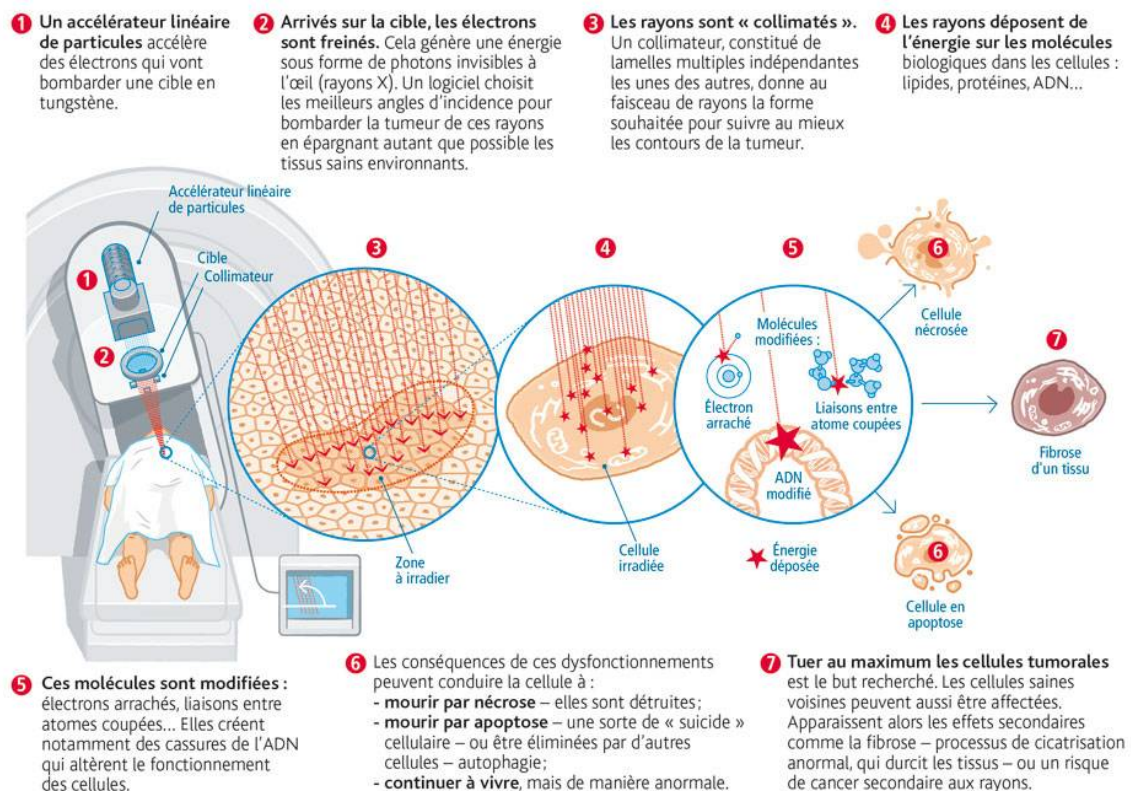
#### **2. Principe de la radiothérapie :**

Les rayonnements ayant un intérêt en radiothérapie sont ceux capables d'entraîner des ionisations dans le milieu, d'où le nom de rayonnement ionisants.

Les photons représentent le type de rayonnement le plus utilisé en radiothérapie et particulièrement les photons X produits par les accélérateurs linéaires. La découverte de la radioactivité a permis de comprendre rapidement les effets des rayonnements ionisants sur l'homme et plus rapidement le développement de la radiothérapie.

Les rayonnements ionisants permettent de fragmenter l'acide désoxyribonucléique (ADN) des cellules tumorales, conduisant ainsi à leur destruction par l'activation de la mort cellulaire programmée, encore appelée apoptose (figure 1). C'est pour cette raison que les rayonnements ionisants sont utilisés dans les stratégies curatives des tumeurs.

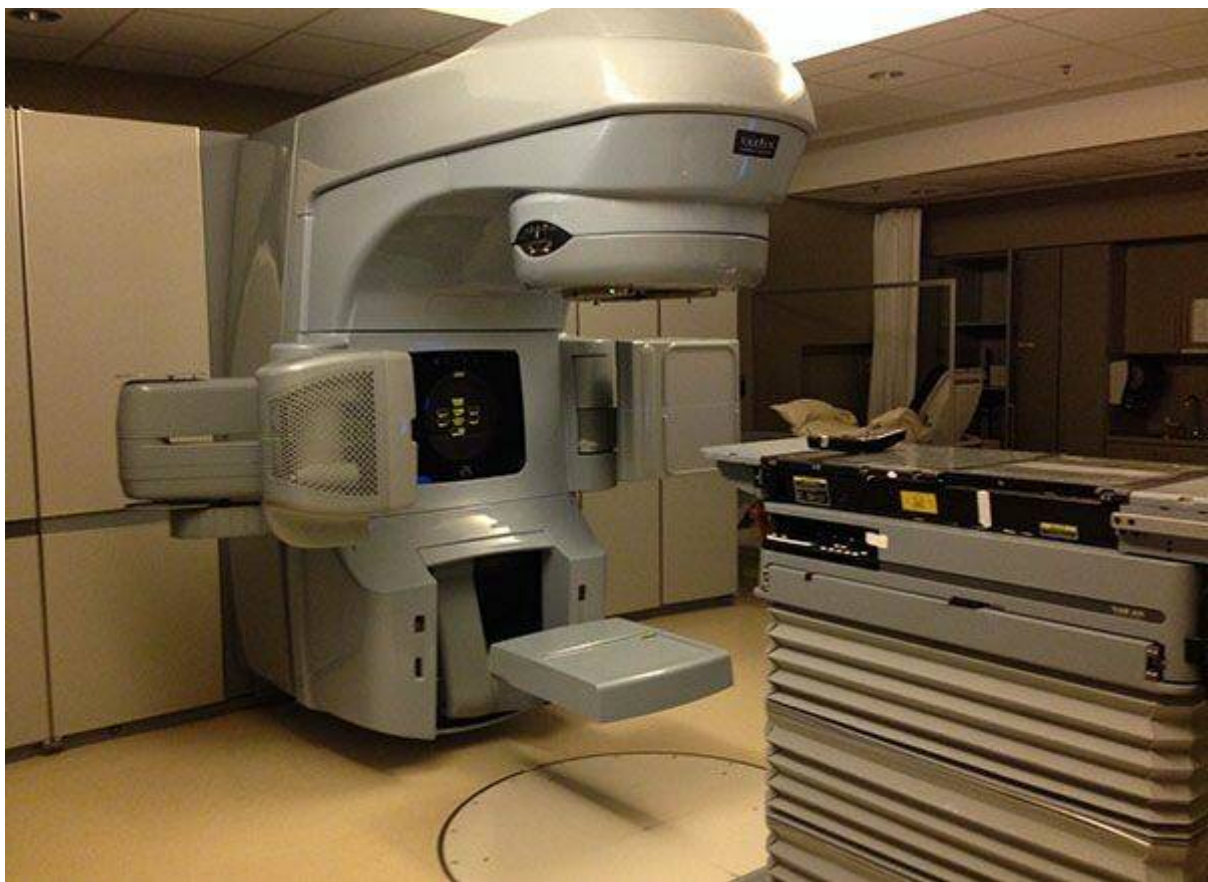
Lors d'une radiothérapie, des effets indésirables sont néanmoins observés. Ils s'expliquent par les dommages au niveau des cellules saines dans la zone irradiée. La capacité de réparation des lésions est néanmoins plus importante pour les cellules saines que pour les cellules tumorales. L'efficacité de la radiothérapie est basée sur cet effet différentiel entre le tissu sain et la tumeur.[11]



**Figure 1:** Schéma montrant le mécanisme d'action des rayonnements ionisants.[11]

On distingue principalement deux types de traitement par rayonnements ionisants :

- La radiothérapie externe : où la source de rayonnements ionisants est située à distance du patient. Le faisceau d'irradiation devra alors traverser la peau et les tissus pour détruire la tumeur. Ce type de radiothérapie fait appel à des machines spéciales dédiées à cet effet, les plus répandues en pratiques sont les accélérateurs linéaires (figure 2).



**Figure 2:** Photographie d'un accélérateur linéaire.[12]

- La curiethérapie ou radiothérapie interne : qui consiste à délivrer les rayonnements ionisants par le biais d'une source radioactive scellée, c'est-à-dire sans possibilité de contamination de l'organisme par la source radioactive, placée à l'intérieur de l'organisme.[11]

## **B. Fractionnement en radiothérapie :**

La prescription médicale en radiothérapie externe est fondée sur le facteur temps, c'est-à-dire la distribution de la dose prescrite dans le temps. Ainsi cette prescription se définit par trois paramètres :

- La dose totale en Gray (Gy).
- Le fractionnement : se définit par le nombre de fractions ou encore la dose par fraction.
- L'étalement : est la durée totale du traitement.

Le fractionnement de la dose d'irradiation va permettre, entre chaque séance, aux cellules saines traversées par le faisceau d'irradiation de réparer leurs lésions d'ADN. Ce mécanisme de réparation étant moins efficace dans les cellules tumorales, va permettre de créer un effet différentiel. En effet, si les cellules cancéreuses prolifèrent plus rapidement que les cellules saines, elles sont également plus sensibles aux rayonnements ionisants.

En fonction de la dose prescrite de chaque fraction, on reconnaît 3 types de fractionnements.[11]

### **1. Schéma normo-fractionné :**

Appelé encore conventionnel, établi initialement de façon empirique. Il consiste à délivrer 1.8 à 2 Gy par fraction.

C'est le fractionnement qui est le plus souvent employé dans le traitement à but curatif.[13]

## **2. Schéma Hyper-fractionné :**

Il consiste à réduire la dose par fraction à moins de 1.8 Gy par fraction, tout en conservant un étalement constant. De ce fait la dose journalière est généralement délivrée en 2 ou 3 séances quotidiennes.

Toutefois, l'intervalle de temps entre deux séances doit rester supérieur à 6 à 8 heures, ce qui rend difficile de faire plus de 2 séances par jour. [14]

## **3. Schéma hypo-fractionné :**

Il consiste à employer une dose par séance supérieure à 2 Gy et donc moins de séances. Autrefois utilisé exclusivement dans les irradiations à visée palliative, ce schéma est actuellement de plus en plus utilisé dans l'irradiation à visée curative.

La radiothérapie hypo fractionnée n'est pas une idée neuve, elle a été proposée à plusieurs reprises au cours de l'histoire de la radiothérapie et présente l'avantage de diminuer le nombre de séances d'irradiation.[15] [16]

On parle d'un traitement hypofractionné accéléré qu'on on réduit l'étalement. On en distingue deux types.

### **a) Hypo-fractionnement modéré :**

Lorsque la dose par séance est entre 2 et 5 Gy.

### **b) Ultra-hypo-fractionnement :**

Ou encore l'hypo fractionnement extrême. Lorsque la dose par séance est  $\geq$  à 5 Gy. [16]

## **C. Rôle de la radiothérapie dans le cancer du sein précoce :**

Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein précoce, c'est-à-dire non métastatique nouvellement diagnostiqué, le traitement consiste en une approche multidisciplinaire qui combine la chirurgie, de la radiothérapie et le traitement systémique.

L'objectif de la radiothérapie adjuvante, c'est-à-dire après la chirurgie, est d'éradiquer les dépôts tumoraux résiduels chez les patientes traitées soit par chirurgie conservatrice, soit par mastectomie. Cela réduit le risque de récurrence locorégionale et améliore la survie spécifique et globale du cancer du sein<sup>4</sup>

### **1. Après chirurgie conservatrice :**

Pour la plupart des femmes traitées par chirurgie conservatrice, une radiothérapie sur le sein en totalité doit être administrée. Cela inclut les femmes traitées par thérapie néoadjuvante, même si elles présentent une réponse complète au traitement.

Pour la plupart des femmes recevant une radiothérapie sur le sein en totalité, une surimpression du lit tumoral (complément d'irradiation ou boost) est également proposée afin de réduire davantage le risque de récurrence. Les exceptions possibles incluent les patients de  $\geq 60$  ans présentant de petites tumeurs de bas grade, avec des récepteurs hormonaux positifs.

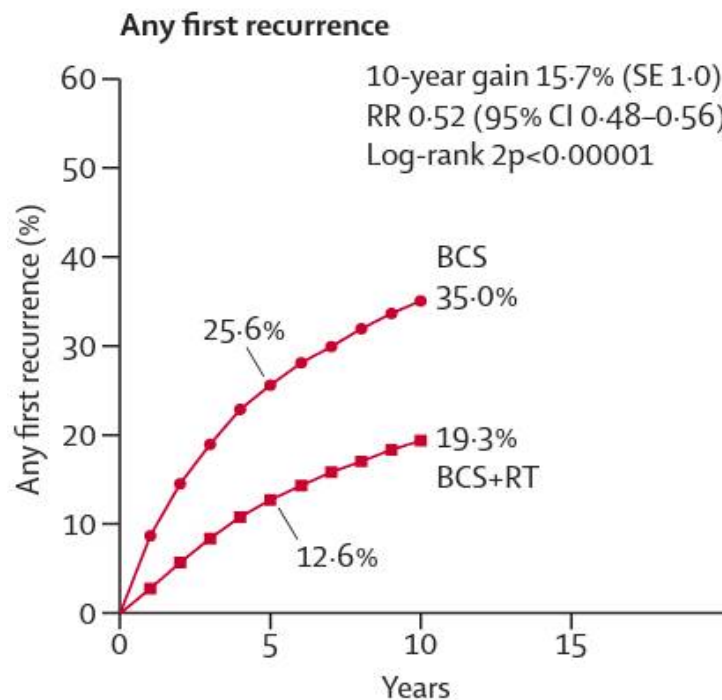
Pour les femmes qui ont un envahissement lymphatique étiqueté à l'exploration du creux axillaire (ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire), une irradiation ganglionnaire régionale est indiquée. [17]

### a) Radiothérapie sur le sein en totalité (RST) :

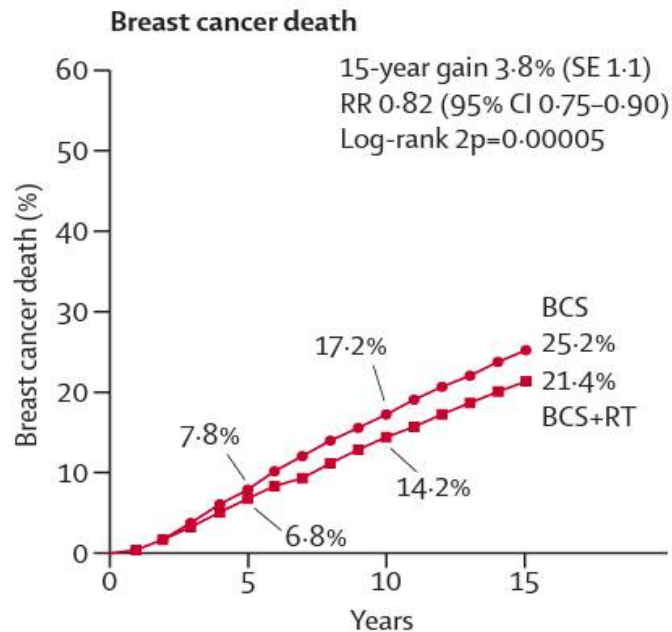
La RST après une chirurgie de conservation du sein réduit le taux de récurrence locorégionale et le risque de décès par cancer du sein. Ces avantages sont démontrés par la méta-analyse de 2011 réalisée par l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), qui comprenait plus de 10 000 femmes dans 17 essais :

- Une réduction de 50 % du risque de récurrence à 10 ans par rapport à la chirurgie conservatrice seule (19 contre 35 %, respectivement ; risque relatif [RR] 0,52, IC à 95 %, 0,48-0,56). La réduction du taux de récurrence associée à la RT était due à une diminution des récurrences locorégionales plutôt qu'à distance.

- Une réduction du risque de décès par cancer du sein sur 15 ans (21 contre 25 % ; RR 0,82, IC à 95 % 0,75-0,90). [18]



**Figure 3:** Courbe de survie sans première rechute montrant le bénéfice de la radiothérapie après chirurgie conservatrice. [18]



**Figure 4:** Courbe de décès par cancer montrant le bénéfice de la radiothérapie après chirurgie conservatrice. [18]

### b) Surimpression du lit tumoral :

Deux essais ayant évalué le bénéfice de la surimpression du lit tumoral, suggèrent qu'il est associé à un taux de récurrences plus faible et, par conséquent, un taux plus faible de mastectomies ultérieures ; cependant, il n'y a pas de bénéfice en termes de survie globale. [19] [20]

Dans le plus grand essai qui incluait des femmes atteintes d'un cancer du sein de stade I ou II et avec un suivi médian de 17,2 ans, la surimpression du lit tumoral est associée à :

- Une réduction significative du taux de récurrence locale (9 contre 13 % chez celles qui n'ont pas reçu de boost ; HR 0,65, IC à 95 % 0,52-81). Cette réduction était plus importante chez les femmes plus jeunes ( $\leq 50$  ans) (15 contre 31 % chez les femmes qui n'ont pas reçu de boost ; HR 0,37, IC à 95 % 0,22-0,62).

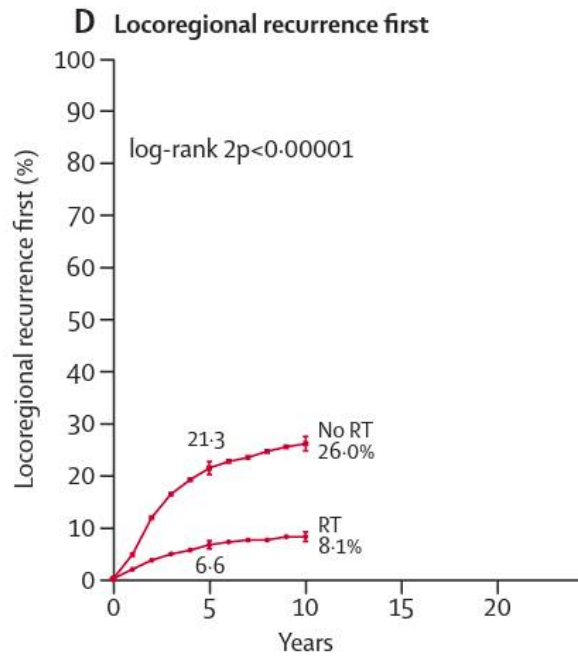
- Un taux plus faible de mastectomie de rattrapage chez les patientes présentant une récurrence locale (75 contre 79 %).
- Aucune différence dans la survie globale, la mortalité par cancer du sein ou la survie sans maladie à 20 ans.
- Un taux plus élevé de fibrose sévère (5,2 contre 1,8 %). [19] [21]

## 2. Après mastectomie :

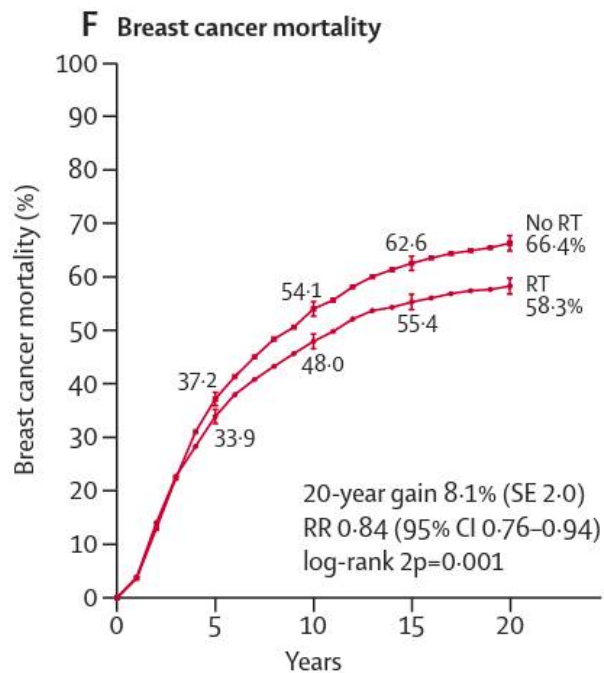
### a) En cas d'atteinte ganglionnaire axillaire :

L'indication d'une radiothérapie adjuvante après mastectomie est systématique en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire.

Ceci est illustré par les données de la méta-analyse EBCTCG de 2014. Cette analyse a inclus environ 1300 femmes ayant eu une mastectomie avec un à trois ganglions lymphatiques positifs au curage axillaire. Il a été démontré que la radiothérapie de la paroi thoracique et des ganglions régionaux réduisait le risque de récurrence locorégionale (3,8 contre 20,3 pour cent), le risque de récurrence globale (34 contre 45,7 pour cent ; rapport de taux [RR] 0,68, IC à 95 % 0,57-0,82) et la mortalité par cancer du sein (42 contre 50 % ; RR 0,80, IC à 95 % 0,67-0,95). [22]



**Figure 5:** Courbe de rechute locorégionale montrant le bénéfice de la radiothérapie après mastectomie chez les patientes avec des ganglions positifs au curage axillaire. [22]



**Figure 6:** Courbe de mortalité spécifique montrant le bénéfice de la radiothérapie après mastectomie chez les patientes avec des ganglions positifs au curage axillaire. [22]

### **b) En l'absence d'atteinte ganglionnaire axillaire :**

Pour les femmes qui ont une maladie sans envahissement ganglionnaire, la radiothérapie adjuvante est indiquée en cas de :

- Maladie classée T4-T3
- Marges positives après la mastectomie.
- Maladie classée pT2 avec d'autres facteurs de mauvais pronostic (par exemple, âge  $\leq$  50 ans, histologie triple négatif, grade élevé ou présence d'embolies vasculaires)



***Radiothérapie  
hypo-fractionnée dans  
le cancer du sein précoce***

### **III. Radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer du sein précoce :**

#### **A. Rationnel :**

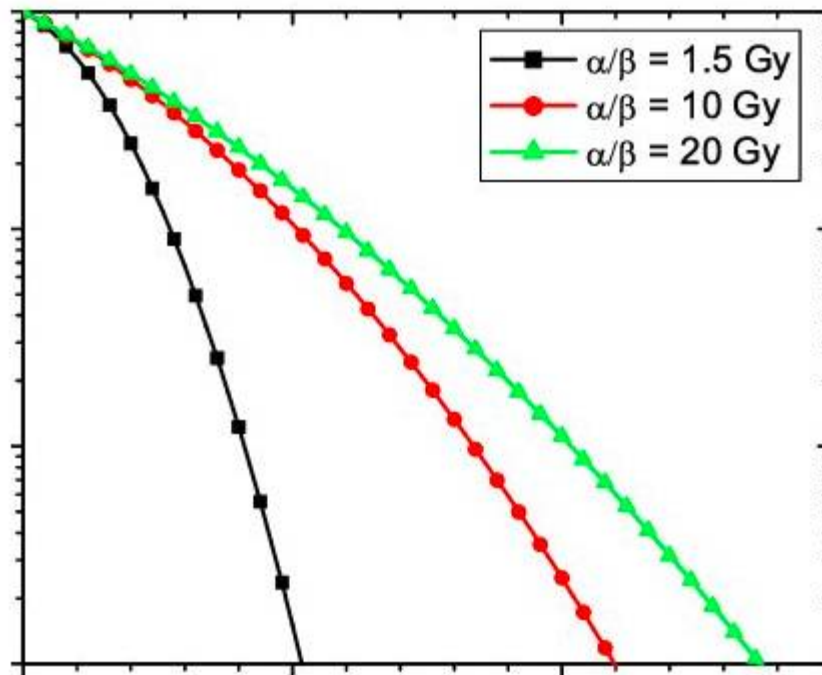
##### **1. Radio-biologique :**

###### **a) Notion de radiobiologie générale :**

Dans un traitement par rayonnements ionisants, les deux principaux objectifs sont la destruction de la tumeur et la prévention de la survenue de toxicité tardive grave, et de ce fait représentent les principaux paramètres à prendre en considération lors de l'élaboration d'un plan de traitement.

L'effet anti-tumoral de la radiothérapie dépend à la fois de la dose totale et de la dose par fraction et inversement de la durée totale du traitement. Alors que la sévérité des effets secondaires tardifs est déterminée par la dose totale et la dose par fraction, mais pas de la durée totale du traitement. Ceci représente l'un des principes de base de la radiobiologie[23] .

Pour une dose totale donnée, la sensibilité au fractionnement représente la relation entre la dose par fraction et l'effet du rayonnement. Dans le modèle linéaire-quadratique, la sensibilité au fractionnement est exprimée par le paramètre alpha/beta. Si alpha/bêta est faible (par exemple 1), le tissu est beaucoup plus sensible à l'augmentation de la dose par fraction que si alpha/bêta est élevé (par exemple 10) (Figure 6). Les carcinomes (tumeurs épithéliales malignes), à la différence des sarcomes ou des mélanomes, ont généralement des rapports alpha-bêta plutôt élevés.



**Figure 7:** Courbes de survie dans le modèle linéaire quadratique, montrant trois types de cellules différents avec un rapport alpha/ bêta différent. [23]

### **b) Radiobiologie du cancer du sein :**

Le cancer du sein a longtemps été un domaine de prédilection pour l'étude des réactions tardives des tissus normaux à la radiothérapie, car un grand nombre de patientes étaient facilement prêtables pour une évaluation sur de longues périodes et les conséquences à long terme du traitement étaient souvent clairement visibles. Les critères d'évaluation des tissus normaux, tels que la fibrose mammaire, la télangiectasie cutanée, la neuropathie du plexus brachial et la raideur de l'épaule, ont tous été utilisés comme modèles pour étudier la sensibilité de divers tissus à différents schémas de dose et de fractionnement [24] <sup>8</sup>

Les données publiées donnent une idée cohérente de la sensibilité au fractionnement de nombreux tissus clés qui sont couramment irradiés à des doses modérément élevées (hypo-fractionnement) dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Ainsi l'alpha/bêta pour la plupart des effets tardifs se situait quelque part entre 1,5 et 4 .[25] [26] [27]

Ces connaissances permettent de proposer des schémas de radiothérapie iso-efficaces avec un nombre plus petit de fractions, à condition que la dose totale soit réduite de manière appropriée selon le modèle linéaire-quadratique.

Toutefois, ceci pourrait suggérer que l'effet anti-tumoral de la radiothérapie serait généralement compromis si l'on s'écartait trop de la « norme » de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy car le tissu tumoral est supposé être beaucoup moins sensible au fractionnement. C'est là, où va intervenir une notion très importante en radiobiologie ; le respect de la dose biologique équivalente (BED) pour assurer le contrôle tumoral. En effet, l'application d'un schéma d'hypo-fractionnement ne peut pas conduire à des dommages substantiellement plus importants pour le tissu mammaire normal par rapport aux cellules tumorales et on s'attend à ce que, pour un schéma d'hypo-fractionnement, la toxicité du tissu mammaire normal soit acceptable à condition que la BED ne dépasse pas celle d'un traitement de 50 Gy en 25 fractions.

De plus, avec l'hypo-fractionnement, la réduction de la durée totale du traitement devrait réduire le potentiel de repopulation des cellules cancéreuses, améliorant ainsi le contrôle local, quoique la radiothérapie est un moyen qui intervient en adjuvant, soit en l'absence de maladie macroscopique. [19]

## **2. Logistique :**

La radiothérapie hypo-fractionnée consiste à délivrer une dose par fraction supérieure à 2 Gy.

Les avantages pratiques sont évidents :

- Pour le patient : Economie de temps et d'argent ; moins de déplacement itératif donc moins de fatigue et de douleurs liées au transport.

- Au niveau du centre de radiothérapie : Moins d'encombrement de machines vu la surcharge des services de radiothérapie et des délais d'attente difficilement acceptables.

Les ressources sont limitées en termes d'offre de radiothérapie, et même le monde occidental ne fait pas exception à la règle. La disponibilité des appareils de radiothérapie permet difficilement de couvrir les besoins des populations. Pour mémoire, sur plus de 300 000 cas de cancers par an diagnostiqués en France, près de 200 000 patients sont traités par radiothérapie, de façon exclusive ou plus souvent complémentaire .[9]

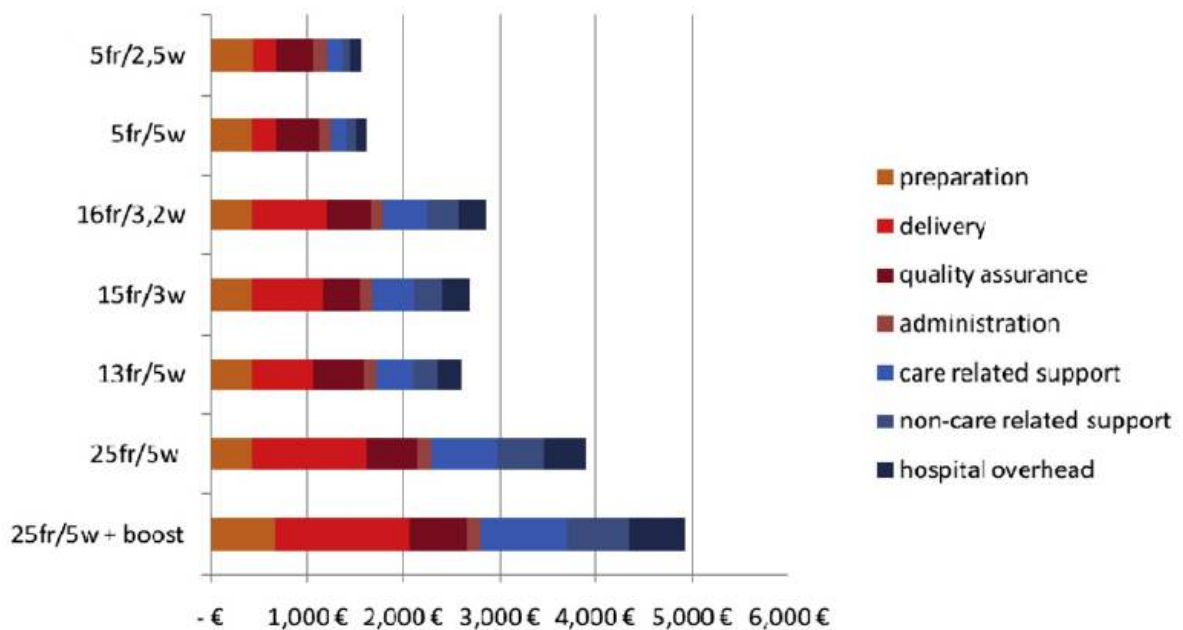
Un des moyens de lutter contre cette « pénurie » de matériels lourds a été d'envisager, grâce au gain en précision permis par les progrès technologiques, des traitements plus courts. Certains pays comme le Canada ou la Grande Bretagne ont ainsi été pionniers dans le développement de la radiothérapie hypo-fractionnée. [28]

## **3. Economique :**

En raison de l'évolution technique médicale rapide qui a eu lieu en radiothérapie au cours de la dernière décennie, plusieurs modèles de calcul des coûts ont été utilisés, afin de se conformer à la spécificité et à la complexité de la pratique actuelle de la radiothérapie.

L'un des modèles les plus utilisés actuellement est un modèle qui prend en compte les coûts des différentes étapes dans le processus de radiothérapie (Préparation, simulation, dosimétrie, traitement), les autres activités de soins (consultations, réunions de concertations multidisciplinaires), mais également les ressources déployées qui ne sont pas en relation avec le parcours de soins du patient, à savoir la recherche scientifique et les activités d'enseignement.

Dans ce sens plusieurs études ont essayé d'appliquer ce modèle et de comparer le coût des différents schémas de radiothérapie adjuvante dans le cancer du sein. Dans l'une de ces études, il a été démontré que le schéma classique délivrant une dose de 50 Gy en 25 fractions est corrélé à un coût plus élevé par rapport aux schémas hypo fractionnés, et ce coût est d'autant plus bas que le nombre de fraction est plus petit [29] (Figure 7).



**Figure 8:** Coût total de divers schémas de fractionnement de radiothérapie adjuvante d'un cancer du sein, basée sur l'utilisation de champs tangentiels. [29]

## **B. Evidence scientifique :**

Comme cela a été sus-souligné, la place de la radiothérapie en situation adjuvante, dans le cadre d'un traitement multimodal, est capitale vu le bénéfice associé en termes de contrôle local et à distance et en termes de survie global.

Les contraintes économiques et logistiques, appuyées par le rationnel radio biologique, ont poussé à adopter les schémas hypo-fractionnés dans certains pays, dont principalement le Royaume uni et le Canada, et ceci en l'absence d'évidence scientifique à cette époque. Toutefois c'est ce pas, qui a permis de colliger les malades en vue de l'élaboration d'essais clinique de grande d'échelle, et qui constituent actuellement la principal source de connaissance sur l'efficacité et le profil de toxicité de la radiothérapie hypofractionnée adjuvante dans le cancer du sein précoce.

Chronologiquement, l'hypo-fractionnement modéré a été le premier à être évalué dans les essais cliniques et ce à partir des années quatre-vingt et ce n'est qu'ultérieurement que les essais évaluant l'ultra-hypo-fractionnement ont vu le jour, principalement grâce au recul suffisant de la radiothérapie hypofractionnée modérée.

Le tableau 1 représente les principaux schémas de radiothérapie hypo fractionnée (modérée ou extrême) évalués dans les principaux essais randomisés rapportés dans la littérature, et dont les résultats en termes d'efficacité et de toxicité vont être étayés tout au long de ce chapitre.

Les résultats de ces différents essais sont résumés dans le tableau 1 [30]

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Total dose	Fractionation
Standard fractionation						50 Gy	2 Gy × 25
RMH/GOC						39 Gy 42.9 Gy	3 Gy × 13 3.3 Gy × 13
START A						39 Gy 41.6	3 Gy × 13 3.2 Gy × 13
START B						40 Gy	2.67 Gy × 15
Canadian						42.5 Gy	2.66 Gy × 16
UK FAST						28.5 Gy 30 Gy	5.7 Gy × 5 6 Gy × 5
FAST-Forward						26 Gy 27 Gy	5.2 Gy × 5 5.4 Gy × 5

**Tableau 1:** Les principaux schémas de radiothérapie hypo fractionnée (modérée ou extrême) évalués dans les principaux essais randomisés rapportés dans la littérature [30]

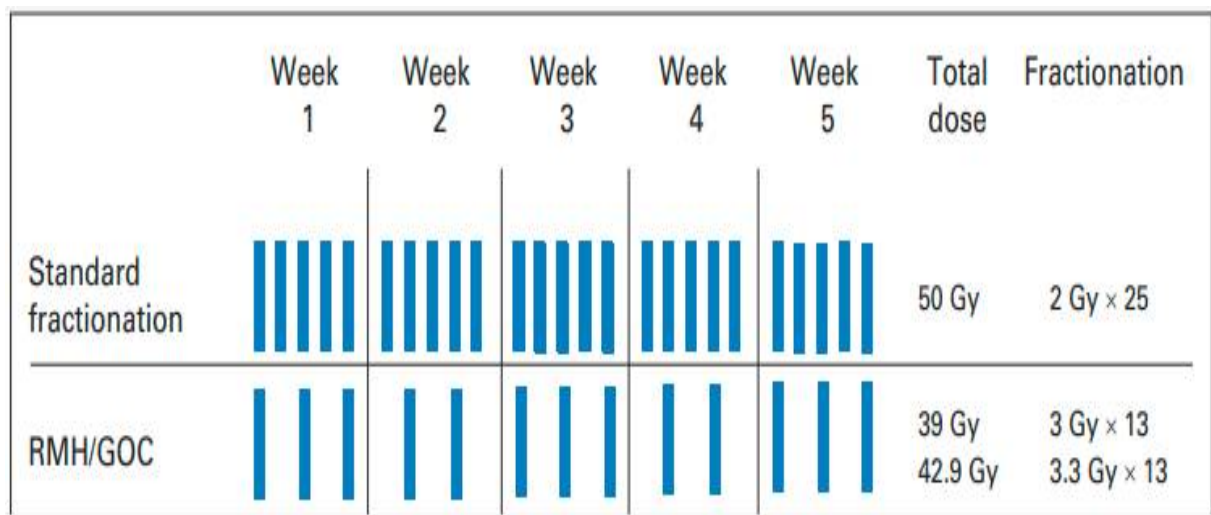
## 1. Hypofractionnement modéré

### a) START pilot :

Toute ce que nous avons comme évidence scientifique actuelle sur la radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer du sein précoce a débutée avec l'essai START pilot du Royal Marsden Hôpital (RMH/GOC).

Dans cet essai, les investigateurs ont choisi comme bras expérimental, deux schémas de radiothérapie hypo-fractionnée (Figure 9):

- 39 Gy en 13 fractions (3 Gy par fraction)
- 41,6 Gy en 13 fractions (3,2 Gy par fraction)



**Figure 9:** Schémas de radiothérapie hypo-fractionnée évalués dans l'essai START pilot. [30]

Les deux schémas ont été choisis en fonction des rapports  $\alpha/\beta$  considérés pour les toxicités tardives, dans les études précliniques. Le bras standard étant un schéma normo-fractionné de 50 Gy en 25 fractions. A noter que l'étalement n'a pas été modifié et que le traitement même dans les schémas de radiothérapie hypo-fractionnée est resté toujours de 5 semaines.

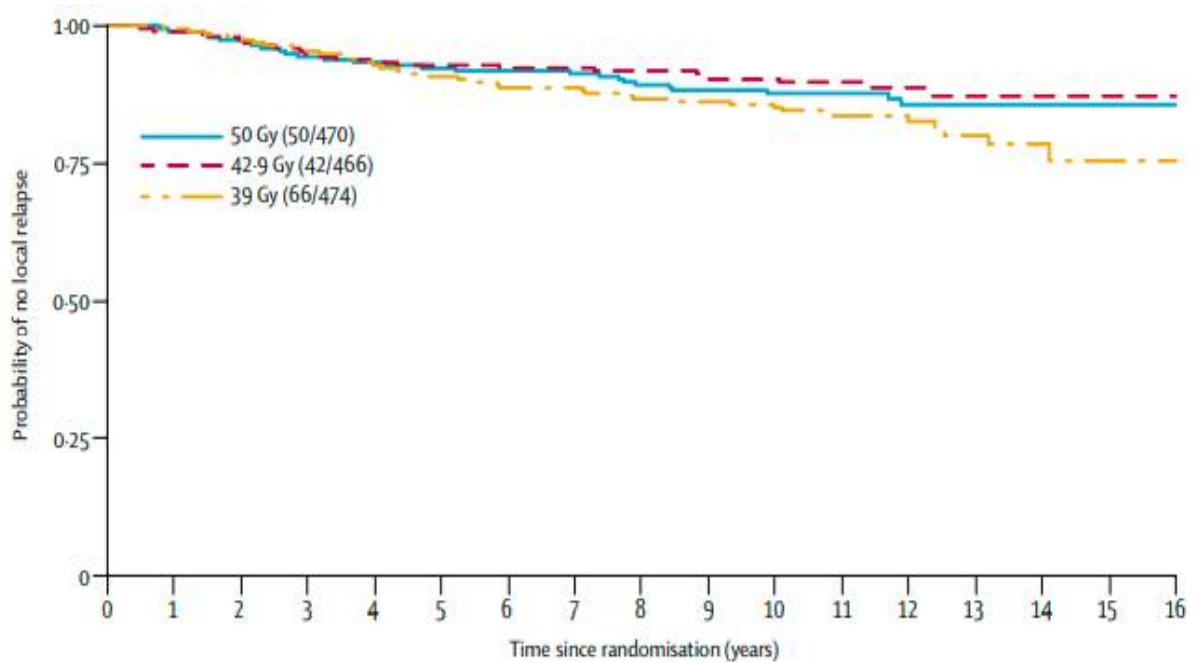
L'essai a inclus 1410 patientes entre 1986-1998, ayant toutes bénéficié d'une chirurgie conservatrice. Sur l'évaluation anatomopathologique de la pièce opératoire, toutes les patientes avaient une maladie classée pT<sub>1-3</sub> N<sub>0-1</sub> M<sub>0</sub>. Le complément d'irradiation sur le lit tumoral a été réalisé dans 75% des cas, à la dose de 14 Gy en 7 fractions. L'irradiation ganglionnaire régionale a concerné 21% des patientes.

Les résultats de l'essai ont été publiés en 2008 [31] avec un recul médian de 9,6 ans. Les résultats en termes de survie globale et de survie sans métastases n'ont pas été rapportés dans la publication.

Le taux de rechutes locales à 10 ans est de :

- 12,1% dans le bras standard de radiothérapie normofractionné.
- 14,8% dans de bras 39 Gy.
- 9,6% dans le bras 42,9 Gy.

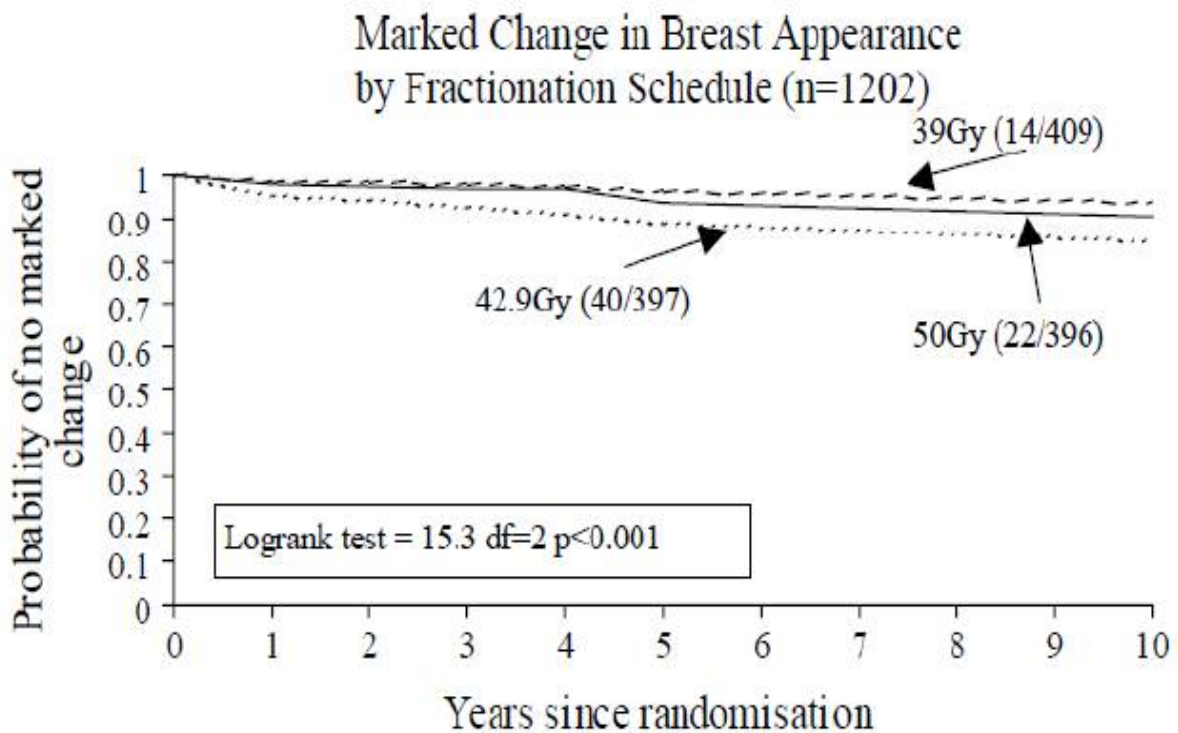
Sur le plan statistique, la différence est non significative, entre les bras expérimentaux de radiothérapie hypo-fractionnée par rapport au bras standard (schéma normo-fractionné). Alors que le bras 42,9 Gy est significativement supérieur au bras 39 Gy en termes de rechutes locales ( $p=0,027$ ). A 5 ans les différences sont non significatives mais après, la courbe de probabilité de rechute locale dans le bras 39 Gy se détache. [31] [32]



**Figure 10:** Survie sans rechute locale en fonction du fractionnement de la radiothérapie dans l'essai START pilote. [31]

Sur le plan de toxicité tardive, qui était l'objectif primaire de l'essai (le contrôle local étant un objectif secondaire), les patientes incluses dans l'essai ont été photographiées tout au long du suivi post-thérapeutique, une échelle validée a été utilisée pour évaluer le résultat esthétique en se basant sur le changement de l'apparence du sein. La probabilité pour qu'il n'y ait pas de changement majeur était élevée dans le bras 39 Gy suivi du bras contrôle 50 Gy et enfin du bras 42,9 Gy (Figure 10) [33] :



















- 39 Gy vs 50 Gy:  $p=0,01$  (p significatif)
- 42,9 Gy vs 50 Gy:  $p=0,05$  (p non significatif)



**Figure 11:** Changement de l'apparence du sein en fonction des différents schémas de radiothérapie dans l'essai START pilote. [33]

### b) START A / START B :

En se basant sur les résultats de l'essai START pilote, les essais START ont été initiés par le UK Coordinating Committee for Cancer Research (aujourd'hui National Cancer Research Institute) pour évaluer les résultats des schémas de radiothérapie utilisant des dose par fraction supérieures à 2 Gy, en termes de contrôle tumoral locorégional, de toxicités tardives, de qualité de vie et en termes de coût sur la santé. Cette initiative consistait en deux essais parallèles, l'essai START A et l'essai START B.[34] [31] [35] [2]

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Total dose	Fractionation
Standard fractionation						50 Gy	2 Gy × 25
RMH/GOC						39 Gy 42.9 Gy	3 Gy × 13 3.3 Gy × 13
START A						39 Gy 41.6	3 Gy × 13 3.2 Gy × 13
START B						40 Gy	2.67 Gy × 15

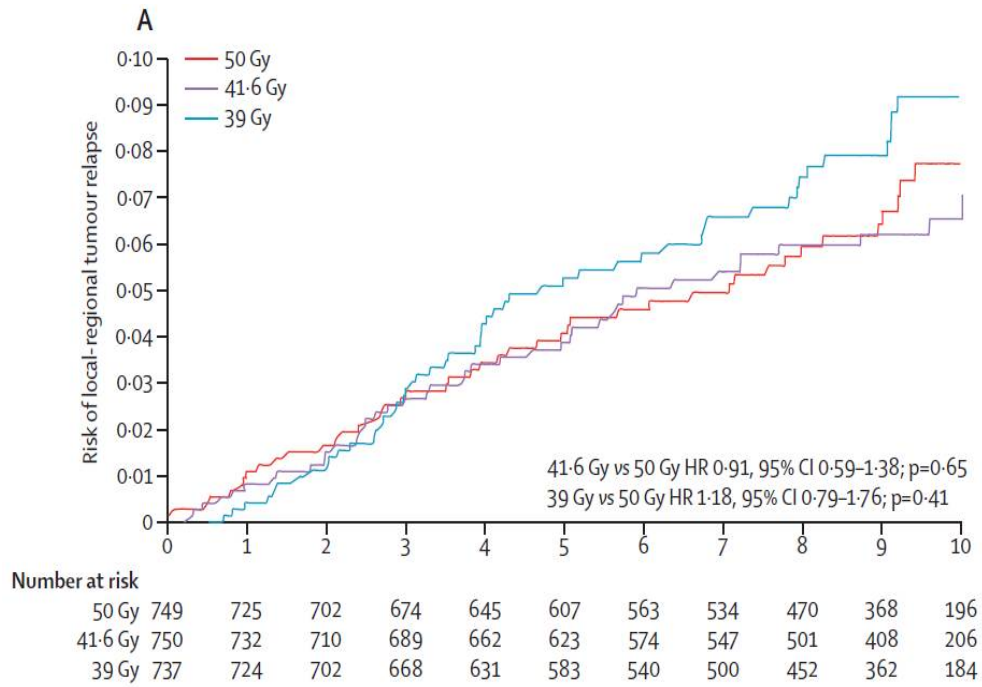
**Figure 12:** Schémas de radiothérapie hypo-fractionnée évalués dans l'essai START pilote et les essais START A et B. [30]

## **(1) START A :**

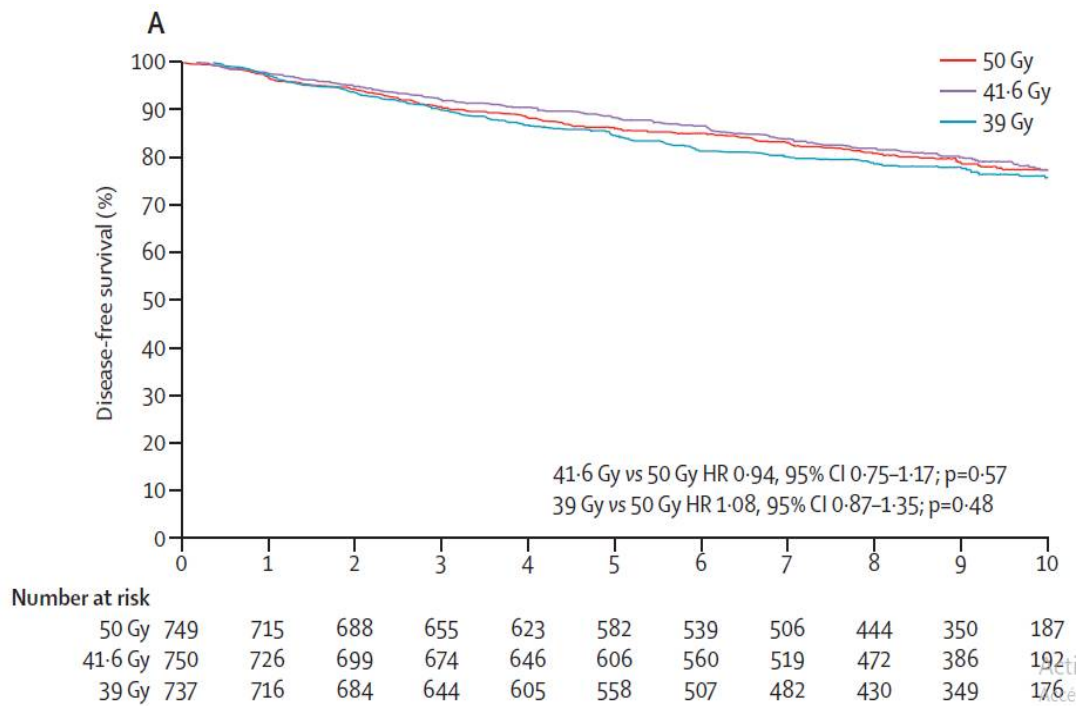
L'essai START A a conservé les mêmes bras expérimentaux de l'essai RMH/GOC (schéma hypo-fractionné non accéléré), avec une réduction de la dose dans le bras 42,9 Gy, devenue 41,6 Gy (13 fractions). Ce changement a été recommandé car le régime 42,9 Gy semblait avoir légèrement plus d'effets sur la toxicité tardive que 50 Gy en 25 fractions. L'essai a été conçu pour permettre une interpolation entre deux schémas thérapeutiques en 13 fractions afin d'identifier le schéma équivalent à 50 Gy en 25 fractions en termes d'effets tardifs sur les tissus normaux, et de comparer les résultats de contrôle local.

L'essai START A a inclus, entre 1999 et 2002, 2236 patientes avec un cancer du sein traité par une chirurgie conservatrice dans 85% des cas (15% de mastectomies), classé pT1-3 N0-1 M0. Le complément d'irradiation sur le lit tumoral a été réalisé dans 61% des cas à la dose de 10 Gy en 5 fractions (selon un schéma normo-fractionné). A noter par ailleurs que l'irradiation ganglionnaire a concerné 14% des cas.

Pour ce qui est de résultats carcinologiques (fig 13, fig 14), et avec un recul de 9,3 ans, le taux de récurrence locorégionale à 10 ans était respectivement de 7,4 %, 6,3 % et 8,8 % pour les schémas de 41,6 Gy, 50 Gy et 39 Gy respectivement, sans différence significative entre les groupes traités. De même, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la survie sans maladie (SSM) ou la survie globale (SG). [34] [31] [35] [2]



**Figure 13:** Courbes de risque de rechutes locorégionales ne montrant pas de différence significative entre le bras de radiothérapie normo-fractionnée et les bras expérimentaux. [31]



**Figure 14:** Courbes de risque de rechutes ne montrant pas de différence significative entre le bras de radiothérapie normo-fractionnée et les bras expérimentaux. [31]

De plus, il est intéressant de noter que le taux d'induration mammaire modérée ou marquée, le taux de télangiectasies ainsi que le taux d'œdème mammaire ont été significativement moindres dans le groupe traité par 39 Gy en 13 séances que dans le groupe standard historique traité par 50 Gy en 25 séances.

Enfin, à 10 ans, des taux faibles et similaires de fractures costales (0,7 à 1,2 %), de fibrose pulmonaire symptomatique (0,8 à 1,2 %) ou d'ischémie cardiaque (1,1 à 1,9 %) ont été rapportés dans les 3 bras de traitement.

Pour ce qui est de la morbidité du bras, à savoir la raideur de l'épaule ou le lymphœdème, chez les 14% de patientes ayant reçu une irradiation ganglionnaire régionale, il n'y avait pas de différence significative entre les différents schémas de radiothérapie (Tableau). [35] [2]

	50 Gy	41,6 Gy	39 Gy
Raideur de l'épaule à 10 ans	17,5%	14,8% p= 0,69	11% p=0,49
Lymphœdème à 10 ans	16,3%	22,5% p=0,45	8,2% p=0,16

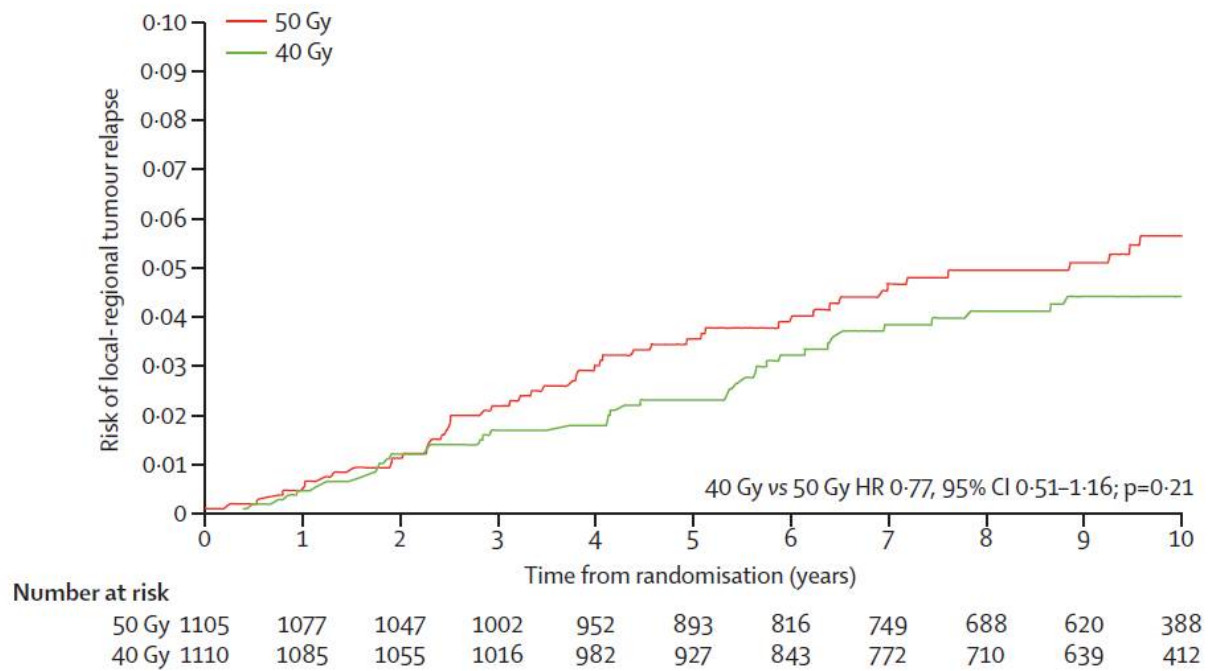
**Tableau 2:** Morbidité du bras dans l'essai START A.[31]

## **(2) START B :**

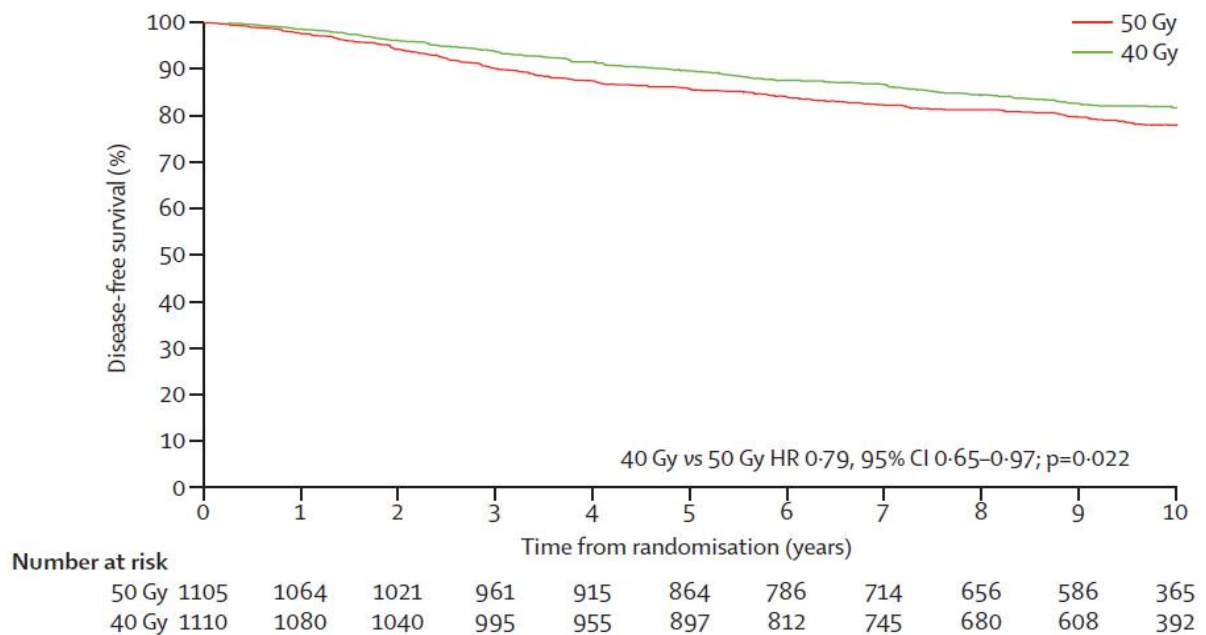
L'essai START B a essayé de comparer le bras contrôle (schéma normo-fractionné) par rapport avec un schéma plus pragmatique en pratique, à savoir un schéma hypo-fractionné tout en veillant à maintenir la délivrance journalière du traitement, ce qui en résulte une accélération du traitement par rapport au schéma classique. Le schéma testé est de 40 Gy en 15 fractions avec un étalement de 3 semaines.

L'essai START B a recruté une population sensiblement comparable à celle de l'essai START A. En effet, il a inclut, entre 1999 et 2002, 2215 patientes avec un cancer du sein traité par une chirurgie conservatrice dans 92% des cas (8% de mastectomies), classé pT1-3 N0-1 M0. Le complément d'irradiation sur le lit tumoral a été réalisé dans 43% des cas à la dose de 10 Gy en 5 fractions (selon un schéma normo-fractionné). A noter par ailleurs que l'irradiation ganglionnaire a concerné 7% des cas.

Avec un recul médian de 9,9 ans, des taux de récurrence locorégionale de 5,5 et 4,3 % ont été observés respectivement dans le bras normo-fractionné par rapport au schéma hypo-fractionné ( $p = 0,22$ ). Des taux de récurrence à distance (16 vs 12,3 %) et de mortalité globale (19,2 versus 15,9 %) significativement meilleurs pour le schéma hypo-fractionné ont été rapportés ( $p = 0,014$  et  $p = 0,042$ , respectivement). [34] [31] [35] [2]



**Figure 15:** Courbes de risque de rechutes locorégionales ne montrant pas de différence significative entre le bras de radiothérapie normo-fractionnée et le bras expérimental.[31]



**Figure 16:** Courbes de survie sans rechutes ne montrant pas de différence significative entre le bras de radiothérapie normo-fractionnée et les bras expérimentaux. [31]

De plus, des taux de complications significativement moindres ont été rapportés dans le bras de radiothérapie hypo-fractionné en termes de rétraction mammaire modérée ou marquée (31,2 versus 26,2 % ;  $p = 0,015$ ), de téléangiectasies (5,8 versus 4,2 % ;  $p = 0,032$ ) et d'œdème mammaire (9 versus 5,1 % ;  $p = 0,001$ ). Enfin, comme pour l'essai START A, à 10 ans, des taux faibles et similaires de fractures costales, de fibrose pulmonaire symptomatique ou d'ischémies cardiaques ont été rapportés dans les 2 bras de traitement.

	50 Gy	40 Gy
Raideur de l'épaule à 10 ans	8,2%	3,1% $p=0,71$
Lymphœdème à 10 ans	13,5%	4,7% $p=0,21$

**Tableau 3:** Morbidité du bras dans l'essai START B. [31]

Tous ces résultats, ajoutés au fait que le traitement est accéléré, ont fait du schéma expérimental hypo-fractionné de l'essai START B, un bras de référence dans le traitement hypo-fractionné du cancer du sein et depuis lors il constitue le bras standard dans les différents essais qui ont vu le jour après. [35] [2]

### **c) Essai canadien :**

En parallèle avec l'expérience britannique, un important essai canadien mené par Whelan, entre 1993 et 1996.

L'essai a randomisé 1234 patientes ayant un carcinome mammaire de stade précoce, sans atteinte ganglionnaire et ayant bénéficié toutes d'une chirurgie conservatrice (100%), avec à l'étude anatomopathologique des tumeurs classées pT1-2 N0 M0. Aucune patiente n'a bénéficié d'un complément d'irradiation sur le lit tumoral, ni d'une irradiation ganglionnaire régionale.

L'essai a comparé le schéma classique de 50 Gy en 25 séances de 2 Gy sur 5 semaines à une irradiation hypo-fractionnée accélérée de 42,5 Gy en 16 fractions de 2,65 Gy sur 22 jours.

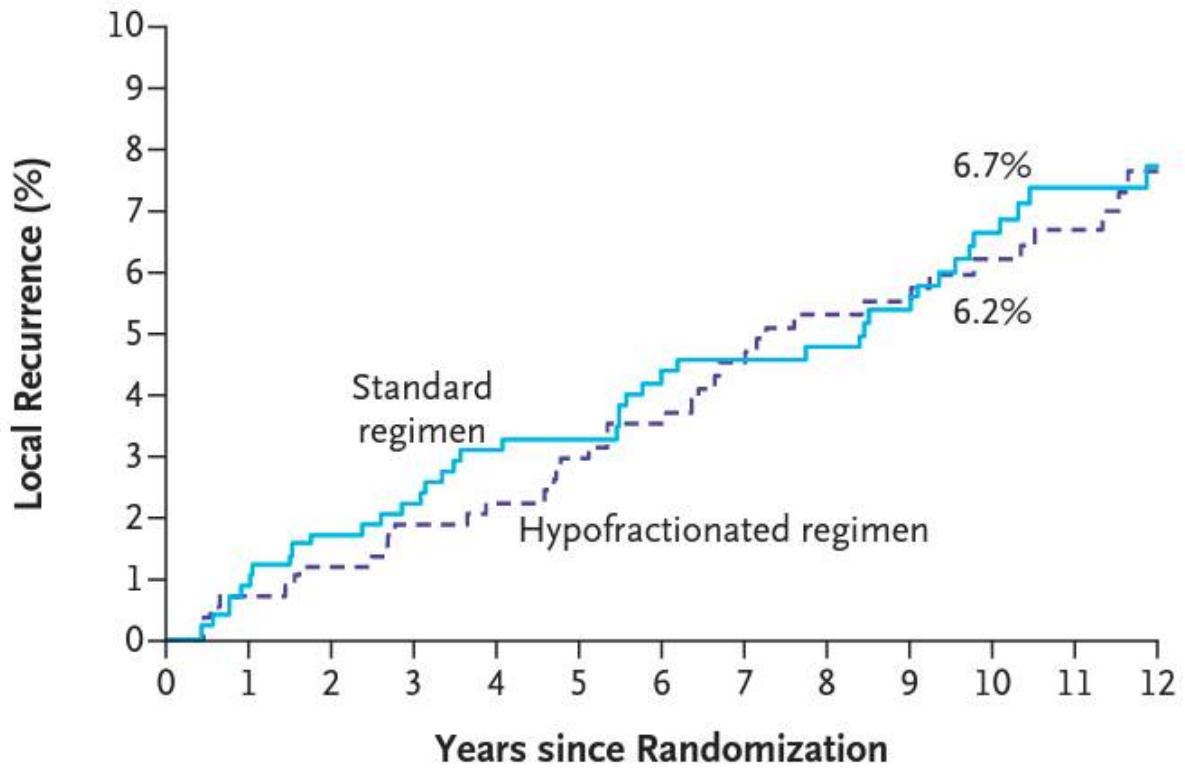
	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Total dose	Fractionation
Standard fractionation						50 Gy	2 Gy × 25
RMH/GOC						39 Gy 42.9 Gy	3 Gy × 13 3.3 Gy × 13
START A						39 Gy 41.6	3 Gy × 13 3.2 Gy × 13
START B						40 Gy	2.67 Gy × 15
Canadian						42.5 Gy	2.66 Gy × 16

**Figure 17:** Schémas de radiothérapie hypo-fractionnée évalués dans l'essai START pilot, les essais START A/B et l'essai Canadien. [30]

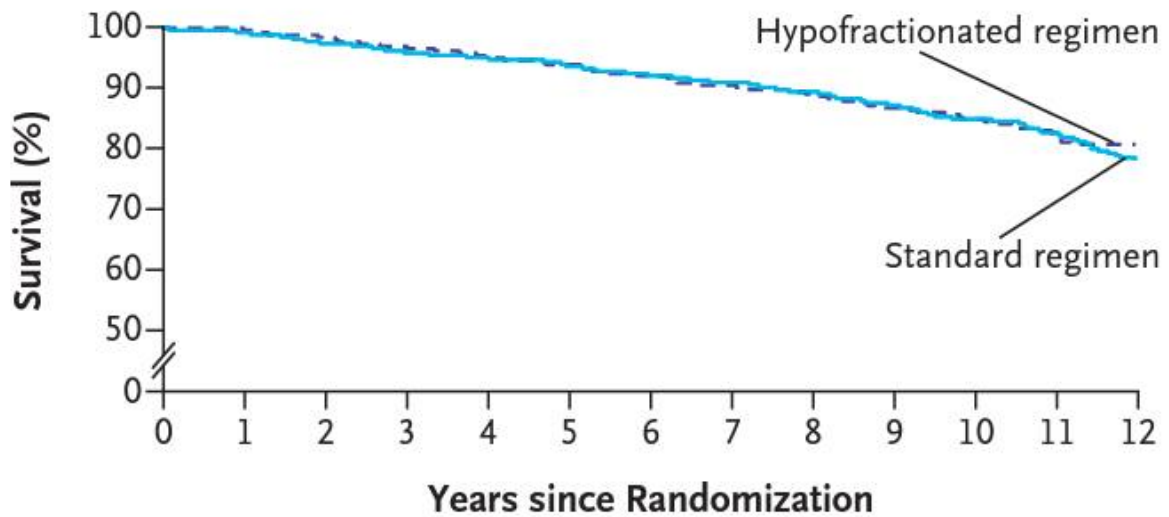
Il faut noter par ailleurs que les patientes ont été traitées par une radiothérapie classique bidimensionnelle (2D), utilisant 02 champs tangentiels (avec utilisation de filtre en coin). Ont été exclu les patientes avec des seins de grande taille (> à 25 cm d'épaisseur) pour pallier au problème d'hétérogénéités de dose pouvant influencer les résultats cosmétiques.

Sur le plan thérapeutique, seulement 11% des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante et 41% une hormonothérapie à base de tamoxifène, ce qui suggère qu'il s'agissait de tumeur de bon profil moléculaire. [36] [37] [38] [39]

Avec un recul de 10 ans, les analyses ont montré un taux de récurrence locale de 6,7 %, contre 6,2 %, en faveur de l'hypo-fractionnement et une survie globale similaire entre les 2 traitements de l'ordre de 84 %. [40] [41] [42] [43] [44]

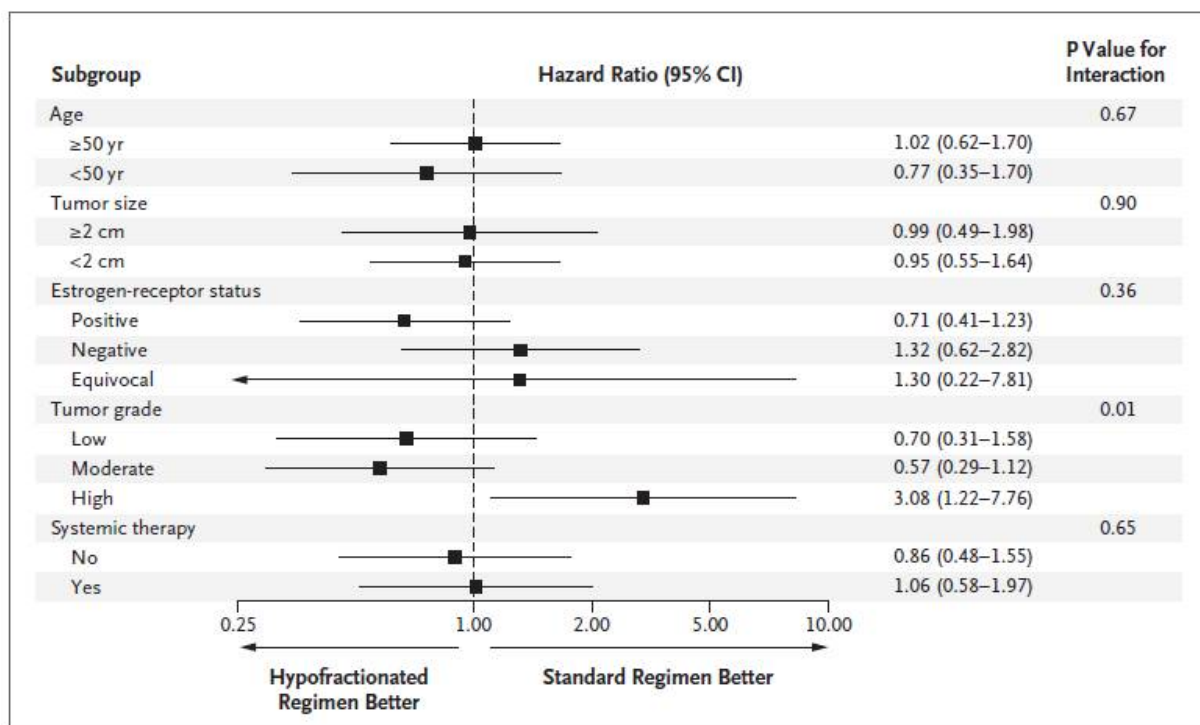


**Figure 18:** Courbes de risque de rechute local dans l’essai Canadien de Whelan.[42]



**Figure 19:** Courbes de survie globale dans l’essai Canadien de Whelan.[37]

L'analyse de sous-groupes a montré que l'effet thérapeutique du protocole hypo-fractionné est similaire indépendamment de l'âge, de la taille tumorale, du statut des récepteurs hormonaux ou de l'utilisation ou non d'une chimiothérapie adjuvante. Toutefois, il est apparu que cet effet moins efficace chez les patientes avec des tumeurs de haut grade (Figure 20). Un résultat inattendu puisque les tumeurs prolifératives sont supposées répondre à un schéma de radiothérapie accéléré.[44] [45] [46] [47] [48]



**Figure 20:** Hazards Ratios pour les rechutes locales homolatérales en fonction des différents sous-groupes analysés.[37]

Par ailleurs, l'essai n'a pas retrouvé de toxicité cutanée ou sous-cutanée de grade supérieur ou égal à 4. Les taux de toxicités de grade 3 liées à la radiothérapie ont été inférieurs ou égaux à 4 %, et cela sans différence significative entre les 2 bras de traitement.

A 10 ans aucun effet toxique cutané n'a été observé chez 70,5 % des femmes du groupe témoin, contre 66,8 % des femmes du groupe de radiothérapie hypo-fractionnée et la différence est non significative.

De même, il n'y a pas eu d'effets toxiques au niveau du tissu sous-cutané chez 45,3 % des femmes du groupe témoin par rapport à 48,1 % des femmes dans le groupe de l'irradiation hypo-fractionnée, et là aussi la différence est non significative.

Site and Grade	5 Yr		10 Yr	
	Standard Regimen (N=424)	Hypofractionated Regimen (N=449)	Standard Regimen (N=220)	Hypofractionated Regimen (N=235)
	<i>percent of patients</i>			
<b>Skin</b>				
0†	82.3	86.1	70.5	66.8
1	14.4	10.7	21.8	24.3
2	2.6	2.5	5.0	6.4
3	0.7	0.7	2.7	2.5
<b>Subcutaneous tissue</b>				
0‡	61.4	66.8	45.3	48.1
1	32.5	29.5	44.3	40.0
2	5.2	3.8	6.8	9.4
3	0.9	0.9	3.6	2.5

**Tableau 4:** Effets toxiques tardifs de l'irradiation sur la peau et les tissus sous-cutanés. [42]

Bien que le résultat cosmétique global se soit détérioré avec le temps, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes à aucun moment. Après 10 ans, 71,3 % des femmes du groupe témoin contre 69,8 % des femmes du groupe ayant reçu une radiothérapie hypo-fractionnée avaient un résultat cosmétique bon ou excellent.

L'analyse de régression logistique à mesures répétées, a suggéré que le résultat cosmétique était affecté par le temps écoulé depuis la randomisation ainsi que par l'âge des patientes et la taille de la tumeur, mais il n'y avait pas d'interaction avec le type de fractionnement utilisé. [51] [35] [52]

Variable	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Treatment (hypofractionated regimen vs. standard regimen) †	1.00 (0.81–1.25)	0.94
Time from randomization (per yr)	0.93 (0.90–0.95)	<0.001
Age (<50 yr vs. ≥50 yr)	1.64 (1.26–21.5)	<0.001
Tumor size (<2 cm vs. ≥2 cm)	1.26 (0.99–1.62)	0.07
Systemic therapy (yes vs. no)	0.89 (0.70–1.12)	0.30

**Figure 21:** Facteurs prédictifs d'un excellent ou bon résultat cosmétique global. [37]

#### **d) Points de litige :**

Après la publication des différents essais suscités, il persistait un certain nombre de point de controverses concernant la place de la radiothérapie hypo-fractionnée modérée dans certaines indications.

Ces points de litige viennent du fait que la randomisation dans l'essai Canadien ou les essais britanniques a concerné principalement des patientes avec des caractéristiques bien précises (patientes de plus de 50 ans, avec une chirurgie conservatrice, sans atteinte ganglionnaire...). D'autant plus que les analyses de sous-groupes ne pouvaient pas trancher sur la place réelle de l'hypo-fractionnement chez les patients qui ne répondent pas aux critères d'inclusion émis dans les essais, aussi bien en termes d'efficacité que de toxicité.

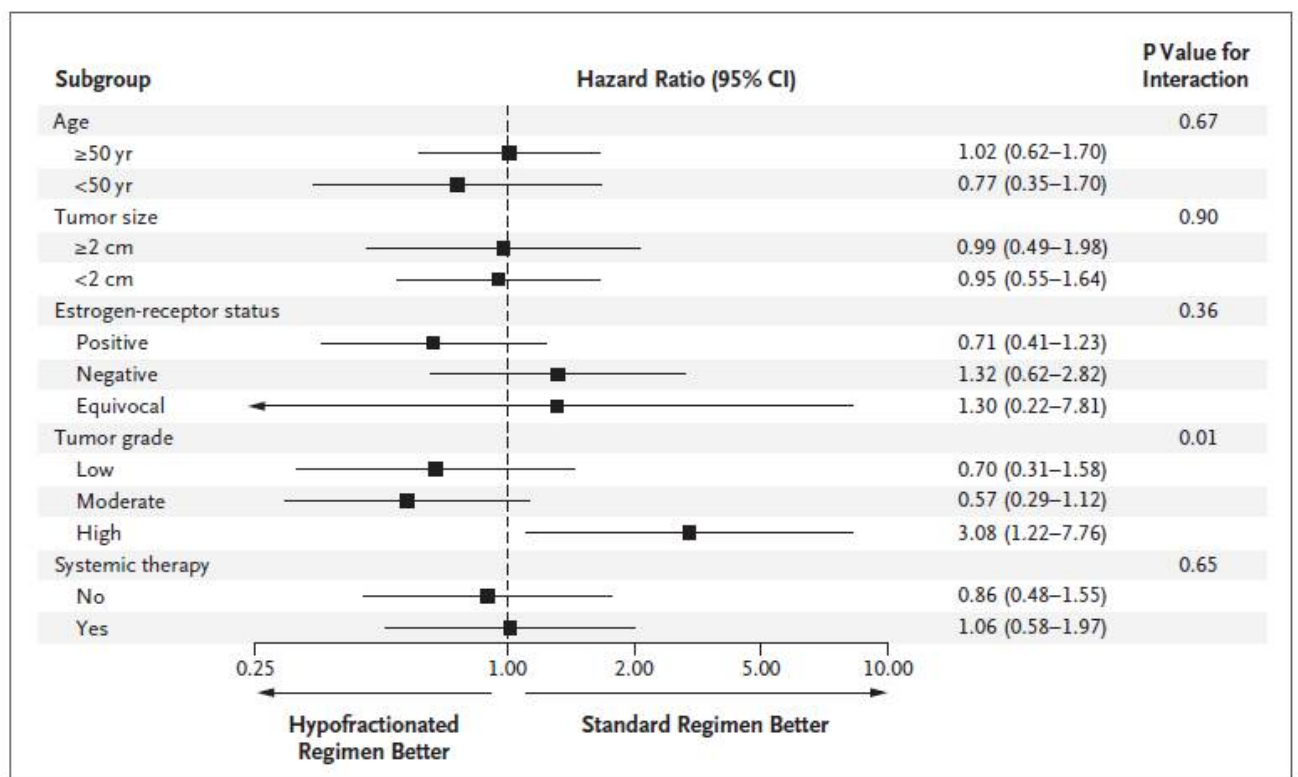
Depuis, les pratiques à travers le monde étaient distinctes dès lors où chaque société savante posait ces référentiels en fonction du niveau d'évidence auquel elle croyait. Quoique, la réalité logistique et économique a permis d'imposer le schéma hypo-fractionné comme un standard indépendamment de l'évidence scientifique, comme cela s'est produit en Grande Bretagne.

La toxicité tardive a été le principal soucis et frein à la vulgarisation de la radiothérapie hypo-fractionnée. De ce fait, ce défaut de randomisation a conduit malencontreusement à considérer ces points de litige comme des contre-indications à la radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer du sein, surtout parmi les jeunes radiothérapeutes. Les données de l'évidence scientifique, qui ont suivi la publication des essais fars, ont permis de corriger cet amalgame.

### **(1) Femmes jeunes :**

L'indication de la radiothérapie hypo-fractionnée chez la patiente jeune a longtemps été un sujet de débat, surtout en raison de la toxicité tardive que peut engendrer un schéma hypo-fractionné chez des patientes à survie prolongée.

Dans l'analyse de sous-groupe dans l'essai canadien de Whelan,(figure 22) il n'y avait pas de différence significative en termes de rechutes locales, entre les femmes de plus de 50 ans ou de moins de 50 ans. Ceci pourrait trouver son explication dans l'absence de complément d'irradiation du lit tumoral dans l'essai, alors que dans les essais testant l'intérêt du complément d'irradiation, ont montré un bénéfice plus important chez les patientes plus jeunes en termes de rechutes locales.



**Figure 22:** Hazards Ratios pour les rechutes locales homolatérales en fonctions des différents sous-groupes analysés. [37]

Toutefois, les essais randomisés n'ont pas inclus une proportion conséquente de patiente de moins de 50 ans, et plus particulièrement les patientes de moins de 40 ans. Si la plus part des experts tendent actuellement à prescrire des schémas hypo-fractionnés de radiothérapie chez les patientes de plus de 40 ans, l'indication chez les patientes de moins de 40 ans reste débattue. Dans un consensus récent du groupe d'expert Catalan [53] .la radiothérapie hypo-fractionnée peut être indiquée chez les patientes de moins de 40 ans, avec un niveau d'évidence modéré avec 63% des votes favorables.

## **(2) Carcinome infiltrant de haut grade :**

La 1ère analyse de l'essai de Whelan en 2010, a montré que le schéma hypo-fractionné est moins efficace chez les patientes présentant des tumeurs de haut grade. En effet, dans ce sous-groupe, l'incidence cumulative de la rechute locale à 10 ans était de 4,7 % dans le groupe témoin contre 15,6 % dans le groupe expérimental de radiothérapie hypo-fractionnée, et la différence est significative.

Cette différence pourrait trouver son explication dans le fait que le complément d'irradiation sur le lit tumoral n'a pas été fait dans l'essai canadien. Ce complément d'irradiation dont le bénéfice est plus important, en termes de rechutes locales, pour les tumeurs de haut grade.

Toutefois, dans l'actualisation des résultats de l'essai Canadien publiés en 2014 (Tableau 5), le remplacement du système de grading tumoral SBR (Scarff, Bloom et Richardson) par le système de Nottingham, plus reproductible et plus objectif, n'a pas objectivé de différence significative quant au risque de rechutes locales, dans le groupe de tumeurs de haut grade par rapport à celui de bas grade.

**Table 3.** Multivariate cox regression analysis of predictors of local recurrence ( $N = 851$ )

Variables	Group	Local recurrence	
		Hazard ratio (95% CI)	<i>P</i> -value <sup>c</sup>
Age $\geq 50$ years		0.97 (0.51–1.85)	0.97
Tumor size $>2$ cm		1.19 (0.62–2.25)	0.60
Grade (Nottingham)		1.47 (0.71–3.05)	0.30
Adjuvant therapy	None	Reference	0.83 <sup>a</sup>
	Tamoxifen	1.15 (0.64–2.07)	
	Chemotherapy	0.88 (0.34–2.31)	
Treatment = 42.5 Gy		0.80 (0.47–1.35)	0.40
Subtype	Luminal A	Reference	$<0.001$ <sup>b</sup>
	Luminal B	1.71 (0.89–3.28)	
	HER2E	5.87 (2.38–14.48)	
	Basal	0.90 (0.27–2.99)	
	Unclassified	1.21 (0.41–3.58)	

<sup>a</sup>*P*-value is for test evaluating if receiving adjuvant therapy is different than no adjuvant therapy.

<sup>b</sup>*P*-value is for test evaluating whether any subtype is different from any other subtype.

<sup>c</sup>*P*-values are adjusted for other factors listed in this table.

**Tableau 5:** Etude de sous-groupes actualisée de l'essai Canadien. [38]

De ce fait, la présence d'un grade 3 n'est pas une entrave ou une contre-indication à un traitement hypo-fractionné. [54] [38]

### **(3) Irradiation ganglionnaire régionale :**

Malgré l'importante évidence scientifique actuelle soutenant l'utilisation de la radiothérapie hypofractionnée pour l'irradiation du sein après chirurgie conservatrice, il existe moins de preuves de son utilisation pour l'irradiation ganglionnaire régionale..

La radiothérapie hypofractionnée a été utilisée dans l'essai de la British Columbia University, évaluant la place de la radiothérapie après mastectomie. La dose délivrée aux aires ganglionnaires régionale était de 35 Gy en 16 fractions, 5 fractions par semaines. Les auteurs ont noté que le taux de lymphœdème passe de 3,2 à 9,1 % avec l'utilisation d'un schéma hypofractionnée pour l'irradiation ganglionnaire régionale. Aucun cas de plexopathie brachiale n'a été signalé. [49]

Dans une étude rétrospective du Royal Marsden Hospital, 449 patients ont reçu une irradiation ganglionnaire régionale à des doses de 46 Gy en 15 fractions ou 54 Gy en 27-30 fractions. Une plexopathie brachiale a été observée chez 5,9 % et 1,0 % des patients, respectivement ( $p = 0,09$ ). Il a été déduit que les irradiations ganglionnaires régionales utilisant de fortes doses par fraction sont moins bien tolérées par le plexus brachial que les doses moyennes par fraction. [55]

Bien que l'irradiation ganglionnaire régionale ait été peu représentée dans les essais START (15 %), il n'y avait pas de différence significative dans la morbidité du bras ou de l'épaule. [31]

En outre, un essai chinois a évalué la radiothérapie hypofractionnée après mastectomie (43,5 Gy/15 fx contre 50 Gy/25 fx) et ce avec une irradiation ganglionnaire régionale. L'essai a rapporté une toxicité tardive des tissus normaux équivalente .[56]

Badyan et al. [57] ont passé en revue la littérature publiée évaluant les toxicités tardives, notamment la cardio-toxicité, la pneumonie, le lymphœdème et la plexopathie brachiale. Ils ont conclu que la radiothérapie hypo-fractionnée ne compromettait pas les événements indésirables tardifs, ce qui suggère un bon profil de tolérance de radiothérapie hypo-fractionnée avec l'irradiation ganglionnaire régionale. <sup>40</sup>

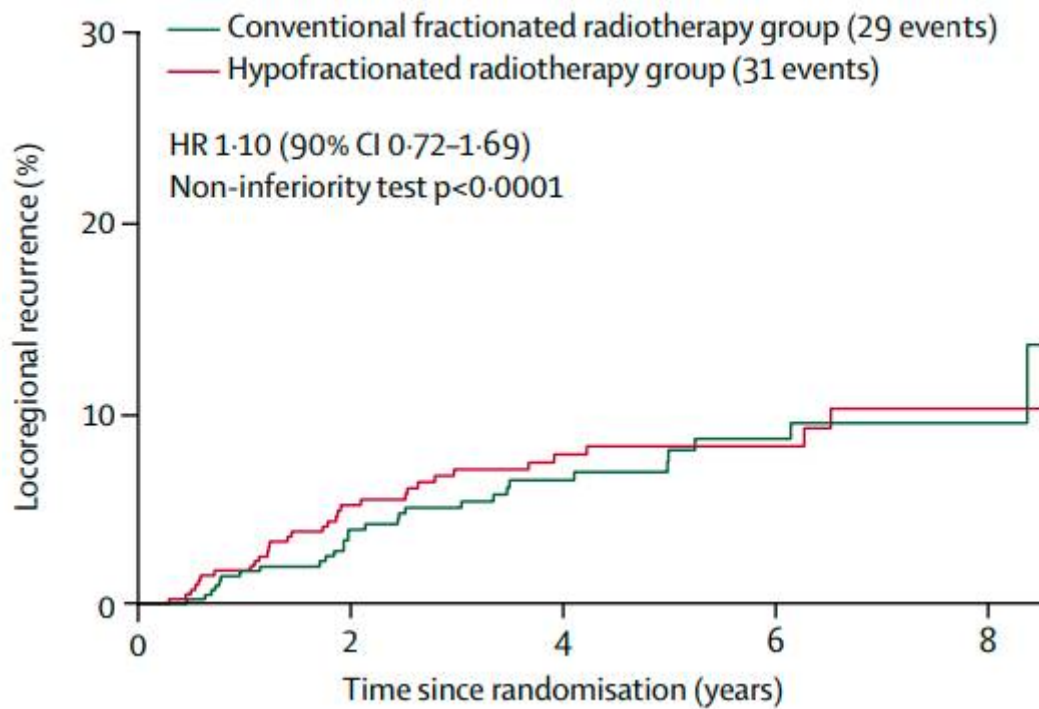
Les résultats à venir de UK IMPORT High [58] et DBCG SKAGEN Trial 1 [59] devraient clarifier d'avantage le profil de tolérance de la radiothérapie hypo fractionnée dans l'irradiation ganglionnaire régionale.

#### **(4) Irradiation après mastectomie :**

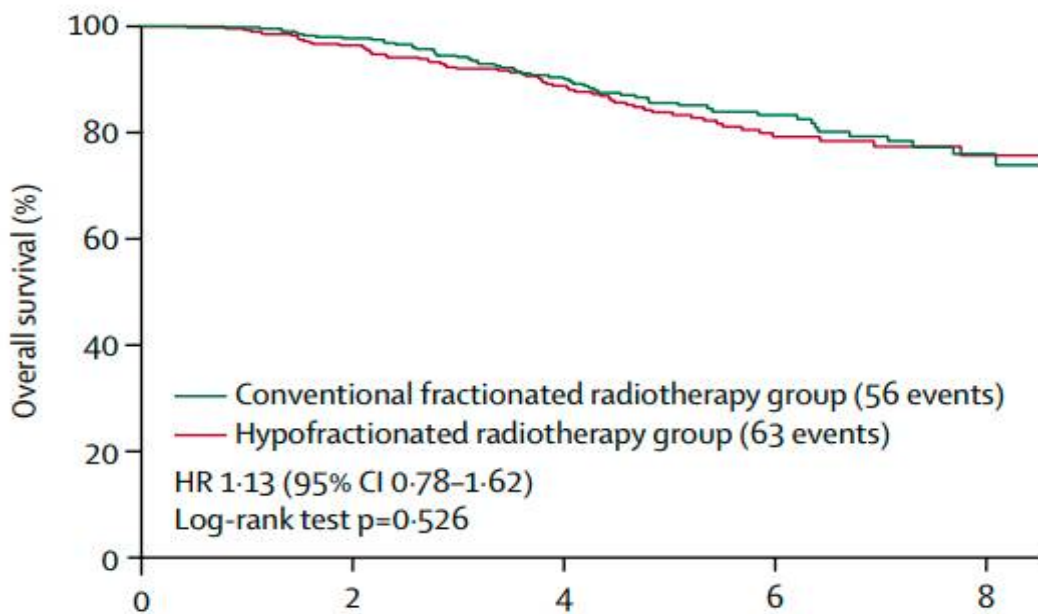
En se basant sur les essais far ayant évalué la radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer du sein précoce (Les essais START et l'essai canadien), les données concernant la place de la radiothérapie hypo-fractionnée après mastectomie sont très restreintes, compte tenu de la sous-représentation de cette population.

L'analyse de sous-groupes des essais START n'avait pas trouvé de différence significative en termes de contrôle locorégional. En termes de morbidité, il n'y avait pas de différence significative par rapport au changement de l'apparence de la paroi thoracique ou par rapport aux douleurs pariétales. [60] [61]

La question de l'intérêt de la radiothérapie hypo-fractionnée après mastectomie a été résolue avec la publication de l'essai de la Chinese Academy of medical sciences, évaluant l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie hypo-fractionnée chez les patientes avec un cancer du sein de haut risque T3-4/N2-3, traitées par mastectomie. Le bras expérimental était un schéma de radiothérapie hypo-fractionnée à la dose de 43,5 Gy en 15 fractions. 820 patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé (pT3-4 ou pN2, stade III dans 94 %) ont été randomisées entre un schéma normofractionné 50 Gy en 25 fractions et un schéma hypofractionné 43,5 Gy en 15 fractions (3 semaines) entre 2008 et 2016. Tous les patientes ont reçu une chimiothérapie systémique, dont 25 % et 75 % ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante, respectivement. Après un suivi médian de 4,9 ans, les taux de récurrence locorégionale à 5 ans étaient de 8,1 % et 8,3 % pour les bras 50 Gy en 25 fractions et 43,5 Gy en 15 fractions, respectivement, satisfaisant l'objectif principal de l'essai de non-infériorité prédéfini [56] (Figure 23).



**Figure 23:** Courbes de risque rechutes locorégionales ne montrant pas de différence significative entre le bras normo-fractionnée et le bras hypo-fractionné.[56]



**Figure 24:** Courbes de survie globale ne montrant pas de différence significative entre le bras normo-fractionnée et le bras hypo-fractionné. [56]

De plus, les toxicités aiguës et tardives étaient comparables entre les deux groupes, sauf que la radiothérapie hypo-fractionnée présentait une toxicité cutanée aiguë de grade 3 inférieure à celle du bras normo-fractionné (3 % contre 8 % ;  $p < 0,001$ ). Aucun des patients n'a présenté de pléxopathie brachiale et un lymphoedème de grade 3 a été rarement observé (<1 % dans les deux groupes) [56].

### **(5) Carcinome intra-canalair (CIC) :**

Bien que les essais précédents aient inclus des patientes avec un CIC, leur nombre était limité pour effectuer une analyse statistique significative. À cet égard, un essai randomisé multicentrique international récent (TROG 07.01) a évalué une radiothérapie hypo-fractionnée de 3 semaines (42,5 Gy en 16 fractions) par rapport au schéma classique de 50 Gy en 25 fractions chez des patientes atteintes de CIC non à faible risque [62] . Il y avait 1 147 patientes présentant un risque accru de rechute tumorale ipsilatérale, y compris des patientes jeunes (< 50 ans) ou âgées ( $\geq 50$  ans) avec la présence d'un ou plusieurs des facteurs suivants : taille  $\geq 15$  mm, maladie multifocale, grade intermédiaire/ haut, nécrose centrale, comédo-carcinome et marge <10mm. Avec un suivi médian de 6,6 ans, les taux d'absence de rechute tumorale ipsilatérale sur 5 ans étaient de 94,9 % et 94,9 % après 42,5 Gy en 16 fractions et 50 Gy en 25 fractions, respectivement. Les taux de radiodermite aiguë de grade 2 ou plus étaient de 27 % et 47 % et ceux d'induration mammaire tardive à 5 ans étaient de 10 % et 9 % après 42,5 Gy en 16 fractions et 50 Gy en 25 fractions, respectivement [62].

### **(6) Complément d'irradiation sur le lit tumoral :**

Le complément d'irradiation sur lit de la tumeur est recommandé pour réduire les rechutes locales homolatérales après chirurgie conservatrice pour un

cancer infiltrant ou intra-canalair .[62] Dans les essais précités (START, TROG 07.01), la surimpression sur le lit tumoral se fait selon un schéma séquentiel, utilisant une radiothérapie normo-fractionnée à la dose de 10 à 16 Gy en 5 à 8 fractions [62] [61] . L'essai chinois (43,5 Gy en 15 fractions contre 50 Gy en 25 fractions) a adopté une irradiation hypo-fractionnée du lit tumoral, de 8,7 Gy en 3 fractions dans le bras de radiothérapie hypo-fractionnée [63] . Les toxicités aiguës et tardives étaient similaires entre 43,5 Gy en 15 fractions suivis de 8,7 Gy en 3 fractions et 50 Gy en 25 fractions suivis de 10 Gy en 5 fractions, sauf pour la radiodermite aiguë favorisant le bras de radiothérapie hypo-fractionnée. Un complément d'irradiation de 2,5 Gy par fraction a été administré après radiothérapie hypo-fractionnée (42,6 Gy en 16 fractions) dans un essai randomisé au MD Anderson Cancer Center [51].Il a été démontré que 2,5 Gy par fraction pour le complément d'irradiation du lit tumoral est faisable dans le cadre d'une radiothérapie hypo-fractionnée sur le sein.

L'évolution vers la réduction du temps de traitement global a conduit, grâce aux techniques de radiothérapie par modulation d'intensité, vers l'adoption d'une augmentation intégrée simultanée de la dose dans le lit tumoral (Simultaneous integrated boost). Plusieurs essais prospectifs de phase I-II. ainsi que deux essais randomisés de phase III (RTOG 1005, HYPOSIB), sont en train d'évaluer plusieurs schémas d'irradiation du lit tumoral dans le cadre d'une radiothérapie hypo-fractionnée sur le sein. Les résultats préliminaires de l'essai HYPOSIB ont montré que les réactions cutanées aiguës après un complément d'irradiation simultané et intégré de 48 Gy en 15 fractions (40 Gy en 15 fractions sur le sein) étaient moins prononcées par rapport au bras contrôle. [64] [65] [66] [67] [68]

### **(7) Après reconstruction mammaire :**

À ce jour, les données sur la radiothérapie hypo-fractionnée dans le cadre de la reconstruction sont limitées. De petites séries rétrospectives ont rapporté une corrélation entre la dose totale dans les complications majeures liées à la reconstruction (contracture capsulaire, échec de l'implant) [69]. Malgré l'absence d'essai randomisé, la radiothérapie hypofractionnée modérée a été adoptée pour tous les types de reconstruction mammaire dans de nombreux pays, notamment en Europe [70]. Les essais en cours de FABREC [71] et Alliance [72] fourniront des preuves de l'utilisation de la radiothérapie hypofractionnée dans le cadre de la reconstruction.

### **(8) Considérations techniques :**

Au cours des dernières décennies, les techniques de radiothérapie se sont considérablement améliorées dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein [73]. La technique bidimensionnelle était couramment utilisée au cours des décennies précédentes, avec des options limitées pour estimer l'effet prévu du rayonnement sur les organes à risque (par exemple, le cœur, les poumons, le sein controlatéral, l'œsophage, le plexus brachial, etc.). Grâce aux progrès technologique et informatique, la radiothérapie est passée progressivement à une planification individualisée du traitement tenant compte de l'anatomie de la patiente [74].

À cet égard, il est essentiel que la planification du traitement soit basée sur des volumes cibles anatomiques, tels que définis par des référentiels internationaux tels que ceux de l'ASTRO ou l'ESTRO [75]. Enfin, une vérification précise de la position guidée par l'imagerie est nécessaire pour limiter la variation de la configuration du traitement pour une précision accrue de l'administration de la dose et ainsi des marges de sécurité plus petites autour des volumes cibles.

En utilisant les techniques modernes de radiothérapie, les risques absolus d'effets secondaires graves, y compris les tumeurs malignes secondaires et les maladies cardiaques, sont très faibles par rapport au passé .[76] La radiothérapie contemporaine, délivrée de manière homogène permet l'adoption d'une radiothérapie modérément hypofractionnée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

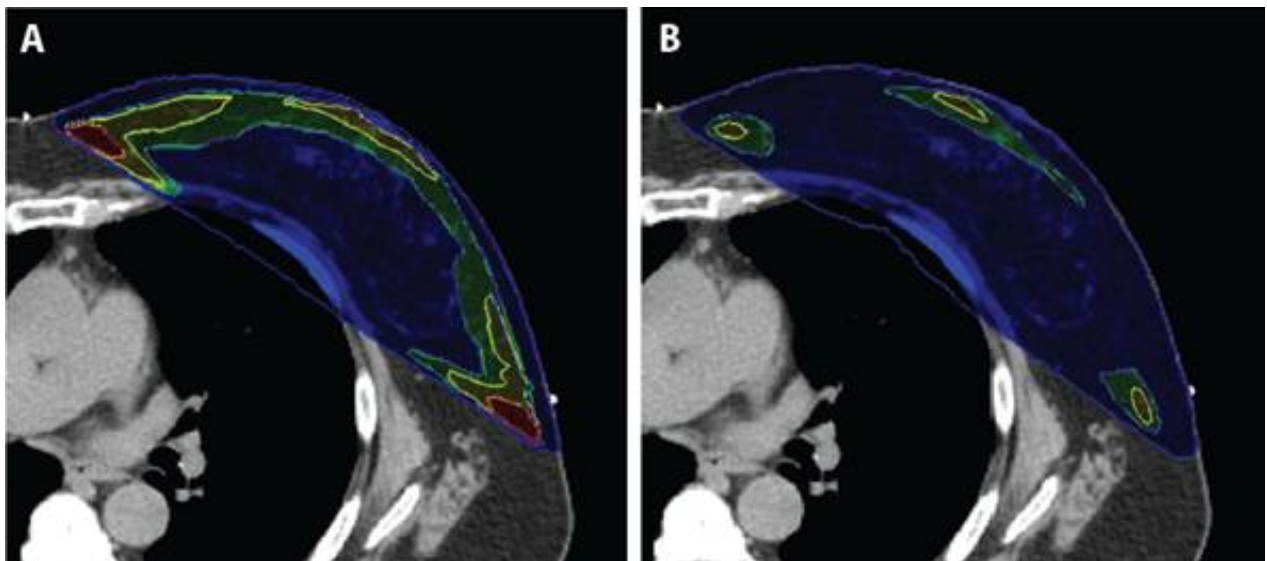
En effet, l'inhomogénéité de dose ou les régions de « points chauds » augmentent à la fois la dose totale et la dose par fraction. Le radiobiologiste de renom, Rodney Withers, a reconnu cette situation avec les plans de radiothérapie conventionnels de 2 Gy/fraction et l'a qualifiée de « double trouble » [77] [78].

Si un hypo-fractionnement modéré est également associé comme troisième facteur, cela pourrait alors être appelé "triple trouble" car la dose équivalente dans les fractions de 2 Gy (EQD2) peut devenir plus élevée par rapport au fractionnement conventionnel avec de fortes doses par fraction en cas d'homogénéité de dose marquée [79] .Cet effet devrait cependant rester absent pour les points chauds jusqu'à 107 %, grâce à l'augmentation modérée de la dose par fraction accompagnée d'une diminution de la dose totale. De plus, les techniques modernes de radiothérapie réduisent au minimum l'inhomogénéité de dose et l'effet clinique de celle-ci devient négligeable.

L'irradiation des seins de grandes taille avec une technique bidimensionnelle conduit souvent à une toxicité aigüe et tardive relativement plus élevée, par rapport à l'irradiation de seins de taille petite ou moyenne, en rapport avec une hétérogénéités de dose, pouvant influencer les résultats cosmétiques.

Il faut noter que les principaux essais évaluant la radiothérapie hypofractionnée modérée ont utilisé une technique bidimensionnelle, et de ce fait les patientes avec des seins de grande taille (> à 25 cm d'épaisseur) ont été exclues, comme c'est le cas dans l'essai canadien.

Avec l'utilisation de la planification tridimensionnelle, cette contrainte dosimétrique, en rapport avec les seins de grande taille, peut être parfaitement résolues, en optimisant la distribution de dose sur l'ensemble du sein et non seulement le long de l'axe central. Des techniques de radiothérapie par modulation d'intensité basique comme le « Field-in-field segments » (champs dans le champs) permettent de réduire les Hot spot à l'intérieur du champ de traitement (figure 25) [80].































**Figure 25:** Coupes scannographiques (scanner dosimétrique) montrant la distribution de dose.

A. Zones de points chauds (nuances rouges) plus marquée sans l'utilisation de technique « Field-in-field segments ». B. Nette réduction des zones de points chauds avec l'utilisation d'une technique « Field-in-field segments ». [80]

## 2. Ultra-hypo-fractionnement :

Après avoir validé la radiothérapie hypofractionnée comme un standard dans la radiothérapie adjuvante du cancer du sein précoce, et toujours dans cette optique de réduire d'avantage la durée totale du traitement afin d'accroître la compliance à la radiothérapie et réduire le coût sur l'économie de santé, les investigateurs en Grande Bretagne ont essayé de tester les schémas ultra-hypo-fractionnés.

Deux schémas ultra-hypo-fractionné ont été évalués, le premier garde un étalement comparable à celui d'un schéma normo-fractionné, le second pousse encore plus l'accélération. Ce dernier modèle expérimental étant très attractif dans la mesure où la patiente termine son traitement dans la semaine.

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Total dose	Fractionation
Standard fractionation						50 Gy	2 Gy × 25
RMH/GOC						39 Gy 42.9 Gy	3 Gy × 13 3.3 Gy × 13
START A						39 Gy 41.6	3 Gy × 13 3.2 Gy × 13
START B						40 Gy	2.67 Gy × 15
Canadian						42.5 Gy	2.66 Gy × 16
UK FAST						28.5 Gy 30 Gy	5.7 Gy × 5 6 Gy × 5
FAST-Forward						26 Gy 27 Gy	5.2 Gy × 5 5.4 Gy × 5

**Tableau 6:** Les principaux schémas de radiothérapie hypo fractionnée (modérée ou extrême) évalués dans les principaux essais randomisés rapportés dans la littérature [30]

## I. Essais de phase III :

### (1) UK-FAST :

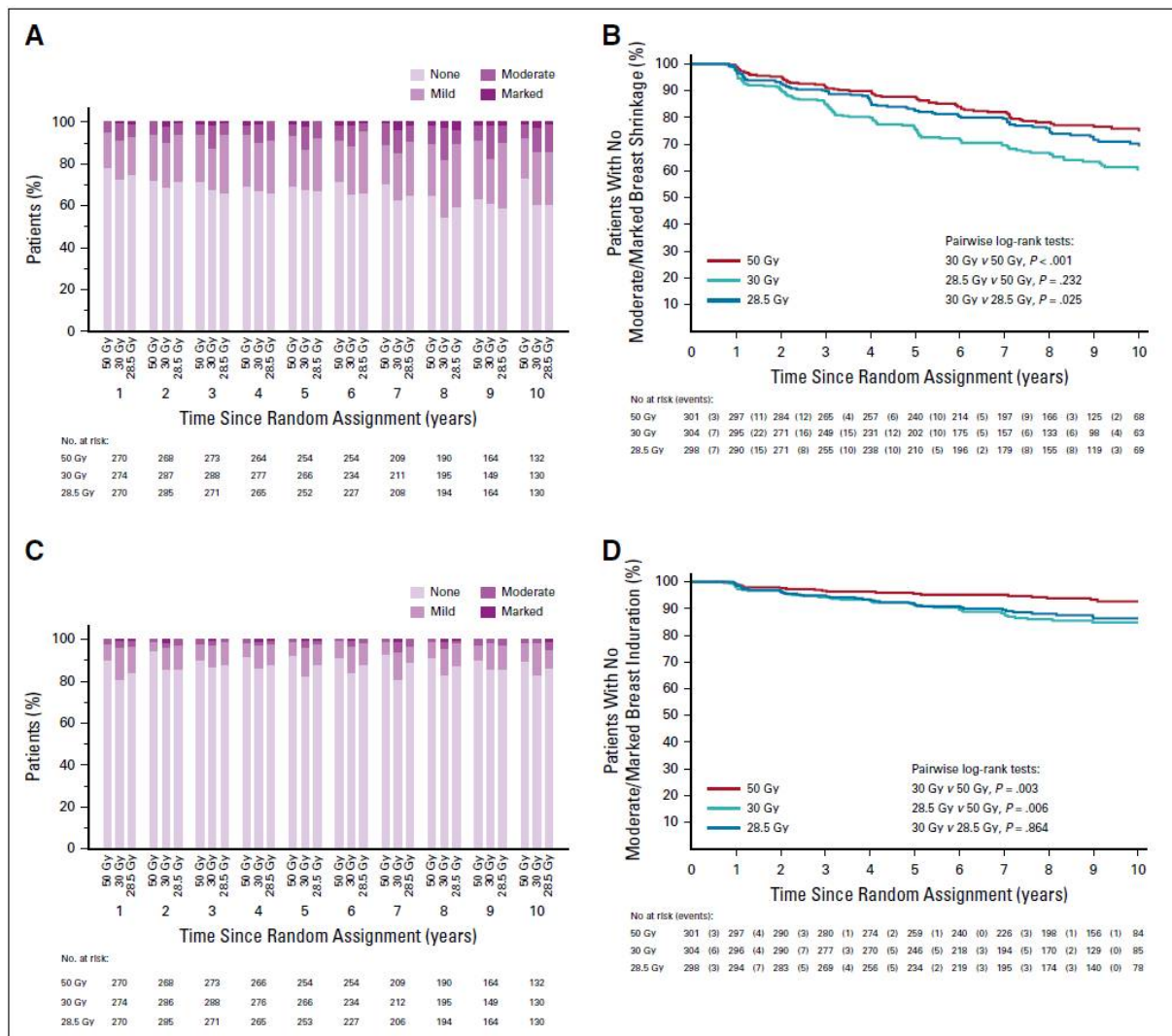
L'essai UK-FAST est un essai multicentrique de phase III évaluant l'ultra-hypo-fractionnement ou hypo-fractionnement extrême pour la radiothérapie des cancers du sein de stade précoce.

Il a randomisé 915 patientes de plus de 50 ans atteintes d'un carcinome mammaire invasif de pronostic favorable (stade pT1-2 pN0 M0), après chirurgie conservatrice, sans indication de chimiothérapie ou de complément d'irradiation sur le lit dans 18 centres britanniques entre 2004 et 2007 entre trois groupes : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy sur cinq semaines ou 30 Gy en cinq fractions de 6 Gy ou 28,5 Gy en cinq fractions de 5,7 Gy, une fraction par semaine sur cinq semaines. L'objectif principal de cette étude a reposé sur l'évaluation du changement d'apparence du sein à partir de photographies à 2 et 5 ans. L'analyse des photographies à 5 ans, évaluables pour 71 % des patientes, a montré des taux de changements de l'apparence du sein traité faibles à marqués significativement plus importants pour 30 Gy que pour 50 Gy (OR [Odds Ratio] :1,64 ; 95 % IC : 1,08-2,49 ; p = 0,019) mais non significativement différents entre 28,5 Gy et 50 Gy (OR : 1,10 ; 95 % IC, :0,70-1,71 ; p = 0,686).

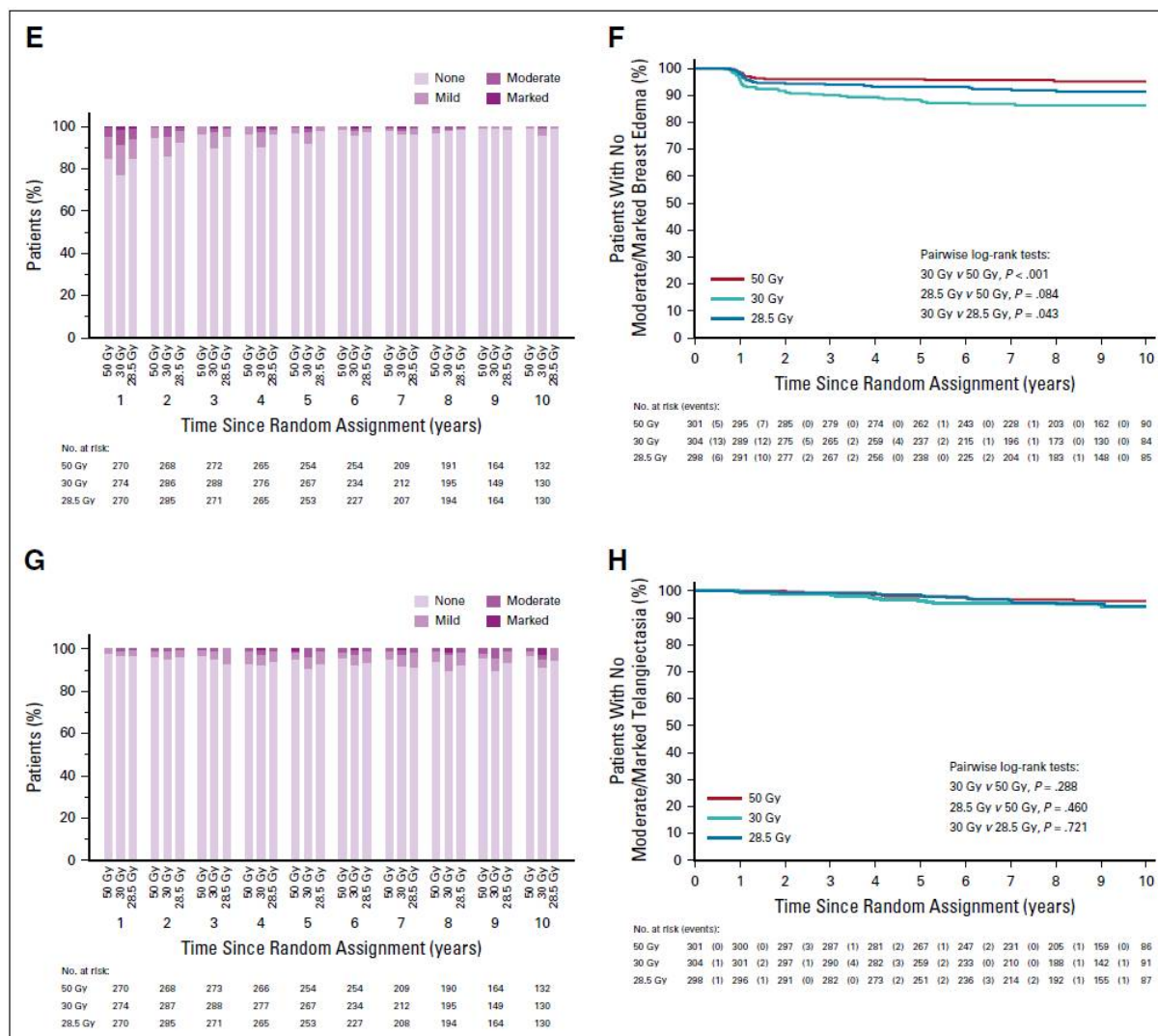
Les effets secondaires sur les tissus sains ou « Normal Tissue Effect : NTE », comprenant rétraction, induration, télangiectasies et œdème du sein traité, ont été évalués par les médecins en quatre catégories (absence, faibles, modérés, marqués) dans le cadre des objectifs secondaires. A 10 ans, la différence absolue estimée de prévalence des NTE modérés à marqués comparée à 50 Gy a été de 9 % (95 % IC : 1 %-8 % : p = 0,032) pour 30 Gy et de 5 % (95 % IC : -2 % à +13 % ; p = 0,184) pour 28,5 Gy. Il n'a pas été retrouvé de différence significative

entre les groupes 50 Gy et 28,5 Gy concernant les changements d'apparence du sein traité ou les NTE faibles à marquées. Ceci pourrait s'expliquer par une équivalence de dose en fractions de 2 Gy (EQD2) d'environ 56 Gy pour le Schéma 30 Gy et 51 Gy pour le Schéma 28,5 Gy en se basant sur un rapport  $\alpha/\beta$  estimé à 2,7 Gy (95 % I : 1,5-3,9 Gy).

Toutefois, l'analyse de Kaplan-Meier a révélé une augmentation absolue à 10 ans de 6 % des indurations modérées à marquées du sein avec le schéma à 28,5 Gy par comparaison à 50 Gy et la différence semble se majorer avec le temps (Figure 26) [81].



**Figure 26:** Évaluations par les médecins des effets tardifs sur les tissus normaux. (A) Rétraction du sein jusqu'à 10 ans ; (B) délai avant la première déclaration d'une rétraction modérée ou marquée du sein ; (C) Induration du sein jusqu'à 10 ans ; (D) délai avant la première déclaration d'une induration modérée ou marquée du sein ; (E) Œdème du sein jusqu'à 10 ans ; (F) délai avant la première déclaration d'un œdème modéré ou marqué du sein ; (G) Télangiectasie jusqu'à 10 ans ; et (H) délai avant la première déclaration d'une télangiectasie modérée ou marquée. [81]



**Figure 26 (suite) :** Évaluations par les médecins des effets tardifs sur les tissus normaux. (A) Rétraction du sein jusqu'à 10 ans ; (B) délai avant la première déclaration d'une rétraction modérée ou marquée du sein ; (C) Induration du sein jusqu'à 10 ans ; (D) délai avant la première déclaration d'une induration modérée ou marquée du sein ; (E) Œdème du sein jusqu'à 10 ans ; (F) délai avant la première déclaration d'un œdème modéré ou marqué du sein ; (G) Télangiectasie jusqu'à 10 ans ; et (H) délai avant la première déclaration d'une télangiectasie modérée ou marquée.[81]

Enfin, bien que cette étude ne présente pas la puissance statistique nécessaire pour analyser les taux de récurrence, l'incidence cumulée des récurrences ipsilatérales a été estimée à 0,7 % (95 % IC : 0,3 %-1,6 %) à 5 ans et 1,3 % (95 % IC : 0,7 %-2,3 %) à 10 ans. Au total, avec 9,9 ans de suivi médian, 25 patientes (2,7 %) sont décédées de cancer du sein (50 Gy : 7 ; 30 Gy : 8 ; 28,5 Gy : 10). Les différents bras de traitement semblent similaires en ce qui concerne le contrôle de la maladie et le schéma à 28,5 Gy tout à fait comparable à celui à 50 Gy en ce qui concerne les effets secondaires. [82·83]

## **(2) UK-FAST-FORWARD :**

L'essai FAST-Forward est un essai contrôlé randomisé multicentrique qui a testé la non-infériorité de deux régimes d'ultra-hypo-fractionnements accélérés par rapport à l'hypo-fractionnement modéré (40 Gy en 15 fractions) en termes de contrôle local et de toxicité. Les deux bras expérimentaux ont consisté en l'administration sur une semaine d'une dose de 26 ou 27 Gy en cinq séances de 5,2 ou 5,4 Gy respectivement. La dose de 27 Gy en cinq fractions a été calculée pour être équivalente au bras contrôle en termes de toxicité tardive, en considérant un rapport  $\alpha/\beta$  de 2,8 Gy pour les tissus sains. Un deuxième bras expérimental, comme dans les essais START, a été ajouté avec une dose légèrement inférieure pour tenir compte d'un possible effet de l'accélération ou d'un rapport  $\alpha/\beta$  plus faible. Un boost séquentiel normofractionné a été laissé au choix de l'investigateur dans les trois bras. Au total, 4096 patients de plus de 18 ans atteints d'un carcinome invasif de stade pT1-3 pN0-1 M0 ont été inclus entre novembre 2011 et juin 2014, après chirurgie conservatrice ou mastectomie, sans indication d'irradiation des aires ganglionnaires.

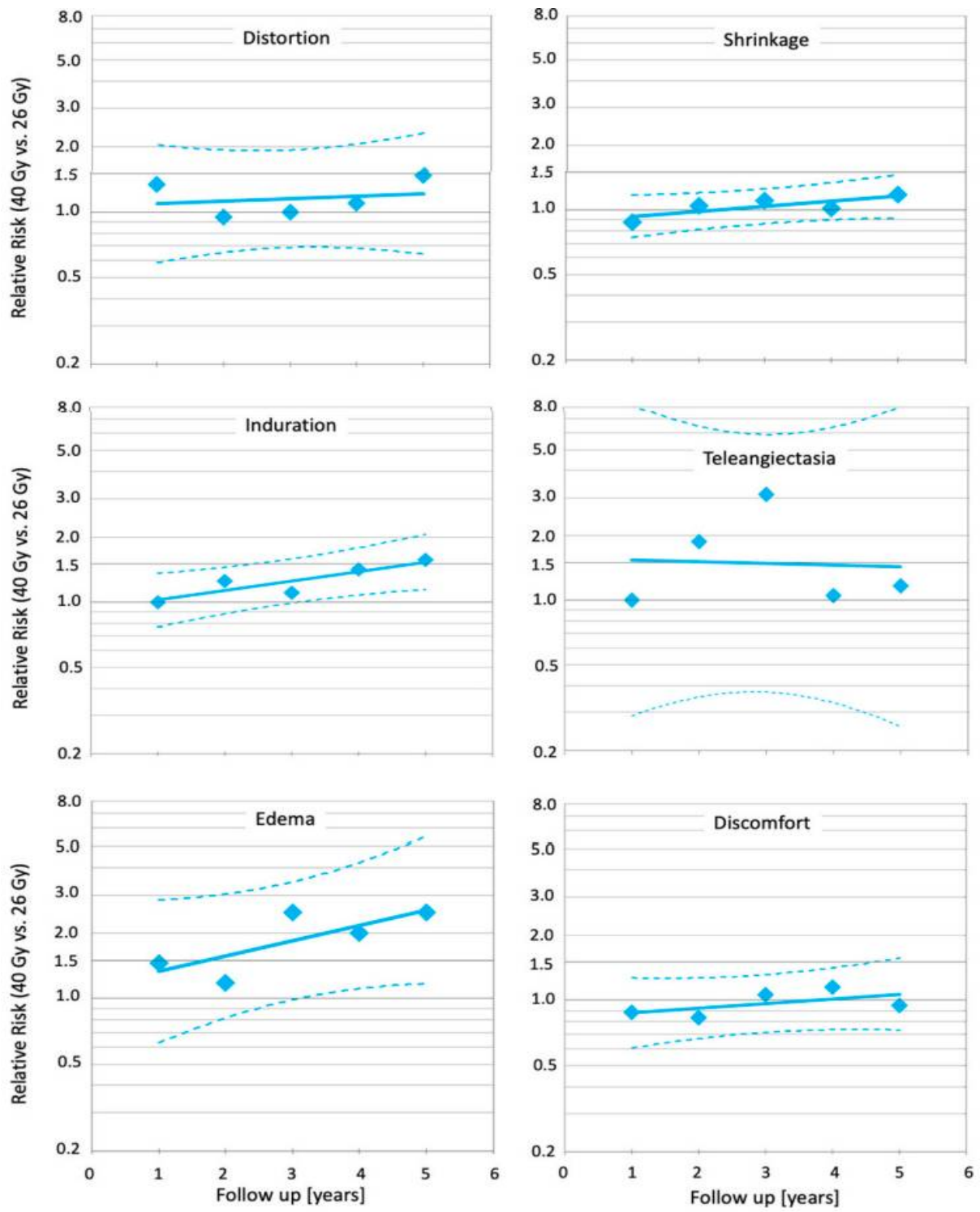
Un amendement en février 2013 a exclu les patientes atteintes d'un cancer considéré à faible risque (plus de 65 ans avec une tumeur de stade pT1 exprimant des récepteurs hormonaux mais non HER2 de stade pN0 et de grade 1-2) pour enrichir la population de l'étude en patients atteintes de cancer à haut risque.

Les bras expérimentaux se sont révélés statistiquement non inférieurs à l'hypo-fractionnement modéré quant à l'objectif principal de taux de contrôle local à 5 ans avec 2,1 % de récurrences locales à 5 ans pour le bras contrôle, 1,7 % pour le bras 27 Gy et 1,4 % pour le bras 26 Gy et des Hazard Ratio (HR) contre le schéma 40 Gy en 15 fractions, de 0,86 pour le bras à 27 Gy (95 % IC : 0,51-1,44) et 0,67 (95 % IC : 0,38-1,16) pour le bras à 26 Gy.

Concernant la toxicité aiguë cutanée, deux sous-études sur 190 et 162 patientes ont été réalisées utilisant respectivement les échelles du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et CTCAE. L'étude basée sur l'échelle Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) version 4,03 a montré des taux faibles de toxicité de grade 2-3 (pas de toxicité de grade 4), avec moins d'évènements dans les bras expérimentaux : 29 % de cas de grade 2-3 pour le bras 27 Gy, 36 % pour le bras 26 Gy et 51 % pour le bras 40 Gy. Il faut toutefois noter un taux étonnamment élevé de 14 % de toxicité de grade 3 dans le bras standard (40 Gy) de l'étude basée sur l'échelle du RTOG contre 10 et 6 % pour respectivement les bras à 27 Gy et 26 Gy. Enfin, la toxicité tardive en analyse longitudinale a été significativement plus importante dans le bras 27 Gy que dans le bras contrôle sur tous les critères évalués excepté l'inconfort (OR 1,55, [95 % IC 1,32-1,83] ;  $p < 0,0001$  pour l'ensemble des évènements indésirables) mais il n'a pas été trouvé de différence significative entre le bras

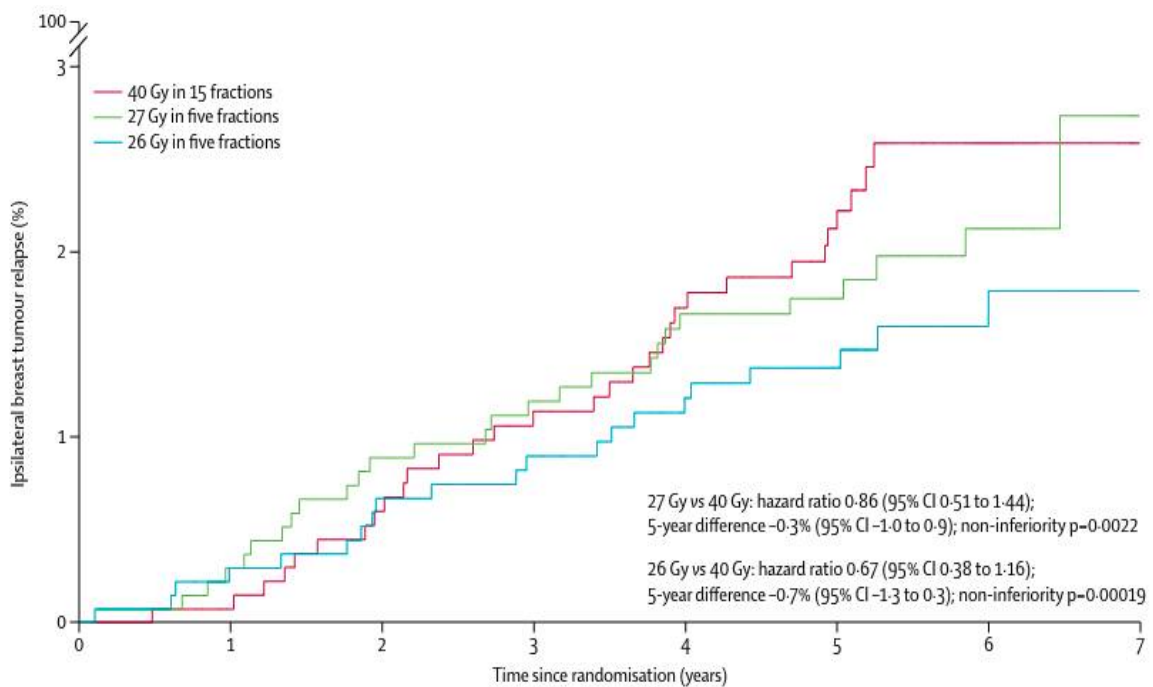
26 Gy et le bras 40 Gy (OR 1,12, [95 % IC 0,94-1,34] ;  $p = 0,20$  pour l'ensemble des évènements indésirables). Pris individuellement, le seul critère pour lequel la toxicité du bras 26 Gy a été plus importante que celle du bras standard est l'induration mammaire en dehors du lit tumoral (OR 1,9, [95 % IC 1,15-3,14] ;  $p = 0,013$ ) (Figure 27) (Figure 28).

Ces résultats sont très encourageants, tant en termes de contrôle tumoral que de toxicité. Cependant, la population de l'étude a comporté plus de 62 % de patients à bas risque (âge de plus de 50 ans et grade 1-2), ainsi qu'une faible proportion (6,4 %) de patients après mastectomie. Deuxièmement, le schéma de boost semble peu adapté, entraînant au moins un doublement du temps de traitement dans les bras expérimentaux, avec des doses entre 10 et 16 Gy.



**Figure 27:** Évaluations par les médecins des effets tardifs sur les tissus normaux dans l'essai FAST-FORWARD. [82]

Environ un quart des patients ont reçu un boost. Enfin, la toxicité tardive n'est pas significativement augmentée à 5 ans dans le bras 26 Gy mais il semble exister une augmentation dans le temps du HR qui pourrait aboutir à terme à une différence significative, incitant à la prudence pour les patients les plus jeunes. [84] [82] [85]



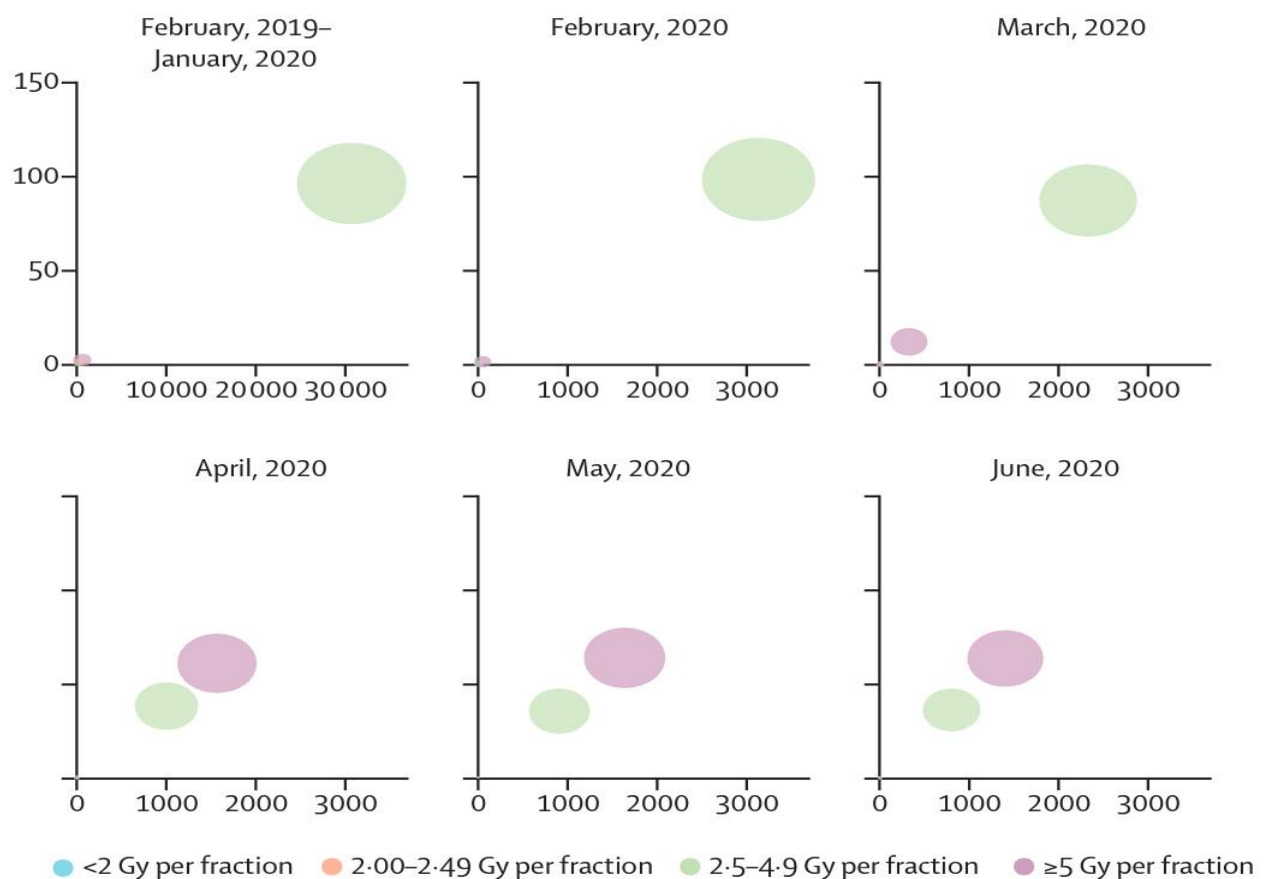
**Figure 28:** Risque cumulatif de rechute tumorale ipsilatérale dans l'essai FAST-FORWARD. [85]

## II. One Week Breast Radiotherapy :

Le « One Week Breast Radiotherapy » ou le « Ultra-Short Radiotherapy » sont des terminologies qui font référence au bras expérimental de l'essai UK-FAST-FORWARD, dans la mesure où la radiothérapie adjuvante est délivrée en une semaine.

La pandémie COVID-19 a représenté une conjoncture idéale pour valider d'avantage les résultats de l'essai britannique UK-FAST-FORWARD, puisque l'utilisation de schémas hypo-fractionnés de radiothérapie est devenue une nécessité et ce dans toutes les localisations .

Ainsi, comme le montre la figure 28, le schéma ultra-hypofractionné délivré en une semaine a été largement utilisé durant la pandémie COVID-19. Ceci a permis la publication de plusieurs essais de phase II ou encore des séries rétrospectives qui ont rapportés une efficacité et une tolérance équivalente aux schémas normo-fractionnés ou modérément hypo-fractionnés .[86]



**Figure 29:** Diagramme à bulles montrant l'évolution de l'utilisation des schémas de radiothérapie hypo-fractionné dans le traitement du cancer du sein précoce, au cours de la pandémie COVID. [86]

## **C. Place de la radiothérapie hypo-fractionnée dans les référentiels internationaux :**

Si la radiothérapie ultra-hypo-fractionnée a profité de la pandémie COVID-19 pour s'inscrire comme une option thérapeutique chez des patientes bien sélectionnées, il n'en reste que le niveau d'évidence actuel ne permet pas de la placer comme un standard thérapeutique.

Par ailleurs, la radiothérapie hypo-fractionnée modérée représente actuellement le standard thérapeutique, ayant remplacé quasiment le schéma normofractionné. Une révolution menée sous le slogan « Radiothérapie hypo-fractionnée pour toutes ».

### **1. ASTRO (American Society for Radiation Oncology):**

La dernière actualisation des recommandations de l'ASTRO a été publiée en 2018 [87]. Ces recommandations stipulent que le schéma de fractionnement recommandé pour l'irradiation du sein après chirurgie conservatrice est le schéma 40 Gy en 15 fractions ou 42,5 Gy en 16 fractions.

Le choix de la radiothérapie hypo-fractionnée modérée est indépendant du grade de la tumeur, du statut des récepteurs hormonaux ou du statut HER, de la latéralité de la tumeur ou du traitement systémique reçu avant ou en cours de l'irradiation.

Il a été également rapporté que l'évidence scientifique actuelle suggère que l'âge de la patiente ne devrait pas représenter une contre-indication à l'utilisation d'une radiothérapie hypo-fractionnée modérée.

Par ailleurs, il n'y avait pas des recommandations quant à l'irradiation ganglionnaire régionale ou après mastectomie.[17]

## 2. ESTRO (European Society for Radiation Oncology):

Les dernières recommandations de la société européenne, publiées en 2022 [88], ont pris une tout autre tournure en faveur de l'hypo-fractionnement, vraisemblablement en rapport avec les données scientifique de vie réelle que la conjoncture COVID-19 a pu fournir.

Ces recommandations ont été formulées sous forme de prises de position :

- L'hypo-fractionnement est considéré comme le schéma de fractionnement standard, pour toutes les indications de radiothérapie externe adjuvante du cancer du sein. L'hypo-fractionnement est le standard thérapeutique à la fois pour le carcinome invasif et le carcinome in situ. Il n'y a aucune raison de prescrire des schémas d'irradiation utilisant plus de 15 à 16 fractions.
- Le schéma normo-fractionné de 50 Gy en 25 fractions n'est plus considéré comme le standard de soins. Il doit être limité à des cas hautement sélectionnés, tels que la chimio-radiothérapie et l'hyperthermie concomitantes, utilisées à but radio-sensibilisant.
- L'irradiation du sein et/ou de la paroi thoracique en 5 fractions sans reconstruction (26 Gy en 5 fractions) est considérée comme un standard thérapeutique. Ce schéma ne doit pas être jugé comme expérimental et doit être considéré comme l'option préférée, en particulier (mais pas exclusivement) chez les patients remplissant les critères d'inclusion de l'essai FAST-Forward.
- Un hypo-fractionnement modéré doit être proposé pour une irradiation ganglionnaire régionale. La radiothérapie hypo-fractionnée après mastectomie est non inférieure à la radiothérapie normo-fractionnée et présente un profil de toxicité similaire.

### **3. NICE (UK-National Institut of Care Excellence):**

Les recommandations britanniques sont l'exemple parfait que l'évidence scientifique ne peut répondre à toutes les questions et que l'absence d'évidence n'est pas synonyme de l'évidence de l'absence.

C'est ainsi que la radiothérapie hypofractionnée modérée est considéré depuis 2008 comme un gold standard dans la radiothérapie adjuvante du cancer du sein précoce quelle que soit l'indication.

La nouveauté concerne l'ultra-hypofractionnement, qui doit être considéré comme un standard de soin chez les patientes de plus de 50 ans, bénéficiant d'une chirurgie conservatrice sans reconstruction mammaire, avec des tumeurs classées T1-T2 N0. [89]

#### **D. Expériences locales :**

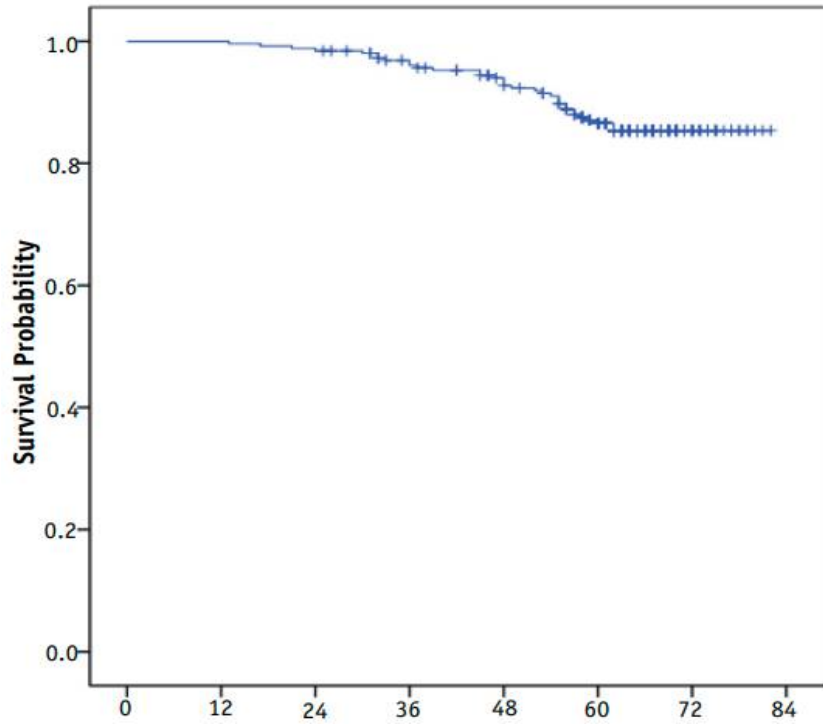
La radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer du sein, a longtemps été un sujet de débat à l'échelle national.

En effet, avant la reconstitution de l'évidence scientifique dont nous disposons actuellement, beaucoup de structures ont fait le choix de se restreindre au schéma normo-fractionnée dans le traitement du cancer du sein précoce, alors que d'autres ont adopté le schéma hypo-fractionné modéré, essentiellement pour des raisons logistiques (désencombrement des postes de traitement).

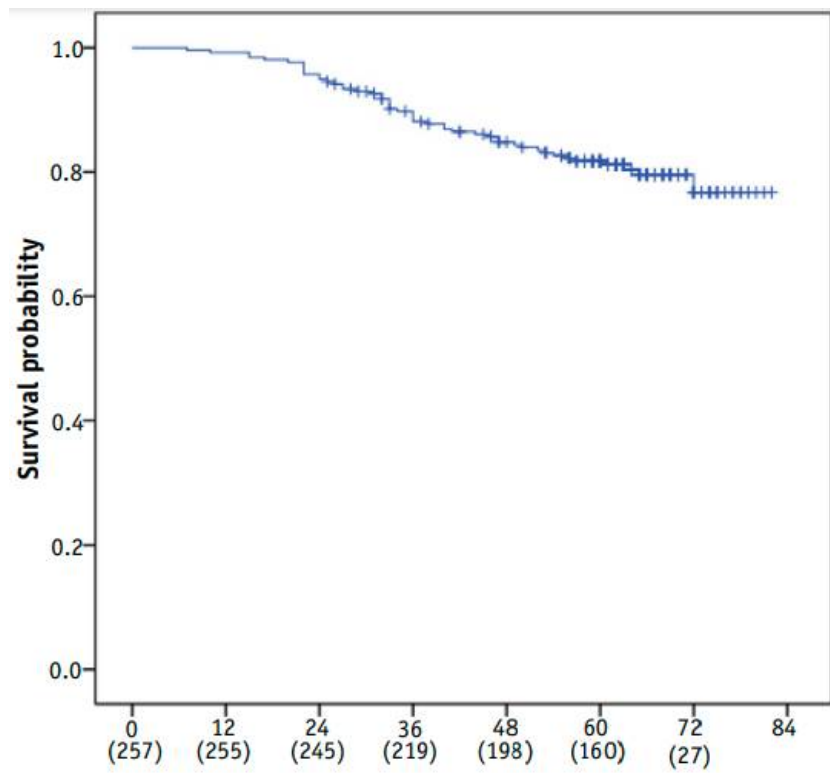
Le service de radiothérapie de l'Institut National d'Oncologie, a été pionnier de la radiothérapie hypo-fractionnée modérée dans le cancer du sein précoce. En effet, toutes les patientes sont traitées par radiothérapie hypo-fractionnée modérée et ce quelle que soit l'indication. L'expérience de l'Institut National d'Oncologie a été publiée en 2016, sous forme d'une importante série rétrospective descriptive et analytique.

257 patientes traitées entre octobre 2009 et juin 2011 par radiothérapie hypo-fractionnée modérée (42 Gy en 15 fractions) ont été revues rétrospectivement, 51 (19,8 %) après chirurgie mammaire conservatrice et 206 (80,2 %) après mastectomie. Les patientes traitées par chirurgie conservatrice ont reçu un complément d'irradiation sur le lit tumoral (délivrée par des photons, des électrons ou une curiethérapie interstitielle à haut débit de dose). 256 (99,6 %) patientes ont eu une chimiothérapie, 209 (81,3 %) un traitement hormonal et 65 (25,3 %) une thérapie ciblée anti-HER2.

Avec un suivi médian de 64 mois (extrêmes, 11-88 mois), les taux de survie globale à 5 ans, de survie sans récurrence locorégionale et de survie sans métastase à distance à 5 ans étaient de 86,6 %, 84,4 %, 93,9 % et 83,1 %, respectivement (Figures 29 et 30).



**Figure 30:** Courbe de survie globale. [90]



**Figure 31:** Courbe de survie sans rechute. [90]

Dans l'analyse multi-variée (MVA), le rapport des ganglions lymphatiques envahis sur ganglions lymphatiques prélevés supérieur à 65 %, la présence d'embolies vasculaires et le statut négatif des récepteurs hormonaux sont prédictifs de survie globale et de survie sans rechute altérée. Les stades T3 et T4 étaient également associés à une détérioration de la survie sans métastases. Enfin, pour les rechutes loco-régionales, les facteurs pronostiques indépendants sur l'analyse multi-variée étaient les stades N2 à 3 et le grade 3.

Une hyperpigmentation a été observée chez 19,2 % des patients, des télangiectasies chez 12,3 % et une fibrose cutanée chez 30,7 %. Un lymphoedème de grade 2 a été enregistré dans 5,8 % des cas. Au cours du suivi de l'étude, aucune toxicité cardiaque ou pulmonaire symptomatique n'a été observée, ni de pléxopathie radique ou de fracture de côte.

Ces données ont permis de conforter la pratique de la radiothérapie hypofractionnée modérée au sein de l'Institut National d'Oncologie, et actuellement avec l'accumulation des preuves scientifiques, ce choix décidé pour des raisons logistique trouve raison. [90]



## **IV. Conclusion :**

La radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer du sein précoce permet d'obtenir un contrôle local et une toxicité similaire à une radiothérapie normo-fractionnée. Ces effets équivalents sont basés sur des données radio-biologiques et sur les résultats de grands essais randomisés.

Bien qu'il existait auparavant des lacunes dans la littérature en ce qui concerne plusieurs points de divergence, comme l'irradiation ganglionnaire régionale, la radiothérapie après mastectomie ou encore après reconstruction mammaires. L'évidence scientifique actuelle est favorable à l'utilisation de la radiothérapie hypo-fractionnée dans ces indications autrefois discutées. Ceci a poussé à l'adoption de la radiothérapie hypo-fractionnée comme un standard thérapeutique quel que soit l'indication par les principales sociétés savantes en la matière. À l'heure actuelle, avec des preuves de niveau I et près de deux décennies d'expérience clinique, les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce ne devraient pas être engagées dans des schémas utilisant un nombre de fractions de plus de 15 ou 16 fractions.

L'hypo-fractionnement a été encore poussé à son extrêmes pour obtenir l'ultra-hypo-fractionnement, qui a profiter de la conjoncture COVID-19, et qui est actuellement considéré comme un standard thérapeutique, et non plus comme un bras en cours d'expérimentation.



## Résumé

**Titre :** La radiothérapie hypo-fractionnée dans le traitement du cancer du sein précoce.

**Auteur :** MOUTTAQI Hajar

**Directeur de thèse:** Pr. SIFAT Hassan

**Co- directeur de thèse:** Pr. BAZINE Amine

**Mots clés :** Radiothérapie, hypo-fractionnement modéré, ultra-hypo-fractionnement, cancer du sein précoce.

La radiothérapie adjuvante est un élément clé du traitement du cancer du sein précoce. Elle apporte un bénéfice en termes de contrôle local, mais aussi de survie spécifique et globale.

Le schéma de radiothérapie dit normo-fractionné a été développé, de façon empirique, à partir d'expériences faites au début du 20ème siècle. Depuis les années 80, l'exigence pratique et logistique, et le support radio-biologique représenté par le modèle linéaire quadratique, ont permis d'envisager une réduction du nombre de fractions, définissant la radiothérapie hypo-fractionnée.

Ainsi dans le cadre de la radiothérapie du cancer du sein, on distingue actuellement l'hypo-fractionnement modéré, où le traitement est délivré en 13 à 16 fractions, au lieu de 25 fractions, et plus récemment l'ultra-hypo-fractionnement dans la mesure où toute l'irradiation peut être délivrée seulement en 5 fractions.

Actuellement, l'évidence scientifique s'est largement étoffée, pour faire de la radiothérapie hypo-fractionnée le standard thérapeutique dans l'irradiation du cancer du sein précoce.

Ce travail représente une mise au point dressant les principaux rationnels justifiant l'utilisation de la radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer du sein, et repassant l'essentiel de la littérature ayant conclu à l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie hypo-fractionnée.

## Abstract

**Title:** Hypo-fractionated radiotherapy in the treatment of early breast cancer.

**Author :** MOUTTAQI Hajar

**Supervisor:** Pr. SIFAT Hassan

**Thesis co-supervisor:** Prof. BAZINE Amine

**Keywords:** Radiotherapy, moderate hypo-fractionation, ultra-hypo-fractionation, early breast cancer.

Adjuvant radiotherapy is a key part of the treatment of early breast cancer. It brings a benefit in terms of local control and in specific and global survival.

The so-called normofractionated radiotherapy scheme was empirically developed from experiments made at the beginning of the 20th century. Since the 1980s, the practical and logistical requirement, and the radiobiological support represented by the linear quadratic model, have made it possible to consider a reduction in the number of fractions, defining hypo-fractionated radiotherapy.

Thus, in the context of breast cancer radiotherapy, a distinction is currently made between moderate hypo-fractionation, where the treatment is delivered in 13 to 16 fractions, instead of 25 fractions, and more recently ultra-hypo-fractionation in the extent that all irradiation can be delivered only in 5 fractions.

Currently, the scientific evidence has greatly expanded to make hypo-fractionated radiotherapy the therapeutic standard in the irradiation of early breast cancer.

This work represents an update outlining the main rationales justifying the use of hypo-fractionated radiotherapy in breast cancer, and reviewing most of the literature has concluded on the efficacy and tolerance of hypo-fractionated radiotherapy.

## ملخص

العنوان: العلاج الإشعاعي ناقص التجزئة في علاج سرطان الثدي المبكر

المؤلف: المتقي هاجر

مدير الأطروحة: الأستاذ صفات حسن

مساعد مدير الأطروحة: الأستاذة بازين أمين

الكلمات الأساسية: العلاج الإشعاعي، نقص التجزئة المعتدل، نقص التجزئة الفائق، سرطان الثدي المبكر.

العلاج الإشعاعي المساعد هو جزء أساسي من علاج سرطان الثدي المبكر. فهو يجلب فائدة من حيث السيطرة المحلية وكذلك من حيث أمد الحياة الخاص والكلي.

تم تطوير ما يسمى بخطة العلاج الإشعاعي المعياري، تجريبياً، انطلاقاً من التجارب التي أجريت في بداية القرن العشرين. منذ الثمانينيات، جعلت المتطلبات العملية واللوجستية، والدعم الإشعاعي البيولوجي الذي يمثله النموذج التربيعي الخطي، من الممكن تصور انخفاض في عدد الأجزاء مما أظهر العلاج الإشعاعي ناقص التجزئة.

وبالتالي، في سياق العلاج الإشعاعي لسرطان الثدي، يتم التمييز حالياً بين نقص التجزئة المعتدل، حيث يتم تقديم العلاج في 13 إلى 16 جزءاً، بدلاً من 25 جزءاً، ونقص التجزئة الفائق الذي ظهر مؤخراً والذي يمكن من تقديم الإشعاع في 5 أجزاء فقط.

في الوقت الحالي، توسع الدليل العلمي بشكل كبير لجعل العلاج الإشعاعي ناقص التجزئة المعيار العلاجي في سرطان الثدي المبكر.

يمثل هذا العمل تحديثاً يوجز الأسباب الرئيسية التي تبرر استخدام العلاج الإشعاعي ناقص التجزئة في سرطان الثدي، ومراجعة معظم الأدبيات التي خلصت إلى فعالية وتحمل العلاج الإشعاعي ناقص التجزئة.



***Bibliographie***

- [1] Umberto Veronesi , Natale Cascinelli, Luigi Mariani, Marco Greco, Roberto Saccozzi, Alberto Luini,et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227–1232.
- [2] Mogens Blichert-Toft 1, Maja Nielsen, Maria Düring, Susanne Møller, Fritz Rank, Marie Overgaard,et al. Long-Term Results of Breast Conserving Surgery vs. Mastectomy for Early Stage Invasive Breast Cancer: 20-Year Follow-up of the Danish Randomized DBCG-82TM Protocol. *Acta Oncol* 2008; 47:672–681.
- [3] Serena Gianfaldoni, Roberto Gianfaldoni , Uwe Wollina , Jacopo Lotti, Georgi Tchernev, Torello Lotti. An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Open Access Maced J Med Sci* 2017; 5: 521–525.
- [4] Regaud, Cl, Ferroux, R. Sur la diversité des réactions des tissus traités par les rayons X, en rapport avec le facteur temps, et sur la relativité de la dosimétrie biologique dans la roentgenthérapie des tumeurs malignes. *Z Krebs-forsch* 1930; 32:10–26.
- [5] Edward L. Gillette DVM, Ph.D. History of Veterinary Radiation Oncology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1997; 27:1–6.
- [6] Pointon, R. C. S. *The Radiotherapy of Malignant Disease*; Ed.; Springer: London, 1991.  
<https://doi.org/10.1007/978-1-4471-3168-7>.

- [7] cancer.gov .NCI Dictionary of Cancer Terms .NCI.Definition of radiation therapy (cited 2023-03-04) . available from:  
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/radiation-therapy>
- [8] e-cancer.fr .Traitements. Qu'est-ce que la radiothérapie ? (cited 2023-03-04). available from :  
<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie>.
- [9] elsan.care/fr .Oncologie radiothérapie. Elsan. (cited 2023-03-04) available from:  
<https://www.elsan.care/fr/centre-clinical/patients/oncologie-radiotherapie>.
- [10] irsn.fr.Les principes de la radiothérapie. (cited 2023-03-04) available from:  
<https://www.irsna.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-patients-sante-radioprotection/radiotherapie/radiotherapie-cancer/Pages/1-radiotherapie-principes.aspx?dId=278ae368-11a7-4cbc-b9c7b8cee5445215&dwId=1a4ba915-50fc-4af8-b243-eeef4b7bb3ba#.ZAOuyhWZNPY>.
- [11] oncologysystems.com.Varian iX Linear Accelerator. Radiology Oncology Systems. (cited 2023-03-04). available from:  
<https://www.oncologysystems.com/inventory/medical-equipment-for-sale/used-linear-accelerators/varian-ix-linear-accelerator-5>

- [12] arcagy.org. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements – Traitements locorégionaux – Radiothérapie - Les modalités pratiques. (accessed 2023-03-04). available from:  
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-locoregionaux/radiotherapie/le-traitement.html/>
- [13] radiotherapie.webador.com.TYPES DE FRACTIONNEMENTS / FRACTIONNEMENT EN RADIOTHERAPIE | RADIOTHÉRAPIE. (cited 2023-03-04). available from :  
<https://radiotherapie.webador.com/fractionnement-en-radiotherapie/types-de-fractionnements>
- [14] Cosset, J.-M. Irradiation hypofractionnée du cancer de prostate : quelles connaissances radiobiologiques en 2017 ? Cancer/Radiothérapie 2017, 21:447–453.
- [15] patientsenreseau.fr .Dubois, D. La radiothérapie hypo-fractionnée : innovation technique et sociétale. Patients en réseau. (accessed 2023-03-04).available from :  
<https://www.patientsenreseau.fr/radiotherapie-hypo-fractionnee-innovation-technique-societale/>
- [16] Arthur, D. W.Short Course Breast Radiotherapy: A Comprehensive Review of Hypofractionation, Partial Breast, and Intra-Operative Irradiation.Springer International Publishing: Cham, 2016.
- [17] EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group); Effect of Radiotherapy after Mastectomy and Axillary Surgery on 10-Year Recurrence and 20-Year Breast Cancer Mortality: Meta-Analysis of Individual Patient Data for 8135 Women in 22 Randomised Trials. Lancet 2014;383:2127–2135.

- [18] Harry Bartelink , Philippe Maingon , Philip Poortmans , Caroline Weltens , Alain Fourquet , Jos Jager et al. Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation. *New England Journal of Medicine* 2001;345:1378–1387.
- [19] Conny Vrieling, Laurence Collette, Alain Fourquet, Willem J. Hoogenraad, Jean-Claude Horiot, Jos J. Jager, et al. The Influence of Patient, Tumor and Treatment Factors on the Cosmetic Results after Breast-Conserving Therapy in the EORTC “boost vs. No Boost” Trial. *EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol* 2000; 55:219–232.
- [20] Harry Bartelink , Jean-Claude Horiot , Philip M. Poortmans , Henk Struikmans , Walter Van den Bogaert , Alain Fourquet, 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* 2007; 25:3259–3265.
- [21] Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Effect of Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery on 10-Year Recurrence and 15-Year Breast Cancer Death: Meta-Analysis of Individual Patient Data for 10 801 Women in 17 Randomised Trials. *The Lancet* 2011; 378:1707–1716.
- [22] Howard D Thames Jr. Ph.D. , H Rodney Withers M.D. (Ph.D.) , Lester J Peters M.D. , Gilbert H Fletcher M.D. Changes in Early and Late Radiation Responses with Altered Dose Fractionation: Implications for Dose-Survival Relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:219–226.

- [23] Kurtz, J. M. The Clinical Radiobiology of Breast Cancer Radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;75:6–8.
- [24] S M Bentzen 1, H D Thames, M Overgaard. Latent-Time Estimation for Late Cutaneous and Subcutaneous Radiation Reactions in a Single-Follow-up Clinical Study. *Radiother Oncol* 1989;15:267–274.
- [25] I Turesson , J Nyman, E Holmberg, A Odén. Prognostic Factors for Acute and Late Skin Reactions in Radiotherapy Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1065–1075.
- [26] E Van Limbergen , E van der Schueren, K Van Tongelen. Cosmetic Evaluation of Breast Conserving Treatment for Mammary Cancer. 2. A Quantitative Analysis of the Influence of Radiation Dose, Fractionation Schedules and Surgical Treatment Techniques on Cosmetic Results. *Radiother Oncol* 1989;16:253–267.
- [27] C Hennequin , Y Belkacémi , C Bourcier , D Cowen , B Cutuli , A Fourquet, et al. Radiotherapy of Breast Cancer. *Cancer Radiother* 2022;26:221–230.
- [28] Lievens, Y. Hypofractionated Breast Radiotherapy: Financial and Economic Consequences. *Breast* 2010;19:192–197.
- [29] pesquisa.bvsalud.org.Rosa, A. A. Radioterapia Hipofracionada.available from: Recommendations for hypofractionated whole-breast irradiation | *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992);64(9): 770-777, Sept. 2018. tab | LILACS (bvsalud.org)

- [30] Joanne S Haviland , J Roger Owen , John A Dewar , Rajiv K Agrawal , Jane Barrett , Peter J Barrett-Lee,et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trials of Radiotherapy Hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer: 10-Year Follow-up Results of Two Randomised Controlled Trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086–1094.
- [31] Haviland, J.S., Owen, J.R., Dewar, J.A., Agrawal, R.K., Barrett, J., Barrett-Lee, P.J. et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 14 : 1086-94.
- [32] Yarnold, J. Fractionation Sensitivity and Dose Response of Late Adverse Effects in the Breast after Radiotherapy for Early Breast Cancer: Long-Term Results of a Randomised Trial. *Radiother Oncol* 2005;75:9–17.
- [33] Ismail Jatoi , Michael A Proschan. Randomized Trials of Breast-Conserving Therapy versus Mastectomy for Primary Breast Cancer: A Pooled Analysis of Updated Results. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:289–294.
- [34] Ivo A Olivetto 1, Timothy J Whelan, Sameer Parpia, Do-Hoon Kim, Tanya Berrang, Pauline T Truong,et al. Interim Cosmetic and Toxicity Results from RAPID: A Randomized Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation Using Three-Dimensional Conformal External Beam Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:4038–4045.
- [35] Bernard Fisher , Stewart Anderson, John Bryant, Richard G Margolese, Melvin Deutsch, Edwin R Fisher,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* 2002;347:1233–1241.

- [36] Timothy Whelan , Robert MacKenzie, Jim Julian, Mark Levine, Wendy Shelley, Laval Grimard,et al. Randomized Trial of Breast Irradiation Schedules after Lumpectomy for Women with Lymph Node-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143–1150.
- [37] Timothy J Whelan , Jean-Philippe Pignol, Mark N Levine, Jim A Julian, Robert MacKenzie, Sameer Parpia,et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513–520.
- [38] A L Bane 1, T J Whelan, G R Pond, S Parpia, G Gohla, A W Fyles,et al. Tumor Factors Predictive of Response to Hypofractionated Radiotherapy in a Randomized Trial Following Breast Conserving Therapy. *Ann Oncol* 2014; 25:992–998.
- [39] Thomas Mulliez , Liv Veldeman, Annick van Greveling, Bruno Speleers, Simin Sadeghi, Dieter Berwouts,et al. Hypofractionated Whole Breast Irradiation for Patients with Large Breasts: A Randomized Trial Comparing Prone and Supine Positions. *Radiother Oncol* 2013;108:203–208.
- [40] Lara Hathout , Tarek Hijal, Valérie Théberge, Bernard Fortin, Horia Vulpe, Jean-Charles Hogue,et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Ductal Carcinoma in Situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:1058–1063.

- [41] pesquisa.bvsalud.org .Long-term outcomes of hypofractionation versus conventional radiation therapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. (cited 2023-03-04). available from: <https://www.ices.on.ca/Publications/Journal-Articles/2014/January/Long-term-outcomes-of-hypofractionation-vs-conventional-radiation-after-breast-conserving-surgery>
- [42] Timothy J Whelan , Jean-Philippe Pignol, Mark N Levine, Jim A Julian, Robert MacKenzie, Sameer Parpia;et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513–520.
- [43] Deborah Williamson , Robert Dinniwell, Sharon Fung, Melania Pintilie, Susan J Done, Anthony W Fyles. Local Control with Conventional and Hypofractionated Adjuvant Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma in-Situ. *Radiotherapy and Oncology* 2010;95:317–320.
- [44] K David Voduc , Maggie C U Cheang, Scott Tyldesley, Karen Gelmon, Torsten O Nielsen, Hagen Kennecke. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:1684–1691.
- [45] Harry Bartelink , Philippe Maingon , Philip Poortmans , Caroline Weltens , Alain Fourquet , Jos Jager,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* 2015; 16:47–56.

- [46] Soonmyung Paik , Steven Shak, Gong Tang, Chungyeul Kim, Joffre Baker, Maureen Cronin,et al. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817–2826.
- [47] Soonmyung Paik , Gong Tang, Steven Shak, Chungyeul Kim, Joffre Baker, Wanseop Kim,et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women with Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726–3734.
- [48] Joel S Parker 1, Michael Mullins, Maggie C U Cheang, Samuel Leung, David Voduc, Tammi Vickery,et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160–1167.
- [49] Joseph Ragaz , Ivo A Olivotto, John J Spinelli, Norman Phillips, Stewart M Jackson, Kenneth S Wilson,et al. Locoregional Radiation Therapy in Patients with High-Risk Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy: 20-Year Results of the British Columbia Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:116–126.
- [50] Paul L Nguyen 1, Alphonse G Taghian, Matthew S Katz, Andrzej Niemierko, Rita F Abi Raad, Whitney L Boon,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* 2008;26 : 2373–2378.

- [51] Simona F Shaitelman , Pamela J Schlembach , Isidora Arzu , Matthew Ballo , Elizabeth S Bloom , Daniel Buchholz,et al. Acute and Short-Term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2015; 1:931–941.
- [52] S Powell , J Cooke, C Parsons. Radiation-Induced Brachial Plexus Injury: Follow-up of Two Different Fractionation Schedules. *Radiother Oncol* 1990; 18:213–220.
- [53] Arantxa Eraso , Javier Sanz , Meritxell Mollà , Vicky Reyes , Agustí Pedro , Meritxell Arenas,et al. Evidence-Based Guidelines for Hypofractionated Radiation in Breast Cancer: Conclusions of the Catalan Expert Working Group. *Clin Transl Oncol* 2022;24:1580–1587.
- [54] Anthony B Miller, professor emeritus, Claus Wall, data manager, Cornelia J Baines, professor emerita, Ping Sun, statistician, Teresa To, senior scientist, Steven A Narod, professor. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial | *The BMJ*. 2014;348:g366
- [55] Gustavo Nader Marta , Charlotte Coles , Orit Kaidar-Person , Icro Meattini , Tarek Hijal , Yvonne Zissiadis,et al. The Use of Moderately Hypofractionated Post-Operative Radiation Therapy for Breast Cancer in Clinical Practice: A Critical Review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 156:103090.

- [56] Shu-Lian Wang , Hui Fang , Yong-Wen Song , Wei-Hu Wang , Chen Hu , Yue-Ping Liu, et al Hypofractionated versus Conventional Fractionated Postmastectomy Radiotherapy for Patients with High-Risk Breast Cancer: A Randomised, Non-Inferiority, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:352–360.
- [57] Shahed N Badiyan , Chirag Shah , Douglas Arthur , Atif J Khan , Gary Freedman , Matthew M Poppe, et al. Hypofractionated Regional Nodal Irradiation for Breast Cancer: Examining the Data and Potential for Future Studies. *Radiother Oncol* 2014; 110:39–44.
- [58] [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Institute of Cancer Research, United Kingdom. Randomized Trial Testing Dose Escalated Intensity Modulated Radiotherapy for Women Treated by Breast Conservation Surgery and Appropriate Systemic Therapy for Early Breast Cancer; Clinical trial registration NCT00818051; [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2011. (cited 2023-03-02). available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00818051>
- [59] [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Offersen, B. The Skagen Trial 1, Moderately Hypofractionated Loco-Regional Adjuvant Radiation Therapy of Early Breast Cancer Combined With a Simultaneous Integrated Boost: A Randomised Clinically Controlled Trial; Clinical trial registration NCT02384733; [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2021. (cited 2023-03-02). available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02384733>.

- [60] Penelope Hopwood, Joanne S Haviland, Georges Sumo, Judith Mills, Judith M Bliss, John R Yarnold; START Trial Management Group. Comparison of Patient-Reported Breast, Arm, and Shoulder Symptoms and Body Image after Radiotherapy for Early Breast Cancer: 5-Year Follow-up in the Randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trials. *Lancet Oncol* 2010; 11:231–240.
- [61] Joanne S Haviland , J Roger Owen , John A Dewar , Rajiv K Agrawal , Jane Barrett , Peter J Barrett-Lee et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trials of Radiotherapy Hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer: 10-Year Follow-up Results of Two Randomised Controlled Trials. *Lancet Oncol* 2013; 14:1086–1094.
- [62] Boon H Chua , Emma K Link , Ian H Kunkler , Timothy J Whelan , A Helen Westenberg , Guenther Gruber,et al. Radiation Doses and Fractionation Schedules in Non-Low-Risk Ductal Carcinoma in Situ in the Breast (BIG 3–07/TROG 07.01): A Randomised, Factorial, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet* 2022;400:431–440.
- [63] Shu-Lian Wang , Hui Fang , Chen Hu , Yong-Wen Song , Wei-Hu Wang , Jing Jin ,et al.Hypofractionated Versus Conventional Fractionated Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in the Modern Treatment Era: A Multicenter, Randomized Controlled Trial From China. *J Clin Oncol* 2020;38:3604–3614.
- [64] Silvia C Formenti , Daniela Gidea-Addeo, Judith D Goldberg, Daniel F Roses, Amber Guth, Barry S Rosenstein,et al. Phase I-II Trial of Prone Accelerated Intensity Modulated Radiation Therapy to the Breast to Optimally Spare Normal Tissue. *J Clin Oncol* 2007; 25:2236–2242.

- [65] D Franceschini 1, A Fogliata 2, R Spoto 1, L Dominici 1, L Lo Faro 1, C Franzese,et al. Long Term Results of a Phase II Trial of Hypofractionated Adjuvant Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer with Volumetric Modulated Arc Therapy and Simultaneous Integrated Boost. *Radiother Oncol* 2021; 164:50–56.
- [66] Domenico Cante 1, Maria Rosa La Porta, Valeria Casanova-Borca, Piera Sciacero, Giuseppe Girelli, Massimo Pasquino,et al. Accelerated Hypofractionated Adjuvant Whole Breast Radiotherapy with Concomitant Photon Boost after Conserving Surgery for Early Stage Breast Cancer: A Prospective Evaluation on 463 Patients. *Breast J* 2011, 17:586–593.
- [67] Kathrin Dellas , Reinhard Vonthein, Jörg Zimmer, Stefan Dinges, Alexander D Boicev, Peter Andreas,et al. Hypofractionation with Simultaneous Integrated Boost for Early Breast Cancer: Results of the German Multicenter Phase II Trial (ARO-2010-01). *Strahlenther Onkol* 2014;190:646–653.
- [68] Charlotte Pfaffendorf , Reinhard Vonthein , Katja Krockenberger-Ziegler , Kathrin Dellas , Andreas Schreiber , Dorit Uhlemann,et al. Hypofractionation with Simultaneous Integrated Boost after Breast-Conserving Surgery: Long Term Results of Two Phase-II Trials. *Breast* 2022;64:136–142.
- [69] Jee Suk Chang , Seung Yong Song , Joo Hyun Oh , Dae Hyun Lew , Tai Suk Roh, Se Young Kim,et al. Influence of Radiation Dose to Reconstructed Breast Following Mastectomy on Complication in Breast Cancer Patients Undergoing Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction. *Front Oncol* 2019; 9:243.

- [70] Ivica Ratosá , Monica Emilia Chirilă , Mateja Steinacher , Elvisa Kozma , Radovan Vojtíšek , Pierfrancesco Franco , Philip Poortmans,et al . Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer: Preferences amongst Radiation Oncologists in Europe - Results from an International Survey. *Radiother Oncol* 2021;155:17–26.
- [71] clinicaltrials.gov. MPH, R. P., MD. Study of Radiation Fractionation on Patient Outcomes After Breast REConstruction (FABREC) for Invasive Breast Carcinoma; Clinical trial registration NCT03422003; clinicaltrials.gov, 2023. (cited 2023-03-02) .available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422003>.
- [72] clinicaltrials.gov. Alliance for Clinical Trials in Oncology. RT CHARM: Phase III Randomized Trial of Hypofractionated Post Mastectomy Radiation With Breast Reconstruction; Clinical trial registration NCT03414970; clinicaltrials.gov, 2021. (cited 2023-03-02).available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03414970>.
- [73] John Boyages , Lesley Baker. Evolution of Radiotherapy Techniques in Breast Conservation Treatment. *Gland Surg* 2018;7:576–595.
- [74] Abram Recht , Elizabeth A Comen , Richard E Fine , Gini F Fleming , Patricia H Hardenbergh , Alice Y Ho ,et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Ann Surg Oncol* 2017;24:38–51.

- [75] Birgitte V Offersen , Liesbeth J Boersma , Carine Kirkove , Sandra Hol , Marianne C Aznar , Albert Biete Sola ,et al.. ESTRO Consensus Guideline on Target Volume Delineation for Elective Radiation Therapy of Early Stage Breast Cancer, Version 1.1. *Radiother Oncol* 2016;118:205–208.
- [76] Carolyn Taylor , Candace Correa , Frances K Duane , Marianne C Aznar, Stewart J Anderson , Jonas Bergh , et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2017;35:1641–1649.
- [77] John Yarnold 1, Søren M Bentzen, Charlotte Coles, Joanne Haviland. Hypofractionated Whole-Breast Radiotherapy for Women with Early Breast Cancer: Myths and Realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1–9.
- [78] Bartelink, H. Arriagada, R. Hypofractionation in Radiotherapy for Breast Cancer. *Lancet* 2008;371:1050–1052.
- [79] Fowler, J. F. The Linear-Quadratic Formula and Progress in Fractionated Radiotherapy. *Br J Radiol* 1989;62:679–694.
- [80] Michael J Eblan, Noam A Vanderwalde, Elaine M Zeman, Ellen Jones. Hypofractionation for Breast Cancer: Lessons Learned From Our Neighbors to the North and Across the Pond. *Oncology (Williston Park)*. 2014 Jun;28:536-46.

- [81] Adrian Murray Brunt , Joanne S Haviland , Mark Sydenham , Rajiv K Agrawal , Hafiz Algurafi , Abdulla Alhasso ,et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38:3261–3272.
- [82] David Krug, René Baumann, Stephanie E. Combs, Marciana Nona Duma, Jürgen Dunst, Petra Feyer et al; Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO) Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). Moderate Hypofractionation Remains the Standard of Care for Whole-Breast Radiotherapy in Breast Cancer: Considerations Regarding FAST and FAST-Forward. *Strahlenther Onkol* 2021;197:269–280.
- [83] Rajiv K Agrawal, Abdulla Alhasso, Peter J Barrett-Lee, Judith M Bliss, Peter Bliss, David Bloomfield et al; FAST Trialists group. First Results of the Randomised UK FAST Trial of Radiotherapy Hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2011; 100:93–100.
- [84] A. Murray Brunt, Duncan Wheatley , John Yarnold , Navita Somaiah , Stephen Kelly , Adrian Harnettf , et al , on behalf of the FAST-Forward Trial Management Group. Acute Skin Toxicity Associated with a 1-Week Schedule of Whole Breast Radiotherapy Compared with a Standard 3-Week Regimen Delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol* 2016; 120:114–118.

- [85] Adrian Murray Brunt, Joanne S Haviland, Duncan A Wheatley, Mark A Sydenham, Abdulla Alhasso, David J Bloomfield, 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. *The Lancet* 2020; 395: 1613–1626.
- [86] Katie Spencer, PhD Christopher M Jones, MRCP Rebecca Girdler, PGCE Catherine Roe, MSc Michael Sharpe, BSc Sarah Lawton, MPH et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Radiotherapy Services in England, UK: A Population-Based Study. *Lancet Oncol* 2021; 22:309–320.
- [87] journals.lww.com. ASTRO Issues Updated Clinical Guideline for Whole Breast Rad... : *Oncology Times*. (cited: 2023-03-04).available from: [https://journals.lww.com/oncology-times/fulltext/2018/04200/astro\\_issues\\_updated\\_clinical\\_guideline\\_for\\_whole.14.aspx](https://journals.lww.com/oncology-times/fulltext/2018/04200/astro_issues_updated_clinical_guideline_for_whole.14.aspx)
- [88] Icro Meattini, MD Carlotta Becherini, MD Prof Liesbeth Boersma, MD Orit Kaidar-Person, MD Gustavo Nader Marta, MD Angel Montero, MD et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice Consensus Recommendations on Patient Selection and Dose and Fractionation for External Beam Radiotherapy in Early Breast Cancer. *Lancet Oncol* 2022;23:e21–e31.

[89] nice.org.uk. Overview | Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management | Guidance | NICE. (cited 2023-03-28).available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>

[90] Shahed N. Badiyan a , Chirag Shah b , Douglas Arthur c , Atif J. Khan d ,Gary Freedman e, Matthew M. Poppe f,et al. Hypofractionated Regional Nodal Irradiation for Women With Node-Positive Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2017;97:563–570.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانح من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 061

سنة : 2023

# العلاج الإشعاعي الناقص التجزئة في علاج سرطان الثدي المبكر

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2023/ /

من طرف

السيدة هاجر المتقي

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : العلاج الإشعاعي، نقص التجزئة المعتدل، نقص التجزئة الفائق، سرطان الثدي المبكر.

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة	السيد خالد حدادي
مدير الأطروحة	أستاذ في العلاج بالأشعة السيد حسن صفات
عضو	أستاذ في العلاج بالأشعة السيد أمين بازين
عضو	أستاذ في العلاج بالأشعة السيد الطيب الكبداني
عضو	أستاذ في العلاج بالأشعة السيد خالد أندلوسي الصغير
	أستاذ في العلاج بالأشعة