



Effets secondaires des traitements locorégionaux

Locoregional treatment side-effects

Mots-clés : Cancer du sein – Traitement locorégional – Effets secondaires – Séquelles.
Keywords: *Breast cancer – Locoregional treatment – Secondary effects – Sequelae.*

B. Cutuli*, **B. de Lafontan****, **C. Lemanski*****

Dans le cancer du sein comme pour d'autres localisations tumorales, le contrôle locorégional reste une étape fondamentale avec un impact sur la survie à long terme. Cela a été confirmé par de multiples études et plusieurs méta-analyses (1, 2). Comme tous les traitements, la chirurgie et la radiothérapie peuvent cependant entraîner des effets secondaires, voire des séquelles, ces dernières étant cependant de plus en plus rares (3). Grâce à la généralisation du dépistage mammographique (avec une couverture nationale en France depuis 2004 pour les femmes de 50 à 74 ans), la taille médiane initiale des cancers du sein diagnostiqués a considérablement diminué, de même que l'envahissement ganglionnaire axillaire (pN+) [4].

Deux études successives ont montré que, dans notre pays, le taux de petites tumeurs infracentimétriques (pT1a et pT1b) est passé de 8,6 % en 2001-2002 à 24,4 % en 2007-2008, alors que le taux de pN+ chutait de 44 % à 32 % (4, 5). Cela a permis une réduction de la chirurgie radicale, une très importante augmentation de la pratique du ganglion sentinelle, et une réduction globale des volumes irradiés. En 2007-2008, parmi 1 433 patientes opérées d'emblée dans une étude multicentrique française, on observait un taux de chirurgie conservatrice de 77 %, avec 41 % de chirurgies axillaires sous forme de prélèvement exclusif du ganglion sentinelle (pour 43 % de curages axillaires

* Institut du cancer Courlancy, Reims.

** Institut Claudius-Regaud, Toulouse.

*** Centre Val-d'Aurelle, Parc Euro Médecine, Montpellier.

d'emblée et 16 % de ganglions sentinelles suivis de curage). Dans la même étude, une radiothérapie était délivrée dans 97,4 % et 89,5 % des cas respectivement après chirurgie conservatrice et mastectomie.

Effets secondaires de la chirurgie

Lymphocèle

La lymphocèle est une "poche" de liquide lymphatique qui apparaît en postopératoire à la suite d'une brèche au niveau d'un vaisseau lymphatique. Elle peut se situer au niveau du sein ou de la paroi, mais on l'observe le plus souvent dans l'aisselle. La lymphe contient essentiellement de l'eau, des sels minéraux et de grosses molécules. Elle ne contient pas de facteurs de coagulation permettant de colmater la brèche qui peut être créée lors de la chirurgie et, de ce fait, la cicatrisation est beaucoup plus longue que pour les vaisseaux sanguins.

Les attitudes sont partagées : soit expectative, soit vidange par ponction. En fait, le choix sera fonction du volume de la lymphocèle et de la gêne douloureuse occasionnée. En cas de ponction, les conditions d'asepsie doivent être rigoureuses pour éviter une surinfection, voire un abcès. Classiquement, on considère que la ponction ne doit pas être trop fréquente, le "coussin" provoqué par la lymphocèle servant de pression sur la brèche et aidant ainsi à la cicatrisation. Plusieurs ponctions évacuatrices peuvent être nécessaires. L'évolution spontanée se fait vers la guérison de la plaie lymphatique et la résorption de la poche de lymphe, en quelques semaines ou quelques mois.

En principe, les petites lymphocèles ne sont pas ponctionnées, car leur "pression" sur la brèche lymphatique favorise la cicatrisation. Dans le cas particulier de la lymphocèle persistante en début de radiothérapie se pose le problème du volume de la zone irradiée qui doit rester constant pendant le traitement pour ne pas modifier les repères. Le plus souvent, on choisit de ne pas ponctionner durant cette période.

Au niveau axillaire, les lymphocèles sont moins fréquentes avec l'utilisation de la procédure de prélèvement du ou des ganglions sentinelles par rapport au curage classique mais n'ont pas complètement disparu (6, 7).

Une lymphocèle, tout comme un hématome, peut se "chroniciser" et aboutir à une zone de fibrose localisée, parfois sensible, voire douloureuse, spontanément ou seulement à la palpation.

Douleurs postopératoires

Des douleurs cicatricielles plus ou moins intenses, parfois accentuées par les changements climatiques et/ou de température, peuvent aussi survenir chez 15 à 20 % des patientes, soit dans le sein ou paroi thoracique, soit dans la région axillaire.

Elles peuvent s'étendre au niveau de la face interne du bras ; il s'agit alors de thromboses lymphatiques superficielles, faciles à repérer sous la forme d'un cordon douloureux plus ou moins étendu, à prendre en charge par une mobilisation douce du

bras et des drainages effectués par un kinésithérapeute. Leur existence peut contribuer à la diminution de la mobilité de l'épaule.

Troubles de la sensibilité cutanée au niveau de la face interne du bras

La chirurgie ganglionnaire axillaire entraîne souvent la section de nerfs sensitifs superficiels et, de ce fait, une diminution de la sensibilité au niveau de la face interne du bras. Les patientes ont une sensation d'anesthésie-dysesthésie de cette zone, avec une impression "de coussin" entre le bras et le thorax. La partie distale du nerf se détruit et une récupération au moins partielle avec reconstitution nerveuse est possible à partir de la partie proximale. La récupération se fait sur plusieurs mois.

Il peut s'y associer une diminution de la force motrice, parfois assez gênante dans les activités quotidiennes. Ces effets secondaires sont plus fréquents après curage axillaire qu'après prélèvement du ganglion sentinelle (8).

Lymphœdème du membre supérieur

Le lymphœdème du membre supérieur est la complication la plus visible de la chirurgie axillaire, faisant presque toujours suite à un curage, mais beaucoup plus rarement à un prélèvement de ganglions sentinelles (9-11). L'irradiation complémentaire du creux axillaire augmente le risque de lymphœdème. Celui-ci peut survenir au niveau du dos de la main, de l'avant-bras et/ou du bras, parfois tardivement (plusieurs années après l'intervention). C'est une complication gênante du point de vue physique et psychologique. Le plus souvent, il existe un facteur déclenchant, à type d'effort important (soulèvement) ou blessure septique (rosier/chien).

On considère que, du fait de l'interruption du réseau lymphatique lors d'un geste ganglionnaire, un réseau de suppléance se remet en place en 2 ou 3 semaines. S'il est moins performant que le réseau initial, il y aura risque de lymphœdème. Il a été décrit qu'environ 10 à 20 % des femmes présenteraient un lymphœdème après évidemment axillaire (curage monobloc), mais cela concerne les anciennes séries dans lesquelles on ramenait plutôt 20 ganglions, au lieu de la moyenne de 10 que nous observons à l'heure actuelle (curage des "deux étages" versus curage complet auparavant). De plus, les méthodes de mesure ne sont pas uniformes et les chiffres sont donc très variables dans la littérature (12).

Cependant, le nombre de ganglions enlevés n'est pas à lui seul déterminant, puisque quelques cas de lymphœdème après procédure de ganglion sentinelle ont également été décrits (6). Il est important de détecter précocement un lymphœdème, d'une part pour déterminer un groupe à risque (mauvais réseau de suppléance) nécessitant des précautions et une hygiène de vie adaptée, d'autre part pour retrouver un état le plus normal possible entre chaque poussée afin que les augmentations de volume constatées à chaque fois ne se surajoutent pas. Les drainages lymphatiques trouvent ici leur place, si besoin associés à un manchon de contention et à des exercices de drainage sous contention. On considère qu'il faut intervenir à partir d'une différence de 1 cm par rapport au côté opposé. Dans certains cas historiques, le lymphœdème peut être éléphantiasique.

Il faut donner des conseils de prévention aux femmes qui se situent dans le groupe à risque et demander à toutes celles qui ont subi un geste chirurgical d'être vigilantes et de pratiquer un autodiagnostic à la recherche d'un lymphœdème débutant. Par ailleurs, il semble qu'un exercice physique modéré, réalisé précocement, réduise le risque de survenue de lymphœdème (13). Enfin, il faut prévenir les femmes du risque de lymphangite avec apparition d'un œdème inflammatoire et douloureux du bras nécessitant un traitement médical et une interruption des drainages lymphatiques, pour éviter une aggravation du lymphœdème. Dans ce cas apparaissent un œdème, une rougeur très intense, de la fièvre et des douleurs; un traitement antibiotique est nécessaire en urgence, de même qu'un traitement anti-inflammatoire et antalgique. Une vérification par échodoppler de l'absence de thrombose veineuse sous-jacente doit être également réalisée. En cas d'épisodes à répétition, une prophylaxie par pénicilline-retard peut être nécessaire.

De véritables érysipèles peuvent aussi survenir après un curage axillaire, le plus souvent sur un lymphœdème préexistant, parfois sans facteur déclenchant clairement identifié.

Diminution de la mobilité de l'épaule

Quel que soit le geste chirurgical axillaire, la mobilité de l'épaule peut être diminuée après une intervention sur le sein, du fait de la position de protection de la zone opérée que prend la patiente en postopératoire. En effet, elle positionne son épaule vers l'avant en l'ascensionnant et en maintenant le bras à l'horizontale devant le sein opéré. Cette position est bien sûr accentuée s'il existe un geste chirurgical axillaire. La patiente peut alors se retrouver avec l'épaule bloquée et impossibilité de lever complètement le bras. Parfois, le bras ne dépasse pas la position horizontale. La douleur occasionnée par la cicatrice axillaire avec ses adhérences rétractiles peut également augmenter ce handicap.

Une rééducation progressive pluriquotidienne et très précoce (dans les tout premiers jours après l'intervention) est donc indispensable; elle peut être réalisée par la patiente elle-même. Il est important de lui donner des conseils de mobilisation douce en postopératoire immédiat. Elle peut réaliser des mouvements de rétropulsion et d'abduction même avec une cicatrice axillaire fraîche, à condition de le faire doucement (les points ne vont pas lâcher!). Elle doit dégager les épaules vers l'arrière. Elle doit aussi réaliser des mouvements d'étirement vers le haut, qui pourront lui être montrés par un kinésithérapeute, idéalement confortés par une brochure adaptée. Les massages de la cicatrice axillaire peuvent également contribuer à la meilleure mobilisation de l'épaule par assouplissement de la zone cicatricielle.

Lorsque le radiothérapeute voit la patiente en consultation d'annonce, il doit vérifier la récupération de la mobilité de l'épaule. En effet, tout ce qui peut être gagné doit l'être avant la radiothérapie de façon à ne pas modifier les repères en cours de radiothérapie. Des séances de rééducation avec un kinésithérapeute peuvent être utiles en complément des mouvements montrés à la patiente.

Cœdème du sein

En postopératoire apparaît classiquement un œdème de la zone opérée qui peut souvent s'étendre à l'ensemble du sein. Des automassages énergiques, pluriquotidiens, permettront d'assouplir le sein. La patiente doit être informée de cette nécessité, d'autant plus que la tendance naturelle sera de ne pas toucher à la zone opérée, voire à la protéger. Il ne faut pas oublier que l'œdème fait le lit de la fibrose postradique. Là aussi, il ne faut pas hésiter à prescrire des séances de kinésithérapie si la patiente est peu motivée où si elle éprouve des difficultés à accepter le nouvel aspect de son corps, donc à le toucher.

Effets secondaires de la radiothérapie

Réactions aiguës en cours de radiothérapie

Radio-épidermite

Une pigmentation progressive avec ou sans érythème associé (de type "coup de soleil") apparaît au décours de l'irradiation, le plus souvent à partir de la 3^e-4^e semaine. Les zones les plus sensibles sont le mamelon, le sillon sous-mammaire et le prolongement axillaire (zones de frottement), et ce d'autant plus que le sein est volumineux; à ce niveau, on peut parfois observer des épithélites suintantes, qui nécessitent des soins locaux (éosine aqueuse, tulle gras) avec parfois un court arrêt de l'irradiation durant quelques jours. Une pigmentation résiduelle peut persister dans les semaines qui suivent la radiothérapie. Les réactions semblent plus fréquentes en cas de chimiothérapie préalable, surtout avec anthracyclines.

La meilleure prévention consiste dans l'observance des conseils d'hygiène locale pendant l'irradiation (**tableau I**). Il faut toutefois savoir qu'il existe une réaction personnelle à la radiothérapie, très probablement d'origine génétique. Des études sont en cours pour trouver le moyen d'identifier les patientes les plus radio-sensibles, avec peut-être à terme un protocole adapté.

Cœdème/Inflammation

Parfois, surtout en cas d'œdème postopératoire ou après la survenue d'une lymphocèle ou d'un hématome, on observe un

TABLEAU I. *Conseils d'hygiène locale au cours de la radiothérapie mammaire.*

Porter des vêtements amples, en coton (soutien-gorge sans armatures).

Réaliser la toilette avec des savons de Marseille ou un savon liquide en laissant glisser la mousse sur la peau sans frotter.

Éviter les déodorants alcoolisés.

Appliquer régulièrement (1 à 2 fois par jour, toujours après les séances de radiothérapie) une crème grasse type huile d'amande douce ou cérat de Galien (en tamponnant le sein ou la paroi thoracique).

Éviter l'exposition solaire directe pendant le traitement et dans les 4 à 6 semaines suivantes, se protéger également avec des écrans totaux pour éviter les télangiectasies dans le décolleté, qui peuvent apparaître chez les patientes à peau plus sensible.

œdème (ou une majoration de l'œdème) de l'ensemble ou d'une partie du sein, avec souvent un aspect inflammatoire de la peau, qui peut être épaissie parfois jusqu'à un aspect localisé de peau d'orange. Les massages réguliers du sein sont très efficaces pour réduire ces phénomènes œdémateux et certains produits anti-inflammatoires locaux ou veinotoniques peuvent également être utiles (Extranase®, Endotélon®, Esberiven®).

Dysphagie transitoire

Lors de l'irradiation des aires ganglionnaires mammaires internes et sus-claviculaires, on peut observer une dysphagie modérée transitoire, en particulier chez certaines patientes très minces. Cela est dû à une irritation locale du tiers supérieur de l'œsophage (œdème et inflammation de la muqueuse). Cette symptomatologie sera facilement améliorée par l'administration d'une brève corticothérapie (Céléstène-gouttes®), l'utilisation de pansements œsogastriques (Gaviscon®), voire d'anesthésiques locaux (Xylocaïne Visqueuse®), le tout en association à une alimentation adaptée. Cependant, il faut noter qu'avec les techniques d'irradiation modernes (mixage alterné photons/électrons) et les dosimétries prévisionnelles qui permettent d'optimiser la distribution de dose ou volume-cible tout en protégeant les organes critiques, cette symptomatologie reste très peu fréquente (14).

Séquelles tardives

Globalement, d'après les données de la littérature, 75 à 80 % des patientes ayant été traitées par association radio-chirurgicale conservatrice ont un bon résultat esthétique (15, 16).

Fibrose et télangiectasies

Une fibrose cutanée (le plus souvent péri-cicatricielle dans la zone de surimpression) et, parfois, des télangiectasies peuvent apparaître 12 à 24 mois après la fin de l'irradiation. Encore une fois, la survenue préalable d'un œdème de la zone traitée (d'où l'intérêt des automassages avant la radiothérapie), d'un hématome ou d'une lymphocèle peut favoriser ces phénomènes, de même que l'utilisation d'une technique d'irradiation hypofractionnée avec des électrons. L'utilisation d'une surimpression (16 Gy) améliore le contrôle local mais augmente légèrement le taux de fibroses locales (17). Celle-ci s'observe surtout après une mastectomie et peut poser des difficultés pour une reconstruction ultérieure.

La peau irradiée peut être un peu plus colorée, avec un "bronzage" qui dessine les champs d'irradiation. L'exposition solaire aggrave cet aspect dans le décolleté, avec parfois apparition de télangiectasies.

Cet aspect est plus net au niveau des jonctions de champs; il peut cependant être amélioré, voire évité, dans le cas d'une dosimétrie 3D qui matérialise les recoups de champs en profondeur et permet ainsi d'éviter les zones de surdosage qui donneraient plus tard une fibrose et des télangiectasies.

Toxicité cardiaque

Généralités

Comme pour les patientes traitées pour une maladie de Hodgkin, la toxicité cardiaque de l'irradiation locorégionale pour cancer du sein est le plus souvent tardive (18). Elle dépend du volume traité, de la dose délivrée, du fractionnement utilisé (risque accru pour des fractions > 2,5 Gy), de l'éventuelle association à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité), ainsi que de l'association à une chimiothérapie à base d'anthracyclines (19-22).

La toxicité cardiaque de l'irradiation est causée principalement par une atteinte de la micro-vascularisation, aboutissant à une athérosclérose des vaisseaux (coronaires) [23, 24]. L'atteinte du péricarde peut être aiguë ou tardive, avec formation d'un épanchement séreux entre les feuillets du péricarde.

Ces complications sont pratiquement inexistantes après irradiation de la région mammaire, mais ont été essentiellement rapportées pour des traitements anciens réalisés exclusivement aux photons de télécobalt avec des techniques aujourd'hui inappropriées (25).

La myocardite est aussi exceptionnelle après irradiation de la région mammaire, alors qu'elle a souvent été rapportée après radiothérapie sus-diaphragmatique pour maladie de Hodgkin (18).

La coronaropathie se manifeste par une sténose artérielle et une éventuelle ischémie myocardique. L'atteinte la plus fréquente est celle de l'artère interventriculaire antérieure (IVA), avec de possibles sténoses proximales (24).

Les atteintes valvulaires avec retentissement clinique sont rares, sauf encore une fois dans les séries très anciennes utilisant exclusivement les photons (23).

Les différentes études

Dans une étude publiée en 1998 [26] d'après les données de mortalité de plus de 45 000 patientes incluses dans le programme SEER (*Surveillance, Epidemiology and End-Results*) de 1973 à 1992, on retrouvait une légère augmentation du risque relatif (RR) d'infarctus mortel chez les patientes irradiées pour un cancer du sein gauche (RR: 1,17; IC₉₅: 1,01-1,036). Ce RR (par rapport aux femmes traitées pour un cancer du sein droit) était de 1,98 chez les femmes de moins de 60 ans ($p = 0,04$), alors qu'il n'y avait pas de différence chez les femmes plus âgées. Enfin, le risque n'était accru que chez les femmes de moins de 60 ans ayant reçu une irradiation locorégionale et non chez celles ayant eu une irradiation locale (sein ou paroi seule). Cette étude est cependant critiquable car elle ne comporte aucun détail concernant les volumes irradiés ainsi que les doses et les fractionnements utilisés. De plus, on ne connaît pas le nombre de patientes ayant reçu une chimiothérapie préalable, en particulier à base d'anthracyclines. On note par ailleurs que le RR d'infarctus mortel diminue chez les femmes de plus de 60 ans (et traitées pour un cancer du sein gauche) dans la période 1973-1982, passant de 1,17

à 1,02 (non significatif). Cela laisse supposer que la toxicité a été réduite grâce à une amélioration des techniques, ce qui correspond en effet à la période de développement des accélérateurs linéaires et à l'utilisation des électrons.

D'autres études ont confirmé la disparition de la surmortalité cardiaque grâce aux techniques modernes, en particulier l'utilisation des électrons (en partie ou en totalité) pour le traitement de la chaîne mammaire interne, qui est située juste au-dessus de l'aire cardiaque. Cela est vrai tant après mastectomie qu'après traitement conservateur (27-31).

Dans l'essai de Stockholm (32) qui avait inclus 960 patientes, dont 639 avaient eu une radiothérapie préopératoire ou postopératoire (316 et 323 cas respectivement), les taux de décès par infarctus myocardique et "pathologie coronarienne" étaient quasiment identiques à ceux des 321 patientes traitées par mastectomie seule (25, 19 et 20 cas respectivement). Une augmentation de la toxicité cardiaque avait été mise en évidence exclusivement chez les patientes traitées du côté gauche par photons de télécobalt. Il n'y avait aucune toxicité supplémentaire pour les patientes ayant reçu une irradiation pour une tumeur du sein droit et/ou par des électrons pour l'irradiation de la chaîne mammaire interne, y compris à gauche. Cette étude, déjà ancienne, confirmait l'importance de l'optimisation de la technique pour éviter les complications cardiaques à long terme.

Les deux grands essais danois DBCG 82-b et 82-c ont confirmé de façon très significative le bénéfice de l'irradiation postopératoire après mastectomie chez toutes les patientes à risque (pN1-3 et pN > 3 en particulier), ménopausées ou non (33). La toxicité cardiaque cumulée observée de ces deux essais a été analysée en détail (30): 3 082 femmes avaient été randomisées entre 1982 et 1990, dont 1 545 ont reçu une irradiation locorégionale complète à la dose de 48 à 50 Gy (en 22-25 fractions), incluant un faisceau pariétal et un faisceau mammaire interne, tous deux traités exclusivement par électrons.

Le taux de mortalité par infarctus myocardique était identique à celui des patientes non irradiées (0,8 % versus 0,9 %) alors que le taux de mortalité par cancer du sein était de 44,2 % parmi les

TABLEAU II. Taux de survie globale et causes de décès à 10 ans dans les 2 essais danois 82-b et 82-c ayant inclus 3 083 patientes pré- et postménopausées traitées pour un cancer du sein à haut risque pN+ et/ou T3T4 (modifié d'après [30]).

| | Mastectomie + RT locorégionale (1 525) | Mastectomie seule (1 521) |
|-------------------------|---|--|
| Patientes vivantes | 766 (50,2 %) | 627 (41,2 %) |
| Patientes décédées | 759 (49,8 %) | 894 (58,8 %) |
| Cause de décès | | |
| - Cancer du sein | 674 (44,2 %) | 799 (52,5 %) |
| - Autre cancer | 36 (2,4 %) | 37 (2,4 %) |
| - Infarctus du myocarde | 12 (0,8 %) | 13 (0,9 %) |
| - Cause inconnue | 5 (0,3 %) | 4 (0,3 %) |
| - Autre cause | 32 (2,1 %) | 41 (2,7 %) |

NB: Dans l'essai 82-b (femmes non ménopausées), les patientes recevaient également une chimiothérapie de type CMF; dans l'essai 82-c (femmes ménopausées), les patientes recevaient du tamoxifène.

patientes irradiées contre 52,5% pour les patientes non irradiées (**tableau II**). Parmi 244 patientes traitées à Boston par association radio-chirurgicale conservatrice (avec irradiation de la seule glande mammaire et 4 cycles de CAMFP), aucune toxicité cardiaque n'a été observée (34). D'autres études ont confirmé l'absence de toxicité après traitement conservateur (31, 35, 36).

Un risque accru de toxicité cardiaque a été évoqué avec l'utilisation récente du trastuzumab (Herceptine®) [37]. Toutefois, les mécanismes d'action sont différents et les études n'ont pas montré d'influence néfaste de ce traitement si la technique d'irradiation est optimale, avec une dosimétrie prévisionnelle très précise (38-40). Des techniques d'irradiation conformationnelle et une alternance régulière photons/électrons sont recommandées pour le traitement de la chaîne mammaire interne quand cela est indiqué (14). Cela permet, du point de vue radiobiologique, une réduction très importante de la dose totale délivrée à l'aire cardiaque.

Toxicité pulmonaire

Les pneumopathies radiques et les fibroses séquellaires sont des complications bien connues après radiothérapie thoracique étendue pour maladie de Hodgkin ou cancer bronchopulmonaire. Les séquelles pulmonaires après radiothérapie d'un cancer du sein sont beaucoup plus rares (41). On observe souvent un petit infiltrat fibreux radiologique au niveau de l'apex après irradiation sus- et sous-claviculaire, mais les véritables pneumopathies avec rétentissement clinique (toux irritative, dyspnée et parfois fièvre) sont très rares (< 1%). Elles sont favorisées par l'importance du volume pulmonaire irradié, l'utilisation d'une chimiothérapie, et l'existence d'une pathologie pulmonaire préalable (emphysème, insuffisance respiratoire chronique le plus souvent post-tabagique) [42].

Les réactions aiguës apparaissent environ 3 semaines après la fin de l'irradiation, sous la forme d'une pneumopathie radique tout à fait similaire à une pneumopathie infectieuse. Le traitement doit associer antibiotiques et corticoïdes; la résolution survient en quelques semaines. La forme la plus typique est le BOOP (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*), décrite initialement chez des patientes japonaises (43). Dans une série de 413 patientes, les auteurs avaient recensé 2 cas de BOOP, et le seul facteur prédictif de survenue qu'ils avaient retrouvé était la CLD (*central lung distance*), c'est-à-dire la "quantité" de tissu pulmonaire irradié au centre du champs d'irradiation (> 1,8 cm) [42]. Les images de BOOP peuvent disparaître totalement ou laisser quelques séquelles radiologiques (scanner) sous forme de "bandes" de fibrose plus ou moins importante mais cliniquement asymptomatique.

Désormais, avec les repérages scanographiques systématiques des dosimétries prévisionnelles (3D) et le calcul des HDV (histogrammes – doses – volumes), on peut évaluer précisément les doses délivrées au poumon homolatéral en respectant les seuils définis afin de réduire à leur minimum ce type de complications.

Toxicité thyroïdienne

Les dysfonctionnements thyroïdiens, en particulier l'hypothyroïdie, ont été largement décrits après les irradiations cervicales pour cancer de la sphère ORL et les irradiations sus-diaphragmatiques (technique en mantelet) pour maladie de Hodgkin (44, 45). Cela est tout à fait compréhensible car, dans ces cas, la glande thyroïde est quasi totalement incluse dans les champs d'irradiation.

L'hypothyroïdie après radiothérapie pour cancer du sein a été beaucoup plus rarement décrite (46, 47). Toutefois, l'irradiation sus-claviculaire inclut, pour être complète et efficace, une bonne partie du lobe thyroïdien homolatéral.

Dans une série de 80 patientes (pN+) traitées à Strasbourg par association radio-chirurgicale et chimiothérapie (FEC100), 5 cas d'hypothyroïdie sévère (6,2%) avaient été observés (47). Toutes les patientes avaient une symptomatologie clinique (asthénie, prise de poids ou frilosité) et des valeurs de TSH extrêmement élevées et des taux importants d'anticorps antimicrosomiaux. Cela suggère une origine auto-immune de cette pathologie, qui survient généralement de façon précoce (6 à 12 mois) après la fin du traitement. Il est donc recommandé d'avoir un dosage préthérapeutique de TSH et de contrôler ce paramètre de façon bisannuelle pendant 2 à 3 ans afin de détecter une hypothyroïdie débutante le plus précocément possible (44, 47).

Références bibliographiques

- [1] Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. *Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer- risk and prognosis: an analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. Radiother Oncol* 2006;79:147-55.
- [2] Clarke M, Collins R, Darby S et al. *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet* 2005;366:2087-106.
- [3] Seradour B, Ancelle-Park R. *Dépistage organisé des cancers du sein : peut-on comparer les résultats du programme français aux résultats internationaux ? J Radiol* 2006;87:1009-14.
- [4] Cutuli B, Dalenc F, Cottu PH et al. *Caractéristiques histopathologiques et modalités thérapeutiques des cancers du sein infiltrants : analyse comparative de deux observatoires nationaux réalisés en 2001-2002 et 2007-2008. La Lettre du Sénologue* 2009;45:31-4.
- [5] Cutuli B, Cottu PH, Guastalla JP, Mechin H, Costa A, Jourdan R. *A French national survey on infiltrating breast cancer: analysis of clinico-pathological features and treatment modalities in 1,159 patients. Breast Cancer Res Treat* 2006;95:55-64.
- [6] Classe JM, Houvenaeghel G, Sagan C et al. *La détection du ganglion axillaire sentinelle appliquée au traitement du cancer du sein : le point en 2007. J Gynecol Obst Biol et Reprod* 2007;36: 329-37.
- [7] Ashikaga T, Krag DN, Land SR et al. *Morbidity results from the NSABP B32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. J Surg Oncol* 2010;102:111-8.
- [8] Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI et al. *Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomized trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat* 2006;95:279-93.

- [9] Ferrandez JC, Serin D, Bouges S. *Fréquence des lymphoedèmes du membre supérieur après traitement du cancer du sein : facteurs de risque, à propos de 683 observations.* Bull Cancer 1996;83:989-95.
- [10] Norman SA, Russel Localio A, Potashnik SL et al. *Lymphoedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment and symptoms.* J Clin Oncol 2008;27:390-7.
- [11] Dayes IS, Levine MN, Julian JA et al. *Lymphedema in women with breast cancer: characteristics of patients screened for a randomized trial.* Breast Cancer Res Treat 2008;110:337-42.
- [12] Hayes S, Janda M, Cornish B, Battistutta D, Newman B. *Lymphedema secondary to breast cancer: how choice of measure influences diagnosis, prevalence and identifiable risk factors.* Lymphology 2008;41:18-28.
- [13] Hayes SC, Reul-Hirche H, Turnes J. *Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits and research issues.* Med Sci Sports Exerc 2009;41:483-9.
- [14] Cutuli B. *Influence of locoregional irradiation on local control and survival in breast cancer.* Cancer Radiother 1998;2:446-59.
- [15] Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ et al. *Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:753-64.
- [16] Murphy C, Anderson FR, Li T et al. *Impact of the radiation boost on outcome after breast-conserving surgery and radiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 (in press).
- [17] Vrieling L, Colleste L, Fourquet A 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.* Radiother Oncol 2000;55:219-32.
- [18] Raj KA, Marks LB, Prosnitz RG. *Late effects of breast radiotherapy in young women.* Breast disease 2005-2006;23:53-65.
- [19] Taylor CW, Nisbet A, Mc Gale P, Darby S. *Cardiac exposure in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1484-95.
- [20] Darby SC, McGal P, Taylor CW, Peto R. *Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer. Prospective cohort study of 300,000 women in US SEER registries.* Lancet Oncol 2005;6:557-65.
- [21] Darby S, Cutter DJ, Boerma M et al. *Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:656-65.
- [22] Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V et al. *Radiation dose-volume effects to the heart.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:577-85.
- [23] Doyen J, Giraud P, Belkacemi Y. *Dose de tolérance des tissus sains : le cœur.* Cancer Radiother 2010;14:319-26.
- [24] Correa C, Das IJ, Litt HL et al. *Association between tangential beam treatment parameters and cardiac abnormalities after definitive radiation treatment for left-sided breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:508-16.
- [25] Giordano SH, Kuo Y-F, Freeman JL et al. *Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer.* J Nat Cancer Inst 2005;97:419-24.
- [26] Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E. *Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology and end-results cancer registries.* J Clin Oncol 1998;16:2625-31.
- [27] Kuske RR. *Adjuvant chest wall and nodal irradiation: maximize cure, minimize late cardiac toxicity.* J Clin Oncol 1998;16:2579-88.
- [28] Gaffney DK, Leavitt DD, Tsodikov A et al. *Electron arc irradiation of the postmastectomy chest wall with CT treatment planning: 20 years experience.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:994-1001.
- [29] Gustavsson A, Bendahl PO, Cwikiel M, Eskilsson J, Thapper KL, Pahlm O. *No serious late cardiac effects after adjuvant radiotherapy following mastectomy in premenopausal women with early breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:745-54.

- [30] Hfjris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomized trials. *Lancet* 1999;354:1425-30.
- [31] Nixon AJ, Manola J, Gelman R, et al. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 1998;16:1374-9.
- [32] Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:887-96.
- [33] Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmasteotomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247-53.
- [34] Hardenbergh PH, Recht A, Gollamudi S et al. Treatment-related toxicity from a randomized trial of the sequencing of doxorubicin and radiation therapy in patients treated for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:69-72.
- [35] Rutqvist LE, Liedberg A, Hammar N, Dalberg K. Myocardial infarction among women with early-stage breast cancer treated with conservative surgery and breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:359-63.
- [36] Vallis KA, Pintilie M, Chong N et al. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1036-42.
- [37] Belkacemi Y, Gligorov J, Ozsahin M et al. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in Her2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the french multicentric study. *Ann Oncol* 2008;19:1110-6.
- [38] Kirova YM, Causa L, Granger B et al. Monocentric evaluation of the skin and cardiac toxicities of the concomitant administration of trastuzumab and radiotherapy. *Cancer Radiother* 2009;13:276-80.
- [39] Halynard MY, Pisanski TM, Dueck AC et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer : tolerability and adverse event data from the NCCTG phase III trial N 9831. *J Clin Oncol* 2009;27:2638-44.
- [40] Shaffer R, Tyldesley S, Rolles M, Chia S, Mohamed I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother Oncol* 2009;90:122-6.
- [41] Cornelissen R, Senan S, Antonisse IE et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) after thoracic radiotherapy for breast carcinoma. *Radiation Oncology* 2007;2:12-5.
- [42] Kubo A, Osaki K, Kawanaka T, Furutani S, Ikushima H, Nishitani H. Risk factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast-conserving surgery. *J Med Invest* 2009;56:99-110.
- [43] Takigawa N, Segawa Y, Saeki Y et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer: radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:751-5.
- [44] Berges O, Belkacemi Y, Giraud P. Dose de tolérance des tissus sains : la thyroïde. *Cancer Radiother* 2010;14:307-11.
- [45] Massimo M, Gandola L, Mattavelli F et al. Radiation-induced thyroid changes: a retrospective and a prospective view. *Eur J Cancer* 2009;45:2546-51.
- [46] Joensuu H, Vlikari J. Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. *Acta Radiol Oncol* 1986;25:167-70.
- [47] Cutuli B, Quetin P, Rodier JF, Barakat P, Grob JC. Severe hypothyroidism after chemotherapy and locoregional irradiation for breast cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:103-5.

ANNEXE. Interactions chirurgien/radiothérapeute.

Intérêt de l'oncoplastie pour diminuer les séquelles de la RTE

Depuis l'étude de l'EORTC, une surimpression de 10 à 16 Gy est systématiquement réalisée dans le lit tumoral. Si la zone ainsi traitée est dépressive, la radiothérapie peut entraîner une fibrose et des télangiectasies du fait d'une hétérogénéité de dose bien visible sur la dosimétrie correspondante. Un sein de forme harmonieuse permettra au contraire d'obtenir une homogénéité de répartition de la dose avec moins de séquelles. Intérêt plus secondaire, les seins plus petits tolèrent mieux l'irradiation.

Influence de l'absence d'excédent cutanéomuqueux sur la paroi après mastectomie sur les séquelles de la radiothérapie

De même, une paroi d'épaisseur régulière permettra une meilleure répartition de la dose et moins de séquelles à type de fibrose et de télangiectasies.

Influence de la radiothérapie sur les résultats d'une reconstruction mammaire immédiate par prothèse

Si l'irradiation de la paroi est indiquée, le sein reconstruit avec prothèse en place est irradié. Classiquement, on considère que l'irradiation d'une prothèse récemment mise en place (et de ce fait, entourée de tissu inflammatoire) entraîne plus souvent une contracture de la prothèse du fait de l'apparition ou de l'aggravation d'une coque périprothétique. Bien que les différentes séries de la littérature ne comportent pas suffisamment de cas pour évaluer précisément les modifications, on peut cependant dire qu'en cas de prothèse en place lors de l'irradiation, cette dernière altère le résultat cosmétique. Il y a cependant moins de complications si la cicatrisation est acquise lors de la radiothérapie, si celle-ci est réalisée avec des fractions de 1,8 à 2 Gy et si la mise en place de la prothèse est ancienne (à visée esthétique).

En cas de prothèse gonflable, l'irradiation des ganglions de la chaîne mammaire interne peut être plus difficile à mettre en place.

Risques d'une chirurgie secondaire après association radio-chirurgicale soit pour correction esthétique soit pour biopsie

Les techniques d'oncoplastie permettent d'obtenir un résultat esthétique satisfaisant au niveau du sein traité dès le primo-traitement. Dans ce cas, il faut bien peser l'indication chirurgicale, respecter la qualité glandulaire, éviter les décollements glandulaires trop importants, savoir choisir un abord direct si nécessaire... De ce fait, les chirurgies lourdes de correction esthétique du sein traité ont été progressivement abandonnées. On observait en effet, dans un nombre non négligeable de cas, des retards de cicatrisation avec nécrose partielle du sein pouvant conduire à terme à une mastectomie (avec possibilité d'expulsion de prothèse s'il y en avait une).

À un moindre taux de fréquence, les biopsies de zones scléreuses du fait de la radiothérapie peuvent amener à un retard – voire à une absence – de cicatrisation. On ne saurait que trop recommander d'utiliser les moyens de détection paraclinique de récurrence (mammographie, échographie et IRM) en cas de suspicion de récurrence en zone scléreuse (ex : post-curiothérapie).

Dans le couple radiothérapeute/chirurgien, chacun influe sur le résultat esthétique de l'autre. Le radiothérapeute espère une surface d'entrée plane pour obtenir des isodoses harmonieuses et une dose homogène (oncoplastie), un sein sans œdème pour diminuer la fibrose à long terme (automasages), une mobilité de l'épaule récupérée de façon complète pour ne pas modifier les repères au cours des 5 à 6 semaines de traitement et éviter les recoups de champs, qui entraînent fibrose et télangiectasies aux jonctions, et, enfin, un repérage du lit tumoral par des clips pour localiser la surimpression avec précision et en adapter la taille. Le chirurgien espère que le résultat esthétique ne sera pas altéré par la fibrose et les télangiectasies. Il peut améliorer les défauts par lipomodélage ou reconstruire un sein plus vrai que nature avec le grand épiploon prélevé sous cœlioscopie. Enfin, les résultats sont patient- et opérateur-dépendants !