



Thèse

2020

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Étude des paramètres cliniques et biologiques des patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein droit

Lauffer, David Cédric

How to cite

LAUFFER, David Cédric. Étude des paramètres cliniques et biologiques des patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein droit. Doctoral Thesis, 2020. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:137687

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:137687>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:137687](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:137687)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de *médecine Clinique*,

Département de Radiologie et

Informatique médicale

Service de Radio-oncologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Abdelkarim Said ALLAL

**" Étude des paramètres cliniques et biologiques des patientes
traitées par radiothérapie pour un cancer du sein droit. "**

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

David Cédric LAUFFER

de

Eglisau (ZH)

Thèse n° 10994

Genève

Juin 2020

REMERCIEMENTS

À mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Abdelkarim S. ALLAL

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son soutien attentif tout au long de cette thèse. Pour m'avoir guidé et ouvert mon champ de vision dans cette discipline complexe qu'est la radio-oncologie.

Aux médecins du Service de Radio-oncologie de l'HFR Fribourg : Petra Miglierini, Peter A. Kuhn, Sandrine U. Thalmann, Thomas F. Breuneval, Mohamed Laouiti.

Sans qui l'étude clinique réalisée pour cette thèse n'aurait été possible.

Aux physiciens du Service de Radio-oncologie de l'HFR Fribourg, Pierre-Alain Tercier, Olivier Pisaturo, Frédéric Miéville

Pour m'avoir permis de comprendre la physique, notamment l'interaction des rayonnements avec la matière

À Monsieur le Professeur Raymond MIRALBELL,

Qui m'a accueilli dans son service et ainsi m'a permis de m'initier à la radio-oncologie.

À Monsieur le Professeur Damien C. WEBER,

Qui m'a transmis les bases de la radio-oncologie, toujours dans l'esprit de la médecine basée sur l'évidence.

À Monsieur le Professeur Daniel M. AEBERSOLD,

Qui m'a ouvert les portes de son service et a fait preuve de confiance à mon égard en me donnant des responsabilités.

À Madame la Privat Docent Kathrin ZAUGG,

Qui a partagé ses connaissances lors de notre collaboration à l'Inselspital. Sous son regard bienveillant, elle m'a témoigné d'une grande confiance.

À Giulia, l'amour de ma vie,

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	5
INTRODUCTION.....	6
La radiothérapie	6
Les effets secondaires de la radiothérapie	7
Les traitements du sein droit.....	8
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	8
PATIENTES ET MÉTHODE	8
Type d'étude	8
Méthode	8
Patientes	9
Recueil de données cliniques et biologiques	10
Protection des données	10
Méthodes statistiques utilisées.....	10
RÉSULTATS DESCRIPTIFS	11
RÉSULTATS STATISTIQUES	13
SYMPTÔMES CLINIQUES.....	17
ANALYSE DE CORRÉLATION.....	18
DISCUSSION.....	20
CONCLUSION.....	25
RÉFÉRENCES	26
TABLES DES ABRÉVIATIONS.....	29

ANNEXES	30
Annexe 1 : Extraits de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0.....	30
Annexe 2 : Décisions de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD), No de protocole 2016-00256.....	34

RÉSUMÉ

Lors de la prise en charge d'un cancer du sein droit par radiothérapie adjuvante, il arrive que le foie soit partiellement dans le champ d'irradiation. Les connaissances quant à la dose reçue par le foie et son impact clinique et biologique font défaut. Afin de répondre à cette question, nous avons réalisé une étude prospective évaluant la dose au foie, ainsi que son impact sur les paramètres biologiques et cliniques.

Durant la radiothérapie adjuvante, nous avons observé une diminution significative des leucocytes et des thrombocytes. Les paramètres hépatiques ont également présenté des altérations, avec pour certains une corrélation avec le volume hépatique irradié et la dose moyenne au foie. Cette dernière est par ailleurs corrélée au volume du poumon droit.

À la lumière de ces résultats, lors d'un traitement adjuvant pour un cancer du sein droit, bien que l'on n'ait pas trouvé de traduction clinique significative des perturbations des tests hépatiques, une technique en inspiration profonde bloquée devrait permettre de diminuer la dose inutilement délivrée au foie.

INTRODUCTION

Le cancer est la 2^{ème} cause de décès chez la femme après les maladies cardiovasculaires. En Suisse, le cancer du sein est le 2^{ème} cancer le plus fréquent après le cancer de la prostate, avec une incidence en augmentation. L'incidence (taux standardisé européen selon l'âge pour 100'000 personnes-années, ASR E) était de 98.5 entre 1991 et 1995, et de 110.9 entre 2011 et 2015 en Suisse (1). Pour les mêmes périodes, à titre de comparaison, l'incidence était plus élevée dans les pays nordiques, alors qu'elle était inférieure au niveau mondial (2–5). Durant les deux dernières décennies, même si son taux de mortalité a nettement diminué, le cancer du sein a représenté la 1^{ère} cause de décès par cancer chez la femme en Suisse (6).

Le traitement standard du cancer du sein varie en fonction du stade de la maladie et de ces caractéristiques histologiques. En général la prise en charge comporte un traitement local (chirurgie, radiothérapie) et un traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée) (7–9).

1) La radiothérapie

En général la radiothérapie est utilisée comme traitement adjuvant pour les Carcinomes Canaux In Situ (CCIS) et les carcinomes invasifs du sein, soit après traitement conservateur, soit dans les stades avancés après mastectomie.

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, qui utilise des radiations ionisantes. Dans le cadre du cancer du sein, la technique la plus communément utilisée est la radiothérapie externe aux photons.

Ces radiations ionisantes vont avoir certains effets au niveau cellulaire, notamment des interactions avec l'ADN, qu'elles soient physiques (effet direct) ou chimiques, via les radicaux libres résultant de la radiolyse des molécules d'eau. Des cassures au niveau de l'ADN sont ainsi créées, conduisant à des lésions cellulaires létales et sublétales, provoquant ainsi une apoptose, une nécrose, une sénescence, ou encore une catastrophe mitotique.

2) Les effets secondaires de la radiothérapie

Les effets secondaires liés à la radiothérapie sont variés et dépendent de la localisation de la tumeur. En traversant les tissus sains et tumoraux, le rayonnement dépose de l'énergie, à l'origine de l'effet biologique des effets secondaires. Ceux-ci peuvent être aigus (durant le traitement et les quelques semaines qui suivent la fin du traitement) ou tardifs (plusieurs semaines voire plusieurs mois après la fin du traitement). Dans le cadre d'un traitement du sein, on peut s'attendre à des effets secondaires liés aux organes suivants : poumons (pneumopathie radique) (10–12), cœur (péricardite) (13–15), peau (radio-épithélite), glande mammaire (fibrose), côtes (fractures) et éventuellement hépatique (radiation-induced liver disease ou RILD) (16–18).

Le bénéfice d'une radiothérapie adjuvante chez les patientes traitée avec une chirurgie conservatrice, ou celles présentant des facteurs de risque et ayant eu une mastectomie a été démontré (8). La radiothérapie locorégionale a également montré un bénéfice en terme de taux de survie sans récurrence (disease-free survival) et de survie globale (overall survival) pour les patientes présentant une atteinte ganglionnaire axillaire ou mammaire interne (19).

Dans le cadre d'une radiothérapie effectuée par des techniques conventionnelles, il n'est physiquement pas possible d'épargner totalement les organes sains adjacents (organes à risques) situés à proximité du volume irradié, tels que le cœur, les poumons, ou le foie dans le cas de l'irradiation du sein droit. En effet, beaucoup d'efforts ont été fait ces deux dernières décennies afin de réduire la dose au cœur et aux poumons et diminuer ainsi les toxicités pulmonaires et cardiovasculaires, tant aiguës que tardives, tels que la péricardite, l'infarctus myocardique ou encore la pneumonie radique (20). Les techniques telles que la respiration bloquée et celles s'intéressant aux mouvements respiratoires ont permis de réduire significativement la dose au cœur et aux poumons. Leur utilisation est devenue commune dans le cadre du cancer du sein gauche et a dernièrement été proposée pour le traitement du sein droit également (21).

L'importance du foie n'est pas à démontrer, cet organe est l'un des plus volumineux du corps humain, avec quantité de fonctions, telles que la production de bile, la métabolisation des nutriments ingérés, l'élimination de produits de dégradation, le stockage des carbohydrates (glycogène), le métabolisme des graisses, la synthèse de protéines plasmatiques (albumine, facteurs de coagulation, enzymes), ou encore l'élimination de toxines (22). Le foie est souvent pris dans le champ d'irradiation de manière involontaire dans le contexte du traitement de tumeurs situées à proximité, telles que la partie supérieure de l'abdomen, l'œsophage distal, la

partie inférieure du poumon droit ou encore le sein droit. Les effets indésirables sérieux sont rares à la suite d'une telle irradiation, mais les effets secondaires aigus sous la forme de péjoration des tests hépatiques sont plus fréquents, avec l'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT).

3) Les traitements du sein droit

Lors d'un traitement du sein droit et en fonction de la configuration anatomique, il peut arriver que le foie soit irradié partiellement, tout comme dans le cadre de traitements d'autres cancers tel que le carcinome hépatocellulaire, les métastases hépatiques, ou ceux d'autres organes à proximité. Dans ce contexte, le radiation-induced liver disease (RILD) a été décrit, suite à une exposition à des doses supérieures à 30-35 Gy. Il apparaît entre 2 semaines et 4 mois après le traitement. Cliniquement il peut s'accompagner de la triade ascite, hépatomégalie et élévation des enzymes hépatique. En général la majorité des patients récupère dans les 3 à 5 mois qui suivent la fin de l'irradiation (23–27). Afin d'évaluer l'impact de la radiothérapie du sein droit sur le foie, une recherche PubMed avec les mots-clés suivants a été effectuée : breast, cancer, radiotherapy, radiation, liver, biology, biochemical, transaminase. Cette dernière n'a pas permis d'identifier d'étude ayant investigué les paramètres cliniques et biologiques (sanguins et hépatiques) dans ce contexte.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Évaluer prospectivement les paramètres cliniques et biologiques (sanguins et hépatiques), lors du traitement par radiothérapie du cancer du sein droit.

PATIENTES ET MÉTHODE

1) Type d'étude:

Étude prospective observationnelle avec collecte de matériel biologique ou de données personnelles de Catégorie A

2) Méthode:

- A) Inclusion de patientes après accord préalable (consentement signé).
- B) Prise de sang : formule sanguine simple, dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT), la bilirubine, la gamma

glutamyltransférase (γ -GT), la phosphatase alcaline (Palc), la lactate déshydrogénase (LDH) et l'Albumine.

C) Évaluation clinique des effets secondaires : évaluation à l'aide de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.

2.1) *Première prise de sang* : durant le mois précédant le début de traitement, et en l'absence de prise de sang, au plus tard le jour de la 1^{ère} séance de traitement de radiothérapie

2.2) *Deuxième prise de sang* : lors de la dernière semaine du traitement de radiothérapie

2.3) *Troisième prise de sang* : en cas de perturbations lors de la deuxième prise de sang, au contrôle 6 semaines après la fin du traitement de radiothérapie

2.4) *Évaluation de l'asthénie* : cf. Annexe 1

2.5) *Évaluation de l'anorexie* : cf. Annexe 1

2.6) *Évaluation des nausées* : cf. Annexe 1

2.7) *Évaluation des vomissements* : cf. Annexe 1

2.8) *Évaluation de la douleur hépatique* : cf. Annexe 1

3) *Patientes* :

3.1) *Critères d'inclusion* :

Toutes patientes diagnostiquées d'un cancer du sein droit, avec une indication à un traitement de radiothérapie postopératoire.

3.2) *Critères d'exclusions* :

Refus de participer à l'étude.

Maladie hépatique connue.

Patientes sous tutelle.

Patients de sexe masculin.

4) Recueil et analyse des données :

- Les patientes ont eu une évaluation clinique avec anamnèse par un médecin lors de la 1^{ère} consultation, des contrôles hebdomadaires, et de la consultation habituelle après traitement. (cf. annexe 1)
- Le recueil des informations a été effectué par David Lauffer et introduit dans la base de données existante.
- Bien que les effets indésirables sévères soient extrêmement peu probables (hépatite fulminante, radiation-induced liver disease (RILD), décès, pneumonie radique symptomatique), ceux-ci ont été soigneusement recherchés et décrits dans le dossier médical (effets secondaires Grade 4 et 5, selon la CTCAE Version 4.0), et communiqués aux investigateurs principaux afin de prendre des mesures thérapeutiques adéquates.

5) Protection des données :

La récolte des données a été effectuée de manière à garantir l'anonymat des patientes. Les données ont été codées à l'aide de l'algorithme Advanced Encryption Standard ou AES, adopté par le NIST (National Institute of Standard and Technology) en 2001. Il a été approuvé par la NSA (National Security Agency). Cet algorithme est actuellement le plus utilisé et le plus reconnu. Pour des raisons d'affichage, nous l'avons associé au codage Base64. Les données ont été protégées avec une clé. Les données resteront à disposition des investigateurs et du conseil d'éthique clinique de l'HFR. Les données pourront être utilisées pour une publication scientifique, ceci tout en préservant l'anonymat des patientes.

6) Méthodes statistiques utilisées :

Les données collectées sur la base des résultats des prises de sang ont été présentées sous la forme de variables quantitatives continues, de moyennes, d'écart-types ou de médianes. La normalité des données a été vérifiée avec les tests de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk. Les données ont été analysées à l'aide du *t* test de Student (paramétrique) et du test des rangs signés de Wilcoxon (non paramétrique). Le test d'association entre les variables a été effectué avec la corrélation de Pearson (paramétrique) et la corrélation de Spearman (non paramétrique). La signification statistique était définie par une valeur de $p < 0.05$.

Les données des variables qualitatives ont été présentées sous la forme de pourcentage (%). Une analyse statistique de fréquence des symptômes, en fonction du volume hépatique et de la dose reçue a été effectuée. Une analyse d'incidence d'éventuelles perturbations des tests

hépatiques d'une part, et d'autre part sa corrélation avec le rapport dose/volume et dose moyenne au foie a été effectuée.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics for Macintosh, version 25.0. Armonk, NY : IBM corp.

RÉSULTATS DESCRIPTIFS

Entre le 1^{er} juin 2016 et le 16 mai 2017, 43 patientes répondant aux critères d'inclusions ont été recrutées dans l'étude, 9 ont été exclues pour diverses raisons (pathologie hépatique, non compliance). Au final 34 patientes ont été incluses dans l'étude. L'âge moyen des patientes à la date d'inclusion était de 60 ans (âge minimum de 33 ans, âge maximum de 80 ans).

1) Doses au PTV 1, soit le sein ou la paroi thoracique [Gy]:

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Dose moyenne	34	44.4	56.6	51.21	3.49
Dose maximum	34	53.5	70.0	64.37	5.35

2) Volumes traités :

Volumes	Fréquence	Pourcentage
Sein + complément de dose	21	61.8
Sein + Axillo sus-clav + complément de dose	6	17.6
Sein	4	11.8
Paroi + Axillo sus-clav + complément de dose	2	5.9
Paroi + complément de dose	1	2.9

3) Volume du PTV 1, soit le sein ou la paroi thoracique [cm³]:

N	Maximum	Moyenne
34	2252.0	820.27

4) Doses au foie [Gy]:

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Dose moyenne	34	0.2	9.0	1.94	1.82
Dose maximum	34	2.3	62.7	43.16	13.37

5) Volume du foie [cm³]:

N	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
34	918.5	2233.2	1270.72	265.18

6) Volume du foie ayant reçu une dose déterminée [cm³]:

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
V5 Gy	34	0.00	40.81	6.18	7.93
V10 Gy	34	0.00	27.80	4.21	5.43
V15 Gy	34	0.00	19.15	3.35	4.09
V20 Gy	34	0.00	15.28	2.79	3.44
V30 Gy	34	0.00	7.64	1.89	2.21
V40 Gy	34	0.00	5.12	1.18	1.57
V50 Gy	34	0.00	2.43	0.09	0.42

7) Doses au poumon D [Gy]:

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Dose moyenne	34	4.4	15.4	8.77	3.09
Dose maximum	34	46.2	66.0	56.94	4.80

8) Volume du poumon D [cm³]:

N	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
34	1118.6	2219.5	1666.68	272.86

RÉSULTATS STATISTIQUES

1) ASAT [norme <40.0 U/l] (distribution non normale):

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 34 mesures.

Pas de changement significatif du taux des ASAT à la 2^{ème} mesure ($p = 0.708$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	10.0	63.0	23.85	9.973	1.71
2ème labo.	14.0	55.0	24.59	8.22	1.41
Delta labo.	-29.00	28.00	0.74	9.21	

2) ALAT [norme <40.0 U/l] (distribution non normale):

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 34 mesures.

Pas de changement significatif du taux des ALAT à la 2^{ème} mesure ($p = 0.907$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	10.0	105.0	25.79	18.74	3.21
2ème labo.	10.0	66.0	24.44	13.80	2.37
Delta labo.	-73.00	33.00	-1.35	16.94	

3) LDH [norme <450.0 U/l] (distribution non normale):

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 34 mesures.

Pas de changement significatif du taux des LDH à la 2^{ème} mesure ($p = 0.313$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	121.0	658.0	361.47	98.42	16.88
2ème labo.	252.0	524.0	361.44	60.97	10.46
Delta labo.	-134.00	212.00	-0.03	70.73	

4) Phosphatase alcaline [norme 35.0-105.0 U/l] (distribution non normale):

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 33 mesures.

Pas de changement significatif du taux des phosphatases alcalines à la 2^{ème} mesure ($p = 0.248$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	35.0	111.0	62.24	17.50	3.06
2ème labo.	37.0	132.0	64.76	20.77	3.62
Delta labo.	-10.00	30.00	2.52	8.99	

5) γ -GT [norme <40.0 U/l] (distribution non normale):

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 34 mesures.

Pas de changement significatif du taux des γ -GT à la 2^{ème} mesure ($p = 0.259$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	10.0	130.0	33.77	28.23	4.84
2ème labo.	8.0	206.0	34.12	38.76	6.65
Delta labo.	-24.00	76.00	0.35	20.13	

6) Protéines totales [norme 65.0-80.0 g/l] (distribution normale):

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 31 mesures

Pas de changement significatif du taux des protéines totales à la 2^{ème} mesure ($p = 0.894$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	62.7	79.3	70.17	3.99	0.72
2ème labo.	62.6	77.4	70.27	3.81	0.68
Delta labo.	-10.70	7.00	0.10	4.02	

7) Albumine [norme 37.0-51.0 g/l] (distribution normale):

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 30 mesures.

Une diminution non significative de l'albumine est notée à la 2^{ème} mesure ($p = 0.123$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	35.6	50.0	43.56	2.83	0.52
2ème labo.	37.0	46.4	42.95	2.28	0.42
Delta labo.	-7.30	3.20	-0.61	2.10	

8) Bilirubine totale [norme 3.1-18.8 $\mu\text{mol/l}$] (distribution non normale):

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 33 mesures.

Pas de changement significatif du taux de la bilirubine totale à la 2^{ème} mesure ($p = 0.816$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	2.5	48.2	8.26	7.93	1.38
2ème labo.	2.7	43.2	8.08	6.83	1.19
Delta labo.	-7.40	4.40	-0.19	2.42	

9) Bilirubine directe [norme <3.4 $\mu\text{mol/l}$] (distribution non normale):

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 31 mesures.

Pas de changement significatif du taux de la bilirubine directe à la 2^{ème} mesure ($p = 0.665$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	1.5	13.2	3.07	2.16	0.39
2ème labo.	1.5	11.4	2.91	1.76	0.32
Delta labo.	-2.40	0.90	-0.16	0.80	

10) Leucocytes [norme 4.0-10.0 G/l] (distribution normale):

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 34 mesures.

Une diminution significative des leucocytes est notée à la 2^{ème} mesure ($p = 0.001$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	2.2	10.4	6.48	1.59	0.27
2ème labo.	2.6	9.5	5.51	1.39	0.24
Delta labo.	-3.20	2.80	-0.97	1.43	

11) Érythrocytes [norme 4.0-5.0 T/l] (distribution normale):

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 34 mesures.

Une augmentation non significative des érythrocytes est notée à la 2^{ème} mesure ($p = 0.174$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	3.11	5.88	4.48	0.49	0.08
2ème labo.	3.81	5.75	4.55	0.46	0.08
Delta labo.	-0.40	0.80	0.07	0.30	

12) *Hémoglobine [norme 120.0-160.0 g/l] (distribution non normale):*

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 34 mesures.

Pas de changement significatif du taux de l'hémoglobine à la 2^{ème} mesure ($p = 0.594$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	97.0	197.0	135.35	15.86	2.72
2ème labo.	113.0	192.0	136.82	13.62	2.34
Delta labo.	-9.00	29.00	1.47	8.28	

13) *Hématocrite [norme 0.37-0.47 l/l] (distribution non normale):*

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 34 mesures.

Une augmentation non significative de l'hématocrite est notée à la 2^{ème} mesure ($p = 0.186$).

Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	0.30	0.60	0.41	0.05	0.01
2ème labo.	0.35	0.59	0.42	0.04	0.01
Delta labo.	0.00	0.10	0.003	0.02	

14) *Thrombocytes [norme 150.0-300.0 G/l] (distribution normale):*

Statistique des échantillons appariés entre les 1^{ers} et 2^{èmes} laboratoires : 34 mesures.

Une diminution significative des thrombocytes est notée à la 2^{ème} mesure ($p < 0.001$).

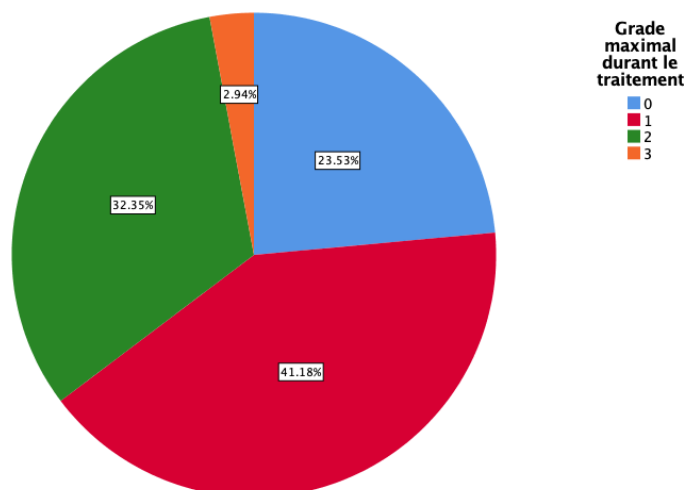
Valeurs	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type	Moyenne erreur standard
1er labo.	159.0	449.0	275.82	74.27	12.74
2ème labo.	133.0	345.0	233.88	59.11	10.14
Delta labo.	-140.00	11.00	-41.94	32.75	

SYMPTÔMES CLINIQUES

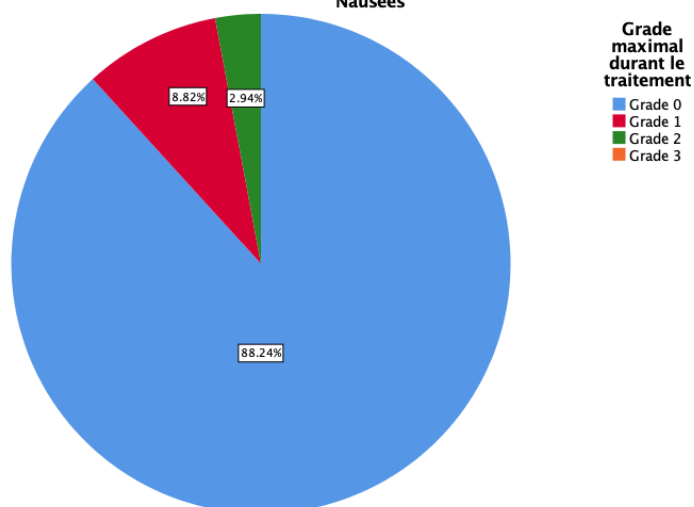
1) Grade des symptômes durant le traitement, selon la CTCAE V4.0 (cf. annexe 1):

	N	Minimum	Maximum	Médiane
Asthénie	34	0	3	1
Anorexie	34	0	1	0
Nausées	34	0	2	0
Vomissements	34	0	1	0
Douleurs	34	0	2	1
Douleurs hépatiques	34	0	0	0
Radio-épithélite	34	1	3	2

Asthénie



Nausées

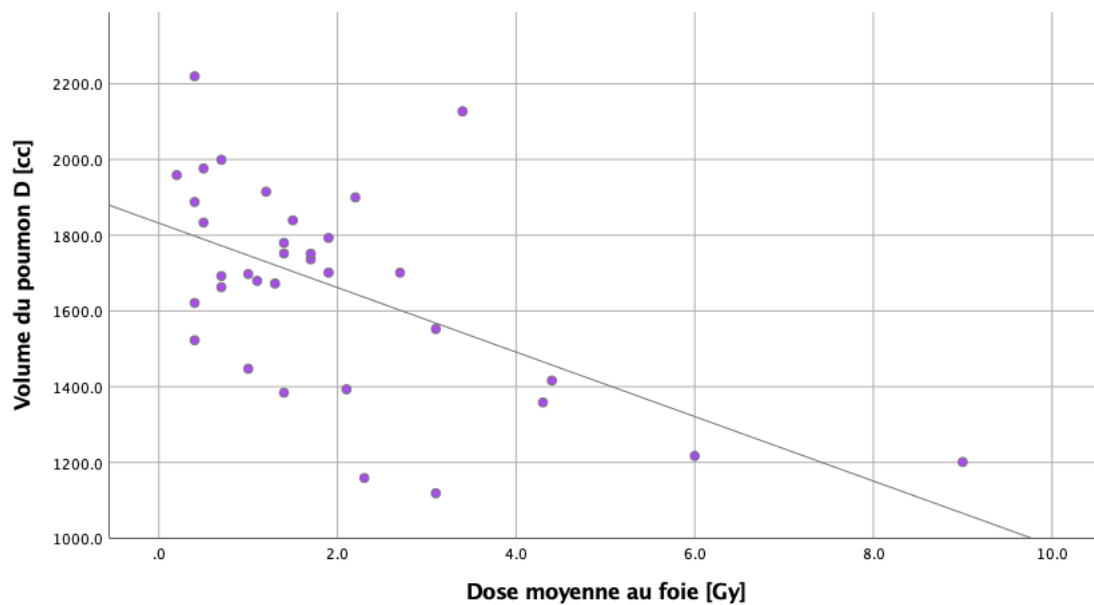


	Pas de symptômes	G1	G2	G3	G4	G5
Asthénie	23.53%	41.18%	32.35%	2.94%	--	--
Anorexie	97.06%	2.94%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Nausées	88.24%	8.82%	2.94%	0.00%	--	--
Vomissements	97.06%	2.94%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Douleurs	14.71%	73.53%	11.77%	0.00%	--	--
Douleurs hépatiques	100%	0.00%	0.00%	0.00%	--	--
Radio-épithélite	0.00%	35.29%	38.24%	26.47%	0.00%	0.00%

ANALYSE DE CORRÉLATION

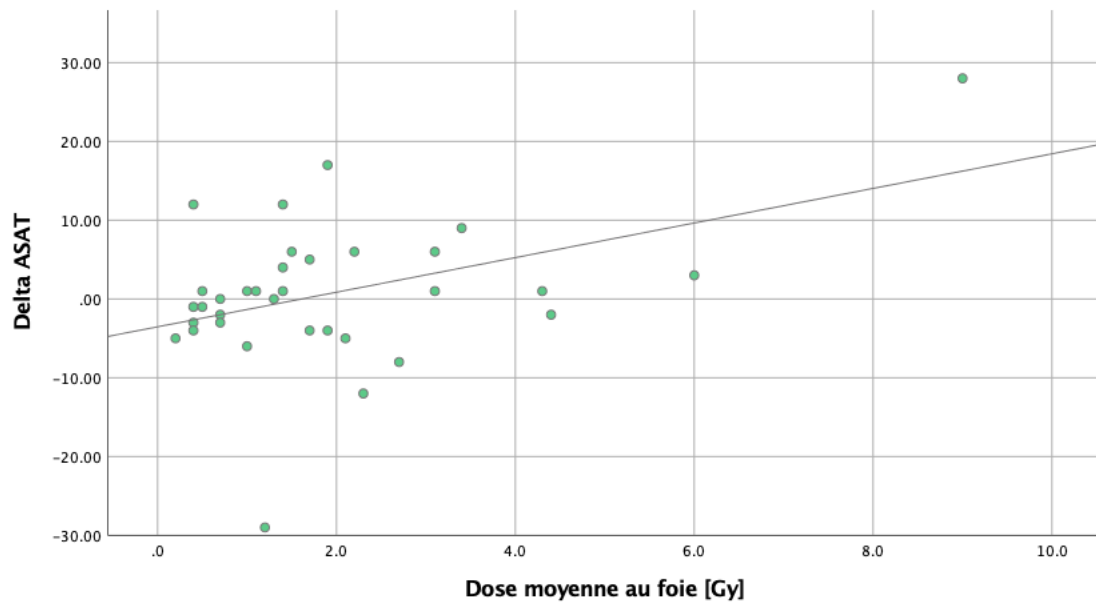
1) *Corrélation entre le volume pulmonaire (distrib. non normale) et la dose moyenne au foie:*

Une corrélation inverse significative est notée entre le volume pulmonaire et la dose moyenne au foie ($p = 0.006$).



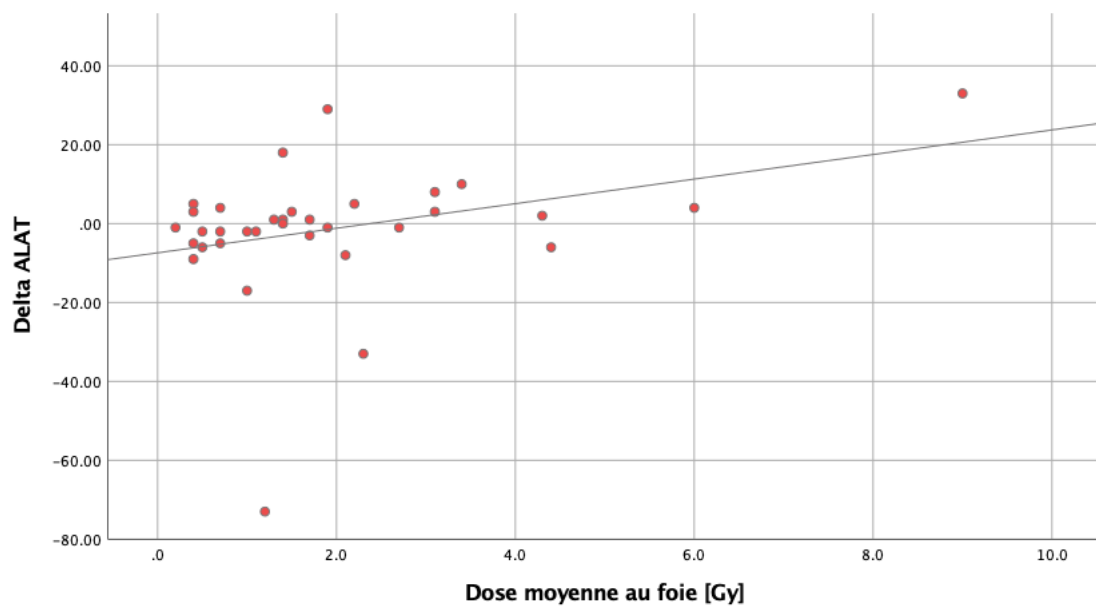
2) *Corrélation entre le delta de l'ASAT (distrib. non normale) et la dose moyenne au foie:*

L'augmentation du taux de l'ASAT à la 2^{ème} mesure n'est pas corrélée de façon significative à la dose moyenne ($p = 0.112$).



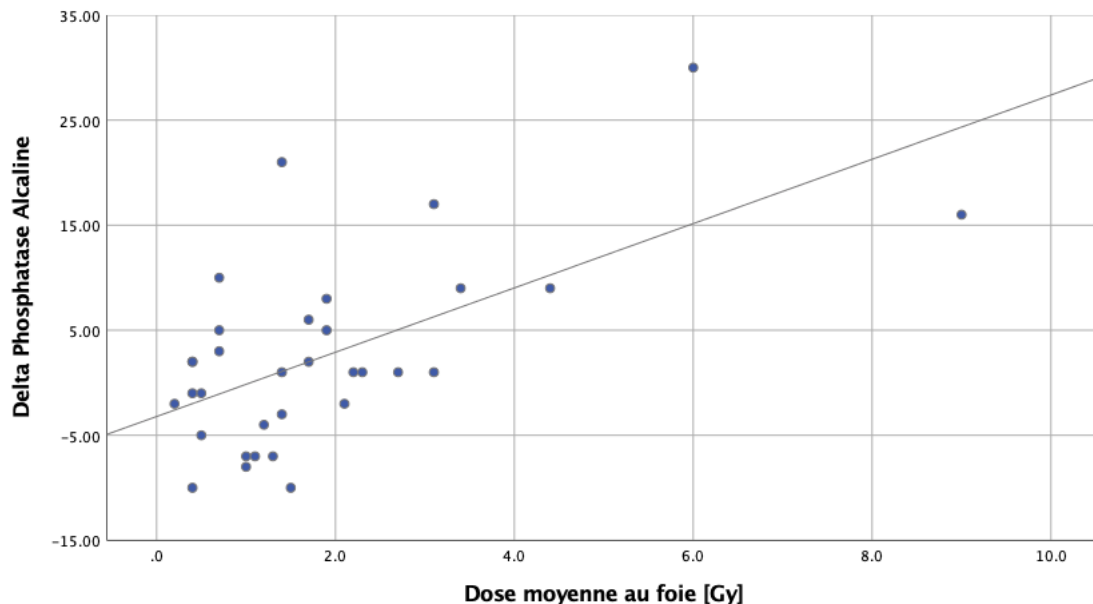
3) *Corrélation entre le delta de l'ALAT (distrib. non normale) et la dose moyenne au foie:*

La diminution du taux de l'ALAT à la 2^{ème} mesure est corrélée de façon quasi-significative à la dose moyenne ($p = 0.050$).



4) *Corrélation entre le delta de la Phosphatase alcaline (distrib. non normale) et la dose moyenne au foie:*

L'augmentation du taux des phosphatases alcalines après irradiation est significativement corrélée à la dose moyenne au foie ($p = 0.006$).



DISCUSSION

De toutes les mesures effectuées, au niveau de la chimie (protéines totales, albumine, bilirubine totale et directe, ASAT, ALAT, LDH, γ -GT et phosphatase alcaline), aucune n'a montré un changement statistiquement significatif.

Pourtant, une partie des paramètres hépatiques ont évolué durant le traitement. Certaines de ces modifications des tests hépatiques ont été corrélées significativement avec le volume hépatique irradié. Nous avons observé une corrélation quasi-significative entre le delta de l'ALAT et la dose moyenne au foie ($p = 0.050$), ainsi qu'une tendance vers la significativité avec le volume de foie irradié (V30-V60). Pour l'ASAT, une tendance vers une corrélation statistiquement significative avec la V60, ainsi qu'avec la dose moyenne au foie ($p = 0.112$) a été observée. Pour la phosphatase alcaline, une corrélation statistiquement significative avec le volume de foie irradié (V5-V30) ainsi qu'avec la dose moyenne au foie ($p = 0.006$) a été observée.

Les enzymes hépatiques les plus communément mesurées sont l'ALAT, l'ASAT, la phosphatase alcaline, la γ -GT ainsi que la LDH. Une variation de ces enzymes peut indiquer une souffrance hépatique. L'ALAT est principalement présente au niveau hépatique, et par

conséquent l'un des marqueurs les plus spécifiques d'une souffrance hépatocellulaire. L'ASAT est quant à elle moins spécifique, puisqu'elle peut également indiquer une souffrance du muscle cardiaque, des muscles squelettiques, des reins et du cerveau. L'ASAT et l'ALAT sont les deux des indicateurs de cytolyse. Durant le traitement, nous avons constaté un delta positif (augmentation) pour l'ASAT, alors que pour l'ALAT le delta était négatif (diminution). Bien que pour certaines patientes on ait observé une diminution de l'ALAT lors de la 2^{ème} mesure, cette dernière n'était pas significative et était surtout due à une valeur extrême chez une patiente.

La phosphatase alcaline peut être en relation avec un problème hépatique tout comme osseux. Du point de vue hépatique, son élévation objective une cholestase qui peut être intra- ou extra-hépatique. La toxicité de l'irradiation hépatique est reconnue depuis longtemps, et surtout étudiée dans le cadre de l'irradiation du foie entier soit pour les carcinome hépatocellulaires (23), soit dans le cadre d'une irradiation corporelle totale. Le foie est un organe avec une tolérance relativement importante, comme démontré par Dawson et al. (27), avec un risque de 5% de RILD syndrome pour une irradiation hépatique totale allant jusqu'à 30 Gy. Aucun patient de notre étude n'a présenté de RILD syndrome, les doses reçues par le foie étant trop faibles.

Le radiation-induced liver disease (RILD), également appelé hépatite radique, est un syndrome caractérisé par le développement d'une ascite anictérique, d'une fatigue, d'une prise de poids ainsi qu'un inconfort au niveau du quadrant abdominal supérieur droit, associé à une hépatomégalie. Sa définition a évolué au cours du temps et varie d'un auteur à l'autre, probablement en raison des mécanismes sous-jacents relativement mal compris. Il existe sous la forme de deux entités, celle dite « classique », et la « non classique ». La première hypothèse était qu'il existait une différence temporelle dans la survenue du RILD, variant entre quelques semaines et plusieurs mois après le début de l'irradiation (23, 24). Dans deux séries de Stanford (28,29), les patients ont développés des signes et symptômes 3 mois après le début de la radiothérapie. Il s'agissait d'une hépatomégalie, une ascite et une jaunisse. Certaines enzymes hépatiques étaient élevées, particulièrement la phosphatase alcaline. Plus récemment, il a été observé que l'une des principales différences entre les deux RILD se situe au niveau enzymatique, avec une élévation des phosphatases alcalines associée au RILD classique, et une élévation des transaminases associée au RILD non classique.

L'anatomie du parenchyme hépatique est faite de subunités fonctionnelles arrangées de manière parallèles. Ceci permet au foie de tolérer des lésions focales. C'est cette organisation qui rend une irradiation partielle du foie possible pour autant que le reste du parenchyme fonctionnel

puisse être épargné. Des dysfonctions préexistantes secondaires à certaines co-morbidités telles que des hépatites infectieuses, une cirrhose, peuvent rendre le patient plus susceptible au RILD. En 1991, Emami et al. (30) ont estimé que le TD 5/5 (time-dose-volume complication factor, probabilité de 5% de complication à 5 ans) pour une irradiation du foie entier se situait à 30 Gy (délivrée par un fractionnement standard soit 2 Gy par jour).

Les deux facteurs principaux qui ont été postulé comme influençant le développement d'un RILD syndrome chez les patients ayant initialement une fonction hépatique normale sont : l'effet de volume et l'utilisation concomitante d'une chimiothérapie. Selon Lawrence et al. (23), la littérature sur la tolérance hépatique à l'irradiation partielle, suggère que l'entier du foie peut tolérer 20 Gy tandis qu'1/3 à 1/2 du foie peut tolérer 40 Gy sans complications significatives. Dans le cadre de l'irradiation hépatique partielle, il semble que le facteur prédictif fondamental d'un RILD soit la fonction de base du foie. Selon Pan et al. (24) les paramètres dosimétriques relevant pour une toxicité hépatique sont la dose moyenne ainsi que le volume recevant 30 Gy ou plus (V30), tout en mentionnant qu'il persiste certaines incertitudes sur les niveaux de dose communément acceptés.

L'estimation de la tolérance à la radiothérapie a évolué au cours des dernières décennies, en raison de l'augmentation des patients traités, et par conséquent des données sur la relation dose-volume. Ainsi, Dawson et al. ont estimé que lorsque le volume hépatique irradié est très petit, soit inférieur à 25%, de très hautes doses de radiothérapie peuvent être utilisées sans risque, pour autant que la fonction hépatique initiale soit bonne (27).

Plus récemment, Li et al. (26) ont analysé l'effet dose-volume sur le foie, afin de proposer des doses limites de référence dans le cadre de la radiothérapie pour les cancers gastriques. Ils mentionnent que le fait d'associer une chimiothérapie à la radiothérapie diminue la tolérance hépatique. Les patients de leur série ont été traités entre 2007 et 2009, les recommandations de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dans ce contexte étaient alors de $V30 < 60\%$, depuis elles ont évolué avec une $V30 < \text{ou} = 33\%$, et une dose moyenne (Dmoy) < 25 Gy (31). Il existe plusieurs model prédictifs de RILD, entre autres ceux de Dawson et al. (32) Et Xu et al. (33), basés le model de probabilité de complication des tissus normaux (NTCP) de Lyman-Kutcher-Burman (34). Dans leur étude, Li et al. avaient pour but de mettre en évidence des facteurs prédictifs de RILD dans le cadre de la RT palliative gastrique. Ils ont observé que la V35 était le facteur le plus prédictif, particulièrement dans l'analyse univariée, alors que la V30 et la V40 étaient également des facteurs significatifs. A l'analyse multivariée, la V35 était l'unique paramètre significatif. Ils ont ensuite analysé la corrélation entre les paramètres de dose-volume et les perturbations sanguines. Ils n'ont pas observé de relation entre l'ASAT, la

bilirubine directe, la bilirubine totale et la dose délivrée, tandis que la V35 et la phosphatase alcaline étaient des facteurs prédictifs de RILD. Ils ont finalement observé que l'ALAT et la phosphatase alcaline sont des paramètres sensibles à une dose de 3.5 Gy si cette dose est délivrée à l'ensemble du foie. Ceci montre que protéger une partie du foie de l'irradiation, permet de diminuer l'incidence des toxicités hépatiques. Dans cette étude, tous les patients ayant développé une dysfonction hépatique durant le traitement ont normalisé leur fonction hépatique après la fin du traitement, confirmant que les contraintes et limitations de doses pratiquées étaient sûres et pouvaient être recommandées.

Au niveau de l'hématologie, une diminution significative des leucocytes ($p = 0.001$) et des thrombocytes ($p < 0.001$) a été observée au cours de traitement, nous n'avons pas montré une corrélation avec la dose moyenne au foie. Nous avons également trouvé une corrélation statistique entre l'asthénie maximale durant le traitement et la baisse du taux des leucocytes ($p = 0.023$). Le lien de causalité, s'il en existe un entre la diminution des leucocytes et l'asthénie, reste peu clair.

Les thrombocytes sont des cellules différenciées, qui sont produites au niveau de la moelle osseuse des os courts et plats, principalement au niveau du sternum, des côtes, des vertèbres et des os iliaques. La thrombopoïèse implique plusieurs étapes, avec au départ des cellules souches pluripotentes, qui se transformeront en mégacaryoblastes, puis en mégacaryocytes, qui finalement libéreront chacun un grand nombre de thrombocytes. Il faut encore noter que la production est initiée par une hormone appelée la thrombopoïétine, le facteur de croissance hématopoïétique le plus important pour la régulation des thrombocytes (35, 36). Cette hormone est produite au niveau hépatique, et également au niveau rénal, son taux sanguin est inversement proportionnel au nombre de thrombocytes circulant dans le sang et au nombre de mégacaryocytes dans la moelle osseuse. Par ailleurs, il a été démontré que les poumons sont également un lieu de production et de destruction des thrombocytes, avec une implication majeure dans les cas de fibrose pulmonaire (37). Avec ces connaissances, deux hypothèses pourraient donc expliquer la diminution des thrombocytes durant la radiothérapie du sein D. La première, par l'irradiation du sternum et des côtes, diminuant l'activité de la thrombopoïèse. La deuxième, l'irradiation hépatique induisant une diminution de la production de thrombopoïétine, et par conséquent une diminution de la production de thrombocytes ou les deux.

Les leucocytes sont des cellules produites dans les organes lymphoïdes primaires (la moelle osseuse pour les lymphocytes B et le thymus pour les lymphocytes T) et secondaires (ganglions lymphatiques, rate, muqueuse digestive et muqueuse respiratoire). Les causes de diminution des leucocytes sont diverses, infections (bactérienne, virale, fongique, parasitaire), iatrogène (chimiothérapie, radiothérapie (38)), systémique. Tout comme pour les thrombocytes, l'irradiation de la moelle osseuse présente au niveau des côtes et du sternum doit probablement être en partie responsable de la diminution des leucocytes. De plus, il a déjà été observé que l'irradiation hépatique puisse être à l'origine d'une diminution des leucocytes ou des thrombocytes, mêmes si l'ensemble des différents mécanismes ne semble pas encore entièrement clair (39).

Finalement, de manière intéressante, les analyses ont montré une corrélation significative entre le volume pulmonaire D et le volume de foie irradié à une certaine dose (V5-V40) d'une part, et d'autre part entre le volume pulmonaire D et la dose moyenne délivrée au foie. Ceci dénote d'une certaine logique, que plus le volume pulmonaire est important moins le foie sera irradié. Cette augmentation du volume pulmonaire peut être constitutionnelle, ou obtenu en effectuant une inspiration forcée, repoussant ainsi le diaphragme en direction caudale, et par conséquent éloignant ainsi le foie du sein droit. Une étude effectuée par Essers et al. (21) avait évalué le bénéfice de réaliser une inspiration profonde bloquée pour les traitements du sein droit. Ils ont ainsi démontré que cette technique permet une réduction de la dose moyenne au poumon, diminuant ainsi le risque de pneumonie radique. Cette étude étant rétrospective (le foie n'avait pas été inclus dans le scanner de simulation) l'impact sur le volume hépatique irradié n'a pu être étudié.

Du point de vue clinique, durant l'ensemble du traitement, nous avons observé des effets secondaires attendus. Suivant un ordre de fréquence décroissant, nous avons observé la radio-épithélite cutanée, l'asthénie, les douleurs locales, les nausées, les vomissements, l'anorexie et les douleurs hépatiques. Les radio-épithélites observées, ont été comparables à celles observées dans l'étude de De Santis et al. (40).

Les toxicités cliniques observées n'ont statistiquement pas pu être corrélées aux modifications des tests hépatiques ou sanguins, hormis l'asthénie qui a montré une corrélation avec la diminution des leucocytes. Ceci est probablement dû, d'une part, à la petite taille de l'échantillon, et d'autre part, aux doses au foie qui finalement se sont avérées être relativement

faibles, chez des patientes n'ayant pas de pathologie hépatique sous-jacente. L'essentiel des publications actuelles sur la radiothérapie hépatique concernent des patients avec une tumeur primaire du foie, ou des métastases hépatiques. Dans le premier cas la fonction hépatique est le plus souvent perturbée en raison de pathologies sous-jacentes (hépatites, cirrhose). Dans un cas comme dans l'autre, les doses au foie sont bien plus importantes que dans le cadre d'un traitement du sein D.

CONCLUSION

Malgré un nombre relativement modeste de cas inclus dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence, durant la radiothérapie des patientes avec un cancer du sein droit, des modifications statistiquement significatives de certains paramètres sanguins (leucocytes et thrombocytes) ou non significatives de certains tests hépatiques (ALAT et phosphatase alcaline). Ces perturbations n'ont pas eu de traduction clinique apparente, mais la présente étude ne peut les exclure. Par ailleurs, et de manière intéressante, on a trouvé une corrélation significative entre le volume pulmonaire droit et les doses délivrées au foie. La technique dite d'inspiration profonde bloquée, utilisée dans le cadre des cancers du sein G pour épargner le cœur, pourra être utilisée lors du traitement des cancers du sein droit afin d'épargner le foie.

RÉFÉRENCES

1. Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration. [Internet]. 2019. Disponible sur: www.nicer.org
2. The NORDCAN project – Cancer statistics for the Nordic countries, NORDCAN : Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden, Faroe Islands and Greenland [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 15 2019;144(8):1941-53.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
5. The Global Cancer Observatory - Globocan 2018 [Internet]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr>
6. Office fédéral de la statistique. Nombre de décès et taux de mortalité selon les principales causes de décès et selon l'âge, femmes - 2016 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante.assetdetail.7008088.html>
7. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer*. 1995;31A(10):1574-9.
8. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41.
9. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Breast-Conserving Therapy With Mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1143-50.
10. Gagliardi G, Bjöhle J, Lax I, Ottolenghi A, Eriksson F, Liedberg A, et al. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(2):373-81.
11. Kahan Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserháti A, Balogh A, et al. The Risk of Early and Late Lung Sequelae After Conformal Radiotherapy in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):673-81.
12. 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(3-4):99-110.

13. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):656-65.
14. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11):987-98.
15. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jagsi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(4):845-53.
16. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet.* 2005;366(9503):2087-106.
17. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-16.
18. Meattini I, Guenzi M, Fozza A, Vidali C, Rovea P, Meacci F, et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer.* 2017;24(1):52-62.
19. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):317-27.
20. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(2):323-9.
21. Essers M, Poortmans PM, Verschueren K, Hol S, Cobben DCP. Should breathing adapted radiotherapy also be applied for right-sided breast irradiation? *Acta Oncol.* 2016;55(4):460-5.
22. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Stomach and Small Bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S101-7.
23. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1237-48.
24. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-Associated Liver Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S94-100.
25. Wang H, Feng M, Jackson A, Ten Haken RK, Lawrence TS, Cao Y. Local and Global Function Model of the Liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(1):181-8.

26. Li G, Wang J, Hu W, Zhang Z. Radiation-Induced Liver Injury in Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) for Postoperative or Locoregional Recurrent Gastric Cancer: Risk Factors and Dose Limitations. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136288.
27. Dawson L, Tenhaken R. Partial Volume Tolerance of the Liver to Radiation. *Semin Radiat Oncol*. 2005;15(4):279-83.
28. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1965;93:200-8.
29. Reed GB Jr, Cox AJ Jr. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol*. 1966;48(4):597-611.
30. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(1):109-22.
31. Gastric cancer. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Internet]. 2.2019 Disponible sur: www.nccn.org
32. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(4):810-21.
33. Xu ZY, Liang SX, Zhu J, Zhu XD, Zhao JD, Lu HJ, et al. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(1):189-95.
34. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl*. 1985;8:S13-19.
35. Kaushansky K. Lineage-Specific Hematopoietic Growth Factors. *N Engl J Med*. 2006;354(19):2034-45.
36. Kuter DJ. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. *Br J Haematol*. 2014;165(2):248-58.
37. Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017;544(7648):105-9.
38. Gale RP, Butturini A, Bortin MM. What does total body irradiation do in bone marrow transplants for leukemia? *Int J Radiat Oncol*. 1991;20(3):631-4.
39. Tefft M, Traggis D, Filler RM. Liver Irradiation in Children: Acute Changes With Transient Leukopenia and Thrombocytopenia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1969;106(4):750-65.
40. De Santis MC, Bonfantini F, Di Salvo F, Dispinzieri M, Mantero E, Soncini F, et al. Factors influencing acute and late toxicity in the era of adjuvant hypofractionated breast radiotherapy. *Breast*. 2016;29:90-5.

TABLES DES ABREVIATIONS

- AES : Advanced Encryption Standard
- ADN : acide désoxyribonucléique
- ALAT : alaline aminotransférase
- ASAT : aspartate aminotransférase
- CCIS : Carcinome Canalaire In Situ
- CER-VD : Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain
- CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
- Dmax: Dose maximale
- Dmoy: Dose moyenne
- DVH: Dose Volume Histogramme
- γ -GT : gamma glutamyltransférase
- Gy: Gray, unité de dose absorbée
- HFR : Hôpital Fribourgeois
- LDH : lactate déshydrogénase
- MCH : Teneur corpusculaire moyenne
- MCHC : Concentration corpusculaire moyenne
- MCV : Volume globulaire moyen
- NCCN : National Comprehensive Cancer Network
- NIST : National Institute of Standard and Technology
- NSA: National Security Agency
- Palc : phosphatase alcaline
- RDW : Indice de distribution des érythrocytes
- RILD : Radiation-Induced Liver Disease

ANNEXES

1) Annexes 1: Extraits de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE),
Version 4.0. Published : May 28, 2009 (v4.03 : June 14, 2010)

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.					
Obstruction gastric	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the contents in the stomach.					
Oral cavity fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the oral cavity and another organ or anatomic site.					
Oral dysesthesia	Mild discomfort; not interfering with oral intake	Moderate pain; interfering with oral intake	Disabling pain; tube feeding or TPN indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a burning or tingling sensation on the lips, tongue or entire mouth.					
Oral hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the mouth.					

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Gastrointestinal disorders
46

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by bleeding from the upper gastrointestinal tract (oral cavity, pharynx, esophagus, and stomach).					
Vomiting	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	>=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth.					
Gastrointestinal disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Gastrointestinal disorders
54

General disorders and administration site conditions					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Edema trunk	Swelling or obscuration of anatomic architecture on close inspection	Readily apparent obscuration of anatomic architecture; obliteration of skin folds; readily apparent deviation from normal anatomic contour; limiting instrumental ADL	Gross deviation from normal anatomic contour; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by swelling due to excessive fluid accumulation in the trunk area.					
Facial pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the face.					
Fatigue	Fatigue relieved by rest	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL	Fatigue not relieved by rest, limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a state of generalized weakness with a pronounced inability to summon sufficient energy to accomplish daily activities.					
Fever	38.0 - 39.0 degrees C (100.4 - 102.2 degrees F)	>39.0 - 40.0 degrees C (102.3 - 104.0 degrees F)	>40.0 degrees C (>104.0 degrees F) for <=24 hrs	>40.0 degrees C (>104.0 degrees F) for >24 hrs	Death
Definition: A disorder characterized by elevation of the body's temperature above the upper limit of normal.					
Flu like symptoms	Mild flu-like symptoms present	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a group of symptoms similar to those observed in patients with the flu. It includes fever, chills, body aches, malaise, loss of appetite and dry cough.					

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : General disorders and administration site conditions
56

Hepatobiliary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by the inability of the liver to metabolize chemicals in the body. Laboratory test results reveal abnormal plasma levels of ammonia, bilirubin, lactic dehydrogenase, and alkaline phosphatase.					
Hepatic hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the liver.					
Hepatic necrosis	-	-	-	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the hepatic parenchyma.					
Hepatic pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the liver region.					
Perforation bile duct	-	-	Radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the wall of the extrahepatic or intrahepatic bile duct.					
Portal hypertension	-	Decreased portal vein flow	Reversal/retrograde portal vein flow; associated with varices and/or ascites	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Hepatobiliary disorders
63

Injury, poisoning and procedural complications					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Bladder anastomotic leak	Asymptomatic diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A finding of leakage of urine due to breakdown of a bladder anastomosis (surgical connection of two separate anatomic structures).					
Bruising	Localized or in a dependent area	Generalized	-	-	-
Definition: A finding of injury of the soft tissues or bone characterized by leakage of blood into surrounding tissues.					
Burn	Minimal symptoms; intervention not indicated	Medical intervention; minimal debridement indicated	Moderate to major debridement or reconstruction indicated	Life-threatening consequences	Death
Definition: A finding of impaired integrity to the anatomic site of an adverse thermal reaction. Burns can be caused by exposure to chemicals, direct heat, electricity, flames and radiation. The extent of damage depends on the length and intensity of exposure and time until provision of treatment.					
Dermatitis radiation	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated	Death
Definition: A finding of cutaneous inflammatory reaction occurring as a result of exposure to biologically effective levels of ionizing radiation.					


CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Injury, poisoning and procedural complications
88

Investigations					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Activated partial thromboplastin time prolonged	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.5 x ULN	>2.5 x ULN; hemorrhage	-	-
Definition: An abnormal laboratory test result in which the partial thromboplastin time is found to be greater than the control value. As a possible indicator of coagulopathy, a prolonged partial thromboplastin time (PTT) may occur in a variety of diseases and disorders, both primary and related to treatment.					
Alanine aminotransferase increased	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of alanine aminotransferase (ALT or SGPT) in the blood specimen.					
Alkaline phosphatase increased	>ULN - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of alkaline phosphatase in a blood specimen.					
Aspartate aminotransferase increased	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of aspartate aminotransferase (AST or SGOT) in a blood specimen.					
Blood antidiuretic hormone abnormal	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Hospitalization indicated	-	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate abnormal levels of antidiuretic hormone in the blood specimen.					
Blood bilirubin increased	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an abnormally high level of bilirubin in the blood. Excess bilirubin is associated with jaundice.					
Blood corticotrophin decreased	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Hospitalization indicated	-	-

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Investigations
107

Metabolism and nutrition disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Acidosis	pH <normal, but ≥ 7.3	-	pH <7.3	Life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by abnormally high acidity (high hydrogen-ion concentration) of the blood and other body tissues.					
Alcohol intolerance	-	Present	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an increase in sensitivity to the adverse effects of alcohol, which can include nasal congestion, skin flushes, heart dysrhythmias, nausea, vomiting, indigestion and headaches.					
Alkalosis	pH >normal, but ≤ 7.5	-	pH >7.5	Life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by abnormally high alkalinity (low hydrogen-ion concentration) of the blood and other body tissues.					
Anorexia	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake altered without significant weight loss or malnutrition; oral nutritional supplements indicated	Associated with significant weight loss or malnutrition (e.g., inadequate oral caloric and/or fluid intake); tube feeding or TPN indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a loss of appetite.					
Dehydration	Increased oral fluids indicated; dry mucous membranes; diminished skin turgor	IV fluids indicated <24 hrs	IV fluids or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by excessive loss of water from the body. It is usually caused by severe diarrhea, vomiting or diaphoresis.					

2) Annexe 2 : Décisions de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD), No de protocole 2016-00256

	COMMISSION CANTONALE D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE SUR L'ÊTRE HUMAIN
	CER-VD Av. de Chailly 23 1012 Lausanne
Prof. Abdelkarim S. Allal Hôpital fribourgeois – Hôpital cantonal Chemin des Pensionnats 2-6 1708 Fribourg	
Lausanne, le 18 avril 2016 Réf. PF/sm/cc	
Décision de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD)	
No de protocole	2016-00256
Titre	Observational study of clinical and biological parameters for patients with right breast cancer.
Investigateur principal	Prof. Abdelkarim S. Allal
Date de soumission	17.02.2016 et 04.04.2016
I. Procédure	
La CER-VD a statué en :	
Procédure ordinaire	<input type="checkbox"/>
Procédure simplifiée	<input checked="" type="checkbox"/> 01.03.2016
Décision présidentielle	<input checked="" type="checkbox"/> 18.04.2016
II. Décision	
La décision concerne:	FR HFR
Secrétariat administratif Tél. +41 21 316 18 30 Secretariat.CER@vd.ch www.cer-vd.ch	
Page 1 sur 3	

P:\CER\PROTOCOLES 2016\Decisions\2016-00256_190418_PS_DEC_A.docx

Autorisation accordée

Signification: L'étude peut commencer selon le plan de recherche accepté. Elle doit être menée dans le cadre des dispositions légales en vigueur.

REMARQUE : La CER-VD regrette que vous n'ayez pas tenu compte de la suggestion de suivre également les patientes avec cancer du sein gauche: cela aurait été un contrôle intéressant, précisément en raison de l'irradiation hépatique très faible!

III. Classification **Projet de recherche au sens de l'ORH:**

recherche sur des personnes	Catégorie	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B
réutilisation du matériel biologique ou des données personnelles liées à la santé			<input checked="" type="checkbox"/>
personnes décédées			<input type="checkbox"/>
embryons et des fœtus			<input type="checkbox"/>
avec rayonnements ionisants			<input type="checkbox"/>

L'étude est une réutilisation à défaut de consentement (Art. 34 LRH, Art. 37-40 ORH)

IV. Justifications de la décision/Remarques

Pas de remarque

V. Taxes et émoluments

Déjà facturé

VI. Voies de recours

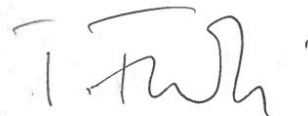
La présente décision peut faire l'objet d'un recours au Tribunal cantonal, Cour de droit administratif et public. L'acte de recours doit être déposé auprès du Tribunal cantonal dans les **30 jours** suivant la communication de la décision attaquée ; il doit être signé et indiquer les conclusions et motifs du recours. La décision attaquée est jointe au recours. Le cas échéant, ce dernier est accompagné de la procuration du mandataire.

VII. Communication au requérant, et en plus à:

Promoteur Swissmedic OFSP
Autres

VIII. Composition de la Commission lors de la prise de décision

Décision Présidentielle: Prof. Patrick Francioli, Président



Prof. Patrick Francioli
Président

La décision de la CER-VD se base sur les documents soumis via le portail électronique. Selon vos indications il s'agit de:

1. Cover Letter

0 Lettre d'accompagnement version 2016.04.04.docx 04/04/2016

2. Synopsis of the study plan

1b Résumé du protocole (synopsis) version 2016.03.18.docx 18/03/2016 2.1

3. Participant information sheet and informed consent (ICF)

3a Déclaration de Consentement version 2016.03.18.docx 18/03/2016 2.1

3a Formulaire d'information version 2016.03.18.doc 18/03/2016 2.1

4. Study plan (protocol), signed and dated

2 Protocole de recherche version 2016.03.18.doc 18/03/2016 2.1

5. CRF (Case Report Form)

11 Journal de suivi 2016.03.18.docx 18/03/2016 2.1

6. Investigator's CV, dated

AA-Pub-Décroiss 03-2016.pdf 24/03/2016

AA-CV 03-2016.pdf 24/03/2016

11. Other documents handed over to study participants

4 Annexe version 2016.03.18.docx 18/03/2016 2.1

La CER-VD s'aligne sur les principes ICH GCP

Obligations du requérant (promoteur ou investigateur):

1. En cas de révision :

- Les documents révisés sont mis à disposition des autorités compétentes pour approbation.
- Les documents révisés doivent être soumis une fois en mode « suivi des modifications » et une fois en mode « modifications acceptées » (« track changes » et « clean »).
- Les informations sur le projet de recherche ainsi que les nouveaux documents sont à soumettre via le compte de soumission électronique du projet de recherche (BASEC). Veuillez vous référer à l'article « How to submit amendments, new documents or update fields of a submission? » disponible dans la page de support dans l'interface de soumission.

2. Les événements indésirables graves, la fin ou l'arrêt prématuré d'un essai clinique et les modifications essentielles sont annoncés via le compte de soumission électronique du projet de recherche selon les dispositions légales en vigueur.

3. Pour les essais cliniques, le rapport final est soumis à la CER-VD via le compte de soumission électronique du projet de recherche dans un délai d'un an au plus tard.

4. Les essais cliniques sont enregistrés dans un registre primaire de l'OMS (puis dans la banque de données complémentaire de la Confédération (Swiss National Clinical Trials Portal [SNCTP])).