

## **Personnalisation de la dose, du volume et du fractionnement de la radiothérapie du sein**

### *Individual modification of the dose, volume and fractionation of breast radiotherapy*

C. Bourcier <sup>a,b,c,d</sup>, C. Lemanski <sup>a,b,c,d</sup>, R. Draghici <sup>a,b,c,d</sup>, F. Castan <sup>e</sup>, P. Fenoglietto <sup>d</sup>, F. Bons <sup>f</sup>, M-P. Farcy-Jacquet <sup>f</sup>, M. Brengues <sup>a,b,c</sup>, S. Gourgou <sup>e</sup>, M. Ozsahin <sup>g</sup>, D. Azria <sup>a,b,c,d\*,f</sup>

<sup>a</sup> Institut de recherche en cancérologie de Montpellier (IRCM), rue Croix-Verte, 34298 Montpellier, cedex 5, France

<sup>b</sup> Inserm U1194, rue Croix-Verte, 34298 Montpellier, cedex 5, France

<sup>c</sup> Université de Montpellier, avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier cedex 05, France

<sup>d</sup> Fédération universitaire d'oncologie radiothérapie, Institut régional du cancer de Montpellier (ICM), rue Croix-Verte, 34298 Montpellier cedex 05, France

<sup>e</sup> Unité de biométrie, Institut régional du cancer Montpellier (ICM), rue Croix-Verte, 34298 Montpellier cedex 05, France

<sup>f</sup> Fédération universitaire d'oncologie radiothérapie, Institut de cancérologie du Gard, CHU de Nîmes, rue Henri-Pujol, 30000 Nîmes, France

<sup>g</sup> Service de radio-oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Suisse

\*Auteur correspondant : David Azria ; téléphone: + 33 4 67 61 31 32 ; fax: + 33 4 67 61 31 35 ; e-mail : david.azria@icm.unicancer.fr (David Azria)

**Titre court :** Radiothérapie personnalisée et cancer du sein

### **Résumé**

La chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie a légitimé le développement de l'association radiochirurgicale conservatrice comme le traitement de référence dans les lésions de

petits volumes mais également dans les atteintes plus importantes grâce à la réduction volumique du traitement systémique néoadjuvant. Cependant, certaine toxicité cardiaque, pulmonaire, mais aussi cutanée a altéré l'image et la qualité de vie à long terme d'un nombre limité de femmes traitées se considérant alors comme « surtraitées » ou traitées de manière inappropriée. Pour les tumeurs à bas risque de récurrence, plusieurs essais ont exploré l'absence de radiothérapie après traitement conservateur. Le taux de récurrence locale était supérieur en cas de chirurgie seule mais sans diminution de la survie globale. Des débats se sont alors multipliés afin de sélectionner le critère de jugement principal le plus pertinent et, à l'exception de rares écoles considérées comme rigoristes, un consensus a été admis sur l'intérêt de diminuer le taux de récurrence locale en s'efforçant de développer des techniques peu invasives et en identifiant les patientes à risque de toxicité individuelle. Ainsi, dans le cas d'un risque carcinologique absolu évalué comme faible, les techniques de radiothérapie se sont développées pour permettre un traitement focal, notamment chez les patientes à haut risque de séquelles, permettant un compromis de réduction du taux de récurrence locale, mais également d'apparition de séquelles ; notamment cutanées. De la même manière, les patientes atteintes de cancer à haut risque de récurrence, les volumes à irradier nécessitent des techniques particulières pour mieux couvrir les cibles, en protégeant les organes critiques environnants, notamment cardiaque et pulmonaire. La modulation d'intensité et le complément d'irradiation de la zone locale peuvent nous permettre de mieux contrôler ces maladies de pronostic plus réservé mais à condition également d'intégrer la dimension biologique de risque de toxicité individuelle. Dans cet article, nous développons cette approche de radiothérapie personnalisée en fonction de l'évaluation du risque de récurrence locale et d'apparition de toxicité radio-induite.

### **Mots clés**

Radiosensibilité ; effets indésirables ; radiothérapie ; sein

### **Abstract**

Randomized trials demonstrated similar overall survival between mastectomy and breast-conservative surgery followed by adjuvant radiation therapy. Breast-conservative surgery, with adjuvant radiation therapy, with or without neoadjuvant systemic therapy has become the standard of care for women with early or locally advanced breast cancer. Nevertheless, certain cardiac, lung or cutaneous toxicities may alter the long-term body image and the quality of life of a limited number of patients who consider having had “overtreatment” or treatment outside the best knowledge of science. In case of low-risk breast cancer, several trials have evaluated the carcinologic outcome in absence of radiation therapy after breast-conservative surgery. Local recurrences increased in case of breast-conservative surgery alone but without impact on overall survival. Multiple debates have emerged in order to select the most appropriate evaluation criteria. Finally, a large consensus has considered that reducing local recurrences is important but with modern technologies and after identifying patients of individual

radiosensitivity. Indeed, in case of a low absolute risk of local recurrence, radiation therapy techniques have been developed to allow a focal treatment especially for patients with high risk of developing late effects. This kind of compromise takes into account the reduction risk of local recurrences but also the probability of developing radiation-induced cutaneous sequelae. In the same way, for patients considered at high risk of recurrence, the huge volumes need specific techniques to better cover the targets while protecting the surrounding critical organs such as heart and lung. Intensity-modulated radiation therapy and the local high boost may help to decrease local recurrences of these more extended and aggressive diseases while considering the individual radiosensitivity that paves the way of long-term sequelae. In this article, we detail a personalized approach of breast radiation therapy considering the absolute risk of local recurrences and the probability of radiation-induced toxicity appearance.

## **Keywords**

Individual radiosensitivity; late effects; radiotherapy; breast

## **1. Introduction**

Le traitement conservateur du cancer du sein s'est généralisé grâce aux progrès continus des traitements locorégionaux. Après chirurgie conservatrice, la radiothérapie adjuvante de la totalité de la glande mammaire (45 à 50 Gy en 5 semaines puis un complément de 10 à 16 Gy dans le lit opératoire chez les patientes jeunes) est devenue un standard thérapeutique et a permis de réduire le taux de récurrence locale de plus des deux tiers [1].

La radiothérapie a connu un essor considérable grâce aux progrès technologiques et informatiques permettant un ciblage plus précis des volumes tumoraux et une épargne des volumes critiques [2]. Ces techniques permettent d'adapter le traitement adjuvant de manière plus personnalisée selon le risque absolu de récurrence et la probabilité de séquelles à long terme et semble un compromis accepté par rapport à l'absence de radiothérapie, qui est un facteur de récurrence locale indiscuté [3].

Cette personnalisation utilise tous les paramètres radiobiologiques cliniques connus notamment le fractionnement (traitement hypofractionné), l'étalement (traitement accéléré), mais aussi le volume (irradiation partielle) et la dose totale. En outre, la délivrance de la dose selon la technique de modulation d'intensité semble également être un atout pour certaines indications [4, 5].

La possibilité d'éviter le risque de récurrences locales en adaptant la technique de radiothérapie permet également de maîtriser la dose aux tissus sains. Ceci est particulièrement pertinent chez les patientes identifiées comme ayant une radiosensibilité individuelle majorée. En pratique, cette notion majeure de la radiobiologie a cependant été marginalisée devant l'absence de test prédictif validé.

Récemment, l'étude multicentrique française a confirmé prospectivement la capacité du test d'apoptose radio-induit lymphocytaire de prédire une toxicité radio-induite, notamment cutanée, après radiothérapie [6]. Avec l'avènement de la médecine personnalisée, un des enjeux actuels de la radiobiologie clinique est donc d'arriver à prédire la radiosensibilité individuelle de chaque patient afin de pouvoir délivrer un traitement ciblé grâce à des protocoles d'irradiation « sur-mesure » qui amélioreraient ainsi l'efficacité de la radiothérapie et les chances de guérison [7].

Dans cet article, nous ne détaillons que dans deux situations cliniques extrêmes (à bas risque et à haut risque de récurrence), les techniques de radiothérapie peuvent être adaptées afin de contrôler le risque de récurrence locorégionales tout en considérant la probabilité biologique individuelle de toxicité radio-induite.

## **2. Situations cliniques pour un traitement personnalisé : évaluation du risque tumoral**

Les deux grandes situations cliniques qui sont actuellement étudiées pour une modification des paramètres radiobiologiques sont les tumeurs à risque faible ou élevé de récurrence locorégionale.

Avant de développer les outils disponibles, il est particulièrement nécessaire de bien définir ces situations.

### **2.1. Tumeurs à faible risque de récurrence**

Les tumeurs à faible risque de récurrence sont définies depuis les recommandations de Saint-Gallen comme des tumeurs de petite taille (moins de 2 cm) sans atteinte des ganglions axillaires, exprimant fortement les récepteurs hormonaux mais sans surexpression du *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) et avec un indice de prolifération faible [8]. Récemment, l'indice de prolifération génomique a été intégré afin d'éliminer certaines tumeurs faussement rassurantes [9]. En effet, 1778 tumeurs issues de sept essais randomisés (9377 patientes) ont été analysées selon le score Oncotype. La sélection a été rigoureusement effectuée selon plusieurs étapes successives :

- récepteurs hormonaux exprimés et HER non surexprimé (n=8816) ;
- taille tumorale inférieure ou égale à 2 cm et ganglions axillaires sains (n=6325) ;
- traitement conservateur du sein (n=4249) ;
- absence de chimiothérapie (n=3347) ;
- hormonothérapie (n=2974) ;
- âge entre 40 et 74 ans (n=2390)
- disponibilité des pièces anatomopathologiques pour l'évaluation du score Oncotype (n=1778).

L'ensemble de ces étapes permet de confirmer que même dans une population parfaitement sélectionnée à très faible risque de récurrence, l'omission de la radiothérapie (373 cas sur 1778) était associée à une augmentation du risque de récurrence locorégionale d'un facteur 4, surtout lorsque le

score Oncotype était supérieur à 11 et que les patientes étaient plus jeunes (moins de 60 ans contre au-delà).

À part le score plus récent d'Oncotype, les critères de sélection des patientes atteints de cancer à faible risque de récurrence locorégionale sont donc généralement acceptés dans les essais de désescalade thérapeutique, avec quelques variantes notamment sur l'âge. Quoi qu'il en soit, il semble raisonnable d'autoriser une personnalisation de la dose, du fractionnement et du volume lorsque la patiente est âgée de plus de 60 ans, opérée de manière conservatrice pour une tumeur de moins de 2 cm, sans atteinte ganglionnaire, de faible indice pathologique de prolifération (si possible associé un score génomique faible), avec une forte expression des récepteurs hormonaux sans surexpression de HER2.

## ***2.2. Tumeurs à haut risque de récurrence***

Les tumeurs à haut risque de récurrence posent beaucoup de problèmes de définitions car le risque intrinsèque est bien connu à long terme depuis l'actualisation de la méta-analyse d'Oxford [1].

La population atteinte de tumeur localement évoluées colonisant les ganglions et traitées par irradiation après chirurgie conservatrice ont un gain de 21% à 10 ans de probabilité de récurrence locale et de 8,5% à 15 ans de probabilité de survie spécifique par rapport aux patientes opérées sans irradiation adjuvante.

La population de patientes traitées par mastectomie bénéficie également de la radiothérapie en cas d'atteinte axillaire (un à trois ou plus de quatre ganglions atteints) avec un gain d'environ 10% en termes de probabilité de récurrence et de 8,5% de probabilité de survie spécifique [10]. Les volumes d'irradiation en dehors de maladies associées multiples importantes, notamment cardiaques [11], incluent généralement le volume mammaire restant ou la paroi après mastectomie, les aires sous- et sus-claviculaires, avec un prolongement axillaire pour une couverture optimale de l'étage supérieur de Berg et également la chaîne mammaire interne depuis les résultats positifs de l'étude de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [12]. La question posée n'est plus d'indiquer ou pas la radiothérapie adjuvante mais d'améliorer sa délivrance avec une technique optimisée permettant de couvrir un volume cible important en protégeant au mieux les tissus normaux environnants.

La deuxième question est de savoir si une dose totale augmentée localement et dans un volume réduit (*boost*) peut être utile en termes de réduction du risque de récurrence locale. Une première réponse avait été donnée avec les résultats de l'essai EORTC 22881-10882 montrant un risque réduit de 41% à 10 ans avec un *boost* de 16 Gy après traitement conservateur, mais sans allongement de la survie globale [13]. L'analyse récente montre que la sous-population jeune (moins de 50 ans) atteints d'une tumeur invasive mais avec une composante intracanalairre bénéficie du *boost* de manière incontestable

et à long terme. Le grade élevé n'étant un facteur de récurrence locale que dans les premières années [14]. Ainsi, cette sous-population de femmes jeunes traitées pour une tumeur infiltrante avec composante intra-canalairienne pourrait bénéficier d'un *boost* intensifié. C'était l'objectif de l'essai « M03RBC-young boost » qui a comparé deux types de *boost*, de 26 Gy et de 16 Gy, chez les patientes jeunes (moins de 50 ans) prises en charge par une association radiochirurgicale conservatrice. Seuls les résultats cosmétiques à 4 ans sont disponibles, montrant un effet délétère du *boost* intensifié [15].

### **3. Tests de radiosensibilité individuelle pour un traitement personnalisé : évaluation du risque de toxicité**

Afin de pallier les problèmes que posent les tests réalisés sur des fibroblastes, un grand nombre d'études se sont intéressées au tissu sanguin. En effet, le sang est un matériel biologique facilement accessible, disponible en grande quantité, et qui demande généralement une manutention moins importante que d'autres fluides biologiques ou prélèvements tissulaires. Les premiers travaux se sont principalement basés sur l'étude du lymphocyte, cellule sanguine connue pour son importante radiosensibilité. Si certains tests lymphocytaires se basent toujours sur les tests de clonogénicité [16], d'autres techniques ont été développées. A la fin des années 1990, Ozsahin *et al.* ont proposé pour la première fois un nouveau test basé cette fois sur l'apoptose lymphocytaire [17]. L'apoptose est une forme de mort cellulaire radio-induite dont l'importance dépend plus du type cellulaire que de la dose délivrée. Elle est, par exemple, particulièrement importante dans les tissus lymphoïdes et représente la principale forme de cytotoxicité des lymphocytes. Cette réponse est rapide (6 à 72h après l'irradiation) et peut facilement être mesurée par une diminution de fluorescence de l'ADN nucléaire, détectable en cytométrie en flux [18]. Le principe de ce test est simple : deux tubes de sang sont prélevés avant le traitement et un d'entre eux est irradié *ex-vivo* à 8 Gy pendant que l'autre sert de contrôle (0 Gy); 48h plus tard, le taux d'apoptose radio-induite des lymphocytes CD8, plus spécifique que celui des CD4, est calculé par rapport à leur taux d'apoptose basal (contrôle). Deux études prospectives, respectivement chez 399 patients et 150 patients ont ainsi montré qu'un taux d'apoptose radio-induit lymphocytaire bas (inférieur à 16 %) était significativement corrélé avec le pourcentage de toxicité tardive de grade supérieur à 2 et qu'un taux d'apoptose radio-induit lymphocytaire élevé (supérieur à 24 %) permettait de prédire avec 99% d'exactitude l'absence de risque majoré de séquelles après radiothérapie à visée curative (excellente sensibilité) [19-21]. Dernièrement, ces résultats ont pu être confirmés de manière indépendante par l'étude prospective multicentrique française [6]. Ainsi, 502 patientes ont été traitées par association radiochirurgicale conservatrice dans dix centres français. Le test d'apoptose radio-induit lymphocytaire a été réalisé par cytométrie de flux avant le traitement. L'objectif principal était l'impact du taux d'apoptose radio-induit lymphocytaire sur le risque de toxicité cutanée radio-induite (fibrose et téléangiectasie). Dans l'analyse définitive, 456 patientes ont été analysées (90,8%) dont 108 (23,7%) ont reçu une irradiation de l'ensemble du sein et des aires

ganglionnaires. Un *boost* de 10 à 16 Gy a été délivré à 449 patientes (98,5%) et une hormonothérapie adjuvante a été administrée à 349 patientes (76,5%). Avec un suivi médian de 38.6 mois, le taux de fibrose de grade 2 ou plus était de 14% (n=64). Une diminution significative de l'incidence de la fibrose de grade 2 ou plus était observée pour des taux élevés d'apoptose radio-induit lymphocytaire ( $p=0,012$ ). Aucune fibrose de grade 3 ou plus n'a été observée lorsque le taux d'apoptose radio-induit lymphocytaire était supérieur ou égal à 12%. Une réduction significative de la toxicité a été observée en l'absence d'hormonothérapie (*subdistribution hazard ratio* [sHR]=0,31,  $p=0,007$ ) et lorsque le test d'apoptose radio-induit lymphocytaire était supérieur ou égal à 12% (sHR=0,45,  $p=0,002$ ).

Au dernier congrès de l' European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (avril 2019), ces résultats ont été confirmés par les données de l'étude européenne Requite montrant un risque significativement de fibrose lorsque le taux d'apoptose radio-induit lymphocytaire est bas [22]. A long terme, cet impact a également été confirmé par l'étude allemande avec plus de 10 ans de suivi [23].

Grâce à sa validation internationale récente par des équipes indépendantes et à sa rapidité et sa simplicité, un tel examen (en combinaison avec d'autres facteurs cliniques, notamment l'âge, la prise d'hormonothérapie ou de chimiothérapie et l'intoxication tabagique) peut d'ores et déjà aider au choix décisionnel thérapeutique pour les patients.

#### **4. Méthodes de personnalisation des paramètres radiobiologiques en fonction du risque de récurrence et de toxicité**

Les deux paragraphes précédents ont permis de détailler les outils utilisés afin d'identifier les populations qui seront les plus à même de bénéficier d'une personnalisation. Cette approche a été développée de manière matricielle et a été récemment présentée par notre groupe européen Requite [24]. La méthodologie utilisée a identifié les essais de phase 3 disponibles dans une question posée et de l'appliquer ainsi à notre problématique [25].

##### **4.1. Patients atteints de tumeurs à faible risque de récurrence**

Les tumeurs à faible risque de récurrence définies dans le premier paragraphe nous ont fait développer deux approches : doit-on éviter la radiothérapie ? Si non, existe-il des essais randomisés qui nous permettent d'adapter le traitement selon le risque de toxicité ?

À la première question, il est évident que le taux multiplié par cinq des récurrences locales mais sans impact sur la survie globale dans les trois essais randomisés comparant une radiothérapie de l'ensemble du sein à une surveillance postopératoire (associée à une hormonothérapie adjuvante) nous incitent à proposer une radiothérapie la moins morbide possible, surtout en l'absence de maladies

multiples associées et donc d'une espérance de vie longue [26-29]. Cette notion est primordiale dans le choix de réaliser cette radiothérapie étant donné le risque accru (risque relatif, RR) de toxicité cutanée [30], mais aussi le risque (faible mais réel) de cancer radio-induit (poumon : RR=1,61 ; œsophage : RR=2,06 ; leucémie : RR=1,71 ; sarcome : RR=2,34), de cancer du sein controlatéral (RR=1,18) et de décès d'origine cardiovasculaire (RR=1,25) [31]. Comme présenté dans le paragraphe précédent, le test d'apoptose radio-induit lymphocytaire à notre disposition a été validé dans la prédiction des fibroses et des télangiectasies à long terme [6, 22, 23], mais également des sarcomes radio-induits [32]. Ainsi, les modifications thérapeutiques pourront être proposées en prenant en compte l'ensemble de ces paramètres selon les différents groupes à risque de récurrence et de séquelles.

#### 4.1.1. Patientes à faible risque de récurrence et à faible risque de toxicité

Pour les patientes à faible risque de récurrence et à faible risque de toxicité, une radiothérapie hypofractionnée selon le schéma canadien ou anglais (START [Standardisation of breast cancer radiotherapy] B) semble tout à fait acceptable, mais sans *boost* [33,34]. Cela permet de traiter l'ensemble du sein sans risque de majoration de la toxicité avec un étalement raccourci (15 jours) et une dose par fraction autour de 2,6 Gy.

#### 4.1.2. Patients à faible risque de récurrence et à haut risque de toxicité

Pour les patientes à faible risque de récurrence et à haut risque de toxicité, la radiothérapie doit être modifiée en réduisant le volume irradié afin de ne pas compromettre le bénéfice clinique. Le schéma disponible et publié en phase 3 correspond à celui de l'étude anglaise Import Low avec un suivi médian de 6 ans [35]. L'hypofractionnement de l'ensemble du sein (40 Gy en 15 fractions) a été comparé à deux autres modalités : soit une irradiation de l'ensemble du sein de dose totale réduite (36 Gy) mais avec un *boost* de 4 Gy dans la zone chirurgicale, soit d'emblée une irradiation de 40 Gy sur un volume réduit autour de la zone chirurgicale. Les résultats en termes de contrôle local sont rassurants et même en faveur de l'irradiation partielle du sein (0,5% : intervalle de confiance à 95 % [IC95%] : 0,2-1,4) ou du schéma à dose réduite (0,2% : IC95% : 0,02-1,2) par comparaison au bras hypofractionné de 40 Gy dans l'ensemble du sein (1,1% : 95% CI 0,5-2,3). La réduction des effets indésirables notamment de l'apparence du sein mais également de la fibrose est significativement en faveur de l'irradiation partielle du sein. Cette technique d'irradiation partielle du sein est nettement mieux tolérée que celle proposée dans les programmes hypofractionnés accélérés à deux séances par jour [36].

Deux techniques d'irradiation partielle du sein très particulières sont également disponibles: la curiethérapie et la radiothérapie peropératoire qui dans des cas très sélectionnés permettent à des équipes entraînées de réaliser une irradiation très localisée de la zone opératoire sans sur-risque de récurrences locales [37, 38].

#### ***4.2. Patientes atteintes de cancer à haut risque de récurrence***

Pour les patientes atteintes de cancer à haut risque de récurrence, la discussion se fait essentiellement sur la bonne couverture du volume cible prévisionnel. Ainsi, la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) peut être une bonne indication lorsque ces volumes ne sont pas bien couverts en technique tridimensionnelle [4]. Les résultats de la principale étude de phase 3 montrent une réduction de la toxicité, notamment aiguë, grâce à la RCMI, sachant que la toxicité aiguë a été corrélée avec la fibrose sous-cutanée et les téléangiectasies [39]. Les auteurs mentionnent que toutes les patientes ne bénéficient pas de cette technique mais dans notre démarche, un haut risque de toxicité identifiées par le test d'apoptose radio-induit lymphocytaire nous semble une indication pertinente, surtout si le volume d'irradiation nécessite une couverture importante. Comme discuté précédemment, les patientes jeunes atteintes d'un cancer avec une composante intracanalair associée à la tumeur infiltrante, pourraient bénéficier de cette technique pour recevoir un *boost* intensifié si l'étude Young boost montre un avantage et à condition d'être identifiée comme à bas risque de toxicité.

### **5. Conclusion**

Les paramètres définissant une tumeur à bas risque sont communément reconnus comme étant un âge de plus de 60 ans, une tumeur de moins de 2 cm, sans atteinte ganglionnaire, de faible indice pathologique de prolifération (si possible associé un score génomique faible), avec une forte expression des récepteurs hormonaux sans surexpression de HER2. Ces paramètres, associés au résultats du test d'apoptose radio-induit lymphocytaire afin de caractériser le risque de toxicité, permettent de proposer une modification thérapeutique en selon les modalités des essais de phase 3 publiés. Au couple « risques faibles de récurrence et de toxicité » est associé un traitement hypofractionnement modéré de l'ensemble du sein selon les schémas canadiens ou anglais. Au couple « risque faible de récurrence et élevé de toxicité » est associé une réduction du volume d'irradiation en hypofractionnement modéré selon le protocole anglais Import Low. Enfin, au couple « risques élevés de récurrence et de toxicité », est associé une technique d'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité, en protraction, sans accélération, avec une couverture optimale des volumes cibles (du sein ou de la paroi et des aires ganglionnaires).

La radiothérapie mammaire adjuvante connaît un vrai changement de paradigme avec une personnalisation associant la technologie et la biologie.

### **Remerciements**

Les auteurs remercient le Siric Montpellier Cancer pour leur soutien financier et logistique du programme « radiobiologie ».

## **Financement**

Ce travail a reçu le soutien financier du Siric Montpellier Cancer Grant INCa\_Inserm\_DGOS\_12553.

## **Liens d'intérêts**

D. Azria est cofondateur de la société Novagray. Les autres auteurs déclarent l'absence de conflit d'intérêts.

## **Rôle des auteurs**

Conception de l'étude ou du projet : DA, MO ; collecte des données : FC, SG, FB, MPFJ ; analyse : FC, SG ; obtention des financements : DA, MB ; réalisation des expériences : DA, MB, MPFJ, FB, CB, CL ; élaboration de la méthodologie : FC, SG ; suivi du projet : DA, CB, CL, RD ; ressources (matériels, réactifs) : MB ; logiciel : PF ; supervision : DA ; validation : DA, SG ; représentation des travaux : FC, SG ; rédaction du manuscrit initial : DA ; relecture/révisions du manuscrit : DA, CB, CL, RD, FB, MPFJ, MO, PF.

## **Références**

- [1] 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 :1707-16.
- [2] Belkacémi Y, Azria D. Innovations en radiothérapie adjuvante du cancer du sein. *Bull Cancer* 2007 ;94 :389-97.
- [3] Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer Radiother* 2016 ;20 :s139-46.
- [4] Bourgier C, Fenoglietto P, Lemanski C, Ducteil A, Charissoux M, Draghici R, et al. Techniques d'irradiation du cancer du sein en 2016 : intérêt et indications de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer Radiother* 2016 ;20 :572-5.
- [5] Lauche O, Kirova YM, Fenoglietto P, Costa E, Lemanski C, Bourgier C, et al. Helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy: New therapeutic arms in the breast cancer radiotherapy. *World J Radiol* 2016 ;8 :735-42.
- [6] Azria D, Riou O, Castan F, Nguyen TD, Peignaux K, Lemanski C, et al. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte apoptosis as a predictor of breast fibrosis after radiotherapy: results of the prospective multicenter french trial. *EBioMedicine* 2015 ;2 :1965-73.

- [7] Azria D, Brengues M, Gourgou S, Bourcier C. Personalizing breast cancer irradiation using biology: from bench to the accelerator. *Front Oncol* 2018 ;8 :83.
- [8] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013 ;24 :2206-23.
- [9] Jayasekera J, Schechter CB, Sparano JA, Jagsi R, White J, Chapman JW, et al. Effects of radiotherapy in early-stage, low-recurrence risk, hormone-sensitive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2018 ;110 :1370-1379.
- [10] McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014 ;383 :2127-35.
- [11] Darby SC, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Eng J Med* 2013 ;368 :987-98.
- [12] 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 :317-27.
- [13] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007 ;25 :3259-65.
- [14] Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, et al. Prognostic factors for local control in breast cancer after long-term follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017 ;3 :42-48.
- [15] Brouwers P, van Werkhoven E, Bartelink H, Fourquet A, Lemanski C, van Loon J, et al. Predictors for poor cosmetic outcome in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy: Results of the Young boost trial. *Radiother Oncol* 2018 ;128 :434-441.
- [16] West CM, Elyan SA, Berry P, Cowan R, Scott D. A comparison of the radiosensitivity of lymphocytes from normal donors, cancer patients, individuals with ataxia-telangiectasia (A-T) and A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 1995 ;68 :197-203.

- [17] Ozsahin M, Ozsahin H, Shi Y, Larsson B, Wurgler FE, Crompton NE. Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ;38 :429-40.
- [18] Zamai L, Falcieri E, Zauli G, Cataldi A, Vitale M. Optimal detection of apoptosis by flow cytometry depends on cell morphology. *Cytometry* 1993 ;14 :891-7.
- [19] Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S, Kramar A, Li L, Shi Y, et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res* 2005 ;11 :7426-33.
- [20] Azria D, Belkacémi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010 ;11 :258-65.
- [21] Bourcier C, Kerns S, Gourgou S, Lemanski C, Gutowski M, Fenoglio P, et al. Concurrent or sequential letrozole with adjuvant breast radiotherapy: final results of the CO-HO-RT phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2016 ;27 :474-80.
- [22] Talbot C, Azria D, Burr T, Chang-Claude J, Dunning A, Farcy Jacquet MP, et al. Analysis of biomarkers for late radiotherapy toxicity in the REQUITE project. *Proc ESTRO (Milan). Radiother Oncol* 2019;133(suppl 1):s343.
- [23] Herskind C, Seibold P, Helmbold I, Sperk E, Giordano FA, Behrens S, et al. Predictive modelling of risk of breast fibrosis at 10 years after radiotherapy using the RILA assay. *Proc ESTRO (Milan). Radiother Oncol* 2019 ;133(suppl 1):s255.
- [24] Azria D, Lapiere A, Gourgou S, De Ruyscher D, Colinge J, Lambin P, et al. Data-based radiation oncology: design of clinical trials in the toxicity biomarkers era. *Front Oncol* 2017 ;7 :83.
- [25] De Ruyscher D, Defraene G, Ramaekers BLT, Lambin P, Briers E, Stobart H, et al. Optimal design and patient selection for interventional trials using radiogenomic biomarkers: A REQUITE and Radiogenomics consortium statement. *Radiother Oncol* 2016 ;121 :440-446.
- [26] Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015 ;16 :266-73.
- [27] Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004 ;351 :963-70.

- [28] Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013 ;31 :2382-7.
- [29] Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004 ;351: 971-7.
- [30] Azria D, Pointreau Y, Toledano A, Ozsahin M. Facteurs de radiosensibilité tardive des tissus sains. *Cancer Radiother* 2010 ;14 :250-4.
- [31] Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, 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.
- [32] Mirjolet C, Merlin JL, Truc G, Noël G, Thariat J, Domont J, et al. RILA blood biomarker as a predictor of radiation-induced sarcoma in a matched cohort study. *EBioMedicine* 2019 ;41 :420-426.
- [33] Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010 ;362 :513-20.
- [34] Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013 ;14 :1086-94.
- [35] Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017 ;390 :1048-1060.
- [36] Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013 ;31 :4038-45.
- [37] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016 ;387 :229-38.

[38] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014 ;383 :603-13.

[39] Pignol JP, Truong P, Rakovitch E, Sattler MG, Whelan TJ, Olivetto IA. Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy (IMRT) randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2016 ;121 :414-419.