



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Mise au point

# Techniques d'irradiation du cancer du sein en 2016 : intérêt et indications de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité



## Modalities of breast cancer irradiation in 2016: Aims and indications of intensity modulated radiation therapy

C. Bourgier<sup>a,\*,b,c</sup>, P. Fenoglietto<sup>a,b</sup>, C. Lemanski<sup>a,b</sup>, A. Ducteil<sup>a,b</sup>, M. Charissoux<sup>a,b</sup>,  
R. Draghici<sup>a,b</sup>, D. Azria<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Département de radiothérapie oncologique, institut du cancer de Montpellier (ICM-Val-d'Aurelle), institut de recherche en cancérologie de Montpellier (IRCM), 208, rue des Apothicaires, parc Euromédecine, 34298 Montpellier cedex 05, France

<sup>b</sup> Inserm U1194, 208, rue des Apothicaires, parc Euromédecine, 34298 Montpellier cedex 05, France

<sup>c</sup> Faculté de médecine, université de Montpellier, 2, rue École-de-Médecine, CS 59001, 34060 Montpellier cedex 2, France

### INFO ARTICLE

#### Mots clés :

Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité  
Cancer du sein

#### Keywords:

IMRT  
Breast cancer

### RÉSUMÉ

Les techniques de radiothérapie des cancers du sein évoluant (tomothérapie, arcthérapie volumétrique modulée), la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est de plus en plus discutée dans cette prise en charge. Nous proposons de détailler dans cette revue l'intérêt dosimétrique et clinique de la RCMI, ainsi que les indications actuellement retenues.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

Irradiation techniques for breast cancer (arctherapy, tomotherapy) are evolving and intensity-modulated radiation therapy is being increasingly considered for the management of these tumours. Here, we propose a review of intensity-modulated radiation therapy planning issues, clinical toxicities and indications for breast cancer.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Le rôle de la radiothérapie adjuvante dans le traitement loco-régional des cancers du sein n'est plus à démontrer [1,2]. Or, la couverture des volumes cibles représente un défi dosimétrique en raison de la complexité anatomique de la partie supérieure du thorax (forme du volume, concavité du thorax), et des organes à risque adjacents (cœur, poumons). Avec la technique d'irradiation conformationnelle tridimensionnelle, il est commun de constater

des zones de surdosage à la jonction des faisceaux tangentiels et de ceux de chaîne mammaire interne ou des zones de « sous-dosage » à la jonction des faisceaux tangentiels et sus-claviculaire. Cette hétérogénéité de dépôt de dose peut conduire soit à un sur-risque de récurrence locale en cas de « sous-dosage », soit à un sur-risque d'effet secondaire à long terme en cas de surdosage. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une modalité d'irradiation qui permet d'améliorer la couverture des volumes cibles, tout en diminuant l'exposition des organes à risque aux doses élevées d'irradiation, et permet un dépôt de dose plus homogène. Cette revue a pour objectif de revoir l'apport dosimétrique de la RCMI dans la prise en charge des cancers du sein et d'en discuter l'impact clinique.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [celine.bourgier@icm.unicancer.fr](mailto:celine.bourgier@icm.unicancer.fr) (C. Bourgier).

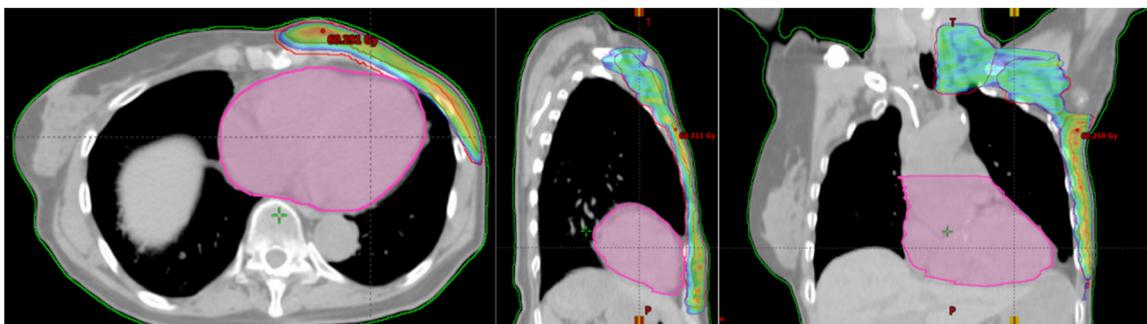


Fig. 1. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers du sein : exemple de couverture dosimétrique (isodose 95 %) chez une patiente ayant eu une mastectomie.

## 2. Intérêt dosimétrique de la RCMI mammaire

### 2.1. Après mastectomie

En cas d'irradiation de la paroi thoracique exclusive, la comparaison de la planification dosimétrique d'une irradiation conformationnelle tridimensionnelle et d'une RCMI montre un net avantage en faveur de la RCMI [3]. En effet, la RCMI permet une meilleure couverture du volume cible (ici, le volume cible prévisionnel de la paroi thoracique), avec un indice de conformité supérieur à celui obtenu après dosimétrie d'une irradiation conformationnelle tridimensionnelle (Fig. 1). En outre, la RCMI réduit significativement l'exposition pulmonaire homolatérale (dose moyenne et D30 %, soit la dose comprenant 30 % du volume pulmonaire), ainsi que l'exposition cardiaque (dose maximale, dose moyenne et V70 %, soit le pourcentage de volume comprenant l'isodose 70 %).

### 2.2. Après traitement conservateur

Les premières études dosimétriques publiées dans les années 2000, comparant l'irradiation conformationnelle tridimensionnelle et la RCMI, ont mis en évidence une nette réduction de l'exposition de l'artère coronarienne aux rayonnements ionisants ainsi qu'une réduction du volume pulmonaire recevant des doses élevées (plus de 46 Gy) [4]. Dans des situations anatomiques plus complexes, telles que les patientes dont le thorax est en entonnoir, « pectus excavatum », et ayant été traitées conservativement, la RCMI apporte un gain très net en termes de distribution de dose dans les volumes cibles et d'exposition des tissus sains aux rayonnements ionisants [5]. Hormis les situations anatomiques complexes, l'irradiation du lit de tumorectomie (*boost*) peut être réalisée par RCMI et avec un « *boost* intégré ». Cette technique permet de délivrer le *boost* et l'irradiation de la totalité du sein dans le même temps. Ainsi, l'équipe de Singla a mis en évidence que la RCMI permettait de réduire l'exposition pulmonaire (dose moyenne pulmonaire, dose maximale, V20 Gy [volume recevant 20 Gy]), ainsi que la dose maximale cardiaque, tout en augmentant l'indice de conformité (IC = 67 %) [6] (Fig. 2). Les études cliniques ultérieures ont montré une tolérance satisfaisante du *boost* intégré par RCMI [7,8]. Fiorentino et al. ont récemment rapporté une très bonne tolérance aiguë (toxicité cutanée de grade 0 : 7 %, de grade 1 : 72 % et de grade 2 : 21 %) et tardive (absence de toxicité de grade 2 ou plus à 12 et 24 mois) [7].

### 2.3. Dans la prise en charge des cancers du sein bilatéraux

Une étude menée chez 20 patientes prises en charge pour un cancer du sein bilatéral a montré que l'arcthérapie volumétrique modulée permettait une excellente couverture des volumes cibles

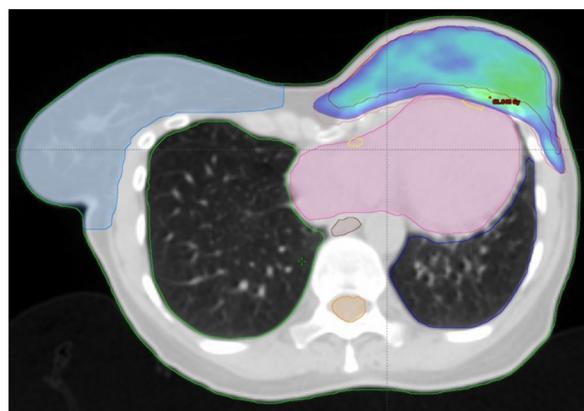


Fig. 2. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers du sein : exemple de couverture dosimétrique (isodose 95 %) après traitement conservateur chez une patiente avec une anatomie cardiaque défavorable.

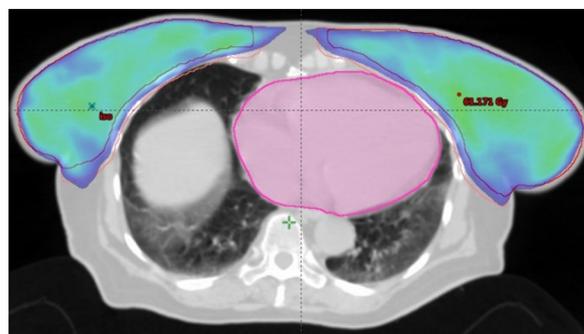


Fig. 3. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers du sein : exemple de couverture dosimétrique (isodose 95 %) après un double traitement conservateur chez une patiente atteinte d'un cancer du sein bilatéral.

avec une exposition des organes à risque acceptable [9] (Fig. 3). La tolérance de la RCMI bilatérale était satisfaisante, avec chez la moitié des patientes une toxicité cutanée aiguë de grade 1 et l'autre moitié de grade 2. Aucune patiente n'a souffert de réaction aiguë de grade 3 ou plus. Une seule patiente a souffert d'une œsophagite de grade 2 [10].

## 3. Intérêt dosimétrique de la RCMI ganglionnaire sus-claviculaire et de la chaîne mammaire interne

Outre une meilleure couverture des volumes cibles mammaires (sein en totalité ou paroi thoracique) par RCMI, Krueger et al. ont démontré que l'irradiation des volumes cibles est plus homogène, notamment avec une dose minimale plus élevée lors d'une

planification dosimétrique par RCMI (dose minimale dans paroi thoracique de 43,7 Gy après RCMI contre 31,2 Gy après radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, dans la chaîne mammaire interne de 42,8 Gy contre 21,8 Gy) [11]. Une étude plus récente sur un plus grand nombre de patientes et utilisant des techniques d'irradiation plus innovantes a conclu à des résultats similaires [12].

Parmi les nouvelles techniques d'irradiation utilisées dans le traitement des cancers du sein (tomothérapie, arcthérapie volumétrique modulée), les études dosimétriques font état d'une meilleure couverture du volume cible ganglionnaire et d'une protection des organes à risque optimisée [13–16].

#### 4. Intérêt clinique de la RCMI des cancers du sein : réduction des effets secondaires radio-induits

Trois études prospectives et randomisées (deux selon un schéma normofractionné et une selon un schéma hypofractionné) ont été conduites pour évaluer l'intérêt de la RCMI comparativement à la radiothérapie « classique » chez les patientes ayant été opérée conservativement. L'objectif principal de ces essais cliniques était l'impact de la RCMI sur les résultats esthétiques mammaires et/ou les effets secondaires radio-induits aigus. Toutes les études ont retrouvé une différence de toxicité en faveur de la RCMI [17]. Aucune étude n'était conçue pour détecter une supériorité en termes de contrôle tumoral ou de survie.

L'essai anglais du Royal Marsden a comparé une RCMI mammaire (en mode « *step-and-shoot* ») et une radiothérapie bidimensionnelle (entre 1997 et 2000). Le fractionnement était classique : 50 Gy en 25 fractions dans l'ensemble du sein (par photons de 6 ou 10 MV) puis complément d'irradiation par électrons de 11,1 Gy en cinq fractions dans le lit de tumorectomie [18]. L'objectif principal de cet essai était l'aspect esthétique après radiothérapie bidimensionnelle ou RCMI. Celui-ci a été évalué par photographie à 1, 2 et 5 ans. Une modification de l'apparence du sein a été significativement constatée chez 40 % des patientes après RCMI contre 58 % après radiothérapie bidimensionnelle. Par ailleurs, le taux de fibrose était plus faible après RCMI.

L'essai randomisé de phase III canadien a étudié la faisabilité de la RCMI dans les cancers du sein [19]. L'objectif principal était la réduction du taux d'érythème exsudatif et de la douleur après une irradiation de 50 Gy en 25 fractions intéressant la totalité du sein, suivie d'un complément de 16 Gy en huit fractions dans le volume de tumorectomie. Un total de 331 patientes a été randomisé entre une radiothérapie bidimensionnelle et une RCMI (en mode « *forward planning* » ou « *inverse planning* » en fonction des centres). La stratification a été effectuée sur le volume mammaire et le *boost*. Cet essai a démontré que l'utilisation de la RCMI diminuait significativement le risque de survenue d'érythème exsudatif.

L'essai unicentrique de Cambridge a randomisé 1145 patientes atteints d'un cancer du sein entre une technique classique et une RCMI (en mode « *forward-planning* ») entre 2003 et 2007 [20]. L'objectif principal de cette étude était le risque de déformation mammaire 2 ans après le traitement (évaluation par photographie) après avoir reçu 40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines. Deux tiers de ces patientes ont reçu un complément d'irradiation dans le lit de tumorectomie. Le critère de randomisation était le volume mammaire qui recevait plus de 107 % de la dose, inférieur ou supérieur ou égal à 2 cm<sup>3</sup> (cohorte prospective si le volume était inférieur à 2 cm<sup>3</sup> ; randomisation entre RCMI ou technique classique si le volume était supérieur ou égal à 2 cm<sup>3</sup>). Aucune différence significative de déformation mammaire à 2 ans n'a été mise en évidence dans cet essai. Toutefois, la RCMI diminuait significativement le risque de télangiectasie à 2 ans.

#### 5. Essais cliniques récents ou en cours : RCMI et hypofractionnement

Outre la faisabilité de la RCMI dans le cancer du sein démontrée dans les essais cliniques décrits précédemment, l'équipe de Yarnold évalue actuellement le risque de récurrence locale dans différentes situations.

##### 5.1. Essai IMPORT LOW (NCT00814567)

Cet essai multicentrique, randomisé, de phase III, chez les patientes atteintes de cancer à faible risque de récurrence locale a étudié l'efficacité thérapeutique de l'irradiation partielle du sein délivrée avec une technique de RCMI. Trois bras de traitement ont été comparés (randomisation 1:1:1) : dans le bras témoin, la dose totale était de 40 Gy délivrée en 15 fractions dans le volume cible prévisionnel correspondant au sein en totalité ; dans le bras expérimental 1, la dose totale était de 36 Gy délivrée en 15 fractions dans le volume cible prévisionnel correspondant au sein en totalité et un *boost* intégré de RCMI pour une dose totale de 40 Gy délivrée en 15 fractions dans le volume cible prévisionnel correspondant à une partie du sein ; dans le bras expérimental 2, la dose totale était de 40 Gy délivrée en 15 fractions dans le volume cible prévisionnel correspondant à une partie du sein. De mai 2007 à septembre 2010, un total de 2018 patientes a été inclus dans cet essai. Les résultats préliminaires de cet essai ont été présentés cette année à la dixième European Breast Cancer Conference (EBCC-10) [21]. Après un suivi médian de 68,3 mois (IQR : 60,3–73,4), le taux de récurrence locale à 5 ans était de 1,1 % (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,5–2,3) dans le bras témoin, de 0,2 % (IC 95 % : 0,02–1,2) dans le bras expérimental 1 et de 0,5 % (IC 95 % : 0,2–1,4) dans le bras expérimental 2.

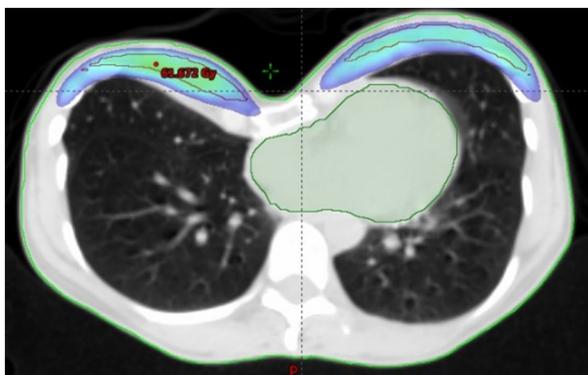
##### 5.2. Essai IMPORT HIGH (NCT00818051)

Cet essai multicentrique randomisé intéressant les patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque de récurrence, pris en charge par chirurgie conservatrice et traitement systémique. La RCMI du sein est obligatoire. Trois bras de traitement sont comparés : dans le bras témoin, la RCMI du sein est suivie d'un *boost* séquentiel, une dose totale de 40 Gy étant délivrée en 15 fractions, suivie d'un *boost* jusqu'à une dose totale de 56 Gy en 23 fractions (étalement sur 4,6 semaines) ; dans le bras expérimental 1, la RCMI du sein délivre une dose totale de 36 Gy en 15 fractions avec un *boost* intégré pour une dose totale de 48 Gy en 15 fractions (étalement sur 3 semaines) ; dans le bras expérimental 2, la RCMI du sein délivre une dose totale de 36 Gy en 15 fractions avec un *boost* intégré pour une dose totale de 53 Gy en 15 fractions (étalement sur 3 semaines). Un total de 2568 patientes doit être randomisé dans cet essai. L'objectif principal est l'étude de l'induration mammaire dans le volume du *boost*, le contrôle local étant un des objectifs secondaires [22].

#### 6. Conclusions et perspectives

À ce jour, aucune recommandation de la Haute Autorité de santé n'a été émise pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité le cancer du sein. Par conséquent, la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle reste la technique d'irradiation de référence.

Bien que la RCMI permette de réduire l'hétérogénéité du dépôt de dose dans le volume mammaire, ainsi que l'exposition aux hautes doses délivrées aux organes cibles adjacents [23], cela se fait au prix d'une augmentation des faibles doses dans les volumes homolatéraux et controlatéraux. L'impact de ces dernières sur les



**Fig. 4.** Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers du sein : exemple de couverture dosimétrique (isodose 95 %) après un double traitement conservateur chez une patiente atteinte d'un cancer du sein bilatéral et avec une anatomie complexe de type *pectus excavatum*.

tissus sains est à ce jour mal connu. Dans ce contexte, les indications de la RCMi des cancers du sein sont réservées à une population sélectionnée de patientes (accord d'experts) :

- celles dont l'anatomie est complexe (de type *pectus excavatum*, Fig. 4) ;
- celles pour lesquelles aucun compromis ne doit être fait sur la couverture du volume cible prévisionnel [24,25].

#### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### 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] 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.
- [3] Rudat V, Alaradi AA, Mohamed A, Ai-Yahya K, Altuwaijri S. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: a dosimetric comparison. *Radiat Oncol* 2011;6:26.
- [4] Hong L, Hunt M, Chui C, Spirou S, Forster K, Lee H, et al. Intensity-modulated tangential beam irradiation of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1155–64.
- [5] Teh BS, Lu HH, Sobremonte S, Bellezza D, Chiu JK, Carpenter LS, et al. The potential use of intensity modulated radiotherapy (IMRT) in women with pectus excavatum desiring breast-conserving therapy. *Breast J* 2001;7:233–9.
- [6] Singla R, King S, Albuquerque K, Creech S, Dogan N. Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy (SIB-IMRT) in the treatment of early-stage left-sided breast carcinoma. *Med Dosim* 2006;31:190–6.
- [7] Fiorentino A, Mazzola R, Ricchetti F, Giaj Levra N, Fersino S, Naccarato S, et al. Intensity modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in early breast cancer irradiation. Report of feasibility and preliminary toxicity. *Cancer Radiother* 2015;19:289–94.
- [8] Liem X, Chira C, Fourquet A, Campana F, Peurien D, Fournier-Bidoz N, et al. Résultats préliminaires d'une tomothérapie hélicoïdale adjuvante avec boost intégré dans le cadre d'un traitement conservateur d'un cancer du sein. *Cancer Radiother* 2014;18:15–22.
- [9] Bourgier C, Lemanski C, Duceil A, Molinier J, Morel A, Thézenas S, et al. Dosimétrie du cancer du sein bilatéral : première expérience avec l'arcthérapie volumétrique modulée (VMAT). *Cancer Radiother* 2014;18:617.
- [10] Draghici R, Bourgier C, Lemanski C, Duceil A, Charissoux M, Molinier J, et al. Modulation d'intensité par arcthérapie volumique pour cancer du sein bilatéral : résultats de tolérance immédiate. *Cancer Radiother* 2014;18:615.
- [11] Krueger EA, Fraass BA, McShan DL, Marsh R, Pierce LJ. Potential gains for irradiation of chest wall and regional nodes with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1023–37.
- [12] Yang B, Wei XD, Zhao YT, Ma CM. Dosimetric evaluation of integrated IMRT treatment of the chest wall and supraclavicular region for breast cancer after modified radical mastectomy. *Med Dosim* 2014;39:185–9.
- [13] Lamberth F, Guilbert P, Gaillot-Petit N, Champagne C, Looten-Vieren L, Nguyen TD. Indications potentielles de la tomothérapie hélicoïdale dans les cancers du sein. *Cancer Radiother* 2014;18:7–14.
- [14] Fenoglietto P, Bourgier C, Riou O, Lemanski C, Azria D. Impact de la modulation d'intensité dans l'irradiation des aires ganglionnaires du cancer du sein. *Cancer Radiother* 2015;19:265–70.
- [15] O'Donnell H, Cooke K, Walsh N, Plowman PN. Early experience of tomotherapy-based intensity-modulated radiotherapy for breast cancer treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21:294–301.
- [16] Lauche O, Azria D, Pascal F, Lemanski C, Bourgier C, Kirova Y, et al. Étude de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité rotationnelle dans les irradiations mammaires et ganglionnaires complexes. *Cancer Radiother* 2014;18:617–8.
- [17] Falk AT, Fenoglietto P, Azria D, Bourgier C. Nouvelles techniques de radiothérapie externe : exemple de prise en charge dans les cancers du sein. *Cancer Radiother* 2014;18:480–5.
- [18] Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007;82:254–64.
- [19] Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26:2085–92.
- [20] Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson CB, Twyman N, Wishart GC, et al. Randomized controlled trial of forward-planned intensity modulated radiotherapy for early breast cancer: interim results at 2 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:715–23.
- [21] Coles CE, Agrawal RK, Ah-See ML, Algurafi H, Alhasso A. Partial breast radiotherapy for women with early breast cancer: first results of local recurrence data for IMPORT LOW (CRUK/06/003). *Eur J Cancer* 2016;57:59 [Late breaking oral – 4LBA].
- [22] Coles C, Yarnold J. The IMPORT trials are launched (September 2006). *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:587–90.
- [23] Donovan EM, Yarnold JR, Adams EJ, Morgan A, Warrington AP, Evans PM. An investigation into methods of IMRT planning applied to breast radiotherapy. *Br J Radiol* 2008;81:311–22.
- [24] Bourgier C, Aimard L, Bodez V, Bollet MA, Cutuli B, Franck D, et al. Adjuvant radiotherapy in the management of axillary node negative invasive breast cancer: a qualitative systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86:33–41.
- [25] Riou O, Fenoglietto P, Lemanski C, Azria D. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers du sein : intérêt, limitations, modalités techniques. *Cancer Radiother* 2012;16:479–84.