



HAL
open science

Irradiation mammaire et ganglionnaire après mastectomie partielle gauche par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité rotationnelle : comparaison dosimétrique

Ilan Darmon

► To cite this version:

Ilan Darmon. Irradiation mammaire et ganglionnaire après mastectomie partielle gauche par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité rotationnelle : comparaison dosimétrique. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01228475

HAL Id: dumas-01228475

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01228475>

Submitted on 7 Jun 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNES
Unité de formation et de recherche de médecine d'Amiens
THÈSE n° 2015 - 111

**IRRADIATION MAMMAIRE ET GANGLIONNAIRE APRÈS MASTECTOMIE
PARTIELLE GAUCHE PAR RADIOTHÉRAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC
MODULATION D'INTENSITÉ ROTATIONNELLE : COMPARAISON DOSIMÉTRIQUE**

THÈSE D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Mention Spécialité

Présentée et soutenue publiquement le
Lundi 21 Septembre 2015
Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'État)

M. Ilan DARMON

Sous la présidence de Monsieur le Professeur Claude KRZISCH

Membres du jury :

- Monsieur le Professeur Philippe MERVIEL
- Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT
- Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE

Le directeur de thèse :

- Monsieur le Docteur David PASQUIER

Invités :

- Monsieur Thomas LACORNERIE

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNES
Unité de formation et de recherche de médecine d'Amiens
THÈSE n° 2015 - 111

**IRRADIATION MAMMAIRE ET GANGLIONNAIRE APRÈS MASTECTOMIE
PARTIELLE GAUCHE PAR RADIOTHÉRAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC
MODULATION D'INTENSITÉ ROTATIONNELLE : COMPARAISON DOSIMÉTRIQUE**

THÈSE D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Mention Spécialité

Présentée et soutenue publiquement le
Lundi 21 Septembre 2015
Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'État)

M. Ilan DARMON

Sous la présidence de Monsieur le Professeur Claude KRZISCH

Membres du jury :

- Monsieur le Professeur Philippe MERVIEL
- Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT
- Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE

Le directeur de thèse :

- Monsieur le Docteur David PASQUIER

Invités :

- Monsieur Thomas LACORNERIE

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	6
ABSTRACT	7
I. Introduction	8
1. Épidémiologie	8
2. Prise en charge des cancers du sein localisés	10
3. Principe de la radiothérapie adjuvante dans le cancer du sein	10
a. Simulation et dosimétrie tridimensionnelle	11
b. Limites de la technique tridimensionnelle	13
c. Intérêt de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.....	13
i. Principes généraux de la RCMI	13
ii. Application au cancer du sein	15
II. Objectif de l'étude	16
III. Matériels et méthodes	16
1. Population de l'étude	16
a. Critères d'inclusion	16
b. Critères d'exclusion	16
2. Planification de la radiothérapie	17
a. L'acquisition des données	17
b. Délimitation des volumes d'intérêts	17
c. Prescription et dosimétrie	18
d. Analyse des données dosimétriques et comparaison des plans	19
3. Analyse statistique	20
IV. Résultats	21
1. Caractéristiques générales	21
2. Volumes cibles	22
a. PTV boost	23
b. PTV sein	24
c. PTV CMI	25
d. PTV Sous Claviculaire	26
e. PTV Sus Claviculaire	27
3. Organes à risque	28
a. Le cœur	29
b. Le poumon gauche (homolatéral)	29
c. Le poumon droit (controlatéral)	30

d. Le poumon total (droit + gauche)	30
e. Le sein droit (controlatéral)	30
f. Le larynx	30
g. La moelle	30
h. L'œsophage	30
i. La thyroïde	31
<u>V. Discussion</u>	31
<u>VI. Conclusion</u>	38
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	39
<u>ANNEXES</u>	45
HDV moyennes ± (DS) de chaque OAR	45

Liste des abréviations

CML : Collimateur multi-lames

CO : Index de couverture (Coverage Index)

CTV : Clinical Target Volume (Volume cible anatomo-clinique)

DMax : Dose maximale

Dmean : Dose moyenne

Dmin : Dose minimale

Dp : Dose prescrite

DS : Déviation standard

Dx% : Dose reçue par X% du volume de la structure

Gy : Gray

HDV : Histogramme dose volumume

HI : Index d'homogénéité (Homogeneity Index)

CI : Index de conformité (Conformity Index)

OAR : Organes à risque

PTV : Planning Target Volume (volume cible prévisionnel)

RA : RapidArc™

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

cRCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité conventionnelle

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RR : Risque relatif

RTC3D : Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

TH : Tomothérapie Hélicoïdale (= **HT** : Helical Tomotherapy)

TPS : Treatment Planning System

VMAT : Volumetric modulated arc therapy

Vx : Volume de la structure recevant une dose de X Gy

RÉSUMÉ :

Introduction : La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) dans le cadre des irradiations complexes du sein et des aires ganglionnaires locorégionales a montré un gain dosimétrique en terme d'homogénéité. L'objectif de notre étude est de comparer les données dosimétriques des deux techniques de RCMI rotationnelles par Tomothérapie Hélicoïdale (TH) et arcthérapie dynamique en RapidArc™ (RA).

Matériels et méthodes : 15 patientes, traitées initialement par mastectomie partielle gauche, nécessitant un traitement adjuvant par radiothérapie externe du sein et des aires ganglionnaires locorégionales, ont été incluses. Les données dosimétriques, ont été comparées selon les deux modalités de traitement (TH et RA).

Résultats : Pour les volumes cibles, il n'existait pas de différence statistiquement significative pour les D98% (proche de la dose minimale) pour le boost ($56,27 \pm 0,96$ pour la TH vs $56,89 \pm 0,73$ pour le RA; $p=0,09$) et la CMI ($46,12 \pm 0,83$ Gy pour la TH vs. $46,34 \pm 0,83$ pour le RA ; $p=0,56$). Le RA semblait donner de meilleurs résultats en terme de D98% que la TH pour le sein ($46,19 \pm 0,47$ Gy vs. $45,25 \pm 46,19$ Gy respectivement; $p=0,0125$), le sous claviculaire ($47,31 \pm 0,28$ Gy vs. $45,52 \pm 1,48$ Gy respectivement ; $p<0,0001$), le sus claviculaire ($46,96 \pm 0,42$ Gy vs. $45,69 \pm 1,00$ Gy respectivement : $p<0,0001$) et en terme d'index d'homogénéité (HI) pour le sous claviculaire ($0,11 \pm 0,02$ vs. $0,14 \pm 0,04$ respectivement ; $p = 0,0042$) et le sus claviculaire ($0,11 \pm 0,02$ vs. $0,14 \pm 0,03$ respectivement ; $p=0,0151$). Des différences statistiquement significatives en faveur du RA étaient observées pour les doses moyennes cardiaque, pulmonaire homolatérale et du sein controlatéral ($p<0,05$) ainsi qu'en terme de volume recevant des doses intermédiaires (V15, V20). La TH permettait une meilleure épargne de la moelle (dose maximale statistiquement inférieure à celle du RA), des doses moyennes aux volumes cibles plus proches de la dose prescrite, des doses maximales plus faibles et d'irradier moins de volume pulmonaire controlatéral à des doses intermédiaires (V10, V12, V15).

Conclusions : La TH et le RA permettent toutes deux d'obtenir une très bonne couverture des volumes cibles tout en respectant largement les contraintes aux organes à risque bien qu'il y ait quelques différences statistiquement significatives entre les deux techniques. La signification clinique de ces différences dosimétriques minimales est incertaine.

Mots clés : Cancer du sein, irradiation ganglionnaire, RCMI, VMAT, Tomothérapie hélicoïdale.

ABSTRACT :

Introduction: Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for complex radiation of breast and locoregional lymph nodes has shown dosimetric gain. In this study, we compared the dosimetric results of helical tomotherapy (HT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT).

Methods and materials: 15 patients, initially treated with left breast-conserving surgery and requiring adjuvant radiation therapy to the whole breast and locoregional lymph node areas have been included. Dosimetrics data are compared between the two treatment modalities (HT and VMAT).

Results: For target volumes, there is no difference for D98% (near-minimum) of the boost (56.27 ± 0.96 for HT vs. 56.89 ± 0.73 for VMAT; $p = 0.09$) and internal mammary nodes (46.12 ± 0.83 Gy for HT vs. 46.34 ± 0.83 for VMAT; $p = 0.56$). The VMAT seemed to give better results than HT for D98% of the whole breast (46.19 ± 0.47 Gy vs. 45.25 ± 46.19 Gy respectively; $p = 0.0125$), the infraclavicular nodes (47.31 ± 0.28 Gy vs. 45.52 ± 1.48 Gy, respectively; $p < 0.0001$), the supraclavicular nodes (46.96 ± 0.42 Gy vs. 45.69 ± 1.00 Gy, respectively; $p < 0.0001$) and for the homogeneity index (HI) concerning infraclavicular nodes (0.11 ± 0.02 vs. 0.14 ± 0.04 , respectively; $p = 0.0042$) and the supraclavicular nodes (0.11 ± 0.02 vs. 0.14 ± 0.03 , respectively; $p = 0.0151$).

Statistically significant differences in favor of the VMAT are observed for the mean doses of heart, ipsilateral lung and contralateral breast ($p < 0.05$) and in terms of volume receiving intermediate doses (V15, V20). HT provides better spinal cord sparing (maximum dose is statistically lower than VMAT). Mean doses for target volumes are closer to the prescribed dose, the maximal doses are lower and contralateral lung sparing at intermediate doses (V10, V12, V15) is better.

Conclusions: HT and VMAT both allow a very good coverage of the target volume while sparing the organs at risk although there are few statistically significant differences between the two techniques. The clinical significance of these slight dosimetric differences is uncertain.

Key words: Breast cancer, lymphatic irradiation, IMRT, VMAT, Helical tomotherapy.

IRRADIATION MAMMAIRE ET GANGLIONNAIRE APRÈS MASTECTOMIE PARTIELLE GAUCHE PAR RADIOTHÉRAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITÉ ROTATIONNELLE : COMPARAISON DOSIMÉTRIQUE

I. Introduction

1. Épidémiologie

Le cancer du sein reste un problème de santé publique malgré un pronostic global relativement bon avec 89% de survivants à 5 ans pour les cancers diagnostiqués entre 2001 et 2004(1). Il se situe au 1^{er} rang des cancers incidents chez la femme avec 48 763 cas diagnostiqués en 2012 en France métropolitaine. Il représente la première cause de décès par cancer chez la femme en 2012 avec près de 11 900 décès estimés devant le cancer du poumon et le cancer colorectal (Tableau 1).(2)

Localisation	Effectif-Nouveaux cas	Contribution à l'ensemble des cancers	Effectif-décès	Contribution à l'ensemble des décès par cancers
Sein	48 763	31.5	11 886	18.8
Colon-rectum	18 926	12.2	8 447	13.4
Poumon	11 284	7.3	8 623	13.7
Vessie	2 416	1.6	1 198	1.9
Pancréas	5 699	3.7	nd	nd
Rein	3 792	2.4	1 306	2.1
Lèvre-bouche-pharynx	3 283	2.1	727	1.2
Mélanome cutané	5 747	3.7	718	1.1
Foie	1 856	1.2	nd	nd
Thyroïde	5 887	3.8	230	0.4
Corps de l'utérus	7 275	4.7	2 025	3.2
Estomac	2 248	1.5	1 577	2.5
Système nerveux central	2 185	1.4	1 291	2.0
Oesophage	1 129	0.7	791	1.3
Ovaire	4 615	3.0	3 140	5.0
Larynx	501	0.3	123	0.2
Col de l'utérus	3 028	2.0	1 102	1.7
Tous cancers**	155 004	100.0	63 123	100.0

* : compte tenu des fluctuations récentes de l'incidence du cancer de la prostate les résultats postérieurs à la dernière année observée par les registres (2009) ne sont pas présentés.

** : somme des estimations par localisation en supposant une stabilité des taux d'incidence pour la prostate entre 2009 et 2012 et en ajoutant les estimations pour les hémopathies malignes et la localisation Autres cancers

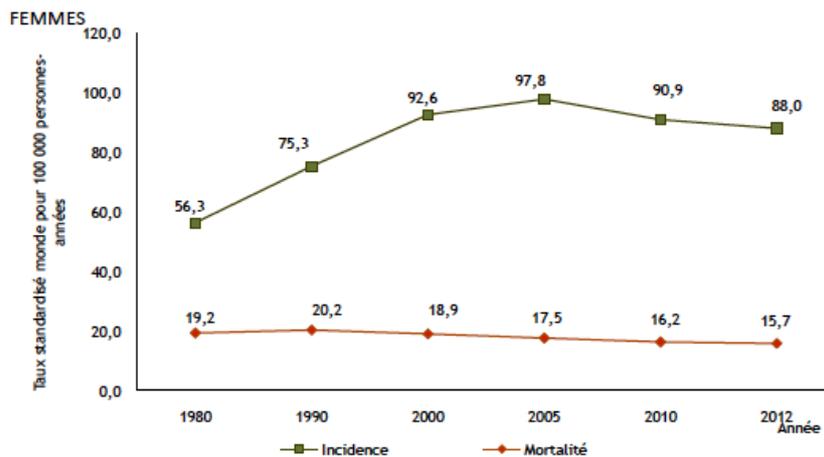
nd : non déterminé; Les données de mortalité des cancers du foie et du pancréas ne sont pas présentées du fait d'une moindre fiabilité des ces données par rapport aux autres localisations

Sources : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides

Traitement : INCa 2013

Tableau 1: Incidence et mortalité estimées des cancers chez la femme en France métropolitaine en 2012 (d'après l'Institut National Du Cancer(2)).

L'incidence de ce cancer qui a beaucoup augmenté entre 1980 et 2000 est en diminution depuis 2005. La mortalité, relativement stable jusqu'aux alentours de 1995, malgré une forte augmentation de l'incidence, a diminué significativement jusqu'en 2012. On constate en effet une diminution moyenne de la mortalité de 0,6% par an entre 1980 et 2012, et de 1,5% par an entre 2005 et 2012 (Figure 1).(1)



Source: Binder-Foucard F, 2013. Traitement: INCa 2013

Figure 1 : Tendances chronologiques d'incidence et de mortalité par cancer du sein pour la France.

Cette diminution de la mortalité pouvant être expliquée par les campagnes de dépistage permettant un diagnostic à un stade plus précoce mais également par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique contribuant à l'augmentation de la survie.

2. Prise en charge des cancers du sein localisés

Elle repose sur une combinaison de différentes modalités parmi lesquelles on retrouve la chirurgie, la radiothérapie et, en fonction des caractéristiques de la tumeur et de son extension, la chimiothérapie, et l'hormonothérapie.

La connaissance de la maladie au fur et à mesure des années a permis d'améliorer la prise en charge notamment des techniques chirurgicales vers la conservation mammaire. L'association chirurgie-radiothérapie ayant confirmé la validité d'un traitement conservateur pour les tumeurs de petites tailles avec un gain en terme de contrôle local et de survie globale (3-5). De même, l'apport de la radiothérapie après mastectomie totale, en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire au curage, a été démontré, en diminuant le risque de rechutes locorégionales et le risque de décès par cancer du

sein (6). Récemment, deux grands essais randomisés prospectifs (incluant 1832 et 4004 patientes présentant soit une atteinte ganglionnaires axillaire, soit un profil à haut risque de rechute, soit des tumeurs centrales ou internes) ont démontré l'impact de l'irradiation des aires ganglionnaires locorégionales en terme de bénéfice en survie sans maladie, réduction des risques de rechutes locorégionales ou à distance et de décès par cancer du sein avec un bénéfice marginale en survie globale pour l'un d'entre eux. (7,8) Ce gain en terme de contrôle local se faisant au détriment d'une augmentation du risque de complication à type de pneumopathie radique de grade ≥ 2 ou de risque augmenté de lymphœdème(7).

D'une façon plus générale, les taux de récives locales ou locorégionales ont diminué de façon spectaculaire au cours des 20 dernières années grâce notamment aux progrès combinés de l'imagerie sénologique, des techniques chirurgicale, de l'analyse anatomopathologique, de la radiothérapie mais également des traitements systémiques adjuvants (chimiothérapies, thérapies ciblées par Trastuzumab)(9).

3. Principe de la radiothérapie adjuvante dans le cancer du sein

De nos jours, la technique d'irradiation conformationnelle en trois dimensions (RTC3D) est considérée comme le standard pour la prise en charge adjuvante des cancers du sein et est appliquée en routine.

a. Simulation et dosimétrie tridimensionnelle

Elle s'effectue à partir d'une acquisition tomодensitométrique reliée à des logiciels spécifiques de dosimétrie : TPS (Treatment Planning System). Le scanner va permettre le repérage des volumes cibles tels que le volume cible anatomo-clinique (CTV : *Clinical Target Volume*) et des organes à risque (OARs). La patiente est positionnée en position de traitement et la planification sera réalisée à partir des coupes tomодensitométriques de façon directe.

L'ensemble du traitement est délivré au moyen d'un accélérateur linéaire de particules muni d'un collimateur multi-lame (CML) (Figure 2a et 2b).



Figure 2a : Accélérateurs linéaires de particules : à gauche : Clinac iX™ (Varian) : à droite: Synergy™ (Elekta).

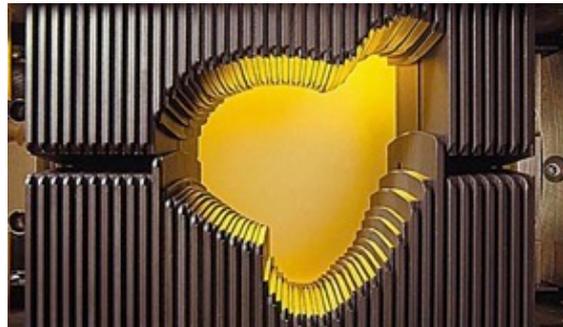


Figure 2b : Exemple de collimateur multi-lames (Varian), constitué de lames opposées. Chaque lame a un mouvement autonome piloté informatiquement afin de permettre une meilleure conformation du volume cible.

Dans le traitement par radiothérapie adjuvante des cancers du sein, on utilise généralement deux faisceaux tangentiels de photons pour traiter le sein et le lit tumoral ou la paroi thoracique, permettant une meilleure épargne cardiaque et pulmonaire.

Les volumes ganglionnaires sont, le plus souvent, traités par des champs antérieurs de photons et/ou d'électrons (Figure 3).

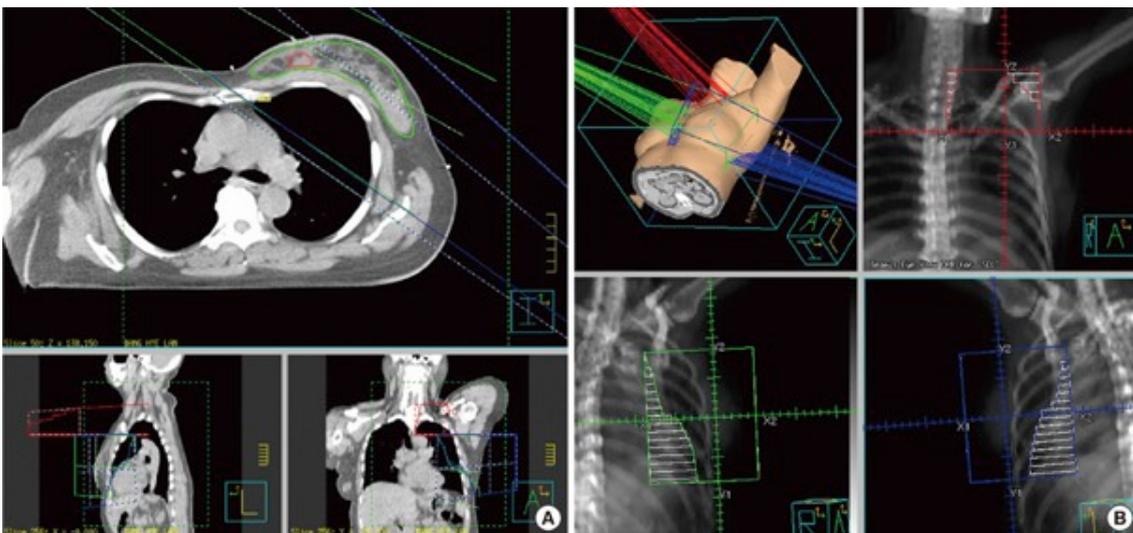


Figure 3 : Exemple de dosimétrie : Utilisation de faisceaux tangentiels élargis pour traiter les relais ganglionnaires sus-claviculaire, le sein et les ganglions de la chaîne mammaire interne (CMI). A : Planification calculée à partir des images tomodensitométriques. B : Beams-eye-view des champs antérieurs pour le relais sus claviculaire et des champs tangentiels opposés pour le sein et la chaîne mammaire interne (10).

b. Limites de la technique tridimensionnelle

L'utilisation du scanner pour la simulation et la planification des traitements de radiothérapie a permis de visualiser précisément la répartition spatiale de la dose prévue par la balistique de traitement et ainsi de mettre en évidence l'inhomogénéité de celle-ci avec des « points chauds » pouvant atteindre 120% de la dose prescrite(11). La conséquence de ces points chauds étant des réactions cutanées aiguës plus importantes, notamment au niveau des plis cutanés. L'utilisation de segments de faisceaux a permis de compenser en partie ces problèmes mais le résultat est perfectible surtout en cas de seins volumineux(12).

La réalisation de la RTC3D montre ses limites en cas de nécessité d'irradiation des aires ganglionnaires (sus et sous-claviculaires, mammaire interne et axillaire) du fait de la complexité des volumes. La délimitation de ces volumes est définie par des « guidelines », notamment du RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) et plus récemment de l'ESTRO (*European Society for Radiotherapy and Oncology*) (13–15). Ainsi, au niveau des zones de jonctions de faisceaux, on peut observer des zones de « sous-dosage », potentiellement à risque de récurrence locale, et des zones de « surdosage », potentiellement à risque de toxicité majorée. De plus, un mixage de photons et d'électrons est souvent nécessaire pour couvrir les volumes à la fois profonds et superficiels engendrant des hétérogénéités de couverture assez importantes(16). Un compromis devant être fait entre la couverture des volumes cibles et la toxicité potentielle des OARs, notamment aux niveaux cardiaque(17,18) et pulmonaire(19–21).

c. Intérêt de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

i. Principes généraux de la RCMI

La RCMI utilise une modulation de la fluence des photons à l'intérieur du faisceau. Ceci permettant de moduler le gradient de dose afin d'améliorer la couverture et l'homogénéité de la dose aux volumes cibles tout en diminuant les doses intermédiaires et élevées aux OARs et tissus sains à proximité. D'où l'importance du collimateur multi-lames et du système de planification de traitement rendant possible cette modulation. Le déplacement des lames permettant de créer un faisceau modulé en intensité. La planification, qui était directe en RTC3D, est inverse en RCMI (Figure 4). C'est le système qui va donc rechercher la meilleure modulation afin d'obtenir une distribution de dose

conforme à la prescription tout en protégeant au mieux les OARs selon des objectifs prédéfinis par le radiothérapeute.

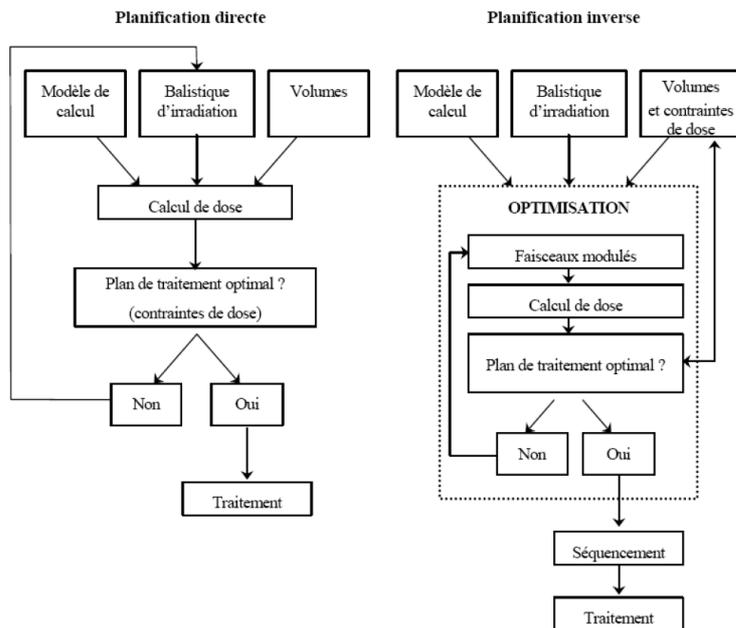


Figure 4 : Modalités de planification des différentes techniques de radiothérapie conformationnelle. A gauche : planification directe en RTC3D. A droite, planification inverse en RCMI.

Différentes modalités de RCMI ont vu le jour progressivement, profitant des évolutions technologiques (22):

- **Modulation d'intensité par faisceaux statiques** : On distingue deux modalités essentielles :

- o *RCMI Statique*: « *step and shoot* » : Il s'agit d'une superposition de champs de forme complexes avec déplacement discontinu des lames. L'irradiation s'effectue pendant que les lames sont immobiles.

- o *RCMI dynamique* : « *sliding window* » (« fenêtré glissante ») : Le déplacement des lames du CML s'effectue de façon continue au cours de l'irradiation. La modulation est ainsi créée par les variations de la vitesse des lames.

- **Les techniques rotationnelles** :

- o *RCMI hélicoïdale par Tomothérapie* : Elle associe la technologie de « scanner hélicoïdal » à un « accélérateur ». Le traitement est délivré par un faisceau étroit grâce à une rotation de l'accélérateur autour du patient asservie à l'avancée de la table et à la modulation à l'aide du CML.

- o *RCMI en arcthérapie dynamique* : Elle associe une irradiation avec rotation continue du bras à un mouvement des lames du CML et une variation de la vitesse

permettant ainsi la modulation. Cette technique est essentiellement proposée par deux constructeurs : le VMAT™ de la société Elekta et le RapidArc™ de la société Varian. Actuellement, les techniques rotationnelles se généralisent de plus en plus au détriment des techniques statiques du fait des avancées technologiques et de l'amélioration des vitesses de traitements.

Un des autres avantages de la RCMI, est de permettre la délivrance simultanée d'un complément de dose au niveau du lit opératoire : technique du « Boost concomitant » ou SIB (« *Simultaneously integrated boost* »)(23,24), ceci permettant de réaliser le traitement sans avoir besoin de rajouter des faisceaux supplémentaires et surtout permet de diminuer la longueur du traitement. La dose par fraction au niveau du boost est supérieure à celle délivrée sur les autres volumes cibles.

ii. Application au cancer du sein

De nombreuses études dosimétriques comparant les techniques standard d'irradiation mammaire (RTC3D) à la RCMI ont été publiées. Celles-ci ont comparé différentes modalités de RCMI avec les traitements standard en RTC3D(25–37).

Les techniques conventionnelles de RCMI (cRCMI) (à faisceaux statiques) ont permis de montrer un gain significatif en terme de réduction de volume cardiaque et pulmonaire recevant une dose d'au moins 30 Grays (Gy) pour le cas des irradiations mammaires gauches et des aires ganglionnaires locorégionales incluant la CMI comparativement aux techniques de RTC3D.

De nos jours, les techniques de RCMI rotationnelles ont tendance à se généraliser. Dans le cadre des irradiations de volumes complexes dans le cancer du sein, celles-ci ont montré un gain dosimétrique potentiel comparativement aux techniques standard. De plus, une meilleure protection des OARs et un gain significatif en terme de durée de traitement par séance ont été observées par rapport aux techniques standard et à l'IMRT à faisceaux statiques(35,37–41).

II. Objectif de l'étude

Cette étude a pour objectif de comparer les données dosimétriques des deux techniques de RCMI rotationnelles par Tomothérapie Hélicoïdale (TH) et arcthérapie dynamique en RapidArc™ (RA) dans une situation « complexe » d'irradiation mammaire gauche et des aires ganglionnaires après traitement conservateur de cancer du sein. La D98% représentant le paramètre le plus pertinent pour la comparaison des couvertures des PTVs.

III. Matériels et méthodes

Nous avons analysé une cohorte de 15 patientes consécutives traitées au centre Oscar Lambret de Lille pour un cancer du sein gauche par TH.

1. Population de l'étude

a. Critères d'inclusion

- Patiente présentant un cancer du sein gauche localisé, prouvé histologiquement.
- Traitement par chirurgie conservatrice gauche.
- Envahissement ganglionnaire axillaire.
- Indication d'une radiothérapie adjuvante (posé en RCP au centre Oscar Lambret) du sein, des aires ganglionnaires (CMI, sus et sous claviculaire) et du lit opératoire.
- Intérêt potentiel d'une RCMI (mauvaise couverture du volume cible et/ou protection des OAR insuffisante en RTC3D).
- Age \geq 18 ans.

b. Critères d'exclusion

- Cancer du sein droit.
- Mastectomie totale.
- Indication d'irradiation bilatérale (cancer du sein bilatéral).
- Cancer du sein métastatique au diagnostic.

2. Planification de la radiothérapie

a. L'acquisition des données

Elle a été réalisée au moyen d'un scanner *Aquilon LBTM* (Toshiba) en position de traitement avec des coupes de 3 mm selon le protocole du service de radiothérapie du Centre Oscar Lambret. Les patientes ont été installées en décubitus dorsal, les deux bras au dessus de la tête sur un plan incliné MedTec®. Les images ont été transférées vers le logiciel *Oncentra MasterplanTM* (Elekta) pour la délimitation des volumes d'intérêts.

b. Délimitation des volumes d'intérêts

Le Volume cible anatomo-clinique ou CTV (*Clinical Target Volume*) « Sein » était délimité à l'aide d'un marqueur radio-opaque (fil de plomb) déposé lors du scanner dosimétrique. Le Lit tumoral (« CTV boost ») était défini en utilisant les clips chirurgicaux, les remaniements post-opératoires visibles, les données des mammographies préopératoires et les données du compte rendu opératoire. Les volumes ganglionnaires (« CTV CMI », « CTV Sus Clav », « CTV Sous Clav » et, si besoin « CTV Axillaire ») ont été délimités en suivant les recommandations des référentiels internationaux (13–15) ou du RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*).

L'aire axillaire correspondant au niveau 1 de Berg ; l'aire sous claviculaire aux niveaux 2 et 3 ; l'aire sus claviculaire, au niveau 4.

Le Volume cible prévisionnel ou PTV (*Planning Target Volume*) a été obtenu en rajoutant une marge de 5 mm (suivi d'une rétraction de 3mm de la peau pour ne pas optimiser en zone de non-équilibre électronique) à l'ensemble des volumes cités ci-dessus.

Les OARs suivants ont été délimités : cœur, larynx, moelle épinière, œsophage, poumons, sein controlatéral, thyroïde (Tableau 2).

	Moyennes	Ecarts-types
Cœur		
Volume (cc)	667,48	149,09
Larynx		
Volume (cc)	22,46	10,76
Œsophage		
Volume (cc)	29,53	6,85
Poumon D		
Volume (cc)	1439,38	217,96
Poumon G		
Volume (cc)	1191,94	207,44
Poumons (D+G)		
Volume (cc)	1439,38	217,96
Sein Droit		
Volume (cc)	879,71	430,81
Thyroïde		
Volume (cc)	14,44	7,09

	Moyennes	Ecarts-types
PTV Boost		
Volume (cc)	74,16	36,29
PTV CMI		
Volume (cc)	43,18	9,72
PTV Sein		
Volume (cc)	1014,22	519,17
PTV Sous Clav		
Volume (cc)	99,06	57,07
PTV Sus Clav		
Volume (cc)	89,07	26,64

Tableau 2 : Volumes moyens \pm écarts-types des OARs et des volumes cibles.

c. Prescription et dosimétrie

Au niveau du PTV sein et des PTV ganglionnaires, la dose prescrite était de 50 Gy en 25 fractions de 2Gy (1 fraction par jour et 5 fractions/semaine).

Au niveau du Lit tumoral (PTV boost), la dose prescrite était de 60 Gy en 25 fractions de 2,4 Gy (1 fraction par jour et 5 fractions/semaine) selon une technique de boost intégrée.

La dose étant délivrée au moyen de photon de 6 MégaVolt (MV) quelque soit la modalité de traitement (TH ou RA).

L'objectif était que 95% des volumes cibles (PTVs) reçoivent au moins 95% de la dose prescrite (47,5Gy pour les PTVs sein et ganglionnaires ; 57 Gy pour le PTV boost).

Les contraintes de doses aux OARs ont été définies selon le protocole validé dans le service de radiothérapie du Centre Oscar Lambret (Tableau 3).

Organes	Contraintes
Cœur	V15 < 50%
	V20 < 15%
	V25 < 10%
Larynx	V30 < 60%
	V45 < 50%
	DMax 65 Gy
Moelle	DMax : 50 Gy
Œsophage	V45 < 40%
	V55 < 30%
Poumon controlatéral (droit)	V10 < 50%
	V12 < 35%
	V15 < 20%
Poumon homolatéral (Gauche)	V15 < 50%
	V20 < 35%
	V30 < 20%
	V35 < 15%
Poumons (D+G)	V20 < 35%
	V30 < 20%
Sein controlatéral (droit)	V5 < 50%
	V7 < 35%
	V10 < 20%
	V20 < 15%
Thyroïde	V50 < 50%

Tableau 3: Contraintes sur les organes à risques (version 4) du service de radiothérapie du Centre Oscar Lambret.

Tous les volumes définis associés aux images scannographiques ont été exportés vers les logiciels de planification de radiothérapie (TPS) : Tomotherapy™ version 5.1 (Accuray) pour les dosimétries en TH; et Eclipse™ version 13.5.37 (Varian Médical System), pour les dosimétries RA. L'algorithme *Volo* pour l'optimisation et l'algorithme « *superposition/convolution* » ont été utilisés pour les plans en TH; pour le RA, l'optimisation utilisait l'algorithme PRO (*Progressive Resolution* Optimisation), et le calcul a été effectué en utilisant « *l'algorithme d'analyse anisotrope* » (AAA)

Les dosimétries ont été réalisées de façon indépendante dans chaque service, après harmonisation des objectifs sur « une patiente test ».

d. Analyse des données dosimétriques et comparaison des plans

Toutes les données dosimétriques (plans, structures, doses) obtenues ont été exportées vers le logiciel Artiview™ (Aquilab, SAS Lille) pour la génération des données dosimétriques à partir des histogrammes dose/volume (HDV) afin d'effectuer l'analyse statistique des résultats obtenus (Figure 5).

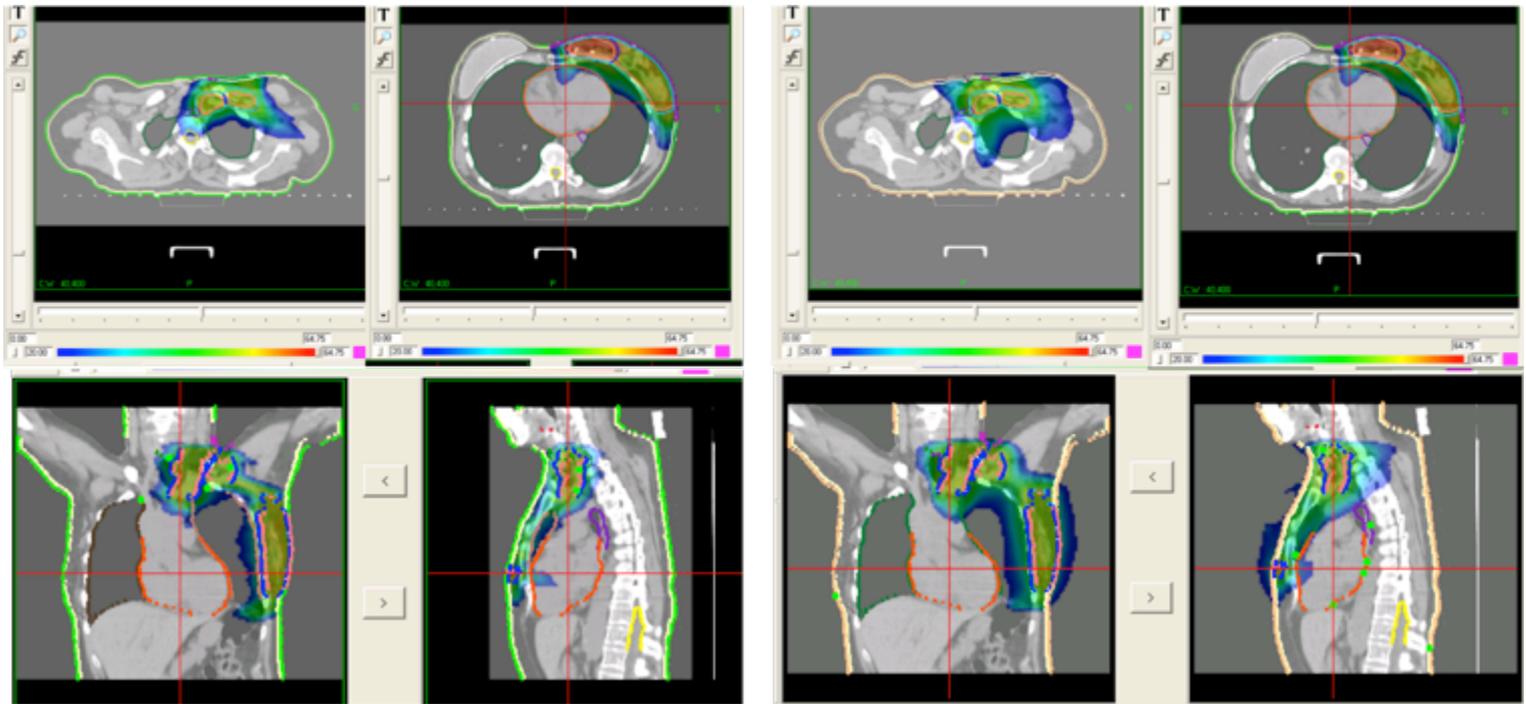


Figure 5 : Exemple de distribution de dose en RapidArc (à gauche) et en Tomothérapie (à droite). Les CTVs sont représentés en rose, les PTVs sein et ganglionnaires en cyan, le PTV boost en bleu. Les isodoses sont représentées en mode « color wash », avec en seuil inférieur l'isodose 20 Gy (en bleu). L'isodose 50 Gy tend vers le jaune et l'isodose 60 Gy vers le rouge.

Conformément aux recommandations de l'ICRU 83 (*International Commission on Radiation Units and Measurements*)(42), les D_{min} , $D_{98\%}$, $D_{95\%}$, D_{mean} (Dose moyenne), $D_{50\%}$ (dose médiane), $D_{2\%}$, D_{max} , les index d'hétérogénéité (HI) et de couverture (CO) ont été reportés pour les PTVs. L'index de conformité (CI), a été analysé uniquement pour le PTV boost.

Ces index ont été calculés selon les formules suivantes :

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

$$CI = \frac{V_R}{V_S}$$

$$CO = \frac{D_{98\%}}{D_{95\%}}$$

V_R étant le volume de l'isodose de référence (ici la 95%) et V_S étant le volume de la cible étudiée. La D95% étant considérée comme la dose de référence pour chaque volume cible (47,5 Gy pour les PTVs sein et ganglionnaires ; 57 Gy pour le PTV boost).

La valeur optimale de l'IH devant être la plus proche de zéro ; La valeur optimale des CI et CO devant être le plus proche de 1.

Du fait que l'isodose 95% couvre aussi bien les PTVs ganglionnaires (Sus et sous claviculaire, CMI) et le PTV sein, l'IC est donc peu informatif pour ces volumes.

Du fait du faible nombre de patientes ayant nécessité une irradiation du creux axillaire (2 patientes), ce volume (PTV Axillaire) n'a pas été analysé.

Concernant les OARs, différentes données ont été comparées :

- pour le cœur : les Dmax, D2%, Dmean, V5, V15, V20, V25, V30 ;
- pour le larynx : les Dmax, D2%, Dmean, D50%, V30, V45 ;
- pour la moelle : les Dmax, D2% et D1cc (dose reçue dans 1cc) ;
- pour l'œsophage : les Dmax, Dmean, V30, V45 ;
- pour le poumon droit : les Dmean, V5, V10, V12, V15, V20, V30 ;
- pour le poumon gauche : les Dmean, V5, V10, V15, V20, V30, V35 ;
- pour la somme des poumons : les Dmean, V5, V10, V20, V30 ;
- pour le sein controlatéral (droit) : les Dmax, Dmean, V5, V7, V10, V15, V20 ;
- pour la thyroïde : les Dmax, D2% et V50.

3. Analyse statistique

Considérant que les données ne suivent pas une distribution normale, l'analyse statistique des résultats a été effectuée en utilisant un test non paramétrique de Wilcoxon sur séries appariées, avec un seuil de significativité $p < 0,05$.

IV. Résultats

1. Caractéristiques générales

15 patientes ont été incluses dans l'analyse des données. Les caractéristiques de ces patientes sont résumées dans le tableau 4.

L'ensemble des résultats est exprimé en moyenne \pm écart type pour les 15 patientes.

		N	%
	Nombre de patiente	15	100,0%
	Age médian	60 [32-74]	
	Tabagisme	2	13,3%
Tour de poitrine	Petite (85 A-B, 90 A)	3	20,0%
	Moyenne (85 C, 90 B-C, 95 A-B)	2	13,3%
	Importante (>85 C, >90 C, >95 B)	10	66,7%
Type Histologique	Carcinome canalaire infiltrant	15	100,0%
	Autre	0	0,0%
Grade SBR	I	4	26,7%
	II	7	46,7%
	III	4	26,7%
Récepteurs hormonaux	RO +	12	80,0%
	RP +	10	66,7%
Statut HER2	Surexprimé	1	6,7%
	Non surexprimé	14	93,3%
Triple negatif	Oui	2	13,3%
	Non	13	86,7%
KI67	$\geq 20\%$	7	46,7%
	< 20%	7	46,7%
	NR	1	6,7%
Multifocalité	Oui	1	6,7%
	Non	14	93,3%
Quadrant	Externe	9	60,0%
	Interne	6	40,0%
Stade T	T1	5	33,3%
	T2	8	53,3%
	T3	2	13,3%
	T4	0	0,0%
Stade N	pN0*	3	20,0%
	pN0(mol+)	1	6,7%
	pN1mi	0	0,0%
	pN1 à pN3	11	73,3%
Stade UICC	0	0	0,0%
	I	1	6,7%
	IIA	4	26,7%
	IIB	5	33,3%
	IIIA	5	33,3%
	IIIB, IIIC	0	0,0%
Embols vasculaires	Présents	3	20,0%
	Non vus	11	73,3%
	NR	1	6,7%
Chimiothérapie	Néo-adjuvante	3	20,0%
	Adjuvante	7	46,7%
	Non	5	33,3%
Hormonothérapie adjuvante	Anti-œstrogène	4	26,7%
	Anti-aromatase	8	53,3%
	Non	3	20,0%

Tableau 4 : Caractéristiques générales des patientes.

2. Volumes cibles

Les résultats concernant les paramètres étudiés des volumes cibles sont détaillés dans le Tableau 5.

		Tomothérapie		Rapid Arc		p value
		Moyennes	Ecart-types	Moyennes	Ecart-types	
PTV Boost	DMin (Gy)	53,58	2,08	53,60	2,24	0,9341
	D98% (Gy)	56,27	0,96	56,89	0,73	0,0946
	D95% (Gy)	57,03	0,71	57,58	0,48	0,0103
	Dmean (Gy)	59,63	0,32	60,00	0,01	0,0006
	D50% (Gy)	59,76	0,40	60,06	0,06	0,0034
	D2% (Gy)	62,21	0,41	62,68	0,63	0,0215
	Dmax (Gy)	63,05	0,62	63,92	0,88	0,0054
	HI	0,10	0,02	0,10	0,02	0,4887
	CO	1,00	0,06	1,00	0,01	0,3910
CI	1,29	0,29	1,85	1,77	0,4887	
PTV Sein	DMin (Gy)	38,34	4,85	38,58	1,75	0,7197
	D98% (Gy)	45,25	1,38	46,19	0,47	0,0125
	D95% (Gy)	46,86	0,81	47,88	0,41	< 0,0001
	Dmean (Gy)	51,06	0,35	52,94	0,77	< 0,0001
	D50% (Gy)	50,34	0,41	52,83	0,89	< 0,0001
	D2% (Gy)	60,62	0,52	60,96	0,45	0,0034
	Dmax (Gy)	63,05	0,62	63,92	0,88	0,0054
	HI	0,31	0,03	0,28	0,01	0,0043
	CO	0,95	0,03	0,97	0,01	0,0245
PTV CMI	DMin (Gy)	42,85	1,94	43,40	1,19	0,5245
	D98% (Gy)	46,12	0,83	46,34	0,83	0,5614
	D95% (Gy)	47,04	0,53	47,16	0,76	0,4212
	Dmean (Gy)	49,71	0,21	50,24	0,39	0,0006
	D50% (Gy)	49,77	0,25	50,42	0,36	< 0,0001
	D2% (Gy)	52,60	0,63	53,02	0,68	0,1876
	Dmax (Gy)	53,94	0,93	54,41	1,02	0,1914
	HI	0,13	0,02	0,13	0,02	0,6387
	CO	0,97	0,02	0,97	0,02	0,8077
PTV Sous Clav	DMin (Gy)	40,75	3,10	43,96	1,39	< 0,0001
	D98% (Gy)	45,52	1,48	47,31	0,28	< 0,0001
	D95% (Gy)	46,93	1,18	47,85	0,26	0,0020
	Dmean (Gy)	49,84	0,43	50,06	0,37	0,1514
	D50% (Gy)	50,05	0,43	50,08	0,37	0,5245
	D2% (Gy)	52,50	1,05	52,61	0,76	0,3028
	Dmax (Gy)	53,62	1,51	54,54	0,88	0,0084
	HI	0,14	0,04	0,11	0,02	0,0042
	CO	0,96	0,03	1,00	0,01	0,0017
PTV Sus Clav	DMin (Gy)	40,24	2,50	42,76	1,46	0,0034
	D98% (Gy)	45,69	1,00	46,96	0,42	< 0,0001
	D95% (Gy)	47,09	0,83	47,79	0,29	0,0034
	Dmean (Gy)	49,73	0,32	50,23	0,33	0,0002
	D50% (Gy)	49,89	0,37	50,32	0,38	0,0026
	D2% (Gy)	52,47	0,73	52,70	0,70	0,4212
	Dmax (Gy)	54,03	1,38	54,13	0,97	0,3028
	HI	0,14	0,03	0,11	0,02	0,0151
	CO	0,96	0,02	0,99	0,01	0,0005

Tableau 5 : résumé des résultats dosimétriques concernant les volumes cibles (PTV Boost, PTV Sein, PTV CMI, PTV Sous Claviculaire et PTV Sus Claviculaire). **En gras, les valeurs de p significatifs.** A noter que le PTV Axillaire n'a pas été analysé car seulement 2 patientes ont reçu une irradiation de ce volume.

a. PTV boost

Des différences statistiquement significatives ont été observées pour la D95% ($57,58 \pm 0,48$ Gy pour le RA vs. $57,03 \pm 0,71$ Gy pour la TH; $p=0,0103$), la Dmean ($60 \pm 0,01$ Gy pour le RA vs. $59,76 \pm 0,40$ Gy pour la TH; $p=0,0006$). Il existait une différence statistiquement significative en terme de D50% ($60,06 \pm 0,06$ Gy pour le RA vs. $59,76 \pm 0,40$ Gy pour la TH ; $p=0,0034$). La TH permettait de limiter de façon significative la Dmax ($63,05 \pm 0,62$ Gy soit $105,08\% \pm 1,03\%$ de la Dose prescrite (Dp) pour la TH vs. $63,92 \pm 0,88$ Gy soit $106,53\% \pm 1,47\%$ de la Dp pour le RA; $p=0,0054$) ; et pour la D2% ($62,21 \pm 0,41$ Gy pour la TH vs. $62,68 \pm 0,63$ Gy pour le RA ; $p=0,0215$). Il n'existait pas de différence significative concernant les D98% ($56,27 \pm 0,96$ pour la TH vs $56,89 \pm 0,73$ pour le RA; $p=0,09$), Dmin, les index d'hétérogénéité, de couverture et de conformité (Tableau 5). L'histogramme dose-volume (HDV) moyen comparatif pour le « PTV Boost » est représenté sur la figure 6.

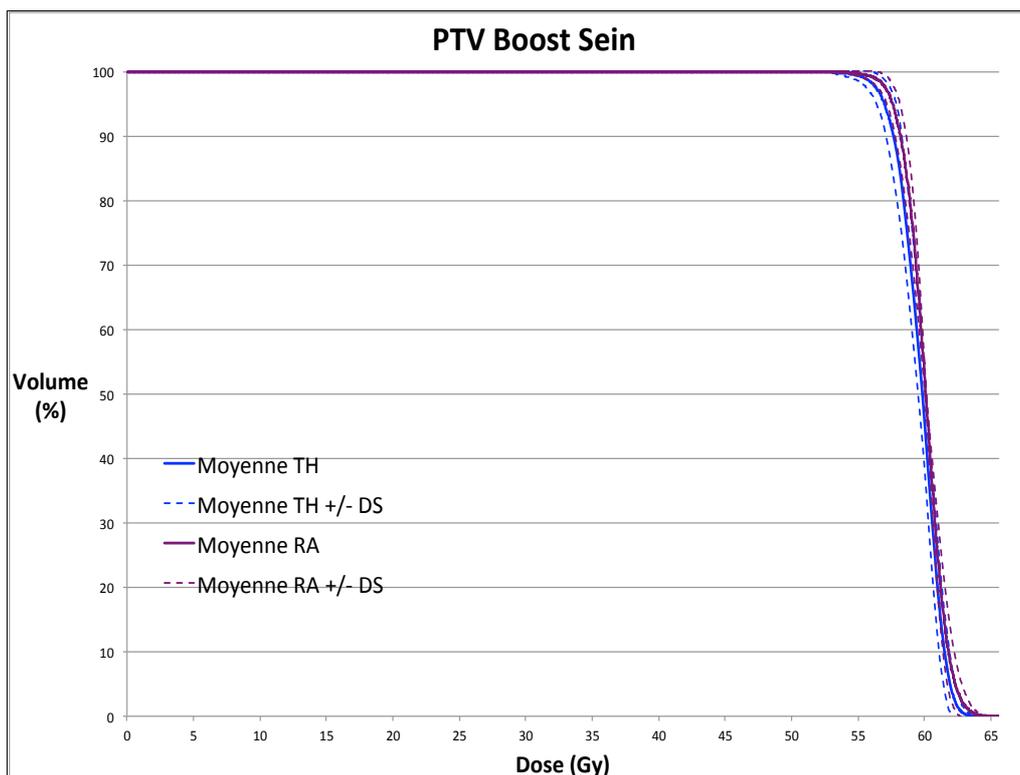


Figure 6 : HDV moyen \pm DS (déviati&on standard) comparatif pour le « PTV Boost » entre la Tomothérapie (en bleu) et le RapidArc (en violet).

b. PTV sein

Des différences statistiquement significatives en faveur du RA ont été observées concernant la D98% ($46,19 \pm 0,47$ Gy pour le RA vs. $45,25 \pm 0,46$ Gy pour la TH ; $p=0,0125$), la D95% ($47,88 \pm 0,41$ Gy pour le RA vs. $46,86 \pm 0,81$ Gy pour la TH ; $p<0,0001$), et pour le CO ($0,97 \pm 0,01$ pour le RA vs. $0,95 \pm 0,03$ pour la TH ; $p=0,0245$). Des différences statistiquement significatives en faveur de la TH ont été observées pour la Dmean ($51,06 \pm 0,36$ Gy pour la TH vs. $52,94 \pm 0,77$ Gy pour le RA ; $p<0,0001$), la D50% ($50,34 \pm 0,41$ Gy pour la TH vs. $52,83 \pm 0,89$ Gy pour le RA ; $p<0,0001$), la D2% ($60,62 \pm 0,52$ Gy pour la TH vs. $60,96 \pm 0,45$ Gy pour le RA ; $p=0,0034$) et la Dmax (idem que pour le PTV boost). Il existait également une différence significative concernant l'HI ($0,28 \pm 0,01$ pour le RA vs. $0,31 \pm 0,03$ pour la TH ; $p=0,0043$) (Tableau 5). L'HDV moyen comparatif pour le « PTV Sein » est représenté sur la figure 7.

A noter que le volume PTV sein incluait le boost, d'où des DMax équivalentes à celles du PTV boost.

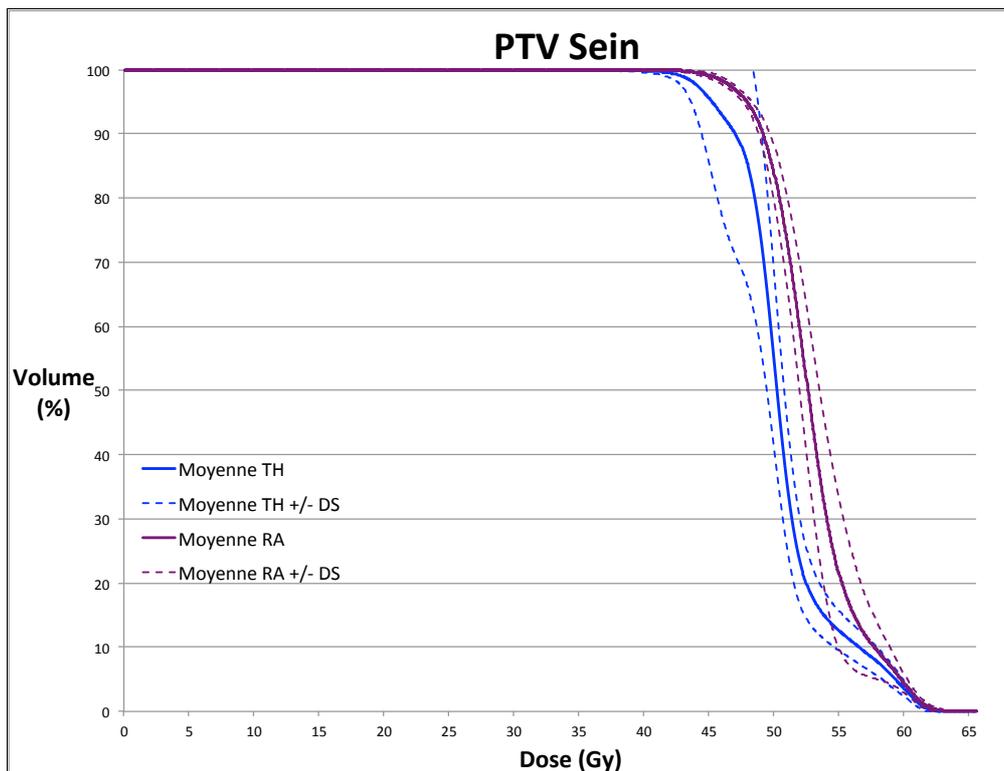


Figure 7 : HDV moyen \pm DS comparatif pour le « PTV sein » entre la Tomothérapie (en bleu) et le RapidArc (en violet).

c. PTV CMI

Il n'y avait pas de différence significative pour la D98% entre les deux techniques ($46,12 \pm 0,83$ Gy pour la TH vs. $46,34 \pm 0,83$ pour le RA ; $p = 0,56$).

Des différences statistiquement significatives ont été observées pour les Dmean ($49,71 \pm 0,21$ Gy pour la TH vs. $50,24 \pm 0,39$ pour le RA; $p=0,0006$) et D50% ($49,77 \pm 0,25$ pour la TH vs. $50,42 \pm 0,36$ pour le RA, $p < 0,0001$). Il n'a pas été observé de différence significative pour les autres paramètres étudiés (Tableau 5). L'HDV moyen pour le « PTV CMI » est représenté figure 8.

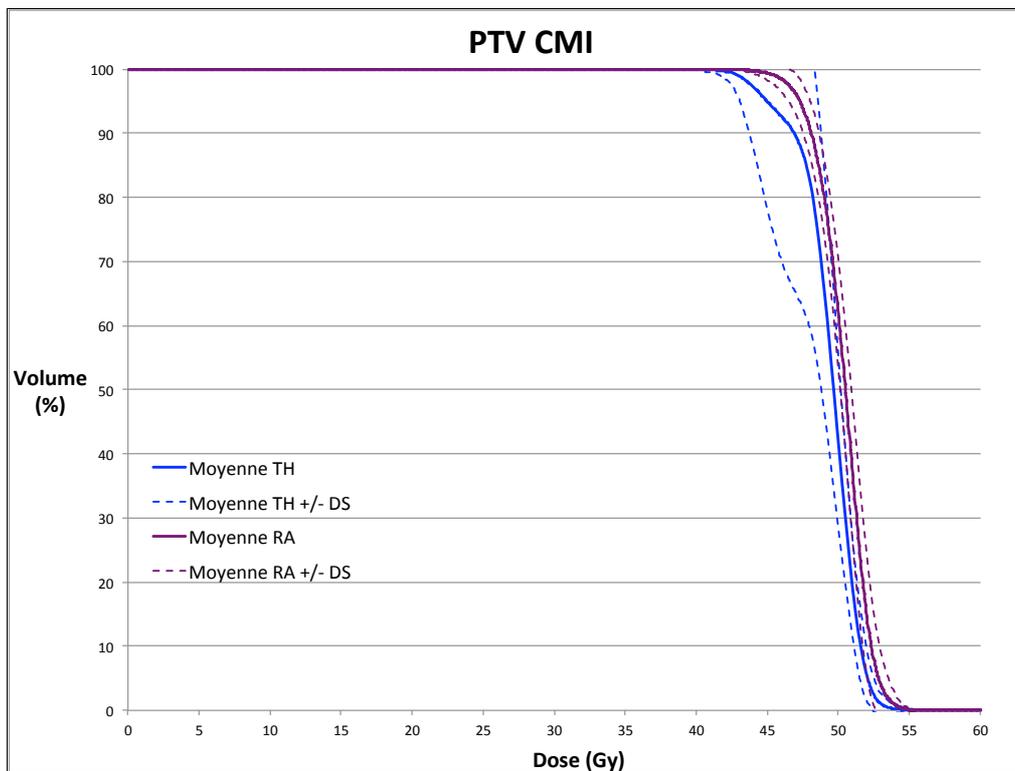


Figure 8 : HDV moyen \pm DS comparatif pour le « PTV CMI » entre la Tomothérapie (en bleu) et le RapidArc (en violet).

d. PTV Sous Claviculaire

Des différences statistiquement significatives apparaissent en faveur du RA pour les D98% ($47,31 \pm 0,28$ Gy pour le RA vs. $45,52 \pm 1,48$ Gy pour la TH ; $p < 0,0001$), D95% ($47,85 \pm 0,26$ Gy pour le RA vs. $46,93 \pm 1,18$ Gy pour la TH ; $p = 0,0020$), DMin ($43,96 \pm 1,39$ Gy pour le RA vs. $40,75 \pm 3,10$ Gy pour la TH ; $p < 0,0001$), ; pour l'HI ($0,11 \pm 0,02$ pour le RA vs. $0,14 \pm 0,04$ pour la TH ; $p = 0,0042$) et pour le CO ($1,00 \pm 0,01$ pour le RA vs. $0,96 \pm 0,03$ pour la TH ; $p = 0,0017$).

La Dmax en revanche était significativement en faveur (c'est à dire plus basse) de la TH comparativement au RA ($53,62 \pm 1,51$ Gy soit $107,2\% \pm 3,02\%$ de la Dp (50 Gy) vs. $54,54 \pm 0,88$ Gy soit $109,1\% \pm 1,76\%$ de la Dp respectivement ; $p = 0,0084$). Il n'y avait pas de différence significative sur les autres paramètres étudiés (Tableau 5). L'HDV moyen comparatif pour le « PTV sous claviculaire » est représenté figure 9.

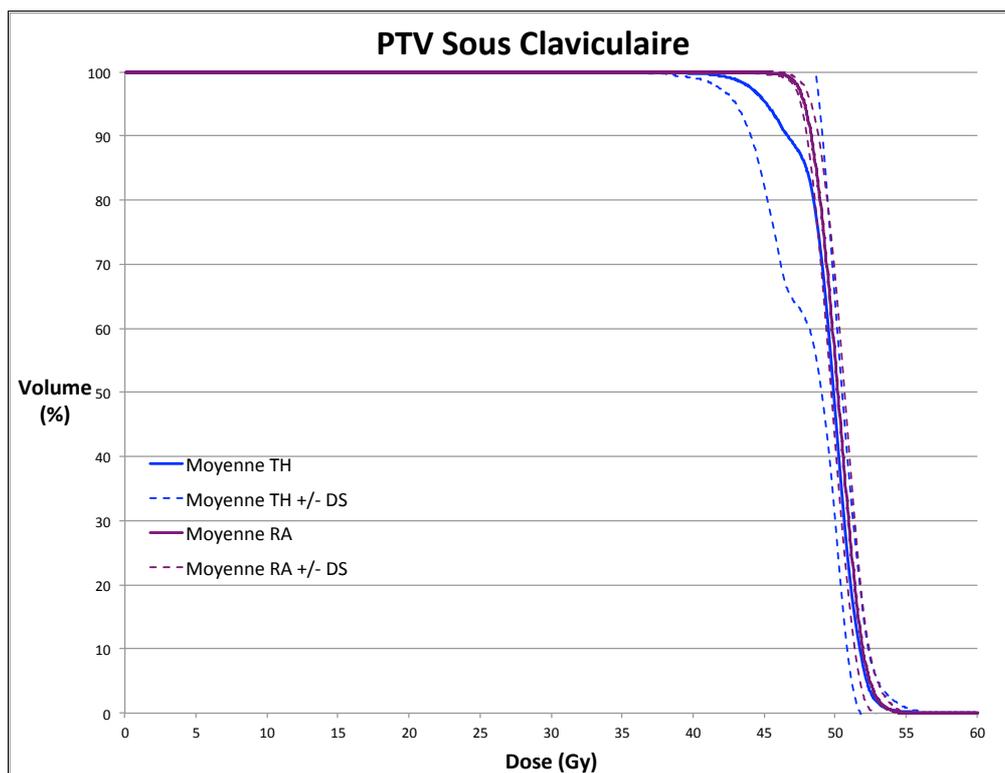


Figure 9 : HDV moyen comparatif pour le « PTV Sous claviculaire » entre la Tomothérapie (en bleu) et le RapidArc (en violet).

e. PTV Sus Claviculaire

On retrouve des différences statistiquement significatives en faveur du RA comparativement à la TH pour les D98% ($46,96 \pm 0,42$ Gy vs. $45,69 \pm 1,00$ Gy respectivement ; $p < 0,0001$), D95% ($47,79 \pm 0,29$ Gy vs. $47,09 \pm 0,83$ Gy respectivement ; $p = 0,0034$), DMin ($42,76 \pm 1,46$ Gy vs. $40,24 \pm 2,50$ respectivement ; $p = 0,0034$), pour l'HI ($0,11 \pm 0,02$ vs. $0,14 \pm 0,03$ respectivement ; $p = 0,0151$) et pour le CO ($0,99 \pm 0,01$ vs. $0,96 \pm 0,03$; $p = 0,0005$).

Des différences significatives étaient également observées pour la Dmean ($50,23 \pm 0,33$ Gy pour le RA vs. $49,73 \pm 0,32$ Gy pour la TH ; $p = 0,0002$) et la D50% ($50,32 \pm 0,38$ Gy pour le RA vs. $50,05 \pm 0,43$ pour la TH ; $p = 0,0026$) (Tableau 5). L'HDV moyen du « PTV sus claviculaire » est représenté figure 10.

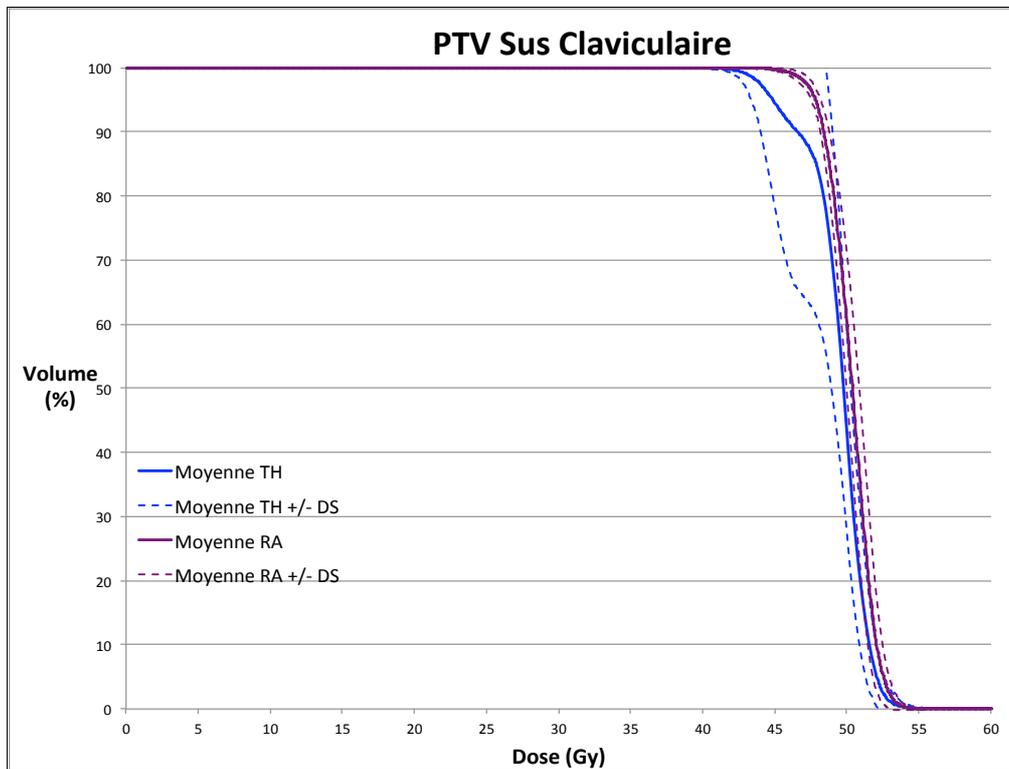


Figure 10 : HDV moyen comparatif pour le « PTV Sus claviculaire » entre la Tomothérapie (en bleu) et le RapidArc (en violet).

3. Organes à risque

Les résultats des organes à risque sont résumés dans le tableau 6 et la représentation des HDV dans la figure 11 et en annexe. L'ensemble des paramètres étudiés respectait les contraintes aux OARs selon la version 4 du protocole du service de radiothérapie du Centre Oscar Lambret (Tableau 3) quelque soit la modalité utilisée (RA ou TH).

		Tomothérapie		Rapid Arc		p value
		Moyennes	Ecart-types	Moyennes	Ecart-types	
Cœur	Volume (cc)	667,48	149,09	667,48	149,09	
	Dmax (Gy)	46,95	5,30	48,09	5,75	0,4543
	D2% (Gy)	31,44	6,42	31,10	7,67	0,8904
	Dmean (Gy)	9,67	1,65	8,96	1,04	0,0331
	V5 (%)	74,45	16,22	71,66	9,08	0,3894
	V15 (%)	15,51	5,49	12,83	3,80	0,0181
	V20 (%)	8,79	3,86	7,15	3,27	0,0353
	V25 (%)	5,20	2,98	4,29	2,74	0,1354
	V30 (%)	3,01	2,13	2,59	2,16	0,4212
Larynx	Volume (cc)	22,46	10,76	22,46	10,76	
	Dmax (Gy)	38,81	13,99	37,20	15,70	0,7197
	D2% (Gy)	32,28	13,46	29,13	14,13	0,0833
	Dmean (Gy)	10,34	8,30	9,49	5,59	0,9773
	D50% (Gy)	7,34	9,08	7,17	5,17	0,1070
	V30 (%)	11,42	20,34	5,07	6,05	0,5761
	V45 (%)	0,96	2,46	0,64	0,94	0,2936
Moelle	Dmax (Gy)	20,18	5,31	23,89	2,57	0,0256
	D2% (Gy)	16,58	4,15	21,17	2,54	0,0015
	D1cc	16,72	4,18	21,27	2,51	0,0015
Œsophage	Volume (cc)	29,53	6,85	29,53	6,85	
	Dmax (Gy)	49,90	2,81	50,40	2,03	0,7197
	Dmean (Gy)	15,74	2,40	14,13	2,61	0,0103
	V30 (%)	19,22	8,76	17,28	6,03	0,4543
	V45 (%)	3,89	3,93	3,91	3,40	0,6387
Poumon D	Volume (cc)	1439,38	217,96	1439,38	217,96	
	Dmean (Gy)	5,71	1,22	5,99	1,36	0,2078
	V5 (%)	47,44	14,97	49,49	17,08	0,4543
	V10 (%)	11,00	8,28	14,54	7,72	0,0413
	V12 (%)	6,11	4,58	8,74	5,30	0,0181
	V15 (%)	2,42	2,04	3,95	2,71	0,0084
	V20 (%)	0,56	0,55	1,03	0,91	0,0946
	V30 (%)	0,04	0,05	0,11	0,15	0,0618
Poumon G	Volume (cc)	1191,94	207,44	1191,94	207,44	
	Dmean (Gy)	14,48	2,15	13,49	0,77	0,1205
	V5 (%)	77,67	13,47	76,81	5,09	0,8469
	V10 (%)	47,98	11,93	42,73	4,61	0,2078
	V15 (%)	34,39	8,21	29,44	2,58	0,0256
	V20 (%)	25,66	5,80	22,09	2,28	0,0479
	V30 (%)	14,20	4,45	12,61	1,99	0,1876
	V35 (%)	9,55	3,56	8,86	1,90	0,5245
Poumons	Volume (cc)	2631,88	402,73	2631,88	402,73	
	Dmean (Gy)	9,69	1,44	9,38	0,89	0,1354
	V5 (%)	61,21	11,60	61,87	9,92	0,8469
	V10 (%)	28,07	7,84	27,25	4,72	0,3591
	V20 (%)	11,96	3,08	10,55	1,42	0,0730
	V30 (%)	6,48	2,18	5,75	0,93	0,1688
Sein D (controlatéral)	Volume (cc)	879,71	430,81	879,71	430,81	
	Dmax (Gy)	18,39	6,76	18,03	3,60	0,8040
	Dmean (Gy)	4,95	1,28	4,05	0,61	0,0054
	V5 (%)	32,49	18,96	25,30	7,96	0,0637
	V7 (%)	15,70	11,18	10,73	3,30	0,0637
	V10 (%)	7,16	6,20	3,09	1,21	0,0125
	V15 (%)	2,19	2,83	0,21	0,26	0,0280
	V20 (%)	0,43	0,77	0,02	0,05	0,050
Thyroïde	Volume (cc)	14,44	7,09	14,44	7,09	
	Dmax (Gy)	51,80	0,96	52,49	0,84	0,0280
	D2% (Gy)	50,82	0,77	51,28	0,85	0,0419
	V50 (%)	6,97	4,54	8,76	6,42	0,3575

Tableau 6 : résumé des résultats dosimétriques concernant les organes à risque (OARs). En gras, les valeurs de p significatifs ($p < 0,05$).

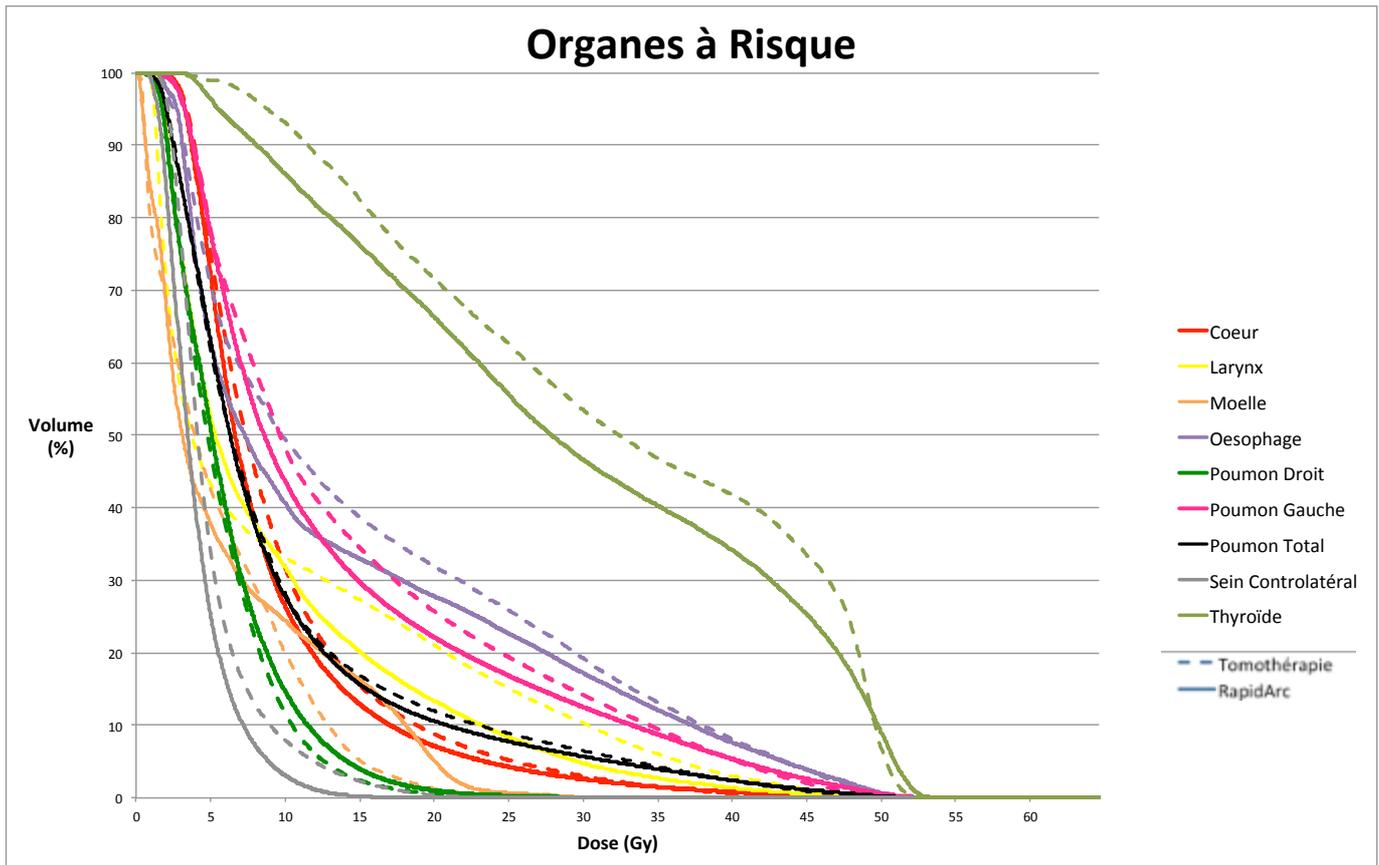


Figure 11 : HDV moyens des organes à risque. Le cœur (en rouge), le larynx (en jaune), la moelle (en orange), l'œsophage (en violet), le poumon droit (en vert), le poumon gauche (en rose), le poumon total (correspondant à la somme des deux poumons, en noir), le sein controlatéral (en gris) et la thyroïde (en kaki) sont respectivement représentés en pointillés pour la Tomothérapie et en trait plein pour le RapidArc.

Les HDVs moyens \pm DS de chaque OAR sont représentés en annexe.

a. Le cœur

Les résultats suggèrent une dose moyenne cardiaque significativement meilleure pour le RA comparativement à la TH ($D_{\text{mean}} = 8,96 \pm 1,04$ Gy vs. $9,67 \pm 1,65$ Gy respectivement ; $p=0,0331$) de même que pour les V15 et V20 ($p<0,05$). En revanche aucune différence significative n'a été retrouvée pour les Dmax, D2%, V5, V25 et V30.

b. Le poumon gauche (homolatéral)

Deux paramètres apparaissent significativement différents avec des valeurs plus faibles en faveur du RA comparativement à la TH : la V15 ($29,44 \pm 2,58$ % vs. $34,39 \pm 8,21$ % respectivement $p = 0,0256$) et la V20 ($22,09 \pm 2,28$ % vs. $25,66 \pm 5,80$ % respectivement ; $p = 0,0479$).

Il n'y a pas de différence significative concernant les autres paramètres analysés (Dmean, V5, V10, V30, V35).

c. Le poumon droit (controlatéral)

Pour le poumon controlatéral, on observe en revanche, des résultats significativement meilleurs en faveur de la TH pour les doses intermédiaires représentées par les V10 à V15 ($p < 0,05$) (avec par exemple pour la V15 : $2,42 \pm 2,04$ % pour la TH vs. $3,95 \pm 2,71$ % ; $p = 0,0181$). Les Dmean, V5, V20 et V30 n'apparaissent pas significativement différentes entre les deux modalités.

d. Le poumon total (droit + gauche)

Aucune différence significative entre les deux modalités de traitement n'a été observée ($p > 0,05$) quels que soient les paramètres étudiés (Dmean, V5, V10, V20, V30).

e. Le sein droit (controlatéral)

Il semble apparaître une meilleure épargne du sein controlatéral avec le RA. Ainsi, il existe une différence significative concernant les volumes recevant des fortes doses ($\geq V10$) avec $p < 0,05$ et pour la dose moyenne (Dmean = $4,05 \pm 0,61$ Gy pour le RA vs. $4,95 \pm 1,28$ Gy pour la TH ; $p = 0,0054$).

f. Le larynx

Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les différents paramètres étudiés (Dmax, D2%, Dmean, D50%, V30, V45) quelle que soit la technique ($p > 0,05$).

g. La moelle

Tous les paramètres étudiés (Dmax, D2% et D1cc) sont en faveur d'une meilleure épargne par la TH ($p < 0,05$) : Pour la Dmax : $20,18 \pm 5,31$ Gy pour la TH vs. $23,89 \pm 2,57$ Gy pour le RA ; $p = 0,0256$.

h. L'œsophage

Seule la dose moyenne (Dmean) apparaît significativement différente entre les deux techniques ($15,74 \pm 2,40$ Gy pour la TH vs. $14,13 \pm 2,61$ Gy pour le RA, $p = 0,0103$). Les

autres paramètres étudiés (Dmax, V30 et V45) n'apparaissent pas significativement différents entre ces techniques.

i. La thyroïde

La TH semble faire significativement mieux que le RA en terme de dose maximale délivrée à la thyroïde (Dmax et D2%) avec $p < 0,05$. La V50 en revanche n'est pas significativement différente entre les deux modalités.

V. Discussion

Bien qu'il existe dans notre étude des différences significatives concernant certains paramètres étudiés, ces deux techniques permettent d'obtenir une excellente couverture des volumes cibles en limitant la toxicité potentielle aux OARs, notamment au niveau pulmonaire et cardiaque.

Bien qu'il soit difficile de tirer des conclusions sur la supériorité de l'une ou l'autre des techniques (l'hypothèse statistique étant l'équivalence des techniques), le RA semble permettre une meilleure couverture globale des volumes cibles avec une meilleure épargne cardiaque, pulmonaire homolatéral et du sein controlatéral. En revanche, la TH permet une adéquation de la D50 et de la dose moyenne avec la dose prescrite, une meilleure D2% plus faible et une meilleure épargne du poumon controlatéral et de la moelle.

Pour l'interprétation de ces résultats, il est également important de tenir compte que les dosimétries ont été effectuées par deux équipes différentes (physiciens et médecins) avec des objectifs de validation des plans pouvant varier d'un opérateur à l'autre. Cette meilleure couverture des volumes cibles en VMAT s'effectuant au prix d'une augmentation des doses maximales (DMax).

Il s'agit ici d'une étude théorique dosimétrique ne prenant pas en compte les mouvements éventuels des patientes. Ces derniers seraient alors susceptibles de modifier la répartition de la dose réellement reçue et ainsi modifier l'aspect des HDVs.

Dans notre étude, le volume « PTV sein » a été étudié sans y soustraire le volume du Boost. Les résultats obtenus, en dehors des Dmin, D98% et D95% sont donc à interpréter avec prudence, notamment l'HI en faveur du RA. En effet, la visualisation de

l'HDV nous permet de nous rendre compte que le volume de PTV sein irradié à des doses supérieures à 107% de la dose prescrite (Volume recevant plus de 53,5 Gy) semble supérieure en RA qu'en TH. Ainsi, le résultat paradoxalement meilleur de l'HI pour le RA pouvant s'expliquer du fait d'une valeur plus importante de la D50% comparativement à la TH (plus proche de la dose prescrite de 50 Gy).

La réalisation du boost concomitant pourrait être ici responsable d'une moins bonne homogénéité avec une augmentation du volume de sein moins le boost irradié à des doses supérieure à 53,5 Gy (107% de la dose prescrite de 50 Gy sur ce volume). Pour la réalisation d'un traitement en VMAT, il pourrait y avoir plus grand intérêt de traiter le lit tumoral (PTV Boost) indépendamment lors de séances complémentaires.

Les différences significatives, concernant les D98%, D95%, de CO et HI notamment pour les PTVs sus et sous claviculaire en faveur du RA sont à interpréter avec prudence.

Afin de permettre une meilleure couverture par la TH, une modulation plus importante de l'intensité du faisceau serait nécessaire mais se ferait au détriment du temps de traitement qui serait plus important (et donc augmenterait le risque de mouvements des patientes pendant les séances).

Concernant les OARs, la TH aurait une tendance à irradier plus de volume à faible dose que le RA et inversement moins de volume à forte dose. Cependant, aucune différence significative sur ces paramètres (notamment au niveau du cœur et du poumon homolatéral) n'a pu être démontrée. Ce qu'il ressort de l'étude de chaque HDV est que, quelle que soit la technique utilisée, lorsque le volume d'organe irradié à faible dose est important (≤ 5 Gy), la tendance est à ce que le volume recevant des fortes doses (≥ 30 Gy) soit plus faible et inversement.

De plus, la protection d'un OAR se faisant souvent au détriment de la couverture du PTV de voisinage et inversement.

Les dosimétries n'ont ici pas été comparées à la technique standard qui reste encore la référence aujourd'hui. Peu d'études ont précédemment comparé la RTC3D à la TH et au VMAT (ou RA) dans le cadre d'irradiation mammaire gauche et des aires ganglionnaires locorégionales (37–39). Ces études ont montré une meilleure couverture des volumes cibles (PTVs) avec une diminution significative des fortes doses au niveau des OARs de

voisinage (Cœur, poumon homolatéral). A l'image de notre série, ces études montraient également une augmentation des volumes irradiés à faibles doses.

Quand on se compare à ces études, on constate globalement des valeurs proches à celles obtenues dans notre série (Tableaux 7 et 8).

La plupart des études comparant les techniques standard aux techniques d'IMRT ne prenaient pas en compte l'apport du Boost.

L'impact des faibles doses sur les tissus sains étant pour le moment inconnu et nécessite un recul plus important.

Tomothérapie (Moyennes ± Ecart types)				
		Notre étude	Caudrelier et al.(32)	Goddu et al.(33)
Poumon G	Dmean (Gy)	14,5 ± 2,2	8,3 ± 2,8	11,9 ± 1,4
	V5 (%)	77,7 ± 13,5	35,4 ± 4,0	73,7 ± 8,5
	V10 (%)	48,0 ± 11,9		34,7 ± 5,5
	V20 (%)	25,7 ± 5,8	9,2 ± 3,8	17,6 ± 3,5
	V30 (%)	14,2 ± 4,5	5,1 ± 2,9	8,9 ± 3,2
	V35 (%)	9,5 ± 3,6		
	V45 (%)	2,0 ± 0,9	0,7 ± 0,9	1,1 ± 1,4
Poumon D	Dmean (Gy)	5,7 ± 1,22	6,2 ± 2,2	4,2 ± 1,0
	V5 (%)	47,4 ± 15,0	38,1 ± 10,6	25,7 ± 12,2
	V10 (%)	11,0 ± 8,3		3,0 ± 2,5
	V20 (%)	0,6 ± 0,6	1,8 ± 4,9	
Poumons	Dmean (Gy)	9,7 ± 1,4		7,6 ± 1,0
	V5 (%)	61,2 ± 11,6		46,9 ± 8,4
	V10 (%)	28,1 ± 7,8		17,0 ± 3,1
	V20 (%)	12,0 ± 3,1		7,9 ± 1,2
	V30 (%)	6,5 ± 2,2		3,9 ± 1,0
Cœur	Dmean (Gy)	9,7 ± 1,7	7,0 ± 2,9	12,2 ± 1,8
	V5 (%)	74,5 ± 16,2	38,3 ± 17,2	
	V25 (%)	5,2 ± 3,0		7,4 ± 3,0
	V30 (%)	3,0 ± 2,1	1,5 ± 1,9	
	V45 (%)	0,3 ± 0,4	0,002 ± 0,0006	0,3 ± 0,3
Sein D	Dmean (Gy)	4,9 ± 1,3	4,8 ± 1,6	4,3 ± 0,7
	V5 (%)	32,5 ± 19,0	31,0 ± 20,0	29,5 ± 8,8
	V10 (%)	7,2 ± 6,2	7,3 ± 5,1	2,8 ± 1,7

Tableau 7: Comparaison de nos résultats avec les séries de Caudrelier(38) et al. et de Goddu et al. (39) concernant les OARs.

Rapid Arc (Moyennes (Extrêmes))			
		Notre étude	Popescu et al.(31)
Poumon G	Dmean (Gy)	13,5 (12,4 - 15,3)	11.6 (11.2 - 12.3)
	V5 (%)	76,8 (67,3 - 86,8)	70.2 (65.1 - 74.9)
	V10 (%)	42,7 (34,5 - 53,0)	40.3 (37.7 - 43.5)
	V20 (%)	22,1 (19,0 - 15,8)	16.9 (15.8 - 18.4)
Poumon D	Dmean (Gy)	6,0 (3,4 - 9,0)	2.9 (2.6-3.4)
	V5 (%)	49,5 (11,9 - 79)	8.1 (3.2-14.8)
Cœur	Dmean (Gy)	9,0 (6,8 - 10,5)	10.9 (9.2 - 11.0)
	V5 (%)	71,7 (58,8 - 88,5)	83.0 (75.0 - 89.9)
	V10 (%)	26,3 (15,1 - 36,1)	35.7 (28.7 - 42.5)
	V30 (%)	2,59 (0,3 - 6,7)	2.6 (1.7-3.3)
	V45 (%)	0,4 (0,0 - 1,5)	0.3 (0.05 -0.99)
Sein D	Dmean (Gy)	4,1 (3,1 - 5,1)	3.2 (2.5 - 4.0)

Tableau 8 : Comparaison de nos résultats avec la série de Popescu et al. (37) concernant les OARs.. La dose prescrite sur le PTV sein et les PTVs ganglionnaires (CMI, sus et sous claviculaires) étaient respectivement de 50 et 45 Gy.

Impact clinique potentiel de nos résultats

La principale difficulté lors de l'utilisation de la radiothérapie conventionnelle (RTC3D) pour le traitement des volumes complexes (irradiation mammaire et ganglionnaire notamment) réside dans les toxicités cardiaques et pulmonaires éventuelles.

Pneumopathies radio-induite

Dans des études portant sur l'irradiation des cancers bronchiques, Graham et al.(43) ont montré que la probabilité de développer une pneumopathie radio-induite de grade ≥ 2 était corrélée au volume pulmonaire total recevant plus de 20 Gy (V20) et ainsi qu'à la dose moyenne. Le risque étant nul pour des V20 < 22% du volume pulmonaire total, de 7% pour des V20 comprises entre 22 et 31% du volume pulmonaire total et de 49% pour des V20 $\geq 32\%$ de volume pulmonaire total irradié. Pour des doses moyennes pulmonaires totales > 20 Gy, le risque était de 24% (contre 8% pour des Dmean < 20Gy). Dans notre étude, la dose pulmonaire moyenne étant respectivement pour la TH et pour le RA de 9,68% \pm 1,44 Gy et 9,39 \pm 0,89 Gy bien loin du seuil de 20 Gy ; les V20 étaient respectivement de 11,96 \pm 3,08% et 10,55% \pm 1,42% (<< au seuil de 22%). Kwa et al.(44), sur une série de 400 patients, ont également montré qu'il existait une relation entre risque de pneumopathie radio-induite de grade ≥ 2 et la dose moyenne pulmonaire. Le risque était de 5% pour des Dmean comprises entre 0 et 8 Gy, de 11%

pour des Dmean comprises entre 8 et 16 Gy et de 53% pour des doses > 16 Gy. (Ces études prenaient en compte le volume pulmonaire total en excluant le PTV)(45).

Cependant le « bain » de faible dose (inférieur à 10 Gy) délivré aussi bien par la TH que le RA pourrait être à l'origine de pneumopathies dont le mécanisme serait immunitaire(46).

Toxicité cardiaque

Darby et al. ont montré que le risque de survenue d'événements coronariens augmentait linéairement avec la dose moyenne cardiaque de 7,4% par Gray sans valeur seuil avec un recul de 20 ans(16). Nilsson et al. ont montré une augmentation du risque de sténose coronaire chez les patientes irradiées pour un cancer du sein gauche comparativement aux irradiations pour un cancer du sein droit (OR = 2,04 ; IC_{95%} = [1,18 - 3,55] pour tout grade de sténose). Ce risque est augmenté dans les régions à fortes doses (OR = 1,85 ; IC_{95%} = [1,17 - 2,93]). Ces zones à fortes doses correspondent principalement aux segments médian et distal de l'artère interventriculaire antérieure et au segment distal de l'artère diagonale. Notre étude a montré une diminution de ces points chauds comparativement à la technique standard. Un recul de plusieurs années sera nécessaire pour observer une diminution potentielle du risque coronaire(17).

Risque de second cancer du sein

La plupart des études de RCMI rotationnelle ou à faisceaux statiques, s'accordent pour montrer une augmentation des doses reçues par le sein controlatéral comparativement à la RTC3D(27,38,39). La problématique serait de déterminer les conséquences de ces faibles doses.

Dans une analyse rétrospective de 41 109 patientes traitées pour un cancer du sein, Boice et al. ont retrouvé un risque relatif (RR) de 1,19 (non significatif) de développer un second cancer controlatéral après une irradiation pour un cancer du sein(47). En revanche, le RR devenait significatif chez les femmes de moins de 45 ans (RR = 1,59 ; IC_{95%} = [1,07 - 2,36]), plus important 10 après l'exposition (RR = 1,85 ; IC_{95%} = [1,15 - 2,97]). Ce risque augmentait avec la dose reçue de manière significative chez les patientes de moins de 45 ans.

Nos doses moyennes pour le sein controlatéral étaient de $4,9 \pm 1,3$ Gy pour la TH et de $4,1 \pm 0,6$ Gy pour le RA comparativement au 2,82 Gy (dose moyenne maximale 7,10 Gy) de cette série(47) et pourrait potentiellement être source d'une augmentation du risque de cancer du sein controlatéral.

Dans une série rétrospective de 1399 patientes de moins de 55 ans irradiées pour un cancer du sein, Stoval et al. ont montré que chez les femmes de moins de 40ans recevant une dose moyenne $> 1,1$ Gy au sein controlatéral, le risque à long terme de développer un second cancer primitif du sein est 2,5 fois plus important (RR = 2,5 ; [IC_{95%} = 1,4 – 4,5]. En revanche, chez les femmes de plus de 40 ans, il n'avait pas été observé d'augmentation de ce risque(48). La différence de la répartition de la dose au sein controlatéral entre les techniques standard et la RCMI, que la dose moyenne ne permet pas d'apprécier, rend difficile l'extrapolation de ces résultats.

Tous ces résultats nous incitent à la plus grande prudence quant à l'utilisation de ces techniques de RCMI rotationnelle chez les patientes jeunes (< 45 ans), le risque étant à mettre en balance avec les toxicités cardiaque et pulmonaire éventuelles d'une technique classique.

Toxicité cutanée

Notre étude ne s'est pas intéressée à la traduction clinique de ce gain en terme d'homogénéité au niveau du volume mammaire traité. Trois essais prospectifs randomisés comparant la RCMI à une technique conventionnelle ont été publiés évaluant essentiellement la toxicité cutanée (modification de l'apparence du sein, œdème, érythème, fibrose, hyperpigmentation, douleurs des seins, épidermite exsudative, télangiectasie...)(49-52). Ces études ont permis de montrer une réduction significative des toxicités cutanées aiguës de grade ≥ 2 et du résultat esthétique en faveur de la RCMI par rapport à la RTC3D (tableau 9).

Étude	Période de réalisation	Nombre de patients	Techniques d'irradiations	Doses / Boost (Gy)	Objectif principal	Objectifs secondaires	Résultats
Donovan et al. 2007(49)	1997-2000	240	RCMI statique en planification directe (FiF) vs RT2D	50/10	Modification de l'apparence du sein	Auto-évaluation (douleurs, inconfort, induration, qualité de vie)	Obj primaire : 40% vs. 58%. Obj secondaire : diminution des modifications mammaires
Pignol et al. 2008(50)	2003-2005	331	RCMI vs RT2D	50/16	Toxicité cutanée aiguë (épithélite exsudative, douleurs), Qualité de vie		Diminution du taux d'épithélite exsudatives : 31,2% vs. 47,8% (p=0,002)
Barnett et al. 2012(51) Mukesh et al. 2013(53)	2003-2007	1145 (815 randomisés)	IMRT statique en planification directe (FiF) vs RT standard	40 / 9 (2,67/3Gy/fraction)	Évaluation photographiques des modifications (tardives) du sein	Toxicité cutanée aiguë, effets cutanés tardifs, qualité de vie	Meilleurs résultats cosmétiques (OR=0,68[0,48-0,96]), p=0,027) et sur les télangiectasies (OR=0,58 [0,36-0,92], p=0,021)

RT2D : Radiothérapie conventionnelle en 2 dimensions. FiF : Field in Field = champs dans le champs.

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des 3 principaux essais randomisés évaluant l'apport de la RCMI en terme de toxicité cutanée comparativement aux techniques standards.

Algorithmes de calcul.

Pour le RA, le calcul était effectué par l'algorithme PRO (*Progressive Resolution Optimisation*) et l'optimisation en utilisant l'algorithme d'analyse anisotrope (AAA) alors que pour la TH l'algorithme Volo était utilisé pour l'optimisation et le calcul de dose était effectué par un algorithme « superposition/convolution ».

Des études de rendement du rayonnement ont montré qu'il pouvait y avoir une différence en terme de répartition de la dose entre les différents algorithmes avec un risque de surdosage ou de sous dosage plus ou moins important en fonction de l'algorithme utilisé(54). Les études de rendements sur des fantômes concernant ces deux algorithmes dans le cas de tumeurs thoraciques ont montré des valeurs comparables dans les parties denses. Il existait en revanche des différences dans la répartition des doses pulmonaires (55,56). Notre étude considère donc que les valeurs obtenues sont donc comparables entre les deux techniques.

Cependant nos résultats concernant la dose au poumon controlatéral montrent un volume irradié à des doses moyennes paradoxalement plus important en RA qu'en TH. Cette différence pourrait s'expliquer par un problème d'équilibre électronique avec des différences entre les deux algorithmes. Une comparaison avec un même système d'optimisation multicritères pourrait être dans ce cas pertinente.

VI. Conclusion

Notre étude a montré que les deux techniques de RCMI rotationnelle permettent une très bonne couverture des volumes cibles avec de meilleures couvertures des volumes mammaire et ganglionnaires en RA tout en diminuant les doses cardiaque, pulmonaire homolatérale et du sein controlatéral. Le retentissement clinique de ces résultats nécessite un recueil prospectif des toxicités éventuelles sur le long terme afin de mieux pouvoir évaluer le bénéfice potentiel comparativement aux techniques standard de RTC3D.

Bibliographie

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Dawson L, Woronoff A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides [Internet]. 2013 [cited 2015 Aug 2]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
2. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2015 Aug 2]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
3. EBCTCG. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 2011 Nov;378(9804):1707–16.
4. 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 Oct 17;347(16):1233–41.
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1227–32.
6. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet*. 2014 juin;383(9935):2127–35.
7. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 juillet;373(4):307–16.
8. 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 juillet;373(4):317–27.

9. Burstein HJ, Morrow M. Nodal Irradiation after Breast-Cancer Surgery in the Era of Effective Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2015 juillet;373(4):379–81.
10. Solin LJ, Chu JCH, Sontag MR, Brewster L, Cheng E, Doppke K, et al. Three-dimensional photon treatment planning of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):193–203.
11. Moody AM, Mayles WPM, Bliss JM, A'Hern RP, Owen JR, Regan J, et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol*. 1994 Nov;33(2):106–12.
12. Kirova YM, Castro Pena P, Dendale R, Servois V, Bollet MA, Fournier-Bidoz N, et al. Simplified rules for everyday delineation of lymph node areas for breast cancer radiotherapy. *Br J Radiol*. 2010 août;83(992):683–6.
13. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2015 Jan;114(1):3–10.
14. Atean I, Pointreau Y, Barillot I, Kirova Y-M. Volumes de délinéation dans le traitement des cancers du sein: volumes cibles et organes à risque. *Cancer/Radiothérapie*. 2012 Sep;16(5–6):485–92.
15. 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/Radiothérapie*. 2015 juin;19(4):265–70.
16. 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 Mar 14;368(11):987–98.
17. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 1;30(4):380–6.
18. Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Rosfors S, Blom-Goldman U, Lideståhl A, et al. ROC curves and evaluation of radiation-induced pulmonary toxicity in breast cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2006 Mar 1;64(3):765–70.
19. Goldman UB, Wennberg B, Svane G, Bylund H, Lind P. Reduction of radiation pneumonitis by V20-constraints in breast cancer. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2010 Oct 29;5:99.
20. Gokula, Earnest A, Wong LC. Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-

dimensional conformal irradiation of breast carcinomas. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2013 Nov 14;8:268.

21. SFPM. Contrôles de qualité en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. 2010.

22. Teh AYM, Walsh L, Purdie TG, Mosseri A, Xu W, Levin W, et al. Concomitant intensity modulated boost during whole breast hypofractionated radiotherapy – A feasibility and toxicity study. *Radiother Oncol*. 2012 Jan;102(1):89–95.

23. Hurkmans CW, Dijckmans I, Reijnen M, van der Leer J, van Vliet-Vroegindeweij C, van der Sangen M. Adaptive radiation therapy for breast IMRT-simultaneously integrated boost: Three-year clinical experience. *Radiother Oncol*. 2012 mai;103(2):183–7.

24. Kestin LL, Sharpe MB, Frazier RC, Vicini FA, Yan D, Matter RC, et al. Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: Initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol*. 2000 Dec 1;48(5):1559–68.

25. Hurkmans CW, Cho BCJ, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol*. 2002 Feb;62(2):163–71.

26. Beckham WA, Popescu CC, Patenaude VV, Wai ES, Olivetto IA. Is Multibeam IMRT Better Than Standard Treatment for Patients With Left-Sided Breast Cancer? *Int J Radiat Oncol*. 2007 Nov 1;69(3):918–24.

27. Selvaraj RN, Beriwal S, Pourarian RJ, Lalonde RJ, Chen A, Mehta K, et al. Clinical Implementation of Tangential Field Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Using Sliding Window Technique and Dosimetric Comparison with 3D Conformal Therapy (3DCRT) in Breast Cancer. *Med Dosim*. 2007;32(4):299–304.

28. Fong A, Bromley R, Beat M, Vien D, Dineley J, Morgan G. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy techniques and standard wedged tangents for whole breast radiotherapy*. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2009 février;53(1):92–9.

29. Abrous-Anane S, Yassa M, Hijal T, Dessard-Diana B, Durdux C, Giraud P, et al. Comparaison dosimétrique d'une tomothérapie hélicoïdale et d'une radiothérapie standard conformationnelle tridimensionnelle dans le cadre du traitement du cancer du sein gauche. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Oct;14(6–7):603–4.

30. Sas-Korczyńska B, Śladowska A, Rozwadowska-Bogusz B, Dyczek S, Lesiak J, Kokoszka A, et al. Comparison between intensity modulated radiotherapy (IMRT) and

3D tangential beams technique used in patients with early-stage breast cancer who received breast-conserving therapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2010 juillet;15(4):79–86.

31. Schubert LK, Gondi V, Sengbusch E, Westerly DC, Soisson ET, Paliwal BR, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and topotherapy. *Radiother Oncol*. 2011 août;100(2):241–6.

32. Zhou G-X, Xu S-P, Dai X-K, Ju Z-J, Gong H-S, Xie C-B, et al. Clinical dosimetric study of three radiotherapy techniques for postoperative breast cancer: Helical Tomotherapy, IMRT, and 3D-CRT. *Technol Cancer Res Treat*. 2011 Feb;10(1):15–23.

33. Baycan D, Karacetin D, Balkanay AY, Barut Y. Field-in-field IMRT versus 3D-CRT of the breast. Cardiac vessels, ipsilateral lung, and contralateral breast absorbed doses in patients with left-sided lumpectomy: a dosimetric comparison. *Jpn J Radiol*. 2012 Sep 19;30(10):819–23.

34. Jin G-H, Chen L-X, Deng X-W, Liu X-W, Huang Y, Huang X-B. A comparative dosimetric study for treating left-sided breast cancer for small breast size using five different radiotherapy techniques: conventional tangential field, field-in-field, Tangential-IMRT, Multi-beam IMRT and VMAT. *Radiat Oncol*. 2013 Apr 15;8(1):89.

35. Michalski A, Atyeo J, Cox J, Rinks M, Morgia M, Lamoury G. A dosimetric comparison of 3D-CRT, IMRT, and static tomotherapy with an SIB for large and small breast volumes. *Med Dosim*. 2014;39(2):163–8.

36. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, et al. Volumetric Modulated Arc Therapy Improves Dosimetry and Reduces Treatment Time Compared to Conventional Intensity-Modulated Radiotherapy for Locoregional Radiotherapy of Left-Sided Breast Cancer and Internal Mammary Nodes. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Jan;76(1):287–95.

37. Caudrelier J-M, Morgan SC, Montgomery L, Lacelle M, Nyiri B, MacPherson M. Helical tomotherapy for locoregional irradiation including the internal mammary chain in left-sided breast cancer: Dosimetric evaluation. *Radiother Oncol*. 2009 Jan;90(1):99–105.

38. Goddu SM, Chaudhari S, Mamalui-Hunter M, Pechenaya OL, Pratt D, Mutic S, et al. Helical Tomotherapy Planning for Left-Sided Breast Cancer Patients With Positive Lymph Nodes: Comparison to Conventional Multiport Breast Technique. *Int J Radiat*

Oncol. 2009 Mar 15;73(4):1243–51.

39. 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/Radiothérapie*. 2014 Jan;18(1):7–14.

40. Lafond C, Jouyaux F, Bellec J, Henry O, Perdrieux M, Chajon E, et al. Quelle RCMI ? Du « step and shoot » au VMAT : point de vue du physicien. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Oct;14(6–7):539–49.

41. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) [Internet]. [cited 2015 Sep 6]. Available from: <http://www.icru.org/testing/reports/prescribing-recording-and-reporting-intensity-modulated-photon-beam-therapy-imrt-icru-report-83>

42. 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*. 1999 Sep 1;45(2):323–9.

43. Kwa SLS, Lebesque JV, Theuws JCM, Marks LB, Munley MT, Bentel G, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol*. 1998 août;42(1):1–9.

44. Marks LB. Dosimetric predictors of radiation-induced lung injury. *Int J Radiat Oncol*. 2002 Oct 1;54(2):313–6.

45. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Braban L, Leibel SA, Ling CC. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non–small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol*. 2005 Nov 1;63(3):672–82.

46. Boice JD, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the Contralateral Breast after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 1992 Mar 19;326(12):781–5.

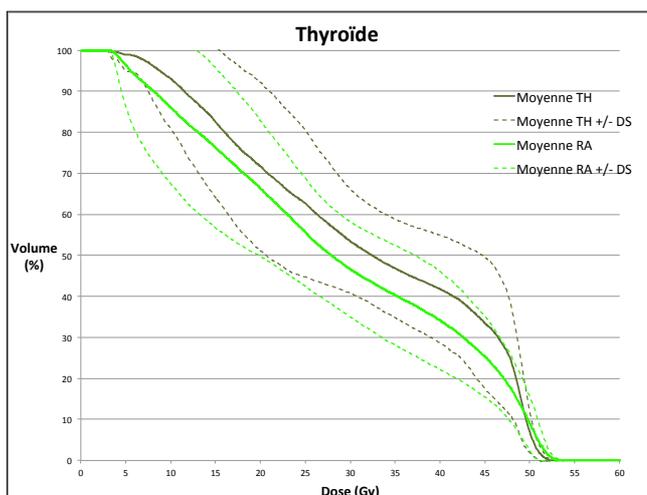
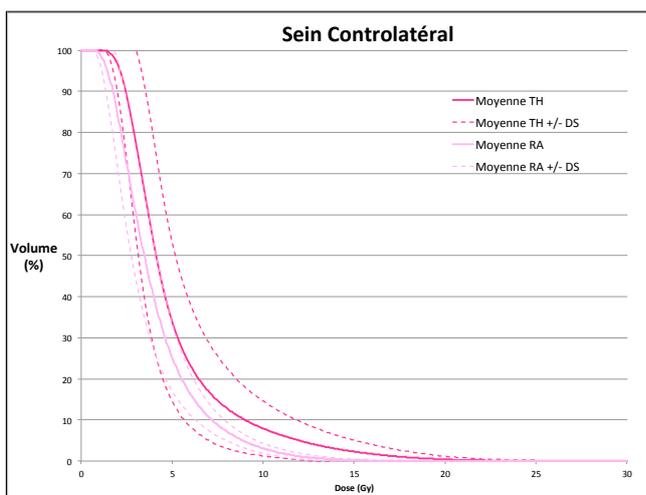
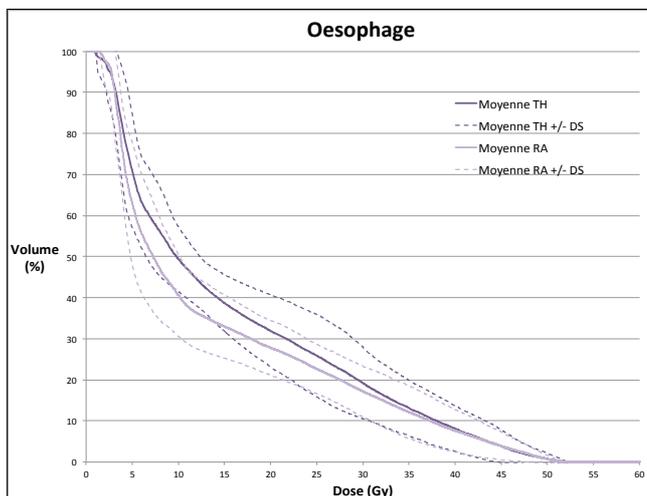
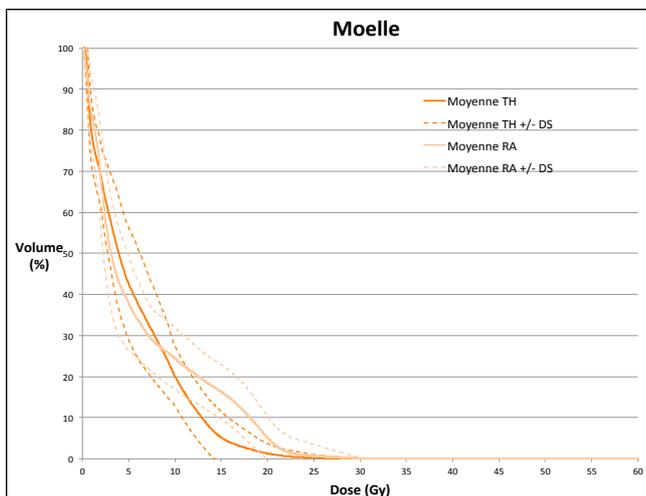
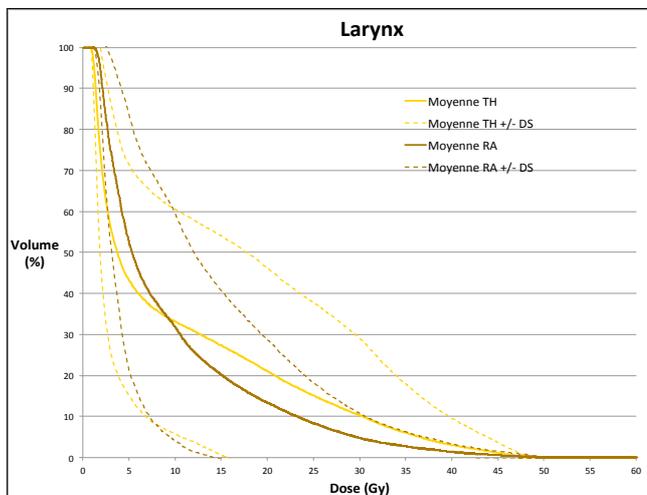
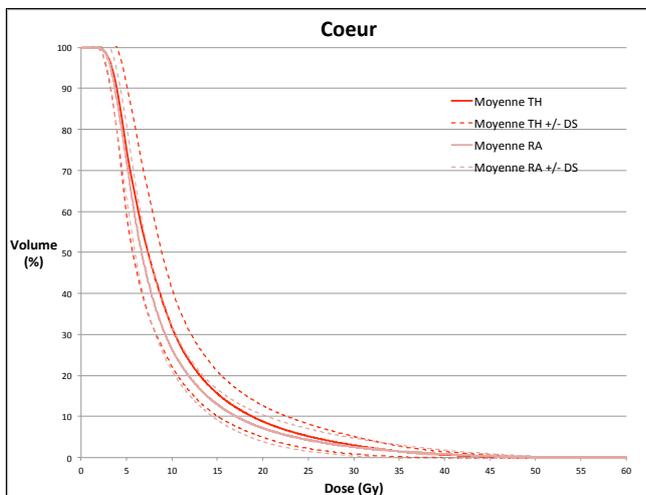
47. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, Boice JD, Shore RE, Andersson M, et al. Dose to the Contralateral Breast from Radiation Therapy and Risk of Second Primary Breast Cancer in the WECARE Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 15;72(4):1021–30.

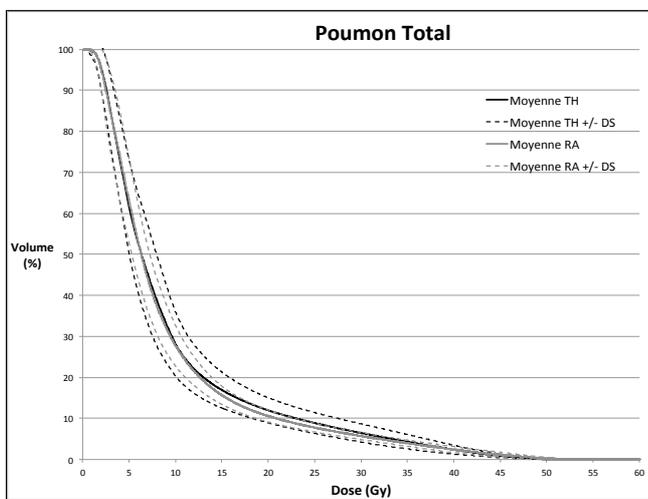
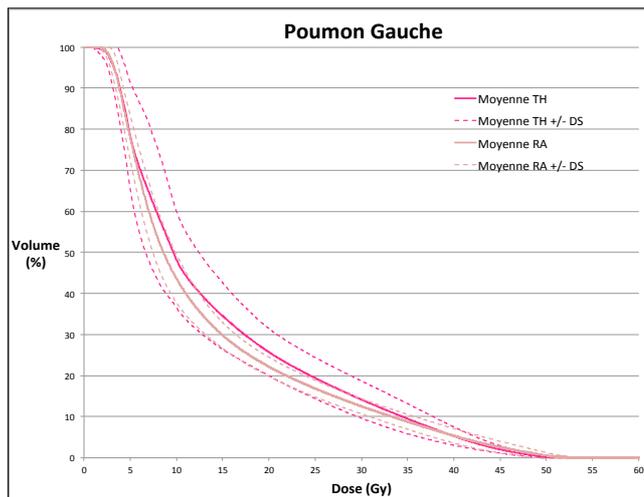
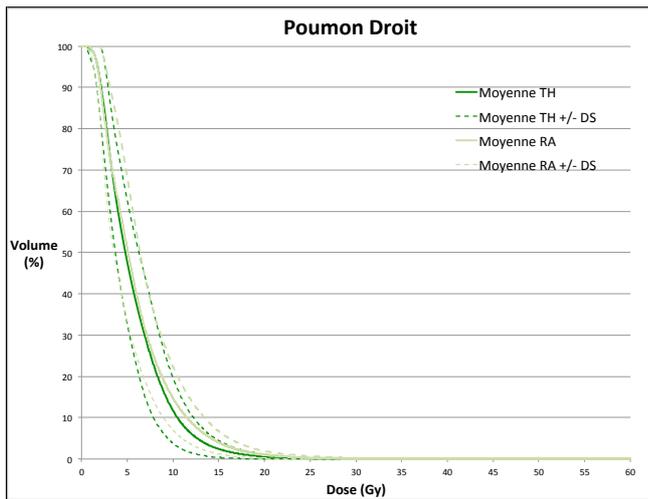
48. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2007 Mar;82(3):254–64.

49. Pignol J-P, Olivotto 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 May 1;26(13):2085–92.
50. 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*. 2012 février;82(2):715–23.
51. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson C, Dorling L, et al. Randomized Controlled Trial of Intensity-Modulated Radiotherapy for Early Breast Cancer: 5-Year Results Confirm Superior Overall Cosmesis. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 20;31(36):4488–95.
52. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson C, Dorling L, et al. Randomized Controlled Trial of Intensity-Modulated Radiotherapy for Early Breast Cancer: 5-Year Results Confirm Superior Overall Cosmesis. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 20;31(36):4488–95.
53. Fogliata A, Nicolini G, Alber M, Åsell M, Clivio A, Dobler B, et al. On the performances of different IMRT treatment planning systems for selected paediatric cases. *Radiat Oncol*. 2007 Feb 15;2(1):7.
54. Kry SF, Alvarez P, Molineu A, Amador C, Galvin J, Followill DS. Algorithms Used in Heterogeneous Dose Calculations Show Systematic Differences as Measured With the Radiological Physics Center’s Anthropomorphic Thorax Phantom Used for RTOG Credentialing. *Int J Radiat Oncol*. 2013 Jan 1;85(1):e95–100.
55. Sini C, Broggi S, Fiorino C, Cattaneo GM, Calandrino R. Accuracy of dose calculation algorithms for static and rotational IMRT of lung cancer: A phantom study. *Phys Med*. 2015 juin;31(4):382–90.

ANNEXES :

HDV moyennes \pm DS de chaque OAR





IRRADIATION MAMMAIRE ET GANGLIONNAIRE APRÈS MASTECTOMIE PARTIELLE GAUCHE PAR RADIOTHÉRAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITÉ ROTATIONNELLE : COMPARAISON DOSIMÉTRIQUE

RÉSUMÉ :

Introduction : La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) dans le cadre des irradiations complexes du sein et des aires ganglionnaires locorégionales a montré un gain dosimétrique en terme d'homogénéité. L'objectif de notre étude est de comparer les données dosimétriques des deux techniques de RCMI rotationnelles par Tomothérapie Hélicoïdale (TH) et archthérapie dynamique en RapidArc™ (RA).

Matériels et méthodes : 15 patientes, traitées initialement par mastectomie partielle gauche, nécessitant un traitement adjuvant par radiothérapie externe du sein et des aires ganglionnaires locorégionales, ont été incluses. Les données dosimétriques, ont été comparées selon les deux modalités de traitement (TH et RA).

Résultats : Pour les volumes cibles, il n'existait pas de différence statistiquement significative pour les D98% (proche de la dose minimale) pour le boost ($56,27 \pm 0,96$ pour la TH vs $56,89 \pm 0,73$ pour le RA; $p=0,09$) et la CMI ($46,12 \pm 0,83$ Gy pour la TH vs. $46,34 \pm 0,83$ pour le RA ; $p =0,56$). Le RA semblait donner de meilleurs résultats en terme de D98% que la TH pour le sein ($46,19 \pm 0,47$ Gy vs. $45,25 \pm 46,19$ Gy respectivement; $p=0,0125$), le sous claviculaire ($47,31 \pm 0,28$ Gy vs. $45,52 \pm 1,48$ Gy respectivement ; $p<0,0001$), le sus claviculaire ($46,96 \pm 0,42$ Gy vs. $45,69 \pm 1,00$ Gy respectivement : $p<0,0001$) et en terme d'index d'homogénéité (HI) pour le sous claviculaire ($0,11 \pm 0,02$ vs. $0,14 \pm 0,04$ respectivement ; $p = 0,0042$) et le sus claviculaire ($0,11 \pm 0,02$ vs. $0,14 \pm 0,03$ respectivement ; $p=0,0151$). Des différences statistiquement significatives en faveur du RA étaient observées pour les doses moyennes cardiaque, pulmonaire homolatérale et du sein controlatéral ($p<0,05$) ainsi qu'en terme de volume recevant des doses intermédiaires (V15, V20). La TH permettait une meilleure épargne de la moelle (dose maximale statistiquement inférieure à celle du RA), des doses moyennes aux volumes cibles plus proches de la dose prescrite, des doses maximales plus faibles et d'irradier moins de volume pulmonaire controlatéral à des doses intermédiaires (V10, V12, V15).

Conclusions : La TH et le RA permettent toutes deux d'obtenir une très bonne couverture des volumes cibles tout en respectant largement les contraintes aux organes à risque bien qu'il y ait quelques différences statistiquement significatives entre les deux techniques. La signification clinique de ces différences dosimétriques minimales est incertaine.

Mots clés : Cancer du sein, irradiation ganglionnaire, RCMI, VMAT, Tomothérapie hélicoïdale.

ABSTRACT :

Introduction: Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for complex radiation of breast and locoregional lymph nodes has shown dosimetric gain. In this study, we compared the dosimetric results of helical tomotherapy (HT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT).

Methods and materials: 15 patients, initially treated with left breast-conserving surgery and requiring adjuvant radiation therapy to the whole breast and locoregional lymph node areas have been included. Dosimetrics data are compared between the two treatment modalities (HT and VMAT).

Results: For target volumes, there is no difference for D98% (near-minimum) of the boost (56.27 ± 0.96 for HT vs. 56.89 ± 0.73 for VMAT; $p = 0.09$) and internal mammary nodes (46.12 ± 0.83 Gy for HT vs. 46.34 ± 0.83 for VMAT; $p = 0.56$). The VMAT seemed to give better results than HT for D98% of the whole breast (46.19 ± 0.47 Gy vs. 45.25 ± 46.19 Gy respectively; $p = 0.0125$), the infraclavicular nodes (47.31 ± 0.28 Gy vs. 45.52 ± 1.48 Gy, respectively; $p < 0.0001$), the supraclavicular nodes (46.96 ± 0.42 Gy vs. 45.69 ± 1.00 Gy, respectively; $p < 0.0001$) and for the homogeneity index (HI) concerning infraclavicular nodes (0.11 ± 0.02 vs. 0.14 ± 0.04 , respectively; $p = 0.0042$) and the supraclavicular nodes (0.11 ± 0.02 vs. 0.14 ± 0.03 , respectively; $p = 0, 0151$).

Statistically significant differences in favor of the VMAT are observed for the mean doses of heart, ipsilateral lung and contralateral breast ($p < 0.05$) and in terms of volume receiving intermediate doses (V15, V20). HT provides better spinal cord sparing (maximum dose is statistically lower than VMAT). Mean doses for target volumes are closer to the prescribed dose, the maximal doses are lower and contralateral lung sparing at intermediate doses (V10, V12, V15) is better.

Conclusions: HT and VMAT both allow a very good coverage of the target volume while sparing the organs at risk although there are few statistically significant differences between the two techniques. The clinical significance of these slight dosimetric differences is uncertain.

Key words: Breast cancer, lymphatic irradiation, IMRT, VMAT, Helical tomotherapy.