



HAL
open science

Évaluation et homogénéisation des pratiques médicales par l'intermédiaire d'une plateforme en ligne et par la réalisation d'un “ Dummy run ” dans le protocole HypoG01

Laura Levy

► **To cite this version:**

Laura Levy. Évaluation et homogénéisation des pratiques médicales par l'intermédiaire d'une plateforme en ligne et par la réalisation d'un “ Dummy run ” dans le protocole HypoG01. Cancer. 2019. dumas-02280961

HAL Id: dumas-02280961

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02280961>

Submitted on 6 Sep 2019

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 VERNE

FACULTÉ DE MEDECINE D'AMIENS

Thèse n° 2019-66

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
Spécialité : Oncologie option radiothérapie

Diplôme d'État

Par

LEVY Laura

Née le 10 juillet 1988 à Paris

Soutenue et présentée publiquement le 25 juin 2019.

TITRE :

**EVALUATION ET HOMOGENEISATION DES PRATIQUES MEDICALES
PAR L'INTERMEDIAIRE
D'UNE PLATEFORME EN LIGNE ET PAR LA REALISATION D'UN
DUMMY-RUN
DANS LE PROTOCOLE HYPOG01**

Membres du Jury :

Le Président de Jury, :**Monsieur le Professeur Claude KRZISCH**

Les Juges, : - **Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS**
- **Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**
- **Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT**

La directrice de thèse :**Madame le Docteur Sofia RIVERA**

REMERCIEMENTS

À mes juges,

À Monsieur le Professeur Claude KRZISCH
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Cancérologie, radiothérapie)
Oncopôle

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, recevez mes sincères remerciements et le témoignage de ma profonde considération.

À Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS
Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie
Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE
Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale
Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IREM de recherche du GIE Faire Face
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Radiologie et Imagerie médicale)
Pôle Imagerie

Vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres de ce jury, veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du service d'Oncologie médicale
CHU d'AMIENS

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Gynécologie obstétrique)

Vous me faites l'honneur d'examiner ce travail, recevez à cette occasion mes sincères remerciements

Madame le Docteur Sofia RIVERA
Praticien Hospitalier.
(Oncologie radiothérapie)
Chef de service de Radiothérapie A
Institut Gustave Roussy

Merci à toi Sofia de m'avoir soutenue dans la rédaction de cette thèse, de m'avoir ouvert au monde de la recherche clinique avec toujours bienveillance et patience.

À mes parents sans qui je ne serais pas là aujourd'hui, je vous dédie cette thèse. Vous avez cru en moi et m'avez poussé à regarder plus loin.

À mon père, tu as été dur mais juste. Tu as fait naître la rigueur là où il n'y en avait pas, la persévérance à la place de l'oisiveté et l'humilité dans une jeunesse arrogante. Tu m'as appris que le dépassement de soi était la clé de la liberté. Ton exigence n'a d'égal que ton amour et ton soutien.

À ma mère, tu es l'amour inconditionnelle. Tu m'as toujours soutenu, aidé, aiguillé sans jamais me juger. Tu es et resteras toujours mon pilier le plus précieux. Avec toi, on n'est jamais seul.

À ma sœur, Fanny, tu as toujours été une source de motivation et d'inspiration. On se retrouvera toujours.

À ma grand-mère, tu as toujours eu le mot pour me rassurer et me valoriser. J'ai toujours pu trouver du réconfort à tes côtés.

À Benjamin, mon amour. Être avec toi c'est enfin être moi. Merci de m'avoir fait voir la vie avec une autre perspective, d'avoir chamboulé mon monde et ses idées pour finalement m'y retrouver. Je t'aime.

À ma Clémence, mon binôme de travail. On a traversé cet internat côte à côte, en se soutenant mutuellement. J'y ai trouvé bien plus qu'une collègue, j'y ai rencontré une amie. Je ne pouvais rêver mieux que toi pour cette aventure.

À ma Sophie et ma Nao, on s'est connu ici mais on se reverra là-bas. Pour votre soutien et votre amour, je ne saurais jamais suffisamment vous remercier. Notre amitié est née d'une grève de train, la SNCF n'a jamais été aussi utile. Vous avez changé ma vie mes pépites de p*****s !!!

À Mickael, ma meilleure épaule amiénoise. Merci de m'avoir prêté l'oreille quand j'en avais besoin. Tu as toujours eu le mot juste pour me réconforter et m'aider à avancer. J'espère que ta clairvoyance me suivra jusqu'au pays du chocolat.

À ma Lorraine, le meilleur petit bout de saucisse que je connaisse. Tu es tout ce que j'aime mais avec ce brin de folie qui te rends exceptionnelle. Merci pour ton soutien et ton amour quotidien.

À ma Kelly, tu m'as suivi depuis le début. Nos chemins ont avancé sans pour autant se détourner. J'espère toujours t'avoir à mes côtés.

À Oday et Geoff, loin des yeux mais toujours dans mon cœur.

À Lilian sans qui je ne serais pas là.

À ma team de radioF*** Guillaume et Lucien.

À tous mes co-internes qui m'ont fait grandir : Léa, Arnaud, Laura, Marc, Adrien, Séverine, Diana, Anthony. J'espère bientôt travailler avec vous ! À Kaïssa pour m'avoir appris paint ☺

À Nathanaël, Gautier, Kilian, Hugues et Louise pour tout ce qu'on a partagé.

TABLE DES MATIERES

I	INTRODUCTION	7
I.1	La place de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein localisé	7
I.1.1	L'irradiation du sein / paroi	7
I.1.2	L'irradiation des aires ganglionnaires	8
I.2	L'hypofractionnement	9
I.2.1	L'hypofractionnement comme nouveau standard	9
I.2.2	Le protocole HYPOG-01	10
I.3	Contrôle qualité de l'essai HYPOG-01	11
I.3.1	Le rationnel des contrôles qualité	11
I.3.2	Le dummy run	11
I.3.3	La plateforme en ligne FALCON (Fellowship in Anatomic deLineation and CONtouring) de l'ESTRO	12
II	MATERIELS ET METHODES	13
II.1	Procédure du dummy run	13
II.1.1	L'inclusion des centres investigateurs et la formation en ligne	13
II.1.2	Le scanner de centrage	14
II.2	Les recommandations de contourage	14
II.2.1	Les volumes cibles	14
Tableau 1	Nomenclature internationale des volumes cibles	14
Tableau 2	Recommandations de l'ESTRO sur le contourage des volumes cibles lors de l'irradiation adjuvante	15
II.2.2	Les organes à risque	16
Tableau 3	Nomenclature internationale des organes à risque	17
II.3	Les outils d'évaluation	18
II.3.1	Les déviations	18
Tableau 4	Liste et nomination des déviations	18
II.3.2	Le dice index	20
Figure 1	Dice index	20
II.3.3	La limite supérieure et la limite inférieure	21
Tableau 5	Coupes de référence pour les limites supérieures et inférieures de chaque structure	21
II.3.4	Statistiques	21
III	RÉSULTATS	22
III.1	Description générale	22
III.1.1	Résultats généraux	22
Tableau 6	Nombre de soumission du dummy-run par centre participant	22
Tableau 7	Statut de validation du dummy-run en fonction du nombre de soumission	23
Figure 2	Pourcentage de centres qui ont validé à chaque soumission	23
III.1.2	Les déviations	24
Tableau 8	Nombre de déviations en fonction du statut de validation	24
Tableau 9	Nombre de déviations en fonction du nombre de soumission	25
Tableau 10	Description des types de déviations par structure contournée	25
Figure 3	Histogramme des déviations majeures et mineures par structure	26
III.1.3	Le dice-index	26

Tableau 11 – Description des DICEs moyens par structure contourée.....	27
Tableau 12 - Dice index moyen par structure à la première soumission et sur les dummy run validés.	27
III.1.4 Les limites supérieures et limites inférieures.....	28
Tableau 13 : Coupe moyenne de la limite supérieure et inférieure sur les 71 dummy runs, à la première soumission et sur les dummy runs validés.....	28
Figure 4 –Distribution des limite supérieures et inférieures par structure.....	30
Tableau 14 – Différence entre les valeurs minimums et les valeurs maximums pour la limite supérieure et inférieure de chaque structure entre la première soumission et lorsque tous les dummy runs étaient validés.....	32
III.2 Description détaillée par organe.....	33
III.2.1 CTVp_breast	33
Tableau 15 – Présence de déviation ou non pour CTVp_breast dans les 71 dummy runs contourés.....	33
Tableau 16 – Description des types de déviations pour CTVp_breast.....	33
Figure 5 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de CTVp_breast	34
III.2.2 CTVp_interpectoralis	34
Tableau 17 – Présence de déviation ou non pour CTVn_interpec dans les 71 dummy runs contourés	34
Tableau 18 – Description des types de déviations pour CTVn_interpec.....	35
Figure 6 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de CTVn_interpec.....	36
III.2.3 CTVn_IMN.....	36
Tableau 19 – Présence de déviation ou non pour CTVn_IMN dans les 71 dummy-runs contourés.....	36
Tableau 20 – Description des types de déviations pour CTVn_IMN	37
Figure 7 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de CTVn_IMN	38
III.2.4 CTVn_L1.....	38
Tableau 21 – Présence de déviation ou non pour CTVn_L1 dans les 71 dummy run contourés	39
Tableau 22 – Description des types de déviations pour CTVn_L1.....	39
Figure 8 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de CTVn_L1.....	40
III.2.5 CTVn_L2.....	40
Tableau 23 - Présence de déviation ou non pour CTVn_L2 dans les 71.....	40
Tableau 24 – Description des types de déviations pour CTVn_L2.....	41
Figure 9 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de CTVn_L2.....	42
III.2.6 CTVn_L3.....	42
Tableau 25 – Présence de déviation ou non pour CTVn_L3 dans les 71 dummy runs contourés	42
Tableau 26 – Description des types de déviations pour CTVn_L3.....	43
Figure 10 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de CTVn_L3.....	44
III.2.7 CTVn_L4.....	44
Tableau 27 – Présence de déviation ou non pour CTVn_L4 dans les 71 dummy runs contourés	44
Tableau 28 – Description des types de déviations pour CTVn_L4.....	45
Figure 11 – Répartition de la limite supérieure et de la limite inférieure de CTVn_L4.....	46
III.2.8 Heart.....	46
Tableau 29 – Présence de déviation ou non pour Heart dans les 71 dummy runs contourés	46
Tableau 30 – Description des types de déviations pour Heart.....	47
Figure 12 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de Heart.....	47
III.2.9 A_LADCoronary	48
Tableau 31 – Présence de déviation ou non pour A_LADCoronary dans les 71 DR contourés.....	48
Tableau 32 – Description des types de déviations pour A_LADCoronary	48
Figure 13 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de A_LADCoronary	49
III.2.10 Lung_ipsilat et Lung_contralat	49
Tableau 33 – Présence de déviation ou non pour Lung_ipsilat dans les 71 dummy runs contourés.	50
Tableau 34 – Présence de déviation ou non pour Lung_contralat dans les 71 dummy runs contourés.	50
Tableau 35 – Description des types de déviations pour Lung_ipsilat	50
Tableau 36 – Description des types de déviations pour Lung_contralat	50
Figure 14 - Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de lung_ipsi	51
Figure 15 - Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de lung_contra	52
III.2.11 Breast_contra	52
Tableau 37 – Présence de déviation ou non pour Breast_contralat dans les 71 dummy runs contourés.	53
Tableau 38 – Description des types de déviations pour Breast_contralat.....	53

Figure 16 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de Breast_contra	54
III.2.12 BrachialPlexus	54
Tableau 39 – Présence de déviation ou non pour BrachialPlexus_ipsilat dans les 71 DRs contourés.....	54
Tableau 40 – Description des types de déviations pour BrachialPlexus_ipsilat.....	55
Figure 17 – Répartition de la limite supérieure(A) et de la limite inférieure (B) de BrachialPlexus	55
III.2.13 Spinal_cord	56
Tableau 41 – Présence de déviation ou non pour Spinal_cord dans les 71 dummy runs contourés.	56
Tableau 42 – Description des types de déviations pour Spinal_cord.....	56
Figure 18 – Répartition de la limite supérieure(A) et de la limite inférieure (B) de Spinal_cord.....	57
III.2.14 Thyroid	57
Tableau 43 – Présence de déviation ou non pour Thyroid dans les 71 dummy-runs contourés.....	57
Tableau 44 – Description des types de déviations pour Thyroid.	58
Figure 19 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de Thyroid.....	59
III.2.15 HumeralHead	59
IV DISCUSSION	59
V CONCLUSION	63
VI REFERENCES	64
VII ANNEXES : LISTE DES ABREVIATIONS	67
VIII RÉSUMÉ	68

I INTRODUCTION

Le cancer du sein est la première cause de cancer chez la femme. Il touche une femme sur huit.

La prise en charge au stade localisé fait appel à de multiples spécialités : la chirurgie, la radiothérapie et l'oncologie médicale en fonction des facteurs pronostiques.

I.1 La place de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein localisé

I.1.1 L'irradiation du sein / paroi

Les essais 82b¹ et 82c² du *Danish Breast Cancer Cooperative Groupe* (DBCCG), publiés respectivement en 1997 dans le *New England Journal of Medicine* et dans le *Lancet* en 1999, ont démontré l'intérêt d'une radiothérapie adjuvante chez les patientes traitées soit par tumorectomie quel que soit le T, soit par mastectomie pour une tumeur classée au moins pT3 et/ou présentant une atteinte ganglionnaire.

Le rôle fondamental de la radiothérapie adjuvante dans les cancer du sein localisé a été entériné par les deux méta-analyses^{3,4} de l'Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG) publiées dans le *Lancet* en 2011 et 2014, qui ont démontré respectivement en post tumorectomie et en post mastectomie totale, avec un niveau de preuve 1A, un meilleur contrôle local ainsi qu'une amélioration de la survie spécifique et globale

L'irradiation adjuvante du sein est donc réalisée de manière systématique après chirurgie conservatrice du sein et chez les tumeurs présentant des critères de mauvais pronostic après ablation complète du sein.

Sur la méta-analyse de l'EBCTCG publiée en 2005⁵, les résultats mettaient en évidence qu'une augmentation de la dose amenait un meilleur contrôle local après tumorectomie. Cette observation a motivé la réalisation d'une étude publiée en 2008 dans le *Journal of Clinical Oncology* démontrant l'intérêt d'un complément de dose de 16 Gy au niveau du lit tumoral⁶.

Le standard est un schéma historique délivrant la dose de 50 Gy en 25 séances sur 5 semaines sur l'ensemble du sein suivi d'une surimpression du lit tumoral à la dose de 16 Gy en 8 fractions après chirurgie conservatrice. Après mastectomie, la paroi recevra 50 Gy en 25 séances sur 5 semaines.

I.1.2 L'irradiation des aires ganglionnaires

Les deux méta-analyses^{3,4} précédentes de l'EBCTCG ont montré un bénéfice de la radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires après chirurgie conservatrice chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire histologiquement prouvé (pN+).

La méta-analyse de 2011 a mis en évidence une diminution du risque de récurrence à 10 ans de 21,2% ($2p < 0,00001$) ainsi qu'une réduction du risque de décès par cancer du sein à 15 ans de 8,5% ($2p = 0,01$) chez les 1050 patientes pN+. La seconde méta-analyse a permis de préciser les résultats précédents chez 5821 patientes présentant un envahissement ganglionnaire. L'irradiation des aires ganglionnaires permet une diminution du risque de récurrence ($2p < 0,00001$) que ce soit après échantillonnage axillaire (RR=0,59, 95% CI 0,53-0,66) ou après curage axillaire (RR=0,75, 95% CI 0,67-0,83). À 10 ans chez les patientes ayant bénéficié de radiothérapie après curage axillaire, on retrouvait une réduction absolue du risque de récurrence de 10,2% ainsi que du nombre de décès par cancer du sein (RR 0,89, 95% CI 0,81-0,97, $2p = 0,01$). Ces résultats étaient retrouvés même chez les patientes présentant un maximum de trois ganglions envahis avec une diminution du nombre de récurrence locorégionale ($2p < 0,00001$), de rechute locale ou à distance (RR 0,68, 95% CI 0,57-0,82, $2p = 0,00006$) et de décès par cancer du sein (RR 0,80, 95% CI 0,67-0,95, $2p = 0,01$).

Cependant le bénéfice de l'irradiation des aires ganglionnaires axillaires post opératoire est à mettre en balance avec la toxicité potentielle qui de plus est cumulative avec celle de la chirurgie axillaire. L'évolution des techniques chirurgicales grâce à l'utilisation du ganglion sentinelle comme méthode standard en remplacement de la lymphadenectomie systématique a considérablement réduit le nombre de complications⁷.

Par ailleurs les résultats des essais de l'ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) Z0011⁸, de l'IBCSG (International Breast Cancer Study Group)⁹ et AMAROS¹⁰ ont confirmé cette désescalade chirurgicale en remettant en question l'intérêt du curage axillaire voir le remplacement de ce dernier par une irradiation chez les patientes présentant une tumeur de moins de 5 cm avec un envahissement micro métastatique au niveau du ganglion sentinelle .

La place de la radiothérapie des aires ganglionnaires est donc devenue une question centrale dans la prise en charge des cancers du sein localisé avec envahissement axillaire.

L'étude de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 22922¹¹ publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2015 a démontré qu'une irradiation prophylactique de la chaîne mammaire interne ainsi que des aires sus et sous claviculaires permettait une amélioration de la survie sans progression, de la survie sans récurrence à distance et une diminution du nombre de décès liés au cancer du sein chez les patientes présentant une tumeur centrale ou interne dépourvue d'envahissement ganglionnaire avec des facteurs de mauvais pronostic ou chez les patientes présentant un curage positif.

L'adjonction d'une irradiation de la chaîne axillaire reste un sujet de controverse du fait d'un important volume irradié ayant pour conséquence une potentielle augmentation du risque de toxicité. Cependant l'étude de EORTC 22922 qui comparait une irradiation du sein ou de la paroi thoracique seule à une irradiation de sein ou de la paroi thoracique associée à une radiothérapie de chaîne mammaire interne et des ganglions sus claviculaires a démontré que l'adjonction de cette dernière n'apportait pas de toxicité tardive statistiquement significative¹¹. L'étude canadienne MA20 qui comparait l'irradiation seule du sein ou de la paroi thoracique à l'irradiation seule du sein ou de la paroi associée à une irradiation ganglionnaire (axillaire, sus/sous claviculaire, chaîne mammaire interne) retrouvait une augmentation du nombre de toxicité tardive concernant le lymphœdème ou la fibrose mais pas d'augmentation de la toxicité cardiaque, de plexite radique ou de second cancer¹².

Il a été publié en 2015, dans *Cancer Radiothérapie*¹³ une mise au point des indications d'irradiation axillaire basée sur une revue de la littérature. Nous en retiendrons qu'à l'heure actuelle il ne paraît pas raisonnable de proposer une radiothérapie axillaire en cas de pN0, pN0i+ et pN1mi même en l'absence de curage. Cependant cette dernière est conseillée si le curage retrouvait un envahissement de plus de 50% des ganglions¹³.

I.2 L'hypofractionnement

I.2.1 L'hypofractionnement comme nouveau standard

L'incidence croissante des cancers du sein, la saturation des services de radiothérapie, les contraintes liées aux séances quotidiennes ainsi que les coûts engendrés expliquent que les essais de l'hypofractionnement dans la prise en charge des cancers du sein aient été mis en place.

Quatre essais randomisés, de phase III, de non infériorité, publiés de 2006 à 2013, incluant plus de 7000 patientes ont comparé une radiothérapie hypofractionnée à une irradiation normofractionnée avec un suivi de plus de 10 ans. Les trois essais princeps : l'essai START A¹⁴, START B¹⁵ et l'essai canadien¹⁶ ont mené à une modification des recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa) qui depuis 2012 considère comme un standard la radiothérapie hypofractionnée chez les femmes de plus de 50 ans, en cas de tumeur pT1-2, pN0, présentant des récepteurs hormonaux positifs et sans facteurs pronostiques défavorables¹⁷.

Cependant une partie non négligeable des patientes des essais START bénéficiaient d'une mastectomie et/ ou d'une chimiothérapie (START A : 35%, START B : 22%) et/ou d'une irradiation des aires ganglionnaires (START A : 29%, START B : 23%). Bien que les études précédemment citées n'aient pas été construites pour étudier spécifiquement cette population, le schéma hypofractionné est devenu un nouveau standard de prise en charge aussi chez ces femmes au Royaume-Uni comme au Pays-Bas. D'ailleurs cette pratique semble pouvoir se confirmer par la publication début 2019 dans le *Lancet Oncology* d'une étude de non infériorité comparant l'irradiation normofractionnée avec une irradiation hypofractionnée chez les patientes ayant bénéficié d'une mastectomie qui valide la non infériorité de la radiothérapie hypofractionnée pour l'irradiation des parois¹⁸.

I.2.2 Le protocole HYPOG-01

Pour valider la place de l'hypofractionnement dans l'irradiation des aires ganglionnaires comme un nouveau standard, il est donc nécessaire de disposer de données prospectives randomisées de qualité.

C'est l'objectif des essais multicentriques de phase III, HYPOG-01(NCT03127995) et SKAGEN 1(NCT02384733). HypoG-01 est ouvert en France depuis septembre 2016. L'essai SKAGEN 1 est ouvert au Danemark en parallèle. Une méta analyse prospective des deux essais est d'emblée planifiée. Ces essais comparent l'irradiation normofractionnée classique (de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy sur 5 semaines) du sein ou de la paroi et des aires ganglionnaires à un schéma hypofractionné (de 40 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy sur 3 semaines) sur les mêmes volumes.

La population concerne les femmes de plus de 18 ans, prises en charge pour un cancer du sein T1-T3, N0-N3, M0 en situation adjuvante ayant reçu ou non de la chimiothérapie adjuvante, présentant une indication d'irradiation des aires ganglionnaires.

Le critère de jugement principal de ces études de non infériorité concernant l'incidence du lymphœdème du coté traité 3 ans après la radiothérapie. Les objectifs secondaires portent sur la survie sans progression, la survie globale, les causes de décès, la qualité de vie et l'analyse médico-économique de ces schémas de traitement.

I.3 Contrôle qualité de l'essai HYPOG-01

I.3.1 Le rationnel des contrôles qualité

Le point faible des essais de radiothérapie est souvent l'hétérogénéité des contourages, d'un opérateur à l'autre comme d'un centre à l'autre ainsi qu'une mauvaise compliance aux recommandations de délinéation des différents investigateurs.

Cette hétérogénéité peut avoir un réel impact sur l'efficacité du traitement administré tant sur le contrôle locorégional que sur la survie. La mauvaise compliance aux recommandations de délinéation peut engendrer des modifications sur la dosimétrie par ces dernières auront un retentissement sur la toxicité aiguë et tardive.

L'ensemble de ces variations ont pour conséquence une diminution de la qualité et de la validé des études comme nous le montre l'essai TROG 02.02 qui étudiait l'ajout de la Tirapazamine au cisplatine dans la prise en charge par radiochimiothérapie des cancers de la tête et du cou. Cet essai négatif ne montrait globalement pas de bénéfice à l'ajout de la Tirapazamine. Cependant devant d'importantes déviations du protocole par les centres investigateurs, une évaluation a été réalisée à posteriori en tenant compte de la fidélité des traitements aux recommandations. Cette relecture retrouvait non seulement une réduction statistiquement significative de la survie globale et du contrôle local chez les patients présentant des déviations majeures de délinéation mais également un bénéfice à l'ajout de la Tirapazamine chez les patients pour qui les recommandations protocolaires étaient suivies ¹⁹.

De ce fait le processus d'assurance qualité est devenu indispensable pour obtenir des résultats fiables et ainsi s'assurer la validité des essais de radiothérapie.

I.3.2 Le dummy run

Le dummy run est un des acteurs de cette évaluation des pratiques et est vivement recommandé pour assurer la validité des études²⁰.

C'est un test permettant de définir voire de corriger l'incidence et l'étendue des biais avant de débiter un essai. Depuis une dizaine d'année il est maintenant réalisé dans la plupart des études évaluant une technique de radiothérapie²¹⁻³².

Son principe est le suivant : un cas clinique représentatif, choisi pour contenir un ou plusieurs points critiques, est adressé aux institutions qui souhaitent participer à l'étude, avec le protocole de l'essai et les directives en termes de contourage +/- de dosimétrie. Les contourage +/- les plans de traitement sont ensuite analysés par les personnes en charge de la procédure d'assurance qualité de l'essai. I séalement cette revue d'assurance qualité est assurée par un expert indépendant, qui détermine les corrections éventuelles à apporter, puis valide la participation du centre à l'essai.

Le dummy run en radiothérapie permet donc à la fois d'évaluer les centres participant mais aussi de mettre en exergue des difficultés ou des points de désaccord non envisagés lors de la rédaction du protocole.

I.3.3 La plateforme en ligne FALCON (Fellowship in Anatomic deLineation and CONtouring) de l'ESTRO

Une des difficultés principales lors des essais de radiothérapie est une homogénéisation des connaissances et des pratiques. Grâce aux nouvelles technologies du multimédia et de l'internet, les possibilités d'apprentissage présentent un nouvel essor. Les plateformes en ligne permettent d'améliorer la qualité de la formation et des compétences par l'accès à distance à des ressources et des services d'évaluation.

FALCON est un projet éducationnel de l'ESTRO permettant de développer l' enseignement interactif et de comparer l'homogénéité des contourages ainsi que leur compliance aux recommandations d'experts³³. C'est une plateforme en ligne qui propose un outil de délinéation qui est à la fois utilisable pour des sessions pédagogiques et pour l'évaluation des pratiques lors des essais. Il est d'autant plus intéressant d'utilisation qu'il permet de réaliser ces travaux avec des participants dispersés géographiquement.

Son utilisation au cours d'atelier de contourage permet une diffusion des recommandations et de leur mise en application. Lors de ces exercices une réduction de la variabilité inter-opérateur a pu être objectivée ainsi qu'une meilleure observance des recommandations ³⁴.

La plateforme FALCON via le logiciel Educase permet de former en ligne les investigateurs des centres participants aux consignes de délinéation du protocole et d'homogénéiser la réalisation des traitements par l'intermédiaire d'un dummy run.

Il a été publié en 2017 dans *Radiotherapy and Oncology* une étude appréciant l'utilisation de FALCON pour l'implémentation des recommandations de contourage ainsi que l'évaluation de leur mise en pratique pour l'étude RAIDs. Cette dernière a démontré que c'était un outil opérationnel et fonctionnel dans les essais cliniques²¹.

Cette digitalisation des données permet donc à la fois la transmission des recommandations, l'entraînement des centres à leur application et leur évaluation.

Les résultats du dummy run de l'essai HYPOG-01 font l'objet de ma thèse afin d'une part de déterminer la faisabilité de l'utilisation d'une formation en ligne et d'autre part d'évaluer la capacité des participants à se conformer aux contraintes du protocole de radiothérapie et à ses recommandations de contourage.

II MATRIELS ET METHODES

II.1 Procédure du dummy run

II.1.1 L'inclusion des centres investigateurs et la formation en ligne

Lors de l'ouverture de l'étude HYPOG-01 une enquête de faisabilité a été envoyée à l'ensemble des structures sollicitées en vue de l'assurance qualité. Lors de cette dernière le centre investigateur a été informé de la réalisation d'un dummy run dans le cadre de l'assurance - qualité de la radiothérapie et de la nécessité d'y consentir pour participer à l'étude.

Une fois l'institution sélectionnée suite à la revue de l'enquête de faisabilité, l'investigateur principal de chaque structure a dû suivre un atelier de contourage en ligne animé par le coordinateur de l'essai. Lors de cette formation, les recommandations de délinéation concernant les aires ganglionnaires ainsi que les organes à risque y ont été présentées.

A la suite de cette session, les participants ont reçu leurs identifiants et leurs codes pour avoir accès à la plateforme de formation en ligne de FALCON sur laquelle ils ont dû réaliser le dummy run sur le scanner témoin.

Chaque centre a dû contourner le sein droit cible ainsi que l'ensemble des aires ganglionnaires homolatérales et des organes à risque. C'était un cas identique pour l'ensemble des centres.

Après chaque soumission ils devaient en informer l'organisation de l'essai par courriel. Le travail fourni était revu par au deux radiothérapeutes seniors indépendants à partir de la plateforme

précédente. Ces derniers classaient les déviations de contourage en déviations majeures et mineures afin de déterminer si le dummy run était validé.

Suite à leur évaluation, les investigateurs devaient corriger les erreurs soulevées si nécessaire et soumettre de nouveau et cela jusqu'à leur validation.

II.1.2 Le scanner de centrage

La patiente témoin était en décubitus dorsal les mains au-dessus la tête. Les bras étaient relevés et reposaient chacun sur un support.

Le scanner de centrage était non injecté et comportait 141 coupes de 3 mm d'épaisseur allant du bord supérieur de la troisième vertèbre cervicale jusqu'à la limite inférieure de la troisième vertèbre lombaire.

II.2 Les recommandations de contourage.

II.2.1 Les volumes cibles

Les volumes cibles évalués étaient : le sein ou la paroi, les aires ganglionnaires I, II, III, IV, la chaîne mammaire interne et l'aire inter pectorale homolatérales. Ils devaient être nommés selon la nomenclature internationale.

Tableau 1 – Nomenclature internationale des volumes cibles

Noms usuels	Nomenclature internationale
Sein	CTVp_breast
Ganglions de Rotter ou interpectoral	CTVn_interpec
Chaîne mammaire interne (CMI)	CTVn_IMN
Niveau I	CTVn_L1
Niveau II	CTVn_L2
Niveau III ou sous clavier	CTVn_L3
Niveau IV ou sus clavier	CTVn_L4
Ensemble des aires ganglionnaires sans CMI	CTVn_Ltot

Leurs recommandations de contourage suivent les recommandations de l'ESTRO publiées en 2015³⁵.

Tableau 2 – Recommandations de l'ESTRO sur le contourage des volumes cibles lors de l'irradiation adjuvante.

ESTRO delineation guidelines for the CTV of lymph node regions, breast and postmastectomy thoracic wall for elective irradiation in breast cancer (see figures).

Borders per region	Axilla level 1 CTVn_L1	Axilla level 2 CTVn_L2	Axilla level 3 CTVn_L3	Lymph node level 4 CTVn_L4	Internal mammary chain CTVn_IMN	Interpectoral nodes CTVn_interpectoralis	Residual breast CTVp_breast	Thoracic wall CTVp_thoracic wall
Cranial	Medial: 5 mm cranial to the axillary vein Lateral: max up to 1 cm below the edge of the humeral head, 5 mm around the axillary vein	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Caudal limit of CTVn_L4	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Upper border of palpable/visible breast tissue; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint
Caudal	To the level of rib 4 – 5, taking also into account the visible effects of the sentinel lymph node biopsy	The caudal border of the minor pectoral muscle. If appropriate: top of surgical ALND	5 mm caudal to the subclavian vein. If appropriate: top of surgical ALND	Includes the subclavian vein with 5 mm margin, thus connecting to the cranial border of CTVn_IMN	Cranial side of the 4th rib (in selected cases 5th rib, see text)	Level 2's caudal limit	Most caudal CT slice with visible breast	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Ventral	Pectoralis major & minor muscles	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle	Sternocleidomastoid muscle, dorsal edge of the clavicle	Ventral limit of the vascular area	Major pectoral muscle	5 mm under skin surface	5 mm under skin surface
Dorsal	Cranially up to the thoraco-dorsal vessels, and more caudally up to an imaginary line between the anterior edge of the latissimus dorsi muscle and the intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of subclavian vein or to costae and intercostal muscles	Pleura	Pleura	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle
Medial	Level 2, the interpectoral level and the thoracic wall	Medial edge of minor pectoral muscle	Junction of subclavian and internal jugular veins – >level 4	Including the jugular vein without margin; excluding the thyroid gland and the common carotid artery	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Medial edge of minor pectoral muscle	Lateral to the medial perforating mammarian vessels; maximally to the edge of the sternal bone	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Lateral	Cranially up to an imaginary line between the major pectoral and deltoid muscles, and further caudal up to a line between the major pectoral and latissimus dorsi muscles	Lateral edge of minor pectoral muscle	Medial side of the minor pectoral muscle	Includes the anterior scalene muscles and connects to the medial border of CTVn_L3	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Lateral edge of minor pectoral muscle	Lateral breast fold; anterior to the lateral thoracic artery	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Usually anterior to the mid-axillary line

ALND = axillary lymph node dissection.

II.2.2 Les organes à risque

Les organes à risque évalués étaient : le sein controlatéral, le cœur, l'artère coronaire antérieure, les poumons, la thyroïde, le cordon médullaire, la tête humérale et le plexus brachial homolatéral. Ils devaient être nommés selon la nomenclature internationale.

Tableau 3 – Nomenclature internationale des organes à risque.

Noms usuels	Nomenclature internationale
Cœur	Heart
Artère coronaire descendante antérieure gauche	A_LADCoronary
Poumon homolatéral	Lung_ipsilat
Poumon controlatéral	Lung_contra
Poumons	Lungs
Tête humérale	HumeralHead
PRV tête humérale= tête humérale + 1 cm	HumeralHead_PRV
Sein controlatéral	Breast_contra
Thyroïde	Thyroid
Plexus brachial	BrachialPlexus

Concernant la délimitation du cœur et de l'artère coronaire antérieure descendante, les recommandations utilisées étaient celles de *Feng et al* publiées en 2011. Le contournage du cœur devait inclure l'ensemble du péricarde. Il devait débiter au niveau de la bifurcation du tronc artériel pulmonaire jusqu'à la disparition du péricarde au niveau du foie. L'artère coronaire antérieure descendante devait passer en interventriculaire jusqu'à l'apex cardiaque³⁶.

Concernant le contournage du plexus brachial, il fallait suivre les recommandations de *Kong et al* publiées en 2011. La délimitation devait inclure cinq racines nerveuses qui sont les branches ventrales issues du cinquième (C5), du sixième (C6), du septième (C7) et du huitième (C8) nerfs cervicaux ainsi que du premier nerf thoracique (T1). Son trajet devait progresser entre les muscles scalènes antérieur et médian jusqu'au paquet vasculo-nerveux sous clavier³⁷.

Le contournage des poumons, de la moelle et de la thyroïde suivent le protocole développé par le Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCCG) pour l'atlas de délimitation publié par *Nielsen et al* en 2013³⁸. Ces derniers correspondaient aux limites anatomiques basiques connues.

II.3 Les outils d'évaluation

II.3.1 Les déviations

Lors de la révision des dummy run l'ensemble des erreurs de délimitation étaient classées en deux catégories : les déviations majeures et les déviations mineures.

Les déviations majeures correspondaient à une structure non réalisée ou en ce qui concernait le CTVp_breast un contourage non adhérent au muscle profond, les CTV_N l'absence de continuité entre les aires ganglionnaires adjacentes, le coeur l'absence d'inclusion du péricarde et le plexus brachial l'oubli une racine. Si la soumission présentait une déviation majeure, elle ne pouvait être acceptée et l'investigateur devait soumettre de nouveau un dummy run.

Les mineures étaient définies principalement par des erreurs au niveau des limites supérieures, inférieures, profondes, externes, internes.

Tableau 4 – Liste et nomination des déviations

Structures	Déviations Majeures	Déviations Mineures
CTVp_breast	MA1 = Non fait MA2 = Limite profonde non adhérente au plan superficiel du muscle pectoral	mi1 = Mauvaise interpolation mi2 = Limite interne au-delà de la racine interne du sein mi3 = Limite interne en deçà de la racine interne du sein mi4 = Limite externe au-delà de la racine externe du sein mi5 = Limite externe en deçà de la racine externe du sein mi6 = Limite supérieure au-delà de la racine supérieure du sein mi7 = Limite supérieure en deçà de la racine supérieure du sein mi8 = Limite inférieure au-delà de la racine inférieure du sein mi9 = Limite inférieure en deçà de la racine inférieure du sein mi10 = Limite profonde partiellement adhérente au muscle pectorale ou incluant tout ou partie du muscle pectoral mi 11 = Limite superficielle sans marge sous la peau mi99 = Autre
CTVn_interpec	MA1 = Non fait	mi1 = Mauvaise interpolation <u>Limites non respectées :</u> mi2 = En interne mi3 = En externe mi4 = En inférieur mi5 = En supérieur mi6 = En superficiel mi7 = En profond mi99 = Autre
CTVn_IMN	MA1 = Non fait	mi1 = Mauvaise interpolation <u>Limites non respectées :</u> mi2 = En interne mi3 = En externe

	MA2 = non en continuité avec CTVn_L4	mi4 = En inférieur mi5 = En supérieur mi6 = En superficiel mi7 = En profond mi99 = Autre
CTVn_L1	MA1 = Non fait MA2 = non en continuité avec CTVn_L2	mi1 = Mauvaise interpolation <u>Limites non respectées</u> mi2 = En interne mi3 = En externe mi4 = En inférieur mi5 = En supérieur mi6 = En superficiel mi7 = En profond mi99 = Autre Clips
CTVn_L2	MA1 = Non fait MA2 = non en continuité avec CTVn_L3 et/ou L1	mi1 = Mauvaise interpolation <u>Limites non respectées</u> mi2 = En interne mi3 = En externe mi4 = En inférieur mi5 = En supérieur mi6 = En superficiel mi7 = En profond mi99 = Autre
CTVn_L3	MA1 = Non fait MA2 = non en continuité avec CTVn_L4 et/ou L2	mi1 = Mauvaise interpolation <u>Limites non respectées</u> mi2 = En interne mi3 = En externe mi4 = En inférieur mi5 = En supérieur mi6 = En superficiel mi7 = En profond mi99 = Autre
CTVn_L4	MA1 = Non fait MA2 = non en continuité avec CTVn_L3 et/ou CMI	mi1 = Mauvaise interpolation <u>Limites non respectées</u> mi2 = En interne mi3 = En externe mi4 = En inférieur mi5 = En supérieur mi6 = En superficiel mi7 = En profond mi99 = Autre
Heart	MA1 = Non fait MA2 = Péricarde non inclus	mi1 = Mauvaise interpolation mi2 = Péricarde partiellement inclus mi3 = Coutourage ne remontant pas jusqu'à la bifurcation du tronc artériel pulmonaire mi99 = Autre
A_LADCoronary	MA1 = Non fait	mi1 = Mauvaise interpolation mi2 = Contourage incomplet à la pointe du cœur mi3 = Contourage ne suivant pas le trajet de coronaire

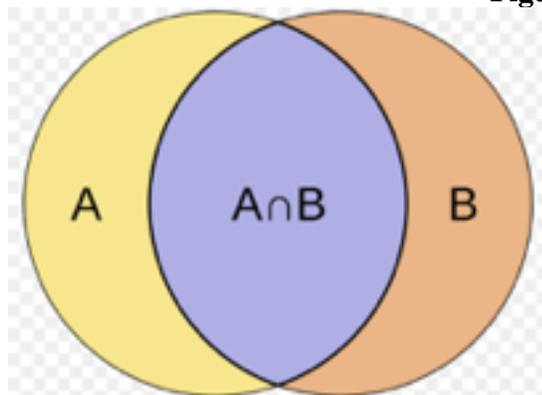
		mi99 = Autre
Lung_ipsilat Lung_contra	MA1 = Non fait	mi1 = Mauvaise interpolation mi2 = Trachée incluse mi99 = Autre
HumeralHead	MA1 = Non fait	mi1 = Mauvaise interpolation mi99 = Autre
Spinal_cord	MA1 = Non fait	mi1 = Mauvaise interpolation mi2 = incomplète au niveau de la limite supérieure ou inférieure mi99 = Autre
Thyroid	MA1 = Non fait MA2 = Contourage incluant les muscles	mi1 = Mauvaise interpolation mi99 = Autre
BrachialPlexus	MA1 = Non fait MA2 = Manque racine	mi1 = Mauvaise interpolation mi2 = Racine ne passant pas entre les muscles scalènes mi3 = Contourage de racine(s) en dessous de T1 mi4 = Coutourage non postérieurs aux vaisseaux sous claviers mi99 = Autre

II.3.2 Le dice index

Le dice index est une mesure statistique quantitative qui mesure la similarité de deux échantillons.

La formule mathématique permettant de l'obtenir est :

Figure 1 – Dice index



$$Dice\ index = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}$$

Le résultat obtenu est compris entre 0 et 1. Plus le dice index est proche de 1 plus les deux contourages sont similaires.

Dans le cadre de l'analyse du dummy run du protocole HYPOG-01, les contours de référence étaient réalisés par le coordinateur de l'essai. Chaque coupe contourée par les investigateurs étaient

comparée à l'aide du dice index aux contours de référence grâce à un outil automatique présent sur FALCON. Ce dernier calculait alors automatiquement un dice moyen par structure et par soumission.

II.3.3 La limite supérieure et la limite inférieure

Les limites en tête pied des volumes sont des mesures qui permettent une comparaison avec celles des référents. Elles étaient facilement évaluables pour l'analyse du dummy-run grâce aux niveaux de coupe indiqués sur le scanner.

Tableau 5 – Coupes de référence pour les limites supérieures et inférieures de chaque structure

Structures	Coupe supérieure	Coupe inférieure
Heart	58	100
CTVp_breast	56	113
CTVn_IMN	46	80
CTVn_L1	38	69
CTVn_L2	38	53
CTVn_L3	37	46
CTVn_L4	32	45
CTVn_interpec	38	53
Thyroid	21	31
Spinal_cord	1	132
A_LADCoronary	64	99
Lung_ipsilat	32	94
Lung_contra	32	89
HumeralHead	20	34
Breast_contralat	58	119
BrachialPlexus	12	37

II.3.4 Statistiques

Afin d'analyser les résultats nous avons utilisé le calcul de la moyenne. L'écart-type était utilisé pour décrire la variabilité des mesures. Le dice index, les limites supérieures et inférieures ont été évalués pour chaque soumission. Une comparaison des résultats a été réalisée entre la première soumission et lorsque les dummy run étaient validés. Elle a été réalisée à l'aide d'un test de Student avec une valeur de $p=0,05$ pour définir une différence statistiquement significative.

III RÉSULTATS

III.1 Description générale

III.1.1 Résultats généraux

De **novembre 2016 à février 2019**, **trente-trois centres** sur les trente-neuf sollicités ont soumis au moins un dummy-run et ont terminé le processus de validation. Les six centres restants n'ont pas commencé le processus de validation.

Tableau 6 – Nombre de soumission du dummy-run par centre participant.

Centre	Nombre de soumissions
2	1
3	3
4	1
5	2
6	2
7	1
8	1
9	3
10	2
11	4
12	2
13	2
14	2
15	2
16	3
18	2
19	2
20	1
21	2
22	1
23	2
24	2
25	2
27	2
29	4
30	2
32	3
33	3

35	2
36	2
37	2
39	3
40	3
Total général	71

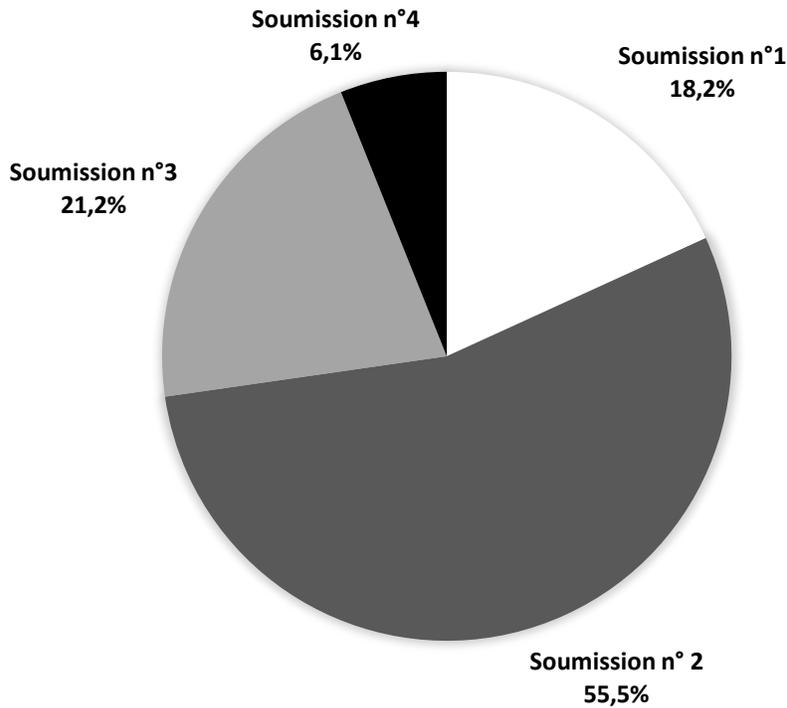
Le nombre total de soumission était de 71. Le nombre médian de soumission était de 2 (minimum : 1 – maximum : 4). **Le nombre moyen de soumission était de 2,2** (écart-type : 0,8). (Tableau 6)

Six centres sur les trente-trois, soit **18,2% ont été validés dès leur première soumission, 72,7% des centres était validés à la deuxième, 93,9 % à la troisième et 100% à la quatrième.**

Tableau 7 – Statut de validation du dummy-run en fonction du nombre de soumission

Soumission n°	Validation		Total
	Non	Oui	
1	27	6	33
2	9	18	27
3	2	7	9
4	0	2	2
Total	38	33	71

Figure 2 – Pourcentage de centres qui ont validé à chaque soumission.



III.1.2 Les déviations

Concernant les **dummy-run récusés**, le **nombre moyen de déviations** était de **10,1 ± 4,7** avec un nombre moyen de déviations majeures et mineures de $2,1 \pm 1,5$ et de $8,0 \pm 4,2$ respectivement.

Concernant les **dummy-run validés**, le **nombre moyen de déviations** était de **1,5 ± 2,3** avec un nombre moyen de déviations majeures et mineures de $0,2 \pm 0,4$ et de $1,3 \pm 2,1$ respectivement.

Tableau 8 – Nombre de déviations en fonction du statut de validation.

Validation	Nombre de déviations majeures	Nombre déviations mineures	Nombre total de déviations
Non	$2,1 \pm 1,5$	$8,0 \pm 4,2$	$10,1 \pm 4,7$
Oui	$0,2 \pm 0,4$	$1,3 \pm 2,1$	$1,5 \pm 2,3$

Les valeurs correspondent à la moyenne ± écart-type.

Le nombre de déviation **diminuait au fur et à mesure des soumissions**.

Le **nombre moyen de déviations** a chuté de **10,4 ± 4,9** à la première soumission à $3,0 \pm 3,5$ à la seconde, à **0,7 ± 0,9** la troisième et 0 à la quatrième. Cette diminution est retrouvée aussi bien chez

les déviations majeures que chez les mineures avec **nombre moyen** qui est passé respectivement de **2,1 ± 1,6** et de **8,3 ± 4,4** à **0**.

Tableau 9 – Nombre de déviations en fonction du nombre de soumission.

Soumission	Nombre déviations majeures	Nombre déviations mineures	Nombre total de déviations
1	2,1 ± 1,6	8,3 ± 4,4	10,4 ± 4,9
2	0,4 ± 0,8	2,6 ± 2,9	3,0 ± 3,5
3	0,2 ± 0,4	0,4 ± 0,7	0,7 ± 0,9
4	0	0	0

Les valeurs correspondent à la moyenne ± écart-type.

Au total, les 71 dummy run comptabilisaient **431 déviations dont 83 majeures et 348 mineures**. Les structures qui comptabilisaient le plus de déviations étaient le **CTVp_breast** (16,5%), le **CTVn_L4** (10,7%) et le **BrachialPlexux_ipsilat** (9,7%). Les structures qui comptabilisaient le moins de déviations étaient le **HumeralHead** (0,2%), le **CTVn_interpectoralis** (1,9%) et le **Lung_ipsilat** (2,3%).

Les **déviations majeures** les plus fréquentes concernaient le **BrachialPlexux_ipsilat (31,3%)**, le **CTVn_L4 (18,1%)** et le **CTVn_IMN (7,2%)**. Les **déviations mineures** les plus fréquentes concernaient le **CTVp_breast (19,5%)**, le **CTVn_L1(11,2%)** et le **Heart (10,6 %)**.

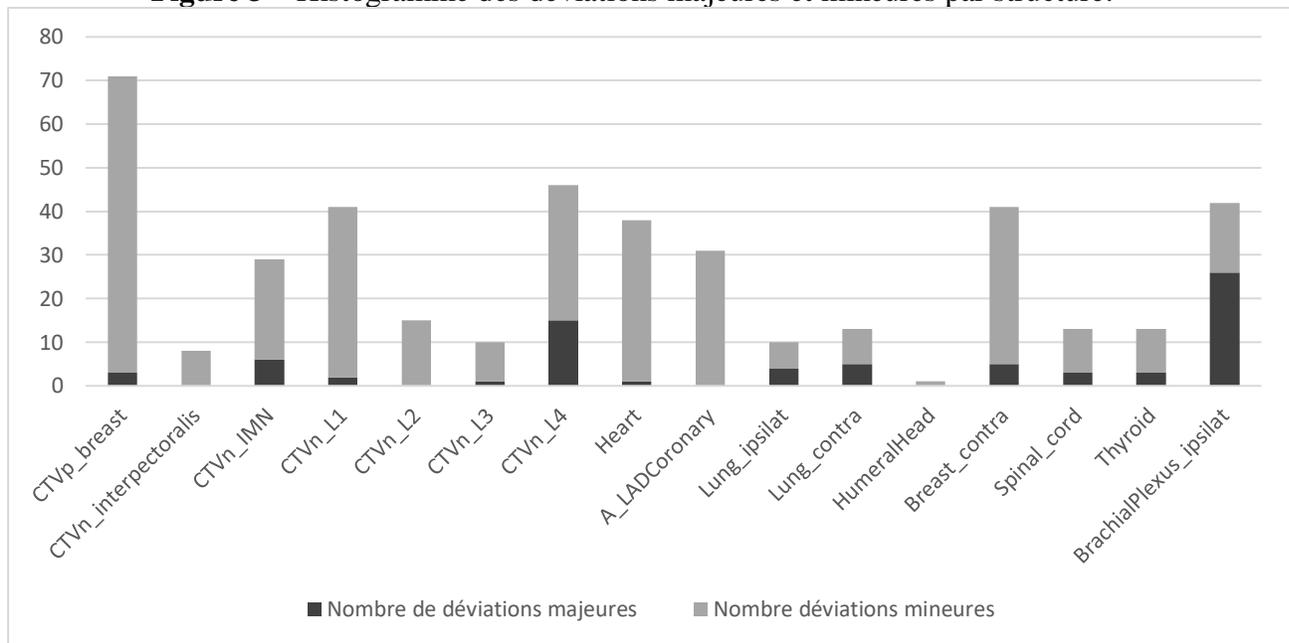
Tableau 10 – Description des types de déviations par structure contourée.

Structures	Nombre de déviations majeures (%)	Nombre de déviations mineures (%)	Total (%)
CTVp_breast	3 (3,6)	68 (19,5)	71 (16,5)
CTVn_interpec	0 (0,0)	8 (2,3)	8 (1,9)
CTVn_IMN	6 (7,2)	23 (6,6)	29 (6,7)
CTVn_L1	2 (2,4)	39 (11,2)	41 (9,5)
CTVn_L2	0 (0,0)	15 (4,3)	15 (3,5)
CTVn_L3	1 (1,2)	9 (2,6)	10 (2,3)
CTVn_L4	15 (18,1)	31 (8,9)	46 (10,7)
Heart	1 (1,2)	37 (10,6)	38 (8,8)
A_LADCoronary	0 (0,0)	31 (8,9)	31 (7,2)
Lung_ipsilat	4 (4,8)	6 (1,7)	10 (2,3)
Lung_contra	5 (6,0)	8 (2,3)	13 (3,0)
HumeralHead	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,2)
Breast_contra	5 (6,0)	36 (10,3)	41 (9,5)

Spinal_cord	3 (3,6)	10 (2,9)	13 (3,0)
Thyroid	3 (3,6)	10 (2,9)	13 (3,0)
BrachialPlexus	26 (31,3)	16 (4,6)	42 (9,7)
Total	83 (100,0)	348 (100,0)	431 (100,0)

Les volumes cibles avec le plus de déviations étaient : le **CTVp_breast**, le **CTVn_L4** et le **CTVn_L1**. Les organes à risque avec le plus de déviations étaient : le **BrachialPlexus**, le **Breast_contra** et le **Heart**. (Tableau 10 - Figure 3)

Figure 3 – Histogramme des déviations majeures et mineures par structure.



III.1.3 Le dice-index

Les structures avec le meilleur dice-index étaient le **Heart (0,87)**, le **CTVp_breast (0,82)** et le **lung_contralat (0,79)**. Les structures avec le moins bon dice-index étaient la **A_LADCoronary (0,29)**, le **BrachialPlexux_ipsilat (0,31)**, le **CTVn_L2 (0,55)** et le **CTVn_L4 (0,55)**. (Tableau 11).

Tableau 11 – Description des DICES moyens par structure contourée.

Structures	DICE moyen
CTVp_breast	0,82 ± 0,07
CTVn_interpec	0,56 ± 0,13
CTVn_IMN	0,60 ± 0,09
CTVn_L1	0,63 ± 0,12
CTVn_L2	0,55 ± 0,14
CTVn_L3	0,64 ± 0,11
CTVn_L4	0,55 ± 0,17
Heart	0,87 ± 0,05
A_LADCoronary	0,29 ± 0,15
Lung_ipsilat	0,75 ± 0,20
Lung_contralat	0,79 ± 0,23
HumeralHead	0,77 ± 0,14
Breast_contra	0,74 ± 0,19
Spinal_cord	0,64 ± 0,11
Thyroid	0,56 ± 0,13
BrachialPlexus	0,31 ± 0,16

Les valeurs correspondent à la moyenne ± écart-type.

En comparant le dice index moyen de la première soumission et celui des dummy-run validés, on constatait une amélioration statistiquement significative du **dice index entre le début et la fin du processus de validation pour les structures suivantes : CTVp_breast, CTVn_IMN, CTVn_L1, CTVn_L4, Heart, A_LADCoronary, Breastcontra, Thyroid et le BrachialPlexus avec p<0,05.** (Tableau 12)

Tableau 12- Dice index moyen par structure à la première soumission et sur les dummy run validés.

Structures	Dice index moyen à la 1ere soumission +/- ET	Dice index moyen des DRs validés	p
CTVp_Breast	0,81 +/- 0,07	0,84 +/- 0,06	< 0,01
CTVn_interpec	0,55 +/- 0,13	0,56 +/- 0,13	0,4113
CTVn_IMN	0,57 +/- 0,11	0,64 +/- 0,07	< 0,01
CTVn_L1	0,57 +/- 0,15	0,66 +/- 0,1	< 0,01
CTVn_L2	0,54 +/- 0,15	0,55 +/- 0,14	0,2719
CTVn_L3	0,64 +/- 0,12	0,65 +/- 0,11	0,1174

CTVn_L4	0,49 +/- 0,19	0,62 +/- 0,13	< 0,01
Heart	0,85 +/- 0,06	0,89 +/- 0,03	< 0,01
A_LADCoronary	0,26 +/- 0,16	0,34 +/- 0,13	< 0,01
Lung_ipsilat	0,73 +/- 0,25	0,75 +/- 0,16	0,1507
Lung_contra	0,75 +/- 0,29	0,8 +/- 0,16	0,1236
HumeralHead	0,75 +/- 0,15	0,75 +/- 0,15	0,3253
Breastcontra	0,74 +/- 0,18	0,74 +/- 0,19	0,02
SpinalCord	0,61 +/- 0,11	0,65 +/- 0,13	0,0111
Thyroid	0,55 +/- 0,15	0,58 +/- 0,12	0,04
BrachialPlexus	0,28 +/- 0,17	0,37 +/- 0,15	< 0,01
MOYENNE	0,61 +/- 0,17	0,65 +/- 0,15	

DR = dummy run. ET= écart type.

III.1.4 Les limites supérieures et limites inférieures

Les limites supérieures et inférieures de chaque structure étaient comparées pour chaque dummy run aux limites supérieures et inférieures de référence.

La coupe moyenne pour la limite supérieure et inférieure de chaque structure a été calculée sur les 71 dummy run puis lors de la première soumission et lorsque les dummy run étaient validés.

En comparant la coupe moyenne pour chaque limite de chaque structure à la première soumission avec celle lorsque les dummy run étaient validés, on retrouvait une amélioration statistiquement significative pour **les limites supérieures de CTVp_breast, du CTVn_L1, de Heart, de SpinalCord et de BrachialPlexus, et pour les limites inférieures de CTVN_L1, CTVn_L4, de Heart, de SpinalCord et A_LADCoronary avec p<0,05.**

Tableau 13 : Coupe moyenne de la limite supérieure et inférieure sur les 71 dummy runs, à la première soumission et sur les dummy runs validés.

Structure_limite	Coupe moyenne	Coupe de référence	Coupe moyenne à la soumission n°1	Coupe moyenne quand les DRs étaient validés	p
Breast_up	54	56	53,31	54,48	0,01
Breast_dow	113	113	113,1	113,26	0,36
Interpec up	38	38	37,75	37,35	0,09
Interpec_low	56	53	55,94	56,13	0,51
IMN_up	44	46	43,75	44,71	0,21
IMN_low	80	80	79,34	80,74	0,08
L1_up	38	38	38,72	38,03	0,05
L1_low	67	69	65,06	68,35	< 0,01
L2_up	37	38	37,59	37,13	0,02
L2_low	55	53	55,03	55,77	0,2

L3_up	36	37	36,75	36,29	0,14
L3_low	46	46	45,81	45,94	0,18
L4_up	32	32	32,31	32,58	0,62
L4_low	43	45	41,66	43,58	< 0,01
Heart_up	59	58	59,82	58,22	< 0,01
Heart_low	99	100	99,3	99,53	0,03
A_LADCoronary_up	64	64	63,97	63,63	0,14
A_LADCoronary_low	94	99	90,85	96,5	< 0,01
Lung_ipsi_up	31	32	31,17	31,19	0
Lung_ipsi_low	96	94	94,83	95,42	0,26
Lung_contra_up	32	32	32,03	32,03	0
Lung_contra_low	93	89	92,9	93,84	0,09
HumeralHead_up	22	20	22,28	22,26	0,33
HumeralHead_low	34	34	33,94	33,94	0
Breastcontra_up	59	58	58,28	57,9	0,44
Breastcontra_low	119	119	119,2	119,43	0,33
Spinal_up	3	1	4,76	2,56	0,03
Spinal_low	132	132	129,4	133	0,03
Thyroid_up	20	21	20,18	19,94	0,13
Thyroid_low	32	31	31,94	31,94	1
BrachialPlexus_up	14	12	15,81	11,72	< 0,01
BrachialPlexus_low	38	37	38,94	38,41	0,51

DR= dummy run.

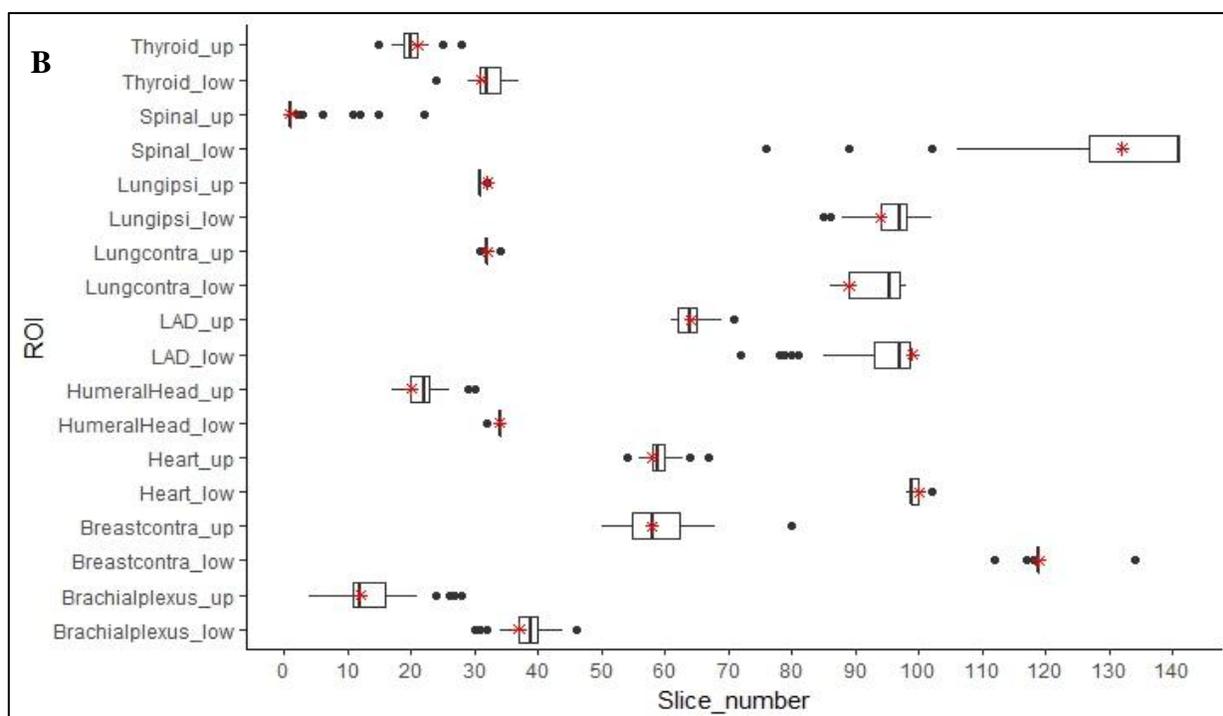
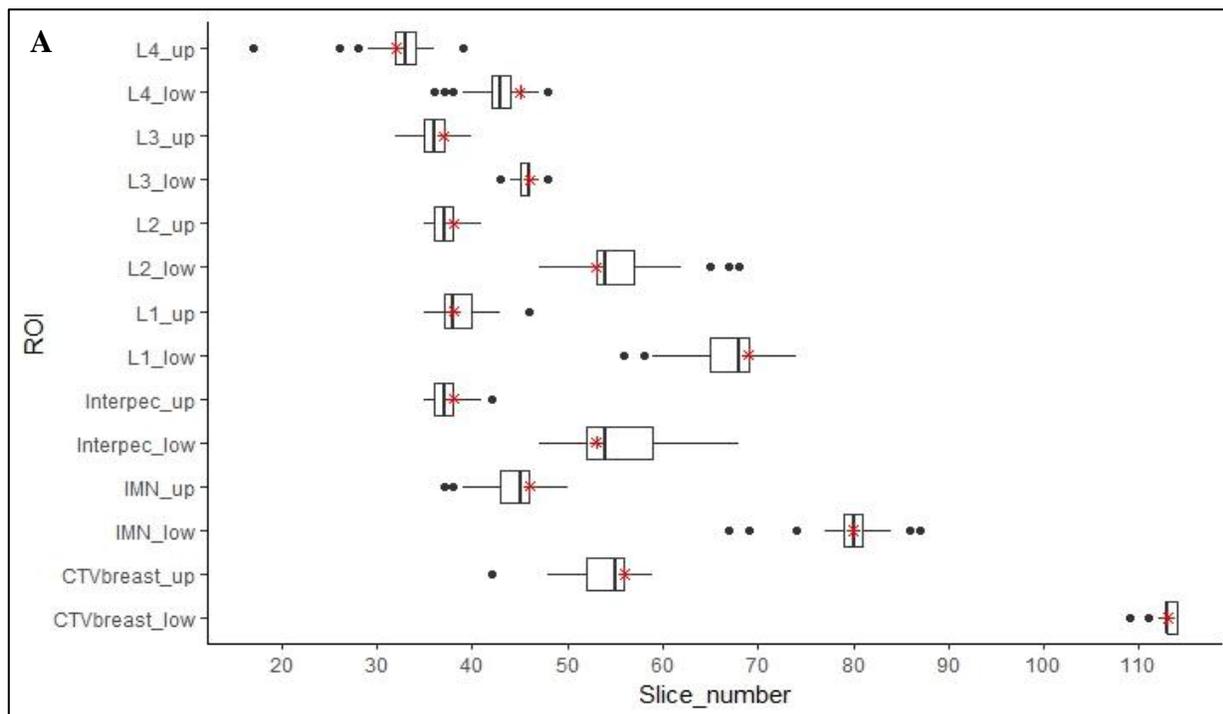
Structure_up= limite supérieure de la structure. Structure_low= limite inférieure de la limite.

La figure 4 nous montre la distribution de chaque limite pour chaque structure à l'aide de boîte à moustache. L'étoile correspond à la coupe de référence. Nous pouvons constater une importante différence entre la valeur minimale et la valeur maximale de coupe pour une même limite. La coupe de référence est souvent à distance de la moyenne voir au premier ou au troisième quartile. La coupe de référence est même retrouvée à distance de la boîte à chat pour la limite inférieure du CTVn_L4.

Figure 4 –Distribution des limite supérieures et inférieures par structure.

A= La moyenne, le 25^e et le 75^e percentiles pour les limites supérieures et inférieures des volumes cibles sur les 71 DRs.

B = La moyenne, le 25^e et le 75^e percentiles pour les limites supérieures et inférieures des organes à risque sur les 71 DRs



ROI: region of interest. DR=dummy run.

Slice_number= numéro de coupe. Structure_up = limite supérieure de la structure.

Structure_low=limite inférieure de la structure.

Etoile = coupe de référence.

Ces constatations nous ont fait étudier la moyenne de la différence entre la valeur minimum et maximum de coupe de chaque limite de chaque structure. Cette dernière était de 15,06 à la première soumission et de 12,44 lorsque les dummy run étaient validés. On retrouvait une diminution

statistiquement significative avec un $p < 0,01$ entre le début du processus et quand il était terminé.

Cette différence est représentée dans le tableau 14.

Tableau 14 – Différence entre les valeurs minimums et les valeurs maximums pour la limite supérieure et inférieure de chaque structure entre la première soumission et lorsque tous les dummy runs étaient validés.

Structures_limite	Différence entre la valeur minimum et la valeur maximum pour chaque limite à la soumission n°1	Différence entre la valeur minimum et la valeur maximum pour chaque limite quand les DRs étaient validés
CTVp_breast_up	17	17
CTVn_interpectoralis_up	7	6
CTVn_IMN_up	13	10
CTVn_L1_up	11	6
CTVn_L2_up	6	6
CTVn_L3_up	5	7
CTVn_L4_up	22	4
Heart_up	10	6
A_LADCoronary_up	10	5
Lung_ipsilat_up	1	1
Lung_contra_up	3	3
HumeralHead_up	13	12
Breast_contra_up	30	30
Spinal_cord_up	21	21
Thyroid_up	13	10
BrachialPlexus_ipsilat_up	22	12
CTVp_breast_low	5	2
CTVn_interpectoralis_low	21	21
CTVn_IMN_low	20	8
CTVn_L1_low	18	16
CTVn_L2_low	21	20
CTVn_L3_low	5	5
CTVn_L4_low	10	10
Heart_low	4	4
A_LADCoronary_low	28	21
Lung_ipsilat_low	17	17
Lung_contra_low	12	12
HumeralHead_low	2	2
Breast_contra_low	22	16
Spinal_cord_low	65	65
Thyroid_low	13	8
BrachialPlexus_ipsilat_low	15	15
Moyenne (+/- écart type)	15,06 +/- 11,89	12,44 +/- 11,87

DR= dummy run. ET= écart type.

Structure_up = limite supérieure de la structure. Structure_low= limite inférieure de la structure.

III.2 Description détaillée par organe

III.2.1 CTVp_breast

Dans 54,9% des cas la structure CTVp_breast présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 15 – Présence de déviation ou non pour CTVp_breast dans les 71 dummy runs contourés.

	Nombre
Déviatiion	39
Pas de déviation	32
Total général	71

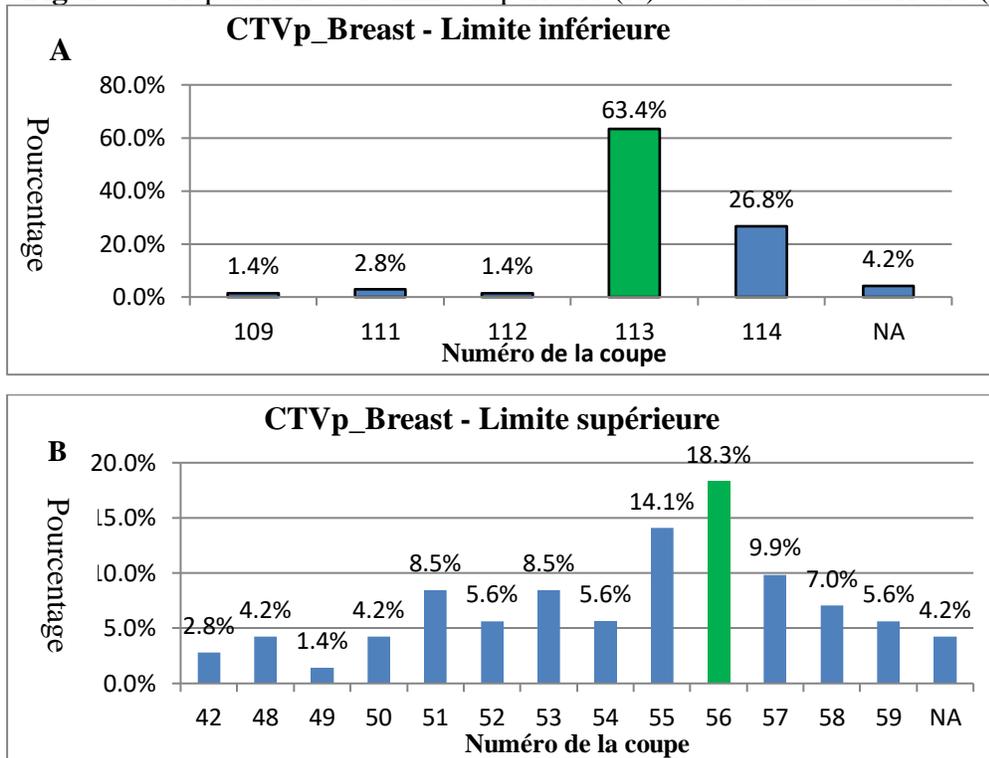
Les déviations les plus fréquentes retrouvées pour cette structure étaient les déviations mineures n°4, n°6 et n°11 qui correspondaient respectivement à **des erreurs au niveau de la limites externe (28,2%), supérieure (18,3%) et l'absence de marge superficielle à la peau (18,3%)**.

Tableau 16– Description des types de déviations pour CTVp_breast

Type de déviation	Nombre de déviation	Pourcentage (%)
Breast_MA1	1	1,4
Breast_MA2	2	2,8
Breast_mi1	0	0,0
Breast_mi2	6	8,5
Breast_mi3	2	2,8
Breast_mi4	20	28,2
Breast_mi5	2	2,8
Breast_mi6	13	18,3
Breast_mi7	0	0,0
Breast_mi8	0	0,0
Breast_mi9	1	1,4
Breast_mi10	9	12,7
Breast_mi11	13	18,3
Breast_mi99	2	2,8
Total	71	100

La limite supérieure du CTVp_breast était identique à celle de référence dans **18,3% des dummy-run**. La répartition de cette dernière s'étendait sur **dix-huit coupes**. **La limite inférieure** du CTVp_breast était identique à celle de référence dans **63,4% des dummy-runs**. La répartition de cette dernière s'étendait sur **six coupes**.

Figure 5 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de CTVp_breast



En vert : coupe de référence

III.2.2 CTVp_interpectoralis

Dans 7% des cas la structure CTVp_interpectoralis présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 17 – Présence de déviation ou non pour CTVn_interpec dans les 71 dummy runs contourés

	Nombre
Déviatiion	5
Pas de déviation	66
Total général	71

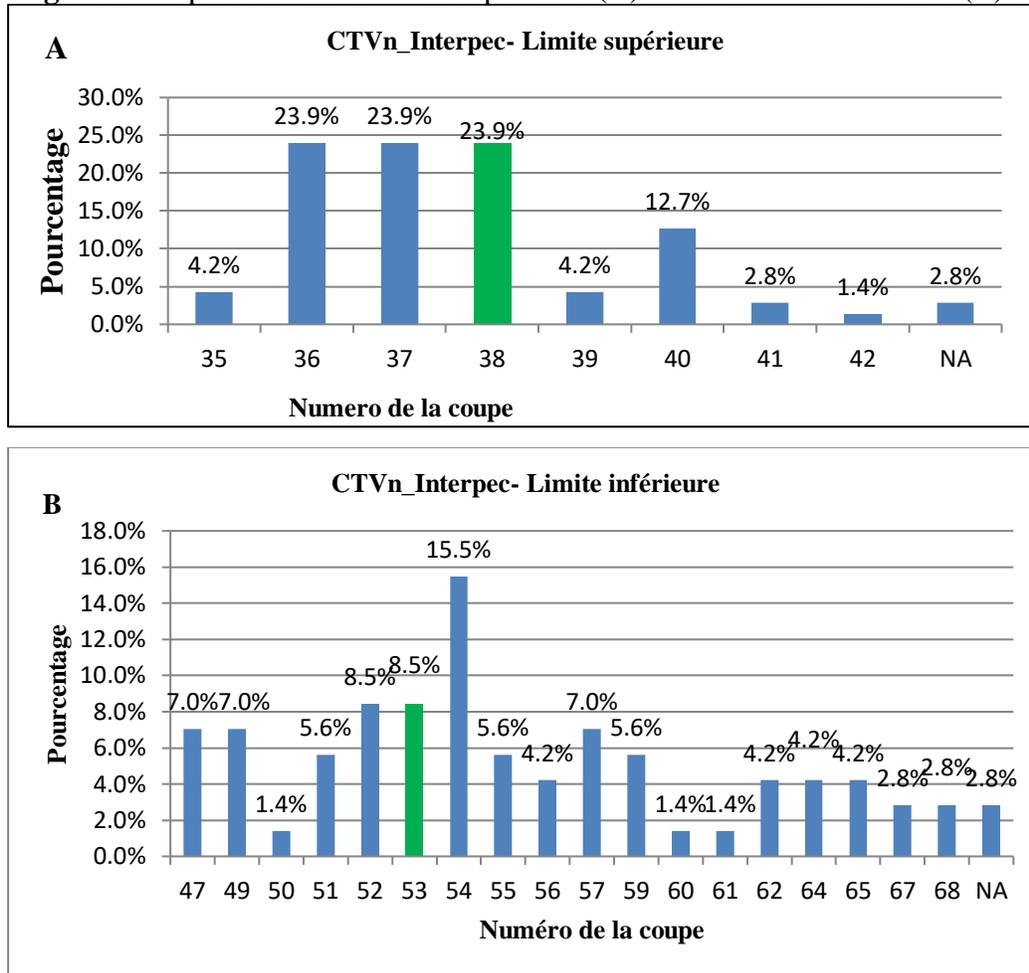
La déviation la plus fréquente concernant cette structure était la déviation mineure n°4 qui correspondait à une **erreur au niveau de la limite inférieure du volume**.

Tableau 18 – Description des types de déviations pour CTVn_interpec

Type de déviation	Nombre de déviation	Pourcentage (%)
Interpec_MA1	0	0
Interpec_MA2	0	0
Interpec_mi1	0	0
Interpec_mi2	0	0
Interpec_mi3	0	0
Interpec_mi4	5	62,5
Interpec_mi5	1	12,5
Interpec_mi6	1	12,5
Interpec_mi7	1	12,5
Interpec_mi99	0	0
Total	8	100

La limite supérieure de la structure était **identique à celle de référence dans 23,9 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s’étendait sur **huit coupes**. **La limite inférieure** de la structure était **identique à celle de référence dans 8,5 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s’étendait sur **vingt-deux coupes**.

Figure 6– Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de CTVn_interpec



En vert : coupe de référence

III.2.3 CTVn IMN

Dans 29,6% des cas la structure CTVn_IMN présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 19 – Présence de déviation ou non pour CTVn_IMN dans les 71 dummy-runs contourés.

	Nombre
Déviation	21
Pas de déviation	50
Total général	71

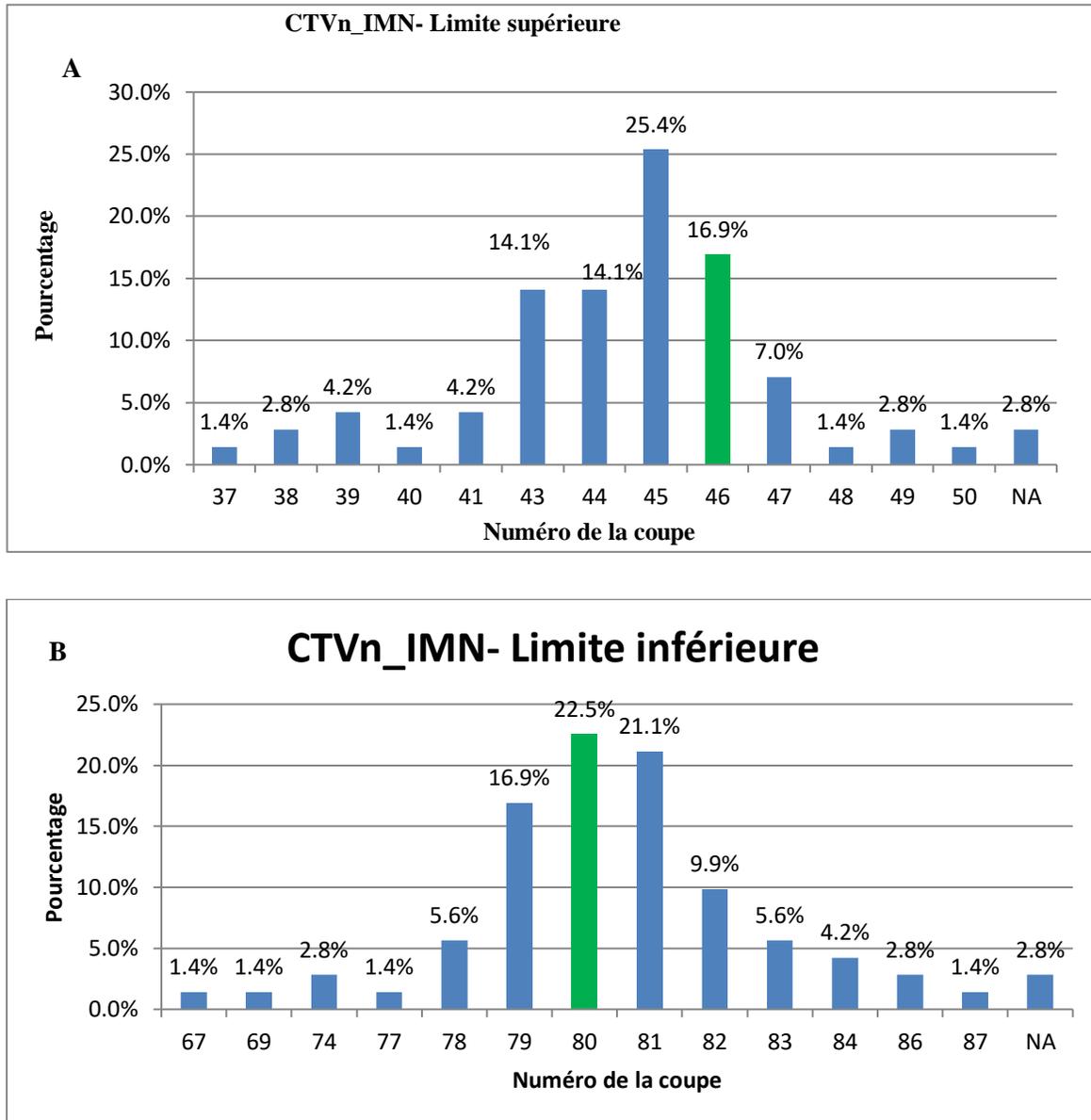
Les deux déviations les plus fréquentes retrouvée de manière ex aequo concernant cette structure étaient la déviation mineure n°5 et la déviation majeure n°2. Ces deux déviations étaient en corrélation puisqu'elles correspondaient à une **erreur au niveau de la limite supérieure du volume** et **l'absence de continuité avec le CTVn_L4** respectivement. La troisième déviation la plus fréquente était une **erreur au niveau de la limite inférieure du volume**.

Tableau 20 – Description des types de déviations pour CTVn_IMN

Type de déviation	Nombre de déviation	Pourcentage (%)
IMN_MA1	0	0,0
IMN_MA2	6	20,7
IMN_mi1	1	3,4
IMN_mi2	1	3,4
IMN_mi3	0	0,0
IMN_mi4	6	20,7
IMN_mi5	11	37,9
IMN_mi6	0	0,0
IMN_mi7	0	0,0
IMN_mi99	4	13,8
Total	29	100

La limite supérieure de la structure était **identique à celle de référence dans 16,9 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **quatorze coupes**. **La limite inférieure** de la structure était **identique à celle de référence dans 22,5 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **vingt et une coupes**.

Figure 7 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de CTVn_IMN



En vert : coupe de référence

III.2.4 CTVn_L1

Dans 40,8% des cas la structure CTVn_L1 présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 21 – Présence de déviation ou non pour CTVn_L1 dans les 71 dummy run contourés

	Nombre
Déviaton	29
Pas de déviaton	42
Total général	71

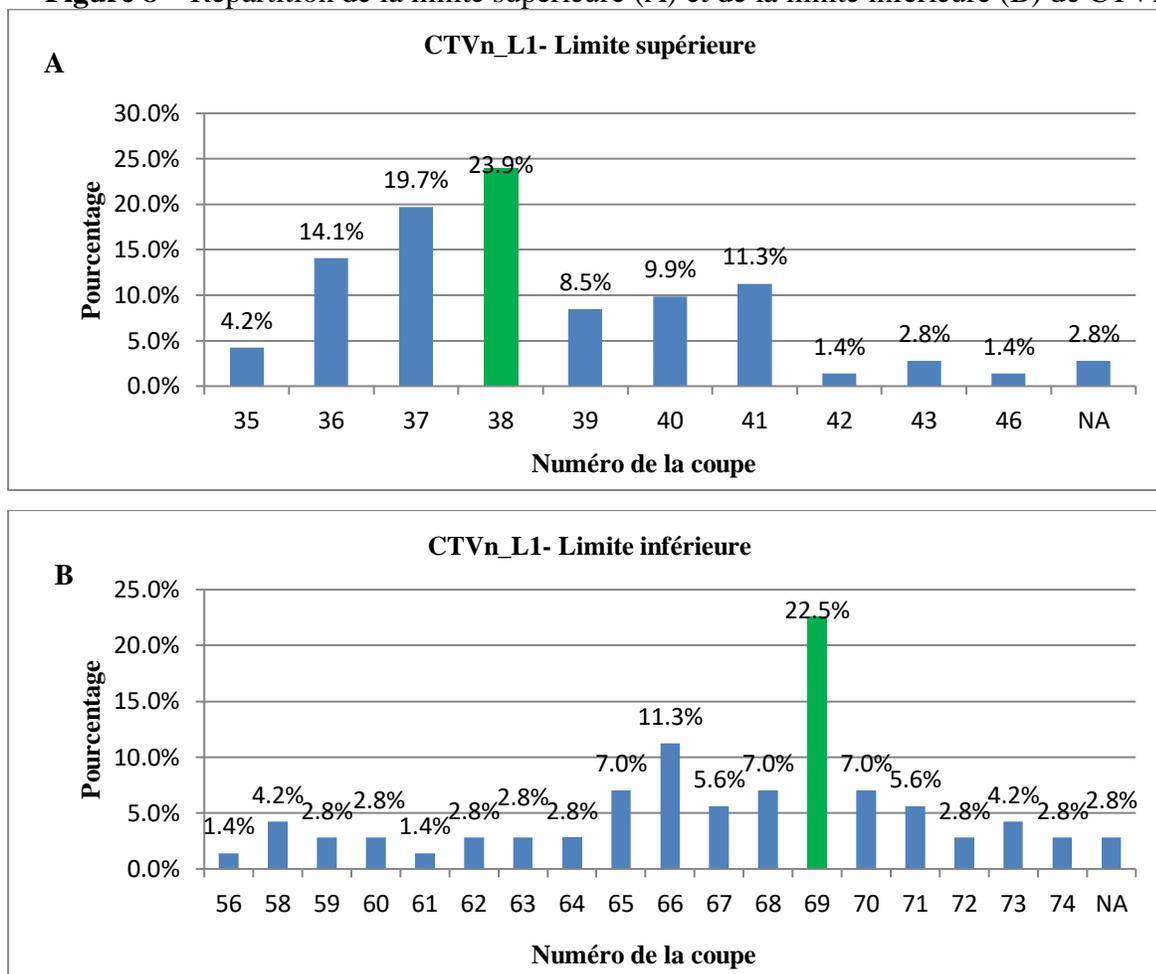
Les déviations les plus fréquentes concernant cette structure étaient les déviations mineures n°4 et n°5 correspondants respectivement à une **erreur au niveau de la limite inférieure (48,8%) et supérieure (22%) du volume.**

Tableau 22 – Description des types de déviations pour CTVn_L1.

Type de déviaton	Nombre de déviaton	Pourcentage (%)
L1_MA1	0	0,0
L1_MA2	2	4,9
L1_mi1	1	2,4
L1_mi2	5	12,2
L1_mi3	2	4,9
L1_mi4	20	48,8
L1_mi5	9	22,0
L1_mi6	0	0,0
L1_mi7	0	0,0
L1_mi99	2	4,9
Total	41	100

La limite supérieure de la structure était **identique à celle de référence dans 23,9 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **douze coupes**. **La limite inférieure** de la structure était **identique à celle de référence dans 22,5 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **dix-neuf coupes**.

Figure 8 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de CTVn_L1



En vert : coupe de référence

III.2.5 CTVn_L2

Dans 15,5% des cas la structure CTVn_L2 présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 23- Présence de déviation ou non pour CTVn_L2 dans les 71

	Nombre
Déviations	11

Pas de déviation	60
Total général	71

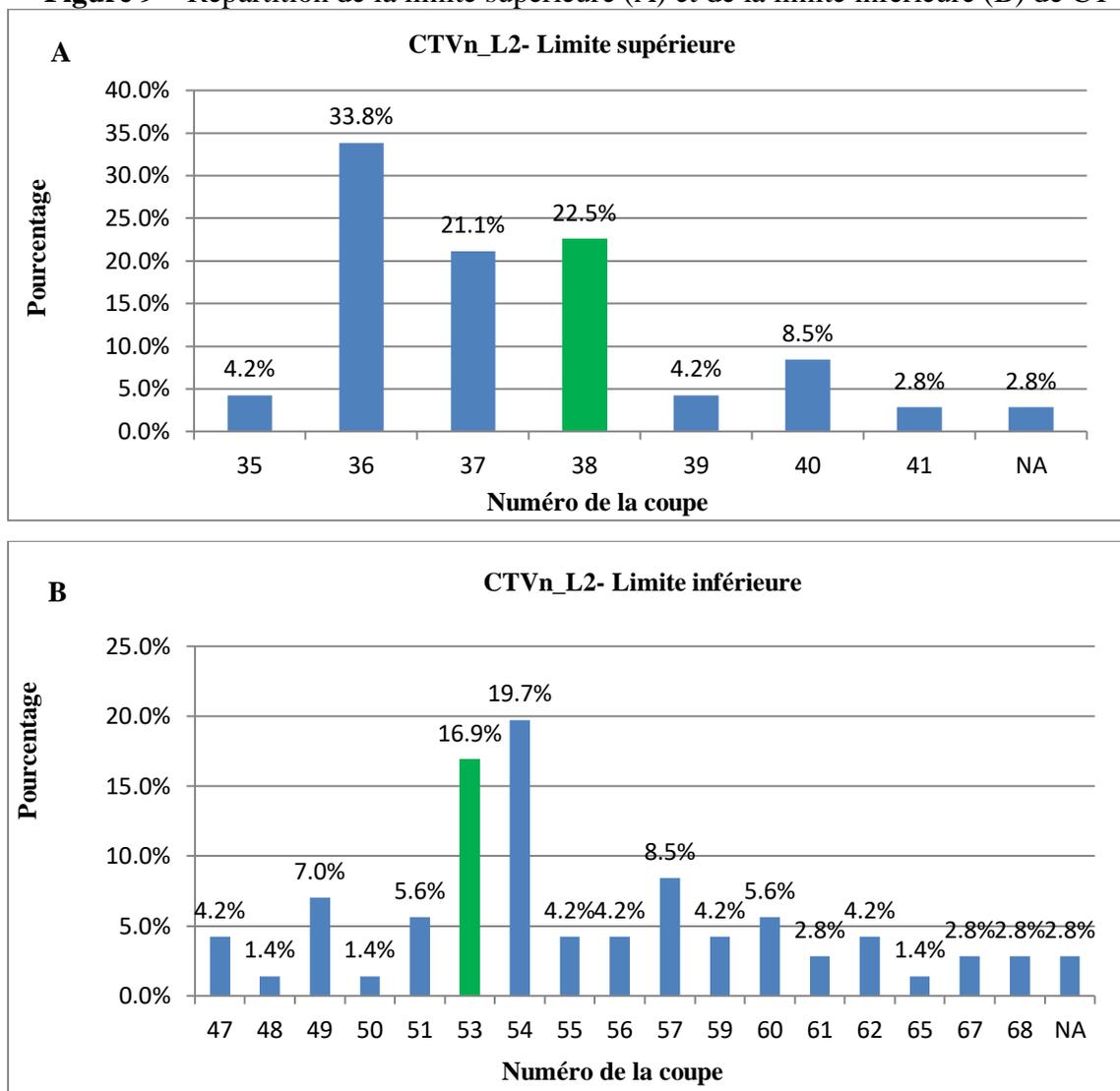
Les déviations les plus fréquentes concernant cette structure étaient les déviations mineures n°5 et n°4 qui correspondaient respectivement à une **erreur au niveau de la limite supérieure (46,7%) et inférieure (26,7%) du volume.**

Tableau 24 – Description des types de déviations pour CTVn_L2

Type de déviation	Nombre de déviation	Pourcentage (%)
L2_MA1	0	0,0
L2_MA2	0	0,0
L2_mi1	1	6,7
L2_mi2	0	0,0
L2_mi3	1	6,7
L2_mi4	4	26,7
L2_mi5	7	46,7
L2_mi6	0	0,0
L2_mi7	2	13,3
L2_mi99	0	0,0
Total	15	100,0

La limite supérieure de la structure était **identique à celle de référence dans 22,5 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s’étendait sur **six coupes**. **La limite inférieure** de la structure était **identique à celle de référence dans 16,9 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s’étendait sur **vingt et une coupe**.

Figure 9 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de CTVn_L2



III.2.6 CTVn_L3

Dans 12,6% des cas la structure CTVn_L2 présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 25 – Présence de déviation ou non pour CTVn_L3 dans les 71 dummy runs contournés

	Nombre

Déviatiion	9
Pas de déviatiion	62
Total général	71

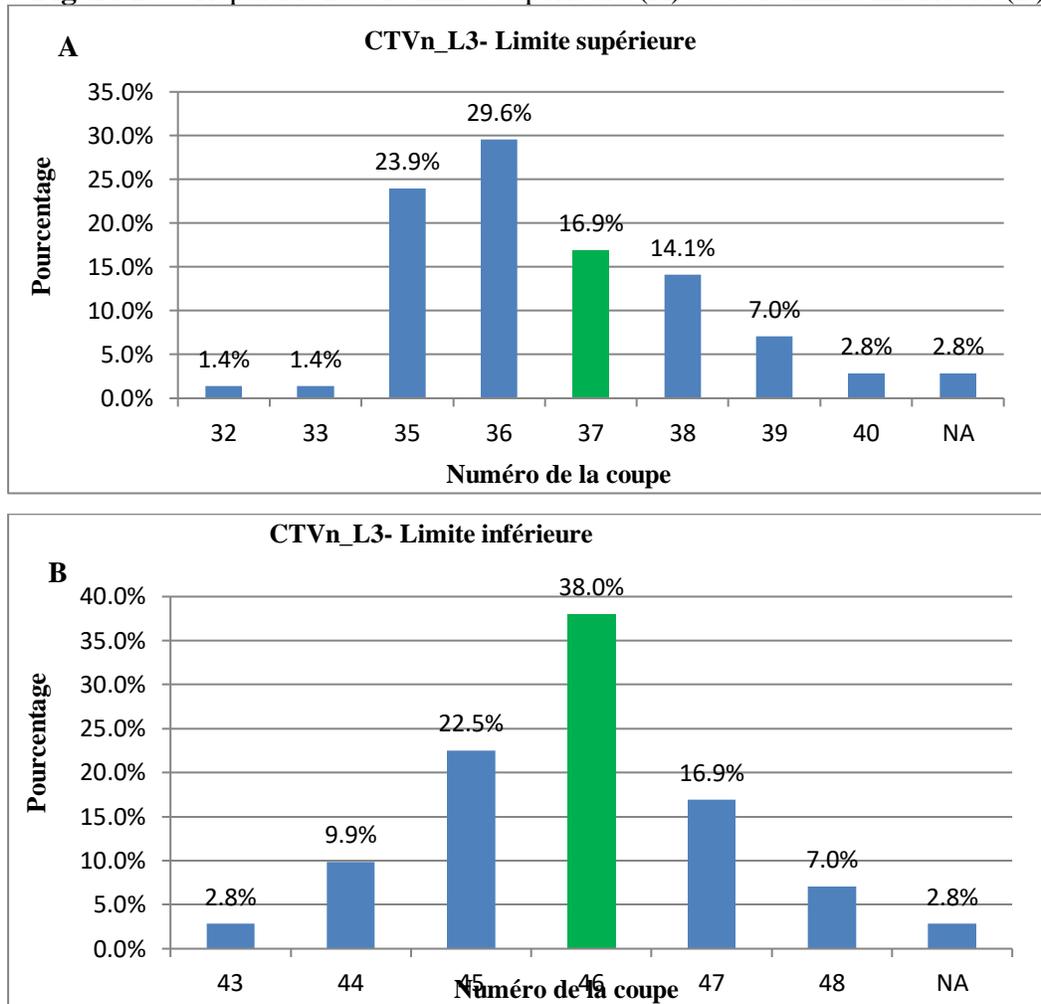
Les déviatiions les plus fréquentes concernant cette structure étaient les déviatiions mineures n°5 et n°7 qui correspondaient respectivement à une **erreur au niveau de la limite supérieure (50%) et profonde (30%) du volume.**

Tableau 26 – Description des types de déviatiions pour CTVn_L3.

Type de déviatiion	Nombre de déviatiion	Pourcentage (%)
L3_MA1	0	0
L3_MA2	1	10
L3_mi1	0	0
L3_mi2	0	0
L3_mi3	0	0
L3_mi4	1	10
L3_mi5	5	50
L3_mi6	0	0
L3_mi7	3	30
L3_mi99	0	0
Total	10	100

La limite supérieure de la structure est **identique à celle de référence dans 16,9 %** des dummy-run. La répartition de cette dernière s'étend sur **huit coupes**. **La limite inférieure** de la structure est **identique à celle de référence dans 38 %** des dummy-run. La répartition de cette dernière s'étend sur **six coupes**.

Figure 10 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de CTVn_L3.



III.2.7 CTVn_L4

Dans **38% des cas** la structure CTVn_L4 présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 27 – Présence de déviation ou non pour CTVn_L4 dans les 71 dummy runs contourés

	Nombre
Déviations	27

Pas de déviation	44
Total général	71

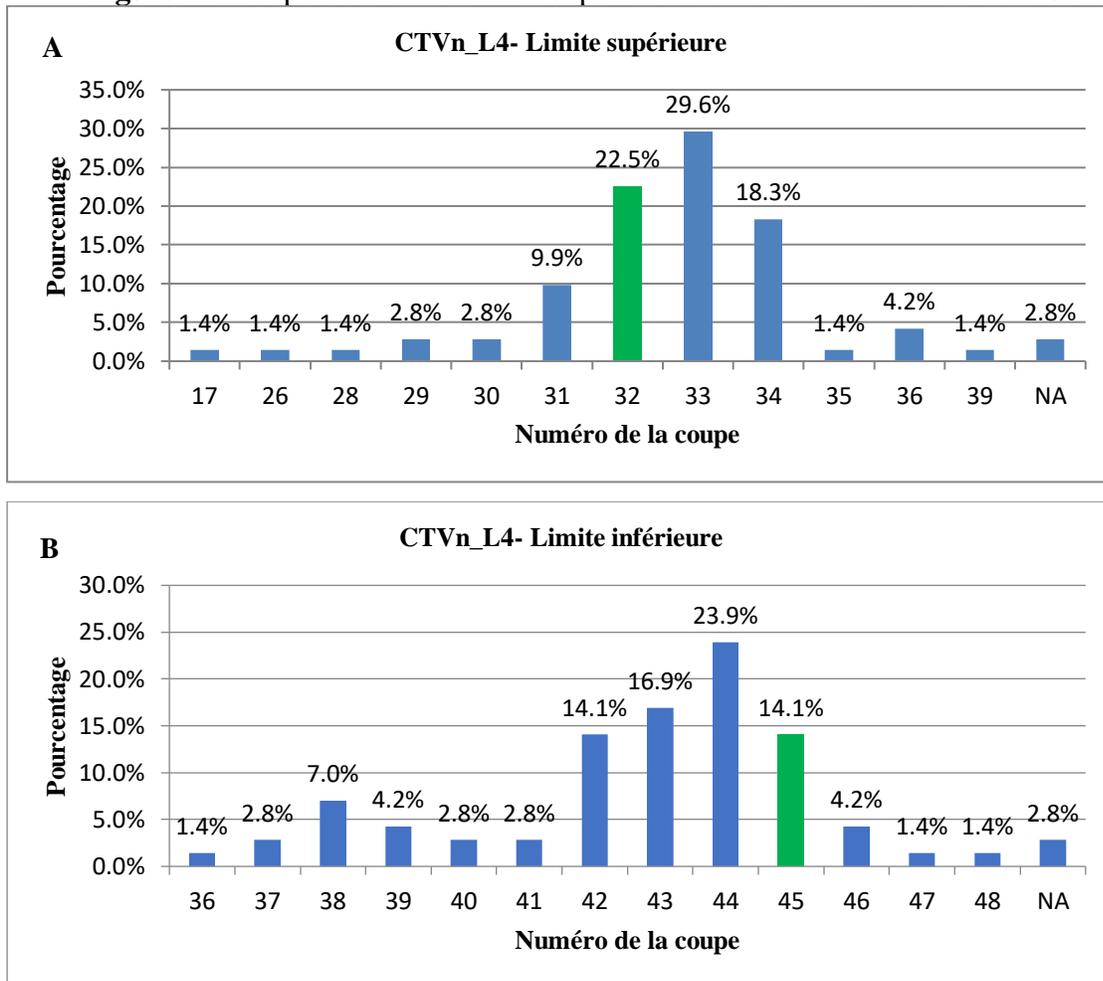
La déviation la plus fréquente concernant cette structure était la **déviation majeure n°2** qui est **l'absence de continuité avec le CTVn_IMN (32,6%)** qui était en corrélation avec la deuxième déviation la plus fréquente qui était la **déviation mineure n°5 (23,9%)** qui était une **erreur de limite supérieure** du volume. Une autre déviation mineure revenait fréquemment la n°4 qui correspond à une **erreur de limite inférieure**. (15,2%).

Tableau 28 – Description des types de déviations pour CTVn_L4

Type de déviation	Nombre de déviation	Pourcentage (%)
L4_MA1	0	0,0
L4_MA2	15	32,6
L4_mi1	0	0,0
L4_mi2	0	0,0
L4_mi3	2	4,3
L4_mi4	7	15,2
L4_mi5	11	23,9
L4_mi6	2	4,3
L4_mi7	2	4,3
L4_mi99	7	15,2
Total	46	100,0

La limite supérieure de la structure était **identique à celle de référence dans 22,5 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **vingt-deux coupes**. **La limite inférieure** de la structure était **identique à celle de référence dans 14,1 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **douze coupes**.

Figure 11 – Répartition de la limite supérieure et de la limite inférieure de CTVn_L4



En vert : coupe de référence

III.2.8 Heart

Dans 42,3% des cas la structure Heart présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 29 – Présence de déviation ou non pour Heart dans les 71 dummy runs contourés

	Nombre

Déviatiion	30
Pas de déviatiion	41
Total général	71

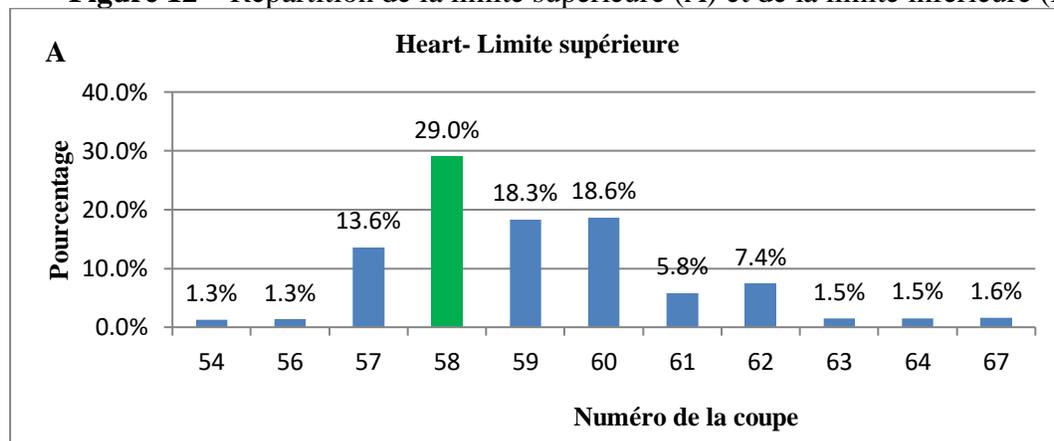
Les deux déviations les plus fréquentes concernant cette structure étaient les déviations mineures n°2 et n°3 qui correspondaient respectivement à **l'inclusion partielle du péricarde dans le volume (63,2%)** et **une limite supérieure ne remontant pas jusqu'à la bifurcation du tronc artériel pulmonaire (31,6%)**.

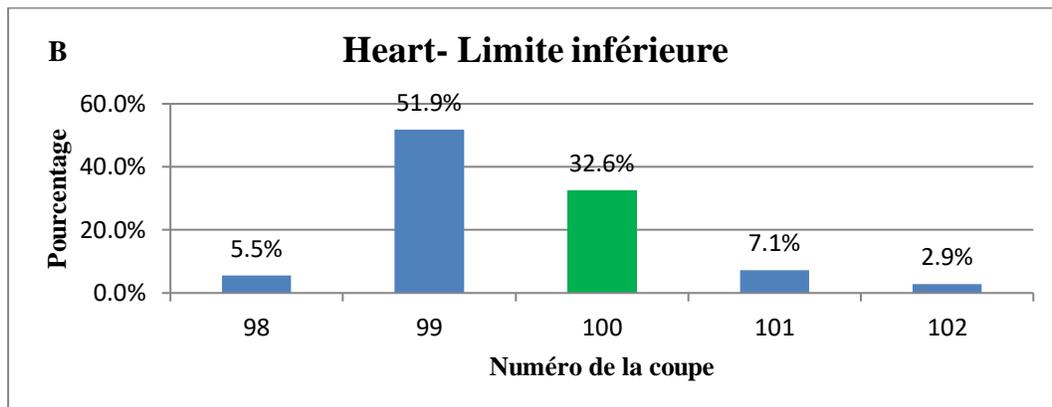
Tableau 30 – Description des types de déviations pour Heart.

Type de déviatiion	Nombre de déviatiion	Pourcentage (%)
Heart_MA1	0	0,0
Heart_MA2	1	2,6
Heart_mi1	0	0,0
Heart_mi2	24	63,2
Heart_mi3	12	31,6
Heart_mi99	1	2,6
Total	38	100

La limite supérieure de la structure etait **identique à celle de référence dans 29 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **13 coupes**. **La limite inférieure** de la structure etait **identique à celle de référence dans 32,6 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **cinq coupes**.

Figure 12 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de Heart





En vert : coupe de référence

III.2.9 A_LADCoronary

Dans **36,6%** des cas la structure A_LADCoronary présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 31 – Présence de déviation ou non pour A_LADCoronary dans les 71 DR contourés.

	Nombre
Déviatiion	26
Pas de déviation	45
Total général	71

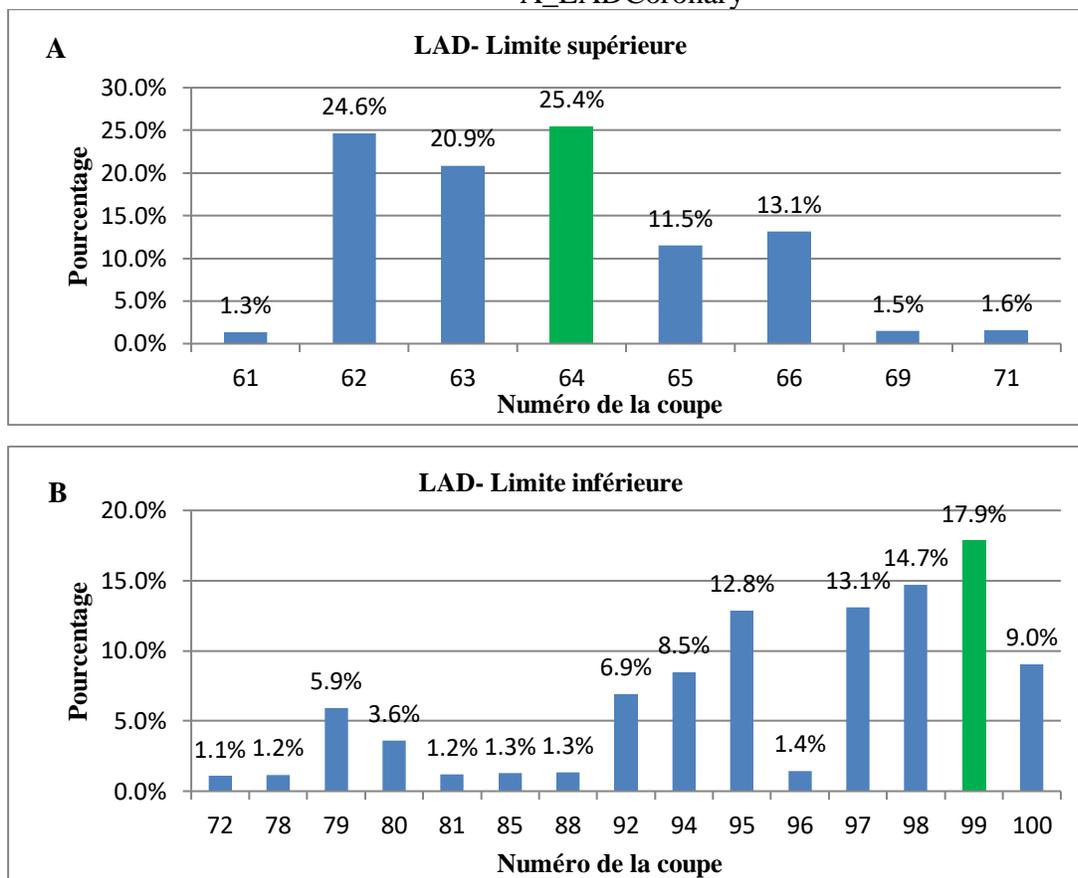
Les deux déviations les plus fréquentes concernant cette structure étaient les déviations mineures n°2 et n°3 qui correspondaient respectivement à **un contourage incomplet à la pointe du cœur (67,7%)** et **une erreur dans trajet de la coronaire (22,6%)**.

Tableau 32 – Description des types de déviations pour A_LADCoronary

Type de déviation	Nombre de déviation	Pourcentage (%)
LAD_MA1	0	0,0
LAD_mi1	0	0,0
LAD_mi2	21	67,7
LAD_mi3	7	22,6
LAD_mi99	3	9,7
Total	31	100,0

La limite supérieure de la structure etait **identique à celle de référence dans 25,4 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **onze coupes**. **La limite inférieure** de la structure etait **identique à celle de référence dans 17,9 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **vingt-neuf coupes**.

Figure 13 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de A_LADCoronary



En vert : coupe de référence

III.2.10 Lung_ipsilat et Lung_controlat

Les structure Lung_ipsilat et Lung_controlat présentaient respectivement au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis dans **12,8%** des cas et dans **18,3%** des cas.

Tableau 33 – Présence de déviation ou non pour Lung_ipsilat dans les 71 dummy runs contourés.

	Nombre
Déviation	9
Pas de déviation	62
Total général	71

Tableau 34 – Présence de déviation ou non pour Lung_contralat dans les 71 dummy runs contourés.

	Nombre
Déviation	13
Pas de déviation	58
Total général	71

Les deux déviations les plus fréquentes concernant ces deux structures étaient la déviation majeure n°1 un et la déviation mineure n°1 qui correspondaient respectivement à **l'absence de réalisation de la structure et à une mauvaise interpolation.**

Ces résultats s'expliquent par **l'absence d'outils automatique** et donc par la contrainte que représente la création de ces volumineux organes.

Tableau 35 – Description des types de déviations pour Lung_ipsilat

Type de déviation	Nombre de déviation	Pourcentage (%)
Lung_ipsilat_MA1	4	40
Lung_ipsilat_mi1	4	40
Lung_ipsilat_mi2	2	20
Lung_ipsilat_mi99	0	0
Total	10	100

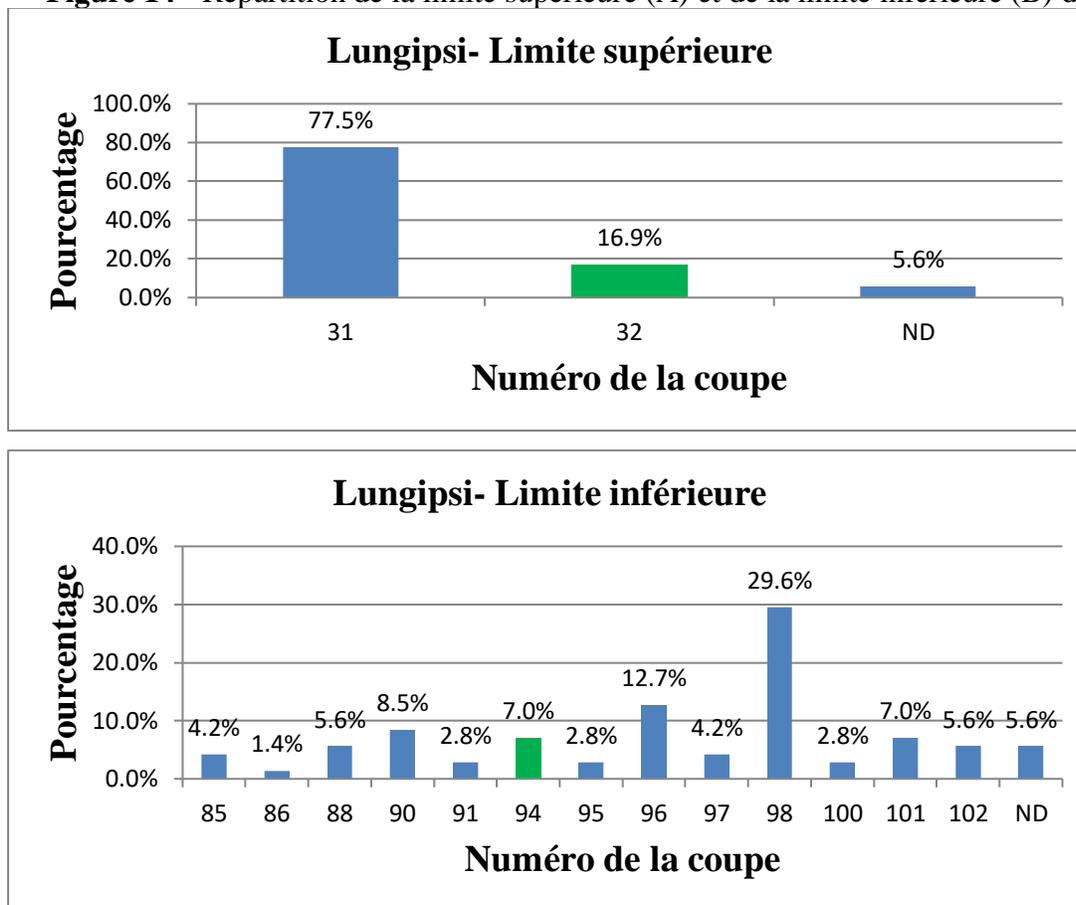
Tableau 36 – Description des types de déviations pour Lung_contralat

Type de déviation	Nombre de déviation	Pourcentage (%)
Lung_contralat_MA1	5	38,5

Lung_contralat_mi1	6	46,2
Lung_contralat_mi2	0	0,0
Lung_contralat_mi99	2	15,4
Total	13	100,0

La limite supérieure de Lung_ipsi était **identique à celle de référence dans 16,9 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **deux coupes**. La limite inférieure de la structure était **identique à celle de référence dans 7 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **dix-sept coupes**.

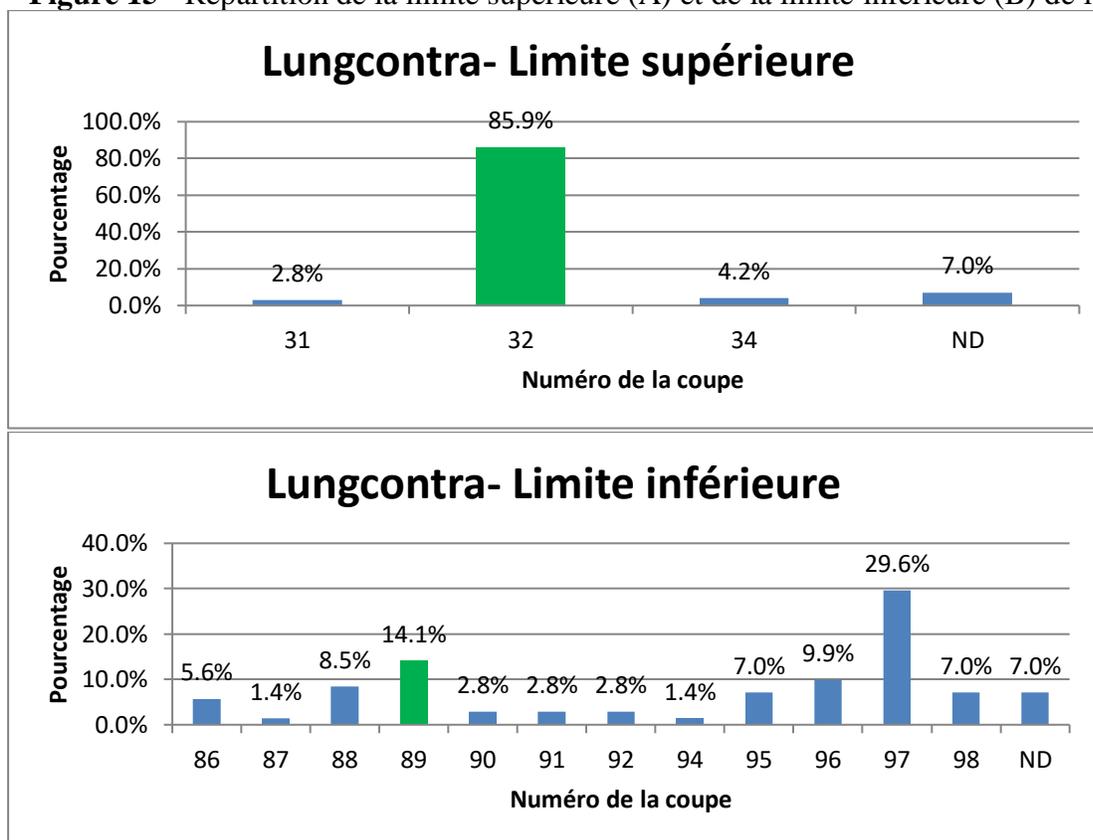
Figure 14 - Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de lung_ipsi



En vert : coupe de référence

La limite supérieure de Lung_contra etait **identique à celle de référence dans 85,9,9 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **trois coupes**. **La limite inférieure** de la structure etait **identique à celle de référence dans 14,1 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **douze coupes**.

Figure 15 - Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de lung_contra



En vert : coupe de référence

III.2.11 Breast contra

Dans **40,8% des cas** la structure Breast_contra présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 37 – Présence de déviation ou non pour Breast_contralat dans les 71 dummy runs contourés.

	Nombre
Déviations	29
Pas de déviation	42
Total général	71

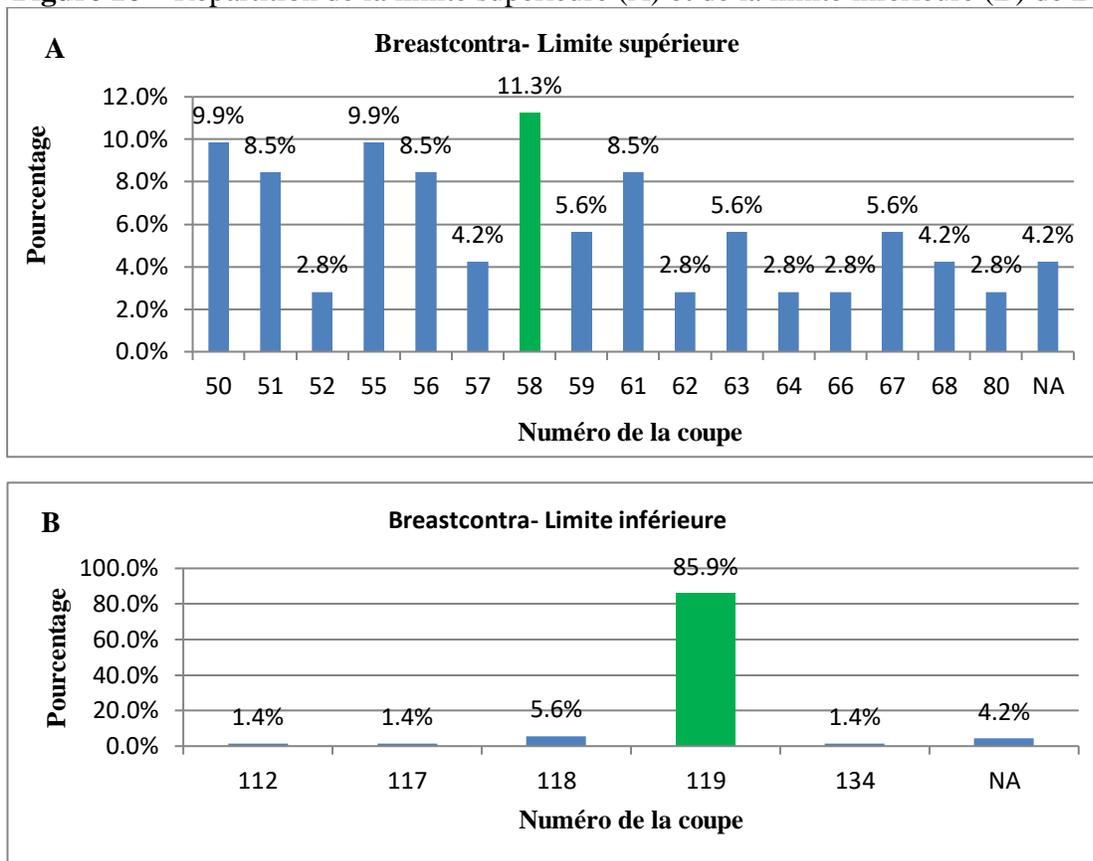
Les déviations les plus fréquentes concernant cette structure étaient les **déviations mineures** n°4, n°6 et n°7 qui correspondaient respectivement à **des erreurs de limite en tête pied (31,7%), en profond (19,5%) et en superficielle (17,1%)**.

Tableau 38– Description des types de déviations pour Breast_contralat

Type de déviation	Nombre de déviation	Pourcentage (%)
Breastcontra_MA1	5	12,2
Breastcontra_mi1	2	4,9
Breastcontra_mi2	3	7,3
Breastcontra_mi3	0	0,0
Breastcontra_mi4	13	31,7
Breastcontra_mi5	3	7,3
Breastcontra_mi6	8	19,5
Breastcontra_mi7	7	17,1
Breastcontra_mi99	0	0,0
Total	41	100,0

La limite supérieure de la structure était **identique à celle de référence dans 11,3 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **trente et une coupes**. **La limite inférieure** de la structure était **identique à celle de référence dans 85,9 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **vingt-trois coupes**.

Figure 16 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de Breast_contra



En vert : coupe de référence

III.2.12 BrachialPlexus

Dans 43,6% des cas la structure Brachialplexus_ipsilat présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 39 – Présence de déviation ou non pour BrachialPlexus_ipsilat dans les 71 DRs contourés.

	Nombre
Déviation	31
Pas de déviation	40
Total général	71

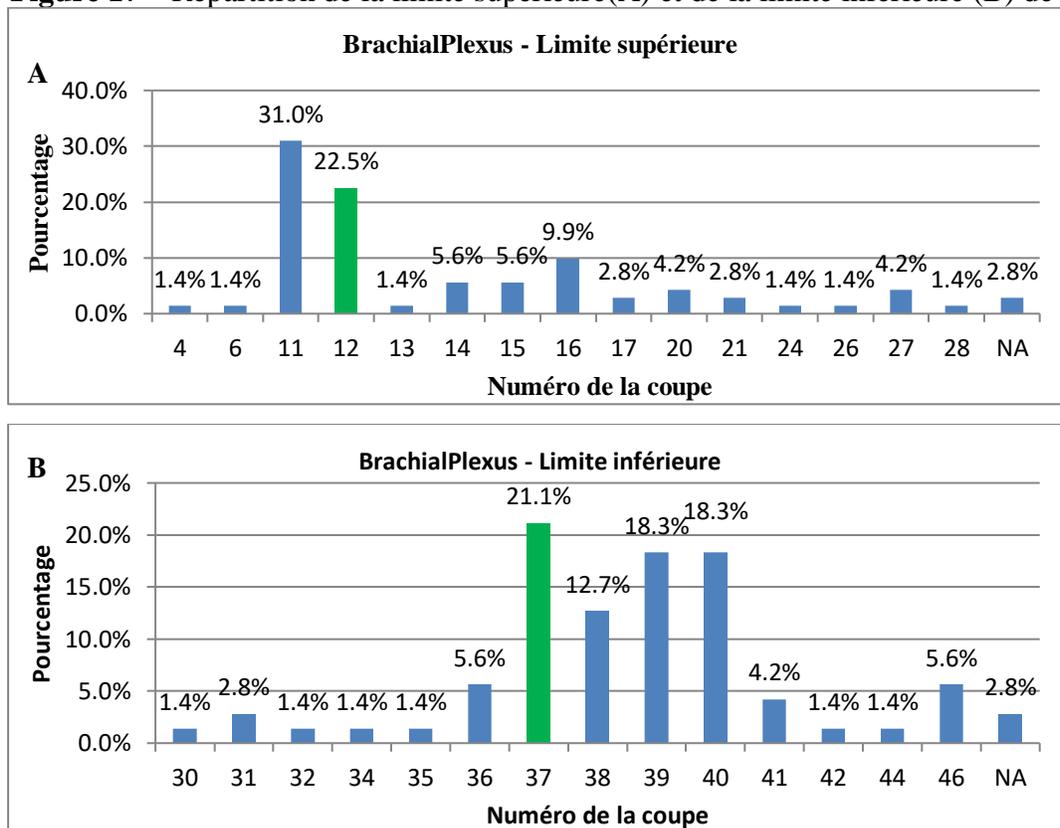
La déviation la plus fréquente concernant cette structure étaient la **déviation majeure n°2** qui correspondait à **l'oubli d'une racine (65%)**. La seconde déviation la plus retrouvée était la déviation mineure n°2 qui correspondait à **l'absence de passage entre les muscles scalènes (15%)**.

Tableau 40 – Description des types de déviations pour BrachialPlexus_ipsilat.

Type de déviation	Nombre de déviation	Pourcentage (%)
Plexus_MA1	0	0,0
Plexus_MA2	13	65,0
Plexus_mi1	1	5,0
Plexus_mi2	3	15,0
Plexus_mi3	1	5,0
Plexus_mi4	0	0,0
Plexus_mi99	2	10,0
Total	20	100

La limite supérieure de la structure était **identique à celle de référence dans 22,5 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s’étendait sur **vingt-cinq coupes**. **La limite inférieure** de la structure était **identique à celle de référence dans 21,1 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s’étendait sur **dix-sept coupes**.

Figure 17 – Répartition de la limite supérieure(A) et de la limite inférieure (B) de BrachialPlexus



En vert : coupe de référence

III.2.13 Spinal_cord

Dans 18,3% des cas la structure Spinal_cord présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 41 – Présence de déviation ou non pour Spinal_cord dans les 71 dummy runs contourés.

	Nombre
Déviatiion	13
Pas de déviation	58
Total général	71

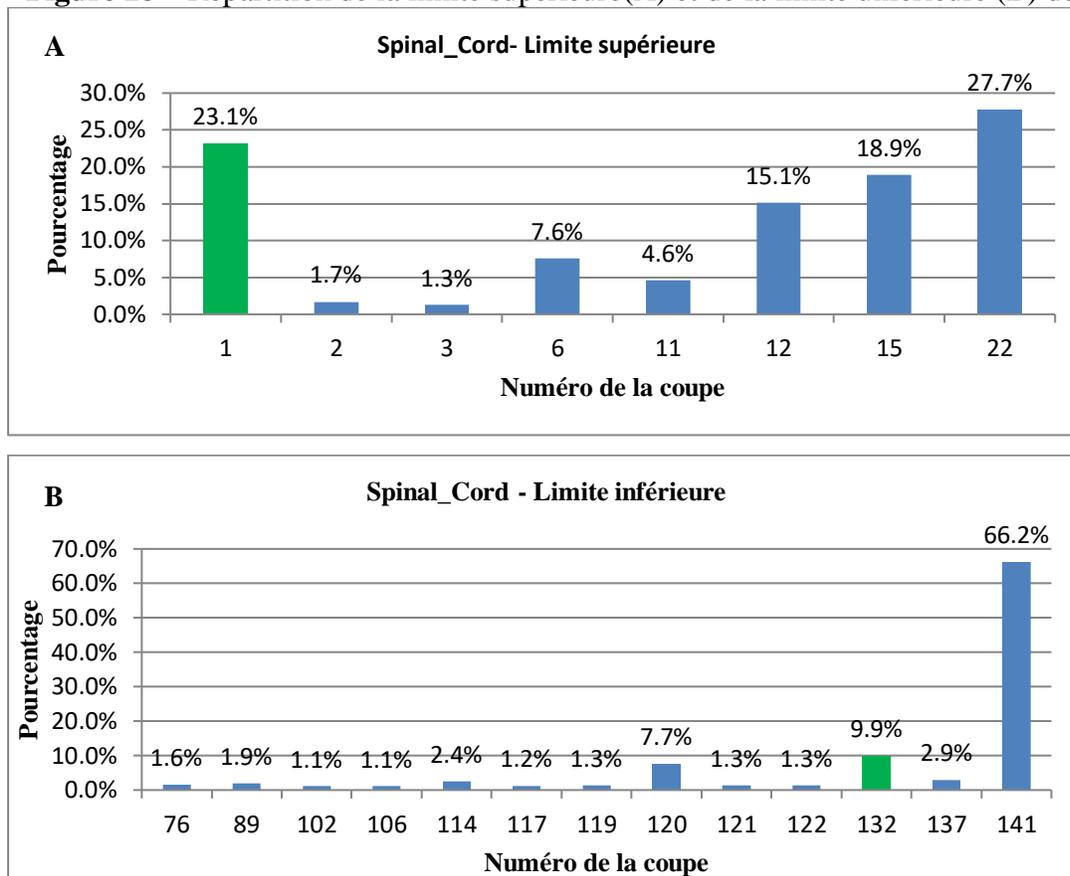
Les deux déviations les plus fréquentes concernant cette structure étaient les déviations mineures n°1 et n°2 qui correspondaient respectivement à **une mauvaise interpolation (46,2%)** et à **une erreur de limite en tête pied du volume (30,8%)**. Une déviation majeure était retrouvée dans **23,1%** des dummy run correspondant à l'absence de réalisation de la structure.

Tableau 42 – Description des types de déviations pour Spinal_cord.

Type de déviation	Nombre de déviation	Pourcentage (%)
Spinal_MA1	3	23,1
Spinal_mi1	6	46,2
Spinal_mi2	4	30,8
Spinal_mi99	0	0,0
Total	13	100

La limite supérieure de la structure était **identique à celle de référence dans 23,1 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **vingt-trois coupes**. **La limite inférieure** de la structure était **identique à celle de référence dans 9,9 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **soixante-six coupes**.

Figure 18 – Répartition de la limite supérieure(A) et de la limite inférieure (B) de Spinal_cord



En vert : coupe de référence

III.2.14 Thyroid

Dans 15,5% des cas la structure Thyroid présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-runs soumis.

Tableau 43 – Présence de déviation ou non pour Thyroid dans les 71 dummy-runs contourés

	Nombre
Déviation	11
Pas de déviation	60
Total général	71

La déviation la plus fréquente concernant cette structure était la **déviatiion mineure n°99** qui correspond aux erreurs non répertoriées (**61,5%**). Ces erreurs étaient principalement des **erreurs de limite, défaut d'interpolation et des contourages incomplets**.

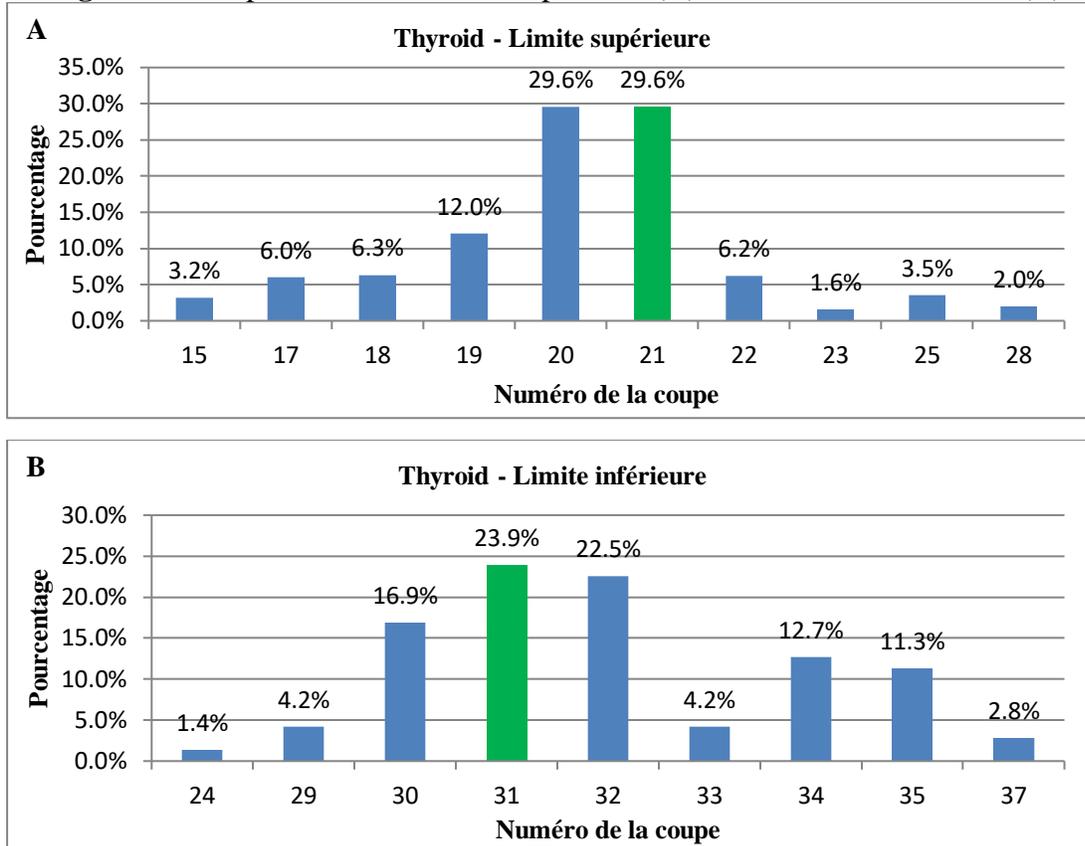
La deuxième déviation la plus retrouvée était la déviation majeure n°2 la plus retrouvée qui correspondait à l'**inclusion des muscles dans le volume**.

Tableau 44 – Description des types de déviations pour Thyroid.

Type de déviation	Nombre de déviation	Pourcentage (%)
Thyroid_MA1	0	0
Thyroid_MA2	3	23,1
Thyroid_mi1	2	15,4
Thyroid_mi99	8	61,5
Total	13	100

La limite supérieure de la structure était **identique à celle de référence dans 29,6 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **quatorze coupes**. **La limite inférieure** de la structure était **identique à celle de référence dans 23,9 %** des dummy-runs. La répartition de cette dernière s'étendait sur **quatorze coupes**.

Figure 19 – Répartition de la limite supérieure (A) et de la limite inférieure (B) de Thyroid



En vert : coupe de référence

III.2.15 HumeralHead

Dans 1,4% des cas la structure HumeralHead présentait au moins une déviation sur l'ensemble des 71 dummy-run soumis. Une seule déviation a été retrouvée lors d'un seul dummy run qui correspondait à une erreur au niveau de la limite inférieure du volume.

IV DISCUSSION

La procédure du dummy run a débuté en novembre 2016, un an après la publication des recommandations de l'ESTRO concernant les volumes cibles pour l'irradiation du sein. Malgré

l'accès aux publications de référence et à l'atelier de contourage en ligne seulement six des trente-trois centres, soit 18,2% ont été validé dès la première soumission. Cela met en évidence que les centres investigateurs n'appliquaient pas encore les recommandations européennes et que le e-learning seul n'était pas suffisant pour permettre leur mise en pratique. Ces observations confirment le rôle indispensable du dummy run pour astreindre les investigateurs à appliquer le protocole de délimitation voulu par l'essai clinique.

Cependant pour 55,5% des centres une seule correction était nécessaire pour valider le dummy run. À la fin du dummy run tous les centres investigateurs qui ont soumis au moins un dummy run ont validé la procédure avec une réduction significative du nombre de déviations. La mise en application des recommandations est donc un objectif réalisable par des outils de formations multiples comme le e-learning, les publications, les ateliers de contourage et la réalisation d'un dummy run.

La réalisation du dummy run permet de mettre en évidence les principales difficultés de contourage et les déviations répétitives. Trois organes détiennent 56,6 % des déviations majeures le BrachialPlexus, le CTVn_L4 et le CTVn_IMN. Pour chacun d'entre eux c'est la même déviation qui est retrouvée et qui correspond à une erreur de limite en tête pied. Ces observations coïncident avec le fait que 40,1% des déviations concernent des erreurs au niveau des limites cranio-caudales des structures et que 50% des déviations concernent les CTV_n. Concernant le CTVn_L4 et le CTVn_IMN leur déviation majeure est commune car elle correspond à l'absence de continuité entre les deux. Ces structures étant des volumes cibles, cette erreur constitue une erreur systématique présente tout au long du traitement. Elle pourrait avoir une implication majeure sur le contrôle de la maladie surtout avec le développement des traitements par IMRT nécessitant une meilleure précision de contourage (Intensity Modulated RadioTheray) pour l'irradiation mammaire. Concernant le BrachialPlexus la déviation majeure retrouvée est l'oubli d'une ou plusieurs racines nerveuses. La dose reçue au plexus brachial est importante à quantifier du fait des neuropathies radio-induites à distance de l'irradiation qui sont très douloureuses et handicapantes pour les patients bien qu'elles soient très rares aux doses prescrites dans le protocole HypoG-01^{39,40}. Cette évaluation de la dose au plexus brachial est d'autant plus importante qu'avec le développement de l'IMRT dans l'irradiation du sein des points chauds dépassant la dose prescrite peuvent exister.

Ces erreurs de déviation au niveau des limites cranio-caudales sont considérées comme des déviations mais sont aussi source d'hétérogénéité. En analysant les limites supérieure et inférieure de chaque structure contourées par chacun des centres, on retrouve une importante variabilité de

contourage avec pour la même limite une valeur minimale et une valeur maximale de niveau de coupe très différente. La moyenne de cette différence à la première soumission était de 15,06 +/- 11,89 et de 12,44 +/- 11,87, lorsque tous les dummy runs étaient validés. On retrouvait une réduction statistiquement significative de cette différence avec $p=0,0015$. Malgré cette amélioration, l'hétérogénéité persiste car sachant qu'une coupe scanner est de 3mm d'épaisseur, il persiste donc à la fin du processus en moyenne 3,6 cm de différence pour une même limite entre les coupes extrêmes. A l'échelle des volumes irradiés cela n'est pas négligeable.

Le dice index est lui aussi un outil quantitatif pour étudier l'hétérogénéité des volumes contourés. Nous avons constaté une amélioration statistiquement significative du dice index moyen entre la première soumission et lorsque tous les dummy runs sont validés pour 8 structures sur les 16 contourées. Ces résultats sont à comparer avec ceux de la littérature qui considèrent qu'un bon dice index est supérieur à 0,8^{41,42}. Seulement deux structures atteignent cette valeur : le Heart (0,89 +/- 0,03) et le CTVp_breast (0,84 +/- 0,06). La A_LADCoronary et le BrachialPlexus sont les deux structures avec le moins bon dice index moyen (0,34 +/- 0,13 et 0,37 +/- 0,15 respectivement). Leurs résultats sont mauvais en comparaison avec les dices index moyen des autres volumes, puisqu'ils sont suivis par le CTVn_L2 (0,55 +/- 0,14) et que le dice index moyen de l'ensemble des structures est de 0,65 +/- 0,15. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'absence d'injection lors du scanner de centrage ce qui rend difficile le suivi du trajet de la A_LADCoronary et concernant le BrachialPlexus, le repérage du muscle scalène antérieure et du muscle scalène moyen qui sont des petites structures mal connues difficilement repérables rend plus difficile une bonne délimitation anatomique de ce volume. Pourtant les centres investigateurs valident tout de même la procédure malgré une corrélation médiocre de leurs contours avec ceux de référence. De plus, les structures avec le meilleur dice index moyen à la fin du processus sont le Heart et le CTVp_breast alors que ce sont parmi les structures comptabilisant le plus de déviations : 16,5% du nombre total de déviations pour le CTVp_breast et 8,8% pour le Heart. Ces observations montrent bien à quel point la pertinence du dice index peut être remise en question. En effet, pour une structure avec un large contour de référence il est possible d'obtenir un dice index de 1 en dessinant un volume beaucoup plus gros en dépassant donc les limites de références, ce qui par ailleurs entraîne une accumulation du nombre de déviations. A l'inverse pour une petite structure, il est plus difficile d'obtenir une corrélation entre les deux contours. Du fait de leur taille, la probabilité de jonction des deux volumes est plus difficile à atteindre.

Nous pouvons critiquer les résultats concernant le lung_ipsi, le lung_contra et le CTVp_breast. Ces trois structures ont accumulé des déviations par l'absence d'outil automatique sur la plateforme en

ligne FALCON en comparaison au TPS dans les services de radiothérapie. En effet FALCON est un outil pédagogique et non un logiciel de clinique de ce fait les fonctions automatiques de contourage ne sont pas disponibles ce qui rend beaucoup plus long et fastidieux l'exercice du dummy run. Concernant les poumons, l'absence d'assistant de segmentation à leur réalisation alourdissait la tâche de contourage. Concernant le CTVp_breast l'absence d'opérateurs booléens compliquait la mise en œuvre d'une marge sous la peau de 5 mm comme demandé. Cet outil a néanmoins été choisi car il a été validé par l'ESTRO et est accessible à moindre coût dans le cadre d'un partenariat avec l'ESTRO. L'étude HypoG-01 étant financée sur un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) il était impossible de financer une plateforme plus coûteuse d'assurance qualité.

Ce processus nécessite une lourde organisation en termes de temps et de personnel. Les médecins correcteurs se voient ajouter à leur emploi du temps les corrections des dummy runs et les centres investigateurs doivent contourner un cas clinique entier à partir d'un logiciel en ligne dont ils ne maîtrisent pas les outils. Initialement l'investigateur principal s'était engagé à corriger les soumissions dans les cinq jours après réception des soumissions. La durée moyenne entre la première soumission et la validation des centres était de 104,3 jours. La durée moyenne de réponse entre chaque soumission/correction ou correction/re-soumission était de 31,8 jours avec pour durée maximum 423 jours. Ce déficit en termes de temps dans l'approbation des centres entraîne un ralentissement dans l'inclusion des patients dans l'étude. Ces constatations font poser la question d'une professionnalisation de l'assurance qualité des essais cliniques, de leur coût, des modalités de reconnaissance et/ou de rémunération des experts correcteurs et donc de la nécessité d'intégrer dans les budgets des études de radiothérapie une ligne dédiée à l'assurance qualité car c'est un élément clé pour la robustesse des résultats d'une étude. Cette expertise humaine présente ses limites en termes de disponibilité et de variabilité inter-correcteur mais leur appréciation qualitative est indispensable car les mesures quantitatives comme le dice index ne permettent pas toujours d'évaluer l'impact ou l'importance clinique d'une erreur de contourage.

L'analyse des dummy runs du protocole HYPOG-01 nous a démontré une réduction significative du nombre de déviation, une amélioration des limites supérieures et inférieures des structures ainsi que du dice index moyen avec une réduction de la variabilité de contourage. Lorsque les centres investigateurs ont validé le dummy run ils sont donc habilités à inclure des patientes dans l'essai. Cependant cette procédure de validation reste une analyse réalisée sur du court terme et sur un seul cas transmis à tous les centres. Dans le cadre de l'assurance qualité de l'essai HYPOG-01 un

contrôle à distance sera réalisé dans les trois mois suivant le début des inclusions puis une fois par an en tirant au sort un dossier patient pour vérifier que les recommandations de délinéation sont toujours respectées. Le protocole HYPOG-01 est une étude qui porte sur une modification seule du fractionnement et dont le dummy run avait pour unique but une application des recommandations de contourage de l'ESTRO, cependant la vérification de la dosimétrie est également importante pour les vraies patientes. C'est pourquoi dans le cadre de cette procédure d'assurance qualité la dosimétrie des patients tirés au sort sera également revue.

V CONCLUSION

L'hétérogénéité de contourage est le principal point faible de la radiothérapie moderne. Son impact sur les résultats des essais est difficilement évaluable. On retrouve une variabilité de délinéation à la fois vis-à-vis des contours de référence et donc des recommandations internationales et à la fois entre opérateur. L'ESTRO a depuis plusieurs années mis en place des moyens pour homogénéiser les pratiques. Le développement de recommandations européennes de contourage est l'un des aspects les plus importants de cette homogénéisation. Cependant leur mise en application ne semble pas être évidente pour les oncologues radiothérapeutes. La plateforme FALCON de l'ESTRO permet leur dissémination ainsi que leur application. Elle donne accès aux outils pour évaluer cette hétérogénéité et la corriger par le biais du dice-index, l'accès aux limites supérieures et inférieures de chaque volume contouré et par la visualisation de la superposition des contours de référence avec la soumission analysée. La plateforme FALCON est opérationnelle et fonctionnelle dans les essais cliniques permettant l'accès, la soumission et la correction des dummy-run.

L'analyse des dummy run dans le cadre de l'assurance qualité de l'essai HYPOG-01 a démontré une réduction significative du nombre de déviations ainsi que des hétérogénéités de délinéation grâce à un atelier de contourage et un système de soumission/correction. Ce système de soumission/correction permet d'évaluer la fidélité des contourages, de les corriger et de les améliorer puisqu'à l'issue de ce procédé l'ensemble des centres respecte les recommandations du protocole HYPOG-01.

Afin d'obtenir des résultats interprétables et reproductibles dans les essais thérapeutiques, la réalisation d'un programme d'assurance qualité est incontournable dans la radiothérapie moderne^{19,20,23-31,43,44}.

VI REFERENCES

1. Overgaard, M. *et al.* Postoperative Radiotherapy in High-Risk Premenopausal Women with Breast Cancer Who Receive Adjuvant Chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **337**, 949–955 (1997).
2. Overgaard, M. *et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *The Lancet* **353**, 1641–1648 (1999).
3. 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* **378**, 1707–1716 (2011).
4. 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* **383**, 2127–2135 (2014).
5. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet* **366**, 2087–2106 (2005).
6. Bartelink, H. *et al.* Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. *J. Clin. Oncol.* **25**, 3259–3265 (2007).
7. Lucci, A. *et al.* Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Dissection (SLND) Plus Axillary Lymph Node Dissection Compared With SLND Alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J. Clin. Oncol.* **25**, 3657–3663 (2007).
8. Giuliano, A. E. *et al.* Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* **318**, 918 (2017).
9. Galimberti, V. *et al.* Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **19**, 1385–1393 (2018).
10. Donker, M. *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* **15**, 1303–1310 (2014).
11. Poortmans, P. *et al.* Fifteen-year results of the randomised EORTC trial 22922/10925 investigating internal mammary and medial supraclavicular (IM-MS) lymph node irradiation in stage I-III breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **36**, 504–504 (2018).
12. Whelan, T. J. *et al.* Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**, 307–316 (2015).
13. Rivera, S. *et al.* Radiothérapie axillaire prophylactique des cancers du sein. *Cancer/Radiothérapie* **19**, 253–260 (2015).
14. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* **9**, 331–341 (2008).
15. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The Lancet* **371**, 1098–1107 (2008).
16. Whelan, T. J. *et al.* Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **362**, 513–520 (2010).

17. Institut national du cancer. Recommandations professionnelles. Cancer du sein infiltrant non métastatique. Questions d'actualité. Rapport intégral.Coll. Avis & Recommandations. Juillet 2012.
18. Jagsi, R. Hypofractionated radiotherapy after mastectomy: a new frontier. *Lancet Oncol.* (2019). doi:10.1016/S1470-2045(19)30062-2
19. Peters, L. J. *et al.* Critical Impact of Radiotherapy Protocol Compliance and Quality in the Treatment of Advanced Head and Neck Cancer: Results From TROG 02.02. *J. Clin. Oncol.* **28**, 2996–3001 (2010).
20. Fairchild, A. *et al.* Do results of the EORTC dummy run predict quality of radiotherapy delivered within multicentre clinical trials? *Eur. J. Cancer* **48**, 3232–3239 (2012).
21. Rivin del Campo, E. *et al.* Assessment of the novel online delineation workshop dummy run approach using FALCON within a European multicentre trial in cervical cancer (RAIDs). *Radiother. Oncol.* **124**, 130–138 (2017).
22. Schimek-Jasch, T. *et al.* A teaching intervention in a contouring dummy run improved target volume delineation in locally advanced non-small cell lung cancer: Reducing the interobserver variability in multicentre clinical studies. *Strahlenther. Onkol.* **191**, 525–533 (2015).
23. Musat, E. *et al.* Dummy run and conformity indices in the ongoing EORTC low-grade glioma trial 22033-26033: First evaluation of quality of radiotherapy planning. *Radiother. Oncol.* **95**, 218–224 (2010).
24. Chung, E. *et al.* Dummy Run of Quality Assurance Program before Prospective Study of Hippocampus-Sparing Whole-Brain Radiotherapy (HS-WBRT) and Simultaneous Integrated Boost (SIB) for Multiple Brain Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer: Korean Radiation Oncology Group (KROG) 17-06 Study. *Cancer Res. Treat.* (2018). doi:10.4143/crt.2018.415
25. Chung, Y. *et al.* Dummy Run of Quality Assurance Program in a Phase 3 Randomized Trial Investigating the Role of Internal Mammary Lymph Node Irradiation in Breast Cancer Patients: Korean Radiation Oncology Group 08-06 Study. *Int. J. Radiat. Oncol.* **91**, 419–426 (2015).
26. Fairchild, A. *et al.* Quality assurance for the EORTC 22071–26071 study: dummy run prospective analysis. *Radiat. Oncol.* **9**, (2014).
27. Kirisits, C. *et al.* Quality assurance in MR image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: Final results of the EMBRACE study dummy run. *Radiother. Oncol.* **117**, 548–554 (2015).
28. Matzinger, O. *et al.* Quality assurance in the 22991 EORTC ROG trial in localized prostate cancer: Dummy run and individual case review. *Radiother. Oncol.* **90**, 285–290 (2009).
29. Coskun, M. *et al.* Quality assurance of radiotherapy in the ongoing EORTC 22042–26042 trial for atypical and malignant meningioma: results from the dummy runs and prospective individual case Reviews. *Radiat. Oncol.* **8**, 23 (2013).
30. Fenton, P. A. *et al.* Quality assurance of the EORTC 22043-30041 trial in post-operative radiotherapy in prostate cancer: Results of the Dummy Run procedure. *Radiother. Oncol.* **107**, 346–351 (2013).
31. Versteijne, E. *et al.* Quality assurance of the PREOPANC trial (2012-003181-40) for preoperative radiochemotherapy in pancreatic cancer: The dummy run. *Strahlenther. Onkol.* **193**, 630–638 (2017).
32. Aoki, M., Yorozu, A. & Dokiya, T. Results of a dummy run of postimplant dosimetry between multi-institutional centers in prostate brachytherapy with 125I seeds. *Jpn. J. Radiol.* **27**, 410–415 (2009).
33. Eriksen, J. G. *et al.* Four years with FALCON – An ESTRO educational project:

Achievements and perspectives. *Radiother. Oncol.* **112**, 145–149 (2014).

34. De Bari, B. *et al.* Short interactive workshops reduce variability in contouring treatment volumes for spine stereotactic body radiation therapy: Experience with the ESTRO FALCON programme and EduCase™ training tool. *Radiother. Oncol.* **127**, 150–153 (2018).

35. Offersen, B. V. *et al.* ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother. Oncol.* **114**, 3–10 (2015).

36. Feng, M. *et al.* Development and Validation of a Heart Atlas to Study Cardiac Exposure to Radiation Following Treatment for Breast Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **79**, 10–18 (2011).

37. Kong, F.-M. (Spring) *et al.* Consideration of Dose Limits for Organs at Risk of Thoracic Radiotherapy: Atlas for Lung, Proximal Bronchial Tree, Esophagus, Spinal Cord, Ribs, and Brachial Plexus. *Int. J. Radiat. Oncol.* **81**, 1442–1457 (2011).

38. Nielsen, M. H. *et al.* Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: National guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol.* **52**, 703–710 (2013).

39. Pradat, P.-F. *et al.* Neuropathies post-radiques : un dommage collatéral chez les patients cancéreux long-survivants. *Rev. Neurol. (Paris)* **168**, 939–950 (2012).

40. Delanian, S. & Lefaix, J.-L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother. Oncol.* **73**, 119–131 (2004).

41. Allozi, R. *et al.* Tools for consensus analysis of experts' contours for radiotherapy structure definitions. *Radiother. Oncol.* **97**, 572–578 (2010).

42. Mattiucci, G. C. *et al.* Automatic delineation for replanning in nasopharynx radiotherapy: What is the agreement among experts to be considered as benchmark? *Acta Oncol.* **52**, 1417–1422 (2013).

43. Weber, D. C. *et al.* Outcome impact and cost-effectiveness of quality assurance for radiotherapy planned for the EORTC 22071–24071 prospective study for head and neck cancer. *Radiother. Oncol.* **111**, 393–399 (2014).

44. Budiharto, T. *et al.* Profile of European radiotherapy departments contributing to the EORTC Radiation Oncology Group (ROG) in the 21st century. *Radiother. Oncol.* **88**, 403–410 (2008).

VII ANNEXES : LISTE DES ABREVIATIONS

ACOSOG: American College of Surgeons Oncology Group

DBCCG: *Danish Breast Cancer Cooperative Groupe*

CTVp_breast : Clinical Target Volume du sein

CTVn_interpec : Volume cible anatomo-clinique de l'aire ganglionnaire inter pectorale

CTVn_CMI : Volume cible anatomo-clinique de la chaine mammaire interne

CTVn_L1 : Volume cible anatomo-clinique de l'aire ganglionnaire n°1

CTVn_L2 : Volume cible anatomo-clinique de l'aire ganglionnaire n°2

CTVn_L3 : Volume cible anatomo-clinique de l'aire ganglionnaire n°3

CTVn_L4 : Volume cible anatomo-clinique de l'aire ganglionnaire n°4

EBCTCG: Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

IBCSG: International Breast Cancer Study Group

IMRT: Intensity Modulated RadioTherapy

INCa: Institut National du Cancer

FALCON: Fellowship in Anatomic deLineation and CONtouring

VIII RÉSUMÉS

Évaluation et homogénéisation des pratiques médicales par l'intermédiaire d'une plateforme en ligne et par la réalisation d'un dummy run dans le protocole HYPOG01.

Introduction

Le protocole HypoG-01 est un essai randomisé multicentrique français de phase III qui évalue l'hypofractionnement modéré chez les patientes atteintes d'un cancer du sein présentant une indication de radiothérapie du sein ou de la paroi thoracique ainsi que des aires ganglionnaires. L'objectif de cette étude est de rendre compte des résultats du dummy run (DR) du protocole HypoG-01.

Matériel et méthodes

Les recommandations de contourage ont été présentées à tous les centres investigateurs (CI) au cours d'un atelier de formation en ligne sur la plateforme FALCON de l'ESTRO. Avant d'entrer dans l'essai HypoG-01, les CI devaient être capable d'appliquer ces recommandations. Dans le cadre de leur accréditation, les CI devaient soumettre un DR afin d'évaluer leur compliance aux recommandations du protocole. Les déviations concernant le contourage des organes à risque (OAR) et des volumes cibles ont été évalués de façon indépendante et systématique par deux radio-oncologues séniors et classées comme mineures ou majeures. Les centres non validés devaient modifier leurs contours et soumettre de nouveau leur DR jusqu'à la validation ou la non-inclusion dans HypoG-01. Le dice index et la limite supérieure et inférieure de chaque structure ont été utilisés pour l'évaluation quantitative des volumes de délinéation. Une évaluation qualitative a été effectuée en comparant les contours soumis avec les contours de référence réalisés par le coordinateur principal de l'essai et conformes aux recommandations exigées par le protocole.

Résultats

Trente-trois centres sur 39 ont soumis au moins un DR et ont terminé le processus avec un total de 71 soumissions. Le nombre moyen de soumission par centre était de 2,2 (fourchette : 1-4). Seulement 18,2 (%) des DR ont été validées à la première présentation. Au total, 431 déviations (majeurs : 83, mineurs : 343) ont été observées. Le nombre moyen d'écarts a diminué au cours du processus de validation, passant de 10,4 +/- 4,9 à 0. Une amélioration significative du dice index moyen et de l'homogénéité moyenne de la limite supérieure ou inférieure a été constatée entre le premier DR et lorsque tous les DR étaient validés. Les raisons les plus courantes de non validation étaient la présence d'une déviation majeure ou un nombre trop important de déviations mineures selon les correcteurs.

Conclusion

La réalisation d'un DR permet de réduire le nombre de déviations, d'améliorer l'homogénéité de délinéation et l'application des recommandations de contourage. La plateforme FALCON est opérationnelle et permet la mise en application du dummy run.

Mots Clés : Radiothérapie adjuvante, cancer du sein, Hypofractionnement, Assurance Qualité, Dummy run

Implementation of contouring guidelines using FALCON online platform: report from the HYPOG-01 dummy run.

Background and purpose

HypoG-01 is a French multicentric randomized phase III trial assessing moderate hypofractionation for breast cancer patients with an indication of radiotherapy for breast or chest wall and regional nodes.

The aim of the present study is to report on the HypoG-01 dummy run (DR) based on a blended learning approach using FALCON for the implementation of contouring guidelines.

Material and methods

Contouring guidelines were introduced to all principal investigators (PI) through an online training workshop using the ESTRO FALCON platform. Before entering HypoG-01, PIs had to apply these guidelines by submitting a contouring DR as part of accreditation for their center. Deviations regarding organs at risk (OAR) and target volumes delineations were independently and systematically assessed by two senior radiation oncologists and classified as minor or major. Unvalidated centers were asked to modify their contours and resubmit their DR until validation or non-inclusion into HypoG-01. The dice index and the upper and lower limit of each structure were used for quantitative assessment. Qualitative assessment was performed comparing submitted contours with the reference contours according to ESTRO contouring guidelines and contouring guidelines for OAR mentioned in the protocol.

Results

Thirty-three centers out of 39 submitted at least one dummy run and completed the process with a total of 71 submissions. The mean number of submissions per center was 2.2 (range: 1-4). Only 18.2(%) DR were validated at first submission. In total, 431 deviations (major: 83, minor: 343) were observed. The mean number of deviations decreased through the validation process from 10.4 ± 4.9 to 0. Significant improvement was found in the mean dice and the mean upper or lower limit homogeneity between the first submission and the validation. The most common reasons for rejections were the presence of one major deviation (non-realization of the structure, non-continuity between lymph nodes and the lack of a nervous root) or too many minor deviations according to reviewers.

Conclusion

Online learning using FALCON for a dummy run is feasible. Such a method allows for reducing deviations, improving homogeneity in contouring and compliance to contouring guidelines. Further assessment of the extensive HypoG-01 quality assurance program is needed to confirm the positive effect on trial patients from the various participating centers.

Keywords : adjuvant radiotherapy , breast cancer, hypofractionation, quality assurance, dummy run