



**HAL**  
open science

# Radiothérapie en modulation d'intensité des carcinomes bronchiques non à petites cellules : évaluation dosimétrique et clinique de la mise en place de la technique au centre Jean-Perrin

Florent Guillemain

► **To cite this version:**

Florent Guillemain. Radiothérapie en modulation d'intensité des carcinomes bronchiques non à petites cellules : évaluation dosimétrique et clinique de la mise en place de la technique au centre Jean-Perrin. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02961454

**HAL Id: dumas-02961454**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02961454>**

Submitted on 8 Oct 2020

**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.

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES  
THESE D'EXERCICE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
PAR

GUILLEMIN Florent

Présentée et soutenue publiquement le 11 Septembre 2020

Radiothérapie en modulation d'intensité des carcinomes bronchiques non à petites  
cellules : évaluation dosimétrique et clinique de la mise en place de la technique au  
centre Jean-Perrin

**Directeur de thèse :**

Madame BELLIERE-CALANDRY Aurélie, Docteur, Centre Jean Perrin, Département de  
radiothérapie, Clermont-Ferrand

**Président du jury :**

Monsieur VERRELLE Pierre, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

**Membres du jury :**

Monsieur FILAIRE Marc, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Monsieur CACHIN Florent, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Monsieur MERLE Patrick, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Service de pneumologie

Madame BERGER Lucie, Docteur en sciences, Physicienne médicale, Centre Jean Perrin,  
Service de physique médical, Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES  
THESE D'EXERCICE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
PAR

GUILLEMIN Florent

Présentée et soutenue publiquement le 11 Septembre 2020

Radiothérapie en modulation d'intensité des carcinomes bronchiques non à petites  
cellules : évaluation dosimétrique et clinique de la mise en place de la technique au  
centre Jean-Perrin

**Directeur de thèse :**

Madame BELLIERE-CALANDRY Aurélie, Docteur, Centre Jean Perrin, Département de  
radiothérapie, Clermont-Ferrand

**Président du jury :**

Monsieur VERRELLE Pierre, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

**Membres du jury :**

Monsieur FILAIRE Marc, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Monsieur CACHIN Florent, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Monsieur MERLE Patrick, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Service de pneumologie

Madame BERGER Lucie, Docteur en sciences, Physicienne médicale, Centre Jean Perrin,  
Service de physique médical, Clermont-Ferrand



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques – DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis – M. JACQUETIN Bernard – Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOU Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DETEIX Patrice – DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

### *PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE*

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie

M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie

**PROFESSEURS DE  
1ère CLASSE**

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie - Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique

**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale



## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE*

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

## A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre VERRELLE : Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Merci d'apporter votre expertise à ce travail.

Veillez trouver toute l'expression de notre gratitude et de notre respect.

## A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Marc FILLAIRE : Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci d'apporter votre précieuse expertise à l'aboutissement de ce travail.

Monsieur le Professeur Florent CACHIN : Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Merci également de m'avoir permis d'apprendre, dans une stricte rigueur, les bases de la médecine nucléaire au cours du semestre que j'ai passé dans votre service.

Madame le Docteur Aurélie BELLIERE-CALANDRY : Un immense merci d'avoir supervisé ce travail, de m'avoir enseigné des valeurs fondamentales à la pratique de mon exercice futur ainsi que des connaissances indispensables à celle-ci. Votre excellence dans la pratique de votre exercice, votre esprit de compagnonnage et votre bonne humeur sont un exemple à suivre.

Monsieur le Docteur Patrick MERLE : Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse ainsi que pour vos conseils avisés pour améliorer ce travail.

Madame le Docteur BERGER Lucie : Un grand merci pour votre aide indispensable à ce travail, pour votre disponibilité, pour votre énergie. Et bien sûr merci d'avoir accepté de composer ce jury.

## REMERCIEMENTS PERSONNELS

A mes parents : Merci pour votre soutien et votre amour qui m'ont été et me sont toujours indispensables. Merci d'être toujours là, merci pour tout.

A mes sœurs : Merci de toute la complicité que nous avons pu avoir qui m'a permis de devenir qui je suis.

A Marie et Antonin, merci d'être avec moi chaque jour, pour votre soutien, pour votre amour.

A mes amis, tout particulièrement Nicolas et Thibault qui sont comme mes frères : Merci.

Au Docteur Michel LAPEYRE : Votre apprentissage passionné et passionnant de la radiothérapie m'a imposé cette spécialité comme un choix logique. Un immense merci pour votre présence semestre après semestre et votre rigueur bienveillante.

A mes co-internes de l'AFICOA et les autres : Merci pour ces moments de soutien et de bonne humeur.

A l'ensemble du service de radiothérapie ainsi que du service d'oncologie médicale du centre Jean Perrin : Merci de votre patiente et de votre accueil.

## Table des matières :

Listes des tableaux et figures .....	13
Abréviations .....	14
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>18</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>25</b>
1 Sélection des patients .....	25
2 Installation des patients .....	26
3 Scanner dosimétrique .....	27
3.1 Acquisition des données .....	27
3.2 Délinéation des volumes cibles .....	28
3.3 Délinéation des OAR.....	29
4 Prescription.....	31
5 Technique, balistique et dosimétrie.....	32
5.1 Principes de traitement des deux techniques.....	32
5.2 Pour la RC3D .....	40
5.3 Pour l'IMRT .....	43
6 Contrôles qualité.....	46
7 Recalage per-traitement.....	47
8 Séance de traitement.....	48
9 Suivi des patients .....	49
10 Analyses statistiques .....	49
<b>RESULTATS .....</b>	<b>51</b>
1 Caractéristiques des patients : .....	51
2 Résultats dosimétriques : .....	53
2.1 Couverture des volumes cibles : .....	49
2.2 Epargne des organes à risque : .....	54
3 Tolérance immédiate : .....	56
3.1 Toxicité œsophagienne : .....	56
3.2 Toxicité pulmonaire : .....	57
3.3 Toxicité cutanée : .....	57
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>59</b>
1 Couverture des volumes cibles et impact carcinologique potentiel : .....	60
2 Epargne des OAR et toxicités : .....	61

2.1 Dosimétrie :.....	61
2.2 Toxicité œsophagienne :.....	64
2.3 Toxicité pulmonaire :.....	66
2.4 Toxicité cutanée : .....	68
3 Technique utilisée, limites de notre analyse et amélioration de notre technique :.....	70
3.1 Technique d'irradiation utilisée : le VMAT : .....	70
3.2 Algorithme de calcul utilisé :.....	70
3.3 Prise en compte des erreurs inter-fractions de repositionnement : méthode de contention : .....	71
3.4 Prise en compte des erreurs inter-fractions de configuration : IGRT.....	72
3.5 Prise en compte des mouvements intra-fractions : .....	73
3.6 Diminution des incertitudes dosimétriques : l'asservissement respiratoire .....	74
4 Perspectives de la radiothérapie des cancers du poumon localement avancés : .....	75
4.1 Immunothérapie : .....	75
4.2 Radiothérapie adaptative : .....	76
4.3 Augmentation de dose : .....	78
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>79</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>80</b>
Annexe I : Classification TNM des cancers bronchiques.....	81
Annexe II : Stadification des cancers bronchiques.....	82
Annexe III : Contraintes de doses aux volumes cibles (PTV) et aux OAR utilisées au Centre Jean Perrin .....	83
Annexe IV : CTCAE.....	84

## Liste des tableaux et figures :

### **Tableaux :**

Tableau I : Caractéristiques des patients.....	48
Tableau II : Caractéristiques tumorales.....	48
Tableau III : Chimiothérapies concomitantes délivrées.....	49
Tableau IV : Couverture des volumes cibles, indices de conformité et d'homogénéité.....	50
Tableau V : Analyse statistique comparative des couvertures des volumes cibles, de la conformité et de l'homogénéité.....	50
Tableau VI : Doses aux OAR.....	51
Tableau VII : Analyse statistique comparative des doses aux OAR.....	52
Tableau VIII : Toxicités immédiates.....	54
Tableau IX : Analyse statistique comparative des toxicités immédiates.....	54
Tableau X : Doses aux OAR dans la littérature.....	58
Tableau XI : V5 pulmonaire dans la littérature.....	59
Tableau XII : Survenue des œsophagites radiques dans la littérature.....	60
Tableau XIII : Survenue des pneumopathies radiques dans la littérature.....	63

### **Figures :**

Figure 1 : Positionnement de l'isocentre au barycentre des volumes cibles.....	25
Figure 2 : Délinéation des volumes cibles.....	26
Figure 3 : Délinéation des OAR.....	27
Figure 4 : Volumes d'optimisation.....	32
Figure 5 : Impact dosimétrique (sur le volume cible et les principaux OAR) de la mise en place de volumes d'optimisation.....	35
Figure 6 : Exemple de balistique IMRT pour une tumeur latéralisée à gauche.....	41
Figure 7 : Images de repositionnement CBCT et 2D-kV standard.....	44
Figure 8 : Toxicités immédiates en IMRT et en RC3D.....	54



## **Abréviations :**

CBCT : Cone Beam Computerized Tomography ou Imagerie volumétrique par faisceau conique

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CI : Intervalle de Confiance

CTV : Clinical Target Volume

Dx : Dose en Grays délivrée dans X % du volume

DLCO : Diffusing Lung capacity for carbon monoxide (CO)

EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

GTV : Gross Tumor Volume

HDV : Histogramme Dose Volume

IC : Index de Conformité

ICRU : International Commission on Radiation Units and measurements

IGRT : Image-Guided Radiation Therapy

IH : Index d'Homogénéité

IMRT : Intensity-Modulated Radiotherapy

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ITV : Internal Target Volume

kV : Kilovolts

LDH : Lactates Déshydrogénases

MLC : Multi-Leafs Collimator / Collimateur multi-lames

MV : Mégavolts

NCI-CTCAE : National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events

OAR : Organs At Risk/ Organes à risque

OR : Odds Ratio

ORL : Otorhinolaryngologie

PRV : Planning organ at Risk Volume

PS : Performans Status

PTV : Planning Target Volume

RC3D : Radiothérapie Conformationnelle en 3 Dimensions

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

RR : Risque Relatif

SIB : Simulated Integrated Boost

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TNM : Tumor Node Metastasis

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

VMAT : Volumetric Modulated Arc Therapy

V<sub>x</sub> : Volume en % recevant une dose de X Grays.

2/3/4D : 2/3/4 Dimensions

## **INTRODUCTION**

Le cancer broncho-pulmonaire est un problème de santé publique majeur avec une incidence de 46363 nouveaux cas en 2018 (31231 hommes et 15132 femmes).

L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme. Il s'agit de la première cause de mortalité tout cancer confondu en France (33117 décès en 2018, 22761 hommes et 10356 femmes) et son principal facteur de risque est le tabac.

Si l'incidence et la mortalité du cancer du poumon ont tendance à diminuer chez l'homme, elles sont en constante augmentation chez la femme. Les projections épidémiologiques font état d'un nombre de décès dépassant celui des cancers du sein dans les 10 prochaines années, ce qui représente un défi majeur de prévention et de traitement.

En France, le taux de survie à 5 ans tout stade confondu est de 17% (1) et peut atteindre 50% pour les formes localisées. Malgré l'absence de chiffres récents, il est à noter que ces taux de survie sont caducs et ont été améliorés par l'immunothérapie, administrée depuis 2017.

Le cancer broncho-pulmonaire se décompose en deux grandes entités que sont les carcinomes bronchiques à petites cellules, plus rares, et les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC), nettement majoritaires (85% environ).

Parmi les CBNPC on retrouve plusieurs sous-types histologiques dont les deux plus fréquents sont les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes.

Les principaux facteurs pronostiques défavorables sont :

- Pour les patients opérés : le stade de la maladie et un performance status (PS) élevé.
- Pour les patients non opérés : le stade de la maladie, un PS élevé, un amaigrissement, un taux de LDH élevé, une anémie et une hyperleucocytose.

Le diagnostic de certitude se fait sur des prélèvements histologiques, majoritairement par fibroscopie bronchique.

Le bilan pré-thérapeutique des cancers non métastatiques doit être réalisé dans un délai le plus court possible et est composé d'une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, d'une TEP et si possible d'une IRM cérébrale (scanner avec injection en cas d'indisponibilité de l'IRM).

Le traitement des CBNPC non métastatiques est, tant qu'il est possible, chirurgical.

En cas de contre-indication chirurgicale ou de tumeur localement avancée (stade IIIA à IIIC), une radio-chimiothérapie est retenue afin d'obtenir un contrôle local et d'éviter une diffusion métastatique de la maladie.

Celle-ci est composée d'une radiothérapie délivrant une dose de 66 Gy à la tumeur et d'une chimiothérapie comportant 2 à 4 cures d'un doublet à base de sels de platine (association avec VINOURELBINE, ETOPOSIDE, PACLITAXEL ou PEMETREXED) (2).

La chimiothérapie est concomitante à la radiothérapie (3) chez les patients de moins de 70 ans présentant un bon état général (PS 0 ou 1) et séquentielle chez les patients de plus de 70 ans ou en mauvais état général.

Le traitement de radiothérapie à visée curative a été délivré pendant de nombreuses années par une irradiation conformationnelle en trois dimensions (RC3D) qui reste actuellement la technique standard recommandée en routine. La balistique consiste en plusieurs faisceaux de photons ciblant le volume cible tumoral et/ou ganglionnaire afin de conformer au mieux la dose de radiothérapie à celui-ci.

Dans le cadre de la radio-chimiothérapie concomitante des cancers bronchopulmonaires, il est recommandé de prescrire une dose minimum de 66 Gy (4), ce qui correspond, selon les règles de l'International Commission on Radiation Units and measurements 83 (ICRU 83), à couvrir 95% du volume cible prévisionnel avec 95% de la dose prescrite soit 62,7Gy. Ce volume cible prévisionnel, le PTV, correspond au volume cible visible sur l'imagerie (volume cible macroscopique) auquel on ajoute des marges.

Il existe en effet une forte corrélation entre le contrôle local et la dose délivrée (5).

Un compromis doit être fait entre une couverture optimale des volumes cibles et la dose délivrée aux organes à risque (OAR).

Certains organes à risque sont fréquemment priorités du fait d'un important risque de morbidité à long terme ou d'un risque d'interruption de traitement en cas de toxicité aiguë majeure.

Du fait de la faible efficacité et de la potentielle toxicité de la radiothérapie conformationnelle 3D recommandée en routine (contrôle local à 5 ans de 30-50% et survie globale de 10-30%), il semblait judicieux d'introduire des nouvelles techniques d'irradiation (utilisées dans d'autres localisations) dans le traitement des tumeurs pulmonaires.

Les contraintes dosimétriques ne pouvant être respectées en RC3D, la seule solution disponible pour y parvenir est la technique avec modulation d'intensité (IMRT). Celle-ci permet en effet de sculpter des isodoses concaves et de s'adapter plus efficacement au volume cible souhaité ainsi qu'aux OAR.

La dernière décennie a effectivement vu apparaître de nouvelles techniques d'irradiation comme l'IMRT. En modulant la fluence des photons à l'intérieur du faisceau, elle permet de créer un gradient de dose afin d'améliorer la couverture et l'homogénéité de la dose aux volumes cibles, tout en diminuant les doses intermédiaires et élevées aux organes à risque et aux tissus sains à proximité.

Cette modulation est réalisable grâce à l'utilisation d'un collimateur multilames et d'un algorithme de planification inverse. Le déplacement des lames pendant l'irradiation permet de créer un faisceau modulé en intensité.

La planification, qui est directe en RTC3D, est inverse en IMRT. L'algorithme de planification recherche la meilleure solution afin d'obtenir une distribution de dose conforme à la prescription tout en protégeant au mieux les OAR selon des objectifs prédéfinis par le radiothérapeute.

L'IMRT a d'abord été validée pour la prise en charge des cancers ORL (6,7), puis s'est peu à peu étendue aux cancers pelviens notamment de la prostate (8) et du col utérin (9,10).

Profitant des avancées technologiques, plusieurs modalités d'IMRT ont vu le jour progressivement : la technique d'IMRT utilisant des faisceaux statiques, la technique du « sliding window » et la technique d'IMRT rotationnelle utilisant soit une technique hélicoïdale par tomothérapie soit une technique en arc thérapie dynamique par accélérateur linéaire (VMAT).

De nombreuses études dosimétriques et cliniques comparant les techniques standards d'irradiation pulmonaire (RC3D) à l'IMRT sont publiées. Elles comparent différentes modalités d'IMRT avec le traitement standard en RC3D.

Sur le plan dosimétrique, les bénéfices de l'IMRT par rapport à la RC3D sont :

- Une amélioration de la couverture du PTV (11–23).
- Une diminution globale de la dose aux OAR (11–22).
- Une diminution de la dose au cœur (23).
- Une augmentation des faibles doses au niveau du poumon (V5 (24,25) et V13 (26)) .
- Une augmentation de l'index d'homogénéité (27–30).
- Une diminution du temps de délivrance de la dose en VMAT (27,28).
- Une possible augmentation de dose au volume cible afin d'améliorer le contrôle local (31).

Sur le plan des toxicités l'IMRT entraîne :

- Au minimum un respect des toxicités pulmonaires et œsophagiennes (32–39).
- Au mieux une amélioration des toxicités pulmonaires et œsophagiennes (40–42).
- Une étude a montré une possible augmentation des œsophagites (43).
- Une étude a montré qu'en l'absence de contraintes sur la V5 pulmonaire (volume pulmonaire recevant une dose de 5 Gy) une toxicité pulmonaire accrue était à attendre (44).

Sur le contrôle tumoral et la survie des patients l'IMRT entraîne :

- Au minimum une stabilité de la survie globale et du contrôle tumoral (43,45).
- Au mieux une augmentation de ces derniers (24,36,46,47).

Cependant, plusieurs questions restent en suspens quant à l'utilisation en routine de l'IMRT rotationnelle (VMAT) dans les cancers du poumon en lien avec l'augmentation significative du volume irradié aux faibles doses (moins de 10Gy).

La traduction et les répercussions cliniques de ces derniers ne sont pas encore bien connues. De plus, à l'heure actuelle, aucune recommandation n'existe sur la technique à utiliser, la balistique, les moyens de contention ou encore la radiothérapie guidée par l'image (IGRT).

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact dosimétrique ainsi que la tolérance immédiate de l'IMRT dans l'irradiation des cancers du poumon à partir de l'analyse des premiers patients traités au centre Jean Perrin.

Il semble important de rappeler les principaux enjeux de la radiothérapie pulmonaire.

Tout d'abord, celle-ci nécessite une couverture suffisante du volume cible afin d'obtenir un contrôle tumoral satisfaisant.

Il faut tenir compte des mouvements respiratoires qui entraînent un déplacement tumoral en cours de traitement.

Toute la difficulté réside dans le fait de maintenir une bonne couverture du volume cible sans endommager les organes à risques avoisinants.

La moelle est toujours prioritaire du fait de la forte morbidité de la myélite radique et n'autorise donc pas de compromis.

Pour le plexus brachial, bien que les toxicités puissent entraîner une importante morbidité sous la forme d'une plexite radique, il faudra discuter au cas par cas (en particulier pour certaines tumeurs de l'apex pulmonaire) d'un dépassement de la dose, mais celui-ci est en général priorisé.



L'enjeu principal est de se concentrer sur les toxicités œsophagiennes et pulmonaires. Ce sont souvent elles qui entraînent des dégradations de couverture du volume cible du fait de leur proximité immédiate avec celui-ci.

Au niveau de l'œsophage, les toxicités aiguës sont les dysphagies radiques qui entraînent des douleurs, une diminution des apports alimentaires et, dans de rares cas, une interruption de traitement qui sera fortement préjudiciable au patient. Les toxicités tardives sont les fibroses œsophagiennes, rares mais fortement morbides.

Concernant les poumons, les toxicités aiguës sont la toux et la dyspnée, les toxicités tardives les fibroses radio-induites, responsables de dyspnée, fortement morbides.

Après avoir précisé ces enjeux, nous allons maintenant décrire notre protocole d'étude et en énoncer les résultats.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **1 Sélection des patients**

Les patients inclus étaient éligibles à une radio-chimiothérapie concomitante exclusive en accord avec la décision prise lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire de pneumologie.

Il s'agissait de cancers bronchiques non à petites cellules de type adénocarcinome ou carcinome épidermoïde localement avancés (stade IIIA à IIIC), contre-indiqués à la chirurgie et ne présentant pas de contre-indication à la réalisation d'une radio-chimiothérapie concomitante.

La classification TNM est rappelée en annexe 1 et la stadification en annexe 2.

La technique de RC3D restant la référence, l'IMRT était discutée au cas par cas et choisie en cas de lésion tumorale proche d'OAR critiques pour lesquelles une technique conventionnelle ne permettait pas une couverture optimale du volume tumoral.

Les patients ne devaient pas présenter de contre-indication à la réalisation de la radiothérapie et devaient pouvoir se maintenir en immobilité stricte, en décubitus dorsal, dans une contention adaptée.

Lors de la consultation d'annonce thérapeutique, chaque patient avait systématiquement reçu une information orale et écrite sur les modalités du traitement de radiothérapie et les effets indésirables potentiels de celui-ci.

## 2 Installation des patients

L'installation des patients était effectuée dans un premier temps lors d'un scanner dosimétrique permettant de définir la position du patient pour chacune des séances de traitement à venir.

Les patients étaient installés torse nu, en décubitus dorsal, dans un matériel de contention de type Posiboard® ou Lungboard®, les deux bras ascensionnés au-dessus de la tête, posés sur des gouttières latérales.

Un masque de contention thermomoulé de tête trois points personnalisé était systématiquement confectionné afin de limiter les mouvements intra et inter fractions.

Dans le cas où le patient ne pouvait pas tenir la position avec les bras relevés, un masque de contention cinq points (tête et épaules) était confectionné.

En cas de tumeur localisée à l'apex, un masque 5 points était systématiquement réalisé et la tête du patient était tournée à l'opposé du côté atteint.

Ci-dessous les deux positions possibles au scanner dosimétrique :



Source iconographie : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin.

### **3 Scanner dosimétrique**

#### **3.1 Acquisition des données**

L'acquisition des images dosimétrique 3D était réalisée au moyen d'un scanographe GE Medical Systems® avec des coupes espacées de 2,5 mm (48) selon le protocole du département de radiothérapie du Centre Jean Perrin (de la mastoïde à 5 cm sous les culs-de-sac diaphragmatiques, voire plus bas en cas de tumeur lobaire inférieure).

Une fois les patients installés en position de traitement, une acquisition lente, en respiration libre, sans inspiration profonde, était réalisée.

Une injection de produit de contraste iodé était réalisée en l'absence de contre-indication (48).

Un scanner 4D en respiration libre était ensuite acquis, ciblant une région d'intérêt incluant 10 cm de part et d'autre du GTV défini sur le scanner dosimétrique 3D, afin de permettre une délimitation de l'ITV. La réalisation d'un TDM 4D a montré son intérêt dans les tumeurs pulmonaires du fait des importants mouvements potentiels de celles-ci (mouvements jusqu'à 4cm, 50% des tumeurs avec un mouvement de 5mm ou plus et 11% de 10mm ou plus) (49).

Un isocentre était défini au scanner dosimétrique. Il était placé au barycentre des volumes cibles à l'aide de la délimitation du GTV (Figure 1).

Le manipulateur en électroradiologie effectuait une vérification du positionnement du patient permettant le tatouage de l'isocentre sur celui-ci.

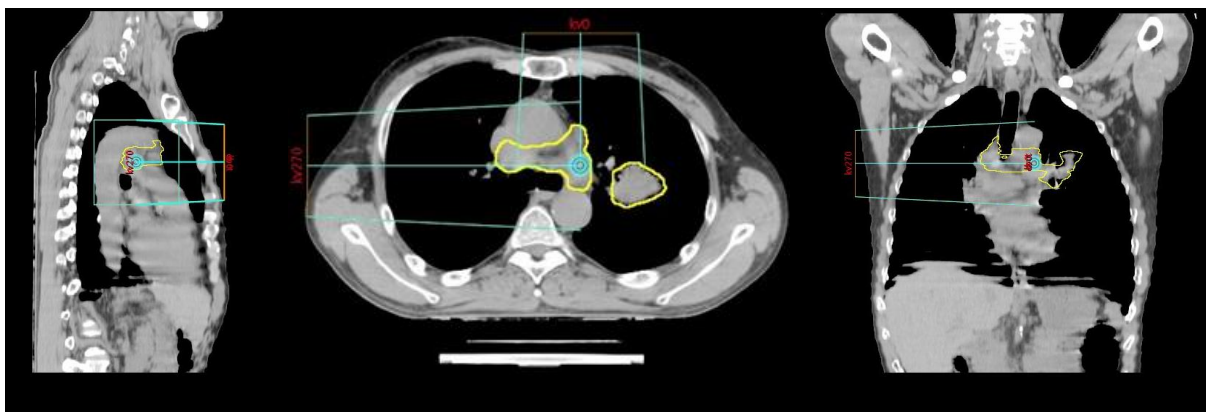


Figure 1 : Positionnement de l'isocentre au barycentre des volumes cibles (à l'aide de la délimitation du GTV par le radiothérapeute).

Source iconographie : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin.

### 3.2 Délimitation des volumes cibles (50)

Le volume tumoral macroscopique (GTV) était défini par la maladie tumorale visible au scanner thoracique avant irradiation (fenêtre pulmonaire pour le contournage de la tumeur primitive et fenêtre médiastinale pour les adénopathies).

À partir du GTV, un volume cible interne (ITV) était généré. Il incluait des marges qui représentent les mouvements internes de la tumeur en rapport avec les mouvements respiratoires.

Les volumes cibles anatomocliniques (CTV) correspondent à la maladie tumorale microscopique non visible au scanner située au pourtour du GTV.

Le CTV était défini comme l'ITV auquel on vient ajouter une marge de 6 mm pour les carcinomes épidermoïdes et de 8 mm pour les adénocarcinomes (51,52). Une fois la marge ajoutée, on adaptait le volume sur les barrières anatomiques (l'os en particulier) et l'œsophage.

À partir du CTV, on définissait le volume cible prévisionnel (PTV) qui représente le volume cible effectivement traité. Il prend en compte les incertitudes liées au traitement que sont les variations de repositionnement du patient. Il était obtenu en ajoutant une marge de 7 mm au CTV.

La figure 2 présente les différentes étapes de délimitation des volumes cibles.

### **3.3 Délimitation des OAR**

Les organes à risque sont composés des poumons, de l'œsophage, du cœur, de la bouche œsophagienne, de la thyroïde, du larynx, de la moelle épinière et des plexus brachiaux (48).

Ils étaient délimités sur le scanner tridimensionnel avec le logiciel Eclipse version 13.5® (50–53) (Figure 3).

En IMRT, pour certains organes à risque en série (moelle épinière, plexus brachial et œsophage), des extensions volumiques étaient créées (Planning at Risk Volume (PRV)) en ajoutant une marge de 4 mm autour de ceux-ci.

Les contraintes associées aux OAR (54) sont précisées en annexe 3.

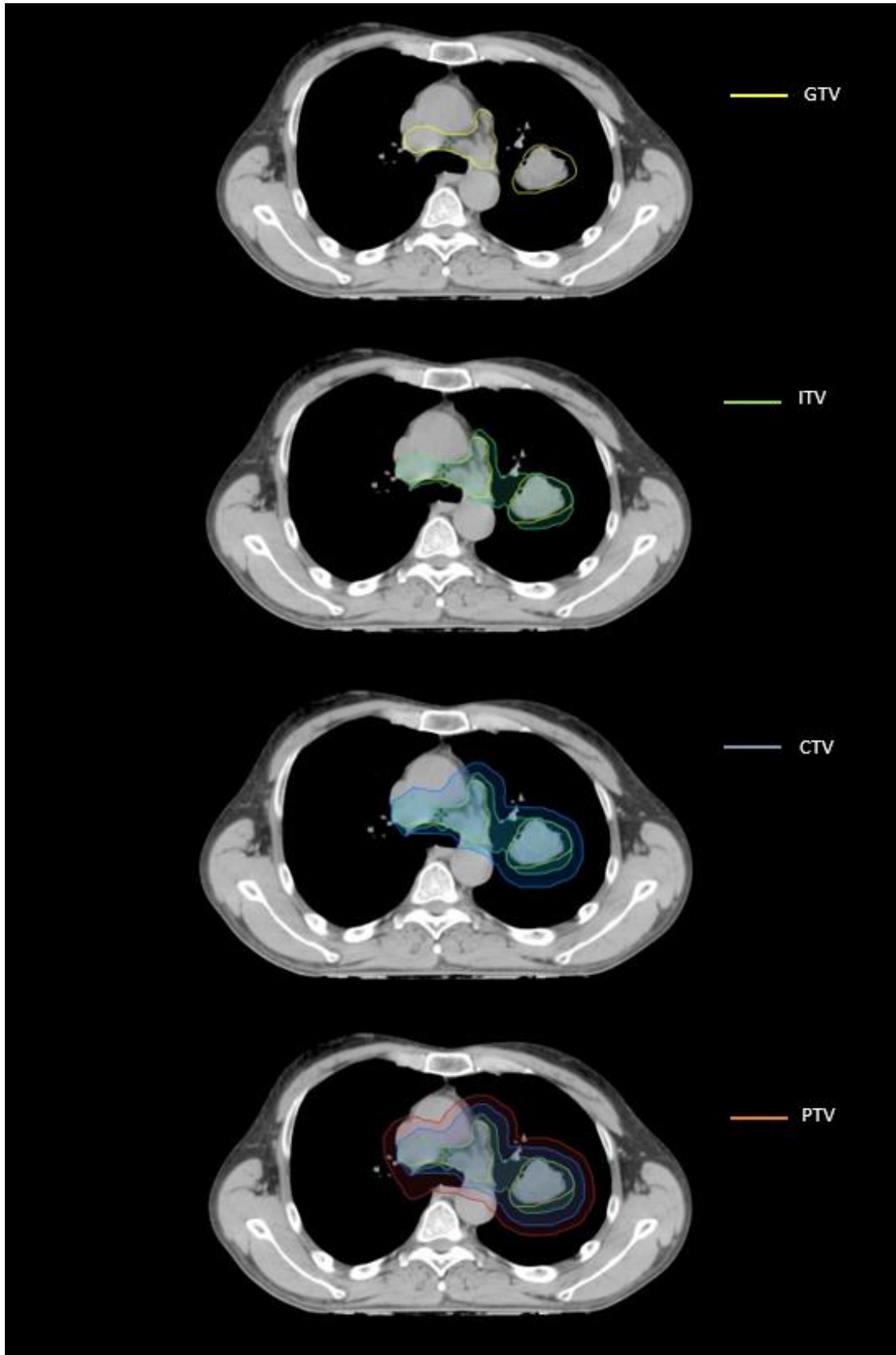


Figure 2 : Délinéation des volumes cibles

Source iconographie : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin.

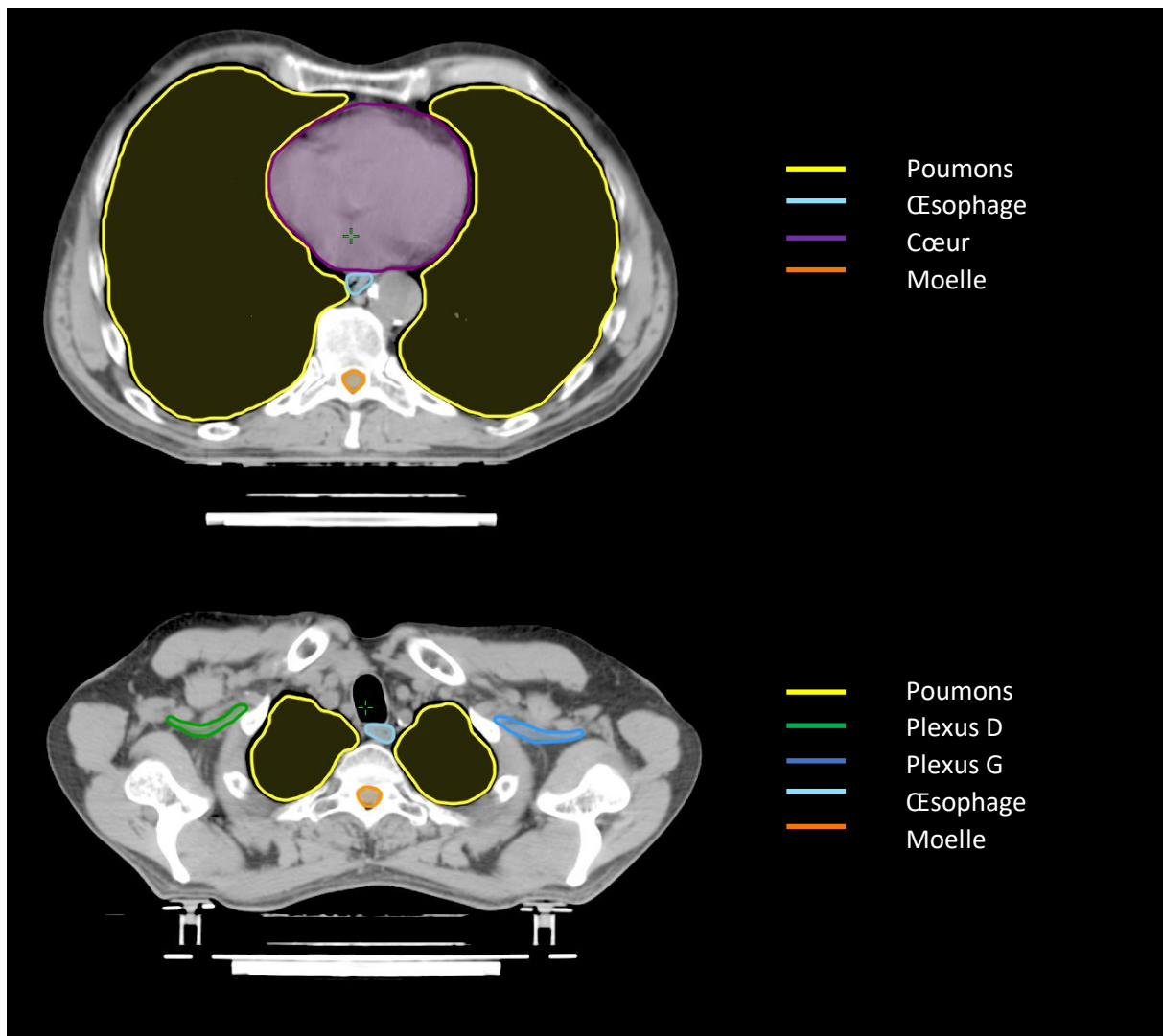


Figure 3 : Délimitation des OAR

Source iconographie : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin.

#### 4 Prescription

Une dose de 66 Gy en 33 fractions, 2 Gy par fraction, cinq fractions par semaine, était prescrite sur le PTV en suivant les recommandations internationales.

La dose était délivrée au moyen de photons de 6 Mégavolts (MV) (48) quelle que soit la modalité de traitement (IMRT ou RC3D).



L'objectif était le suivant : 95% des volumes cibles (PTV) devaient recevoir au moins 95% de la dose prescrite (62,7Gy).

En pratique, cela correspond à une dose de 62,7Gy en 33 fractions de 1,9Gy, très proche de l'équivalent biologique 2Gy conventionnel.

L'irradiation prophylactique à moindre dose des aires ganglionnaires à priori non envahies à la dose de 46Gy n'est plus recommandée en routine (55–58).

## 5 Technique, balistique et dosimétrie

L'ensemble des protocoles de dosimétrie et de traitement ont été validés par les médecins et physiciens référents dans le traitement des localisations thoraciques.

### 5.1 Principes de traitement des deux techniques

Les particules utilisées pour le traitement sont des photons de hautes énergies. Ils sont produits à l'aide d'un accélérateur linéaire de particules.

Ci-dessous un exemple d'accélérateurs linéaires de particules : à gauche Clinac (Varian)® et à droite SynergyTM (Elekta)®.



Source iconographie : Médicaexpo.fr

Afin de donner une forme adaptée aux faisceaux, un collimateur multi-lames (MLC) est utilisé.

Ci-dessous un exemple de collimateur multi-lames Varian® composé de 60 paires de lames opposées (chaque lame possède un mouvement autonome piloté informatiquement afin de permettre une meilleure conformation du volume cible).



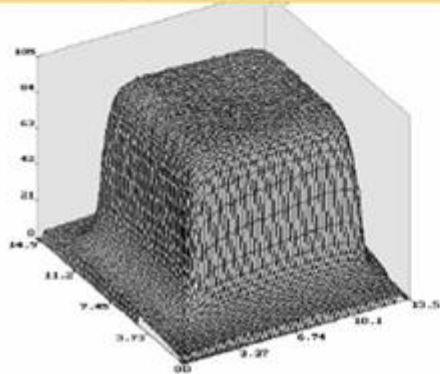
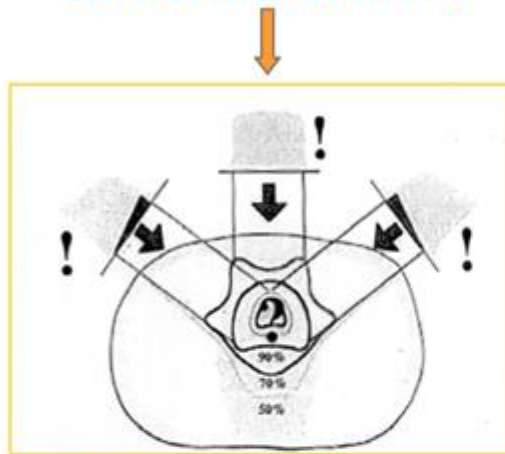
Source iconographie : Médicaexpo.fr

Il se situe en sortie de la tête de l'accélérateur de particules et permet, grâce à 120 lames en plomb, de créer des faisceaux de la forme souhaitée, de se conformer au volume cible et d'éviter les OAR.

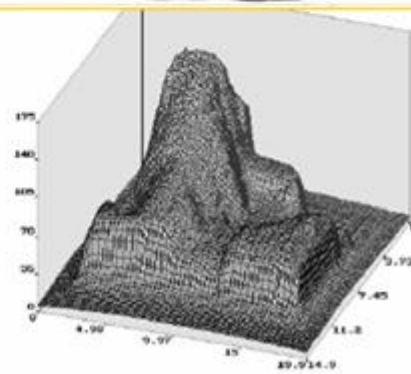
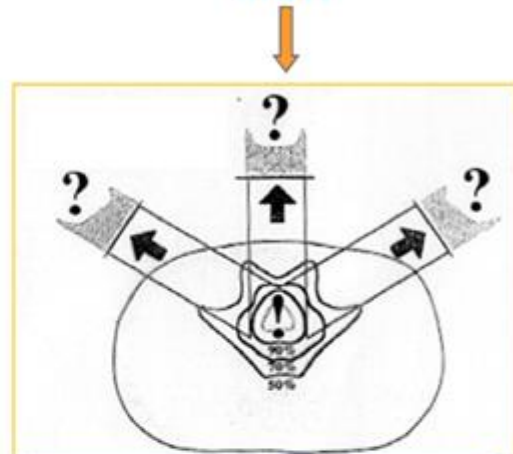
La fluence d'un faisceau correspond au nombre de photons délivrés par unité de surface.

Celle-ci est homogène en radiothérapie conformationnelle 3D et inhomogène en IMRT.

## Conformationnelle



## IMRT



Source iconographique : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin

En modulation d'intensité comme en RC3D, la problématique principale rencontrée est la dose à l'œsophage et à la moelle (parfois au plexus brachial).

Ces OAR (en particulier la moelle) sont prioritaires sur la couverture du PTV.

Lorsque l'œsophage possède une partie commune avec le volume à traiter, il est possible de réaliser un traitement en deux temps :

- Un premier temps permettant de délivrer 58Gy en 29 fractions de 2Gy sans limitation sur l'œsophage,
- Un deuxième temps de 8Gy en 4 fractions de 2Gy avec une exclusion de l'œsophage pour ne pas dépasser une dose totale de 60Gy sur celui-ci.

Si ce problème se pose avec la moelle épinière, on réalisera très fréquemment ce principe de traitement en deux temps avec cette fois ci :

- Un premier temps à 38-44Gy en 19-22 fractions de 2Gy,
- Un deuxième en 11-14 fractions de 2Gy permettant de compléter la dose jusqu'aux 66Gy souhaités.

Ce choix est en général fait dans un objectif de cohérence radiobiologique pour s'éloigner le moins possible des fractions de 2Gy conventionnelles sur le volume cible.

La technique dite du boost intégré (SIB), permettant une augmentation de dose en un volume donné, n'est accessible qu'en IMRT du fait de la possibilité de modulation du faisceau.

Si elle est retenue plutôt que de réaliser le traitement en plusieurs temps, elle aura pour avantage d'améliorer la couverture dosimétrique globale du volume mais réduira le nombre de Gy/fraction délivrés dans le PTV proche des OAR.

En IMRT, afin d'améliorer la dosimétrie, des volumes virtuels d'optimisation supplémentaires vont être créés.

Ces volumes vont permettre à l'algorithme de planification inverse de trouver une solution plus efficacement et ainsi de respecter au mieux les contraintes dosimétriques demandées.

Ces différents volumes sont représentés sur la figure 4.

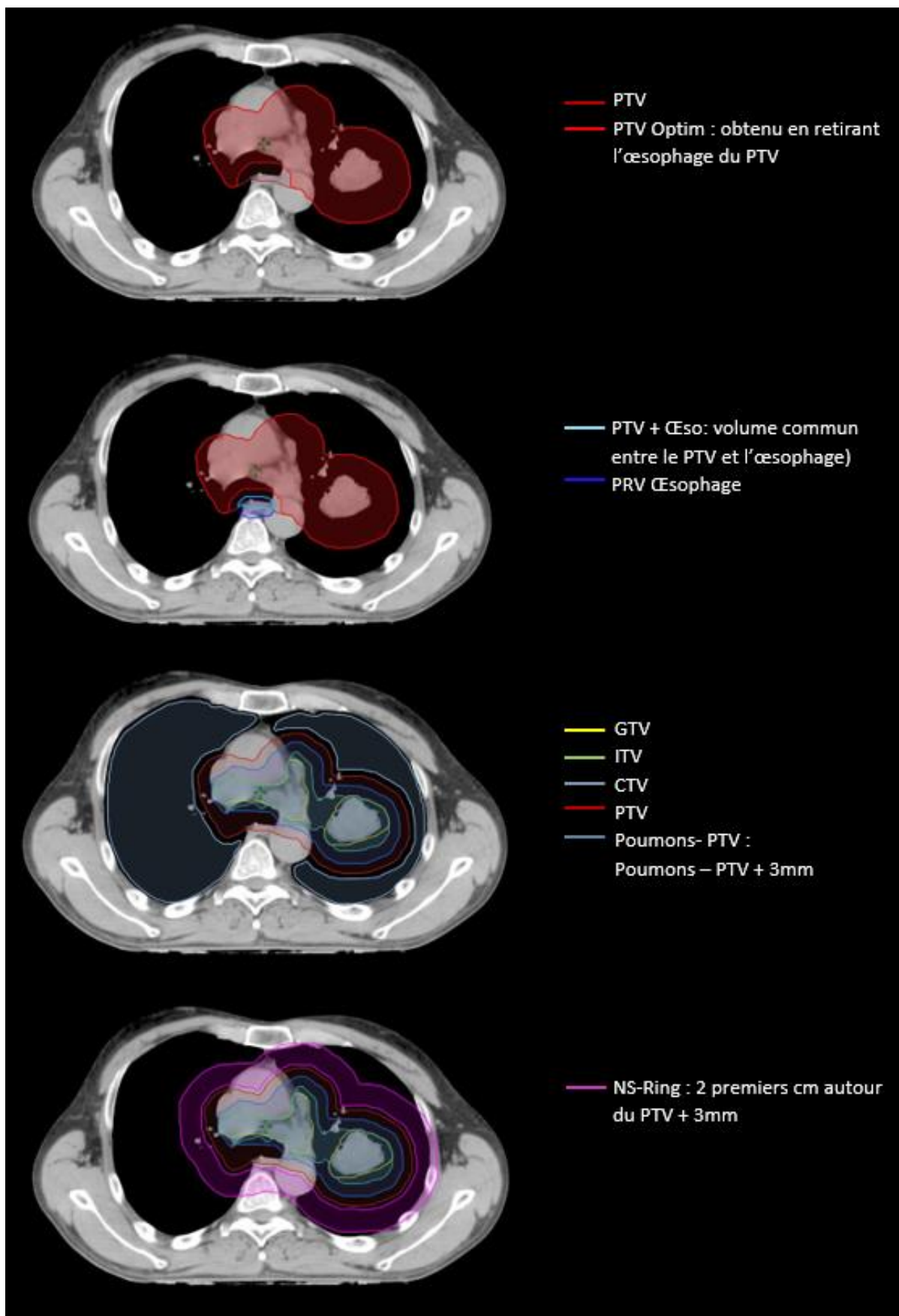


Figure 4 : Volumes d'optimisation

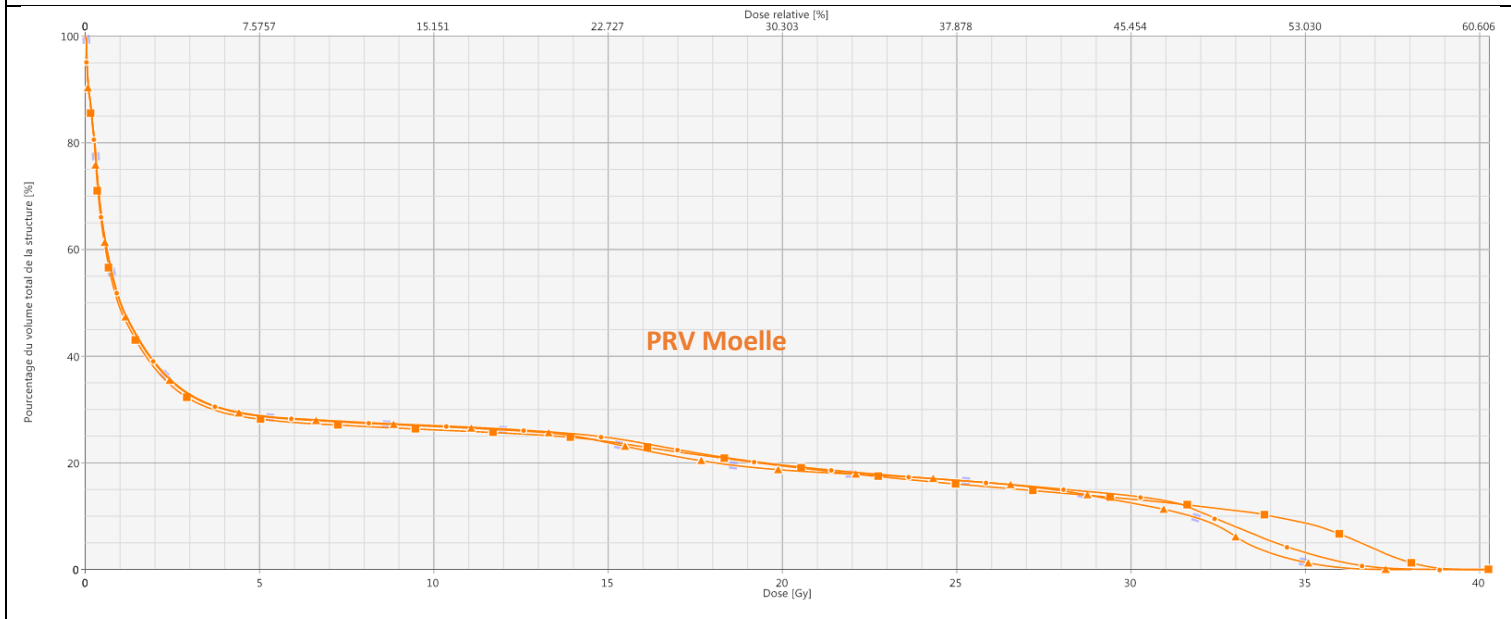
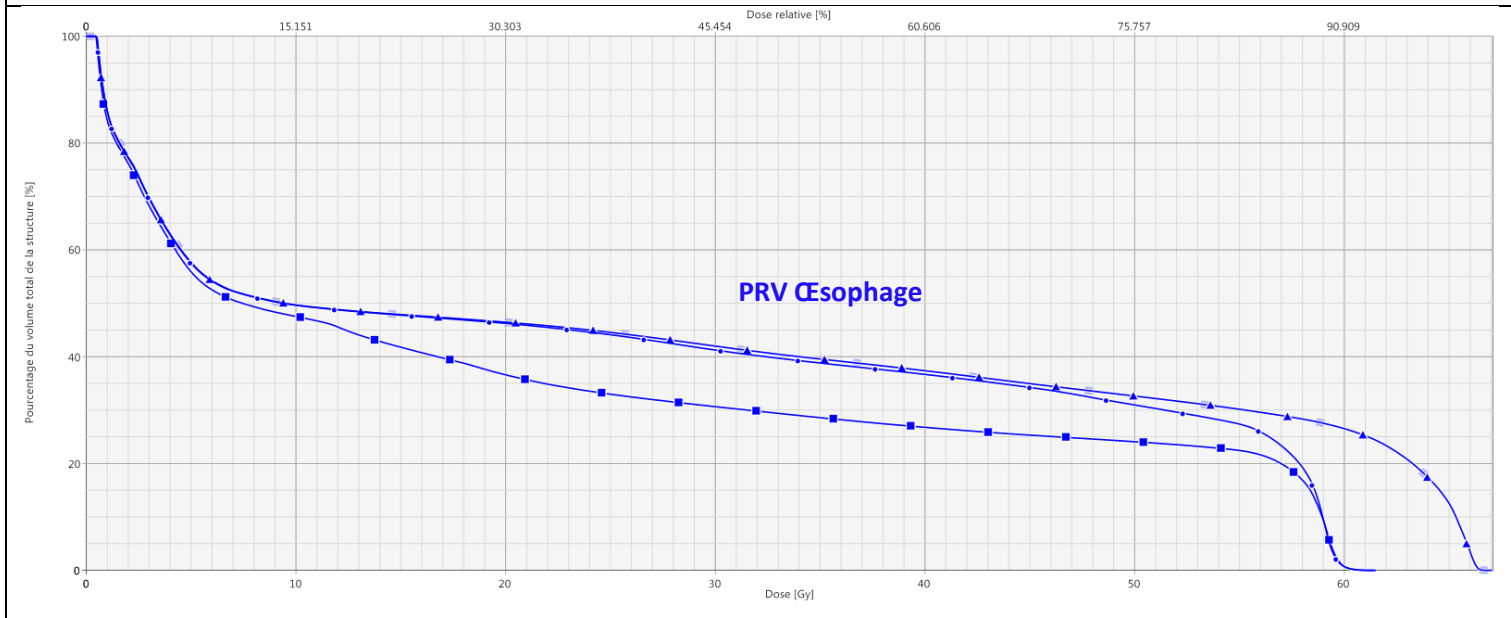
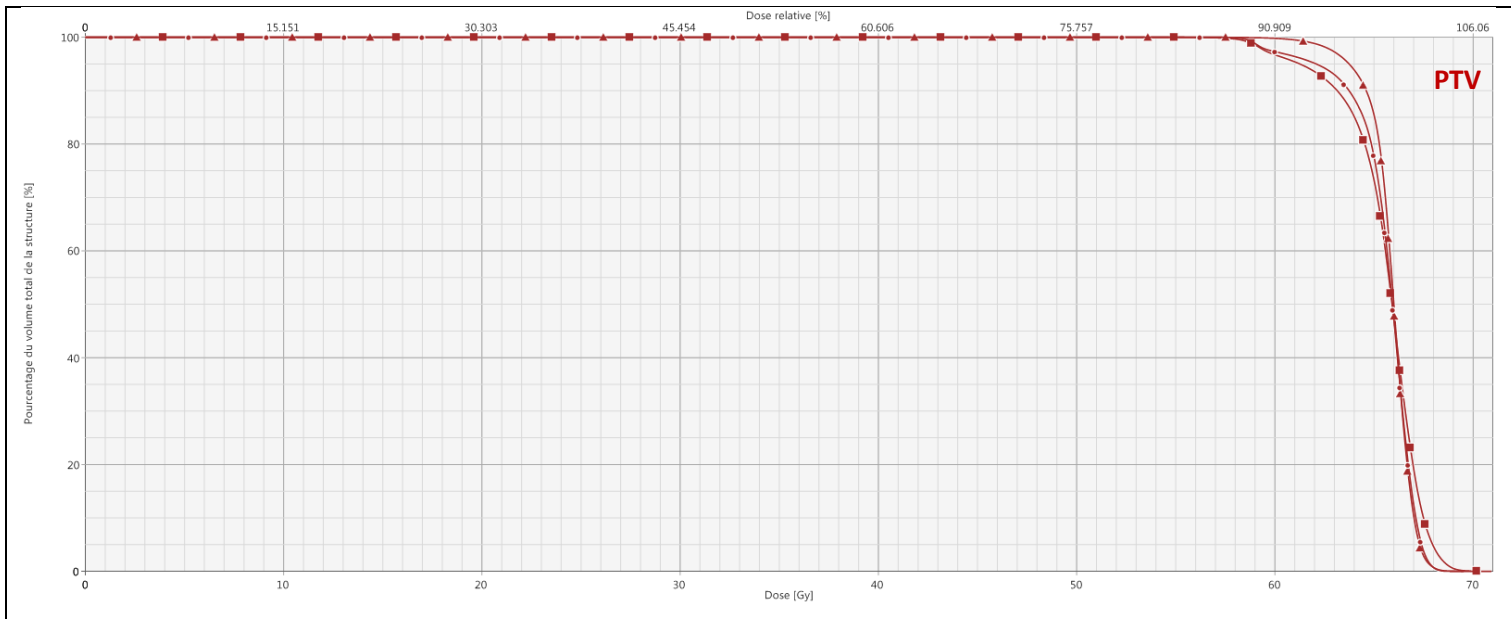
Source iconographie : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin.

Un exemple de l'impact dosimétrique de ces volumes est montré sur les histogrammes dose volume (HDV) en figure 5. L'HDV est le graphique donnant l'information de la quantité de volume recevant une dose définie.

On y retrouve une nette diminution de la dose reçue par l'œsophage en maintenant une couverture satisfaisante du PTV.

L'augmentation de dose à la moelle n'entraîne pas de complication et est expliquée par l'épargne œsophagienne.

On obtient également une légère amélioration au niveau de la dose reçue par les poumons et le cœur.



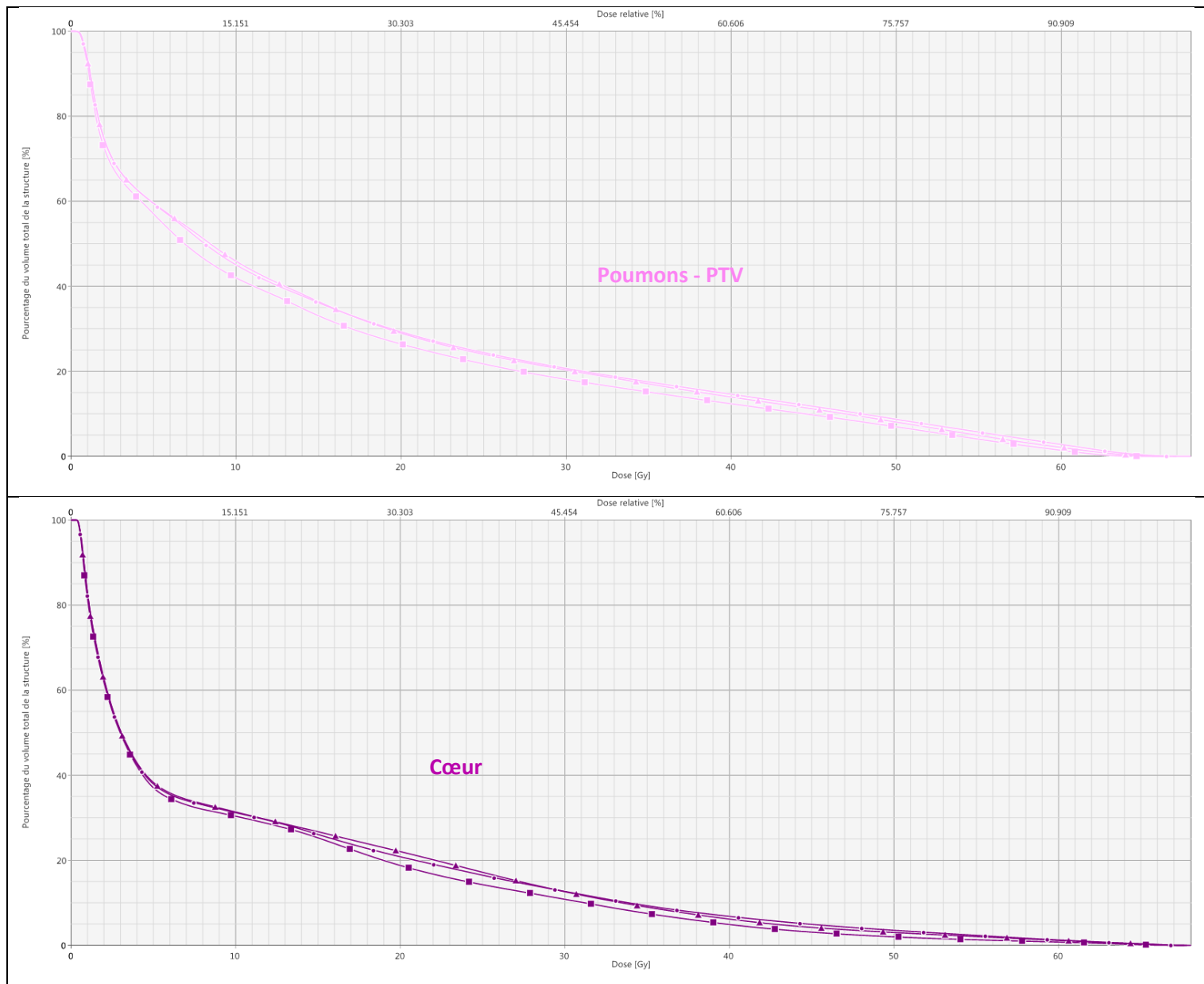


Figure 5 : Impact dosimétrique (sur le volume cible et les principaux OAR) de la mise en place de volumes d'optimisation. La courbe marquée d'un triangle correspond à une dosimétrie sans volumes d'optimisation, celle marquée d'une bille correspond à une dosimétrie avec un simple PTV optimisé (retrait des OAR), celle marquée d'un carré correspond à une dosimétrie classique avec tous les volumes en place.

Source iconographie : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin.



## 5.2 Pour la RC3D

La mise en place des champs débute par une proposition de balistique « standard » en fonction de la localisation dans le thorax. Une adaptation est faite dans un second temps selon les résultats de la distribution de dose.

L'énergie utilisée est de 15MV. La fluence des champs d'irradiation est homogène.

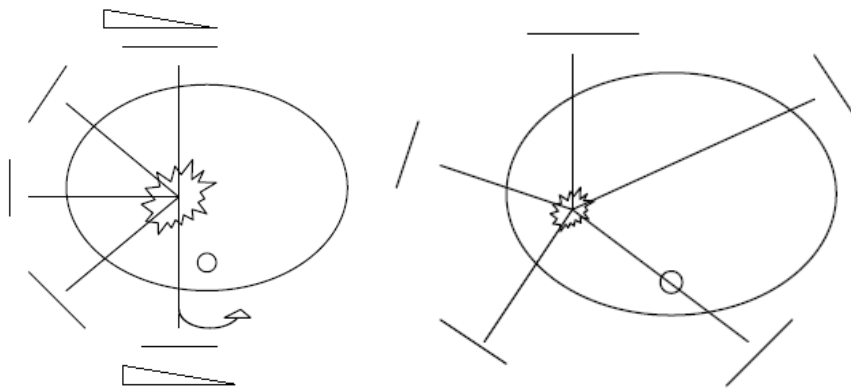
L'orientation du faisceau, la forme des champs choisis et les filtres en coin permettent d'optimiser la dosimétrie.

Le positionnement des lames est automatique avec une marge de 7mm autour du PTV pour avoir 100% de la dose au volume (contraintes physiques). En cas de dose inacceptable aux organes critiques, cette marge peut être réduite à 5mm (95% de la dose en périphérie).

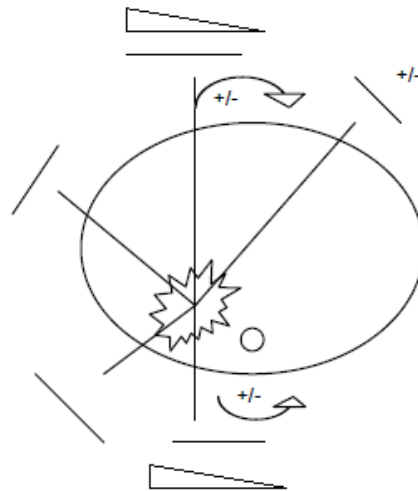
Elle peut être adaptée manuellement selon les contraintes aux OAR tout en respectant celles de l'accélérateur (rotation de collimateur avec filtres en coin).

Le nombre de faisceaux sera adapté à la localisation et la taille de la tumeur.

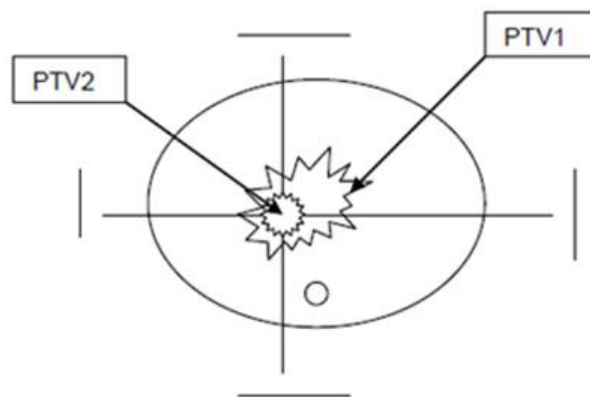
En cas de tumeur latéralisée, on utilisera plutôt 5 faisceaux :



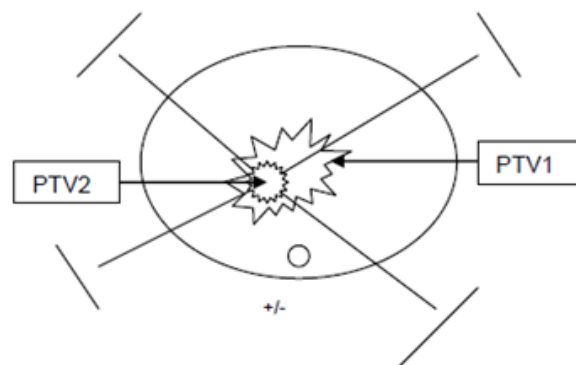
En cas de tumeur postérieure, 4 à 5 faisceaux seront utilisés :



Pour les tumeurs centrales, on utilisera quatre faisceaux et le traitement sera effectué en deux temps. Le premier temps consistera à utiliser deux champs antérieurs et deux champs latéraux sans adaptation de dose sur la moelle :

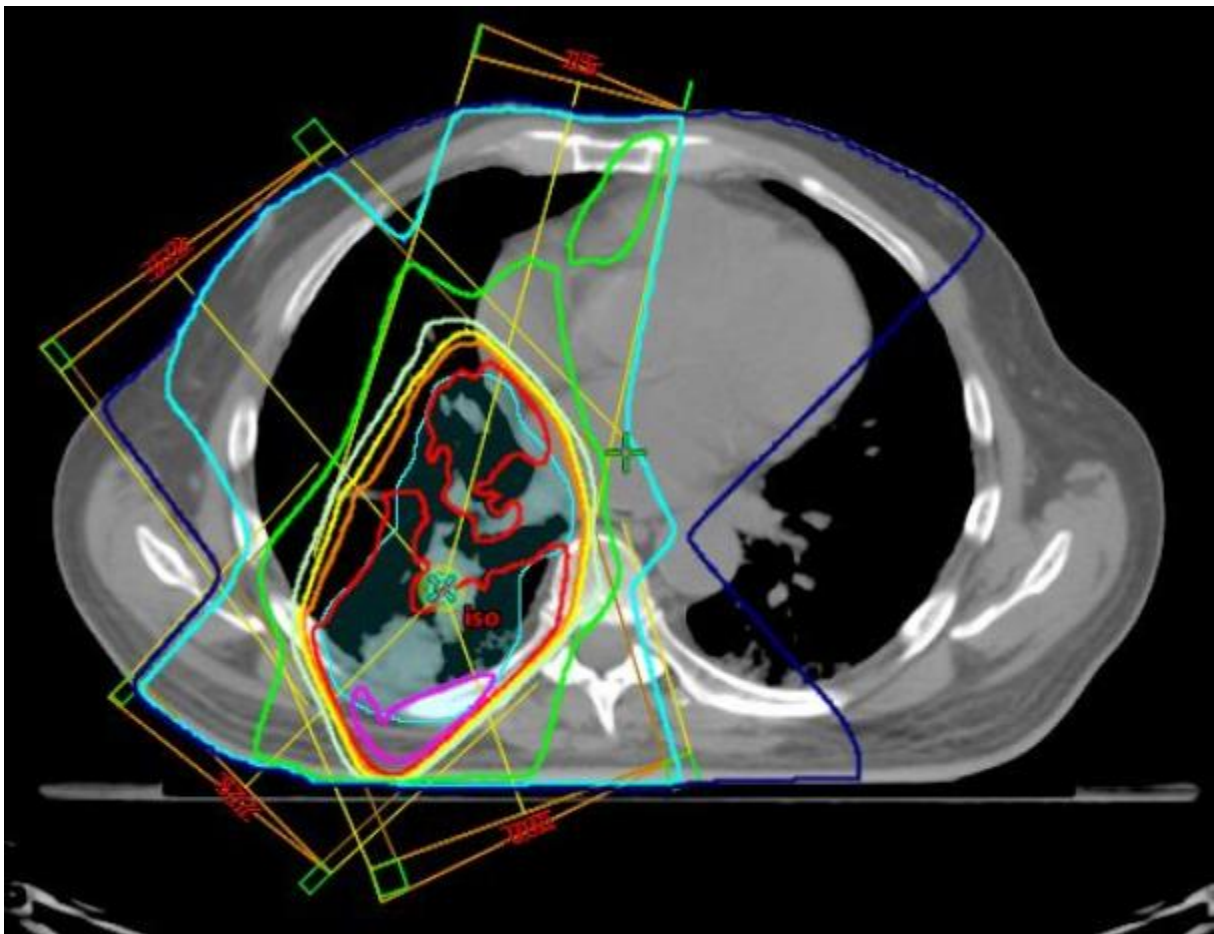


Le deuxième temps consistera à mettre en place des champs obliques pour épargner au maximum la moelle :



Source iconographique : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin

Afin d'homogénéiser la dose au sein du volume, on va utiliser des « coins dynamiques » pour compenser l'obliquité de surface. Pour créer ceux-ci, la mâchoire Y du collimateur principal va se refermer à la vitesse souhaitée pour diminuer la dose délivrée dans une partie du faisceau. Ci-dessous un exemple de coins dynamiques permettant de compenser l'obliquité de la paroi thoracique :



Source iconographie : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin.

### 5.3 Pour l'IMRT

En IMRT, l'utilisation d'une fluence inhomogène du faisceau et d'un collimateur multi-lames permet d'obtenir une meilleure conformité (indice de conformité) et homogénéité (indice d'homogénéité).

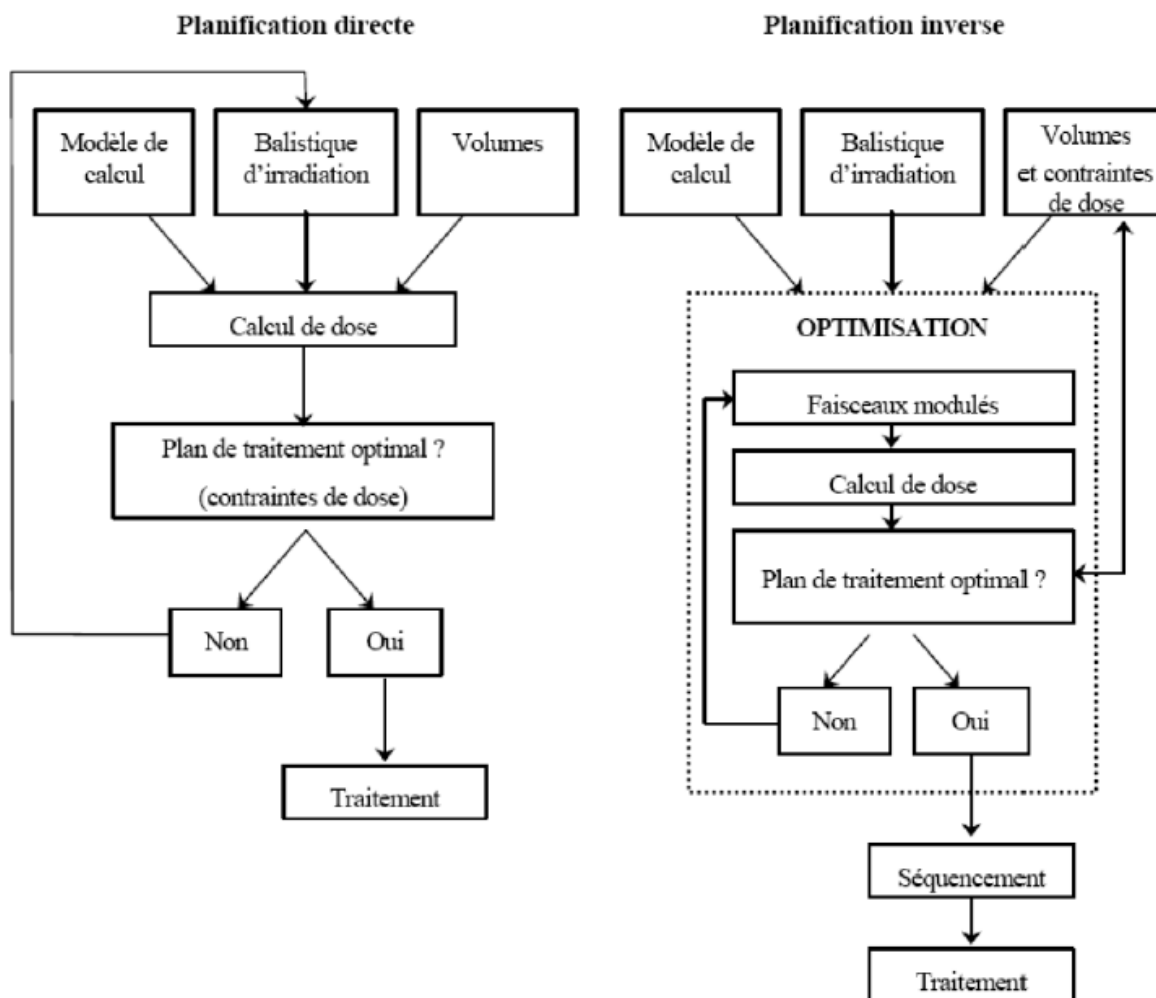
Nous utilisons au Centre Jean Perrin la technique VMAT.

Le VMAT permet un mouvement des lames dans toutes les directions pendant l'irradiation. La vitesse de rotation du bras peut varier ainsi que le débit de dose et ceci tous les 2 degrés de rotation du bras pour un total de 180 points de contrôles sur une rotation complète.

Chaque point de contrôle correspond à une position des lames, une vitesse de rotation du bras et un débit de dose donnés.

On pourra modifier le débit de dose ou la vitesse de rotation du bras de manière indépendante mais jamais simultanément (impossibilité technique de la machine).

Pour ce qui est de la balistique, le logiciel utilise une « planification inverse ». On définit à l'avance les volumes et objectifs de dose puis le logiciel optimise la fluence des faisceaux afin d'obtenir les valeurs souhaitées.



Source iconographique : Techniques d'irradiation des cancers par J.J. Mazon, A. Maugis, C. Barret, F. Mornex

On privilégie quatre arcs partiels pour la majeure partie des tumeurs et on utilise au minimum deux arcs complets (360°) dans le cas d'une lésion très centrale.

L'augmentation du nombre d'arcs va permettre une optimisation de la dosimétrie en augmentant les possibilités de points d'entrée mais augmentera le temps de traitement sur table. La figure 6 représente un exemple de balistique en IMRT.

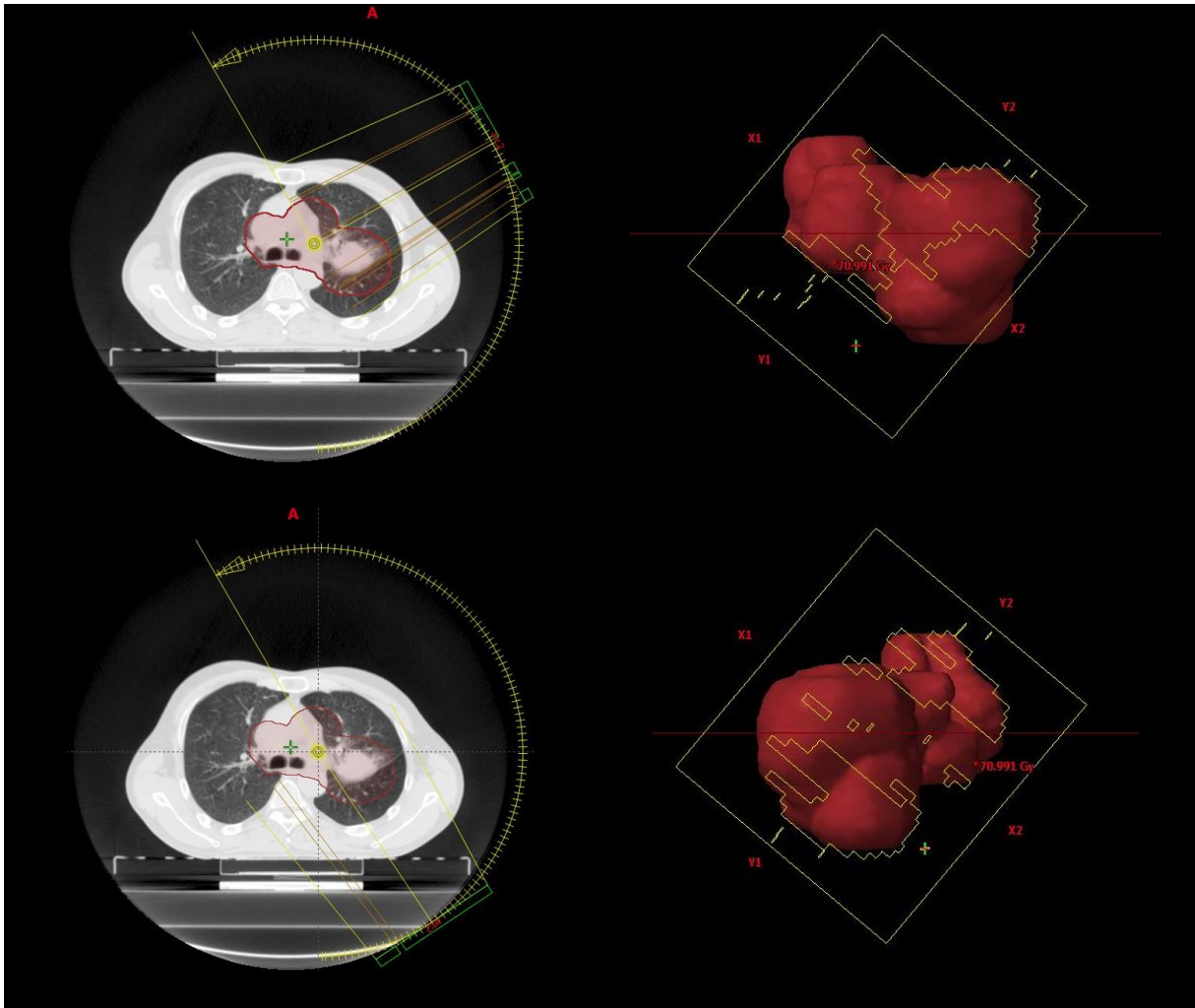


Figure 6 : Exemple de balistique IMRT pour une tumeur latéralisée à gauche. Réalisation d'hémi-arcs avec mouvements des lames en fonction de la position du bras.

Source iconographie : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin.

## 6 Contrôles qualité

De nombreux contrôles de qualité sont effectués sur les accélérateurs avant de délivrer le traitement : vérification du MLC, du débit de dose et de la vitesse de rotation du bras en position statique puis dynamique. Ces contrôles sont réalisés à des fréquences définies et analysés à l'aide de logiciels dédiés.

En plus de ces contrôles de qualité sur l'accélérateur, un contrôle personnalisé est effectué pour chaque patient traité en modulation d'intensité.

Le contrôle avant le traitement va être effectué à l'aide d'un détecteur de type fantôme (matériel simulant le patient) ou de type imageur. Le contrôle grâce à l'imagerie est plus rapide mais peut engendrer plus d'incertitudes du fait de l'utilisation d'algorithmes pour l'analyse.



Détecteur de type fantôme



Détecteur de type imageur

Source iconographie : Médicaexpo.fr

## 7 Recalage per-traitement

Lors de chaque séance, le patient est installé en position de traitement (définie lors du scanner dosimétrique) puis un contrôle de position et un recalage sont réalisés.

Ci-dessous un exemple d'installation au poste de traitement :



Source iconographie : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin.

Pour se faire, un CBCT (« Cone Beam Computed Tomography » ou « Imagerie volumétrique par faisceau conique ») quotidien avec contrôle par le médecin est effectué et permet, après recalage osseux vertébral et contrôle de la position de la carène, un repositionnement exact du patient.

En cas de proximité immédiate du plexus ou de la moelle épinière, on ajoutera respectivement les isodoses (volume recevant une dose donnée) 54 et 45Gy afin de s'assurer que ces volumes sont bien protégés.



Ce CBCT est particulièrement utile en cas d'évènement pulmonaire associé (atélectasie, pleurésie, pneumothorax...) en cours de traitement qui pourrait entraîner un déplacement important du volume tumoral, non visible sur une imagerie 2D-kV standard (figure 7).

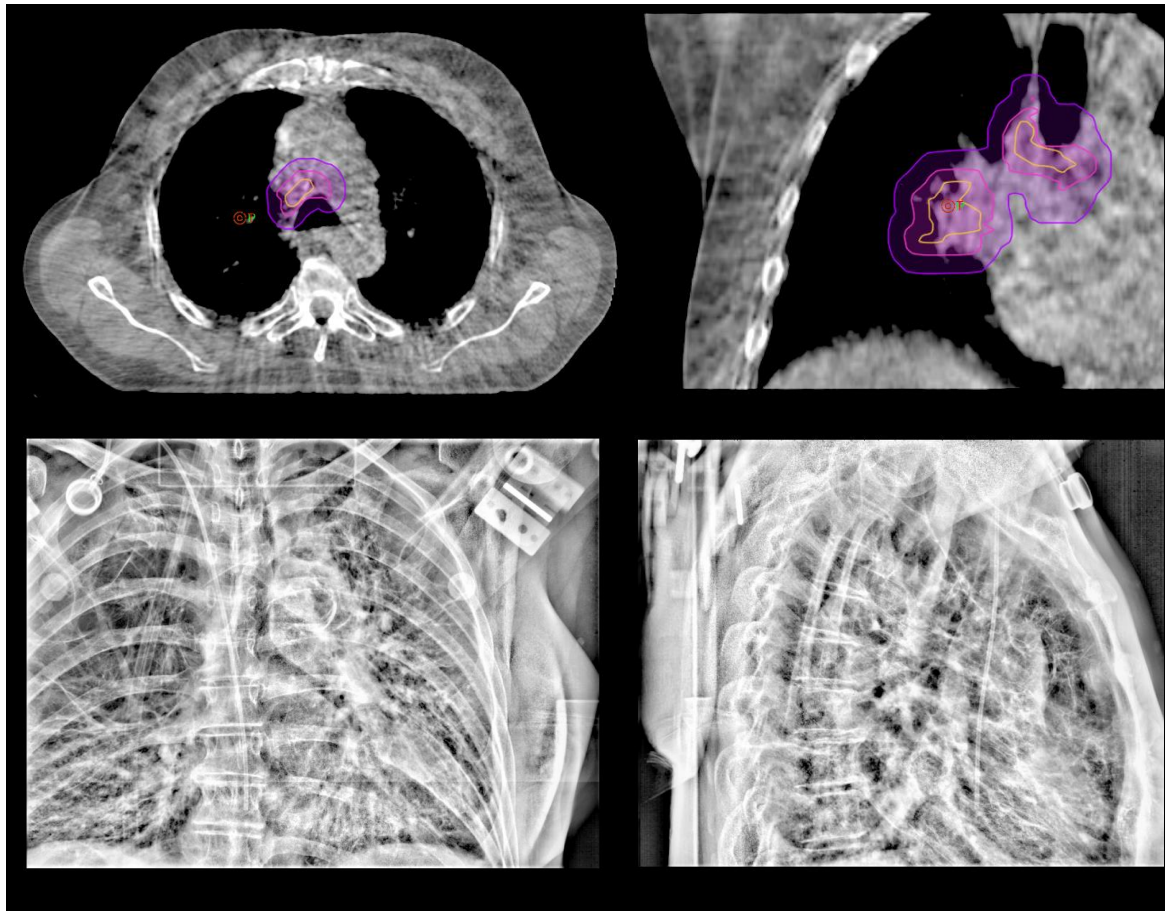


Figure 7 : Images de repositionnement CBCT (en haut) et 2D-kV standard (en bas)

Source iconographie : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin.

## 8 Séance de traitement

Les séances étaient délivrées de manière quotidienne du lundi au vendredi, parfois le samedi, pour maintenir un nombre de cinq séances par semaine.

## **9 Suivi des patients**

Pendant le traitement de radiothérapie, tous les patients étaient suivis cliniquement par leur oncologue radiothérapeute référent au moins une fois par semaine et plus fréquemment si nécessaire.

A chaque visite, les toxicités œsophagiennes et pulmonaires étaient cotées selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4 (annexe 4).

A l'issue du traitement, les patients étaient revus par leur oncologue avec un scanner de réévaluation (à 1 mois en cas de possibilité de traitement par DURVALUMAB ou 4 à 7 semaines dans le cas contraire).

Depuis 3 ans, en cas de réponse à la radio-chimiothérapie, si la cible de l'anticorps PD-L1 était exprimée à plus de 1%, un traitement d'immunothérapie par DURVALUMAB était débuté. Ce traitement était composé d'une injection de DURVALUMAB tous les 15 jours pendant 12 mois, à débiter dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie (2).

## **10 Analyses statistiques**

Des HDV ont été utilisés pour évaluer les paramètres dosimétriques et comparer les deux techniques de radiothérapie externe utilisées.

La  $V_x$  correspond au pourcentage du volume recevant au moins la dose de X Grays.

La  $D_{moy}$  correspond à la dose moyenne en Grays délivrée dans un volume.

La  $D_{max}$  correspond à la dose maximale en Grays délivrée dans un volume.

La  $D_2$  correspond à la dose maximale délivrée dans 2% d'un volume.

Une comparaison dosimétrique entre les deux techniques d'irradiation (VMAT et RC3D) a été réalisée.

Conformément aux recommandations de l'ICRU 83 la V90, V95 et la V107 (volume de surdosage) ont été rapportées pour les volumes cibles.

Les index de conformité et d'homogénéité du PTV ont également été relevés.

Concernant l'épargne des organes à risques, nous avons relevé :

- La Dmoy, la V5, V13, V20 et la V30 des poumons,
- La Dmoy et la V60 de l'œsophage,
- La Dmoy et la V40 du cœur,
- La Dmax et la D2 de la moelle et des plexus.

Les toxicités aiguës survenues en cours de traitement ont également été rapportées en utilisant la CTCAE avec une cotation hebdomadaire par le radiothérapeute.

Elles sont composées des toxicités cutanées (épithélite), œsophagiennes (dysphagie) et pulmonaires (dyspnée et toux).

Pour l'analyse des données, nous avons utilisé un test exact de Fischer pour les variables catégorielles (variables dosimétriques) et un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables continues (dysphagie, toux, épithélite, dyspnée).

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R, version 3.6.1 (R-Project, GNU GPL)®.

## **RESULTATS**

### **1 Caractéristiques des patients :**

De mars 2015 à octobre 2019, 64 patients ayant reçu au Centre Jean Perrin une radiothérapie externe pulmonaire concomitante à une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement curatif d'un carcinome non à petites cellules pulmonaire en place ont été inclus rétrospectivement. Parmi ces 64 patients, 32 ont été traités par technique conformationnelle 3D et 32 par modulation d'intensité.

Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau I.

Le tabagisme moyen était de 49 paquets-année (PA) dans le groupe IMRT et 44PA dans le groupe RC3D.

Le VEMS moyen était de 70% dans le groupe IMRT et de 72% dans le groupe RC3D.

La DLCO moyenne était de 63% dans les deux groupes.

Plusieurs patients n'avaient pas bénéficié d'EFR avant le traitement ou certaines mesures n'avaient pas été effectuées, ce qui explique la non-disponibilité des données pour ceux-ci.

La présence d'une pathologie œsophagienne sous-jacente a été recherchée. Seuls deux reflux gastro-œsophagiens (RGO) ont été recensés, tous deux dans le groupe IMRT.

Les caractéristiques tumorales sont précisées dans le tableau II.

Chaque patient a reçu une chimiothérapie concomitante, les produits utilisés sont précisés dans le tableau III.

Un seul traitement a dû être suspendu précocement à 58 Gy pour cause de dysphagie de grade 3 dans le groupe RC3D. L'intégralité des autres traitements de radiothérapie a pu être réalisée totalement.

		Total			RC3D			IMRT		
		n total	n	Freq	n total	n	Freq	n total	n	Freq
Age au J1	40-44 ans	64	1	1,5%	32	1	3,1%	32	0	%
	45-49 ans		6	9,4%		3	9,4%		3	9,4%
	50-54 ans		15	23,4%		11	34,3%		4	12,5%
	55-59 ans		8	12,5%		4	12,5%		4	12,5%
	60-64 ans		9	14,1%		2	6,3%		7	21,9%
	65-70 ans		20	31,3%		8	25%		12	37,5%
	70-71 ans		5	7,8%		3	9,4%		2	6,2%
Tabagisme	Oui	64	63	98,4%	32	31	96,9%	32	32	100%
	Non		1	1,6%		1	3,1%		0	0%
VEMS	0-19	64	0	0%	32	0	0%	32	0	0%
	20-39		3	4,7%		1	3,1%		2	6,3%
	40-59		16	25%		9	28,1%		7	21,8%
	60-79		19	29,7%		11	34,4%		8	25%
	80-100		22	34,4%		11	34,4%		11	34,4%
	Non disponible		4	6,2%		0	0%		4	12,5%
	DLCO	0-19	64	1	1,6%	32	0	0%	32	1
20-39			4	6,3%		2	6,2%		2	6,2%
40-59			21	32,8%		12	37,5%		9	28,1%
60-79			20	31,2%		11	34,4%		9	28,1%
80-100			12	18,8%		6	18,8%		6	18,8%
Non disponible			6	9,3%		1	3,1%		5	15,7%
RGO		Oui	64	2	3,1%	32	0	0%	32	2
	Non		62	96,9%		32	100%		30	93,8%

Tableau I : Caractéristiques des patients

		Total			RC3D			IMRT		
		n total	n	Freq	n total	n	Freq	n total	n	Freq
T	T1	64	4	6,3%	32	3	9,4%	32	1	3,1%
	T2		12	18,8%		6	18,8%		6	18,8%
	T3		19	29,7%		10	31,2%		9	28,1%
	T4		20	31,2%		9	28,1%		11	34,4%
	TX		9	14%		4	12,5%		5	15,6%
N	N0	64	6	9,4%	32	2	6,2%	32	4	12,5%
	N2		40	62,5%		18	56,2%		22	68,8%
	N3		18	28,1%		12	37,5%		6	18,8%
M	M0	64	63	98,4%	32	31	96,9%	32	32	100%
	MX		1	1,6%		1	3,1%		0	0%
Stade	IIIA	64	16	25%	32	5	15,6%	32	11	34,4%
	IIIB		43	67,2%		24	75%		19	59,4%
	IIIC		5	7,8%		3	9,4%		2	6,2%
Histologie	Adénocarcinome	64	31	48,4%	32	15	46,9%	32	16	50%
	CBNPC		3	4,7%		1	3,1%		2	6,2%
	Epidermoïde		28	43,8%		15	46,9%		13	40,6%
	Grande cellules		2	3,1%		1	3,1%		1	3,1%
Localisation	Hilaire D	64	3	4,7%	32	3	9,4%	32	0	0%
	Hilaire G		2	3,1%		1	3,1%		1	3,1%
	LID		10	15,6%		5	15,6%		5	15,6%
	LIG		7	10,9%		3	9,4%		4	12,5%
	LM		1	1,6%		1	3,1%		0	0%
	LSD		16	25%		8	25%		8	25%
	LSG		16	25%		8	25%		8	25%
	Médiastin		9	14,1%		3	9,4%		6	18,8%

Tableau II : Caractéristiques tumorales

		Total			RC3D			IMRT		
		n total	n	Freq	n total	n	Freq	n total	n	Freq
Produits	TAXOL	64	1	1,6%	32	0	0%	32	1	3,1%
	CARBOPLATINE + TAXOL		5	7,8%		0	0%		5	15,7%
	CARBOPLATINE + NAVELBINE		6	9,3%		2	6,3%		4	12,5%
	CISPLATINE + NAVELBINE		50	78,1%		29	90,6%		21	65,6%
	CISPLATINE + ALIMTA		1	1,6%		0	0%		1	3,1%
	CISPLATINE + VP16		1	1,6%		1	3,1%		0	0%

Tableau III : Chimiothérapies concomitantes délivrées

## 2 Résultats dosimétriques :

### 2.1 Couverture des volumes cibles :

Les couvertures des volumes cibles sont données dans le tableau IV.

L'analyse statistique comparative est précisée dans le tableau V.

L'IMRT a permis une amélioration de la couverture du PTV avec une augmentation significative de la V95 (14,81% de couverture en moins en RC3D) et de la V90 (6,80% de couverture en moins en RC3D). Il n'y a pas eu d'augmentation associée de la V107.

L'index de conformité (devant s'approcher le plus possible de la valeur 1) et l'index d'homogénéité (devant s'approcher le plus possible de la valeur 0) ont été significativement améliorés par l'IMRT.

L'IC moyen était de 0,80 en IMRT contre 0,49 en RC3D.

L'IH moyen était de 0,17 en IMRT contre 0,26 en RC3D.

La dose moyenne reçue par le PTV était de 64,9Gy dans le groupe IMRT et de 63,1Gy dans le groupe RT3D.

Cette faible différence entre les deux groupes s'explique par la présence de points chauds (zones de fortes doses) et de points froids (zones de faibles doses) au sein du PTV.

Ces zones augmentent avec la baisse de l'homogénéité et de la conformité, biaisant ainsi la dose moyenne reçue par le volume.

Le groupe RT3D possédant des index d'homogénéité et de conformité moins bons, la dose moyenne reste correcte mais reflète en réalité la présence d'importantes variations de dose au sein du volume avec des zones de sous dosage, à risque de repopulation tumorale.

	Groupe	n	Moyenne	Médiane	Min	Max	p	95%CI
V 70,6 PTV	Tout	64	0,41	0,00	0,00	8,60	< 0,001	(0 – 0)
	RC3D	32	0,70	0,00	0,00	8,60	< 0,001	(0 – 0,5)
	IMRT	32	0,12	0,00	0,00	2,10	< 0,001	(0 – 0)
V 62,7 PTV	Tout	64	76,08	81,80	35,30	98,60	< 0,001	(74,3 – 85,1)
	RC3D	32	67,40	69,00	35,30	94,60	0,049	(53,9 – 80,9)
	IMRT	32	84,76	88,10	57,80	98,60	0,011	(82 – 90,4)
V 59,4 PTV	Tout	64	87,43	93,20	41,90	100	< 0,001	(90,4 – 94,9)
	RC3D	32	81,97	88,55	41,90	99,80	0,006	(72,8 – 93,4)
	IMRT	32	92,90	95,10	65,40	100	< 0,001	(93 – 97,7)
IC	Tout	64	0,64	0,65	0,24	0,90	0,002	(0,6 – 0,74)
	RC3D	32	0,49	0,48	0,24	0,66	0,008	(0,41 – 0,6)
	IMRT	32	0,80	0,82	0,55	0,90	0,008	(0,75 – 0,85)
IH	Tout	64	0,22	0,17	0,06	0,53	< 0,001	(0,16 – 0,21)
	RC3D	32	0,26	0,21	0,12	0,53	0,008	(0,17 – 0,33)
	IMRT	32	0,17	0,15	0,06	0,40	< 0,001	(0,14 – 0,18)

Tableau IV : Couverture des volumes cibles, indices de conformité et d'homogénéité

	Est	95% CI	P Permut	Q Permut
V 70,6 PTV	0,00	(0 – 0,1)	0,065	0,185
V 62,7 PTV	-14,81	(-24,39 - -7,9)	< 0,001	0,001
V 59,4 PTV	-6,80	(-15,29 - -2,4)	0,001	0,008
IC	-0,28	(-0,37 - -0,23)	< 0,001	< 0,001
IH	0,06	(0,02 – 0,13)	0,001	0,006

Tableau V : Analyse statistique comparative des couvertures des volumes cibles, de la conformité et de l'homogénéité.

## 2.2 Epargne des organes à risque :

Les doses reçues par les OAR sont rapportées dans le tableau VI.

L'analyse statistique comparative est précisée dans le tableau VII.

Il n'a pas été observé de différences majeures des doses aux OAR.

Il n'y a eu aucune amélioration ou dégradation significative de la dose à l'œsophage (V60 et Dmoy) et au cœur.

Nous avons pu observer une augmentation faible mais significative de la dose à la moelle (D2 et Dmax) en 3D par rapport à l'IMRT, sans dépassement des contraintes demandées et sans apparition de toxicité.

Il n'y avait aucune différence significative au niveau des plexus (Dmax et D2).

Il n'a pas été observé de différence significative dans la dose délivrée au poumon dans les deux groupes.

	Groupe	n	Moyenne	Médiane	Min	Max	p	95%CI
DMoy Poumon	Tout	64	13,80	14,40	4,40	21,20	0,56	(12,95 – 14,65)
	RC3D	32	13,83	13,75	4,40	21,20	0,871	(12,55 – 15,11)
	IMRT	32	13,77	14,55	7,00	20,20	0,44	(12,59 – 14,95)
V30 Poumon	Tout	64	15,42	15,70	1,60	27,10	0,658	(14,07 – 16,76)
	RC3D	32	16,68	17,90	4,40	27,10	0,845	(14,76 – 18,6)
	IMRT	32	14,15	13,70	1,60	21,70	0,182	(12,26 – 16,04)
V20 Poumon	Tout	64	23,97	25,15	6,60	40,10	0,653	(22,13 – 25,8)
	RC3D	32	24,04	24,35	6,60	40,10	0,994	(21,46 – 26,62)
	IMRT	32	23,90	26,00	7,10	39,20	0,74	(21,14 – 26,65)
V13 Poumon	Tout	64	34,52	35,70	8,70	65,30	0,833	(31,93 – 37,12)
	RC3D	32	32,37	31,90	8,70	49,50	0,832	(28,93 – 35,8)
	IMRT	32	36,68	38,45	16,50	65,30	0,61	(32,76 – 40,61)
V5 Poumon	Tout	64	60,27	60,55	14,60	93,10	0,346	(56,11 – 64,44)
	RC3D	32	56,11	57,95	14,60	85,10	0,36	(50,33 – 61,89)
	IMRT	32	64,44	65,05	29,80	93,10	0,34	(58,49 – 70,4)
Dmoy Œsophage	Tout	64	22,38	22,85	6,70	34,30	0,423	(20,84 – 23,93)
	RC3D	32	23,13	22,65	13,20	33,50	0,336	(21,1 – 25,17)
	IMRT	32	21,64	22,85	6,70	34,30	0,229	(19,22 – 24,05)
V60 Œsophage	Tout	64	2,43	0,10	0,00	26,80	< 0,001	(0 – 0,3)
	RC3D	32	3,33	0,55	0,00	16,70	< 0,001	(0 – 2,1)
	IMRT	32	1,53	0,00	0,00	26,80	< 0,001	(0 – 0,2)
Dmoy Cœur	Tout	64	11,29	10,10	0,50	30,20	0,03	(8,8 – 12,4)
	RC3D	32	10,36	9,10	0,50	25,70	0,13	(7,96 – 12,75)
	IMRT	32	12,23	10,95	0,60	30,20	0,316	(9,37 – 15,08)
V40 Cœur	Tout	64	8,26	6,60	0,00	24,50	< 0,001	(4,2 – 9,1)
	RC3D	32	8,61	6,60	0,00	24,50	0,004	(3,6 – 11,7)
	IMRT	32	7,91	6,25	0,00	22,70	0,003	(2,8 – 9,6)
D2 Moelle	Tout	64	35,00	36,00	10,70	43,40	< 0,001	(33,6 – 39)
	RC3D	32	38,43	40,50	23,50	43,40	< 0,001	(37,4 – 41,9)
	IMRT	32	31,56	33,35	10,70	42,60	0,13	(29,3 – 35,1)
D2 Plexus D	Tout	64	12,26	2,60	0,50	57,90	< 0,001	(1,7 – 4,3)
	RC3D	32	15,59	2,70	0,70	57,90	< 0,001	(1,6 – 10,9)
	IMRT	32	8,93	2,45	0,50	57,70	< 0,001	(1,7 – 4,4)
D2 Plexus G	Tout	64	10,76	2,50	0,60	58,60	< 0,001	(1,8 – 3,8)
	RC3D	32	12,37	2,25	0,60	58,50	< 0,001	(1,4 – 11,8)
	IMRT	32	9,15	2,70	0,80	58,60	< 0,001	(1,7 – 4,4)
Dmoy Thyroïde	Tout	64	9,12	2,30	0,30	44,60	< 0,001	(1,3 – 4,1)
	RC3D	32	12,68	2,65	0,40	44,60	< 0,001	(1,2 – 13,1)
	IMRT	32	5,67	1,90	0,30	37,40	< 0,001	(1,1 – 13,1)

Tableau VI : Doses aux OAR



	Est	95% CI	P Permut	Q Permut
DMoy Poumon	0,10	(-1,59 – 1,7)	0,947	0,949
V30 Poumon	2,50	(-0,49 – 5,5)	0,61	0,185
V20 Poumon	0,10	(-3,79 – 3,6)	0,939	0,949
V13 Poumon	-7,43	(-15,89 – 0,1)	0,046	0,134
V5 Poumon	-3,80	(-9,19 – 1,2)	0,096	0,19
Dmoy Œsophage	0,70	(-2,29 – 4,3)	0,624	0,483
V60 Œsophage	0,20	(0 – 1,8)	0,188	0,313
Dmoy Cœur	-1,70	(-5,3 – 1,9)	0,306	0,585
V40 Cœur	0,40	(-2,69 – 3,8)	0,702	0,802
D2 Moelle	6,80	(4 – 9,1)	< 0,001	0,001
D2 Plexus D	0,20	(-,089 – 2,8)	0,162	0,282
D2 Plexus G	0,00	(-1,09 – 1,6)	0,456	0,57
Dmoy Thyroïde	0,50	(-,059 – 6,7)	0,37	0,124

Tableau VII : Analyse statistique comparative des doses aux OAR

### 3 Tolérance immédiate :

L'ensemble des toxicités immédiates observées en cours de traitement ont été rapportées dans le tableau VIII et la figure 8.

L'analyse statistique comparative est précisée dans le tableau IX.

#### 3.1 Toxicité œsophagienne :

La toxicité œsophagienne était significativement plus importante dans le groupe RC3D avec une augmentation du nombre de dysphagies tout grade confondu : 84,4% en RC3D et 56,2% en IMRT.

L'OR était de 0,24 (IC 0,005 - 0,87 ; p = 0,027), soit un RR de 0,67.

Trois œsophagites de grade 3 ont été retrouvées dans le groupe RC3D contre 0 dans le groupe IMRT (différence non significative), dont l'une ayant entraîné un arrêt prématuré du traitement à 58Gy.

### **3.2 Toxicité pulmonaire :**

Vingt patients du groupe RC3D et treize patients du groupe IMRT ont présenté une toux de grade 1. Un patient de chaque groupe a présenté une toux de grade 2. Aucun patient n'a présenté de toux de grade 3.

Trois patients du groupe RC3D et un patient du groupe IMRT ont présenté une dyspnée de grade 1. Aucune dyspnée de grade 2 ou 3 n'a été observée.

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes.

Pour la toux, l'OR était de 0,47 (IC 0,15 - 1,42 ; p=0,21), soit un RR de 0,70.

Pour la dyspnée, l'OR était de 0,32 (IC 0 - 4,21 ; p=0,613), soit un RR de 0,33.

### **3.3 Toxicité cutanée :**

La toxicité cutanée, représentée par les épithélites radiques, était plus importante dans le groupe RC3D avec une augmentation du nombre d'épithélite : 25% en RC3D et 6,2% en IMRT.

L'OR était de 0,20 (IC 0,01 – 1,16 ; p = 0,082), soit un RR de 0,25.

Bien que la différence entre les groupes ne soit pas statistiquement significative, on observe une tendance très marquée au bénéfice de l'IMRT. Une plus grande puissance nous permettrait sûrement de confirmer.

La différence se fait surtout au niveau des épithélites de grade 2 avec 5 patients concernés dans le groupe RC3D contre 0 dans le groupe IMRT.

		Total			RC3D			IMRT		
		n total	n	Freq	n total	n	Freq	n total	n	Freq
Dyspnée	Non	64	60	93,8%	32	29	90,6%	32	31	96,9%
	Oui (Grade 1)		4	6,2%		3	9,4%		1	3,1%
Dysphagie	Grade 0	64	19	29,7%	32	5	15,6%	32	14	43,8%
	Grade 1		31	48,4%		17	53,1%		14	43,8%
	Grade 2		11	17,2%		7	21,9%		4	12,5%
	Grade 3		3	4,7%		3	9,4%		0	0%
Toux	Grade 1	64	33	51,6%	32	20	62,5%	32	13	40,6%
	Grade 2		1	1,6%		0	0%		1	3,1%
Épithélite	Grade 0	64	54	84,4%	32	24	75%	32	30	93,8%
	Grade 1		3	4,7%		2	6,3%		1	3,1%
	Grade 2		5	7,8%		5	15,6%		0	0%
	Grade 3		2	3,1%		1	3,1%		1	3,1%

Tableau VIII : Toxicités immédiates

	OR	95% CI	p	RR
Dysphagie	0,24	(0,005 – 0,87)	0,027	0,67
Toux	0,47	(0,15 – 1,42)	0,21	0,70
Dyspnée	0,32	(0 – 4,21)	0,613	0,33
Épithélite	0,20	(0,01 – 1,16)	0,082	0,25

Tableau IX : Analyse statistique comparative des toxicités immédiates

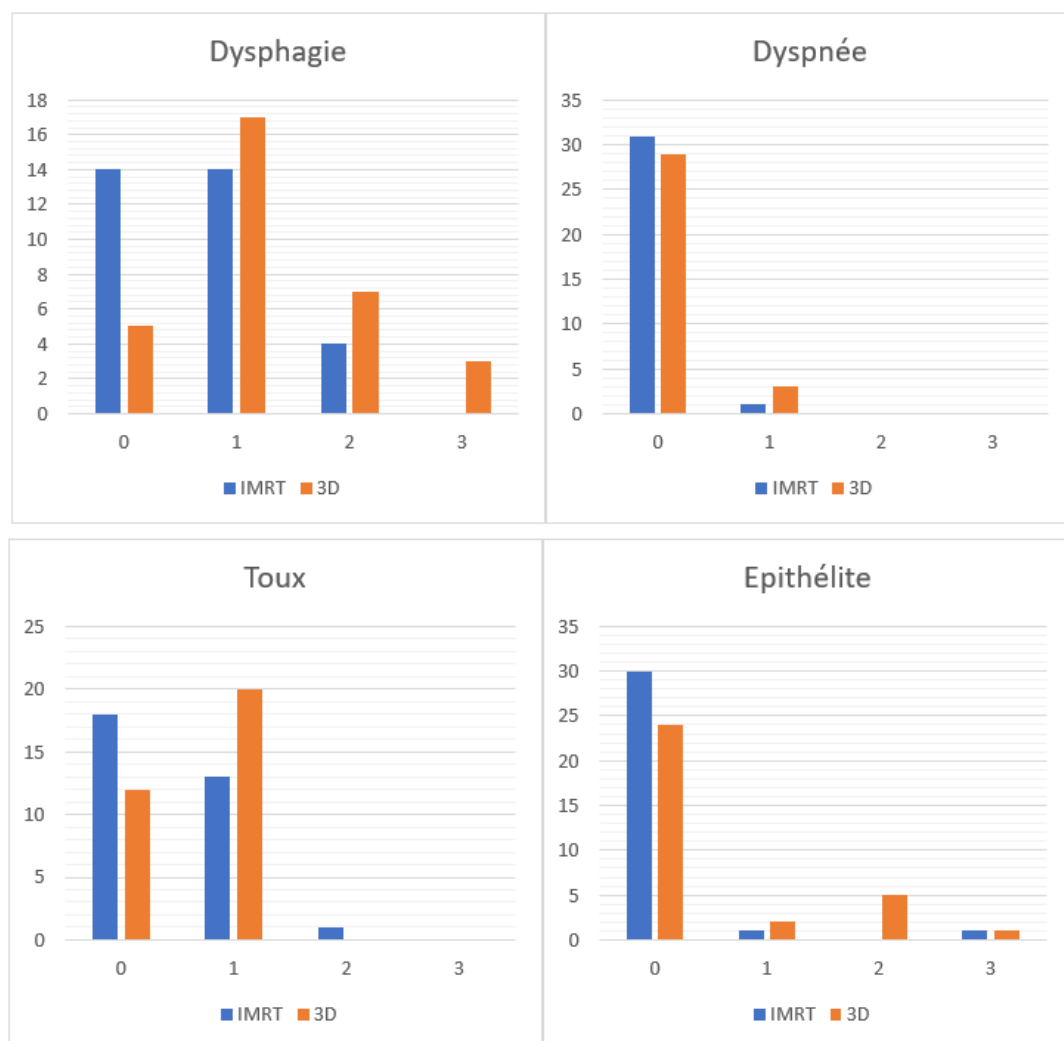


Figure 8 : Toxicités immédiates en IMRT et en RC3D

## **DISCUSSION**

La mise en place de l'IMRT dans les irradiations pulmonaires curatives s'est imposée comme indispensable au vu de l'enrichissement de la littérature et des bénéfices décrits.

Dans notre département de radiothérapie, une importante collaboration entre les physiciens médicaux et les radiothérapeutes a été nécessaire pour la mise en place de la technique.

La généralisation progressive de l'IMRT thoracique dans notre centre nous a amené à l'évaluer par l'intermédiaire de ce travail en vérifiant que les résultats dosimétriques et cliniques immédiats soient cohérents avec la littérature.

Nous allons détailler ci-dessous les différents points de validation et les pistes d'amélioration possibles.

Au moment de l'analyse, 12 des 32 patients du groupe RC3D et 5 des 32 patients du groupe IMRT étaient décédés.

Il n'est pour le moment pas possible de comparer les survies des deux groupes du fait du trop faible recul disponible. De plus, les patients du groupe RC3D ayant été inclus plus tôt, la durée de suivi entre les deux groupes n'est pas équivalente (moyenne de 44 mois pour le groupe 3D vs 20 mois pour le groupe IMRT).

Par ailleurs, du fait de l'ancienneté de certains traitements, le DURVALUMAB n'était pas disponible pour tous les patients, en particulier pour le groupe RC3D, ce qui peut fausser les résultats (20 patients ont reçu du DURVALUMAB en entretien dans le groupe IMRT contre 3 dans le groupe RC3D).

## **1 Couverture des volumes cibles et impact carcinologique potentiel :**

L'IMRT permet une haute conformation de l'isodose de prescription aux tumeurs, la génération de forts gradients de dose et la protection des OAR (30). Cela est d'autant plus vrai dans le cas des tumeurs de forme complexe. Comme démontré dans la littérature, nous avons confirmé l'augmentation de conformité et d'homogénéité du traitement (13,15,20).

Nous avons pu montrer une amélioration significative de la couverture des volumes cibles avec l'IMRT.

Ces résultats sont concordants avec la littérature, en particulier l'étude de Woodford et al (19) montrant une augmentation significative de la D95 (57,4 vs 55,9Gy) et de la D99 (55,6 vs 54,2Gy) avec l'IMRT.

Le rapport ICRU recommande une couverture de 95% du volume par 95% de la dose.

Du fait de la forte proximité des OAR, en particulier l'œsophage, cet objectif n'était que rarement atteint. Il a été choisi de prioriser les OAR par rapport au volume cible (en respectant les contraintes conventionnelles) pour deux raisons :

- La première étant d'éviter une toxicité aiguë trop importante de type dysphagie de grade 3 qui mettrait en péril la poursuite du traitement et entrainerait une nette baisse de l'efficacité de celui-ci.
- La seconde étant d'éviter une toxicité tardive fortement morbide de type sténose œsophagienne ou fibrose pulmonaire.

On remarque par ailleurs qu'en IMRT la quasi-totalité des volumes cibles possédaient une V90 très élevée s'approchant grandement des recommandations du rapport ICRU83, ce qui était satisfaisant sur le plan dosimétrique.

Il a été montré une corrélation entre la dose au volume cible (équivalent biologique délivré au volume cible), le contrôle tumoral et la survie (59).

Notre étude a confirmé l'augmentation de la couverture du volume cible en IMRT et donc l'augmentation de la dose reçue par celui-ci.

Cette concordance de résultats dosimétriques tend à valider la technique mise en place au Centre Jean-Perrin.

Par ailleurs, l'augmentation de la conformité et de l'homogénéité en IMRT ont été décrites dans la littérature (27,29,30) et sont un gage de la qualité du traitement.

## **2 Epargne des OAR et toxicités :**

### **2.1 Dosimétrie :**

Contrairement aux résultats proposés dans la littérature, nous n'avons pas observé de différence dosimétrique significative entre l'IMRT et la RC3D pour les fortes doses aux OAR.

Cette différence avec la littérature peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- Premièrement, notre objectif principal était d'augmenter la couverture du PTV sans augmenter les toxicités associées. Nous avons donc fait le choix de prioriser le PTV tant que la toxicité restait acceptable et donc avec les mêmes contraintes de dose.
- Deuxièmement, en RC3D, il était fait le choix de dégrader le volume pour respecter les contraintes aux OAR. Les contraintes de dose à ceux-ci étaient donc pratiquement toujours limitantes et jamais dépassées.

Ce choix d'épargne des OAR, au détriment des volumes cibles, découle de plusieurs constatations :

- Premièrement, du fait du fort impact péjoratif d'une interruption de traitement, il semble capital d'éviter une toxicité aiguë majeure qui pourrait compromettre le bon déroulement de la radiothérapie.
- Deuxièmement, du fait d'une survie des patients parfois fortement augmentée depuis la mise en place des immunothérapies, entraîner une toxicité tardive fortement morbide semble déraisonnable et délétère pour le patient.

Garder une dose non délétère aux OAR tout en améliorant la couverture du volume cible semble être le meilleur compromis possible pour nos patients.

Notons tout de même que les fortes doses délivrées aux OAR sont concordantes avec la littérature (tableau X).

En effet, nous retrouvons dans notre étude une Dmoy Poumon de 13,77Gy en IMRT et 13,83Gy en RC3D, une V20 Poumon de 23,90% en IMRT et 24,04% en RC3D, une V30 Poumon de 14,15% en IMRT et 16,68% en RC3D, une Dmoy Œsophage de 21,64Gy en IMRT et 23,13Gy en RC3D, une V60 Œsophage de 1,53% en IMRT et 3,33% en RC3D, une V40 Cœur de 7,91% en IMRT et 8,61% en RC3D.

L'augmentation des faibles doses (V5Gy) au niveau pulmonaire, concordante avec l'étude de Tunzer et al (26), ne semble pas préjudiciable aux patients avec une absence d'augmentation du nombre de pneumopathies radiques en IMRT (32–42).

Il est à noter qu'une optimisation de la V5 pulmonaire (avec un objectif de moins de 60%) est indispensable en IMRT pour éviter la survenue de pneumopathies radiques comme précisé dans l'étude de Khalil et al (44).

La V5 au poumon dans notre étude (56,11% en RC3D et 65,05% en IMRT) est similaire aux données de la littérature (sa légère supériorité est due au stade avancé des tumeurs traitées dans notre étude) comme recensé dans le tableau XI.

La V13 pulmonaire, peu étudiée dans la littérature, était en corrélation avec les résultats de l'étude de Chapet et al.(25) qui retrouvait une V13 de 30,4% en 3D et 27,1% en IMRT contre 32,4% et 36,7% respectivement dans notre étude.

Etude	Technique	Dmoy Poumon	V20 Poumon	V30 Poumon	Dmoy Œsophage	V60 Œsophage	V40 Cœur
Boyle 2017 (14)	IMRT	11,9	21,5		18,3	6,5	
	RC3D	14,9	26,1		27,8	21	
Woodford 2016 (19)	IMRT		22			0	
	RC3D		22			3,5	
Chan 2011 (20)	IMRT	14,4	25,4				8,8
	RC3D	14,6	25				12,2
Liao 2010 (24)	IMRT		24,9				
	RC3D		22,1				
Yom 2007 (41)	IMRT		35	29			
	RC3D		38	32			
Chapet 2006 (25)	IMRT		21,6	17,9			
	RC3D		24	18,5			
Murshed 2004 (13)	IMRT	17	25				11
	RC3D	19	35				13

Tableau X : Doses aux OAR dans la littérature

Etude	Technique	V5 pulmonaire
Boyle 2017 (14)	IMRT	42%
	RC3D	45,3%
Woodford 2016 (19)	IMRT	47,6%
	RC3D	45,5%
Chan 2011 (20)	IMRT	64%
	RC3D	57,2%
Yom 2007 (41)	IMRT	63%
	RC3D	57%
Murshed 2004 (13)	IMRT	59%
	RC3D	52%

Tableau XI : V5 pulmonaire dans la littérature



## **2.2 Toxicité œsophagienne :**

Malgré l'absence de différence dosimétrique, nous avons montré une diminution significative du nombre de dysphagies (tout grade confondu) en IMRT par rapport à la RC3D.

Cette manifestation clinique pourrait s'expliquer par le fait que nous n'avons pas étudié tous les paramètres dosimétriques œsophagiens. Or, nous savons que d'autres valeurs, en dehors de la V60 et la Dmoy étudiées, entrent en compte dans le risque de survenue de dysphagie radiques.

Bien que nous n'ayons pu montrer une différence significative en différenciant les dysphagies par grade, cette absence de significativité est probablement liée à un manque de puissance, corrigée lorsque l'on regroupe l'ensemble des grades.

Ainsi, on peut supposer que la diminution des dysphagies de grade 1 et 2 permettra une amélioration du confort des patients et que la diminution des dysphagies de grade 3 permettra d'éviter des interruptions de traitement.

La diminution des dysphagies aiguës en cours de traitement est capitale car elle peut entraîner une interruption de traitement. Cela a d'ailleurs été le cas chez un des patients du groupe RC3D. Elle entraîne souvent une diminution des apports caloriques, une perte de poids et une moins bonne tolérance globale des traitements.

Ce type de résultat est peu décrit dans la littérature où l'on a plutôt montré un nombre augmenté d'œsophagites radiques en IMRT. Il est donc à considérer avec précaution.

Les résultats de la littérature sur la survenue des œsophagites radiques sont consignés dans le tableau XII ci-dessous. Dans ces études, les toxicités sont comptabilisées lorsqu'elles sont de grade 2 ou plus.

Etude	Technique	Pourcentage de patients présentant une toxicité
Ling DC 2016 (37)	IMRT	21,6%
	RC3D	27,7%
Noh 2015 (39)	IMRT	27%
	RC3D	15%
Shirvani SM 2013 (40)	IMRT	5%
	RC3D	17%
Shirvani SM 2013 (38)	IMRT	44%
	RC3D	42%

Tableau XII : Survenue des œsophagites radiques dans la littérature

L'étude de Ghandi et al. (9) a répertorié l'ensemble des grades d'œsophagite radique chez des patients traités en IMRT. Sur les 165 patients traités, on retrouvait 12% de grade 0, 0% de grade 1, 70% de grade 2, 18% de grade 3.

Nos résultats peuvent s'expliquer par les précautions importantes prises au Centre Jean Perrin pour limiter au maximum les toxicités (V60 prioritaire), parfois au dépend du volume cible.

Comme précisé précédemment, le risque œsophagien principal à distance est la fibrose œsophagienne. Il a été montré dans l'étude de Shirvani et al. (40) une survenue d'œsophagite de grade 3 tardive de 8% en 3D et 5% en IMRT.

Par manque de recul, il n'est pas possible de statuer sur les possibles différences entre l'IMRT et la RC3D. Il serait par ailleurs peu probable de pouvoir obtenir un résultat significatif avec notre population du fait de la rareté de l'évènement.

Cependant, l'absence de survenue de dysphagie signe probablement une inflammation œsophagienne moins importante en IMRT, ce qui laisse supposer un possible impact sur les toxicités à distance.

Le suivi de nos patients permettra peut-être de mettre en évidence des résultats dans l'avenir.

### **2.3 Toxicité pulmonaire :**

Les toxicités pulmonaires aiguës, représentées par la toux et la dyspnée, ne sont en général que peu recensées du fait de leur faible impact clinique.

Nous n'avons montré aucune différence significative entre les deux groupes. La littérature ne fait pas état de différence de toxicité aiguë au niveau pulmonaire avec 4% de pneumopathies de grade 3 en RT3D et 8% en IMRT (40).

Néanmoins, il est à noter qu'aucune toxicité de grade 3 n'a été relevée chez nos patients et que l'impact clinique pour ceux-ci est resté tout à fait modéré.

L'IMRT ne semble donc pas augmenter le risque de toxicité pulmonaire aiguë.

L'augmentation des faibles doses et la diminution des fortes doses au niveau du poumon n'ont a priori que peu d'impact immédiat.

Nous signalerons tout de même la difficulté de cotation des symptômes respiratoires chez les patients en cours de traitement qui présentent souvent un état respiratoire altéré avant le début de la radiothérapie.

Les toxicités pulmonaires chroniques, constituées des fibroses radio-induites, n'ont pu être cotées dans notre étude du fait d'une absence de recul suffisant, en particulier dans le groupe IMRT. De plus, l'importante hétérogénéité des groupes vis-à-vis de l'utilisation du DURVALUMAB en adjuvant (20 patients en bénéficiant dans le groupe IMRT contre 2 dans le groupe RC3D) amène un biais majeur qui ne permet pas de comparer cette toxicité à distance.

Dans leur étude, Graham et al (60) ont montré que la probabilité de développer une pneumopathie radio-induite de grade  $\geq 2$  était corrélée au volume pulmonaire total recevant plus de 20 Gy (V20) et à la dose moyenne reçue.

Le risque était nul pour des V20Gy < 22% du volume pulmonaire total, de 7% pour des V20Gy comprises entre 22 et 31% du volume pulmonaire total et de 49% pour des V20Gy  $\geq 32\%$  de volume pulmonaire total irradié.

Pour des doses moyennes pulmonaires totales > 20 Gy, le risque était de 24% (contre 8% pour des Dmoy < 20Gy).

Dans notre étude, la dose pulmonaire moyenne était de 13,77Gy en IMRT, bien loin du seuil de 20Gy décrit comme pronostic. La V20Gy était de son côté de 23,90%, légèrement supérieure au premier seuil de 22%. On note tout de même que nous sommes loin du deuxième seuil de 31% et que la toxicité pulmonaire reste acceptable compte tenu du contexte.

Les résultats de la littérature sur la survenue des pneumopathies radiques sont consignés dans le tableau XIII ci-dessous. Dans ces études, les toxicités sont considérées lorsqu'elles sont de grade 2 ou plus :

Etude	Technique	Pourcentage de patients présentant une toxicité
Ling DC 2016 (37)	IMRT	5,4%
	RC3D	23,1%
Noh 2015 (39)	IMRT	24%
	RC3D	33%
Rehman S 2014 (61)	IMRT	32%
	RC3D	35%
Shirvani SM 2013 (40)	IMRT	8%
	RC3D	3%
McCloskey 2012 (62)	IMRT	18%
	RC3D	24%

Tableau XIII : Survenue des pneumopathies radiques dans la littérature

L'étude de Ghandi et al. (9) a répertorié l'ensemble des grades de pneumopathies radiques chez des patients traités en IMRT. Sur les 165 patients traités, on retrouvait 22% de grade 0, 41% de grade 1, 24% de grade 2, 12% de grade 3 et 1% de grade 5.

Les fibroses pulmonaires de grade 3 à distance étaient répertoriées dans deux études et étaient respectivement de 6% en IMRT VS 9% en RC3D pour l'étude de Shirvani et al. (40) et 8% en IMRT vs 32% en RC3D pour l'étude de Yom et al. (41).

## **2.4 Toxicité cutanée :**

La survenue d'épithélite est un phénomène rare dans l'irradiation des tumeurs pulmonaires du fait de la profondeur de celles-ci. La dose à la peau est souvent très faible et n'entraîne donc pas de symptomatologie.

Les épithélites décrites sont survenues dans le cadre des tumeurs des apex pulmonaires. En effet, ces tumeurs (type PANCOAST-TOBIAS) sont proches de la peau et la dose déposée va nettement augmenter.

Bien qu'il ne s'agisse pas de l'enjeu principal des irradiations pulmonaires, les épithélites de grade 3 peuvent entraîner une interruption de traitement, délétère pour le patient.

Les épithélites de grade 2 vont quant à elles entraîner un inconfort clinique.

La diminution, bien que non significative, du nombre d'épithélites en IMRT encourage à favoriser cette technique pour limiter la toxicité, en particulier pour les tumeurs de l'apex.

Ces résultats ne sont en général pas décrits dans la littérature car les toxicités cutanées dans l'irradiation des CBNPC sont rares et concernent un faible nombre de tumeurs. Il nous semblait

par conséquent important de s'y intéresser pour faire un point de l'intérêt de l'IMRT dans ce domaine.

Une étude (9) a décrit les atteintes dermatologiques aiguës chez les patients traités en IMRT : 56% présentent une toxicité de grade 1, 31% de grade 2, 8% de grade 3 et 5% de grade 0.

Du fait du faible nombre de patients concernés, une étude à plus large échelle sera nécessaire pour confirmer les résultats.

La toxicité cutanée à distance se compose des fibroses radiques.

Celles-ci sont très rares et en général peu morbides pour les patients.

Elles ne concernent, comme expliqué précédemment, pratiquement que les tumeurs de l'apex.

La toxicité chronique est corrélée à la toxicité aiguë.

Une fois encore, nous manquons de recul. Néanmoins, la diminution du nombre d'épithélites dans le groupe IMRT laisse à penser que le nombre de fibroses cutanées pourrait être réduit avec cette technique. L'impact sur la morbidité semble néanmoins négligeable et insuffisant à lui seul pour influencer le choix de la technique de traitement.

### **3 Technique utilisée, limites de notre analyse et amélioration de notre technique :**

#### **3.1 Technique d'irradiation utilisée : le VMAT :**

Parmi les différentes techniques d'irradiation en modulation d'intensité validées, nous avons fait le choix au centre Jean Perrin d'utiliser une technique en VMAT continu avec plusieurs arcs partiels ou complets car il s'agit de l'une des premières techniques d'IMRT rotationnelle décrite dans la littérature ayant démontré un avantage dosimétrique en comparaison à une technique standard (20,29). Il s'agit donc d'une technique bien connue et efficace.

C'est également la technique que nous utilisons déjà pour l'irradiation en modulation d'intensité des localisations où elle est d'ores et déjà validée comme les cancers de la tête et du cou, prostatiques ou encore gynécologiques.

Bien que ce choix semble préférable pour notre centre, il faut garder à l'esprit que d'autres techniques d'IMRT sont disponibles et pourraient apporter un gain pour les malades.

#### **3.2 Algorithme de calcul utilisé :**

Pour le VMAT, le calcul était effectué par l'algorithme d'analyse anisotrope AAA et l'optimisation en utilisant l'algorithme d'Eclipse® version 13.5 PRO III (Progressive Resolution Optimisation).

Des études dosimétriques sur fantômes ont montré qu'il pouvait y avoir une différence de répartition de la dose, notamment au niveau pulmonaire, entre les différents algorithmes avec un risque de surdosage ou de sous dosage plus ou moins important en fonction de l'algorithme de calcul de dose utilisé (63,64). La comparaison de nos résultats dosimétriques ne peut donc

se faire qu'avec un algorithme d'optimisation comparable. La mise en place future d'un algorithme d'optimisation plus performant, type Monte-Carlo, nous permettrait d'améliorer nos résultats dosimétriques.

### **3.3 Prise en compte des erreurs inter-fractions de repositionnement : méthode de contention :**

Les erreurs inter-fractions peuvent entraîner une diminution de la couverture des volumes cibles et une augmentation de la dose aux OAR.

Celles-ci peuvent être dues à des erreurs de repositionnement du patient.

Leur prise en compte est indispensable, d'autant plus en technique VMAT du fait de la complexité des volumes proposés et de la précision accrue du traitement.

Pour ce qui concerne les erreurs de repositionnement, il faut mettre en place un moyen de repositionnement et de contention adapté ainsi qu'une IGRT performante.

Pour le repositionnement et la contention, nous avons fait le choix d'utiliser un Posiboard® ou un Lungboard®.

Celui-ci permet une position d'irradiation optimale pour les tumeurs pulmonaires.

La position de la tête (inclinaison du menton) était maintenue par un masque de contention thermoformé 3 points qui permet une forte reproductibilité de repositionnement entre les séances.

En RC3D, la tête devait être inclinée du côté opposé à la lésion pour éviter des zones de surdosage au niveau du plexus brachial. En IMRT, du fait de la planification inverse et des



évitements possibles des OAR, nous avons pu traiter les patients avec la tête droite ce qui permet une plus grande reproductibilité de repositionnement au poste de traitement.

### **3.4 Prise en compte des erreurs inter-fractions de configuration : IGRT**

Historiquement, une imagerie portale était souvent utilisée dans le traitement par RC3D des tumeurs bronchiques.

Il était nécessaire de mettre en place un contrôle de position par CBCT, du fait des possibles évènements associés en cours de radiothérapie amenant à une forte modification des volumes (pneumothorax, levée d'atélectasie).

Cette avancée technologique étant disponible sur nos machines, elle a été mise en place. Cela permet de replacer directement le volume cible interne sur le volume tumoral visualisé et de vérifier l'amplitude des mouvements de la cible, la distance entre le volume cible et organes à risques, le positionnement de ceux-ci et éventuellement des modifications morphologiques du volume cible.

En cas de forte modification de volume, il est parfois nécessaire d'effectuer une nouvelle planification en cours de traitement. Ce ne fut pas nécessaire pour les patients inclus dans cette étude.

Il est actuellement recommandé d'effectuer au minimum une image de contrôle hebdomadaire voire, si cela est possible, quotidienne (65). Par soucis de précision, le contrôle est quotidien dans notre centre.

Cette technique de repositionnement a permis une diminution des erreurs inter-fraction, connues comme les plus importantes pour les tumeurs pulmonaires.

### 3.5 Prise en compte des mouvements intra-fractions :

Du fait du caractère mobile des tumeurs bronchiques, des incertitudes dosimétriques existent :

- Le « blurring effect », résultant de la modification de densité du volume irradié en cours de mouvement, agissant principalement au bord des faisceaux (66), entraînant des gradients de doses différents en fonction de la situation clinique, dépendant de l'amplitude respiratoire (67), intervenant à l'interface entre des organes de densité différente (poumon/tumeur). Il peut être en partie compensé par l'asservissement respiratoire (68,69).
- La variation de la distribution spatiale de la dose, due au déplacement de la tumeur et des organes (70), du fait de la variation de l'interface entre ceux-ci (différence de densité des tissus).
- L'effet interplay, décrit comme l'interférence entre le mouvement des lames du collimateur et le mouvement de la tumeur (surtout en cranio-caudal) pouvant entraîner un risque de sous-dosage du volume cible. Cet effet est négligeable dans le cas de traitements normofractionnés avec des variations sur la dose au volume cible de l'ordre de 1% (67,70–73).

Ces incertitudes, bien qu'elles semblent acceptables, doivent être minimisées pour améliorer la qualité de notre traitement.

### **3.6 Diminution des incertitudes dosimétriques : l'asservissement respiratoire**

L'asservissement respiratoire (« gating » ou blocage respiratoire) a montré son efficacité en termes de réduction des effets du mouvement respiratoire (74,75).

Le « gating » est une technique permettant de « suivre » le cycle respiratoire d'un patient et de délivrer le traitement uniquement pendant certaines phases de celui-ci.

Le blocage respiratoire consiste à suivre le rythme respiratoire du patient et lui demander un blocage respiratoire de quelques secondes en inspiration forcée. Le traitement est délivré uniquement lorsque l'inspiration est suffisante.

Le principal inconvénient de ces techniques est l'augmentation de la durée de la séance. De plus, elles nécessitent une importante coopération du patient et ne sont pas accessibles pour tous, d'autant plus chez des patients présentant des insuffisances respiratoires préexistantes.

Ces techniques n'étant pour l'instant pas disponibles au centre Jean Perrin, nous avons réalisé notre protocole de traitement en IMRT avec un scanner en inspiration libre.

L'asservissement respiratoire devrait être mise en place rapidement dans notre centre afin d'améliorer la prise en charge des tumeurs thoraciques mais également des tumeurs mammaires.

Il pourrait permettre une réduction des marges entraînant ainsi une amélioration de la couverture des volumes cibles et une diminution de la dose reçue par les OAR pour certains patients.

Cependant, il faut rester très prudent sur la réduction des marges. En effet, les toxicités et la couverture devenant tout à fait acceptable avec la mise en place de l'IMRT, il faut s'assurer que le volume cible ne sorte pas de la zone traitée, ce qui entraînerait un risque de récurrence

tumorale. Aucune étude n'a pour le moment montré un bénéfice d'une réduction des marges de traitement avec l'asservissement respiratoire.

## **4 Perspectives de la radiothérapie des cancers du poumon localement avancés :**

### **4.1 Immunothérapie :**

L'arrivée de l'immunothérapie a été un bouleversement dans la prise en charge des tumeurs bronchopulmonaires depuis maintenant 5 ans.

Elle a permis une augmentation de la survie chez les patients métastatiques (76,77) mais aussi chez les patients avec des tumeurs localement avancées lorsqu'elle est utilisée en adjuvant après radio-chimiothérapie (78,79).

Un des enjeux actuels des traitements du cancer bronchopulmonaire localement avancé est de tester l'adjonction concomitante d'une immunothérapie au traitement standard composé d'une radio-chimiothérapie.

Un essai de phase 1 a récemment été publié en Février 2020 et montre une amélioration de la survie globale avec ce type de traitement (80).

Une étude de phase 2, le protocole KEYNOTE MK 3475 799, est en cours pour valider ces résultats. Elle consiste en l'adjonction concomitante de PEMBROLIZUMAB chez des patients traités par radio-chimiothérapie pour des CBNPC de stade III. Elle a pour objectif d'évaluer la réponse tumorale et la toxicité pulmonaire associée.

L'adjonction de l'immunothérapie à la radiothérapie n'est que très peu documentée et il conviendra de faire preuve d'une grande prudence dans son utilisation, avec en particulier une surveillance accrue des pneumopathies.

En effet, des pneumopathies immuno-induites ont été décrites chez les patients métastatiques (19% tout grade confondu et 5% de grade 3 ou 4 (77)) et en adjuvant après radio-chimiothérapie (33,9% tout grade confondu et 3,4% de grade 3 ou 4 (78)).

On peut donc supposer que son adjonction concomitante pourrait amplifier le risque de pneumopathies radiques et entraîner une morbidité importante chez les longs survivants.

L'augmentation de l'espérance de vie des patients nous amène aussi à chercher à minimiser le risque de survenue de toxicité à distance. Toute la difficulté résidera dans l'avenir à trouver un compromis satisfaisant entre la sauvegarde des OAR et la couverture des volumes cibles qui doit rester une priorité pour éviter des rechutes locales et/ou à distance.

#### **4.2 Radiothérapie adaptative :**

Comme nous l'avons déjà évoqué, des modifications anatomiques sont possibles en cours de radiothérapie comme des levées d'atélectasies ou l'apparition d'épanchements pleuraux.

Du fait de leur importance, ces modifications anatomiques entraînent souvent des replanifications de traitement de radiothérapie avec un nouveau scanner et une nouvelle dosimétrie.

En dehors de ces modifications anatomiques, des modifications de volume peuvent survenir. Kwint et al. ont montré une réduction du volume tumoral, après 44Gy, chez un tiers des patients en cours de traitement ((81)).

La radiothérapie adaptative consiste en une nouvelle planification pour adapter le volume cible au nouveau volume macroscopique en cours de traitement. Bien que son intérêt pour l'épargne des OAR est évident, cette technique n'a pour le moment pas été validée et doit être effectuée uniquement dans le cadre d'étude.

En effet, si le volume macroscopique est réduit, nous n'avons aucune donnée sur l'infiltration microscopique associée. Dans le parenchyme pulmonaire, cette technique fait prendre le risque d'un important sous-dosage en zone d'invasion tumorale microscopique.

La radiothérapie adaptative pourrait se discuter pour des atteintes ganglionnaires médiastinales exclusives restreintes à l'enveloppe péricardique, qui est une barrière anatomique. Dans ces conditions, la réduction du volume macroscopique ne doit pas entraîner de sous-estimation du volume microscopique. Ainsi, une nouvelle planification de traitement permettrait probablement une diminution de dose aux OAR sans dégradation de la dose au volume cible.

### **4.3 Augmentation de dose :**

Pour l'heure, aucune étude n'a pu montrer un bénéfice de l'augmentation de dose au-delà de 66Gy (82).

On peut néanmoins supposer qu'une augmentation de dose permettrait, au moins dans certains cas, d'apporter un gain pour nos patients.

Un certain nombre d'études sont en cours afin de déterminer s'il existe une amélioration du contrôle local voir de la survie.

L'augmentation de la dose sur l'ensemble du volume tumoral questionne, mais on peut également se demander quel serait l'impact d'une augmentation en regard des zones « à risque » sous la forme d'un boost.

En effet, cela permettrait de maximiser la dose apportée au volume tumoral en limitant l'augmentation de toxicité aux OAR.

Cette question tente d'être élucidée par l'étude RTEP 7, actuellement en cours, qui évalue l'intérêt d'une redistribution de dose personnalisée chez des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules inopérable et ayant une TEP-FDG positive à 42 Gy de la radiochimiothérapie pulmonaire à visée curative. La dose est augmentée jusqu'à 74Gy au niveau des zones restant hypermétaboliques sur le TEP-FDG de réévaluation.

## **CONCLUSION**

La radiothérapie en modulation d'intensité permet, en comparaison à la technique standard en RC3D, une amélioration dosimétrique de la couverture des volumes cibles sans augmenter la dose aux OAR.

Elle améliore également la tolérance immédiate du traitement en diminuant le nombre de dysphagies tout grade confondu.

Ces premiers résultats, concordants avec la littérature, confirment l'intérêt de la mise en place de cette technique dans notre centre et encouragent à sa poursuite et sa généralisation.

Nous manquons encore de recul pour définir si cette technique aura un impact sur les toxicités chroniques, le contrôle tumoral et la survie. Il conviendra de poursuivre l'analyse des données des patients pour répondre au mieux à ces questions.



## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. INCA - Les cancers en France [Internet]. Disponible sur [https://www.ecancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/#page=31](https://www.ecancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=31)
2. Référentiels Auvergne-Rhône-Alpes en Oncologie thoracique [Internet]. ONCO AURA. 2020. Disponible sur : <https://onco-aura.fr/referentiels-auvergne-rhone-alpes-en-oncologie-thoracique/>
3. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1 mai 2010;28(13):2181-90.
4. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. févr 2015;16(2):187-99.
5. Vijayakumar S, Myriantopoulos LC, Rosenberg I, Halpern HJ, Low N, Chen GT. Optimization of radical radiotherapy with beam's eye view techniques for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. août 1991;21(3):779-88.
6. Lambrecht M, Nevens D, Nuyts S. Intensity-modulated radiotherapy vs. parotid-sparing 3D conformal radiotherapy. Effect on outcome and toxicity in locally advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol*. mars 2013;189(3):223-9.
7. Dirix P, Nuyts S. Value of intensity-modulated radiotherapy in Stage IV head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2010;78(5):1373-80.
8. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2008;70(4):1124-9.
9. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2013;87(3):542-8.
10. Lv Y, Wang F, Yang L, Sun G. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy provides effective dosimetric outcomes for cervical cancer treatment with lower toxicities. *Cancer Radiother*. déc 2014;18(8):745-52.
11. Simeonova A, Abo-Madyan Y, El-Haddad M, Welzel G, Polednik M, Boggula R, et al. Comparison of anisotropic aperture based intensity modulated radiotherapy with 3D-conformal radiotherapy for the treatment of large lung tumors. *Radiother Oncol*. févr 2012;102(2):268-73.
12. Christian JA, Bedford JL, Webb S, Brada M. Comparison of inverse-planned three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2007;67(3):735-41.

13. Murshed H, Liu HH, Liao Z, Barker JL, Wang X, Tucker SL, et al. Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2004;58(4):1258-67.
14. Boyle J, Ackerson B, Gu L, Kelsey CR. Dosimetric advantages of intensity modulated radiation therapy in locally advanced lung cancer. *Adv Radiat Oncol.* mars 2017;2(1):6-11.
15. Liu HH, Wang X, Dong L, Wu Q, Liao Z, Stevens CW, et al. Feasibility of sparing lung and other thoracic structures with intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2004;58(4):1268-79.
16. Bree I de, van Hinsberg MGE, van Veelen LR. High-dose radiotherapy in inoperable nonsmall cell lung cancer: comparison of volumetric modulated arc therapy, dynamic IMRT and 3D conformal radiotherapy. *Med Dosim.* 2012;37(4):353-7.
17. Chang JY, Cox JD. Improving radiation conformality in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol.* juill 2010;20(3):171-7.
18. Fleckenstein J, Kremp K, Kremp S, Palm J, Rube C. IMRT and 3D conformal radiotherapy with or without elective nodal irradiation in locally advanced NSCLC: A direct comparison of PET-based treatment planning. *Strahlenther Onkol.* févr 2016;192(2):75-82.
19. Woodford K, Panettieri V, Ruben JD, Senti S. Limiting the risk of cardiac toxicity with esophageal-sparing intensity modulated radiotherapy for locally advanced lung cancers. *J Thorac Dis.* mai 2016;8(5):942-9.
20. Chan OSH, Lee MCH, Hung AWM, Chang ATY, Yeung RMW, Lee AWM. The superiority of hybrid-volumetric arc therapy (VMAT) technique over double arcs VMAT and 3D-conformal technique in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer--a planning study. *Radiother Oncol.* nov 2011;101(2):298-302.
21. Livingston GC, Last AJ, Shakespeare TP, Dwyer PM, Westhuyzen J, McKay MJ, et al. Toxicity and dosimetric analysis of non-small cell lung cancer patients undergoing radiotherapy with 4DCT and image-guided intensity modulated radiotherapy: a regional centre's experience. *J Med Radiat Sci.* sept 2016;63(3):170-8.
22. Cattaneo GM, Dell'oca I, Broggi S, Fiorino C, Perna L, Pasetti M, et al. Treatment planning comparison between conformal radiotherapy and helical tomotherapy in the case of locally advanced-stage NSCLC. *Radiother Oncol.* sept 2008;88(3):310-8.
23. Ming X, Feng Y, Liu H, Zhang Y, Zhou L, Deng J. Cardiac Exposure in the Dynamic Conformal Arc Therapy, Intensity-Modulated Radiotherapy and Volumetric Modulated Arc Therapy of Lung Cancer. *PLoS ONE.* 2015;10(12):e0144211.
24. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Liu HH, Tucker SL, Mohan R, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2010;76(3):775-81.
25. Chapet O, Khodri M, Jalade P, N'guyen D, Flandin I, D'hombres A, et al. Potential benefits of using non coplanar field and intensity modulated radiation therapy to preserve the heart in irradiation of lung tumors in the middle and lower lobes. *Radiother Oncol.* sept 2006;80(3):333-40.

26. Truntzer P, Antoni D, Santelmo N, Schumacher C, Falcoz P-E, Quoix E, et al. Superior sulcus non-small cell lung carcinoma: A comparison of IMRT and 3D-RT dosimetry. *Rep Pract Oncol Radiother.* oct 2016;21(5):427-34.
27. Quan EM, Chang JY, Liao Z, Xia T, Yuan Z, Liu H, et al. Automated volumetric modulated Arc therapy treatment planning for stage III lung cancer: how does it compare with intensity-modulated radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2012;84(1):e69-76.
28. McGrath SD, Matuszak MM, Yan D, Kestin LL, Martinez AA, Grills IS. Volumetric modulated arc therapy for delivery of hypofractionated stereotactic lung radiotherapy: A dosimetric and treatment efficiency analysis. *Radiother Oncol.* mai 2010;95(2):153-7.
29. Yu CX, Tang G. Intensity-modulated arc therapy: principles, technologies and clinical implementation. *Phys Med Biol.* 7 mars 2011;56(5):R31-54.
30. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2001;51(4):880-914.
31. Warren M, Webster G, Ryder D, Rowbottom C, Faivre-Finn C. An isotoxic planning comparison study for stage II-III non-small cell lung cancer: is intensity-modulated radiotherapy the answer? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* août 2014;26(8):461-7.
32. Sura S, Gupta V, Yorke E, Jackson A, Amols H, Rosenzweig KE. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for inoperable non-small cell lung cancer: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) experience. *Radiother Oncol.* avr 2008;87(1):17-23.
33. Wang J, Zhou Z, Liang J, Feng Q, Xiao Z, Hui Z, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy May Improve Local-Regional Tumor Control for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Compared With Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy. *Oncologist.* 2016;21(12):1530-7.
34. Uyterlinde W, Belderbos J, Baas C, van Werkhoven E, Kneegjens J, Baas P, et al. Prediction of acute toxicity grade  $\geq 3$  in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer receiving intensity modulated radiotherapy and concurrent low-dose Cisplatin. *Clin Lung Cancer.* sept 2013;14(5):541-8.
35. Govaert SLA, Troost EGC, Schuurbijs OCJ, de Geus-Oei L-F, Termeer A, Span PN, et al. Treatment outcome and toxicity of intensity-modulated (chemo) radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer patients. *Radiat Oncol.* 7 sept 2012;7:150.
36. Harris JP, Murphy JD, Hanlon AL, Le Q-T, Loo BW, Diehn M. A population-based comparative effectiveness study of radiation therapy techniques in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2014;88(4):872-84.
37. Ling DC, Hess CB, Chen AM, Daly ME. Comparison of Toxicity Between Intensity-Modulated Radiotherapy and 3-Dimensional Conformal Radiotherapy for Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* janv 2016;17(1):18-23.
38. Shirvani SM, Jiang J, Gomez DR, Chang JY, Buchholz TA, Smith BD. Intensity modulated radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer in the United States: predictors of use and association with toxicities. *Lung Cancer.* nov 2013;82(2):252-9.

39. Noh JM, Kim JM, Ahn YC, Pyo H, Kim B, Oh D, et al. Effect of Radiation Therapy Techniques on Outcome in N3-positive IIIB Non-small Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Cancer Res Treat.* janv 2016;48(1):106-14.
40. Shirvani SM, Juloori A, Allen PK, Komaki R, Liao Z, Gomez D, et al. Comparison of 2 common radiation therapy techniques for definitive treatment of small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2013;87(1):139-47.
41. Yom SS, Liao Z, Liu HH, Tucker SL, Hu C-S, Wei X, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2007;68(1):94-102.
42. Ma L, Qiu B, Li Q, Chen L, Wang B, Hu Y, et al. An esophagus-sparing technique to limit radiation esophagitis in locally advanced non-small cell lung cancer treated by simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol.* 17 juill 2018;13(1):130.
43. Hu X, He W, Wen S, Feng X, Fu X, Liu Y, et al. Is IMRT Superior or Inferior to 3DCRT in Radiotherapy for NSCLC? A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(4):e0151988.
44. Khalil AA, Hoffmann L, Moeller DS, Farr KP, Knap MM. New dose constraint reduces radiation-induced fatal pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol.* 2015;54(9):1343-9.
45. Chen AB, Li L, Cronin A, Schrag D. Comparative effectiveness of intensity-modulated versus 3D conformal radiation therapy among medicare patients with stage III lung cancer. *J Thorac Oncol.* déc 2014;9(12):1788-95.
46. Sher DJ, Koshy M, Liptay MJ, Fidler MJ. Influence of conformal radiotherapy technique on survival after chemoradiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer in the National Cancer Data Base. *Cancer.* 1 juill 2014;120(13):2060-8.
47. Jegadeesh N, Liu Y, Gillespie T, Fernandez F, Ramalingam S, Mikell J, et al. Evaluating Intensity-Modulated Radiation Therapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer.* 2016;17(5):398-405.
48. Senan S, De Ruyscher D, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V, Radiotherapy Group of European Organization for Research and Treatment of Cancer. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol.* mai 2004;71(2):139-46.
49. Liu HH, Balter P, Tutt T, Choi B, Zhang J, Wang C, et al. Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2007;68(2):531-40.
50. Nestle U, De Ruyscher D, Ricardi U, Geets X, Belderbos J, Pöttgen C, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2018;127(1):1-5.
51. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, De Rycke Y, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2000;48(4):1015-24.

52. Giraud P, Kantor G, Loiseau H, Rosenzweig KE. Target definition in the thorax and central nervous system. *Semin Radiat Oncol*. juill 2005;15(3):146-56.
53. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. [Delineation of organs at risk and dose constraints]. *Cancer Radiother*. sept 2016;20 Suppl:S36-60.
54. Chapet O. [Acute and late toxicities in thoracic irradiation]. *Cancer Radiother*. févr 2007;11(1-2):92-100.
55. Emami B, Mirkovic N, Scott C, Byhardt R, Graham MV, James Andras E, et al. The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer*. août 2003;41(2):207-14.
56. van Sörnsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen-Visser MRJ, Schuchhard-Schipper R, Joosten H, Senan S. What margins are necessary for incorporating mediastinal nodal mobility into involved-field radiotherapy for lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2002;53(5):1211-5.
57. Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B, Braban LE, Schindelheim R, Leibel SA. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2001;50(3):681-5.
58. Jeremic B. Incidental irradiation of nodal regions at risk during limited-field radiotherapy (RT) in dose-escalation studies in nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Enough to convert no-elective into elective nodal irradiation (ENI)? *Radiother Oncol*. mai 2004;71(2):123-5.
59. Machtay M, Paulus R, Moughan J, Komaki R, Bradley JE, Choy H, et al. Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol*. avr 2012;7(4):716-22.
60. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 1999;45(2):323-9.
61. Rehman S, Speirs CK, Molotievski A, Mullen D, Fergus S, DeWees TA, et al. Evaluating a Nomogram for the Development of Radiation Pneumonitis in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With 3D and Intensity Modulated Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 1 sept 2014;90(1):S161-2.
62. McCloskey PM, Atallah S, Coate L, Albert-Green A, Hope AJ, Cho J, et al. Comparison of 3D Conformal Radiation Therapy (3DCRT) and Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) in Stage III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 1 nov 2012;84(3):S597-8.
63. Kry SF, Alvarez P, Molineu A, Amador C, Galvin J, Followill DS. Algorithms used in heterogeneous dose calculations show systematic differences as measured with the Radiological Physics Center's anthropomorphic thorax phantom used for RTOG credentialing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2013;85(1):e95-100.
64. Sini C, Broggi S, Fiorino C, Cattaneo GM, Calandrino R. Accuracy of dose calculation algorithms for static and rotational IMRT of lung cancer: A phantom study. *Phys Med*. juin 2015;31(4):382-90.

65. Yeung AR, Li J, Shi W, Newlin H, Morris CG, Samant S, et al. Optimal image-guidance scenario with cone-beam computed tomography in conventionally fractionated radiotherapy for lung tumors. *Am J Clin Oncol.* juin 2010;33(3):276-80.
66. Lujan AE, Larsen EW, Balter JM, Ten Haken RK. A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations. *Med Phys.* mai 1999;26(5):715-20.
67. Kang H, Yorke ED, Yang J, Chui C-S, Rosenzweig KE, Amols HI. Evaluation of tumor motion effects on dose distribution for hypofractionated intensity-modulated radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 8 juin 2010;11(3):3182.
68. Lin T, Chen Y, Hossain M, Li J, Ma CM. Dosimetric investigation of high dose rate, gated IMRT. *Med Phys.* nov 2008;35(11):5079-87.
69. Hugo GD, Agazaryan N, Solberg TD. The effects of tumor motion on planning and delivery of respiratory-gated IMRT. *Med Phys.* juin 2003;30(6):1052-66.
70. Bortfeld T, Jokivarsi K, Goitein M, Kung J, Jiang SB. Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery: statistical analysis and simulation. *Phys Med Biol.* 7 juill 2002;47(13):2203-20.
71. Seco J, Sharp GC, Turcotte J, Gierga D, Bortfeld T, Paganetti H. Effects of organ motion on IMRT treatments with segments of few monitor units. *Med Phys.* mars 2007;34(3):923-34.
72. Berbeco RI, Pope CJ, Jiang SB. Measurement of the interplay effect in lung IMRT treatment using EDR2 films. *J Appl Clin Med Phys.* 28 nov 2006;7(4):33-42.
73. Schaefer M, Münter MW, Thilmann C, Sterzing F, Haering P, Combs SE, et al. Influence of intra-fractional breathing movement in step-and-shoot IMRT. *Phys Med Biol.* 21 juin 2004;49(12):N175-179.
74. Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol.* janv 1996;41(1):83-91.
75. Yorke E, Rosenzweig KE, Wagman R, Mageras GS. Interfractional anatomic variation in patients treated with respiration-gated radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2005;6(2):19-32.
76. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* mars 2015;16(3):257-65.
77. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 10 déc 2017;35(35):3924-33.
78. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 2017;377(20):1919-29.
79. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 13 2018;379(24):2342-50.

80. Jabbour SK, Berman AT, Decker RH, Lin Y, Feigenberg SJ, Gettinger SN, et al. Phase 1 Trial of Pembrolizumab Administered Concurrently With Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol.* 20 févr 2020;
81. Kwint M, Conijn S, Schaake E, Kneijens J, Rossi M, Remeijer P, et al. Intra thoracic anatomical changes in lung cancer patients during the course of radiotherapy. *Radiother Oncol.* déc 2014;113(3):392-7.
82. Ma L, Men Y, Feng L, Kang J, Sun X, Yuan M, et al. A Current Review of Dose-escalated Radiotherapy in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Radiol Oncol.* 3 mars 2019;53(1):6-14.

## Annexe I : Classification TNM des cancers bronchiques

### CLASSIFICATION TNM 8<sup>ème</sup> EDITION

T - Tumeur	<b>Tx</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
	<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
	<b>T1</b>	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome minimalement-invasif
	<b>T1a</b>	≤ 1cm
	<b>T1b</b>	> 1 cm et ≤ 2 cm
	<b>T1c</b>	> 2 cm et ≤ 3 cm
	<b>T2</b>	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins, avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	<b>T2a</b>	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	<b>T2b</b>	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	<b>T3</b>	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins, ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
	<b>T4</b>	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
N - Adénopathies	<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu.
	<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
	<b>M1</b>	Existence de métastases :
	<b>M1a</b>	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	<b>M1b</b>	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	<b>M1c</b>	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Source iconographie : Référentiel en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2020.



## Annexe II : Stadification des cancers bronchiques

### CLASSIFICATION PAR STADE

Carcinome occulte	Tx N0 M0	Stade IIIA	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis N0 M0		T3 N1 M0
Stade IA-1	T1a(mi) N0 M0		T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0	Stade IIIB	T1,2 N3 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0		T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0	Stade IIIC	T3,4 N 3 M0
Stade IB	T2a N0 M0	Stade IV-A	Tout M1a
Stade IIA	T2b N0 M0		Tout M1b
Stade IIB	T1,2 N1 M0	Stade IV-B	Tout M1c
	T3 N0 M0		

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Source iconographie : Référentiel en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2020.

**Annexe III : Contraintes de doses aux volumes cibles (PTV) et aux OAR utilisées au Centre Jean Perrin (54)**

Volumes cibles et OAR	Contraintes dosimétriques
PTV	$V_{95\%} \geq 95\%$
Poumon-PTV	$D_{moy} < 18 \text{ Gy}$ $V_{20} < 30\%$ $V_{30} < 20\%$
Cœur	$D_{moy} < 12 \text{ Gy}$ (<5Gy idéalement) $V_{20} \leq 20\%$ $V_{25} < 10\%$
Plexus brachial	$D_{max} < 54 \text{ Gy}$
Œsophage	$D_{moy} < 20 \text{ Gy}$ $V_{60} < 1\%$
Moelle épinière	$D_{max} < 45 \text{ Gy}$
Thyroïde	$D_{50} < 50 \text{ Gy}$ $D_{moy} < 50 \text{ Gy}$

Source iconographie : Service de radiothérapie Centre Jean Perrin.

## Annexe IV : CTCAE

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dysphagia  <b>Definition:</b> A disorder characterized by difficulty in swallowing. <b>Navigational Note:</b> -	Symptomatic, able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing	Severely altered eating/swallowing; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Dyspnea  <b>Definition:</b> A disorder characterized by an uncomfortable sensation of difficulty breathing. <b>Navigational Note:</b> -	Shortness of breath with moderate exertion	Shortness of breath with minimal exertion; limiting instrumental ADL	Shortness of breath at rest; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Cough  <b>Definition:</b> A disorder characterized by sudden, often repetitive, spasmodic contraction of the thoracic cavity, resulting in violent release of air from the lungs and usually accompanied by a distinctive sound. <b>Navigational Note:</b> -	Mild symptoms; nonprescription intervention indicated	Moderate symptoms, medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
Dermatitis radiation  <b>Definition:</b> A finding of cutaneous inflammatory reaction occurring as a result of exposure to biologically effective levels of ionizing radiation. <b>Navigational Note:</b> Synonym: Radiation induced skin toxicities (CTCAE v3.0 )	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated	Death

Source iconographie :

[https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)

## **(Conseil national de l'ordre des médecins)**

### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

## **Radiothérapie en modulation d'intensité des carcinomes bronchiques non à petites cellules : évaluation dosimétrique et clinique de la mise en place de la technique au centre Jean-Perrin**

**Introduction** : La radiothérapie en modulation d'intensité s'est imposée dans plusieurs localisations en particulier dans les cancers ORL et du pelvis. Bien qu'elle soit en train de se généraliser pour les cancers bronchiques, son intérêt reste pour l'heure discuté.

**Objectif** : Evaluer l'impact dosimétrique et clinique immédiat de la mise en place de la radiothérapie en modulation d'intensité (IMRT) pour les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés.

**Matériel et méthode** : De mars 2015 à octobre 2019, 64 patients ayant reçu au Centre Jean Perrin une radiothérapie externe pulmonaire concomitante à une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement curatif d'un carcinome non à petites cellules pulmonaire en place, ont été inclus rétrospectivement.

Trente-deux patients ont bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) conventionnelle et 32 d'une radiothérapie en IMRT.

Pour chaque patient, une dose de 66Gy en 33 fractions de 2Gy était prescrite.

Une comparaison dosimétrique de la couverture du volume cible et de l'épargne des organes à risque a été effectuée ainsi qu'une comparaison des toxicités immédiates œsophagienne (dysphagie), pulmonaire (toux et dyspnée) et cutanée (épithélite).

**Résultats** : L'IMRT a permis une amélioration significative de la couverture du volume cible (V62,7 PTV diminuée de 14,81% en RC3D ;  $p < 0,001$ ). Il n'a pas été observé d'augmentation notable de la dose aux organes à risque.

L'IMRT a entraîné une diminution significative du nombre de dysphagies (RR 0,87 ;  $p = 0,027$ ). La légère diminution des toxicités immédiates pulmonaire et cutanée n'était pas significative.

**Conclusion** : La mise en place de l'IMRT a permis une amélioration de la couverture des volumes cibles sans augmentation de la dose aux organes à risque et une diminution de la toxicité œsophagienne immédiate. Un suivi prolongé des patients permettra une évaluation des résultats carcinologiques.

**Mots clefs** : cancer ; poumon ; radiothérapie ; IMRT ; dosimétrie ; toxicités aiguës