



**HAL**  
open science

# Etude dosimétrique et évaluation de fonctions objectives développées en radiothérapie externe : application à la validation d'une nouvelle technique en radiothérapie

Stéphanie Servagi-Vernat

## ► To cite this version:

Stéphanie Servagi-Vernat. Etude dosimétrique et évaluation de fonctions objectives développées en radiothérapie externe : application à la validation d'une nouvelle technique en radiothérapie. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université de Franche-Comté, 2014. Français. NNT : 2014BESA2078 . tel-01662484

**HAL Id: tel-01662484**

**<https://theses.hal.science/tel-01662484v1>**

Submitted on 13 Dec 2017

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

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

# SPIM

## Thèse de Doctorat

UFC

école doctorale sciences pour l'ingénieur et microtechniques  
UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

# Etude dosimétrique et évaluation de fonctions objectives développées en radiothérapie externe : Application à la validation d'une nouvelle technique de radiothérapie.

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Franche Comté

Mention : Sciences pour l'Ingénieur

Option : Physique médicale

Soutenue publiquement le 12 décembre 2014, à Montbéliard (25) par

■ Stéphanie Servagi Vernat

Membres du jury :

**Rapporteurs :**

Jean Pierre Manens, Phys. Med., HDR, Université de Rennes,

Jean Yves Giraud, Phys. Med., HDR, Université de Grenoble,

**Directeurs de thèse :**

Philippe Giraud, Professeur, Université Paris Descartes,

Libor Makovicka, Professeur, Université de Franche Comté,

**Examineurs :**

Yannick Bailly, Professeur, Université de Franche Comté,

Jean François Bosset, Professeur, Université de Franche Comté,

Albert Lisbona, Phys. Med., Université de Nantes,

**Membre invité**

Philippe Maingon, Professeur, Université de Bourgogne.



Pour le souvenir de tous ceux que cette maladie a emportés,  
Pour l'espérance qui habite ceux qui se battent contre elle,  
Pour le respect de ceux qui en sont guéris.  
A tous les patients qui croient en nous.

You can't direct the wind but you can adjust your sails.

Thomas S. Monson

La vie peut seulement être comprise en regardant derrière soi  
mais elle peut seulement être vécue en regardant vers l'avant.

Soren Kierkegaard





*A William, Tom et Sacha, pour leur Amour.*

« L'univers conspire toujours en faveur de ceux qui rêvent »

P. Coelho

« Il faut faire de la vie un rêve et faire d'un rêve une réalité »

P. Curie



## Remerciements

Aux membres de notre jury :

A Monsieur le Professeur Philippe Giraud, Professeur des Universités à l'Université Paris Descartes et Praticien Hospitalier en oncologie radiothérapie à l'hôpital européen Georges Pompidou, qui est à l'initiation de ce travail de recherche. Votre intérêt et votre expertise dans les nouvelles techniques de radiothérapie font de vous un modèle pour les nouvelles générations de radiothérapeutes. Nous avons pu apprécier votre disponibilité et votre soutien pendant ces 4 longues années. Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Libor Makovicka, Professeur des Universités à l'Université de Franche Comté, qui nous a fait l'honneur d'encadrer ce travail. Nous avons pu apprécier votre rigueur scientifique et votre disponibilité. Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur Jean Pierre Manens, physicien médical, HDR à l'Université de Rennes, pour nous avoir fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail. Nous vous adressons nos sincères remerciements.

A Monsieur Jean Yves Giraud, physicien médical, HDR à l'Université de Grenoble, pour nous avoir fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail. Nous vous adressons nos sincères remerciements.

A Monsieur Albert Lisbona, physicien médical à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes pour nous avoir épaulé dans ce travail. Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Philippe Maingon, Professeur des Universités à l'Université de Bourgogne et Praticien Hospitalier en oncologie radiothérapie au CGFL de Dijon. Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse et nous vous en remercions. Votre expertise dans les tumeurs des VADS et dans les nouvelles techniques de radiothérapie nous permettra d'enrichir ce travail.

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean François Bosset, Professeur des Universités à l'Université de Franche Comté et Chef de service en oncologie radiothérapie au CHRU de Besançon et CHBM de Montbéliard. Nous vous remercions de nous avoir accueilli, enseigné l'Oncologie Radiothérapie, le sens critique et permis de réaliser cette thèse en même temps que notre exercice professionnel. Vous êtes pour moi un modèle, même si nous sommes diamétralement opposés...Soyez assuré de notre profond respect indéfectible.

A Monsieur le Professeur Y. Bailly, Professeur des Universités à l'Université de Franche Comté pour avoir accepté de juger cette thèse. Nous vous adressons nos sincères remerciements.

## Remerciements

Nous tenons également à remercier tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, et tout particulièrement :

Les physiciens des centres investigateurs, pour leur disponibilité et le partage de leur connaissance, et tout particulièrement Pascal Fenoglietto, Thomas Lacornerie, Isabelle Buchheit pour leur temps passé à calculer et recalculer d'innombrables plans...

Marc Pyuraveau et son stagiaire Serge Moulin, pour leur aide précieuse dans les analyses statistiques.

Romain Viard et David Gibon, de la société Aquilab, pour leur disponibilité et leur aide scientifique dans ce travail.

Dr David Ali, Caroline Messina et Mylène Lenoir pour m'avoir brillamment aidés

Mes collègues oncologues radiothérapeutes pour notre complémentarité et leur respect de mes périodes d'absences, de silence et de doute, les Dr Baron Marie Hélène, Dr Bonnet Emilie, Dr Miny Buffet Joelle, Dr Lescut Nicolas, Dr Sun XuShan, Dr Boulhair Fatiha, Dr Hammoud Yacer, Dr Bednarek Coraline et tout particulièrement le Dr Patrick Bontemps pour sa sympathie et son écoute quelque soient l'heure et le lieu depuis tant d'années. Tu m'as tout appris, ou presque... Ne change rien.

Au Professeur Gilles Créhange, mon modèle, pour me redonner de l'élan quand je m'épuise, et m'avoir transmis la Passion de la radiothérapie et de la recherche avec le Dr Fabrice Lorchel, vous me manquez.

Le personnel du service d'oncologie radiothérapie du CHRU de Jean Minjot pour leur aide dans la gestion du quotidien administratif.

Aux physiciens du service d'oncologie radiothérapie du CHRU de Jean Minjot, pour leur aide précieuse dans la compréhension de la Physique des Particules...

## Remerciements

Aux manipulatrices/teurs du service d'oncologie radiothérapie du CHRU de Jean Minjot, vous êtes Géniales et tellement consciencieuses, nous ne sommes Rien sans vous...

Aux internes et chef de clinique, pour leur aide dans la gestion du quotidien clinique et leur bonne humeur.

A ma mère, combien de thèse me faudra-t-il pour te remercier ? Merci d'être toujours là dans mes moments de doutes. Merci de me soutenir dans mes choix, pas toujours très cohérents, j'en ai bien conscience mais j'aime être dans le « non conventionnel » et je n'ai toujours pas répondu à cette question qui me hante « Faut-il mieux vivre avec des regrets ou des remords ? ». Merci d'être là, de m'écouter, de me supporter, d'être ma Mère.

A William, Tom et Sacha pour m'accompagner et me soutenir dans mes choix professionnels.

A toute ma famille, ici bas et là-haut.

A mes amis.

Aux oubliés...

A mes démons

## Résumé

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer deux nouvelles technologies, l'arctherapie par la technique Rapid'Arc de chez Varian Medical System® et l'irradiation hélicoïdale avec Tomotherapy Hi-Art de chez Accuray® dans les tumeurs des Voies Aéro-Digestives Supérieures. Dans un premier temps, nous avons montré que ces 2 techniques étaient équivalentes du point de vue de la délivrance de la dose à partir de cas théoriques (30 cas) mais également *in vivo* à partir d'une population de patients analysée de façon prospective dans le cadre de l'étude nationale ARTORL (115 cas). Puis, nous avons cherché à augmenter le ratio thérapeutique en combinant l'une de ces 2 techniques avec des nouvelles techniques d'irradiation en conditions stéréotaxiques (Cyberknife d'Accuray® et Vero de Brainlab®). Nous avons étudié ensuite la toxicité radio-induite la plus fréquente dans notre population, à savoir la xérostomie. Aucun facteur prédictif de toxicités n'a pu être mis en évidence. Toutefois, nous avons pu créer un modèle prédictif de la fonction de récupération de la glande sous maxillaire, celles-ci étant souvent moins bien protégées. L'ensemble de ces résultats confirme les capacités « conformationnelles » de ces 2 nouvelles techniques innovantes et de leurs équivalences d'un point de vue dosimétrique et surtout clinique. Par ailleurs, cette équivalence dosimétrique de ces deux machines a également été retrouvée dans l'irradiation de tumeur pelvienne, dans le cadre de l'étude prospective ARTPELVIS. Le suivi ultérieur de ces populations permettra de confirmer l'équivalence clinique de ces 2 techniques d'un point de vue carcinologique.

**Mots clés :** Tomothérapie, Rapid'Arc, Indices dosimétriques, Glandes salivaires, Cancer des Voies Aéro-Digestives Supérieures.

## Abstract

The main objective of our work was to assess two new technologies, arctherapy by Rapid'Arc technology from Varian Medical System® and helical irradiation with Tomotherapy Hi-Art, Accuray® in Head and Neck cancer. First, we showed that these 2 techniques were equivalent in terms of dose delivery from theoretical cases (30 cases), but also *in vivo* from a population of patients analyzed prospectively included in the national study ARTORL (115 cases). Then, we tried to increase the therapeutic ratio by combining one of these 2 techniques with new techniques for stereotactic irradiation (Cyberknife of Accuray® and Vero Brainlab®). We then studied the most common toxicity in our population, ie xerostomia. No predictif factor could be highlighted. However, we were able to create a predictive model of the recovery function of the sub-mandibular gland, they tend to be less well protected. All these results confirm the "conformational" capacity of these two new innovative techniques, their equivalences dosimetric and especially clinically. These results were confirmed in an another location in the prospective study ARTPELVIS. Subsequent monitoring of these populations will confirm the clinical equivalence of these new technologies.

**Keywords :** Tomotherapy, Rapid'Arc, Dosimetric indices, Salivary glands, Head and Neck cancer.





<b>1. Introduction .....</b>	<b>23</b>
<b>2. Etat de l'art.....</b>	<b>27</b>
<b>2.1. Notions de radiobiologie .....</b>	<b>27</b>
2.1.1. La dose absorbée : grandeur dosimétrique.....	27
2.1.2. L'effet de la dose absorbée sur les tissus.....	28
<b>2.2. De la radiothérapie conformationnelle à l'arcthérapie dynamique.....</b>	<b>32</b>
2.2.1. Radiothérapie externe : les objectifs.....	32
2.2.2. La radiothérapie conformationnelle d'intensité non modulée .....	33
2.2.3. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) .....	35
2.2.4. L'arcthérapie volumique modulée type RapidArc, avec l'aide d'un accélérateur de particule de chez Varian Medical System .....	36
<b>2.3. La Tomothérapie hélicoïdale : TomoTherapy HiArt, Accuray .....</b>	<b>47</b>
2.3.1. Description de la technique .....	47
2.3.2. Mâchoires et collimateur multilames (CML) .....	48
2.3.3. Table de traitement.....	48
2.3.4. Logiciel de planification de traitement (TomoTherapy TPS) .....	48
2.3.5. L'algorithme de calcul .....	50
2.3.6. Imagerie embarquée.....	54
2.3.7. Assurance qualité.....	54
2.3.8. Résumé des principales caractéristiques des systèmes étudiés .....	55
<b>2.4. De la définition des volumes cibles et des organes à risques à la validation du plan de traitement .....</b>	<b>56</b>
2.4.1. Les volumes cibles .....	56
2.4.2. Les organes à risques (OAR).....	57
2.4.3. Recommandations de l'IRCU 83.....	58
2.4.4. Indices dosimétriques utilisés au quotidien pour la validation dosimétrique .....	59
2.4.5. Indices dosimétriques utilisés en recherche pour la validation dosimétrique .....	62
2.4.6. Implémentation clinique.....	70
2.4.7. Récapitulatif .....	71
<b>2.5. Un des enjeu de l'irradiation des cancers des VADS est la protection des glandes salivaires .....</b>	<b>72</b>
2.5.1. Anatomie et physiologie.....	72
2.5.2. Conséquences biologiques de l'irradiation de la parotide .....	73
2.5.3. Conséquences cliniques de l'irradiation de la parotide .....	74
2.5.4. Risque de xérostomie après une RCMI.....	81
2.5.5. Récapitulatif .....	89
<b>3. Etude théorique comparative d'une arcthérapie délivrée par Rapid'Arc et par Tomotherapy HiArt.....</b>	<b>91</b>
<b>3.1. Introduction .....</b>	<b>91</b>
<b>3.2. Description des cas suivis .....</b>	<b>91</b>
<b>3.3. Objectif de l'étude .....</b>	<b>91</b>
<b>3.4. Méthodologie .....</b>	<b>92</b>
3.4.1. Prescription de la dose.....	92
3.4.2. Analyses des contours.....	92
3.4.3. Contraintes dosimétriques et planification.....	93
3.4.4. Analyses des données.....	93
<b>3.5. Résultats.....</b>	<b>94</b>
<b>3.6. Discussion .....</b>	<b>102</b>
3.6.1. Synthèse .....	102
3.6.2. Reproductibilité des résultats.....	103

3.6.3.	L'expérience de l'optimisation.....	103
3.6.4.	Les avantages et inconvénients de TH .....	108
3.6.5.	Les avantages et inconvénients de RA.....	108
<b>3.7.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>108</b>
<b>4.</b>	<b>Evaluation prospective d'une population traitée par arcthérapie et irradiation hélicoïdale.....</b>	<b>109</b>
<b>4.1.</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>109</b>
<b>4.2.</b>	<b>Critère d'inclusion et d'exclusion.....</b>	<b>110</b>
<b>4.3.</b>	<b>Modalités de la radiothérapie .....</b>	<b>111</b>
4.3.1.	Position et contention .....	111
4.3.2.	Définition des volumes à traiter.....	111
4.3.3.	Dosimétrie.....	112
<b>4.4.</b>	<b>Contrôles du traitement .....</b>	<b>113</b>
4.4.1.	Contrôles avant traitement.....	113
4.4.2.	Contrôles de l'accélérateur.....	114
4.4.3.	Contrôles de la position géométrique du patient .....	115
<b>4.5.</b>	<b>Analyses des contours .....</b>	<b>115</b>
<b>4.6.</b>	<b>Analyses des données.....</b>	<b>115</b>
<b>4.7.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>116</b>
<b>4.8.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>126</b>
<b>5.</b>	<b>Apport des faisceaux non coplanaires dans la délivrance du « boost » dans la couverture des volumes cibles et l'épargne des tissus sains .....</b>	<b>129</b>
<b>5.1.</b>	<b>Objectif.....</b>	<b>129</b>
<b>5.2.</b>	<b>Population.....</b>	<b>129</b>
<b>5.3.</b>	<b>Prescription.....</b>	<b>129</b>
<b>5.4.</b>	<b>Méthodologie .....</b>	<b>131</b>
5.4.1.	Planification des plans avec Tomothérapie.....	131
5.4.2.	Planification des plans avec la technique Rapid'Arc .....	131
5.4.3.	Planification des plans dits combinés Tomothérapie et Vero System .....	131
5.4.4.	Planification des plans dits combinés Tomothérapie et Cyberknife.....	131
5.4.5.	Conversion de la dose physique en dose biologique .....	132
<b>5.5.</b>	<b>Analyses dosimétriques.....</b>	<b>132</b>
<b>5.6.</b>	<b>Analyse statistiques.....</b>	<b>132</b>
<b>5.7.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>133</b>
5.7.1.	Caractéristiques des patients .....	133
5.7.2.	Analyses des PTV.....	134
5.7.3.	Analyses des OAR.....	135
<b>5.8.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>138</b>
<b>6.</b>	<b>Analyse descriptive de la toxicité salivaire après irradiation de type IMAT</b>	<b>139</b>
<b>6.1.</b>	<b>Objectif de l'étude .....</b>	<b>139</b>
<b>6.2.</b>	<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>140</b>
6.2.1.	Patients.....	140
6.2.2.	Traitements .....	140
6.2.3.	Analyses des dosimétries.....	140
6.2.4.	Evaluation de la xérostomie .....	141
<b>6.3.</b>	<b>Résultats descriptifs des populations.....</b>	<b>142</b>
6.3.1.	Analyses descriptives des populations étudiées.....	142
6.3.2.	Analyses descriptives des doses reçues.....	149
6.3.3.	Corrélations .....	154
<b>6.4.</b>	<b>Analyses des facteurs pouvant être prédictifs de la récupération salivaire .....</b>	<b>155</b>
6.4.1.	Population évaluée par l'échelle RTOG modifiée.....	155
6.4.2.	Population évaluée par l'échelle visuelle analogique.....	158

## Tables des matières

6.4.3.	Population évaluée par dosage pondérale de la salive.....	160
6.4.4.	Population évaluée par scintigraphie salivaire .....	162
<b>6.5.</b>	<b>Recherche de corrélations entre la récupération de la fonction salivaire et les doses reçues aux organes impliqués dans la fonction salivaire .....</b>	<b>169</b>
6.5.1.	Evaluation par échelle visuelle analogique .....	169
6.5.2.	Evaluation par dosage salivaire .....	170
6.5.3.	Evaluation par scintigraphie salivaire.....	172
<b>6.6.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>174</b>
<b>7.</b>	<b>Proposition d'une modélisation de la toxicité salivaire radio-induite .....</b>	<b>177</b>
7.1.	Objectifs.....	177
7.2.	Populations étudiées .....	177
7.2.1.	La sous maxillaire homolatérale.....	177
7.2.2.	La sous maxillaire controlatérale .....	178
7.2.3.	L'ensemble des sous maxillaires.....	179
7.3.	Méthodologie .....	179
7.3.1.	Réalisation de courbes Receiver Operating Characteristics.....	179
7.3.2.	Réalisation d'une courbe NCTP .....	181
7.4.	Résultats .....	183
7.4.1.	Courbes ROC.....	183
7.4.2.	Courbe NTCP .....	187
7.4.3.	Modèle de régression linéaire multiple .....	188
7.5.	Discussion .....	189
<b>8.</b>	<b>Discussion générale .....</b>	<b>191</b>
8.1.	Nos résultats .....	191
8.2.	Les limites de notre étude.....	195
8.3.	Equivalence dosimétrique de TH et RA : à propos des cancers pelviens.....	196
8.4.	Perspectives .....	197
8.4.1.	Différence entre dose planifiée et dose réellement délivrée .....	197
8.4.2.	Amélioration du ratio thérapeutique : Vers la radiothérapie de « demain » .....	198
8.5.	Proposition de recommandations dans le cadre de l'évaluation de nouvelles techniques en radiothérapie externe .....	200
<b>9.</b>	<b>Conclusion générale .....</b>	<b>201</b>
<b>10.</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>203</b>
<b>11.</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>215</b>
11.1.	Annexe 1.....	216
11.2.	Annexe 2.....	227
11.3.	Annexe 3.....	228
11.4.	Annexe 4.....	237

## Table des illustrations

### LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Lésions de l'ADN par effets direct et indirect faisant intervenir les produits de la radiolyse de l'eau.....	29
Figure 2 : Effets des rayonnements ionisants sur l'organisme vivant.....	29
Figure 3: Exemple de courbes « dose-effet ».....	31
Figure 4 : Représentation schématique des 2 concepts de planification inverse et direct. A gauche, planification conventionnelle ; à droite, planification inverse.....	38
Figure 5 : Représentation schématique de PRO2 et PRO3 (stratégie de résolution progressive).....	39
Figure 6 : a) Schéma de calcul en un point relatif à un mini-faisceau b) schéma de la prise en compte du diffusé dans la direction de la profondeur et perpendiculairement à la direction du mini-faisceau.....	41
Figure 7: Spectre du rayonnement issu d'une tomothérapie et des accélérateurs linéaires.....	47
Figure 8 : Noyaux de convolution : noyau représentant la répartition de l'énergie libérée par des interactions de photons primaires ayant lieux en un point unique.....	51
Figure 9 : Principe du point de kernel convolution.....	53
Figure 10 : Illustration schématique du principe des volumes définis par l'ICRU.....	57
Figure 11 : Illustration de l'organisation des unités fonctionnelles (FSU) au sein d'un OAR dit « en parallèle » et en « série ».....	58
Figure 12 : Exemple d'HDV différentiel d'un PTV recevant une dose totale de 70 Gy. ....	60
Figure 13 : Exemple d'un HDV cumulatif d'un PTV recevant une dose totale de 70 Gy...	61
Figure 14 : Définition des volumes utilisés pour le calcul des indices.....	67
Figure 15 : Interprétation d'une scintigraphie salivaire.....	79
Figure 16 : Délimitation des glandes salivaires (1).....	84
Figure 17 : Délimitation des glandes salivaires (2).....	85
Figure 18 : Délimitation des glandes salivaires (3).....	86
Figure 19 : Exemple de planification à l'aide du TPS Eclipse.....	105
Figure 20 : Exemple de planification à l'aide du TPS Tomotherapy TPS.....	107
Figure 21 : Nombre de patients au grade 0 en fonction du temps.....	142
Figure 22 : Evolution du score EVA (moyenne) en fonction du temps.....	143
Figure 23 : Evolution du dosage pondéral en fonction du temps exprimée en Box and Whiskers.....	145
Figure 24 : Distribution des ratios de récupération pour la parotide homolatérale (PHL) et parotide controlatérale (PCL).....	146
Figure 25 : FES de la parotide homolatérale (PHL) et controlatérale (PCL) avant et après traitement (Box and Whiskers).....	147
Figure 26 : Distribution des ratios de récupération pour la glande sous maxillaire homolatérale (SMHL) et controlatérale (SMCL).....	148
Figure 27 : FES de la glande sous maxillaire homolatérale (SMHL) et controlatérale (SMCL) avant et après traitement (Box and Whiskers).....	148
Figure 28 : Corrélation entre la dose moyenne reçue par la glande sous maxillaire (Gy) et le ratio de récupération de la FES (%).....	179
Figure 29 : Courbes de ROC pour des tests ayant une capacité de discrimination idéale, moyenne et nulle.....	181
Figure 30 : Courbe ROC du test de la dose moyenne sur la glande sous maxillaire homolatérale dans le diagnostic de la perte de 20% du ratio de la FES.....	183

## Table des illustrations

Figure 31 : Courbe ROC du test de la dose moyenne sur la glande sous maxillaire controlatérale dans le diagnostic de la perte de 20% du ratio de la FES.....	184
Figure 32 : Courbe ROC du test de la dose moyenne sur une glande sous maxillaire dans le diagnostic de la perte de 20% du ratio de la FES.....	185
Figure 33 : Courbe ROC du test de la dose moyenne sur une glande sous maxillaire dans le diagnostic de la perte de 40% du ratio de la FES.....	186
Figure 34 : Courbe NTCP des glandes sous maxillaires à 18 mois avec un seuil de toxicité défini comme un ratio de récupération à 40%.....	187
Figure 35 : Courbe NTCP des glandes sous maxillaires à 18 mois avec un seuil de toxicité défini comme un ratio de récupération à 20 %.....	188

## Table des illustrations

Tableau 1 : Principales valeurs utilisées dans le calcul des NTCP.....	64
Tableau 2 : Définition des indices de conformation .....	68
Tableau 3 : Recommandations pour la délimitation des organes impliqués dans la fonction salivaire.....	83
Tableau 4 : Contraintes appliquées lors de la planification.....	93
Tableau 5 : Définition des volumes d'intérêt et OAR.....	112
Tableau 6 : Contraintes dosimétriques.....	113
Tableau 7 : Contraintes dosimétriques.....	130
Tableau 8 : Caractéristiques des patients .....	133
Tableau 9 : Analyses des PTVs .....	134
Tableau 10 : Analyses des OAR.....	135
Tableau 11 : Analyses des OAR avec la correspondance à 2 Gy/fraction.....	136
Tableau 12 : Classement des différentes stratégies de traitement en fonction de la couverture des PTVs et de l'épargne des OAR.....	137
Tableau 13 : Principales études évaluant l'incidence de la xérostomie après radiothérapie.....	139
Tableau 14 : Modalités d'évaluation de la fonction salivaire en fonction du temps. ....	141
Tableau 15 : Répartition des patients selon le grade de xérostomie selon l'échelle RTOG en fonction du temps.....	142
Tableau 16 : Répartition des patients (évalués à tous les temps) selon le grade de xérostomie selon l'échelle du RTOG en fonction du temps. ....	142
Tableau 17 : Score selon l'échelle EVA (sur 10) selon le temps.....	143
Tableau 18 : Score selon l'échelle EVA (sur 10) des patients présents à chaque évaluation. ....	143
Tableau 19 : Poids salivaire après radiothérapie (mg/min).....	144
Tableau 20 : Répartition des patients selon le ratio de récupération salivaire. ....	144
Tableau 21 : Poids salivaire après radiothérapie pour les patients évaluables à tous les temps (mg/min).....	144
Tableau 22 : Répartition des patients selon le ratio de récupération salivaire. ....	145
Tableau 23 : FES et ratio de la FES à 18 mois pour les glandes parotides. ....	146
Tableau 24 : Répartition des patients selon le ratio de la FES des glandes parotide (PHL et PCL).....	146
Tableau 25 : FES et ratio de la FES à 18 mois pour les glandes sous maxillaires.....	147
Tableau 26 : Répartition des patients en fonction du ratio de la FES à 18 mois des glandes sous maxillaires. ....	148
Tableau 27 : Doses reçues par les organes impliqués dans la fonction salivaire pour les patients évalués par l'échelle du RTOG.....	149
Tableau 28 : Doses reçues par les organes impliqués dans la fonction salivaire pour les patients évalués par l'échelle EVA.....	150
Tableau 29 : Doses reçues par les organes impliqués dans la fonction salivaire pour les patients évaluables par le dosage pondéral salivaire.....	151
Tableau 30 : Doses reçues par les organes impliqués dans la fonction salivaire pour les patients évaluables par le dosage pondéral salivaire aux 3 temps. ....	152
Tableau 31 : Doses reçues par la PHL pour les patients évaluables par scintigraphie salivaire à 18 mois.....	153
Tableau 32 : Doses reçues par la PCL pour les patients évaluables par scintigraphie salivaire à 18 mois.....	153
Tableau 33 : Doses reçues par la SMHL pour les patients évaluables par scintigraphie salivaire à 18 mois.....	154

## Table des illustrations

Tableau 34 : Doses reçues par la SMCL pour les patients évaluables par scintigraphie salivaire à 18 mois.....	154
Tableau 35 : Corrélation entre l'évaluation de la fonction salivaire par dosage pondérale de la salive et par scintigraphie salivaire. ....	154
Tableau 36 : Evolution du score RTOG entre le score de base et à 18 mois.....	156
Tableau 37 : Analyses univariées pour les patients évaluables par RTOG.....	157
Tableau 38 : Evolution du score EVA entre le score de base et à 18 mois.....	158
Tableau 39 : Analyses univariées sur la population évaluée par EVA.....	159
Tableau 40 : Analyses univariées sur la population évaluée par dosage salivaire.....	161
Tableau 41 : Analyses univariées pour la population évaluée par scintigraphie salivaire (parotide homolatérale).....	163
Tableau 42 : Analyses univariées sur la population évaluée par scintigraphie salivaire (parotide controlatérale).....	165
Tableau 43 : Analyses univariées pour les patients évaluables par scintigraphie salivaire (glande sous maxillaire homolatérale).....	167
Tableau 44 : Analyses univariées pour les patients évaluables par scintigraphie salivaire (glande sous maxillaire controlatérale).....	168
Tableau 45 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par EVA et les doses reçues sur la PHL.....	169
Tableau 46 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par EVA et les doses reçues sur la PCL.....	169
Tableau 47 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par EVA et les doses reçues sur l'ensemble des organes impliqués dans la fonction salivaire.....	170
Tableau 48 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par dosage salivaire et les doses reçues sur la PHL.....	170
Tableau 49 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par dosage salivaire et les doses reçues sur la PCL.....	171
Tableau 50 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par dosage salivaire et les doses reçues sur les organes impliqués dans la fonction salivaire.....	171
Tableau 51 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par scintigraphie salivaire et les doses reçues sur la PHL.....	172
Tableau 52 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par scintigraphie salivaire et les doses reçues sur la PCL.....	172
Tableau 53 : Corrélation entre le ratio de la FES et la dose moyenne reçue par la SMHL et SMCL.....	173
Tableau 54 : Corrélation entre le ratio de la FES et la dose moyenne reçue par la SMHL.....	178
Tableau 55 : Corrélation entre le ratio de la FES et la dose moyenne reçue par la SMCL.....	179



## Liste des abréviations utilisées

AAA : Analytic Anisotropic Algorithm  
ALARA : As Low As Reasonably Achievable  
ART ORL : Advanced RadioTherapy dans les cancers ORL  
CI : Conformity Index  
CK : Cyberknife  
CML : Collimateur Multi-Lames  
CN : Conformation Number  
CO : Coverage Index  
CTV : Clinical Target Volume  
DSC : Dice Similarity Coefficient  
EVA : Echelle Visuelle Analogique  
EUD : Equivalent Uniform Dose  
FES : Fraction d'Excrétion Salivaire  
GTV : Gross Tumour Volume  
HDV : Histogramme Dose Volume  
HI : Homogeneity Index  
ICRU : International Commission on Radiation Units  
ID : Integral Dose  
IGRT : Image Guided RadioTherapy  
IMAT : Intensity Modulated ArcTherapy  
IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
NTCP : Normal Tissue Complication Probability  
NTID : Non Tumoral Integral Dose  
OAR : Organes A Risque  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OR : Overlap Ratio  
ORL : Oto-Rhino-Laryngé  
PCL : Parotide Controlatérale  
PHL : Parotide Homolatérale  
PRV : Planning organ at Risk Volume  
PTV : Planning Target Volume

## Liste des abréviations utilisées

RA : Rapid'Arc

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité

ROC : Receiver Operating Characteristics

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

SIB : Simultaneous Integrated Boost

SF : Salivary Function

SMHL : glande Sous Maxillaire HomoLatérale

SMCL : glande Sous Maxillaire ControLatérale

TCO : Target Coverage

TCP : Tumor Control Probability

TEP : Tomodensitométrie par Emission de Positons

TH : Tomothérapie Hélicoïdale

TPS : Treatment Planning System

UH : Unités Hounsfield

UM : Unités Moniteurs

VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures

VMAT : Volumetric Modulated ArcTherapy

Vero : Vero System



# 1. Introduction

La radiothérapie est une arme thérapeutique majeure dans la prise en charge des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Plusieurs essais cliniques et méta-analyses ont montré l'intérêt de la radio-chimiothérapie concomitante dans les formes localement avancées [1-9]. Le challenge du radiothérapeute consiste à délivrer une dose élevée sur les volumes cibles, garantissant une réponse tumorale locale, tout en préservant les tissus sains avoisinants. La sphère oto-rhino-laryngée (ORL) se compose de nombreux organes critiques à proximité immédiate des volumes tumoraux comme les glandes salivaires, les muscles constricteurs du pharynx, le système auditif... L'irradiation au-delà d'une dose seuil entraîne des dommages radio-induits responsables de toxicités à moyens et longs termes impactant sur la qualité de vie des patients [10].

Le développement technologique et informatique en matière d'imagerie médicale, d'algorithmes de calcul, de logiciels de planification de traitement (TPS : Treatment Planning System) et des appareils de traitement ont permis d'améliorer ce ratio thérapeutique mais de nombreuses incertitudes existent encore dans la gestion des milieux fortement hétérogènes et des organes mobiles.

Le rêve ultime du radiothérapeute a toujours été d'avoir à disposition des technologies capables de délivrer avec une parfaite précision des doses élevées aux volumes tumoraux sans irradier les tissus sains avoisinants. Ce rêve ne deviendra jamais réalité, mais tous les efforts des physiciens, médecins et industriels doivent être combinés pour que la réalité s'approche le plus possible de cette utopie. L'introduction de la Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité RCMI (ou IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy) dans un premier temps, puis l'arrivée de l'arcthérapie (IMAT, Intensity Modulated Arc Therapy) ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients, par la diminution significative des toxicités avec un même contrôle tumoral liée à la distribution de dose et au fort gradient de dose de ces techniques [11-13]. Mais ces techniques complexes requièrent un excellent contrôle de la précision dans toutes les étapes du processus de traitement.

Les modèles économiques des pays industrialisés ne suivent pas systématiquement les évolutions technologiques, ni l'inflation des dépenses de santé. Face à ces évolutions, il paraît essentiel aujourd'hui d'évaluer l'apport de toutes ces avancées et de ce fait d'utiliser chaque équipement au maximum de ses performances, et à bon escient, dans le respect des protocoles thérapeutiques validés.

Dans ce contexte, une étude médico-économique a été proposée et soutenue par l'Institut National du Cancer (INCA), nommée ART ORL (Advanced RadioTherapy ORL).

Cette étude multicentrique prospective consistait à évaluer :

- l'aspect économique afin d'estimer le différentiel de coûts entre 3 modalités de RCMi rotationnelle pour les cancers des VADS :
  - L'arthérapie par RapidArc sur Clinac, Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA
  - La radiothérapie hélicoïdale par TomoTherapy, Accuray, Madison, WI, USA
  - L'arthérapie sur Clinac, VMAT, Elekta Oncology, Stockholm, Sweden
- et l'aspect médical pour comparer les toxicités aiguës et chroniques induites par ces traitements ainsi que les taux de contrôle local, de survie sans récurrence et de survie globale.

A partir des patients inclus dans cette étude, la thèse s'articule sur 3 grandes étapes :

- une première « étape dosimétrique », représentant l'axe principal de ce travail, qui consistait :
  - à une évaluation dosimétrique comparative *théorique* d'une arthérapie délivrée par les machines Tomothérapie (TH) et Clinac équipé de la technique RapidArc (RA) à partir de 30 cas sélectionnés dans la population ART ORL,
  - à une comparaison dosimétrique en *situation clinique* à partir de l'ensemble de la population ART ORL. Ainsi, nous avons analysé les 115 cas inclus dans ART ORL avec 45 cas traités par TH et 70 cas par RA,
  - à évaluer l'apport des faisceaux non coplanaires combinés à une RCMi rotationnelle dans la couverture des volumes cibles et dans l'épargne des tissus sains.

- Une deuxième « étape clinique » qui consistait à évaluer les « bénéfices cliniques » de ces nouvelles techniques sur une des complications les plus fréquentes de la radiothérapie dans les cancers des VADS, la xérostomie. La xérostomie étant la principale toxicité induite par les rayonnements ionisants et influant sur la qualité de vie du patient en rémission complète, nous avons cherché à évaluer la fonction salivaire de ces patients en terme de fréquence et de gravité, à partir d'une analyse subjective et objective de la fonction salivaire. Nous avons également cherché les facteurs prédictifs de la xérostomie radio-induite.
- Enfin, une troisième « étape de modélisation », où nous avons essayé de modéliser le risque de xérostomie induite par les radiations ionisantes à partir des données dosimétriques et cliniques obtenues *in vivo* dans le cadre de l'étude ARTORL.



## 2. Etat de l'art

### 2.1. Notions de radiobiologie

Les radiations ionisantes sont des rayonnements constitués par des flux de particules en mouvement de nature et de vitesse variées et capables de créer des ions dans la matière qu'ils traversent. Les radiations ionisantes sont utilisées en médecine du fait de leur capacité à entraîner une destruction cellulaire relativement sélective. L'effet biologique est directement lié à la dose absorbée.

#### 2.1.1. La dose absorbée : grandeur dosimétrique

Lorsqu'un volume est exposé à un flux de rayonnement ionisant, les particules ionisantes interagissent avec la matière pour déposer une partie de leur énergie dans ce volume. L'énergie moyenne impartie  $\bar{\epsilon}$  à la matière de ce volume est donnée par la relation :

$$\bar{\epsilon} = R_{in} - R_{out} + \sum Q \quad (1)$$

où :  $R_{in}$  est l'énergie radiante incidente, somme des énergies (hors énergie de masse) de toutes les particules ionisantes pénétrant le volume,  $R_{out}$  est l'énergie radiante sortant du volume et  $\sum Q$  est la somme de toutes les modifications de l'énergie de masse. L'énergie moyenne impartie s'exprime en Joule (J).

La dose absorbée est définie comme le quotient de l'énergie moyenne impartie à ce volume par la masse du volume :

$$D = \frac{\bar{\epsilon}}{m} \quad (2)$$

avec  $D$  la dose absorbée par le volume,  $\bar{\epsilon}$  l'énergie moyenne impartie (J) et  $m$  la masse du volume (kg). La dose absorbée s'exprime en Gray (1Gy = 1J/kg).

Enfin, la dose en un point  $P$  est définie par la relation suivante :

$$D(P) = \lim_{dm \rightarrow 0} \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (3)$$

où  $d\bar{\epsilon}$  est l'énergie moyenne absorbée par le milieu de masse  $dm$ .



## 2.1.2. L'effet de la dose absorbée sur les tissus

### 2.1.2.1. *L'impact radiobiologique*

Le nombre de dommages causés au sein d'une cellule par les rayonnements ionisants est directement lié à la dose absorbée. Les effets biologiques des rayonnements ionisants sont essentiellement dus aux dommages causés à l'ADN des cellules bien que des dommages sur d'autres sites cellulaires puissent entraîner la mort cellulaire. Les dommages au niveau de l'ADN peuvent être produits suivant deux voies : les dommages directs et les dommages indirects.

#### **Les dommages directs**

L'action directe se caractérise par l'interaction d'une particule chargée ou non avec un atome de l'ADN. L'énergie absorbée entraîne la libération d'un électron secondaire qui va directement interagir avec l'ADN de la cellule et engendrer des lésions de l'ADN

#### **Les dommages indirects**

Ce sont ceux produits par les radicaux issus des interactions du rayonnement avec le milieu biologique. Nos cellules sont composées de 80 % d'eau. L'action indirecte des radiations ionisantes sur les molécules est induite par les produits de la radiolyse de l'eau cellulaire :



L'ionisation de la molécule d'eau aboutit à la formation de radicaux libres hautement réactifs qui sont à l'origine des effets biologiques :



$\text{HO}^0$  est un oxydant et  $\text{H}^0$  (hydrogène atomique) est un réducteur. Ces radicaux libres sont capturés par les molécules du soluté qu'ils modifient par les réactions chimiques qu'ils induisent.

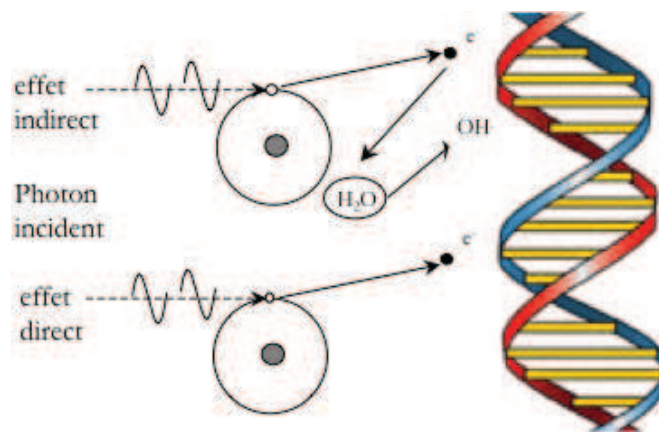


Figure 1 : Lésions de l'ADN par effets direct et indirect faisant intervenir les produits de la radiolyse de l'eau

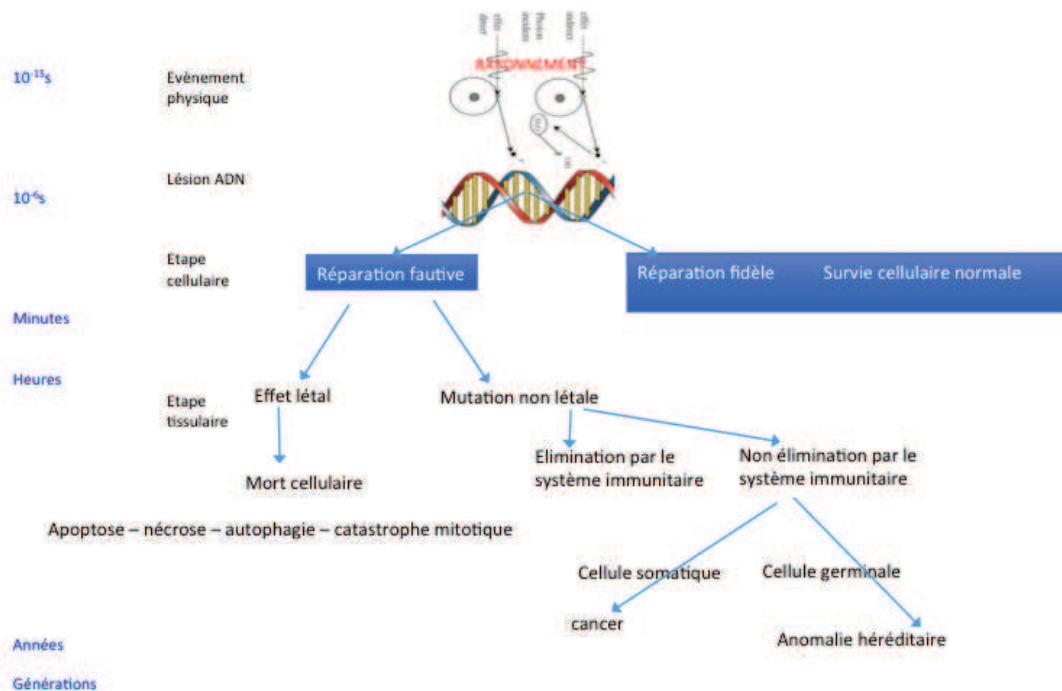


Figure 2 : Effets des rayonnements ionisants sur l'organisme vivant

### Les lésions des acides désoxyribonucléiques (ADN)

L'ADN joue un rôle essentiel dans la division cellulaire et la synthèse protéique. Les deux chaînes complémentaires de l'ADN sont constituées par une alternance d'un sucre, le désoxyribose, et d'acide phosphorique, et sont reliées entre elles par des paires de bases (soit adénine et thymine, soit cytosine et guanine). L'agencement de ces bases constitue

le code génétique. La molécule d'ADN peut être lésée directement par les électrons ou plus souvent indirectement par les radicaux libres produits par la radiolyse de l'eau ; il s'agit de lésions des bases et des sucres, de pontages, ou surtout de rupture de chaînes, simple ou double.

La cellule possède des enzymes, telle que l'ADN polymérase, qui permettent sous conditions, la réparation des chaînes lésées. Les lésions simples brins sont souvent plus facilement réparées par la lecture de la séquence de bases correspondant sur le brin opposé. Les lésions doubles brins, en regard l'une de l'autre, donnent plus fréquemment lieu à une rupture double-brin par perte bilatérale de la séquence de base.

### **La réponse cellulaire**

La réponse d'une cellule face à une exposition à un rayonnement ionisant dépend de la capacité de la cellule à réparer les dommages induits. Celle-ci varie selon le type de cellule et la quantité de dommages induits. Si la gravité et la quantité dépassent un certain seuil, la cellule peut activer la mort cellulaire programmée, l'apoptose. La cellule peut aussi réparer *ad integrum* et l'effet des radiations ionisantes est nul ou réparer avec des erreurs entraînant des mutations et être responsable de cancers dit radio-induits.

#### ***2.1.2.1. L'effet recherché en radiothérapie***

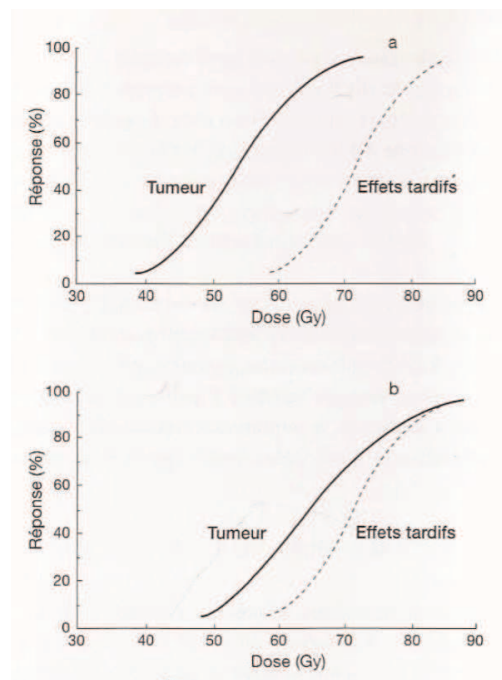
La dose absorbée à la tumeur doit être suffisamment grande pour assurer sa stérilisation avec une dose absorbée aux structures avoisinantes minimale pour les préserver. L'objectif d'un traitement par radiothérapie repose donc sur un compromis efficacité/toxicité.

### **L'effet différentiel entre tumeur et tissus sains**

L'effet différentiel entre tumeur et tissus sains, reporté dès les années 1920-1930 par les professeurs Regaud et Coutard, est à la base de l'utilisation des rayonnements ionisants. Il repose sur le principe que l'effet des rayonnements ionisants est plus important sur les cellules tumorales que sur les cellules normales. Cet effet différentiel est dû à la capacité des cellules à réparer ou non les cassures d'ADN. Cet effet différentiel peut être augmenté en modifiant le fractionnement, et donc en modifiant la dose absorbée ou en

ajoutant une chimiothérapie dite concomitante, modulant ainsi la radiosensibilité des cellules tumorales.

L'évolution des connaissances de la biologie des tumeurs et les progrès technologiques facilite l'identification des sites tumoraux résistants aux radiations. La radiothérapie devient alors « adaptative », guidée par la biologie. Le « dose painting » permet ainsi d'adapter la dose en fonction de l'imagerie moléculaire renseignant par exemple sur les paramètres biologiques de la tumeur pouvant, par exemple, être plus radio-résistante et nécessiter une augmentation de la dose totale et/ou de la dose par fraction [14].



**Figure 3: Exemple de courbes « dose-effet ».**

La courbe du haut représente un cas favorable où les courbes de contrôle tumoral et des effets tardifs sont nettement séparées, soit un bon effet différentiel. La courbe du bas représente un cas défavorable où les 2 courbes sont rapprochées soit un faible effet différentiel.

### **La dose nécessaire au contrôle tumoral**

Un sous dosage de la tumeur risque d'entraîner la survie d'un certain nombre de cellules cancéreuses et donc une récurrence. La dose de contrôle tumoral est définie comme la dose absorbée nécessaire à la stérilisation locale définitive de la tumeur avec une probabilité d'au moins 90 %. La valeur de la dose de contrôle tumoral est connue de façon empirique par le retour des expériences des cliniciens depuis la naissance de la radiothérapie au début des années 1900. Cette expérience clinique pragmatique a été confirmée plus tard au laboratoire en établissant des modèles de courbe de réponse

dose-volume pour les souches de cellules tumorales les plus communes et ainsi d'en déduire la probabilité de contrôle tumoral en fonction de la dose absorbée délivrée : TCP pour Tumor Control Probability [15, 16].

### **La dose de tolérance des organes à risque**

C'est la dose absorbée par un tissu normal exposé lors du traitement et dont la sensibilité radiobiologique justifie une surveillance particulière. L'expérience des cliniciens a permis d'établir des modèles de réponse à la dose absorbée basée sur des données expérimentales, permettant ainsi d'exprimer une probabilité de complications des tissus sains (NTCP, Normal Tissue Complication) [17].

## **2.2. De la radiothérapie conformationnelle à l'arcthérapie dynamique**

### **2.2.1. Radiothérapie externe : les objectifs**

La radiothérapie externe utilise des sources de rayonnements ionisants externes au patient pour traiter un volume cible tumoral tout en épargnant les tissus sains avoisinants. L'évolution de la radiothérapie a pour but perpétuel :

- une meilleure « conformation de la dose au volume cible » avec en fonction des pathologies, une augmentation de la dose délivrée afin d'améliorer le contrôle local de la maladie,
- tout en minimisant la dose reçue par les tissus sains responsable de dommages radio-induits à court et long terme.

La mise en place d'un traitement par radiothérapie repose sur trois grandes étapes :

- 1- l'acquisition des données anatomiques du patient et la définition des volumes cibles avec les différents moyens d'imagerie anatomique et fonctionnelle, à notre disposition
- 2- la planification dosimétrique, qui est la représentation de la répartition de la dose totale avec une relative approximation au niveau de la physique du transport des particules, selon les algorithmes utilisés
- 3- et la délivrance de rayonnements ionisants au moyen d'un accélérateur de particules classique (type linac, Linear particule accelerator) ou par une tomothérapie hélicoïdale.

Ces 3 grandes étapes ont changé durant ces dernières années et ne cessent d'évoluer par le progrès de l'imagerie, de la modélisation physique, de l'informatique et des machines :

- 1- L'acquisition des données anatomiques autrefois, effectuée par des clichés radiologiques orthogonaux (acquisition 2D des données) a été améliorée par l'arrivée de l'imagerie tomographique en salle de simulation (acquisition 3D des données). Celle-ci ne cesse de s'améliorer par les progrès de la résonance magnétique (IRM) et de la tomographie par émission de positons (TEP) qui permettent une meilleure définition du volume cible par fusion d'images et qui font progressivement leurs arrivées dans la salle de simulation à côté du scanner de simulation. Le développement des techniques de communication a également permis le transfert et l'échange de données entre les systèmes intervenant dans le processus de prise en charge du patient.
- 2- La planification dosimétrique a bénéficié des progrès de l'informatique et de nouveaux algorithmes de calcul, permettant, dans certain cas, une planification plus proche de la réalité avec l'arrivée du calcul Monte Carlo ou des algorithmes permettant de mieux gérer les différentes densités tissulaires. De même que pour l'acquisition des données, le scanner a permis le calcul de la dose en 3D.
- 3- L'évolution de la distribution des doses s'est faite grâce aux évolutions des accélérateurs et des techniques d'imagerie associées aux accélérateurs permettant le contrôle de la position du patient avant, et bientôt pendant, la réalisation de chaque séance permettant une radiothérapie guidée par l'image (IGRT, Image Guided RadioTherapy).

### **2.2.2. La radiothérapie conformationnelle d'intensité non modulée**

La radiothérapie conformationnelle se définit par une délivrance de la dose suivant la forme de la tumeur ou plus généralement du volume cible. Cette radiothérapie a pu voir le jour grâce à la disponibilité et à l'arrivée dans les salles de simulation de l'image scanographique permettant de définir le volume cible à irradier. Une fois la tumeur définie, son volume se projette dans la vue de la source (Beam-Eye-View) permettant ainsi d'ouvrir les lames pour irradier la tumeur tout en fermant les lames pour protéger

les organes à risques. Le nombre et l'orientation des faisceaux étaient définis selon une méthode de planification directe (figure n°4).

La planification était orientée de façon à optimiser l'homogénéisation dosimétrique dans les volumes cibles.

L'homogénéisation de la dose aux volumes cibles dépend de plusieurs facteurs :

- l'énergie, l'incidence et le nombre de faisceaux
- la répartition des pondérations
- l'utilisation de modificateurs (filtres, compensateurs)
- la pénombre dosimétrique (liée à la qualité du faisceau et la collimation)
- les épaisseurs traversées
- les densités des tissus
- les marges dosimétriques (liées aux incertitudes de position des volumes cibles)

Les positions des lames du collimateur dessinent une surface supérieure à la surface du volume à l'isocentre, vue de la source. La position des lames est fixée par le logiciel en repérant le croisement entre la lame et le bord du volume cible et en ajoutant une marge (liée à la pénombre du faisceau, aux mouvements de la cible et aux incertitudes de repositionnement).

Le nombre d'unités du moniteur, souvent mentionné comme « unités moniteur », ou UM, par abus de langage, est le paramètre qui relie l'étalonnage absolu de l'accélérateur linéaire à l'application des doses au patient. Lors de l'étalonnage absolu de l'accélérateur, le nombre d'UM nécessaire pour délivrer 1 Gy est alors déterminé. Le nombre d'UM de chaque faisceau dépend de tous ces éléments mais aussi de la prescription de la dose. L'ICRU 83 recommande d'optimiser les paramètres physiques afin d'atteindre un objectif d'homogénéisation à l'intérieur du volume à traiter [18]. Il est recommandé d'obtenir une distribution de dose au volume cible planifié entre 95% et 107% de la dose prescrite.

Si l'objectif d'homogénéiser la distribution de dose à l'intérieur du volume cible est souvent réalisable, il ne se dissocie pas de la nécessité de limiter l'irradiation des tissus adjacents. A l'extérieur du volume cible, l'irradiation diminue avec la distance. Le gradient de dose obtenu est dépendant de tous les facteurs cités ci-dessus et de la contribution de chaque faisceau en un point. L'irradiation ne peut pas être concentrique et homogène, du simple fait des différences d'épaisseurs.

### **2.2.3. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)**

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permet de créer des distributions de dose présentant des isodoses élevées de forme concave qui sont ajustées au plus près du volume cible. La modulation d'intensité se caractérise par une modification volontaire de la dose délivrée dans le volume. L'utilisation de filtres en coins lors d'une radiothérapie conformationnelle était déjà une modulation continue de l'intensité. Puis l'apparition des collimateurs multilames (CML) a permis une modulation du faisceau soit par une superposition d'un grand nombre de champs élémentaires (irradiation segmentée), soit par un déplacement continu des lames au cours de l'irradiation (irradiation dynamique). La modulation d'intensité a réellement pris un essor avec la disponibilité des collimateurs multi-lames (CML).

Au cours de l'irradiation, les lames du CML occupent successivement des positions différentes de manière à ne laisser exposer chaque partie du champ que pendant le nombre d'unités moniteurs nécessaires pour obtenir la dose voulue. Le déplacement étant discontinu (mode statique ou « step and shoot »), la modulation d'intensité est obtenue par superposition d'un nombre fini de faisceaux statiques (RCMI segmentée).

La modulation peut être également obtenue par mouvements continus des lames du collimateur pendant le temps de l'irradiation (RCMI dynamique). Ces techniques d'irradiation de plus en plus complexes, ont amené les équipes à mettre en place des programmes d'assurance qualité évolués.

En RCMI, la modulation de la dose est réalisée, faisceau par faisceau, en jouant sur la répartition des doses dans un plan perpendiculaire à l'axe du faisceau. Idéalement ce que l'on souhaite pouvoir contrôler, c'est la dose en chaque point du patient.

La réalisation pratique de la modulation d'intensité consiste à découper le champ en petits éléments de surface appelés bixels (pour beam elements). L'ensemble des bixels constitue la matrice. A chaque bixel est associé un poids.

La planification inverse permet, à partir de la distribution de dose planifiée, de calculer la modulation d'intensité à appliquer à chaque faisceau et d'obtenir une fluence adaptée : ce sont les bases de l'optimisation. La fluence de particules est le rapport du nombre de particules sur la surface traversée.



Le terme de modulation d'intensité caractérise une variation spatiale volontaire de la fluence, appliquée aux différents points à l'intérieur d'un champ.

Contrairement à la radiothérapie conformationnelle où la planification est directe, la planification est indirecte ou inverse en RCMI à l'aide d'un logiciel d'optimisation. Ce logiciel détermine par programmation inverse, les profils de fluence des faisceaux qui délivreront la dose souhaitée. Il commence par décomposer le faisceau en faisceaux élémentaires, puis il calcule la contribution de chaque faisceau élémentaire en chaque point de la matrice, puis il optimise le poids de chaque faisceau élémentaire pour répondre aux contraintes données. Une fois les poids optimisés, il présente le profil de fluence de chaque faisceau.

Enfin, la radiothérapie conformationnelle d'intensité modulée peut être délivrée sur un mode statique et non statique.

#### **2.2.4. L'arthérapie volumique modulée type RapidArc, avec l'aide d'un accélérateur de particule de chez Varian Medical System**

L'arthérapie volumique modulée, ou VMAT pour Volumetric Modulated Arctherapy, est une évolution de la modulation d'intensité avec le mouvement du bras de l'accélérateur (dont la vitesse peut être variable), le débit de dose (qui peut varier) et le nombre de rotations permettant de délivrer la dose en 1 ou plusieurs arcs.

##### **2.2.4.1. Description de la technique**

La première description de la technique date 1953 par Johns et al. Puis en 1965, Takahashi a présenté le premier ce concept avec un CML et qui est à l'origine actuelle de l'arthérapie dynamique modulée [19, 20]. Cette idée a ensuite évolué et notamment a été reprise par Brahme et Chin proposant ainsi dès 1983 une arctherapie couplée avec des mouvements d'un CML et une variation du débit de dose [21, 22]. L'arthérapie avec modulation d'intensité (*Intensity modulated arctherapy* ou IMAT), à l'origine des techniques d'arthérapie volumique actuelles, a été introduite pour la première fois par Yu et al. en 1995 [23, 24]. Ils ont utilisé les faisceaux coniques (*cone beam*) d'un accélérateur linéaire classique avec une variation continue des lames d'un CML. Aujourd'hui, les accélérateurs de chez Varian Medical System (Palo Alto, CA, USA) permettent de réaliser une arctherapie volumétrique modulée.

#### **2.2.4.2. Rotation du bras**

La vitesse maximale théorique de rotation du bras est de 1 arc en 1 min. L'optimisation sous Eclipse prévoit de ne ralentir la vitesse du bras que si, et seulement si, le débit nécessaire est supérieur au débit maximum (jusqu'à 600 UM/min).

#### **2.2.4.3. Mâchoires et collimateur multilames (CML)**

Les CML permettent de réaliser des champs d'irradiation avec des formes complexes adaptées aux contours des volumes cibles. L'évolution de la capacité informatique des stations de travail qui les pilotent et les contrôlent, l'évolution des systèmes de planification et la faisabilité de la technologie ont permis ces dernières années d'accroître le nombre de lames, tout en diminuant leurs épaisseurs. Il dispose, pour l'accélérateur Varian, de 120 lames interdigitalisées (entre-croisement des lames). L'épaisseur projetée à l'isocentre est de 5 mm sur un grand champ en partie centrale. Le champ est de 40 x 40 cm, avec au centre des lames d'une épaisseur de 5 mm sur un champ de 20 x 40 cm, et sur les bords des lames d'une épaisseur de 10 mm. La vitesse maximale des lames pendant un arc se situe entre 2,5 et 3 cm/sec, en moyenne 2,76 cm/sec soit un déplacement maximal de 5 mm/degé lorsque le bras est à sa vitesse maximale (360° en 65 secondes).

#### **2.2.4.4. Débit de dose**

Cet accélérateur équipé de la technique Rapid'Arc se caractérise par une technologie à klystron utilisable jusqu'à une énergie maximale de 25 MeV, une section à onde stationnaire, un canon à électrons de type triode, une commutation d'énergie par « energy switch » et une déviation achromatique du faisceau de 270°. Le débit de dose maximum est de 600 UM/min.

#### **2.2.4.5. Table de traitement**

La table est fixe pendant le traitement. Il s'agit d'une table en carbone. Le déplacement est possible dans les 3 directions, avec une précision de l'ordre de 1 mm.

#### 2.2.4.6. Logiciel de planification de traitement (Eclipse)

La planification en RCMI se fait selon la méthode dite de planification inverse (figure n°4). En radiothérapie conventionnelle, la distribution de dose optimale est déterminée à partir d'une configuration donnée de faisceaux. A l'inverse en RCMI, la dose qui doit être délivrée au volume cible et les doses maximales autorisées sur les différents organes à risque sont décidées. A partir de ces données, le logiciel de planification (TPS, Treatment planning system) détermine quelle distribution de fluence est optimale pour parvenir à une distribution de dose. Il permet de calculer la répartition de la dose à l'intérieur de l'organisme à l'aide d'algorithmes de calcul. La figure n°1 représente schématiquement le concept de planification inverse.

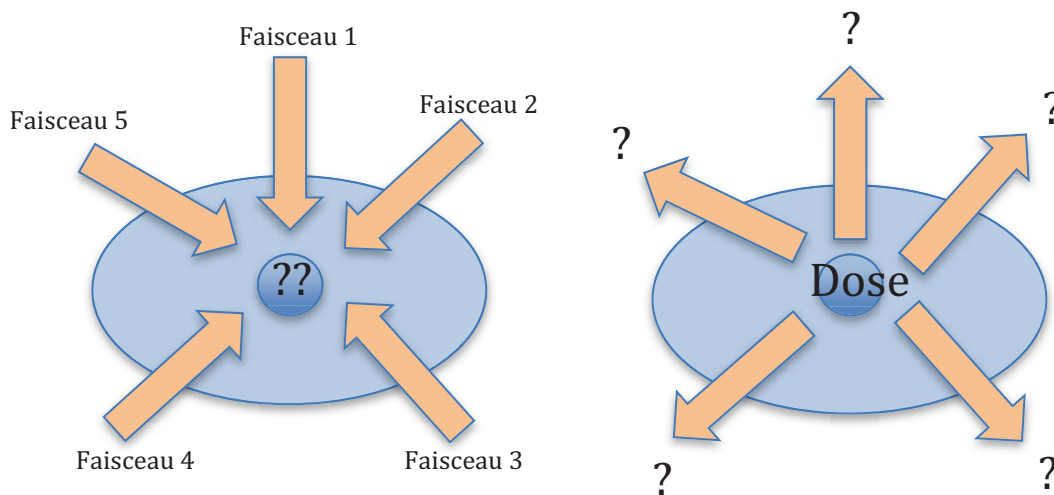
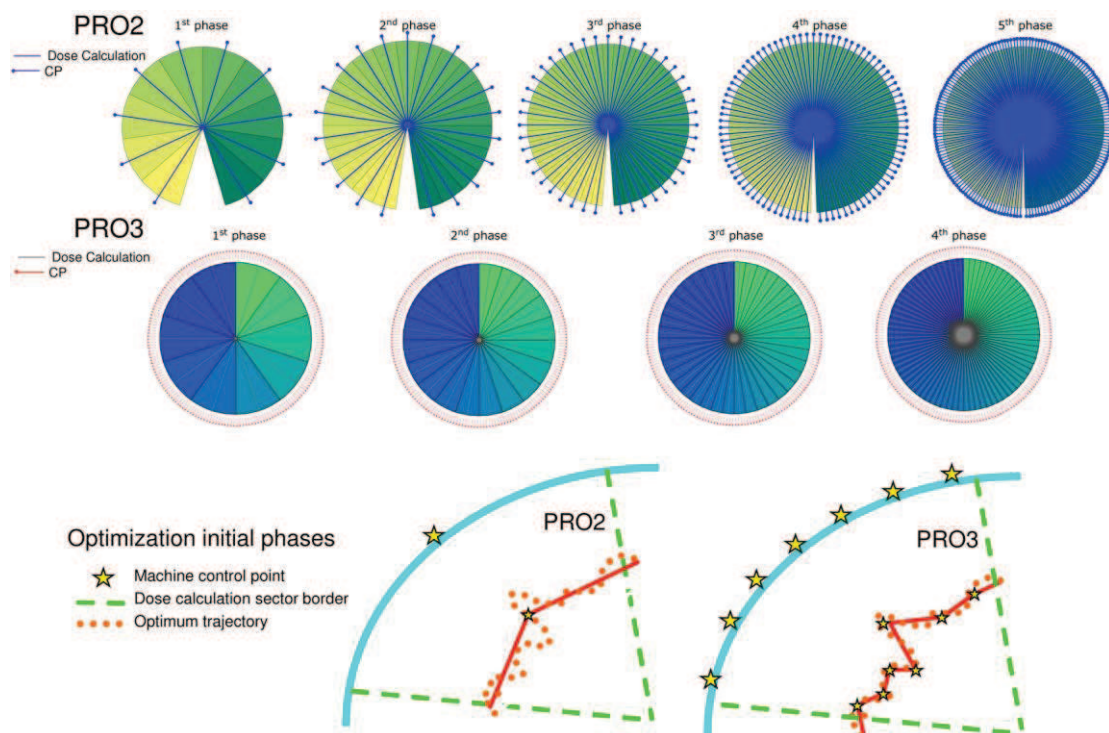


Figure 4 : Représentation schématique des 2 concepts de planification inverse et direct. A gauche, planification conventionnelle ; à droite, planification inverse.

L'algorithme de planification de cet accélérateur est basé sur une méthode d'optimisation de la position des lames du CML définie par Otto et al. [25]. Dans cette méthode, la position du collimateur multilames et les unités moniteurs sont des paramètres d'optimisation avec des fonctions de coûts et de priorités basées sur les histogrammes dose-volume précédemment définis pour les volumes cibles et organes à risques. Au cours de l'optimisation, plusieurs contraintes sont imposées au déplacement du collimateur multilames, à la vitesse de rotation du bras et à la variation de débit afin de rester dans les limites techniques de réalisation de l'accélérateur. Le processus d'optimisation débutait avec l'ancienne version (PRO 2) avec un nombre restreint de

points de contrôle correspondant aux secteurs d'optimisation, augmentant au fur et à mesure de l'optimisation de sorte à atteindre au final un nombre de 177, assurant un calcul de dose précis. La nouvelle version de l'optimisateur (PRO 3) améliore les résultats avec la prise en compte de 178 points de contrôles pendant toutes les phases de l'optimisation alors que les secteurs de calcul s'affinent de plus en plus passant d'un cône solide de  $18^\circ$  au début du processus à  $2^\circ$  à la fin [26].



**Figure 5 : Représentation schématique de PRO2 et PRO3 (stratégie de résolution progressive).**

Dans PRO2, le nombre de points de contrôle et les secteurs de calcul sont augmentés de 10 à 177 de la première à la cinquième phase. La dose pour l'optimisation est calculée sur l'ensemble du secteur centré sur le point de contrôle (PC) ; la largeur des secteurs est en rapport avec le nombre de PC. Dans PRO3, tous les points de contrôle sont générés à la première phase tandis que seuls les secteurs de calcul sont raffinés et augmentés de la première à la quatrième phase. En conséquence, avec PRO2 il est possible que des trajectoires complexes (les lignes pointillées dans la partie inférieure de la figure) ne soient pas correctement modélisées dans les premières phases optimisation (la trajectoire solide reliant différents PC) alors que ce n'est pas le cas avec PRO3 conduisant à un processus de convergence plus rapide.

Après optimisation, le calcul de dose est réalisé dans Eclipse en utilisant l'algorithme analytique anisotrope (Analytic Anisotropic Algorithm, AAA) et une grille de calcul de 2 mm. Il s'agit d'un algorithme de convolution/superposition de faisceau étroit en 3D qui fait appel à une modélisation distincte dérivée de Monte Carlo pour les photons principaux, les photons extra-focaux diffusés et électrons diffusés [27, 28].

Le modèle inclus dans l'algorithme consiste à modéliser le faisceau primaire provenant de l'accélérateur suivant une modélisation multi-source [29, 30] :

- 1) la source primaire est une source ponctuelle située sur le plan de la cible. Elle modélise les photons de freinage qui n'interagissent pas avec la tête de l'accélérateur. Le spectre de photons de cette source primaire a été constitué à l'aide d'une simulation Monte Carlo du logiciel BEAMnrc intégrant l'ensemble des matériaux de la cible [31]. Le durcissement du faisceau par le cône égalisateur est modélisé en atténuant graduellement le spectre initial.
- 2) La source extra focale est représentée par une fluence gaussienne située en dessous du cône égalisateur. Cette source prend en compte les photons qui ont interagit avec le cône égalisateur, le collimateur primaire et les mâchoires principales.
- 3) La contamination par les électrons issus de la tête de l'accélérateur. Cette source virtuelle est aussi utilisée pour prendre en compte les photons créés par les interactions des électrons. Cette source est modélisée par une courbe de rendement en profondeur indépendante.

#### - **Modélisation de la source primaire**

Le faisceau est modélisé en utilisant des paramètres physiques afin de favoriser des calculs dans des conditions différentes de celles des mesures de base. Le logiciel détermine les kernels à l'aide d'un spectre en énergie, déterminé par simulation Monte Carlo [31]. Le choix du spectre d'énergies, disponible dans la base de données du constructeur est prépondérant. Ce spectre en énergie est pondéré de façon radiale pour rendre compte du durcissement de la fluence d'énergie par le cône égalisateur. La modification radiale est effectuée sur l'énergie moyenne du spectre. L'énergie étant gérée sur la section du faisceau, la prise en compte de l'influence du cône égalisateur sur la fluence en énergie est obtenue avec un profil d'intensité. La contamination électronique est modélisée par une courbe qui décrit la dose relative due à la

contamination électronique en fonction de la profondeur. Cette courbe est obtenue à l'aide d'un kernel paramétré par une somme de deux Gaussiennes, dont l'une à un sigma effectif très petit permettant de bien modéliser les électrons créés dans l'air. La prise en compte de la contamination électronique est importante dans la zone de mise en équilibre électronique.

#### - Modélisation du rayonnement diffusé dans le milieu irradié

La totalité du faisceau qui entre dans le volume du patient est divisé en mini-faisceaux (beamlet) de taille uniforme. Chaque mini-faisceau est modélisé en utilisant plusieurs kernels mono-énergétiques. Ces kernels décrivent la manière avec laquelle la dose est déposée dans le patient, et ce pour différentes quantités de faisceaux. Durant la phase de calcul 3D, ces kernels sont pondérés en fonction des densités réelles des tissus déterminées par les images CT.

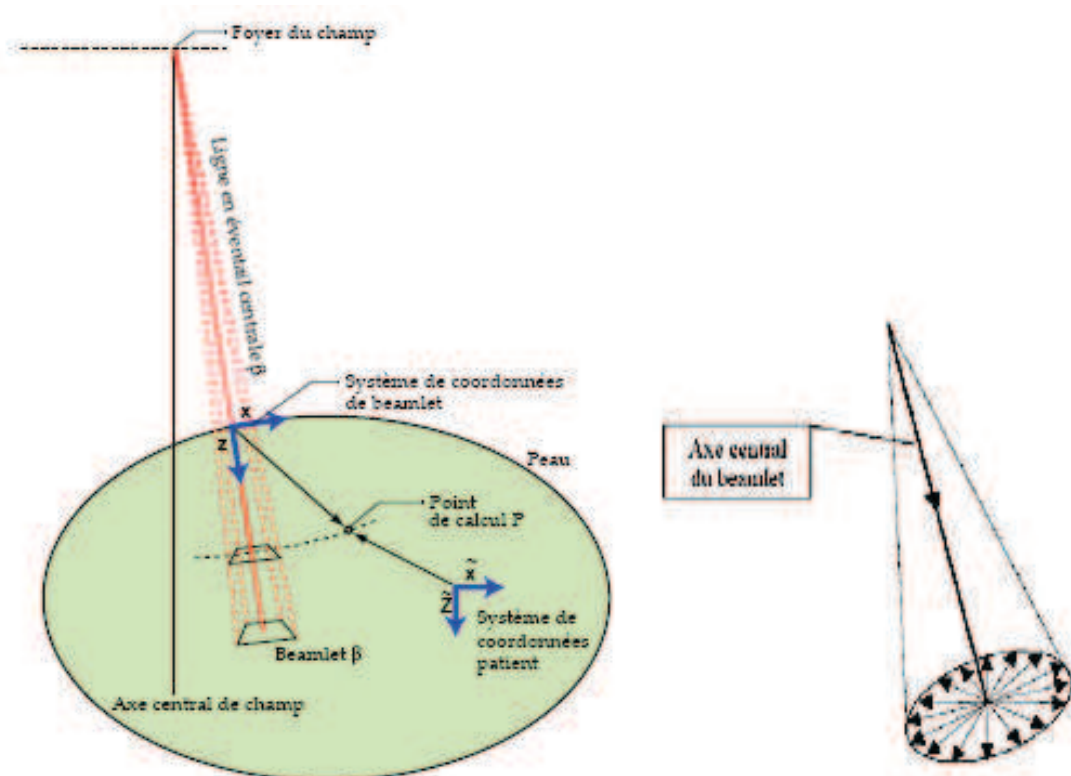


Figure 6 : a) Schéma de calcul en un point relatif à un mini-faisceau b) schéma de la prise en compte du diffusé dans la direction de la profondeur et perpendiculairement à la direction du mini-faisceau.



La section des mini-faisceaux correspond à la résolution de la grille de calcul. Le calcul de la dose est basé sur la convolution des sections de mini-faisceaux en séparant les photons primaires, les photons inclus dans la source secondaire et les électrons de contamination. La dose est convoluée en utilisant les paramètres définis pour chaque mini-faisceau. Toutes les fonctions dépendantes de la profondeur utilisée dans les convolutions des mini-faisceaux sont calculées le long de l'axe central du mini-faisceau. La dispersion latérale de dose due aux photons et électrons est définie sur la perpendiculaire sphérique sur l'axe central du mini-faisceau.

Le modèle AAA part du principe que la dose résultant de la diffusion des photons et des électrons peut être calculée séparément sur deux directions latérales et en profondeur. Le calcul du rayonnement diffusé dans un voxel ainsi est réalisé par une superposition des contributions du diffusé dans la direction de la profondeur et des contributions du diffusé provenant des voxels environnants situés dans le plan perpendiculaire à la direction du mini-faisceau.

Pour effectuer les calculs dans les 3 dimensions, le volume du patient est divisé suivant une matrice de voxels de la dimension transverse de la grille de calcul. La géométrie du voxel est divergente afin d'aligner les coordonnées sur les axes des mini-faisceaux. Chaque voxel est associé à sa densité électronique calculée sur les images scanographiques du patient lié à la relation densité électronique – unités Hounsfield.

La distribution tridimensionnelle de la dose est calculée à partir de convolutions séparées de la source primaire, de la source secondaire et de la contamination électronique. La convolution est réalisée pour tous les mini-faisceaux inclus dans le faisceau qui traverse le volume du patient. La distribution de dose finale est obtenue par simple superposition de la contribution de chaque mini-faisceau [32-35].

#### - Calcul de la dose dans les faisceaux de photons

La distribution d'énergie  $E_{ph,\beta}$ , due aux photons et résultant d'un mini-faisceau  $\beta$  dans un milieu homogène suffisamment grand est calculée comme suit :

$$E_{ph,\beta}(x,y,z) = I_{\beta}(z, \rho) \iint_{(u,v) \in \beta} \phi_{\beta}(u, v) K_{\beta}(x-u, y-v) dudv \quad (4)$$

Dans cette convolution, la fluence  $\phi_{\beta}$  est supposée uniforme sur la surface d'intersection définie par le mini faisceau  $\beta$ . La fonction,  $I_{\beta}(z, \rho)$  déterminant l'intégrale de surface de l'énergie déposée à une profondeur  $z$ , est une fonction poly-énergétique construite par superposition de fonctions de densité de dépôts d'énergie mono-énergétiques pré-

calculées, avec  $K$  le kernel et  $\rho$  la densité électronique. Elle tient compte des hétérogénéités des tissus en utilisant le concept de la profondeur radiologique  $z'$  :

$$I_{\beta}(z, \rho) = I_{\beta}(z, \rho') \rho_{x,y,z} / \rho_{\text{eau}} \quad (5)$$

Où  $\rho$  est la densité électronique en un point  $x,y,z$ .

Le « photon scatter kernel »  $K_{\beta}(x,y,z)$  est composé d'une somme pondérée de six fonctions exponentielles.

$$K_{\beta}(x,y,z) = \sum_{k=0}^5 c_k(z') \frac{1}{r} e^{-\mu_k(z')r} \text{ ou } r = \sqrt{x^2 + y^2} \quad (6)$$

Une valeur  $z'$  est utilisée au lieu de  $z$  afin de prendre en compte des hétérogénéités entre le point de calcul et le point d'entrée du faisceau. Les paramètres  $c_k(z')$  et  $\mu_k(z')$  du kernel polyénergétique  $K_{\beta}(x,y,z)$  sont déterminés en effectuant un ajustement de la fonction  $1/r (e^{-\mu(z')r})$  par les moindres carrés sur les kernels déterminés par Monte Carlo, où  $c$  est le coefficient des moindres carrés,  $r$  la distance par rapport à l'origine et  $\mu$  le coefficient d'atténuation dans le milieu. Pour tenir compte des hétérogénéités latérales pour chaque mini faisceau, l'énergie est pondérée par la densité moyenne entre le point de calcul et l'origine du kernel. En pratique, cela est réalisé en divisant le kernel en un nombre fini de rayons émergents de l'origine. Dans la formulation, la distance radiologique du kernel est prise en compte. C'est pourquoi l'algorithme est appelé anisotropique.

#### - Calcul de la contribution des électrons de contamination

La contamination électronique vient de la tête de l'accélérateur et dépend fortement de la qualité du faisceau de photons et de la dimension du champ. La distribution d'énergie, résultant d'un mini-faisceau arbitraire, dû aux électrons de contamination, est calculée par convolution similaire au mode photon, et les mêmes approximations sont faites.

#### - Calcul de la distribution de dose totale

L'énergie totale absorbée  $E$  en un point arbitraire du patient, est obtenue par superposition des différentes contributions énergétiques provenant des photons primaires, des photons extra focaux et des électrons de contamination pour tous les mini-faisceaux individuels.

L'étape finale consiste à convertir l'Energie absorbée en Dose. Avec l'approximation que la densité peut être converties en épaisseur équivalent eau, la Dose est exprimée en fonction du rapport des densités électroniques ( $\rho$ ).



$$D_{(x,y,z)} = E_{(x,y,z)} \rho_{\text{eau}} / \rho_{(x,y,z)} \quad (7)$$

Un nouvel algorithme a été développé pour Eclipse, Acuros XB Advanced Dose Calculation (Acuros XB). Ce nouvel algorithme permet de résoudre des équations de Boltzmann, permettant comme la méthode de Monte Carlo une modélisation plus précise des dépôts de dose en milieu hétérogène [36].

En fonction de l'association entre optimiseur et des possibilités de l'accélérateur, il existe plusieurs types de délivrance : avec ou sans variation du débit de dose et avec et sans variation de la vitesse de rotation du bras.

Dans le cadre d'une arthrothérapie volumétrique modulée utilisant toutes les possibilités de modulation et afin de pouvoir réaliser le plan de traitement prévu par la station de dosimétrie, l'accélérateur doit pouvoir faire varier simultanément plusieurs paramètres lors de l'irradiation. La vitesse de rotation du bras doit être variable, permettant de réaliser une rotation complète de 360° en soit une vitesse maximale de déplacement de 5,54°/sec à 6°/sec. Les lames du collimateur ont une vitesse de déplacement de 2,76 cm/sec amenant à un déplacement maximal de 4,6 mm/° lorsque le bras tourne au plus vite. Le débit est lui aussi variable jusqu'au débit maximal autorisé. Il se règle en continu pouvant aller de 0 à 1400 unités moniteurs par minute. Le débit le plus souvent utilisé varie de 0 à 600 unités moniteurs par minute. Le True Beam (sans cône égalisateur) de chez Varian Medical System permet un débit maximal de 2400 unités moniteurs par minute.

Enfin, les arcs peuvent être complets ou partiels, tournant dans le sens horaire et antihoraire grâce à la géométrie en « C » des accélérateurs, de 1 à 3 arcs permettant la réalisation de champs non coplanaires. Les nombres d'arcs augmentent le temps d'irradiation mais améliorent pour des cas complexes, la distribution de la dose.

#### **2.2.4.7. Imagerie embarquée**

La précision imposée par ces techniques d'irradiations oblige à définir le plus précisément possible les contours des volumes d'intérêt, à contrôler en permanence durant le traitement le devenir de ces contours et à les comparer à l'imagerie initiale. De même, la position du volume cible par rapport à l'isocentre est primordiale. Cette position doit être contrôlée en permanence et peut impliquer le repositionnement du

patient pendant le traitement. Les systèmes d'imagerie embarqués ou non permettent la réalisation de ces contrôles. Il s'agit d'images radiologiques de basse énergie (kV) embarquée sur l'accélérateur. Il consiste à placer un tube radiogène et un capteur plan perpendiculaire à l'axe du faisceau d'irradiation sur 2 bras simultanément escamotables.

Cet outil permet :

- d'une part de réaliser simultanément 2 clichés perpendiculaires (un cliché réalisé avec l'imagerie embarquée, l'autre avec le portal imaging) et de quantifier l'écart entre la position attendue (Digital Reconstructed Radiography, DRR, issue du scanner de simulation) et la position réelle juste avant la séance (imagerie kV-kV 2D)
- d'autre part de faire l'acquisition et la reconstruction volumétrique de données d'environ 20 cm de long en une rotation du support mobile (cone beam). Une série de coupes scanners d'épaisseur configurable de 1 à 10 mm est alors obtenue avec une taille de matrice de reconstruction des images de 512 x 512 et de résolution (voxel) de 0,5 x 0,5 x 0,5 mm<sup>3</sup>. Les images ainsi obtenues, sont comparées aux images de références obtenues à partir du scanner de simulation et permettent ainsi de quantifier les écarts dans les 3 dimensions de l'espace. En fonction des écarts, le patient sera repositionné par déplacement de la table.

#### ***2.2.4.8. Assurance qualité***

Le système d'assurance qualité doit prendre en considérations :

- Positionnement des lasers
- Le bras de l'accélérateurs : vitesse et positions
- Le déplacement des lames avec leurs vitesses et positions
- Le débit de dose et sa variation
- La corrélation de paramètres pré cités
- L'imageur

Deux contrôles sont faits avant traitement :

- le contrôle EPID (Electronic Portal Imaging Device), qui permet de faire une comparaison géométrique avec le patient entre l'image théorique et l'image intégrée du champ acquise avec l'imageur.
- le contrôle DELTA 4, technique la plus fréquemment utilisée, qui consiste à comparer la dose calculée dans le fantôme avec la dose mesurée par deux matrices de diodes orthogonales (vérification dosimétrique).

## 2.3.La Tomothérapie hélicoïdale : TomoTherapy HiArt, Accuray

### 2.3.1. Description de la technique

La Tomothérapie hélicoïdale conçue et développée par un groupe de recherche mené par R. Mackie (Université du Wisconsin, USA), commercialisée par la société Tomotherapy Inc Madison USA puis par Accuray, utilise un accélérateur linéaire compact délivrant des photons d'une énergie maximale de 6 MeV, monté sur un bras circulaire de 85 cm de rayon interne, avec en opposition une série de détecteurs au xénon utilisés pour la scanographie en MVCT (MegaVolt Computed Tomotherapy) [37-39]. Les premiers traitements ont été réalisés fin 2003 aux Etats Unis, et en 2005 en Europe [38]. A la manière d'un CT, l'irradiation du patient se fait en continue grâce à la translation à vitesse constante de la table de traitement, alors que l'accélérateur est en rotation autour du patient. Le spectre énergétique du faisceau produit est très semblable à celui des accélérateurs linéaires de même énergie. Selon le mode de fonctionnement, l'énergie nominale maximale du faisceau est de 6 MeV en mode traitement et de 3,5 MeV en mode d'imagerie scanographique (figure n°7). A la sortie de l'accélérateur, le débit de dose est constant. Il n'y a pas de cône égalisateur. Le débit est de 8,7 Gy/min à l'isocentre. La structure en anneau permet de conserver une stabilité de l'isocentre à quelques dizaines de microns alors qu'elle est de 1 mm pour les Linacs conventionnels. La distance source axe (DSA) est de 85 cm, avec 1 à 6 rotations par minute.

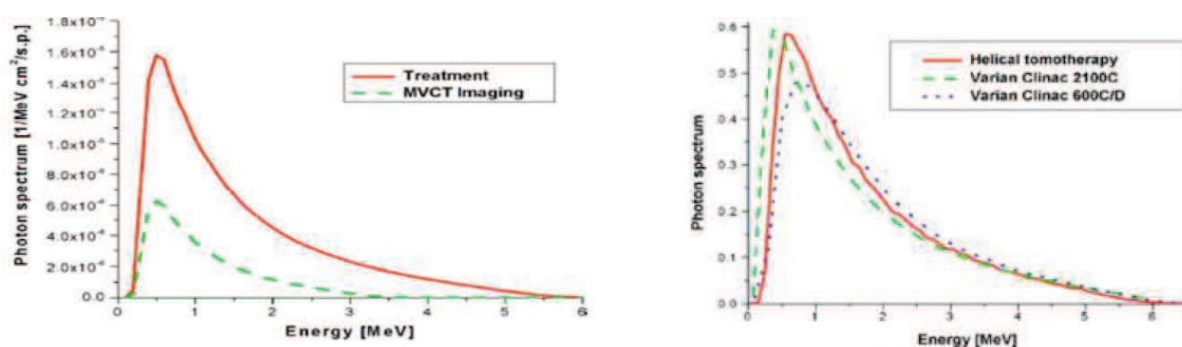


Figure 7 : Spectre du rayonnement issue d'une tomothérapie et des accélérateurs linéaires

### 2.3.2. Mâchoires et collimateur multilames (CML)

Les mâchoires indépendantes, intégrées dans le collimateur primaire, forment un faisceau étroit et sont composées de 95 % de tungstène. La collimation primaire et secondaire a été conçue pour éviter toute fuite dans la tête de traitement. Le champ mesure 40 cm de longueur et entre 1, 2,5 et 5 cm de largeur. Un CML binaire est incorporé dans la tête de traitement. Ce type de mouvement requiert des temps de transition très courts réalisés grâce à un système de pistons à air comprimé permettant l'ouverture ou la fermeture de chaque lame, en 20 msec. Il est composé de 64 lames interdigitées, faites d'un alliage de tungstène, chacune d'elle ayant une épaisseur nominale de 6,25 mm à l'isocentre, générant ainsi un faisceau étroit et long. Chaque lame a une forme de « tenon mortaise » et a une hauteur de 10 cm. Cinquante et une projections couvrent une rotation, soit chaque projection couvre un arc de  $7,06^\circ$ , soit 51 projections théoriques. Chaque projection a sa propre séquence ouverture-fermeture des lames (sinogramme). Entre chaque projection, toutes les lames sont fermées (« mode step and shoot »).

### 2.3.3. Table de traitement

La table est similaire à celle des scanographes spiralés, avec une forme supérieure plate. Son mouvement est automatique dans les directions verticale et longitudinale, ce dernier mouvement permettant le déplacement du patient à travers l'anneau en même temps que le bras tourne autour du patient (mouvement de translation à vitesse constante de 0,5mm/sec). Le déplacement longitudinal maximum de la table est de 160 cm. Compte tenu des nombreux angles d'incidences du faisceau (et donc traversant la table), il est important de noter que l'atténuation de la table de l'appareil est prise en compte dans le calcul de dose du système de planification de traitement.

### 2.3.4. Logiciel de planification de traitement (TomoTherapy TPS)

Lors d'une rotation de  $360^\circ$ , les différentes positions du faisceau d'irradiation sont situés tous les  $7^\circ$ , réalisant ainsi 51 angles d'irradiation. Dans chaque angle, toutes les combinaisons de positions entre les 64 lames sont possibles. Ainsi, 10 000 à 100 000 faisceaux fins (ou élémentaires) d'irradiation peuvent être générés pour un plan de

traitement. Pour calculer ces faisceaux élémentaires (ou *beamlet calculation*), plusieurs paramètres doivent être pris en compte :

### **Le (s) volume (s) cible (s)**

La taille et la géométrie tridimensionnelle des volumes cibles ainsi que la présence à proximité de tissus sains à éviter (organes à risque) vont influencer les possibilités de segmentation des faisceaux. Les volumes d'intérêt sont à prioriser, et seront gérés en mode overlap s'ils se superposent.

### **Le déplacement de la table**

La combinaison d'un mouvement de translation de la table et de rotation du bras engendre le concept classique de *pitch*, paramètre pouvant être ajusté lors de la phase d'optimisation du plan de traitement. Il correspond au rapport de la distance parcourue par la table sur la largeur du faisceau choisi. Il va également influencer la segmentation des faisceaux. Un *pitch* de « 1 » signifie que si à un angle  $\alpha$  on repère la limite inférieure du champ il sera jointif avec la limite supérieure du champ à la rotation complète suivante  $\alpha + 360^\circ$ . Le *pitch* est habituellement de 0,33, ce qui correspond pour une largeur de champ à 1 cm, 3 rotations de bras pour balayer la totalité de cette largeur de champ. Une valeur plus élevée correspond à un déplacement de la table plus rapide et sera éventuellement utilisé pour des irradiations de grands volumes. Une valeur plus faible permettra par exemple d'augmenter la dose par fraction.

### **La taille du champ (épaisseur)**

Elle est de 2,5 cm habituellement mais peut être de 1 cm pour la stéréotaxie et de 5 cm pour les grands volumes. Le choix de ce paramètre affecte le temps de traitement final mais va également déterminer la pénombre dans la direction cranio-caudale. En raison de la nature hélicoïdale du traitement, la pénombre du faisceau dans cette direction sera du même ordre que la taille du champ. Deux virgules cinq centimètres sont un bon compromis entre la pénombre et le temps de traitement.

### **La matrice de calcul de la dose**

Elle correspond à la résolution de la matrice de l'image dans le plan transverse (dans le plan cranio-caudal, cette résolution reste celle de l'épaisseur de coupe) pendant les calculs d'optimisation. « *Fine* », « *normal* » et « *coarse* » impliquent respectivement des voxels de dose de 1-2 mm (pour une résolution de 256 x 256 du scanner), 2-4 mm (la moitié de cette résolution) et 4-8 mm (un quart de la résolution initiale).

### **Le facteur de modulation**

Il s'agit d'une valeur empirique, représentant la modulation de l'intensité et la complexité du plan de traitement que l'on veut délivrer (ratio de l'intensité maximale d'un faisceau élémentaire sur l'intensité moyenne d'un faisceau élémentaire). Il est habituellement de 2. Une valeur plus grande entraîne une plus grande conformation mais aussi un temps de traitement plus long.

#### **2.3.5. L'algorithme de calcul**

Le système fourni par « Tomotherapy Incorporated » est basé sur un calcul de convolution/superposition (C/S) développé par l'Université de Madison, WI, USA qui met en œuvre un algorithme CCK (Cumulative Cumulative Kernels) prenant en compte la correction des effets dus à la taille des voxels [40-42].

Les méthodes de convolution, proposée au début des années 1980, séparent les processus de transport et de dépôt de l'énergie en deux phases : le transport et l'énergie par les photons primaires, et son dépôt par les particules secondaires (électrons et photons) [43-46]. Le lien entre ces deux phases est effectué au moyen d'une convolution.

### **Le point kernel**

La méthode du point kernel consiste en phases successives :

- 1- le calcul du terma : la première étape est le calcul, en tout point, du nombre d'interactions de photons primaires issus de l'appareil. Plus précisément, c'est l'énergie libérée par les photons primaires qui est calculée en chaque point. Cette énergie est appelée terma (Total Energie Released per unit Mass). Le terma à la

position  $p$  est proportionnel à la fluence primaire du faisceau à cette position.

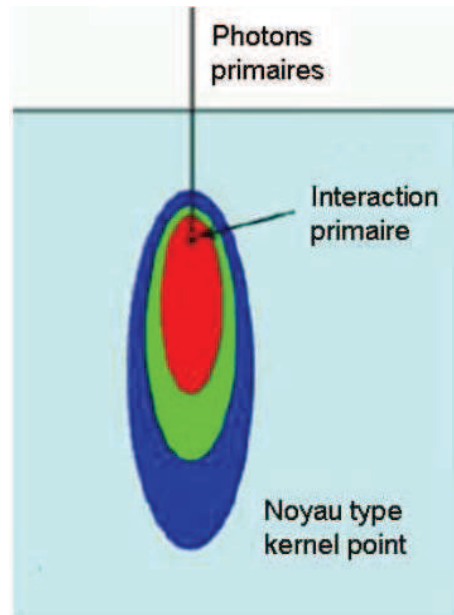


Figure 8 : Noyaux de convolution : noyau représentant la répartition de l'énergie libérée par des interactions de photons primaires ayant lieux en un point unique

- 2- La convolution : une fois l'énergie libérée par les photons primaires connue en un point  $p$ , on applique un modèle de dépôt de cette énergie autour de  $p$  par les électrons et photons secondaires. Ce modèle est appelé noyau de convolution (kernel). Les noyaux de convolution sont la plupart du temps obtenus par simulation Monte Carlo.

On peut résumer le procédé de la façon suivante : le terme donne en un point donné, l'énergie cédée par les photons primaires. Celle-ci est alors étalée autour du point via un noyau. La dose à la position  $q$  est donc donnée par :

$$D(q) = \sum_p T(p)K(p - q) \quad (8)$$

où  $T(p)$  est le terme à la position  $p$ , et où  $K(p - q)$  est un facteur égal à la part de l'énergie  $T(p)$  déposée au point  $q$ .



### \*Gestion du durcissement

Le durcissement du faisceau, qui consiste en une variation du spectre d'énergie du faisceau avec la profondeur, a pour conséquence une variabilité du noyau avec la profondeur [47]. Toutefois, la méthode qui consiste à faire varier le noyau avec la profondeur en le calculant comme une somme pondérée de noyaux mono-énergétiques, a l'inconvénient de complexifier les modèles et ainsi d'accroître les temps de calculs. Des approches plus pratiques sont possibles, par exemple celle qui utilise un noyau unique, et qui fait jouer le durcissement sur le terma en calculant le coefficient d'atténuation moyen à chaque profondeur [48, 49].

### \* Cas des milieux hétérogènes

Quand le milieu est hétérogène, c'est à dire quand sa composition varie, les 2 phases de calcul doivent être adaptées :

- 1- le terma étant proportionnel à la fluence primaire, celui-ci doit être calculé en prenant en compte les coefficients d'atténuation des matériaux traversés.
- 2- La longueur des trajectoires des électrons variant avec la densité du matériau, le noyau doit être adapté : il est dilaté quand la densité électronique est faible, et compressé quand elle est élevée. Ces compressions et dilations sont communément dénommées scaling [50].

C'est sur cette deuxième phase, celle du scaling, qu'est faite la plus grande approximation. Le scaling correspond en effet à des dilations en ligne droite à partir du centre du noyau, alors que les trajectoires des électrons mis en mouvement à partir de ce centre sont en réalité bien plus irrégulières.

### **Collapsed cone convolution**

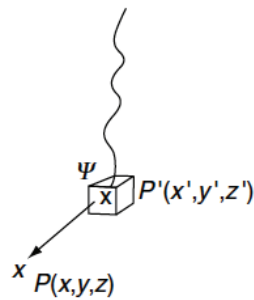
Cette méthode utilise des noyaux exprimés en coordonnées sphériques, ce qui permet de voir une direction de transport d'énergie comme un cône partant du point central (c'est à dire du point où le terma a été préalablement calculé)[44]. Disposer de tels noyaux permet d'utiliser les deux approximations suivantes pour accélérer le calcul :

- approximation 1 : toute l'énergie qui est propagée dans un cône du noyau est transportée, atténuée et déposée sur l'axe du cône.

- Approximation 2 : les noyaux de dépôts sont donnés, pour chacun des cônes par une fonction exponentielle décroissante, dont le paramètre dépend de la direction du cône [46].

Le terma en un point est déposée petit à petit, en partant du centre du noyau, sur chacune des directions. Mais en avançant dans une direction donnée, c'est à dire en parcourant les voxels situés dans cette direction, on va, sur chacun des voxels :

- déposer de l'énergie (à la façon du point kernel)
- prendre au passage l'énergie du terma déposée dans ce voxel, pour l'emmener et la déposer dans la même direction. On additionne ainsi des énergies provenant de différents voxels. Ceci est rendu possible par la modélisation des noyaux de dépôt d'énergie par des fonctions exponentielles.



**Figure 9 : Principe du point de kernel convolution**

De façon schématique (figure 8), TH utilise une convolution et une superposition, où la dose en un point P de coordonnées x,y et z, est égale à [51]

$$D(x,y,z) = \iiint \frac{\mu}{\rho} \Psi(x',y',z') K(x-x', y-y', z-z') dV' \quad (9)$$

Où  $dV' = dx'dy'dz'$ , est un volume élémentaire (de l'ordre du voxel), K est l'énergie déposée au point kernel et  $\Psi$  la fluence énergétique au point P' ( $J.m^{-2}$ ).

Le terma est calculé en premier suivi par une convolution avec les points multiénergétiques kernels et les hétérogénéités sont prise en compte par le scaling.

Le mode GPU (Graphic Processing Unit) a permis d'accélérer les calculs en routine clinique.

### 2.3.6. Imagerie embarquée

L'acquisition d'une imagerie scanographique volumétrique du patient précédant le traitement est réalisée grâce à la rangée de détecteurs au Xénon montés sur le bras. Ils ont 738 canaux, chacun avec 2 cavités d'ionisation remplies de Xénon et séparées par des septa de 0,32 mm de tungstène. La distance entre la source et les détecteurs est de 145 cm. La majorité du faisceau de photon interagit avec les septa, ce qui améliore l'efficacité de détection. La FOV (field of view) est de 40 cm, la résolution est de 512 x 512. Trois épaisseurs de coupes sont possibles : coarse (8 mm), normal (6 mm), et fine (4 mm).

Ce système permet une vérification/adaptation de la position du patient avant le faisceau d'irradiation et permet également d'évaluer la distribution de dose, permettant d'envisager le concept de radiothérapie adaptative [52].

### 2.3.7. Assurance qualité

Le système d'assurance qualité doit prendre en considérations :

- Positionnement des lasers
- Vérification de la position des lames, de leur déplacement grâce aux sinogrammes,
- Vérification de la précision de repositionnement (1,2 mm en tête-pied, 0,6 mm en antéro-postérieur et latéral).
- Vérification de la dose, du débit de dose en mode statique et dynamique.

### 2.3.8. Résumé des principales caractéristiques des systèmes étudiés

Trois constructeurs fournissent des accélérateurs permettant de délivrer une RCMI sur un mode IMAT. Nous n'étudions ici, que deux constructeurs, Varian Medical System - Clinac équipé de la technique RA et Accuray - Tomotherapy Hi-Art, étant donné l'absence de patients inclus dans les centres équipés d'accélérateurs Elekta.

**Tomotherapy Hi-Art,  
Accuray**



**Clinac en technique  
Rapid'Arc, Varian**



Mode d'irradiation	Hélicoïdal	Volumique (arc)
Table	Mobile de 0,5mm/sec	Fixe
Débit de dose	Fixe	Variable
Rotation du bras	-	Variable
MLC	64 lames, Binaire : ouvert, fermée, Vitesse : 20msec	120 lames Vitesse : 2,5 et 3 cm/sec
TPS	Convolution/superposition	AAA

Notre première étape sera de montrer si ces 2 appareils, de conception différente, l'un sur un mode hélicoïdal et l'autre sur un mode accélérateur classique sont capables de générer des plans de traitements identiques ou semblables d'un point de vue dosimétrique.

## 2.4. De la définition des volumes cibles et des organes à risques à la validation du plan de traitement

Compte tenu du gradient de dose élevée des techniques d'arcthérapie, une définition précise des volumes cibles et des organes à risque est important. L'apport de l'imagerie anatomique et métabolique aide le radiothérapeute dans cette étape dite de délinéation.

### 2.4.1. Les volumes cibles

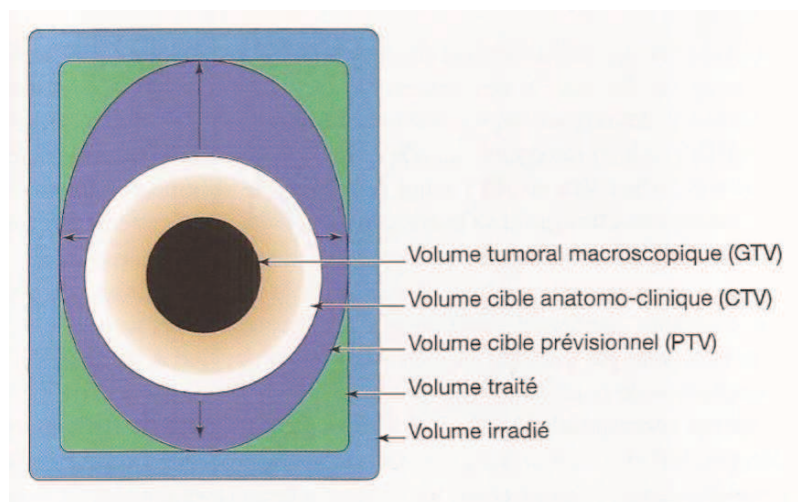
La nomenclature des volumes d'intérêt a été définie par l'ICRU 50 puis par l'ICRU 62 en fonction de critères cliniques, para-cliniques et physiques [18, 53].

On distingue :

- Le volume tumoral macroscopique (« Gross Tumor Volume » ou GTV), comprenant les zones tumorales palpables ou visibles en imagerie. Il comprend l'ensemble des lésions tumorales, mesurables, palpables ou visibles. L'imagerie anatomique (scanner avec injection de produit de contraste, IRM avec gadolinium) et métabolique ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET,  $^{18}\text{F}$ -MISO PET...) permettent une délinéation plus précise, permettant ainsi de différencier l'inflammation de la tumeur par exemple.
- Le volume cible anatomo-clinique (« Clinical Target Volume » ou CTV), incluant le volume cible macroscopique augmenté des zones susceptibles d'être envahies (maladie infraclinique). Il comprend l'ensemble du volume anatomique dans lequel on veut éradiquer la maladie cancéreuse macroscopique et microscopique. La définition du CTV dépend du type histologique de la tumeur et de son histoire naturelle. Il intéresse la tumeur elle-même (ou son lit d'exérèse) et ses voies d'extension possibles.
- Le volume cible prévisionnel (« Planning Target Volume » ou PTV), qui ajoute au volume cible anatomo-clinique les incertitudes liées aux mouvements des organes et du patient. Dans le rapport ICRU 62, le volume cible prévisionnel a été scindé en deux selon les causes d'incertitudes [53]. Les mouvements internes des organes permettent de définir un volume cible interne (« Internal Target

Volume » ou ITV) autour du volume cible anatomo-clinique par addition d'une marge interne (Internal Margin). Le passage du volume cible interne au volume cible prévisionnel s'effectue par l'addition d'une marge de mise en place (Set-up Margin) autour du volume cible interne. Compte tenu de l'utilisation d'un système de contention lors de l'irradiation des pathologies des VADS, le PTV est une marge additionnelle dans les 3 directions de l'espace habituellement de l'ordre de 5 mm à partir du CTV.

- Le volume traité (Treated Volume) est le volume entouré par une surface isodose choisie et spécifiée par le radiothérapeute comme étant appropriée pour atteindre l'objectif du traitement (par exemple 95 % de la dose prescrite au point ICRU).



**Figure 10 : Illustration schématique du principe des volumes définis par l'ICRU.**

Le volume traité apparaît comme le volume total des tissus recevant au moins la dose minimale délivrée au volume cible prévisionnel, dose nécessaire pour obtenir le résultat attendu du traitement. Plus le traitement est conformationnel, plus ce volume est proche de celui du PTV. Le volume irradié est le volume qui reçoit une dose considérée comme importante pour la tolérance des tissus sains (hors organes à risque).

#### **2.4.2. Les organes à risques (OAR)**

Les OAR sont divisés en 2 groupes :

- OAR dits en « série » : la fonction de l'organe considéré dépend de toutes ses unités fonctionnelles. La perte d'un maillon entraîne la perte de la fonction de

l'organe. La toxicité tardive de ces OAR est dépendante de la  $D_{2\%}$  ( $D_{max}$ ). C'est par exemple le cas de la moelle épinière, de l'œsophage, des artères coronaires...

- OAR dits « en parallèle » : l'organe est fait de plusieurs sous-unités plus ou moins indépendantes et lors du dommage de l'une d'elle, l'autre sous-unité peut la remplacer. Le volume irradié est alors plus important que la  $D_{2\%}$  ( $D_{max}$ ) dans le risque de dommage radio-induit. Les contraintes s'expriment de la façon suivante :  $V_{xGy} < Y\%$ , ce qui signifie que  $Y\%$  du volume de l'OAR considéré doit recevoir une dose  $< X$  Gy.

C'est le cas du poumon, des parotides, du cœur...

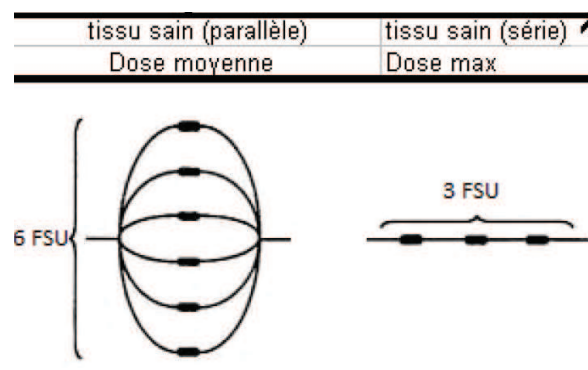


Figure 11 : Illustration de l'organisation des unités fonctionnelles (FSU) au sein d'un OAR dit « en parallèle » et en « série ».

Par analogie avec les tissus tumoraux, sont définis pour les organes sains à risque de complication :

- Un volume prévisionnel des organes à risque (Planning organ at Risk Volume ou PRV) prenant en compte les mouvements internes des organes à risque et les incertitudes de mise en place.
- Un volume irradié (Irradiated Volume) correspondant au volume de tissus sains recevant une dose considérée comme significative en terme de tolérance.

### 2.4.3. Recommandations de l'ICRU 83

L'ICRU 83, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam, fait suite à l'ICRU 62 et apporte des considérations particulières concernant la dose absorbée, la prescription de

dose volumique et l'établissement du compte rendu de fin de traitement dans le cadre de la RCM [18].

#### **2.4.3.1. Recommandations pour le PTV**

La prescription de la dose se fait à la médiane du volume (PTV) soit  $D_{50\%} = 100\%$  de la dose prescrite.

Quatre points sur le HDV sont importants :

$D_{98\%}$  qui correspond au minimum de dose absorbée

$D_{95\%}$  qui correspond à 95% du volume du PTV qui doit recevoir au moins 95% de la dose prescrite

$D_{50\%}$  est la dose reçue par 50% du volume du PTV, qui doit correspondre à la 100% de la dose prescrite

$D_{2\%}$  qui correspond au maximum de dose absorbée

Ainsi pour le PTV, il convient de rapporter 4 points :  **$D_{98\%}$ ,  $D_{95\%}$ ,  $D_{50\%}$  et la  $D_{2\%}$** . Ces points permettent également de calculer l'homogénéité d'un plan défini par l'ICRU 83 de la façon suivante :

$$HI \text{ (Homogeneity Index) }_{ICRU} = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (10)$$

#### **2.4.3.2. Recommandations pour les OAR**

Dans le cas des OAR dits en « parallèle », il convient de reporter la  $D_{moy}$  de l'OAR considéré et un point dose - volume ( $V_D$ ) du HDV.

Dans le cas des OAR dits « en série », seule la  $D_{2\%}$  doit être reportée.

### **2.4.4. Indices dosimétriques utilisés au quotidien pour la validation dosimétrique**

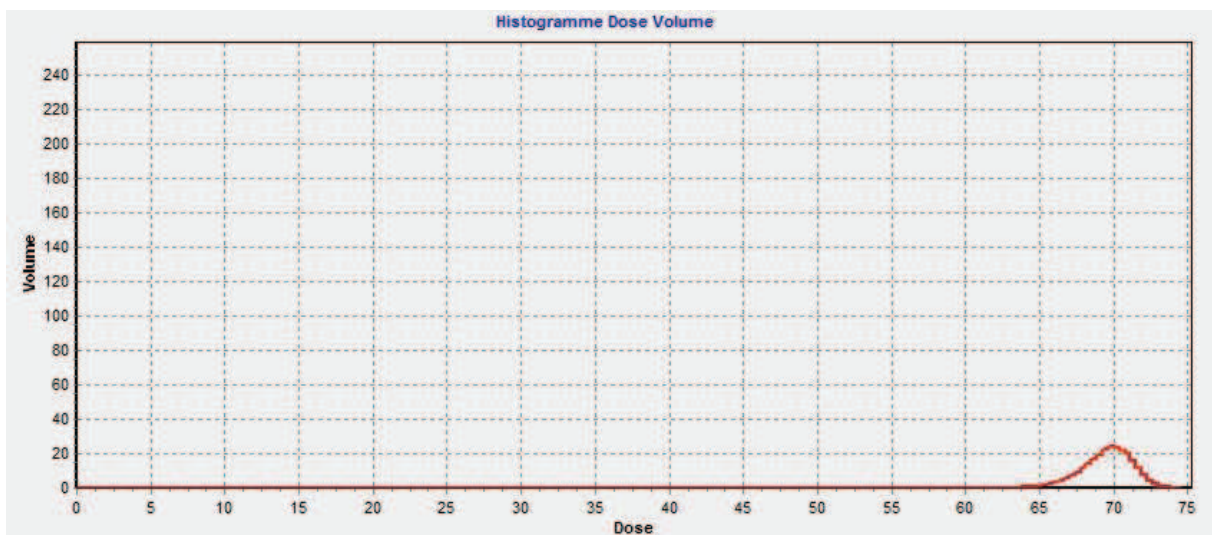
#### **2.4.4.1. Les histogrammes dose-volume**

L'HDV est un histogramme qui représente la distribution volumique de la dose dans une structure. Il existe deux types d'histogrammes dose-volume.



### - Les HDV différentiels

L'ensemble du volume considéré, qu'il soit tumoral ou à risque, est fragmenté de façon tridimensionnelle en une multitude de sous-unités de volume appelées voxels. Le volume de chaque voxel est suffisamment petit pour que l'on considère que la dose délivrée en son sein est homogène. A chaque voxel correspond un niveau de dose délivrée. L'HDV différentiel est la représentation graphique du nombre de voxels correspondant à chaque niveau de dose quelle que soit sa représentation géographique dans le volume.



**Figure 12 : Exemple d'HDV différentiel d'un PTV recevant une dose totale de 70 Gy.**

Dans ce cas, la dose minimale est de 65 Gy et la dose maximale est de 73,75 Gy.

### - Les HDV cumulatifs

L'HDV cumulatif représente le volume de l'organe qui reçoit une dose égale ou plus grande que la dose donnée. On repère sur l'axe des y le pourcentage de volume considéré recevant une dose égale ou supérieure à la dose correspondante portée sur l'axe des x. A chaque pas de dose correspond l'ensemble des voxels recevant au moins cette dose, exprimé en pourcentage de l'ensemble du volume. Au premier pas de dose correspond 100% du volume, le dernier pas correspond au volume recevant la dose maximale.

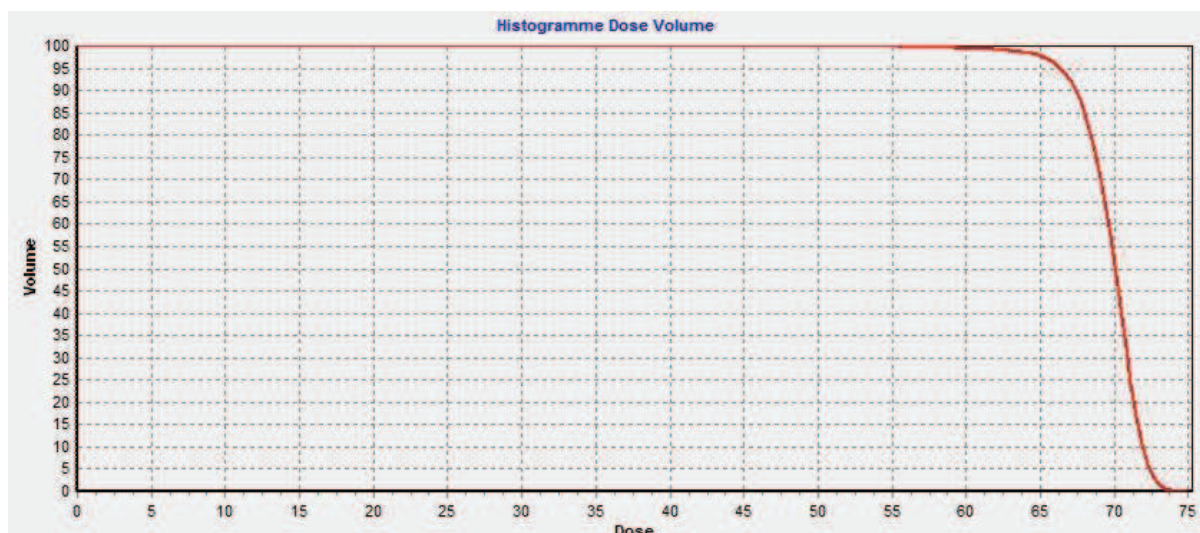


Figure 13 : Exemple d'un HDV cumulatif d'un PTV recevant une dose totale de 70 Gy.

#### 2.4.4.2. Les points de dose ( $D_{x\%}$ )

Sur chaque HDV, des points de dose peuvent être définis :

- $D_{\max}$  qui correspond à la dose maximale reçue au sein du volume considéré. L'ICRU 83 propose de prendre comme  $D_{\max}$  la  $D_{2\%}$  qui est la dose reçue par 2% du volume considéré ;
- $D_{\min}$  qui correspond à la dose minimale reçue par le volume considéré. Il n'y a pas de recommandation : la dose minimale est la dose la plus petite reportée dans le volume.
- D'autres points peuvent être pertinents en fonction des volumes considérés dans le cas de certains organes à risque.

#### 2.4.4.3. Paramètres dose-volume ( $V_{yGy}$ )

A partir des HDV, le pourcentage du volume recevant une dose supérieure ou égale à la dose tolérable définie pour les organes à risque peut être exprimé. Les volumes et les doses considérés sont tirés des expériences cliniques. Le volume s'exprime en pourcentage avec en indice la dose limite tolérée (en Gy). Par exemple, un des indices actuellement utilisé dans la radiothérapie des cancers des VADS est le  $V_{26 Gy}$  de la parotide telle que  $V_{26 Gy} < 45\%$  c'est-à-dire que 45% du volume de la parotide ne doit pas recevoir plus de 26 Gy.

#### 2.4.4.4. *La dose moyenne*

La dose moyenne est la moyenne des doses reçues par chaque voxel du volume considéré. Elle peut être exprimée par l'équation :

$$D_{\text{mean}} = \frac{1}{N} \sum_N D_{i,j,k} \quad (11)$$

où N est le nombre total de voxel dans le volume considéré,

i, j et k représentent les coordonnées du voxel dans la matrice tridimensionnelle

D la dose reçue à chaque point de cette matrice considérant le volume V.

Cette équation peut être également exprimée de la façon suivante :

$$D_{\text{mean}} = \frac{\sum D_i V_i}{V_T} \quad (12)$$

où  $D_i$  est la dose pour chaque élément du volume de l'HDV

$V_i$  le volume de chaque élément de l'HDV

$V_T$  le volume total de l'organe

### 2.4.5. Indices dosimétriques utilisés en recherche pour la validation dosimétrique

#### 2.4.5.1. *Probabilités de complication d'un tissu normal (NTCP)*

Le développement des HDV a permis une nouvelle approche du risque de complications prenant en compte à la fois la dose reçue mais aussi les volumes irradiés. Différents modèles de NTCP, utilisant les données disponibles des HDV ont été développés pour tenter d'évaluer la probabilité de complication d'un tissu après traitement.

### \*Le modèle de Lyman

Ce modèle est le plus fréquemment utilisé dans la littérature [54]. La tolérance d'une irradiation partielle d'un organe à une dose uniforme est représentée selon une fonction de probabilité Gaussienne [55]:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-t^2/2} dt \quad (13)$$

$$\text{Avec } t = \frac{D - TD_{50} \left( \frac{V}{V_{ref}} \right)}{m TD_{50} \left( \frac{V}{V_{ref}} \right)}$$

$$\text{Et } TD_{50}(1) = TD_{50} \left( \frac{V}{V_{ref}} \right) \left( \frac{V}{V_{ref}} \right)^n$$

où :

- $TD_{50}(1)$  est la dose donnant une probabilité de 50% de complications si l'organe est irradié de manière uniforme dans sa totalité
- $V_{ref}$  est le volume entier de l'organe considéré
- « m » est la pente de la courbe de probabilité de complication en fonction de la dose ;
- « n » est un paramètre caractérisant l'effet volume du tissu. Sa valeur se situe entre 0 et 1. Si n est proche de 1, l'effet volume est important, si n est proche de 0 c'est l'effet dose qui prédomine. Les valeurs n, m, et  $TD_{50}(1)$  sont ajustées aux données cliniques de toxicités [56, 57].

Afin de pouvoir utiliser le modèle de Lyman pour des irradiations non-uniformes, comme en RCMI, il était nécessaire de réduire la distribution non-uniforme de doses en un HDV simple « à une marche » donnant une valeur identique de NTCP. En d'autres termes, il est nécessaire de définir quel volume effectif ( $V_{eff}$ ) irradié à une dose  $D_{ref}$  uniforme de référence donne la même probabilité de toxicité que l'irradiation non uniforme observée. La méthode de réduction la plus utilisée est la méthode de Kutcher et Burman [58] :

$$V_{eff} = \sum \left\{ v_i \cdot \left( \frac{D_i}{D_{ref}} \right)^{1/n} \right\} \quad (14)$$

avec  $v_i$  les volumes élémentaires irradiés à la dose uniforme  $D_i$ . La  $D_{ref}$  utilisée est le plus souvent la dose maximale.

Les NTCP peuvent être utilisés pour comparer des plans de traitement.

Le tableau n°1 donne un exemple des valeurs utilisées pour le calcul des NCTP pour la toxicité salivaire.

**Tableau 1 : Principales valeurs utilisées dans le calcul des NTCP.**

Complications	TD50	m	n	Auteurs
Modification du flux salivaire $\leq 25\%$ à 6 mois	<b>35 Gy</b>	<b>0,46</b>	<b>1</b>	Roesink, 2001 [59]
Modification du flux salivaire $\leq 25\%$ à 12 mois	<b>39 Gy</b>	<b>0,45</b>	<b>1</b>	Roesink, 2001 [59]
Modification du ratio de la FES $< 45\%$ à 12 mois	<b>43 Gy</b>	<b>0,53</b>	<b>1</b>	Roesink, 2004 [60]
Modification du ratio de la FES $< 45\%$ à 12 mois	<b>43,6 Gy</b>	<b>0,18</b>	<b>1</b>	Chen, 2012 [61]
Modification du ratio de la FES $< 45\%$ à 24 mois	<b>44,5 Gy</b>	<b>0,30</b>	<b>1</b>	Chen, 2012 [61]

#### **2.4.5.2. L'EUD, Equivalent Uniform Dose**

Les distributions de dose sont rarement uniformes pour les volumes cibles situés en bordure d'une zone de faible densité, plus spécialement dans le cas de la modulation d'intensité, et pour les OAR. Il est ainsi difficile d'avoir une idée précise sur le résultat biologique du traitement. Le concept de l'EUD paraît intéressant afin d'estimer le résultat biologique d'une irradiation inhomogène dans un volume d'intérêt. Sa définition est la suivante : « la dose uniforme équivalente à une distribution de dose quelconque est la dose (en Gy) qui, répartie uniformément sur le volume cible, donne la survie du même nombre de cellules clonogènes ».

Nous avons vu que les coordonnées de l'HDV permettent de connaître la quantité de dose reçue pour chaque élément de volume (voxel). Les modèles d'EUD vont intégrer les distributions de ces éléments de volumes en considérant leurs caractéristiques radiobiologiques propres.

Il existe deux modèles, l'un permettant de tenir compte des éléments de volume (EUD volumique), l'autre de la dose par fraction (EUD linéaire quadratique). En effet, dans une distribution de dose hétérogène, la dose par fraction varie d'un voxel à l'autre.

### Modèle EUD volumique (EUD<sub>vol</sub>)

La forme la plus utilisée de l'EUD est la forme volumique [62-65]:

$$EUD = \left[ \sum_{i=1}^N (v_i D_i^a) \right]^{1/a} \quad (15)$$

où  $v_i$  et  $D_i$  sont les valeurs de volume relatif ( $v_i = \frac{v_i}{V}$ ) et de dose de chaque élément de l'HDV.

« a » détermine la radiosensibilité du volume étudié. La relation entre « a » et « n » est la suivante :  $a = 1/n$ . Deux valeurs ressortent de la littérature : 1 et 1,43 dans le cadre des glandes salivaires [56].

et N est le nombre d'éléments de l'histogramme dose volume.

### Modèle EUD linéaire quadratique (EUD<sub>LQ</sub>)

L'EUD est la dose uniforme, en Gy, équivalente à une distribution de dose quelconque, qui répartie uniformément sur le volume cible donne la même survie du nombre de clonogènes. Conformément au modèle linéaire quadratique, la fraction de survie à la dose de référence de 2 Gy (SF2) peut être définie par :

$$SF2 = \exp \left( - \frac{D_{ref}}{D_0} \right) \quad (16)$$

où  $D_0$  est la dose létale moyenne et définit la radiorésistance des cellules.

La fraction de survie pour une dose D est définie par :

$$SF(D) = (SF2)^{D/D_{ref}} \quad (17)$$

Les données permettant d'étudier la dose reçue par une somme d'éléments de volume d'un organe donné ou d'une tumeur sont représentées par les coordonnées des HDV ( $V_i$ ,  $D_i$ ). Si on suppose que les cellules clonogènes sont réparties uniformément, la fraction de survie du volume est la moyenne des fractions de survie de chaque élément du volume sur l'HDV.

Nous considérons chaque élément de volume comme étant suffisamment petit pour être irradié uniformément.

Donc :

$$SF(D) = \sum_{i=1}^N v_i \cdot SF(D_i) \quad (18)$$

où N est le nombre de sous-volumes

et  $v_i$  est l'élément de volume relatif recevant la dose  $D_i$

Si l'on se réfère à l'équation 15, en prenant en compte le modèle linéaire quadratique, celle-ci équivaut à

$$SF(D) = (SF2) \left[ \frac{D \cdot \frac{\alpha}{\beta} + \frac{D^2}{N_f}}{D_{ref} \cdot \frac{\alpha}{\beta} + D_{ref}} \right] \quad (19)$$

où  $N_f$  est le nombre de fractions,

$\alpha/\beta$ , exprimé en Gy, est le rapport de  $\alpha$ , le nombre d'évènements létaux directs sur  $\beta$ , le nombre d'évènements létaux liés à l'accumulation d'évènements sublétaux.

La définition de l'EUD<sub>LQ</sub>, telle qu'elle est définie par Niemerko et prenant en compte l'effet de la dose par fraction, s'écrit [62] :

$$EUD_{LQ} = \frac{N_f}{d_{ref}} \cdot \left[ -\frac{\alpha}{\beta} + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^2 + 4 \cdot \frac{D_{ref}}{N_f} \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta} + d_{ref}\right) \cdot \frac{\ln A}{\ln(SF2)}} \right] \quad (20)$$

où  $d_{ref}$  est la dose par fraction

$D_{ref}$  est la dose totale

$N_f$  est le nombre de fractions

$$\text{avec } A = \frac{\sum_{i=1}^N v_i \cdot \rho_i \cdot (SF2) \left[ \frac{D \cdot \frac{\alpha}{\beta} + \frac{D^2}{N_f}}{D_{ref} \cdot \frac{\alpha}{\beta} + D_{ref}} \right]}{\sum_{i=1}^N v_i \cdot \rho_i}$$

### 2.4.5.3. Les indices de conformation

Au-delà de l'analyse dosimétrique coupe par coupe 3D et des HDV, de l'EUD et NTCP qui convertissent l'HDV d'un OAR en une valeur, les indices de conformation permettent une analyse géométrique de la distribution de la dose et peuvent faciliter l'analyse d'une

dosimétrie ; la difficulté réside dans la multiplicité de ces indices et dans l'interprétation de leurs valeurs [66, 67]. Seuls les indices utilisés dans cette étude seront analysés ici. Les indices sont basés à partir de la définition des volumes, selon la figure n° 13 et les formules (tableau n°2).

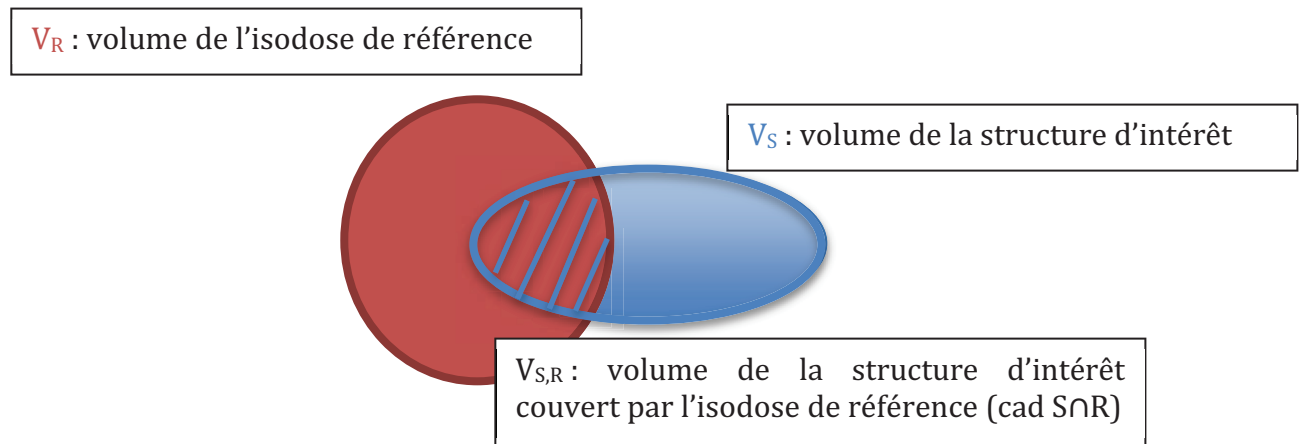


Figure 14 : Définition des volumes utilisés pour le calcul des indices



Tableau 2 : Définition des indices de conformation

Nom de l'index	Formule	Objectif	Description
<b>Homogeneity index (HI)</b>	$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$	0	Différence de la dose maximale et minimale normalisée par la dose médiane.
<b>Conformity index (CI)</b>	$CI = \frac{V_R}{V_S}$	1	Ratio entre le volume de l'isodose de référence et le volume de la structure d'intérêt.
<b>Dice Similarity Coefficient (DSC)</b>	$DSC = \frac{2 \cdot V_{S,R}}{V_S + V_R}$	1	Ratio entre deux fois le volume de la structure d'intérêt couvert par l'isodose de référence et la somme du volume de l'isodose de référence et le volume de la structure d'intérêt.
<b>Coverage Index (CO)</b>	$CO = \frac{D_{98\%}}{D_R}$	1	Ratio entre la dose minimale et la dose de référence (généralement 95% de la dose prescrite).
<b>Target Coverage (TCO)</b>	$TCO = 100 \cdot \frac{V_{S,R}}{V_S}$	100%	Ratio entre le volume de la structure d'intérêt couvert par l'isodose de référence et le volume de la structure d'intérêt exprimé en %.
<b>Overlap Ratio (OR)</b>	$OR = \frac{V_{S,R}}{V_{S \cup V_R}}$	1	Ratio entre le volume de la structure d'intérêt couvert par l'isodose de référence et le volume de la structure d'intérêt, et l'union de ces 2 volumes.
<b>Conformation number (CN)</b>	$CN = \frac{V_{S,R}}{V_S} \cdot \frac{V_{S,R}}{V_R}$	1	Rapport du ratio entre le volume de la structure d'intérêt couvert par l'isodose de référence et le volume de la structure d'intérêt et le ratio entre le volume de la structure d'intérêt couvert par l'isodose de référence et le volume de l'isodose de référence.

#### 2.4.5.4. *La Non Tumoral Integral Dose (NTID)*

La RCMI a la réputation de délivrer des doses faibles ( $\geq 10-20$  Gy) aux tissus sains plus importantes que les techniques de radiothérapie classiques ou conformationnelles. Il existe donc une augmentation théorique du risque de cancers secondaires « dus » aux radiations ionisantes. Les risques liés aux rayonnements ionisants sont de deux ordres : un risque direct, déterministe et un risque aléatoire, ou stochastique. Le risque déterministe apparaît inéluctablement au-delà d'un certain seuil, dépendant de l'effet et du tissu considéré. Sa gravité est dépendante de la dose. Seules les fortes doses délivrées exposent le patient à ces effets. Le risque stochastique, peut survenir après toute irradiation quelle que soit la dose délivrée et s'analyse en terme de probabilité. Sa gravité est indépendante de la dose. Il regroupe trois complications :

- l'induction de cancers secondaires. Ces cancers arrivent plusieurs années après l'irradiation en territoire irradié.
- le risque de malformations en cas d'irradiation chez la femme enceinte, en fonction de l'âge gestationnel du fœtus.
- et, en théorie, le risque génétique avec apparition d'anomalies chromosomiques

Le principe de précaution a imposé l'hypothèse la plus péjorative en fixant une relation linéaire sans seuil entre la dose reçue et le risque de complication [68-70].

Le risque plus important en RCMI semblerait, à priori, s'expliquer par le plus grand nombre d'unités moniteurs délivrées pendant l'irradiation.

Cependant, à ce jour, aucune étude n'a démontré le risque plus important de seconds cancers induits par RCMI par rapport à une radiothérapie classique, mais le recul est encore faible. Un indicateur quantitatif semble se dégager, permettant de calculer, à partir des HDV, la dose intégrale aux tissus sains (NTID) et ainsi d'établir des comparaisons [71, 72].

La dose intégrale  $I_j$  à un organe  $j$  est définie comme :

$$I_j (J) = V_j \times \bar{D}_j \times \rho_j \quad (21)$$

où  $V_j$  est le volume de l'organe  $j$ ,

$\bar{D}_j$  est la dose moyenne à l'organe  $j$ ,

$\rho_j$  est la masse volumique de l'organe  $j$ .

Dans le cas du volume constituant les tissus sains (NTID), le volume considéré est le volume anatomique total défini à partir du scanner utilisé pour la planification moins le (les) volumes du (des) PTV (s) soit :

$$\text{NTID (J)} = \text{ID}_{\text{body}} - \text{ID}_{\text{des différents PTVs}} \quad (22)$$

#### 2.4.6. Implémentation clinique

Les paramètres d'analyse dosimétrique sont donc nombreux. Pour faciliter la lecture des HDV, l'espace d'analyse s'est réduit, perdant ainsi beaucoup d'informations. De l'analyse dosimétrique coupe par coupe (3D) à l'HDV (2D) puis à un seul paramètre numérique avec l'EUD et NTCP (1D), la distribution de dose dans un organe risque d'être mal évaluée. D'autant plus que, dans les équations permettant le calcul de l'EUD<sub>vol</sub>, l'EUD<sub>LQ</sub> et les NTCP, beaucoup de paramètres sont des paramètres venant soit de données expérimentales, soit de données à partir d'un échantillon de population traitée par d'anciennes techniques de radiothérapie. Par ailleurs, les fractionnements utilisés dans les données expérimentales, *in vitro et in vivo*, sont assez éloignés de ceux utilisés en clinique. Enfin, d'autres paramètres ne sont pas pris en compte dans ces modèles comme l'adjonction de chimiothérapie concomitante.

Ainsi, il convient d'utiliser les paramètres d'analyse dosimétrique les plus pertinents en routine clinique pour prédire la toxicité aux OAR, qui dans le cas des irradiations des VADS sont les glandes salivaires. Les NTCP et EUD sont utilisés dans le cadre de la recherche comme le suggère l'ICRU 83.

### 2.4.7. Récapitulatif

L'analyse d'une dosimétrie nécessite de relever différents paramètres en fonction du volume considéré et en fonction du niveau d'analyse (clinique ou recherche) :

Volumes considérés	Analyse « clinique »	Analyse « recherche »
PTV	$D_{98\%}$ , $D_{95\%}$ , $D_{50\%}$ et la $D_{2\%}$	$HI_{ICRU}$ Indices de conformité TCP
OAR en série (moelle épinière par exemple)	$D_{2\%}$	EUD NTCP
OAR en parallèle (parotide par exemple)	$D_{moy}$ Point de dose - volume de l'HDV	EUD NTCP
Tissus sains	NTID	

La « transformation » de l'HDV en un paramètre monodimensionnel génère une perte d'information. Les analyses dosimétriques que nous effectuerons prendront en compte ces différents paramètres. A partir de notre population, nous essayerons de définir les paramètres  $m$  et  $TD50$  des NTCP des glandes salivaires.

## **2.5. Un enjeu de l'irradiation des cancers des VADS est la protection des glandes salivaires**

### **2.5.1. Anatomie et physiologie**

Les principaux organes participant à la production salivaire sont

- les glandes salivaires principales : les glandes parotides, les glandes sous maxillaires et sublinguales
- les glandes accessoires présentent dans les muqueuses des joues, des lèvres et du palais mou.

Les glandes salivaires principales produisent environ 95% de la salive. Le reste de la production est assurée par les glandes salivaires accessoires (5%). Les glandes salivaires normales produisent entre 1 litre et 1,5 litre de salive par jour. Respectivement, les parotides secrètent environ 60% de la salive, les glandes sous maxillaires 30% et les glandes sub-linguales 5%.

Les parotides sont constituées d'acini sécrétoires séreux, de canaux excréteurs et de tissu de soutien. Les sécrétions des parotides sont essentiellement constituées d'eau et d'albumine.

Les glandes sous maxillaires et sublinguales sont constituées d'acini mixtes (séreux et mucineux) et enfin les glandes salivaires accessoires sont faites d'acini mucineux. Si les glandes salivaires accessoires produisent moins de 10% de la salive, elles contribuent néanmoins à environ 70% de la production du mucus. Ce mucus joue un rôle important comme lubrificateur.

La situation anatomique des parotides, contre la branche montante de la mandibule en avant, et les espaces parapharyngés en arrière, les rend très souvent accolées au CTV des cancers de l'oropharynx et du cavum mais elles ne sont pas des aires de drainage de ces deux cancers et peuvent donc être exclues des volumes d'irradiation sans risque [73, 74]. Par contre, lorsqu'il y a nécessité d'irradier le territoire ganglionnaire Ia ou Ib selon la classification de Grégoire, il est techniquement impossible d'épargner les glandes sous maxillaires [75]. La préservation de la fonction salivaire après radiothérapie dépend donc principalement de l'épargne des glandes salivaires parotidiennes.

## 2.5.2. Conséquences biologiques de l'irradiation de la parotide

### 2.5.2.1. *Effets cellulaires précoce des rayonnements ionisants sur la parotide*

Les mécanismes de radiosensibilité de la parotide sont mal compris. En 1911, le radiobiologiste Jean Bergonié décrivait cette radiosensibilité des glandes salivaires comme une énigme. En effet, les cellules des glandes salivaires sont hautement différenciées et ces tissus à régénération lente ne devraient pas être particulièrement radiosensibles. La parotide est d'ailleurs considérée comme un OAR dit « en parallèle » dépendant du volume irradié.

Or, la diminution du flux salivaire survient de façon précoce après l'irradiation, suggérant une grande radiosensibilité. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour tenter d'expliquer ce paradoxe radiobiologique.

- Hypothèse de dégranulation cellulaire :

Il a longtemps été admis que la radiosensibilité des glandes salivaires était causée par la perméabilisation radio-induite des granules de sécrétion, libérant les enzymes protéolytiques dans le cytoplasme et provoquant la lyse des cellules [76]. Cette hypothèse a été invalidée par les travaux de Coppes portant sur des parotides de rat. Les cellules des acini sont toujours présentes après une irradiation de 15 Gy en une fraction, mais ont totalement perdu leur fonction excrétrice [77]. Par ailleurs, l'enregistrement par vidéo microscopie montre que le contenu des granules est le même que chez les cellules non irradiées [78].

- Apoptose massive :

La radiosensibilité précoce des tissus à renouvellement lent est en général expliquée par une apoptose secondaire aux lésions radicales de l'ADN non réparées. Il a longtemps été considéré que la parotide était l'un des rares organes dont le principal mécanisme de mort cellulaire est l'apoptose. Cependant, Coppes n'a observé aucune mort cellulaire précoce, infirmant également cette hypothèse [77].

- Hypothèse actuelle :

L'hypothèse la plus probable est que les ionisations produites par les rayonnements induisent une modification des phospholipides de la membrane cytoplasmique, perturbant ainsi la transduction du signal membranaire. Les récepteurs muscariniques responsables de la libération salivaire ne sont plus activés et le flot de salive est très précocement réduit. Il n'y a pas de perte cellulaire dans les 10 premiers jours. Par contre, à partir de 10 jours, les cellules des acini souffrent des perturbations de la signalisation cellulaire membranaire et meurent [79].

**2.5.2.2. Effets cellulaires tardifs (>120 jours) des rayonnements ionisants sur la parotide**

Les progéniteurs et les cellules souches censés remplacer la perte des cellules matures des acini, ne peuvent entrer en division à cause des dommages radiques accumulés sur leur ADN. Les acini ne sont pas renouvelés et leur nombre diminue.

L'analyse histologique de parotides de cochons nains irradiés à la dose de 15 Gy montre que le poids total de la glande décroît de 50% entre 4 et 16 semaines. Le nombre et la taille des acini sont diminués. Ils sont remplacés par des adipocytes et par de la fibrose interstitielle, indiquant une atrophie et une dégénérescence du parenchyme. La glande est infiltrée par des cellules inflammatoires, essentiellement des polynucléaires neutrophiles. Les canaux sont dilatés et contiennent des débris cellulaires [80].

**2.5.3. Conséquences cliniques de l'irradiation de la parotide**

**2.5.3.1. La xérostomie**

La salive participe à la mastication, la déglutition et la phonation. Elle assure le maintien d'un pH physiologique, d'une activité antibactérienne et d'un environnement ionique de la bouche.

La perte de la fonction parotidienne conduit à la raréfaction ou à la suppression des sécrétions salivaires (hyposialie et asialie), responsable de sécheresse buccale (xérostomie) ou à une sécrétion salivaire de mauvaise qualité avec une salive plus épaisse. Dans ce cas, la salive n'assure plus son rôle de mouillabilité.

L'hyposialie ou l'asialie entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie. La diminution de production de salive est responsable d'une diminution de la sécrétion d'immunoglobulines, d'une altération du pH et des électrolytes, et par conséquent de changements environnementaux de la cavité buccale qui créent des modifications au niveau de la flore commensale et permettent à certains micro organismes comme le *candida albicans* de proliférer. La xérostomie entraîne également des douleurs par érosion labiale et linguale, une dysgueusie, des troubles de la mastication et de la déglutition, et des troubles de l'élocution. Les patients sont contraints de modifier leur alimentation du fait de la difficulté à manger de la nourriture solide ou sèche. La seule alternative est l'absorption régulière d'eau pour palier à cette sensation de bouche sèche et afin d'éviter des troubles de la déglutition.

Par ailleurs, le risque de carie est augmenté, de même que la réduction du flux salivaire contribue également au risque d'ostéonécrose de la mandibule. Ainsi la qualité de vie des patients est altérée.

#### ***2.5.3.2. Evaluation de la xérostomie par l'étude du débit salivaire***

Il existe plusieurs façons d'estimer le débit salivaire. Les tests doivent être réalisés dans les mêmes conditions, à la même heure, à distance des repas (en générale 90 minutes après un repas) et de prise de boisson, devant la présence de variations diurnes du flux salivaires et de ses constituants.

##### **- Evaluation de la production de salive**

Production de salive parotidienne : la salive est recueillie grâce à de petites coupelles spéciales (coupes de Lashley) posées sur l'orifice du canal de Sténon

Production de salive globale : la salive mesurée est celle produite par l'ensemble de la cavité buccale. La salive sécrétée est recueillie, de manière continue, dans un verre gradué. La vitesse de sécrétion, en millilitres par minute (ml/mn), permet de caractériser le débit salivaire [81-85].

##### **- Salive non stimulée et stimulée**

Production de salive non stimulée : c'est le débit de repos, qui est continu dans la journée et interrompu la nuit. Le débit de salive non stimulé est de 0,25 à 0,35 ml/mn.



Production de salive stimulée : la salive est stimulée par le goût, la mastication et le réflexe salivaire (en pré prandial par exemple). C'est le reflet de la capacité fonctionnelle des glandes salivaires. Le stimulus utilisé pour les tests est l'acide citrique ou la mastication d'un film à base de paraffine type Parafilm® de dimension standardisée (5 cm x 5 cm). Il est demandé au patient de mâcher pendant 2 minutes le film, puis d'avaler toute la salive. On recueille ensuite pendant 5 minutes la salive qu'il excrète dans un récipient, préalablement pesé, tout en continuant à mâcher le film. Le poids est ramené en ml par minute avec la correspondance un gramme de salive correspond à un ml.

Le débit de salive stimulée normal est 1 à 2 ml/mn. La salivation non stimulée est difficile à mesurer et on préfère en général mesurer le débit stimulé, qui est proportionnel au débit non stimulé.

$$\text{Dosage pondéral salivaire} = \frac{(\text{dosage pondéral avant stimulation} - \text{dosage après stimulation})}{\text{temps de recueil}} \quad (23)$$

On considère qu'un patient présente une hyposalivation quand le dosage pondéral de salive non stimulé est <0.1ml/min et/ou stimulée <0.7ml/min

#### - Variabilité inter et intra individuelle

Le sexe, l'âge, la taille des parotides, l'alcool, le tabac, et les caractéristiques de la tumeur primitive sont des facteurs classiquement décrits comme altérant la production de salive. Cependant, Roesink a étudié l'impact de ces facteurs sur le débit salivaire et aucun de ces paramètres n'affecte de manière significative la production de salive [86]. Par contre, la variabilité intra-individuelle de production de salive stimulée avec de l'acide citrique est de 20%. La répétition des tests ne permet pas de diminuer cette variabilité [87].

#### **2.5.3.3. Evaluation de la xérostomie par scintigraphie salivaire**

##### **Description de la technique**

La scintigraphie des glandes salivaires est un examen de médecine nucléaire ayant pour objectif l'évaluation et la quantification des fonctions des glandes salivaires [88-90].

Après une injection intraveineuse de 185 MBq de Technétium (Tc-99m) sous forme de pertechnétate ( $\text{TcO}_4^{2-}$ ), la scintigraphie salivaire se déroule en 30-40 minutes composée d'une partie dynamique et fonctionnelle fondée sur l'enregistrement continu de la

radioactivité et l'analyse des données, et d'une partie morphologique basée sur l'analyse des images statiques en incidences antérieure et postérieure et sur deux profils.

Les glandes exocrines concentrent l'ion pertechnétate, et après une stimulation par le citron, excrètent le traceur dans la cavité buccale. L'enregistrement d'une étude dynamique sous la gamma caméra permet de distinguer les deux phases : sécrétoire et excrétoire. Ces 2 phases correspondent aux deux fonctions principales des glandes salivaires. Afin d'examiner la fonction excrétrice des glandes salivaires, il faut préparer 20 ml de jus de citron dans une seringue prolongée par un fragment de tuyau de perfusion (prolongateur). Ensuite le jus de citron est introduit dans la cavité buccale pour y provoquer l'excrétion de salive [91, 92].

### **Déroulement de l'examen**

Le patient doit être à jeun depuis 3 heures. Il est installé en décubitus dorsal, la tête calée dans une cale adaptée au centre sous la gamma caméra. La tête est fixée par des bandes élastiques pour éviter les artefacts de mouvement.

Le début de l'acquisition précède de quelques secondes l'injection du traceur. Les images dynamiques sont réalisées immédiatement après l'injection du traceur, en incidence antérieure et postérieure pendant 30-40 minutes, sur une matrice de 64x64 ou 128x128 soit 60-80 images de 30 secondes chacune. Après 20 minutes d'acquisition (soit à la 40<sup>e</sup> image), sans déplacer le patient, le jus de citron lui est administré, l'extrémité du prolongateur étant placée dans la bouche. Des images statiques de face et de profils sur une matrice de 256 x 256 sont réalisées en fin d'examen.

### **Traitement des images**

\*Vérification d'enregistrement des images dynamiques en mode « ciné » : afin de vérifier que le patient n'a pas bougé pendant l'acquisition, source d'erreurs de calcul des paramètres qualitatifs.

\*Positionnement des 5 zones d'intérêt ou ROIs (Regions Of Interest) qui sont tracées sur les 4 glandes salivaires (les 2 glandes parotides et les 2 glandes sous maxillaires) et sur le sinus longitudinal supérieur.

\*Génération des courbes d'activité en fonction du temps. A partir de chacun de ces ROIs, sera obtenue une courbe d'activité en fonction du temps montrant le nombre de coups enregistrés pour chaque glande pendant la durée totale de l'examen. La courbe obtenue

dans le ROI du sinus longitudinal supérieur sert comme un « bruit de fond ». Une soustraction de bruit de fond est donc effectuée pour chaque courbe des 4 glandes salivaires, afin d'obtenir une courbe plus représentative de la fonction salivaire.

Le début de la courbe et l'activité à la 15<sup>ème</sup> minute pour chaque glande sont sélectionnés pour le calcul de la fonction sécrétoire. Le pic de la courbe (activité maximale) est sélectionné pour le début d'excrétion et le point le plus bas dans la phase excrétoire (activité minimale) pour le calcul du taux d'excrétion.

Le taux de sécrétion (fixation active) est exprimé en % et est calculé selon la formule :

$$\text{Activité à la 15 minute} / \text{activité maximale}$$

Le taux d'excrétion est exprimé en % et est calculé selon la formule :

$$(\text{Activité maximale } (A_{\max}) - \text{activité minimale } (A_{\min})) / \text{activité maximale}$$

La vitesse maximale d'excrétion (VME) peut être également calculée selon la formule :

$$\text{VME} = 1 - (A_{\min} / A_{\max})$$

La courbe se décompose en 3 phases :

- Une phase vasculaire montrant une montée rapide durant 1 à 2 min
- Une phase sécrétoire ou ascendante montrant une fixation active du traceur au niveau de la glande jusqu'à 15 minutes, suivie d'un plateau ou non jusqu'au pic de la courbe
- Et une phase excrétoire déclenchée par le citron à la 20<sup>ème</sup> minute.

## Résultats

Chez le sujet normal, le taux de sécrétion normale (fixation active du traceur) pour les glandes parotides est de 30 à 40% et de l'ordre de 15 à 20% pour les glandes sous maxillaires.

L'excrétion normale est supérieure à 50% pour les parotides et supérieures à 40% pour les glandes sous maxillaires.

La VME des parotides est de 21,5 +/- 8,5/min pour les glandes parotides et de 15 +/- 7/min pour les glandes sous maxillaires. Les glandes sous maxillaires excrètent le plus souvent moins vite que les glandes parotides. De plus, il existe parfois une asymétrie fonctionnelle nette supérieure à 5% entre les glandes homologues, droite et gauche.

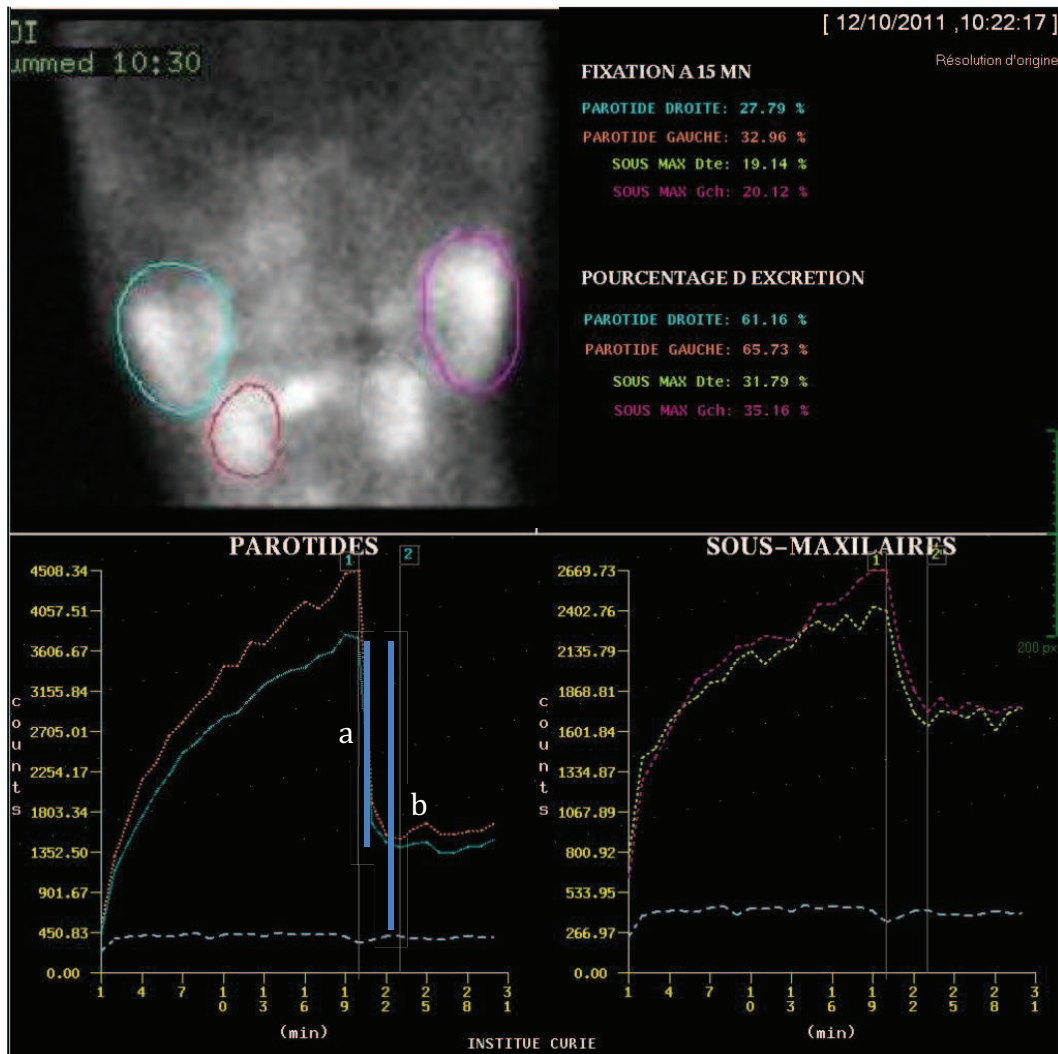


Figure 15 : Interprétation d'une scintigraphie salivaire.

Délimitation des 4 glandes salivaires (parotide droite et gauche, glandes sous maxillaires droite et gauche) et une structure permettant d'éliminer le bruit de fond au niveau du sinus longitudinal supérieur. A partir des courbes, la FES de la parotide droite (bleu) est de 61,16% soit a/b.

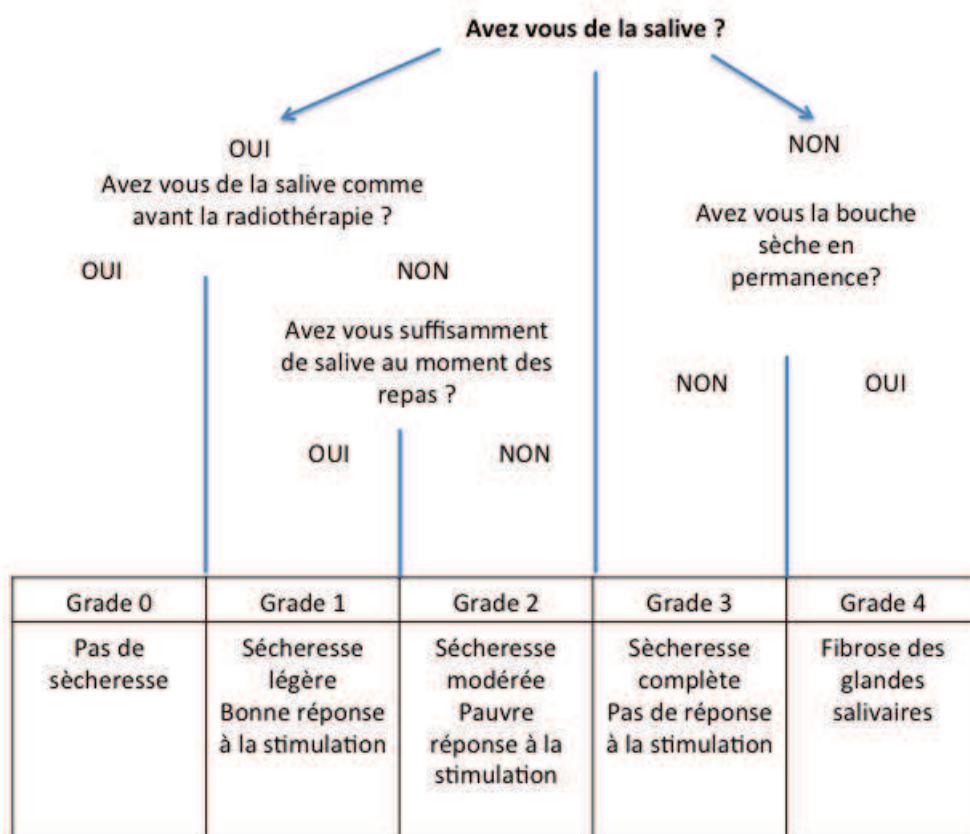
### 2.5.3.4. Gradation de la xérostomie

La xérostomie peut être aussi évalué en questionnant le patient, à l'aide de différents scores :

- Echelle de toxicité du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) :

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
<b>Xérostomie aiguë</b>	Sécheresse buccale modérée Changements mineurs du goût Pas de modification des habitudes alimentaires	Sécheresse modérée de la bouche Salive collante Altération modérée du goût	—	Nécrose aiguë de la glande
<b>Xérostomie chronique</b>	Sécheresse mineure de la bouche Bonne réponse à la stimulation	Sécheresse modérée de la bouche Pas de réponse à la stimulation	Sécheresse complète de la bouche Pas de réponse à la stimulation	Fibrose

- Echelle de toxicité du RTOG modifiée :



## - Echelle de toxicité du NCI (National Cancer Institut) :

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Xérostomie	Symptomatique, sans altération du régime alimentaire Salive non stimulée >0,2 ml/mn	Symptomatique et avec modification du régime alimentaire (prise de boisson plus importante, lubrifiants...) Salive non stimulée entre 0,1 et 0,2 ml/mn	Symptômes conduisant à une impossibilité de prise alimentaire orale (perfusion, sonde nasogastrique) Salive non stimulée < 0,1 ml/mn	-

## - Echelle Visuelle Analogique (EVA)

Une règlette, double face, est présentée au patient afin de coter sa xérostomie :

**Face patient**

Pas de xérostomie  xérostomie majeure

**Face examinateur**

Pas de xérostomie  xérostomie majeure

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

**2.5.4. Risque de xérostomie après une RCMI.**

Le degré de xérostomie est fonction de la dose administrée aux glandes salivaires et du volume des glandes salivaires irradiées [93]. Marks et al ont rapporté que le flux salivaire était considérablement diminué quand les parotides recevaient plus de 30-40 Gy [94]. Si la xérostomie est réversible après 30-40 Gy, elle devient irréversible après 50 Gy.

D'après les travaux d'Emami et al., lors d'une radiothérapie dite classique (étalement et fractionnement standard), le risque de xérostomie de grade 3 à 5 ans est de 5% si les 2/3 ou si la parotide en totalité reçoit 32 Gy. Ce risque est de 50% à 5 ans si la dose est de 46 Gy sur les 2/3 ou la totalité de la parotide. Enfin le risque de développer une

xérostomie de grade 3 à 5 ans est de 100% si la dose est de 50 Gy [95]. Deux ans de recul après radiothérapie sont nécessaires pour affirmer le caractère définitif de la xérostomie [96].

#### ***2.5.4.1. Délimitation des glandes salivaires***

Une délimitation de l'ensemble des glandes salivaires est nécessaire pour évaluer la relation dose reçue et risque d'hypofonctionnement salivaire. Celle-ci doit être homogène dans les études pour permettre d'évaluer nos pratiques et de se comparer [97-99]. Le tableau n°3 donne les limites de délimitation des organes impliqués dans la fonction salivaire ainsi que les figures 15, 16 et 17 selon les recommandations publiées [100].

Tableau 3 : Recommandations pour la délimitation des organes impliqués dans la fonction salivaire

OAR	Limites crânielles	Limites caudales	Limites antérieures	Limites postérieures	Limites latérales	Limites médiales
<b>Parotides</b>	partie postérieure de l'arcade zygomatique, conduit auditif externe	Une ligne horizontale partant de la mastoïde à l'angle de la mandibule	La branche montante de la mandibule	L'apophyse mastoïde et le muscle sterno-cleïdo-mastoïdien	Le muscle paucier du cou	L'apophyse styloïde et l'espace latéro-pharyngien
<b>Glandes sous maxillaires</b>	Le muscle ptérygoïdien médial et le muscle mylohoïdien	Tissu adipeux	Le muscle mylohoïdien et le muscle hyoglosse	L'espace parapharyngé et le muscle sterno-cleïdo-mastoïdien	Le muscle paucier du cou, la mandibule, le muscle ptérygoïdien médial	Muscle mylohoïdien, hyoglosse, le muscle constricteur supérieur et moyen, le muscle digastrique
<b>Glandes sublinguales</b>	Septum lingual et les muscles intrinsèques de la langue	Partie antérieure du muscle mylohoïdien et géniohoïdien	Le muscle mylohoïdien et la mandibule	Muscle hyoglosse	L'os mandibulaire et le muscle mylohoïdien	Le muscle génioglosse
<b>Palais mou</b>	Le palais dur	Base de la langue, les amygdales palatines et l'oropharynx	Le palais dur, langue et base de langue	Le muscle pharyngé supérieur	Processus ptérygoïde, le muscle pharyngé supérieur et moyen, l'espace parapharyngé	
<b>Surface interne de la lèvre supérieure</b>	Palais dur, l'épine nasale antérieure	La commissure labiale	Le muscle orbiculaire de la bouche	Dents, os maxillaire, le palais dur, langue	Le muscle abaisseur et élévateur de l'angle de la bouche, le muscle risorius et buccinateur	
<b>Surface interne de la lèvre inférieure</b>	La lèvre supérieure	Dents	Le muscle orbiculaire de la bouche	L'os mandibulaire, les dents, la langue	Le muscle abaisseur de l'angle de la bouche, le muscle risorius et buccinateur	
<b>Surface interne des joues</b>	La transition entre le sinus maxillaire et processus alvéolaire maxillaire	Le processus alvéolaire de la mandibule	Le muscle orbiculaire de la bouche	L'os mandibulaire et maxillaire	Le muscle buccinateur	L'os mandibulaire, les dents et la langue



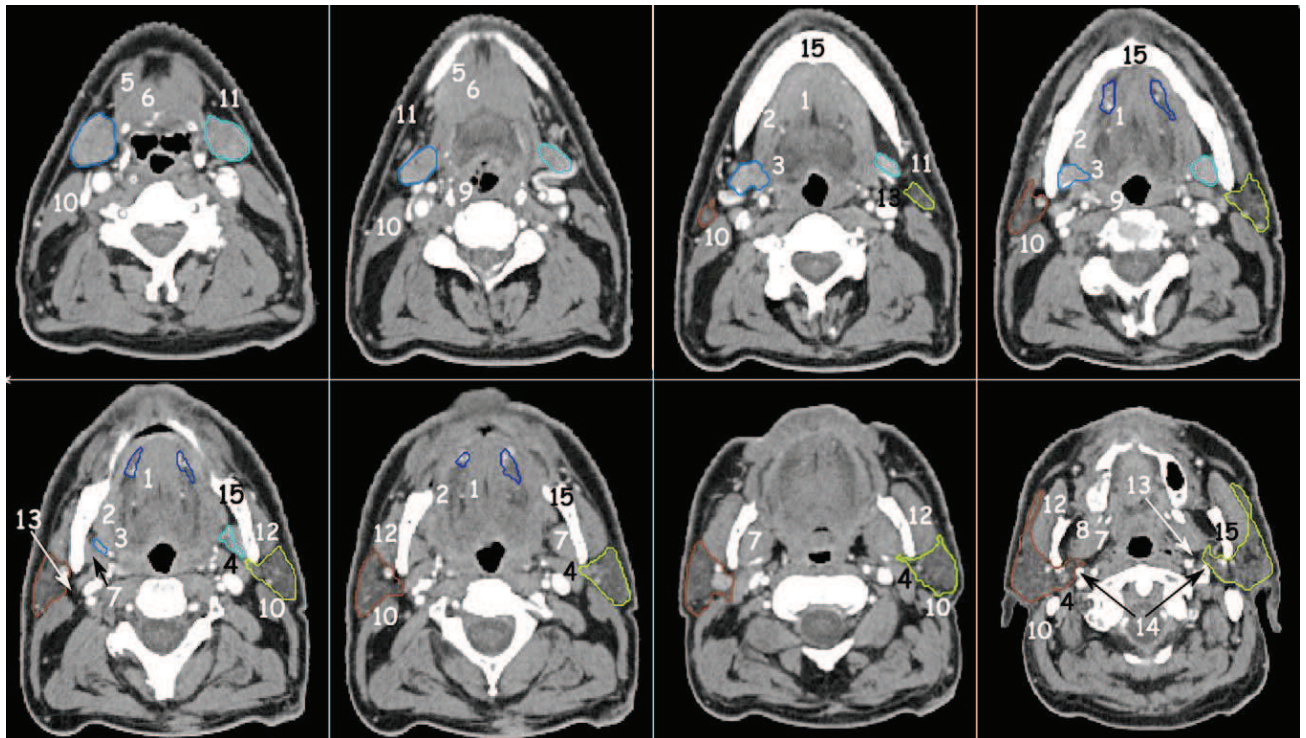
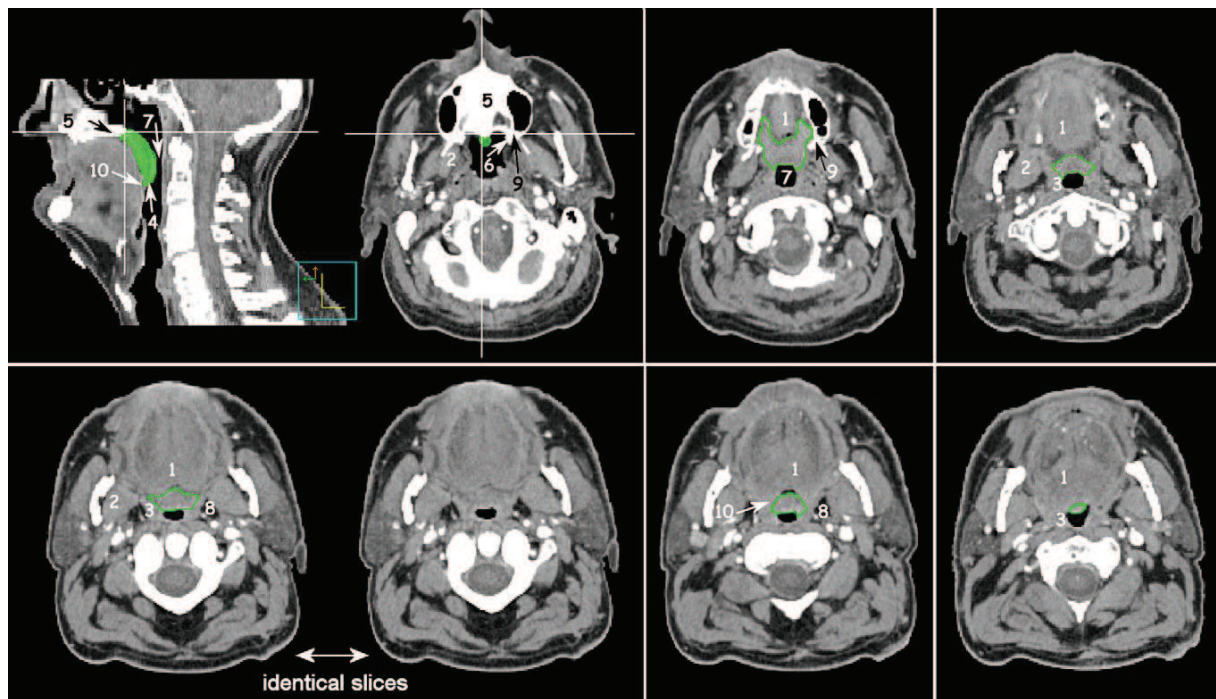


Figure 16 : Délimitation des glandes salivaires (1).

Légende : en marron et jaune, les glandes parotides ; en turquoise et bleu clair, les glandes sous maxillaires, en bleu foncé les glandes sublinguales. 1 muscle génioglosse, 2 muscle mylohyoïdien, 3 muscle hypoglosse, 4 le muscle digastrique postérieur, 5 le muscle digastrique antérieur, 6 le muscle géniopharyngien, 7 le muscle ptérygoïdien médial, 8 le muscle ptérygoïdien latéral, 9 le muscle constricteur pharyngé, 10 le muscle sterno-cléido-mastoïdien, 11 le muscle paucier du cou, 12 le muscle masseter, 13 l'espace parapharyngé, 14 le processus styloïde, 15 la mandibule [100]



**Figure 17 : Délimitation des glandes salivaires (2).**

Légende : le voile du palais en vert. 1 la langue, 2 le muscle ptérygoidien médial, 3 le muscle constricteur pharyngé supérieur, 4 uvule, 5 le palais dur, 6 l'épine ptérygoïde médial, 7 la lumière pharyngée, 8 l'espace para pharyngé, 9 processus ptérygoïde, 10 l'amygdale palatine [100].

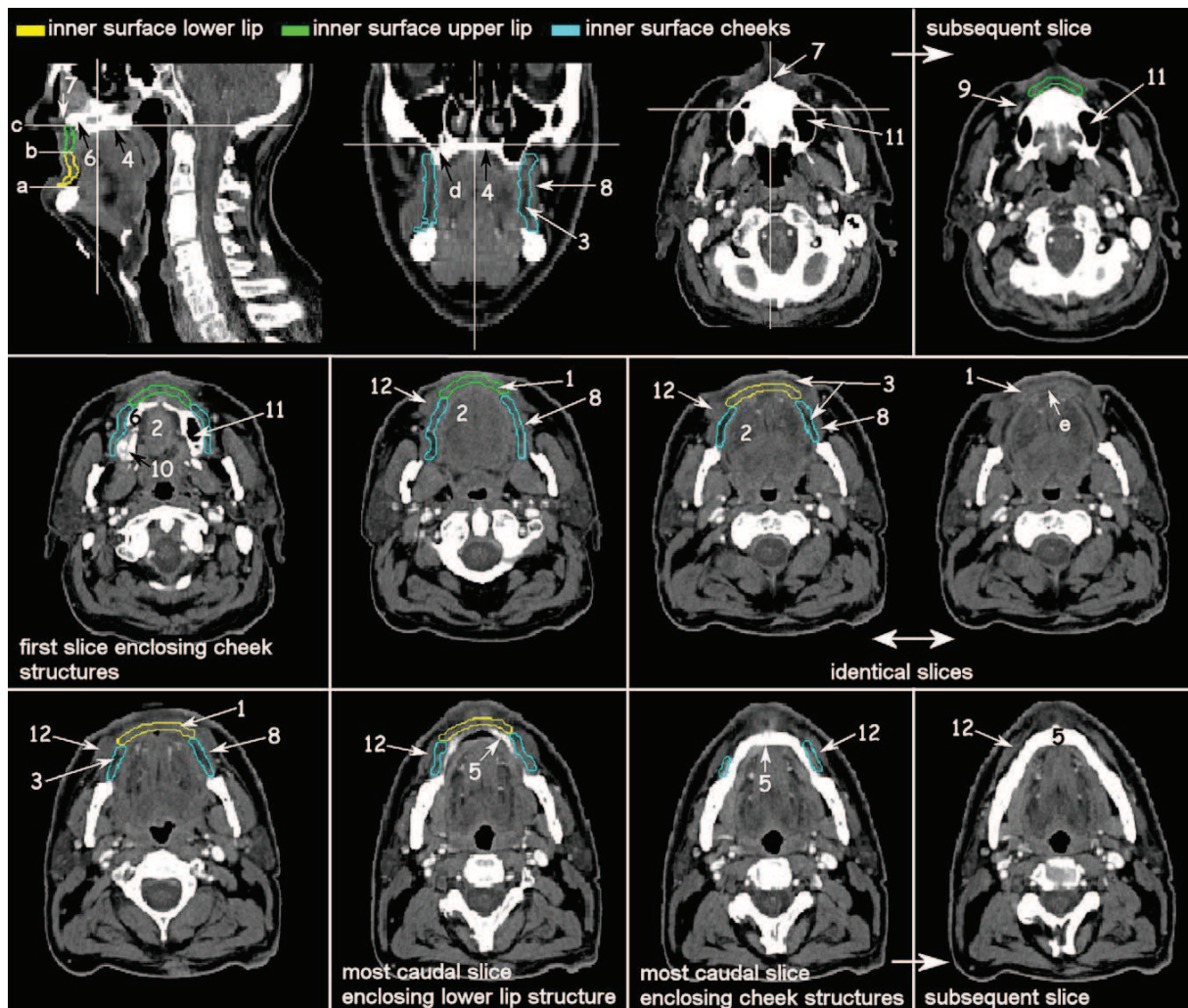


Figure 18 : D elinition des glandes salivaires (3).

Légende : La lèvre supérieure en vert, la lèvre inférieure en jaune, les joue en turquoise. 1 le muscle orbiculaire de la bouche, 2 la langue, 3 tissu graisseux, 4 palais dur, 5 l'os mandibulaire, 7 l'épine nasale antérieure, 8 le muscle buccinateur, 9 le muscle élevateur de l'angle de la bouche et le muscle risorius, 10 processus alvéolaire maxillaire, 11 le sinus maxillaire, 12 le muscle abaisseur de l'angle de la bouche [100].



#### **2.5.4.2. Dose/volume aux parotides**

Selon la littérature, une dose moyenne comprise entre 25 et 30 Gy à la parotide permettrait une préservation de la fonction salivaire.

Eisbruch et al ont étudié les doses et volumes d'irradiation des parotides permettant une préservation du flux salivaire sur 88 patients traités par radiothérapie conformationnelle et RCMI. Le critère de complication sévère de la fonction salivaire retenu était la réduction un an après radiothérapie de 25% du flux salivaire initial (équivalent à un grade 4 d'après la classification de la xérostomie du RTOG) [101]. Une dose moyenne de 26 Gy à la parotide permettrait de maintenir la fonction salivaire.

Chao et al ont étudié la fonction salivaire après radiothérapie conformationnelle et RCMI. Le critère de jugement était la réduction de 25% du flux salivaire initial 6 mois après radiothérapie. Les auteurs retrouvaient une corrélation entre la dose moyenne aux parotides et la réduction du flux salivaire stimulé et qu'une épargne de la fonction salivaire est possible pour une dose moyenne seuil pour chaque parotide de 32 Gy [102].

Enfin, Li et al ont publié les données actualisées initialement rapportées par Eisbruch en 1999 sur une large cohorte de 142 patients traités par RCMI et radiothérapie conformationnelle. Les flux salivaires stimulés de chaque glande parotide ont été mesurés avant le début du traitement puis jusqu'à 24 mois après la radiothérapie. Un modèle mathématique complexe a été élaboré pour intégrer ces données. Ce modèle prédit qu'une dose moyenne inférieure à 25 Gy permet de préserver complètement le flux salivaire à 18 mois. Une dose supérieure à 30 Gy ne permet pas la récupération complète du flux salivaire. Les auteurs concluent qu'une dose moyenne parotidienne inférieure à 35-30 Gy permettrait une récupération substantielle et même une normalisation à 2 ans de la fonction salivaire [103].

#### **2.5.4.3. Autres structures influant la xérostomie**

La seule épargne des glandes parotides serait insuffisante pour prévenir efficacement le degré de sévérité de la xérostomie radio-induite [104]. Bien que l'attention ait été portée pendant des années sur l'épargne des glandes parotides, des données ont suggéré que l'épargne d'autres glandes salivaires principales comme les glandes sous maxillaires et peut être les glandes salivaires accessoires pourrait avoir également un intérêt dans la préservation salivaire.

Une dose moyenne aux glandes sous maxillaires inférieure à 39 Gy permettrait une récupération du flux salivaire sous maxillaire, à raison d'une récupération de 2,2% chaque mois sur au moins 24 mois [105]. Toutefois le bénéfice clinique de l'épargne des glandes sous maxillaires reste encore à démontrer.

Néanmoins, l'amélioration incomplète des glandes parotides par RCMI souligne la nécessité de renforcer la protection des glandes sous maxillaires qui contribuent dans la production de la salive au repos ainsi que les glandes sublinguales et accessoires. L'épargne de ces glandes pourrait se révéler intéressante chez certains patients car la salive séromuqueuse issues des glandes sous maxillaires et sublinguales est un humidificateur pour les tissus de la bouche. L'épargne des glandes sublinguales et accessoire peut être réalisée en diminuant la dose reçue par la cavité buccale [106, 107].

#### **2.5.4.4. *Recommandations***

L'ensemble des données publiées permet de dégager certaines conclusions :

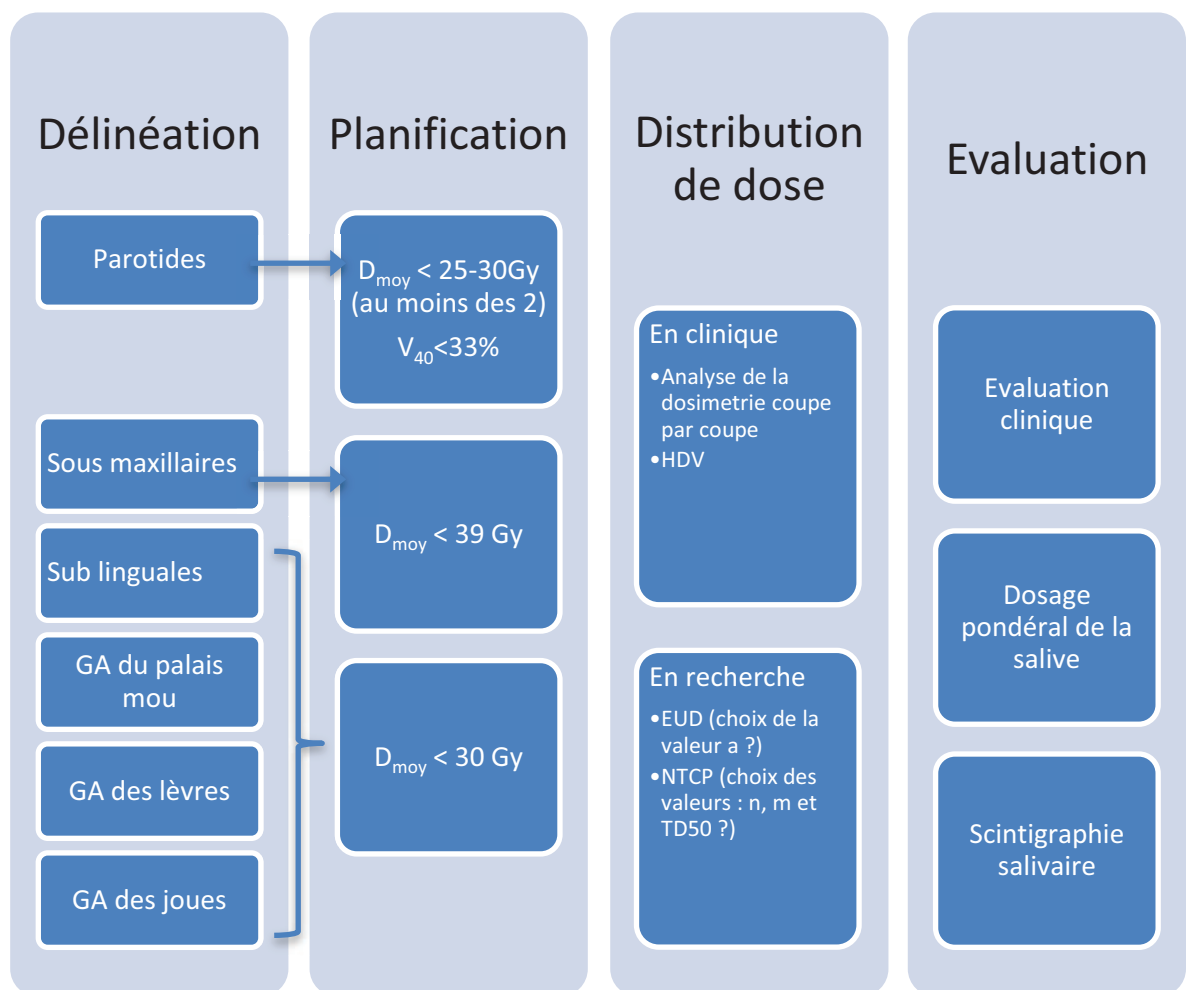
- afin de préserver la fonction salivaire, il est démontré que le fait d'épargner une des deux glandes parotides permet au patient de récupérer un flux salivaire correct,
- il est recommandé une dose moyenne inférieure à 25-30 Gy dans au moins une des deux glandes parotides,
- la dose reçue dans un volume partielle pourrait être une meilleure approche de la dose de tolérance. Une étude recommande que, pour récupérer une fonction salivaire identique à la fonction initiale à 24 mois, la dose de 40 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 33% du volume de la glande parotide controlatérale à la tumeur [108].
- Le bénéfice clinique de l'épargne des glandes sous maxillaires n'est actuellement pas démontré. Cependant, si l'épargne d'une ou des deux glandes sous maxillaires ne compromet pas le contrôle tumoral, la dose moyenne délivrée doit être inférieure à 39 Gy.
- Enfin, si possible, préserver également la cavité buccale avec une dose moyenne inférieure à 30 Gy.

Ces contraintes sont à respecter si et seulement si la couverture du PTV le permet, l'objectif principal étant la stérilisation tumoral et le contrôle local.

### 2.5.5. Récapitulatif

La préservation des glandes salivaires, et au moins une des glandes parotides en fonction de la localisation tumorale est capitale afin d'éviter l'hypofonctionnement des glandes salivaires voire une xérostomie définitive impactant la qualité de vie du patient.

Il convient de respecter les contraintes de dose reçue aux glandes salivaires dans la mesure où les contraintes de couverture du/des PTV sont respectées. Afin d'évaluer nos pratiques, la délinéation des organes impliqués dans la fonction salivaire doit être standardisée, homogène et le degré d'hypofonctionnement salivaire des patients doit être évalué.



Abréviations : Glandes salivaires Accessoires (GA)



# **3. Etude théorique comparative d'une arcthérapie délivrée par Rapid'Arc et par Tomotherapy HiArt.**

## **3.1. Introduction**

Comme exposé dans le chapitre n°2, trois types d'accélérateurs permettent la réalisation d'une arcthérapie. Notre première étape était de démontrer si deux de ces 3 appareils, Clinac équipé de Rapid'Arc, Varian Medical System et Tomotherapy Hi-Art, Accuray, de conception différente, l'un sur la base d'un accélérateur classique en mode arcthérapie dynamique (RA) et l'autre avec une tomothérapie sur un mode hélicoïdal (TH) sont capables de générer des plans de traitement identiques ou semblables d'un point de vue dosimétrique.

## **3.2. Description des cas suivis**

A partir des patients inclus dans l'étude ART ORL, nous avons sélectionné 30 patients porteurs d'un cancer des VADS localisé dans l'oropharynx. L'irradiation portait sur le site primitif et les aires ganglionnaires bilatérales.

## **3.3. Objectif de l'étude**

Pour chaque patient, un plan IMAT a été réalisé avec RA et avec TH. L'objectif principal était d'évaluer la couverture des PTV, selon les recommandations de l'ICRU 83 et avec les indices de conformité. L'objectif secondaire était l'évaluation de la préservation des OAR selon l'ordre de priorité suivant : moelle épinière, tronc cérébral, parotide controlatérale à la tumeur, parotide homolatérale puis les autres OARs.



### **3.4.Méthodologie**

#### **3.4.1. Prescription de la dose**

La prescription était de :

- 70 Gy sur le PTV haut risque (tumeur +/- adénopathies envahies), 2 Gy par fraction, PTV<sub>70Gy</sub>
- 63 Gy sur le PTV intermédiaire (région à risque et aires ganglionnaires hautement à risque), 1,8 Gy par fraction, PTV<sub>63Gy</sub>
- 50 Gy sur le PTV prophylactique (région à bas risque et aires ganglionnaires à bas risque), 1,6 Gy par fraction, PTV<sub>50Gy</sub>

délivrée par 2 arcs pour le cas de RA, en boost intégré (SIB, Simultaneous Integrated Boost).

#### **3.4.2. Analyses des contours**

L'ensemble des données des patients (CT, RT structures) a été transféré sur la plateforme Artiview software version 2.4 (Aquilab, Lille, France) afin de vérifier les contours des OAR et si besoin, de les homogénéiser. Par contre, les volumes d'intérêt, GTV, CTV et PTV n'ont pas été modifiés. Des couronnes autour des PTVs ont été créées ainsi que des PRVs autour de la moelle épinière (moelle épinière + 5 mm) et autour du tronc cérébral (tronc cérébral + 2 mm).

D'autres structures ont été délinées comme les muscles constricteurs supérieur, moyen et inférieur, la mandibule et les tissus sains (tissus sains = volume du body<sub>sinus frontal</sub> à la trachée - PTVs) mais sans contrainte dosimétrique sur ces structures lors de la planification.

Afin d'homogénéiser nos pratiques de délinéation et pour pouvoir nous évaluer et nous comparer de façon prospective, nous avons proposé un consensus de délinéation des OARs dans les cancers des VADS (annexe n°1 : « Organes à risque en radiothérapie conformationnelle des tumeurs de la tête et du cou : aspect pratique de leur délinéation et des contraintes de dose », Servagi Vernat S et al. Cancer Radiother, 2013, 17, 695-704.)

### 3.4.3. Contraintes dosimétriques et planification

La planification a été réalisée par 2 physiciens expérimentés dans chacune des 2 techniques avec les contraintes suivantes :

Tableau 4 : Contraintes appliquées lors de la planification

Structures	Objectifs	Priorité
<b>PTVs</b>	$V_{95\%} \geq 95\%$ et $V_{90\%} \geq 98\%$ de la dose prescrite aux PTVs 100 % de la dose prescrite à la médiane du volume du PTV	Forte
<b>Tronc cérébral</b>	$D_{2\%} < 54$ Gy	Forte
<b>PRV tronc cérébral</b>	$D_{2\%} < 56$ Gy	Forte
<b>Moelle épinière</b>	$D_{2\%} < 45$ Gy	Forte
<b>PRV moelle épinière</b>	$D_{2\%} < 50$ Gy	Forte
<b>Glandes parotides</b>	$D_{\text{moy}} < 32$ Gy ou $V_{15\text{Gy}} < 65\%$ , $V_{30\text{Gy}} < 45\%$ , $V_{45\text{Gy}} < 24\%$ (à au moins une des parotides)	Forte-moyenne
<b>Articulation temporo-mandibulaire</b>	$D_{2\%} < 65$ Gy	Moyenne-faible
<b>Yeux</b>	$V_{35\text{Gy}} < 50\%$	Moyenne-faible
<b>Nerfs optiques</b>	$D_{2\%} < 54$ Gy	Moyenne-faible
<b>Oreille interne</b>	$D_{2\%} < 50$ Gy	Moyenne-faible
<b>Cavité orale</b>	$D_{2\%} < 50$ Gy	Moyenne-faible

Les plans avec RA ont été réalisés sur Eclipse version 10.0.28 avec 2 arcs de 360°. Les plans avec TH ont été réalisés sur TomoTherapy HiArt Software version 4.2.0.87 avec une taille de champ de 2,5, un pitch de 0,215 et un facteur de modulation de 2,3.

### 3.4.4. Analyses des données

Les dosimétries ont été analysées sur Artiview version 2.4. En fonction des volumes analysés, des indices dosimétriques ont été reportés et comparés. Les plans TH et RA ont

Etude n°1 : Etude théorique comparant une arcthérapie délivrée par RA et TH

été comparés en utilisant un test apparié de Student, avec un seuil pour un niveau statistiquement significatif à  $p < 0,01$ .

### **3.5.Résultats**

Les résultats de cette analyse ont fait l'objet d'une publication :

« Is IMAT the ultimate evolution of conformal radiotherapy? Dosimetric comparison of helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy for oropharyngeal cancer in planning study»,

Servagi Vernat S, Ali D, Puyraveau M, Viard R, Lisbona A, Fenoglietto P, Bedos L, Makovicka L, Giraud P. Phys Med, 2014, 30 (3), 280-285.



Contents lists available at ScienceDirect

Physica Medica

journal homepage: <http://www.physicamedica.com>

## Is IMAT the ultimate evolution of conformal radiotherapy? Dosimetric comparison of helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy for oropharyngeal cancer in a planning study

Stéphanie Servagi Vernat<sup>a,b,\*</sup>, David Ali<sup>c</sup>, Marc Puyraveau<sup>d</sup>, Romain Viard<sup>e</sup>, Albert Lisbona<sup>f</sup>, Pascal Fenoglietto<sup>g</sup>, Ludovic Bedos<sup>g</sup>, Libor Makovicka<sup>b</sup>, Philippe Giraud<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Radiation Oncology, Besançon University Hospital, Besançon, France

<sup>b</sup>University of Franche Comté, IRMA/LCPR-AC/CE UMR 6249 CNRS, Montbéliard, France

<sup>c</sup>Paris Descartes University, Department of Radiation Oncology, Georges Pompidou European Hospital, Paris, France

<sup>d</sup>Clinical Methodology Center, Besançon University Hospital, Besançon, France

<sup>e</sup>AQUILAB, Loos les Lilles, France

<sup>f</sup>Department of Radiation Oncology, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain, France

<sup>g</sup>Department of Radiation Oncology, Cancer Center Val D'Aurelle, Montpellier, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 13 April 2013

Received in revised form

10 July 2013

Accepted 27 July 2013

Available online xxx

#### Keywords:

Head and neck cancer

Helical Tomotherapy

Double-arc intensity modulated arc therapy

Dosimetric comparison

### ABSTRACT

**Background:** Intensity Modulated Arc Therapy (IMAT) can be planned and delivered via several techniques. Advanced Radiotherapy (ARTORL) is a prospective study that aims to evaluate the treatment costs and clinical aspects of implementing these IMAT techniques for head and neck cancers. In this context, we evaluated the potential dosimetric gain of Helical Tomotherapy (TomoTherapy, Accuray, HT) versus VMAT (RapidArc<sup>®</sup>, Varian Medical System, RA) for oropharyngeal cancer (OC).

**Material and methods:** Thirty patients were selected from our database in whom bilateral neck irradiation and treatment to the primary were indicated. Each patient was planned twice using both HT and RA planning systems using a simultaneous integrated boost approach. For the planning target volumes (PTV) and organs at risk, ICRU 83 reporting guidelines were followed. RA and HT plans were compared using paired Student's *t*-test.

**Results:** RA and HT produced plans with a good coverage of PTVs and acceptable sparing of OARs. Although some dosimetric differences were statistically significant, they remained small. However, the near maximal dose to the PRV of spinal cord and brain stem was lower with HT. Regarding normal tissue, HT increased the volume irradiated at doses between 4 and 20 Gy compared to RA.

**Conclusion:** In OC, HT and RA showed similar dosimetric results. They represent the maximum gains obtained with photon beams. The medicoeconomic evaluation of our study is ongoing and may reveal differences between these techniques in terms of MU number, fraction time, and clinical evaluation.

© 2013 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Introduction

The development of Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) has revolutionized radiotherapy. Compared to conformal radiotherapy, the sharp dose fall-off gradient of IMRT allows for a homogeneous and highly conformal planning target volume (PTV) while sparing sensitive structures or organs at risk (OAR). In Head

and Neck cancers, IMRT has preserved salivary function by sparing the parotid glands. The PARSPORT study reported a halving of late grade 2 or more xerostomia with IMRT compared to conventional radiotherapy in a phase III multicenter randomised controlled study without compromising loco-regional control or overall survival [1]. Subsequently, fixed field IMRT has evolved to Intensity Modulated Arc Therapy (IMAT) with even more conformal and homogeneous dose to the PTV and sparing of the OAR in order to decrease acute and late toxicities without compromising local tumour control. There are two principal ways to perform IMAT: Helical Tomotherapy (Accuray) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) (RapidArc, by Varian Medical System and VMAT, by Elekta). However, there is currently no evidence of superiority in

\* Corresponding author. Department of Radiation Oncology, Besançon University Hospital, Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France. Tel.: +33 3 81 66 82 40; fax: +33 3 81 66 85 51.

E-mail address: [stephanie.servagi@gmail.com](mailto:stephanie.servagi@gmail.com) (S. Servagi Vernat).



terms of anti-tumour efficacy or OAR sparing between these two techniques. It is problematic to perform a randomised phase III trial of an expensive new technology, given that the expensive equipment must be purchased up front and if the new technology doesn't produce a benefit, the purchaser is indebted with an unusable technology [2].

In this planning study, we compared the dose distributions to the PTV and the OAR obtained with RapidArc (RA) and Helical Tomotherapy (HT) using a Simultaneous Integrated Boost technique in oropharyngeal cancers.

## Material and methods

### Patients

Thirty patients with histologically confirmed oropharyngeal cancer were selected for the Advanced Radiotherapy study, a national prospective medico-economic study that aimed to evaluate the impact of implementing several intensity modulated techniques on the cost of radiotherapy and the clinical outcomes for various Head and Neck cancers. The patient's characteristics are summarized in Table 1. All patients received bilateral neck irradiation, as well as treatment to the primary. The medical chart was presented to and approved by the ethical research board. Simulation computer tomography scan was obtained with intravenous contrast. Scans were of 3 mm slice thickness and obtained from the sterno-clavicular joint to the frontal sinuses.

### Gross tumour volume and organ at risk delineation

Delineation of primary tumour and of elective and involved lymph nodes was performed through co-registration of the CT scan with magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) according to the centers' routine practice. The electively irradiated nodes were delineated based on the primary site and nodal stage following published guidelines [3]. The OAR included the brainstem, spinal cord, inner ears, mandible, temporo-mandibular joint (TMJ), parotid glands (superficial and deep lobes), submandibular glands, larynx, superior – middle – inferior pharyngeal constrictor muscles and oral cavity. Security margins of 4 mm and 2 mm were implemented around the spinal cord and the brainstem respectively, to account for patient set up

uncertainties (planning organ at risk volume, PRV). A physician checked all contouring.

### Clinical and planning target volumes

Clinical target volume (CTV<sub>70 Gy</sub>) was defined as the gross tumour volume (GTV) and any involved lymph node(s) plus a margin for microscopic spread. Depending on the primary and involved lymph nodes, the high risk subclinical tumour volume (CTV<sub>63 Gy</sub>) was defined as high-risk lymph nodes and critical adjacent tissues. The low risk CTV<sub>56 Gy</sub> included the elective lymph node volumes [3]. A planning target volume (PTV) for each of the above-mentioned volumes was obtained by adding an automatic isotropic margin of 5 mm.

### Dose prescription and radiotherapy planning

Simultaneous integrated boost IMRT planning was performed with a prescribed dose of 70 Gy (2 Gy per fraction) to the PTV<sub>70 Gy</sub>, concurrently with 63 Gy (1.8 Gy per fraction) to the PTV<sub>63 Gy</sub> and 56 Gy (1.6 Gy per fraction) to the PTV<sub>56 Gy</sub>.

The goal was to deliver more than 95% of the prescribed dose to more than 95% of the volume ( $D_{95\%}$ , or  $D_{\text{near-min}}$ ) and more than 90% of the prescribed dose to more than 98% of the PTV volumes as homogeneously as possible. Hence, the median dose ( $D_{50\%}$ ) was as close as possible to 56, 63 and 70 Gy for PTV<sub>56 Gy</sub>, PTV<sub>63 Gy</sub> and PTV<sub>70 Gy</sub> respectively. The near maximum absorbed dose  $D_{2\%}$  (the dose absorbed in 2% of the PTV, or  $D_{\text{near-max}}$ ) had to be less than 107% of the median dose [4]. During planning, the primary goal was to ensure PTV coverage. The dosimetric constraints for the three PTVs are specified in Table 2. The secondary goal was to minimize OAR doses as much as possible, according to the selected constraints. The maximum doses ( $D_{2\%}$ ) to the PRV of brainstem (brainstem + 2 mm) and the PRV of spinal cord (spinal cord + 5 mm) were set as 60 Gy and 50 Gy, respectively. In addition, parotid gland had to receive a mean dose of  $\leq 32$  Gy (both parotids or at least one).

### Volumetric-modulated arc therapy and helical tomotherapy plans

The RA and HT plans were all developed for comparison in this study by two physicists experienced in each technique.

The RA double-arc plan was created for each patient, using the RapidArc (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) software. The gantry speed, MLC shape and monitor unit weightings of each segment were optimized and the dose rate was varied to deliver

**Table 1**

Patient and tumour characteristics. Abbreviations: PTV = planning target volume, min = minimum, max = maximum.

TNM staging	N
T2N0	2
T2N1	5
T2N2	7
T3N0	1
T3N2	9
T4N0	1
T4N2	5
PTV <sub>56 Gy</sub> (cm <sup>3</sup> )	
Mean	368
Min	63
Max	616
PTV <sub>63 Gy</sub> (cm <sup>3</sup> )	
Mean	224
Min	25
Max	620
PTV <sub>70 Gy</sub> (cm <sup>3</sup> )	
Mean	202
Min	26
Max	493

**Table 2**

Dose volume constraints. Abbreviations: TMJ = temporo-mandibular joint,  $D_x$  = dose received by x% of structure volume,  $V_x$  = percent structure volume of xGy, PTV = planning target volume, PRV = planning organ at risk volume.

Structures	Objectives	Priority
PTVs	$V_{95\%} \geq 95\%$ and $V_{90\%} \geq 98\%$ of the prescribed dose to the PTVs	High
Brainstem	$D_{2\%} < 54$ Gy	High
PRV brainstem	$D_{2\%} < 56$ Gy	High
Spinal cord	$D_{2\%} < 45$ Gy	High
PRV spinal cord	$D_{2\%} < 50$ Gy	High
Parotid glands <sup>a</sup>	Mean dose $< 32$ Gy or $V_{15 Gy} < 65\%$ , $V_{30 Gy} < 45\%$ , $V_{45 Gy} < 24\%$	High-medium
TMJ	$D_{2\%} < 65$ Gy	Medium-low
Eyes	$V_{35 Gy} < 50\%$	Medium-low
Optic nerves	$D_{2\%} < 54$ Gy	Medium-low
Inner ears	$D_{2\%} < 50$ Gy	Medium-low
Oral cavity	$D_{2\%} < 50$ Gy	Medium-low

<sup>a</sup> At least one.



treatment. RA plans were calculated with 2 arcs of 360° each. All plans were calculated using the Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) version 10.0.28 photon dose algorithm.

The HT plans were optimized with TomoTherapy Hi-Art (Accuray, Madison, WI, USA) Software version 4.2.0.87 with 2.5 field width. Other common parameters were pitch (0.215) and nominal modulation factor (2.3).

*Evaluation of plans*

Each plan was transferred to Artiview software v2.4 (Aquilab SAS, Lille, France). Plan quality was assessed according to the criteria of the International Commission on Radiation Units and Measurements 83 report: the near-minimal ( $D_{98\%}$ ), near-maximal ( $D_{2\%}$ ), median ( $D_{50\%}$ ) doses and the homogeneity index ( $HI_{ICRU}$ ) [4]. Other parameters analysed included the mean dose ( $D_{mean}$ ), Coverage Index (CO), Dice similarity coefficient (DSC), Conformity Index (CI) and Target Coverage (TCO) [5]. All evaluation indices were based on volume definition described as follows:

$$CO = D_{min}/D_{ref} \tag{1}$$

where  $D_{min}$  is the minimum dose in the target ( $D_{98\%}$ ) and  $D_{ref}$  the 95% of the prescribed dose of this target; the optimal value is 1.

$$CI = V_R/V_T \tag{2}$$

where  $V_R$  is the volume of the reference isodose (95% of the prescribed dose) and  $V_T$  the volume of the target; the optimal value is 1.

$$DSC = (2 \times V_{T,R})/(V_T + V_R) \tag{3}$$

where  $V_{T,R}$  is the volume of the target covered by the reference (95% of the prescribed dose); the optimal value is 1. It represents the quality of the irradiation cover of the target.

$$HI_{ICRU\ 83} = (D_{2\%} - D_{98\%})/D_{50\%} \tag{4}$$

the optimal value is zero. It represents the homogeneity of the plan [4].

$$TCO = 100 \times V_{T,R}/V_T \tag{5}$$

For the OARs and PRVs, the analysis included the mean dose ( $D_{mean}$ ), the maximum dose to 2% of the volume ( $D_{2\%}$ ) and appropriate organ specific dose/volume thresholds (Table 2).

For the healthy tissue, a structure: "Non-Tumoral Tissue" (NTT) which corresponds to:

Volume NTT ( $V_{NTT}$ ) = volume between the frontal sinuses and the carina – (volume PTV<sub>70 Gy</sub> + volume PTV<sub>63 Gy</sub> + volume PTV<sub>56 Gy</sub>) was created.

According to D'Souza, Integral dose (ID) to organ  $j$  divided into  $n$  voxels is given by Ref. [6]:

$$ID_j = \sum_i^n D_{ij} m_{ij} = \sum_i^n D_{ij} v_{ij} p_{ij} \tag{6}$$

where  $D_{ij}$ ,  $m_{ij}$ ,  $v_{ij}$  and  $p_{ij}$  are the dose, mass, volume and density of voxel  $i$  in organ  $j$ . If the voxels have the same size and the density of the organ is uniform, the expression for the ID to organ  $j$  can be simplified to:

$$ID_j = p_j \frac{V_j}{n} \sum_i^n D_{ij} = p_j V_j \bar{D}_j \dots \tag{7}$$

where  $V_j$  and  $p_j$  are the volume and density of the organ, respectively, and  $\bar{D}_j$  is the mean dose to it. If the density of the organ is

uniform, the ID to organ  $j$  can also be computed from the differential dose-volume histogram using:

$$ID_j = p_j \sum_{k=1}^m V_{kj} D_{kj} \tag{8}$$

Where  $m$  is the number of dose bins,  $V_{kj}$  is the volume of the  $k$ th bin and  $D_{kj}$  is the dose of than bin.

For all treatment plans in this study, the voxels were uniform in size. All ID calculations were performed using structure volumes and mean doses:

$$ID (J) = D_{mean}(Gy) \times Volume (cm^3) \times p (kg \cdot cm^{-3}) \tag{9}$$

The Non-Tumour Integral Dose (NTID) is the ID of the non-tumoral tissues:

$$NTID (J) = ID \text{ body (between the frontal sinus and the carina)} - ID \text{ PTVs (ID}_{PTV\ 70\ Gy} + ID_{PTV\ 63\ Gy} + ID_{PTV\ 56\ Gy}) \tag{10}$$

For the NTT, the volume receiving a dose of at least 1 Gy, 2 Gy, 4 Gy, 6 Gy, 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy and 40 Gy were reported from DVHs.

*Statistical analysis*

Discrete variables were expressed as counts (%) and continuous variables as mean (standard deviation, SD). The results of the VMAT and HT plans were compared using paired Student's  $t$ -test for statistical significance, with the threshold for a significance level at  $p < 0.01$ . The statistical analysis was performed using the Statistical Analysis System software version 9.3.

**Results**

*Target coverage and dose homogeneity*

To simplify the reading of the analysis, mean DVHs of the three PTVs for the global cohort of patients comparing both techniques are reported in Fig. 1. In general, all techniques resulted in similar target coverage (Figure 2a and b). Clinically acceptable plans were achieved for both techniques.

Although some dosimetric differences were statistically significant, they remained small (Table 3). HT and RA provided very good

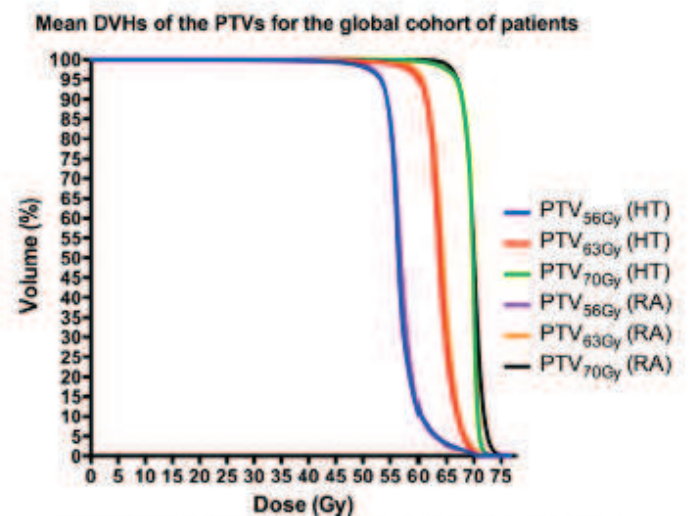
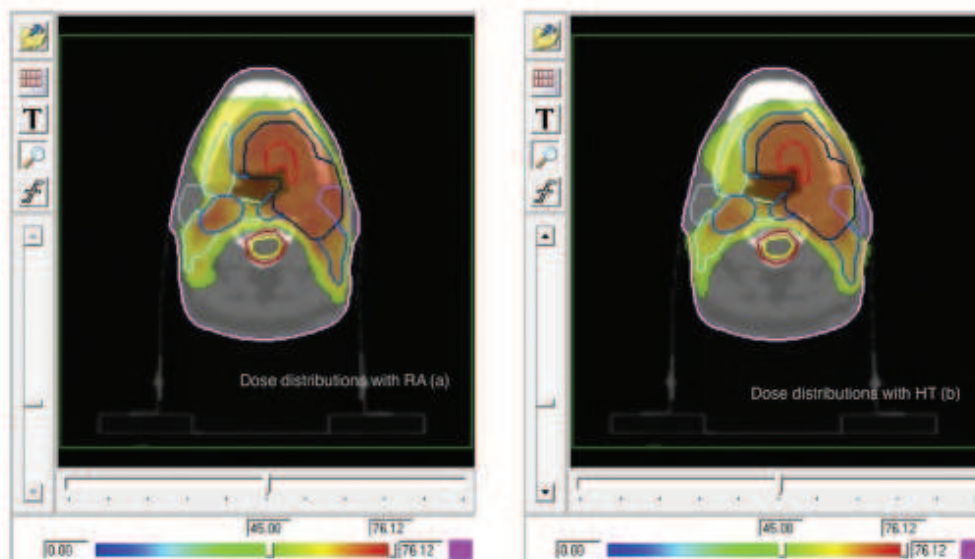


Figure 1. Mean DVHs of the PTVs for the global cohort of patients.





**Figure 2.** a and b: Representative RapidArc (a) and Helical Tomotherapy (b) dose distributions for a same patient with head and neck cancer. The GTV is in red and the planning target volumes are shown in blue, with isodose lines from 45 to 76.12 Gy. The parotid glands are in blue and purple, spinal cord in yellow and its PRV in red. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

conformity, even for large volume of PTVs and with high DSC, especially when PTV volumes were large.

#### PRV of spinal cord

All plan respected the planning objective of 45 Gy and 50 Gy as maximum dose to the spinal cord and its PRV respectively, but HT

**Table 3**

Comparison of mean dosimetric parameters computed for PTV<sub>56 Gy</sub>, PTV<sub>63 Gy</sub> and PTV<sub>70 Gy</sub>. Abbreviations: Obj = objective, D<sub>2%</sub> = dose received by 2% of structure volume, V<sub>xGy</sub> = percent structure volume of xGy, PTV = planning target volume, ALARA = as low as reasonably achievable, D<sub>mean</sub> (Gy) = mean dose to the volume, HI = homogeneity index, DSC = dice similarity coefficient, CO = coverage index, CI = conformity index, TCO = target coverage, SD = standard deviation. Indices highlighted in grey are statistically significant.

	Obj.	RapidArc mean (SD)	Helical tomotherapy mean (SD)	p
PTV <sub>56 Gy</sub>				
D <sub>mean</sub> (Gy)	56 Gy	56.99 (0.93)	56.78 (0.93)	0.1078
D <sub>2%</sub> (Gy)	ALARA	62.43 (3.21)	63.01 (3.7)	0.1330
D <sub>50%</sub> (Gy)	56 Gy	56.93 (0.81)	56.59 (0.74)	0.0074
HI (ICRU)	0	0.19 (0.12)	0.22 (0.13)	0.0123
DSC	1	0.47 (0.17)	0.46 (0.17)	0.2311
CO	1	0.99 (0.11)	0.95 (0.09)	0.0052
CI	1	4.07 (3.52)	4.14 (3.87)	0.6881
TCO (%)	95%	95.56 (5.46)	92.72 (11.48)	0.2150
PTV <sub>63 Gy</sub>				
D <sub>mean</sub> (Gy)	63 Gy	64.2 (0.81)	63.66 (0.66)	0.0035
D <sub>2%</sub> (Gy)	ALARA	68.36 (1.48)	68.11 (1.30)	0.2873
D <sub>50%</sub> (Gy)	63 Gy	64.32 (0.85)	63.7 (1.29)	0.0014
HI (ICRU)	0	0.14 (0.04)	0.17 (0.07)	0.018
DSC	1	0.54 (0.16)	0.50 (0.16)	0.0002
CO	1	0.99 (0.03)	0.96 (0.06)	0.0060
CI	1	3.08 (1.88)	3.45 (2.26)	0.0122
TCO	95%	96.83 (2.47)	95.37 (3.56)	0.0747
PTV <sub>70 Gy</sub>				
D <sub>mean</sub> (Gy)	70 Gy	69.94 (0.39)	69.44 (0.62)	0.0011
D <sub>2%</sub> (Gy)	ALARA	72.63 (1.07)	71.34 (0.74)	<0.001
D <sub>50%</sub> (Gy)	70 Gy	70.13 (0.41)	69.3 (2.35)	0.0696
HI (ICRU)	0	0.09 (0.02)	0.09 (0.05)	0.7627
DSC	1	0.87 (0.10)	0.83 (0.08)	0.0167
CO	1	0.99 (0.02)	0.98 (0.03)	0.2086
CI	1	1.26 (0.38)	1.32 (0.27)	0.3558
TCO	95%	96.60 (2.3)	95.46 (7.94)	0.4542

allowed more sparing of PRV spinal cord in terms of D<sub>2%</sub>: 32.4 Gy (SD: 5.53) and 39.6 Gy (SD: 2.85) with HT and RA ( $p < 0.0001$ ), respectively (Table 4 and Fig. 3).

#### PRV of brainstem

As for spinal cord, HT and RA showed D<sub>2%</sub> lower than the planning objective of 54 Gy and 60 Gy for brainstem and its PTV, and statistical significance was observed: 30.47 Gy (SD: 11.14) and 38.03 Gy (SD: 12.4) for the PRV of brainstem with HT and RA ( $p < 0.0001$ ), respectively (Table 4 and Fig. 3).

#### Parotids

The analysis was carried out for ipsi- and contra-lateral parotids separately and as expected, larger sparing was observed for the contra-lateral glands. In the RA group, the mean value of mean dose to contra-lateral parotid was 27.27 Gy (SD: 4.42). In the HT group, the mean value of mean dose to contra-lateral parotid was 26.11 Gy (SD: 3.27). No statistically significant difference was observed between groups (Table 4 and Fig. 4).

#### Healthy tissue

The planning objectives for healthy tissue were to minimize its involvement. The ID for PTVs (ID<sub>PTV 70 Gy</sub> + ID<sub>PTV 63 Gy</sub> + ID<sub>PTV 56 Gy</sub>) was 48.54 J (SD: 12.63) and 48.57 J (SD: 12.53) for RA and HT respectively.

The mean NTID was 140.8 J (range: 77.8–218.1) and 150.6 J (range: 88.4–225.6) for RA and HT respectively ( $p = 0.003$ ) (Fig. 4). Regarding the NTT DVH, there was an increase in the volume irradiated with HT at doses between 4 Gy and 20 Gy, while above these values the irradiated volumes were similar (Table 4 and Fig. 5).

#### Discussion

In this study we compared HT and RA dosimetric planning in 30 patients with oropharyngeal cancer and we demonstrated that both techniques were able to produce plans with a good coverage of



Table 4

Summary of dosimetric results for organs at risk. Abbreviations:  $D_{x\%}$  = dose received by x% of structure volume,  $V_{x\text{Gy}}$  = percent structure volume of xGy, PRV = planning organ at risk volume,  $D_{\text{mean}}$  (Gy) = mean dose to the volume, ALARA = as low as reasonably achievable, CSM = superior pharyngeal constrictor muscle, CMM = middle pharyngeal constrictor muscle, CIM = inferior pharyngeal constrictor muscle, SD = standard deviation. Indices highlighted in grey are statistically significant.

Obj.		RapidArc mean (SD)	Helical tomotherapy mean (SD)	p
<b>Healthy tissue</b>				
NTD (J)	ALARA	140.84 (32.65)	150.60 (37.16)	0.0034
$V_1\text{ Gy}$ (%)	ALARA	86.35 (10.22)	87.99 (10.62)	0.1086
$V_2\text{ Gy}$ (%)	ALARA	71.53 (13.67)	72.33 (15.63)	0.5653
$V_4\text{ Gy}$ (%)	ALARA	56.98 (14.02)	63.46 (19)	0.0027
$V_6\text{ Gy}$ (%)	ALARA	50.1 (13.23)	59.05 (16.46)	<0.0001
$V_{10}\text{ Gy}$ (%)	ALARA	41.18 (10.96)	49.32 (13.37)	<0.0001
$V_{15}\text{ Gy}$ (%)	ALARA	33.91 (8.96)	38.64 (10.74)	<0.0001
$V_{20}\text{ Gy}$ (%)	ALARA	28.54 (7.62)	30.70 (8.87)	0.0111
$V_{40}\text{ Gy}$ (%)	ALARA	11.01 (3.42)	10.84 (3.64)	0.7525
<b>Ipsilateral parotid</b>				
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	ALARA	30.18 (7.63)	29.37 (3.70)	0.5088
$D_{2\%}$ (Gy)	ALARA	66.12 (5.37)	64.96 (5.55)	0.0318
$V_{15}\text{ Gy}$ (%)	ALARA	70.22 (16.11)	70.77 (14.15)	0.8963
$V_{26}\text{ Gy}$ (%)	ALARA	47.09 (15.33)	46.67 (7.49)	0.8767
$V_{50}\text{ Gy}$ (%)	ALARA	42.61 (15.9)	40.12 (5.96)	0.3348
$V_{45}\text{ Gy}$ (%)	ALARA	25.89 (13.46)	22.94 (7.84)	0.1176
<b>Contralateral parotid</b>				
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	ALARA	24.27 (4.42)	26.11 (3.27)	0.0224
$D_{2\%}$ (Gy)	ALARA	56.75 (5.97)	57.82 (5.46)	0.0108
$V_{15}\text{ Gy}$ (%)	ALARA	59.96 (13.95)	69.04 (15.19)	0.0304
$V_{26}\text{ Gy}$ (%)	ALARA	36.94 (9.88)	40.39 (5.47)	0.0619
$V_{50}\text{ Gy}$ (%)	ALARA	31.58 (10)	34.05 (5.78)	0.1301
$V_{45}\text{ Gy}$ (%)	ALARA	15.83 (8.35)	16.38 (6.67)	0.5576
<b>PRV of spinal cord</b>				
$D_{2\%}$ (Gy)	ALARA	39.6 (2.85)	32.39 (5.53)	<0.0001
<b>PRV of brainstem</b>				
$D_{2\%}$ (Gy)	ALARA	38.03 (12.4)	30.47 (11.14)	<0.0001
<b>Others</b>				
<i>Oral cavity</i>				
$D_{2\%}$ (Gy)	ALARA	66.48 (6.64)	66.82 (6.55)	0.5742
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	ALARA	44.77 (12.48)	43.95 (12.06)	0.3643
<i>Larynx</i>				
$D_{2\%}$ (Gy)	ALARA	68.44 (4.82)	67.54 (6.06)	0.3226
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	ALARA	56.67 (9.52)	51.61 (13.81)	0.0005
<i>CSM</i>				
$D_{2\%}$ (Gy)	ALARA	71.85 (1.18)	70.81 (0.56)	<0.0001
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	ALARA	64.11 (5.29)	64.46 (4.36)	0.1644
<i>CMM</i>				
$D_{2\%}$ (Gy)	ALARA	69.66 (4.55)	69.54 (3.41)	0.8412
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	ALARA	63.55 (5.02)	63.48 (5.32)	0.9222
<i>CIM</i>				
$D_{2\%}$ (Gy)	ALARA	64.02 (7.22)	62.85 (9.10)	0.1896
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	ALARA	55.36 (9.4)	50.04 (13.02)	0.0005
<i>Mandible</i>				
$D_{2\%}$ (Gy)	ALARA	66.13 (5.74)	66.89 (4.50)	0.1136
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	ALARA	47.07 (6.77)	46.58 (8.69)	0.5465

PTVs and an acceptable sparing of spinal cord, brainstem and contra-lateral parotid. Although some dosimetric differences were statistically significant, these were small and unlikely to have any clinical impact. For both techniques, the ability to achieve a homogenous dose is better for large PTVs. HT has already been proven to have high capability for the treatment of large target volumes [7–9]. Compared with IMRT, many studies have also reported the ability of HT to improve dose homogeneity and OAR sparing in head and neck cancers [10–13]. For RA, double arcs are necessary to improve target coverage and homogeneity compared to single arc treatment [14]. In a dosimetric comparison of 10 patients, Wiezorek et al. compared Elekta VMAT, Varian RA, step and shoot IMRT and HT treatment plans using a simultaneous integrated boost technique. The RA and HT techniques resulted in better target dose homogeneity compared with VMAT and step and shoot IMRT [15].

Mean DVHs for healthy tissue, PRV of spinal cord and PRV of brainstem for the global cohort of patients

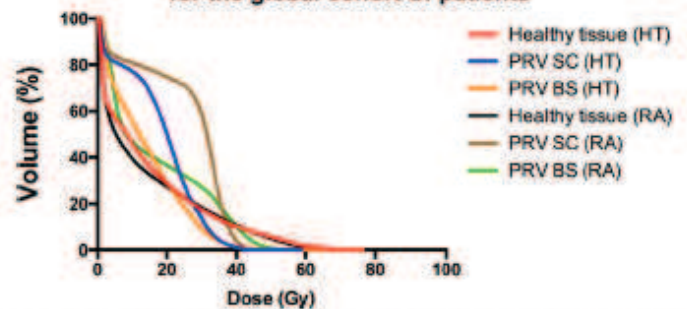


Figure 3. Mean DVHs of healthy tissue, PRV of spinal cord and brainstem for the global cohort of patients. Abbreviations: PRV = planning organ at risk volume, SC = spinal cord, BS = brainstem.

With respect to the OAR, HT performed better than RA with less dose delivered to the PRV of spinal cord and the brainstem in terms of maximum tolerated dose. These differences may be particularly important when we consider the risk of loco-regional recurrence within the first two years after primary treatment and the developing technique of re-irradiation. Both techniques were able to spare contra-lateral parotid. Many authors have pointed out the capacity of these techniques and the importance of this parotid sparing in late xerostomia as an important factor in improving quality of life of the irradiated HNC patient. Wiezorek et al. reported a mean dose of spared parotid to 26.5 Gy for RA and 14.1 Gy for HT [15].

Photons have probably reached their treatment limit. A future perspective for ensuring good target coverage whilst sparing OARs, would be adaptive radiotherapy and, farther away, adaptive proton radiotherapy.

When focussing on the healthy tissue, our results indicated that the non-tumoral integral dose was 140 J and 150 J with RA and HT respectively. The difference is statistically significant but maximum and minimum values were the same within both techniques. Nevertheless, when we consider DVH of the healthy tissue minus PTV, there was an increase in the volume irradiated with HT at doses between 4 Gy and 20 Gy, above these values, the irradiated volumes were similar. The risk of irradiating increasing volumes of normal tissue is radiation-induced second cancers. Although,

Mean DVHs for ipsi- and contra-lateral parotids for the global cohort of patients

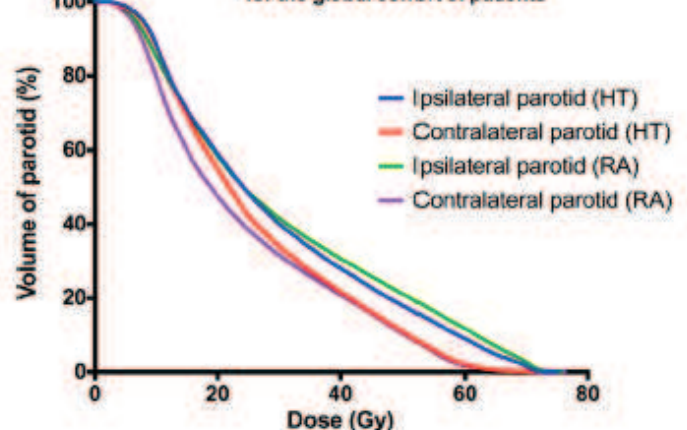


Figure 4. Mean DVHs of ipsi- and contra-lateral parotids for the global cohort of patients.



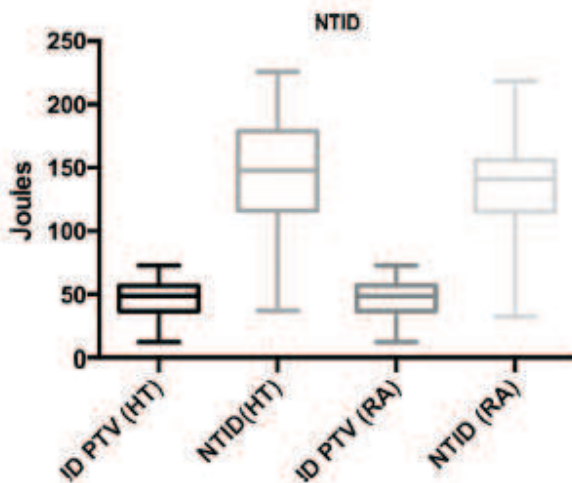


Figure 5. Box and whiskers of NTID for both techniques.

whether or not a second cancer is caused by radiation treatment is difficult to prove as this population has a tendency to develop second cancers. Nevertheless, for the HPV positive population, we should strive to achieve the minimum dose to normal tissue because there has been much debate about a higher number of monitors units causing more scattered dose and leaf leakage radiation hence causing a higher risk of secondary cancers.

RA and HT have several potential advantages over traditional methods of IMRT delivery. The main advantage is that treatments are delivered in a fraction of the time compared with field beam IMRT treatments. Rao et al. compared VMAT treatments with fixed beam IMRT and HT. VMAT treatment times ranged from 2.1 to 4.6 min, IMRT treatment times from 7.9 to 11.1 min and HT treatment times from 4 to 7 min [16]. The advantages of decreased treatment time include better patient comfort and compliance, increased patient throughput and enhanced image guidance [17]. These may be also impact on tumour control. Zheng et al. showed that longer fraction delivery times gives less cell kill in nasopharyngeal carcinoma cell culture, maybe due to sub-lethal damage repair during irradiation [18]. Another advantage is increased monitor unit (MU) efficiency, meaning fewer MUs are required to deliver the prescribed dose. The medico-economic evaluation of our study is ongoing and will include study of MU number, and fraction time.

Finally, dosimetric comparisons of different IMRT planning systems have many variables that may influence the results, especially the trade-off between target coverage and the sparing of OARs, the experience of the planner and the institution. To limit the need to make a subjective choice in treatment planning, Janssen et al. showed the feasibility to perform objective treatment planning using automatically generating Pareto fronts [19].

## Conclusions

Our results show that both techniques are able to produce plans with a good coverage of PTVs and an acceptable sparing of spinal cord, brainstem and contra-lateral parotid. Both techniques are equivalent for oropharyngeal cancers treatment although HT may increase integral dose to the healthy tissue. Although some dosimetric differences were statistically significant, they remained small and probably have little or no clinical impact. We consider rotational IMRT techniques as the reference treatment representing the maximum benefit that could be expected with normofractionated photon radiation therapy.

## Conflict of interest

The authors report no declarations of interest.

## Acknowledgements

We would like to thank Dr G. Hruba (Sydney Cancer Center, Australia) for help with translation and proof reading.

## References

- [1] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2011 Feb;12(2):127–36.
- [2] Oncology Eo J. Introducing new treatments and technologies into the Clinic. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:2426.
- [3] Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, Tran BN, Dempsey JF. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002 Aug 1;53(5):1174–84.
- [4] ICRU report N° 83 prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity modulated radiation therapy. *Journal Of The ICRU* 2010;10(1).
- [5] Feuvret L, Noel G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity index: a review. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006 Feb 1;64(2):333–42.
- [6] D'Souza WD, Rosen I. Nontumor integral dose variation in conventional radiotherapy treatment planning. *Medical Physics* 2003 Aug;30(8):2065–71.
- [7] Rochet N, Jensen AD, Sterzing F, Munter MW, Eichbaum MH, Schneeweiss A, et al. Adjuvant whole abdominal intensity modulated radiotherapy (IMRT) for high risk stage FIGO III patients with ovarian cancer (OVAR-IMRT-01) – Pilot trial of a phase I/II study: study protocol. *BMC Cancer* 2007;7:227.
- [8] Sterzing F, Sroka-Perez G, Schubert K, Munter MW, Thieke C, Huber P, et al. Evaluating target coverage and normal tissue sparing in the adjuvant radiotherapy of malignant pleural mesothelioma: helical tomotherapy compared with step-and-shoot IMRT. *Radiation Therapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2008 Feb;86(2):251–7.
- [9] Lacornerie T, Cavillon F, Touzeau C, Touleimat M, Tresch E, Lartigau E, et al. A dosimetric comparison of tomotherapy and volumetric modulated arc therapy (VMAT) in the treatment of high risk prostate cancer with pelvic nodal radiotherapy. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* 2012;28(Suppl. 1):53.
- [10] Lee TF, Fang FM, Chao PJ, Su TJ, Wang LK, Leung SW, et al. Dosimetric comparisons of helical tomotherapy and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Radiation Therapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2008 Oct;89(1):89–96.
- [11] Murthy V, Master Z, Gupta T, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Phunilatpam R, et al. Helical tomotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: dosimetric comparison with linear accelerator-based step-and-shoot IMRT. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2010 Apr–Jun;6(2):194–8.
- [12] van Vulpen M, Field C, Raaijmakers CP, Parliament MB, Terhaard CH, MacKenzie MA, et al. Comparing step-and-shoot IMRT with dynamic helical tomotherapy IMRT plans for head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005 Aug 1;62(5):1535–9.
- [13] Sheng K, Molloy JA, Read PW. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dosimetry of the head and neck: a comparison of treatment plans using linear accelerator-based IMRT and helical tomotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006 Jul 1;65(3):917–23.
- [14] Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, Fogliata A, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiation Therapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2009 Jul;92(1):111–7.
- [15] Wiezorek T, Brachwitz T, Georg D, Blank E, Fortina I, Habl G, et al. Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and tomotherapy: multi-institutional planning study for head-and-neck cases. *Radiation Oncology* 2011;6:20.
- [16] Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Mehta V, et al. Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Medical Physics* 2010 Mar;37(3):1350–9.
- [17] Dzintars E, Papanikolaou N, Mavroidis P, Sadeghi A, Stathakis S. Application of an independent dose calculation software for estimating the impact of inter-fractional setup shifts in helical tomotherapy treatments. *Physica Medica: PM: An International Journal Devoted to the Applications of Physics to Medicine and Biology: Official Journal of the Italian Association of Biomedical Physics* 2012 Oct 6.
- [18] Zheng XK, Chen LH, Wang WJ, Ye F, Liu JB, Li QS, et al. Impact of prolonged fraction delivery times simulating IMRT on cultured nasopharyngeal carcinoma cell killing. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010 Dec 1;78(5):1541–7.
- [19] Janssen T, van Kesteren Z, Franssen G, Damen E, van Vliet C. Pareto fronts in clinical practice for prostate. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2013 Mar 1;85(3):873–80.





### **3.6.Discussion**

#### **3.6.1. Synthèse**

Ces résultats montrent que RA et TH sont capables de générer des plans de traitement par arcthérapie semblables avec une couverture du PTV et une épargne des OARs satisfaisantes. Même si la différence de certains indices dosimétriques entre RA et TH était statistiquement significative, l'écart était faible et les résultats acceptables et satisfaisants.

Cependant, deux choses attirent notre attention :

- a) la dose plus faible reçue à la moelle épinière et son PRV avec TH, liée à l'irradiation hélicoïdale et la fermeture des lames devant le passage de la moelle épinière, plus difficile à obtenir avec RA. Une plus faible dose reçue à la moelle épinière permettrait la possibilité d'une ré irradiation en cas de rechute locale.
- b) la dose reçue aux tissus sains, évaluée par la NTID, est plus élevée par TH. Une étude à partir de cas de cancers du sein, comparant des plans de traitement planifié en radiothérapie conformationnelle 3D, en radiothérapie 2D, en RCMI et en IMAT a montré un excès de risque absolu de second cancer plus important par RCMI et IMAT [109]. Bien qu'aucune étude clinique n'ait pu démontré ces résultats, nous devons appliquer le principe de précaution et limiter la dose reçue aux tissus sains autant que possible (ALARA), notamment chez les patients porteurs du Papillomavirus Humain (HPV) de bon pronostic avec une espérance de vie plus longue que les patients non porteur de ce virus, généralement éthylo-tabagique et porteurs d'autres comorbidités altérant leur pronostic.

Compte tenu du nombre de publications portant sur des comparaisons dosimétriques effectuées sur un faible nombre de patients, généralement entre 5 et 15, notre étude est la seule à comparer un nombre important de patients [110].

### **3.6.2. Reproductibilité des résultats**

Du fait de la haute précision de ces techniques, une délinéation précise et rigoureuse est nécessaire, avec un apprentissage médical tant pour les OAR que pour les volumes à irradier qui sont complexes et différents selon le site primitif, le stade et l'extension tumorale [75, 111]. A côté de la délinéation, les expériences du centre et du physicien sont également importantes. Dans l'essai 02-02 du Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG), comparant une radiothérapie avec cisplatine avec ou sans tirapazamine chez 820 patients atteints d'un cancer des VADS localement évolués, un défaut de qualité majeure de l'irradiation (dose, étalement, volume cible) était associé à une perte de probabilité du contrôle locorégional de 24% à deux ans ( $p < 0,001$ ). Ce défaut de qualité était d'autant plus fréquent que le nombre de patients inclus par centre était faible reflétant l'expérience des équipes (pour les équipes ayant inclus moins de cinq patients, 29,8 % de défaut de qualité contre 5,4 % pour les équipes en ayant inclus plus de 20;  $p < 0,001$ ) [112].

### **3.6.3. L'expérience de l'optimisation**

La maîtrise de la planification et du software utilisé (Eclipse ou Tomotherapy Software) sont capitales et passent par des formations théoriques et de la pratique.

#### **3.6.3.1. Planification avec Eclipse**

A partir des contraintes définies sur les volumes cibles et les organes à risques, il faut définir pour chaque structure :

- La priorité
- La dose maximale en Gy dans un volume en % acceptée
- La dose minimale en Gy dans un volume en % acceptée

Pour aider l'optimiseur, d'autres structures sont créées pour limiter la dose reçue au niveau de ces structures :

- Création de structures d'évitement, pour éviter un angle en particulier (limiter la dose en postérieur, ou diminuer une zone avec des points chauds)

Etude n°1 : Etude théorique comparant une arcthérapie délivrée par RA et TH

- Création d'une zone d'évitement 2 ou 3 mm sous la peau, pour éviter des zones de surdosage au niveau de la peau et les lèvres
- Des anneaux (ring) autour des PTV pour obtenir un gradient de dose de distance croissante

# Etude n°1 : Etude théorique comparant une archthérapie délivrée par RA et TH

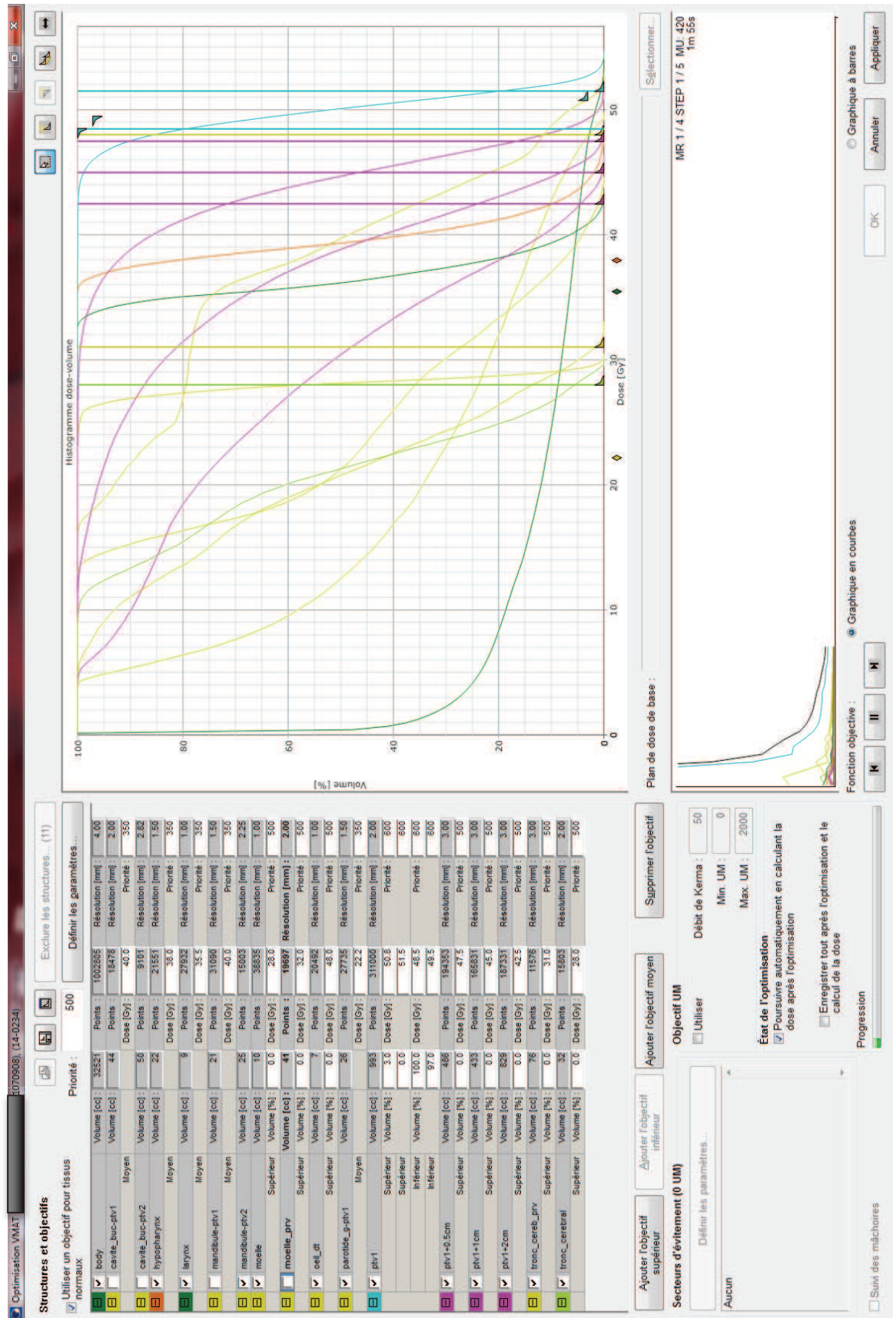


Figure 19 : Exemple de planification à l'aide du TPS Eclipse

### **3.6.3.2. Cas de Tomothérapie**

Il faut séparer les volumes cibles des organes à risques et les prioriser à la façon des poupées russes, de la plus interne à la plus externe quand les volumes se superposent comme la moelle épinière et le PRV de celle-ci.

Il faut ensuite définir :

- L'importance, qui pourra évoluer lors de l'optimisation, avec une importance des volumes cibles toujours supérieure aux organes à risque, le premier objectif étant la couverture tumorale
- La dose maximale et sa pénalité
- La dose minimale et sa pénalité
- Et des points du DVH (dose en Gy pour un volume en %) pour orienter l'optimisation, comme le cas des glandes parotides, de la cavité buccale par exemple

Comme pour le cas de RA, des structures d'évitement et anneaux autour des PTV sont créées.



# Etude n°1 : Etude théorique comparant une archthérapie délivrée par RA et TH

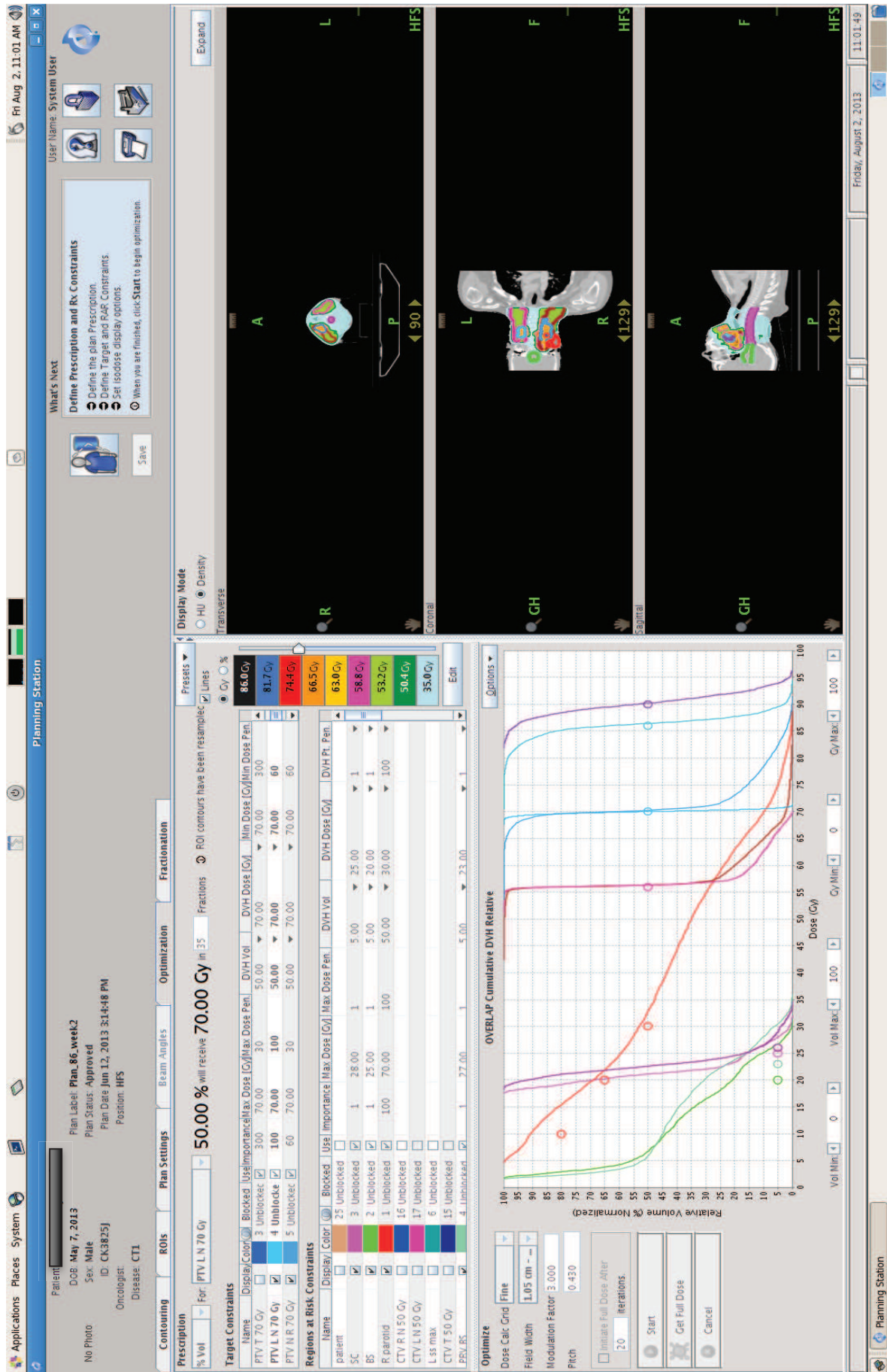


Figure 20 : Exemple de planification à l'aide du TPS Tomotherapy TPS



#### **3.6.4. Les avantages et inconvénients de TH**

Au niveau mécanique, l'avantage de TH réside dans

- la vitesse du CML (pneumatique),
- un CML parallèle au sens de déplacement donc une modulation plus élevée par tranche.

Par contre, il existe uniquement deux positions des lames du CML (ouvert ou fermé), avec un débit fixe, une vitesse de rotation constante et une irradiation par tranche. Il faut donc « jouer » sur le pitch (nombre de fois où un point discret du patient voit le faisceau et la modulation) qui est de l'ordre de 0,3 (3 passages) avec un temps de traitement qui s'allonge.

#### **3.6.5. Les avantages et inconvénients de RA**

Le débit de dose avec RA peut être modulé ainsi que la vitesse du bras de l'accélérateur. Par contre la vitesse du CML est relativement lente et l'irradiation est volumique. On peut effectuer plusieurs arcs pour augmenter les degrés de modulation mais avec une augmentation du temps de traitement.

### **3.7. Conclusion**

Nous avons montré que les plans de traitement planifiés par RA et TH étaient satisfaisants et semblables mais qu'ils nécessitent une grande expérience du médecin et du physicien; la technique la plus sûre restant celle que le binôme médecin/physicien maîtrise. L'étape suivante consiste à valider ces données d'un point de vue prospectif sur un plus grand échantillon de patients.

## **4. Evaluation prospective d'une population traitée par arcthérapie et par irradiation hélicoïdale**

### **4.1. Introduction**

Ces nouvelles techniques d'irradiation, permettant une irradiation de haute précision nécessitent un lourd investissement financier et humain. A l'inverse des chimiothérapies, la réalisation d'études randomisées de phase III en radiothérapie est difficilement concevable et souvent peu adaptée [113]. Ainsi l'évaluation des nouvelles techniques se fait plutôt de façon longitudinale à partir d'études dosimétriques théoriques, d'études de phase I/II sur de faibles effectifs et surtout à partir d'études observationnelles. La TH a été évaluée lors d'un appel à projet de l'INCA en 2005 par les premiers centres français équipés de cette nouvelle technologie. Parallèlement, s'est développée l'arcthérapie sur les accélérateurs linéaires classiques par l'arrivée sur ces machines de l'imagerie embarquée, d'un collimateur multilame dynamique puis de la rotation du bras de l'accélérateur permettant une irradiation continue lors d'une rotation de 360° du bras de l'accélérateur. Les modèles économiques des pays industrialisés ne suivent pas systématiquement les évolutions technologiques. Face à cette évolution, et à l'absence d'étude clinique randomisée, il paraît essentiel aujourd'hui d'évaluer l'apport de toutes ces avancées et d'utiliser chaque équipement au maximum de ses performances et à bon escient dans le respect des protocoles thérapeutiques validés.

Dans ce contexte, l'étude médico-économique, ART ORL, a été proposée et soutenue par l'Institut National du Cancer (INCA) visant à évaluer de façon prospective :

- l'aspect économique afin d'estimer le différentiel de coûts entre 3 modalités de RCMI rotationnelle pour les cancers des VADS :

- RapidArc, Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA
- TomoTherapy, Accuray, Madison, WI, USA
- VMAT, Elekta Oncology, Stockholm, Sweden
- l'aspect médical en comparant les toxicités aiguës et chroniques, notamment salivaires, induites par ces traitements ainsi que les taux de contrôle local, de survie sans récurrence et de survie globale.

Dans cette partie, nous avons évalué d'un point de vue dosimétrique les patients inclus dans ART ORL, à l'exception des patients traités par VMAT, Elekta Oncology, par défaut d'inclusion.

#### **4.2.Critère d'inclusion et d'exclusion**

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- index de performance, OMS  $\leq 2$
- âge supérieur ou égal à 18 ans
- carcinome histologiquement prouvé
- carcinome épidermoïde ou indifférencié (UNCT) du cavum, ou carcinome épidermoïde de l'oropharynx ou carcinome épidermoïde de la cavité buccale
- Stade I à IV
- M0 selon la classification TNM, 7<sup>ème</sup> édition
- Patient non opéré (chirurgie partielle par laser et curage ganglionnaire autorisés)
- Irradiation des aires ganglionnaires cervicales bilatérales
- Affiliation obligatoire à un régime de sécurité sociale

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- antécédent de cancer invasif datant de moins de 5 ans
- indications de ré irradiation
- radiothérapie unilatérale des aires ganglionnaires
- indication de curiethérapie complémentaire
- patient sous Amifostine®

- impossibilité de suivi correct (pour raison sociale, familiale, géographique...)

### **4.3.Modalités de la radiothérapie**

#### **4.3.1. Position et contention**

Les patients doivent être en décubitus dorsal, les bras le long du corps, épaules basses et nuque dégagée. La position de tête la plus adaptée est une position où le palais dur est perpendiculaire à la table de traitement. La contention est constituée d'un masque thermoformé avec 5 points d'ancrage.

#### **4.3.2. Définition des volumes à traiter**

L'acquisition des données anatomiques comprenait au minimum une double acquisition scanographique avec et sans injection de produit de contraste compte tenu des processus de prise en compte des hétérogénéités par le logiciel de tomothérapie et la nécessité d'une bonne visualisation des différentes structures anatomiques (vaisseaux et adénopathies envahies) lors du contourage. Les acquisitions étaient constituées de coupes jointives avec une épaisseur inférieure ou égale à 3 mm de la voûte crânienne au médiastin supérieur (carène). Ce volume d'acquisition était identique pour tous les patients afin de faciliter l'étude sur la dose intégrale. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) et une imagerie par TEP pouvaient être réalisées en position de traitement en fonction de la localisation tumorale et à la discrétion des investigateurs. Lors du contourage, les volumes cibles étaient délimités en fonction de la localisation tumorale et des référentiels [111, 114, 115] ainsi que les OARs (tableau n°5).

Tableau 5 : Définition des volumes d'intérêt et OAR

<b>Structures d'intérêt</b>	<b>Définition</b>
<b>Volumes à traiter</b>	
<b>CTV<sub>56Gy</sub></b>	Volume prophylactique à bas risque (muqueuse et aires ganglionnaires cervicales)
<b>PTV<sub>56Gy</sub></b>	CTV <sub>56Gy</sub> + 5 mm
<b>CTV<sub>63Gy</sub></b>	Ensembles des volumes hautement susceptibles d'être atteints (aires péri tumorales et aires ganglionnaires cervicales à haut risque)
<b>PTV<sub>63Gy</sub></b>	CTV <sub>63Gy</sub> + 5 mm
<b>CTV<sub>70Gy</sub></b>	Ensemble des structures macroscopiquement envahies (tumeur primitive et adénopathies envahies)
<b>PTV<sub>70Gy</sub></b>	CTV <sub>70Gy</sub> + 5 mm
<b>OARs</b>	
<b>Canal médullaire</b>	
<b>PRV canal médullaire</b>	Canal médullaire + 5 mm
<b>Tronc cérébral</b>	
<b>PRV tronc cérébral</b>	Tronc cérébral + 2 mm
<b>Parotide droite</b>	
<b>Parotide gauche</b>	
<b>Articulation temporo-mandibulaire</b>	
<b>Glandes sous maxillaires</b>	
<b>Cavité buccale</b>	
<b>Larynx</b>	
<b>Si cavum</b>	Chiasma optique, globes oculaires, oreilles internes, lobes temporaux.

#### 4.3.3. Dosimétrie

Seules les irradiations avec boost concomitant (SIB, Simultaneous Integrated Boost) étaient permises. L'irradiation en 2 temps n'était pas autorisée. La dose prescrite était de :

- 70 Gy, 2 Gy par fraction au PTV<sub>70Gy</sub>
- 63 Gy, 1,8 Gy par fraction au PTV<sub>63Gy</sub>
- 56 Gy, 1,6 Gy par fraction au PTV<sub>56Gy</sub>

Les contraintes dosimétriques étaient les suivantes :

Tableau 6 : Contraintes dosimétriques.

Structures	Objectifs	Priorité
<b>PTVs</b>	$V_{95\%} \geq 95\%$ et $V_{90\%} \geq 98\%$ de la dose prescrite aux PTVs 100 % de la dose prescrite à la médiane du volume du PTV	Forte
<b>Tronc cérébral</b>	$D_{2\%} < 54$ Gy	Forte
<b>PRV tronc cérébral</b>	$D_{2\%} < 56$ Gy	Forte
<b>Moelle épinière</b>	$D_{2\%} < 45$ Gy	Forte
<b>PRV moelle épinière</b>	$D_{2\%} < 50$ Gy	Forte
<b>Glandes parotides</b>	$D_{\text{moy}} < 32$ Gy ou $V_{15\text{Gy}} < 65\%$ , $V_{30\text{Gy}} < 45\%$ , $V_{45\text{Gy}} < 24\%$ (à au moins une des parotides)	Forte-moyenne
<b>Articulation temporo-mandibulaire</b>	$D_{2\%} < 65$ Gy	Moyenne-faible
<b>Yeux</b>	$V_{35\text{Gy}} < 50\%$	Moyenne-faible
<b>Nerfs optiques</b>	$D_{2\%} < 54$ Gy	Moyenne-faible
<b>Oreille interne</b>	$D_{2\%} < 50$ Gy	Moyenne-faible
<b>Cavité orale</b>	$D_{2\%} < 50$ Gy	Moyenne-faible

#### 4.4. Contrôles du traitement

##### 4.4.1. Contrôles avant traitement

Pour chaque plan de traitement :

- transfert des données du plan de traitement sur fantôme homogène (cylindre de diamètre de 15 à 20 cm et/ou parallélépipède de largeur et de hauteur 15 à 20 cm)
- Recalcule tenant compte des caractéristiques du fantôme
- Puis exportation du plan sur l'accélérateur

## Etude n°2 : Etude prospective d'une population traitée par RA et TH

- Mesure avec une chambre d'ionisation à l'isocentre pour la détermination de la dose absolue
- Mesure dans un fantôme dédié (DELAT 4, par exemple) ou portal (EPID) avec comparaison de l'image prédite avec l'image acquise (gamma index, test d'écart de distance et test de différence de dose)

Les critères d'acceptation étaient les suivants :

- pour les doses : +/- 5%
- pour les isodoses de valeur supérieure à 50%, et dans une zone de faible gradient : +/- 4%
- pour les isodoses de valeur supérieure à 50%, et dans une zone de fort gradient : +/- 4 mm

### **4.4.2. Contrôles de l'accélérateur**

Chaque centre participant devait contrôler l'étalonnage des faisceaux utilisés selon la décision technique de AFSSAPS (2 mars 2004, mise à jour le 27 juillet 2007 portant sur le contrôle interne et externe en radiothérapie).

Chaque centre participant devait justifier d'un contrôle de qualité de l'accélérateur selon la décision technique de AFSSAPS (2 mars 2004, mise à jour le 27 juillet 2007 portant sur le contrôle interne et externe en radiothérapie).

Concernant les spécificités de la modulation d'intensité et dans le cas de RA, les contrôles suivants étaient obligatoires :

- contrôle de la position des lames (contrôle mensuel)
- contrôle de la dose/unité moniteur en fonction du nombre d'UM délivré : contrôle semestriel ou après une maintenance pouvant avoir influencé sur ce réglage en vérifiant la linéarité de la dose/unité moniteur en fonction du nombre d'UM délivrée (de 2 à 100)
- contrôle du déplacement de la vitesse des lames (contrôle mensuel).

Concernant les spécificités de TH, une attention particulière était portée sur :

- un test de constance RCMI en rotation (contrôle hebdomadaire)

- un test dit « complétion procédure » permettant de contrôler la reprise conforme du traitement après une interruption de traitement.

Enfin, la qualité du faisceau répondait aux recommandations du protocole AIEA 398 [116] et la qualité de la RCMI répondait aux recommandations du groupe GORTEC-RCMI [117].

#### **4.4.3. Contrôles de la position géométrique du patient**

L'alignement et le positionnement du patient étaient contrôlés par

- la réalisation de 2 clichés orthogonaux (kV, kV) dans le cas d'un traitement par RA, à une fréquence hebdomadaire (champ de 10x10cm). Ces clichés étaient comparés au DRR de référence et des modifications de la table étaient réalisées dans le cas d'un écart supérieur à 5 mm.
- la réalisation d'un scanner MVCT quotidien. Le scanner MVCT était comparé au scanner dosimétrique de référence. Les décalages observés étaient appliqués séance après séance.

#### **4.5. Analyses des contours**

L'ensemble des données des patients (CT, RT structures) a été transféré sur la plateforme Artiview software version 2.4 (Aquilab, Lille, France) afin de vérifier les contours des OAR et si besoin, de les homogénéiser. Par contre, les volumes d'intérêt, GTV, CTV et PTV n'ont pas été modifiés.

D'autres structures ont été délinées comme les muscles constricteurs supérieur, moyen et inférieur, la mandibule et les tissus sains (tissus sains = volume du body<sub>sinus frontal</sub> à la trachée - PTVs) mais sans contrainte dosimétrique sur ces structures lors de la planification.

#### **4.6. Analyses des données**

Les dosimétries ont été analysées sur Artiview. En fonction des volumes analysés, des indices dosimétriques ont été reportés et comparés. Les plans TH et RA ont été



comparés en utilisant un test apparié de Student, avec un seuil pour un niveau statistiquement significatif à  $p < 0,01$ .

#### **4.7.Résultats**

Les résultats de cette analyse ont fait l'objet d'une publication :

« Intensity Modulated Arc Therapy in Bilaterally irradiated Head and Neck cancer: A comparative and prospective multicenter planning study ».

Servagi Vernat S, Ali D, Messina C, Pommier P, Dussart S, Puyraveau M, Viard R, Lacornerie T, Lisbona A, Fenoglietto P, Mazurier J, Garcia R, Hangard G, Zefkili S, Makovicka L, Giraud P. Cancer Invest 2014, 32(5):159-167.

ORIGINAL ARTICLE

## Intensity Modulated Arc Therapy in Bilaterally Irradiated Head and Neck Cancer: A Comparative and Prospective Multicenter Planning Study

Stéphanie Servagi Vernat,<sup>1,2</sup> David Ali,<sup>3</sup> Caroline Messina,<sup>4</sup> Pascal Pommier,<sup>5</sup> Sophie Dussart,<sup>6</sup> Marc Puyraveau,<sup>7</sup> Romain Viard,<sup>8</sup> Thomas Lacornerie,<sup>10</sup> Albert Lisbona,<sup>4</sup> Pascal Fenoglio,<sup>9</sup> Jocelyne Mazurier,<sup>11</sup> Robin Garcia,<sup>12</sup> Gregory Hangard,<sup>13</sup> Sophia Zefkili,<sup>14</sup> Libor Makovicka,<sup>2</sup> and Philippe Giraud<sup>3</sup>

Department of Radiation Therapy, Besançon University Hospital, Besançon, France,<sup>1</sup> IRMA/LCPR-AC/CE UMR 6249 CNRS, University of Franche-Comte, France,<sup>2</sup> Department of Radiation Therapy, Georges Pompidou Hospital, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Paris, France,<sup>3</sup> Department of Radiation Oncology, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain, France,<sup>4</sup> UMR 5824 CNRS, University of Lyon, France,<sup>5</sup> UBET, Leon Berard Center, Lyon, France,<sup>6</sup> Clinical Methodology Center, Besançon University Hospital, Besançon, France,<sup>7</sup> AQUILAB, Loos les Lille, France,<sup>8</sup> Department of Radiation Oncology, Cancer Center Val D'Aurelle, Montpellier, France,<sup>9</sup> Department of Radiation Oncology Cancer Center Oscar Lambret, Lille, France,<sup>10</sup> Department of Radiation Oncology, Clinic Pasteur, Toulouse, France,<sup>11</sup> Department of Radiation Oncology, Saint Catherine Institut, Avignon, France,<sup>12</sup> Department of Radiation Oncology, Claudius Regaud Institut, Toulouse, France,<sup>13</sup> Department of Radiation Oncology, Curie Institut, Paris, France<sup>14</sup>

**A dosimetric comparison was made of Helical Tomotherapy (HT) and RapidArc® (RA) in 115 patients with head and neck carcinoma included in a prospective and multicentric study. HT and RA provided highly conformal plans that easily complied with dose volume constraints for organs at risk. HT reduced high doses to the planning target volumes (PTVs) compared to RA and provided a more homogeneous dose distribution but with an increased Non Tumoral Integral Dose (NTID) than RA. However, the clinical consequences of these dosimetric advantages and disadvantages need further investigation.**

**Keywords:** Head and Neck cancer, Bilateral neck irradiation, Simultaneous Integrated boost (SIB), Volumetric modulated arc therapy, Intensity modulated arc therapy

### BACKGROUND

The objective of radiation therapy is to deliver a prescribed dose to a target volume, while minimizing the deleterious effects of radiation tissue. This is referred to as conforming the dose to the target. Various techniques are employed to fulfill this objective. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) is a method employed to further reduce the dose to critical structures while maintaining a higher dose to the target volume. IMRT is distinguished from 3D conformal radiotherapy by its ability to deliver fields of non-uniform intensity. IMRT spares sensitive structures (organs at risk, OAR) without compromising coverage of tumor target vol-

umes (1–3). Toledano et al. conducted a prospective clinical study that included 208 patients treated with IMRT for head and neck cancer (4). The two-year loco regional control and overall survival were 86% and 86.7% respectively. At 18 months, grade  $\geq 2$  xerostomia was 16.1%. The study suggests that IMRT reduces late toxicities without jeopardizing local control and overall survival. Intensity modulation can be achieved in a number of ways. These include: selective fluence modulation using multileaf collimators (MLC) by “step and shoot (SS)” or “sliding windows (SW)” methods; Intensity Modulated Arc Therapy (IMAT) using a helical slice by slice delivery (Hi-Art TomoTherapy®) (HT); and volumetric modulated arc therapy (VMAT) using three variables: MLC shape, gantry rotation speed and dose rate. On Varian machines, VMAT is referred to as RapidArc® (RA), while on Elekta machines it is simply called VMAT® (VMAT).

Given the quick progress made in radiotherapy this last year and the increasing costs of these treatments, a prospective study named ART ORL was conducted in France, funded by the French National Institute Against Cancer. This study aimed to evaluate the impact of implementing several intensity-modulated techniques on the production cost of radiotherapy and clinical aspects with IMAT (Helical tomotherapy, TomoTherapy® by Accuray (Madison, WI, USA); and volumetric modulated arc therapy: RA by Varian Medical System (Palo Alto, CA, USA), and VMAT® by Elekta (Elekta Oncology, Stockholm, Sweden)).

Correspondence to: Stéphanie Servagi Vernat, Department of Radiation Therapy, Besançon University Hospital, Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France, email: sservagivernat@chu-besancon.fr

Received 5 February 2013; revised 4 December 2013; accepted 23 January 2014.



The main objective of this preliminary study was to report a prospective and practical analysis of dosimetric data of patients with locally advanced head and neck carcinoma who have an indication for bilateral neck irradiation including the primary site treated with Helical Tomotherapy, RA, and VMAT®. Given the small number of patients treated with VMAT, this group was excluded from this initial study.

## METHODS

### Institutions selection

Selection of participating centers was based on their experience in RA or HT planning and was required to comply with the physic quality assurance program developed by the GORTEC IMRT physics group (5).

### Eligibility criteria

Eligible patients (pts) had stage I-IV non-metastatic cancer of the nasopharynx, oropharynx, and oral cavity with histologically proven. All pts had an indication for bilateral neck irradiation to the primary site. Other inclusion criteria were age over 18 and a performance status graded on the World Health Organization scale under 3. Concomitant chemoradiation was authorized.

Exclusion criteria were unilateral neck irradiation with the primary site, patients with postoperative indications for radiotherapy, previous head and neck irradiation, another cancer in the last five years, a preventive treatment for xerostomia and without a follow-up every 2 months for the first 2 years. The medical chart reviewing was presented and approved by the ethical research board.

### Patient characteristics

Between February 2010 and February 2012, 117 pts were included from 9 different centers. Two patients were excluded from the final analysis due to an interruption of treatment. The final analysis included the remaining 115 pts. Seventy patients were treated with RA in six institutions. Tumor sites were the oropharynx for 45 pts (64.3%), nasopharynx for 17 pts (24.3%), and oral cavity for 8 pts (11.4%). Mean age patient was 56.9 years (range: 31.8-79.5). According to the 7th UICC classification, 12 pts (17.1%) were stage I-II, 16 pts (22.9%) were stage III, and 42 pts (60%) were stage IV. Forty-five pts were treated with HT in six institutions. Tumor sites were the oropharynx for 32 pts (71.1%), nasopharynx for 10 pts (22.2%), and oral cavity for 3 pts (6.7%). Mean age patient was 53.1 years (range: 21.1-78.7). According to the 7th UICC classification, 5 pts (11.1%) were stage I-II, 6 pts (13.3%) were stage III and 34 pts (75.6%) were stage IV. Patient characteristics are reported in Table 1.

### Treatment technique, gross tumor volume, and organs at risk delineation

Radiotherapy was delivered by HT or RA technology depending on the center with a simultaneous integrated boost scheme (SIB). Patients were treated using 6-MV photons and positioned in a five-point fixation mask. Treatment was administered in five daily fractions per week. Treatment-planning was based on contrast-enhanced CT images with

Table 1. Patient and Tumor Characteristics

N	RA		HT		p value
	70	%	45	%	
<b>Age</b>					.0883
Mean	56.9		53.1		
Range	31.8-79.5		21.1-78.7		
<b>Gender</b>					.9301
Male	58	82.9	37	82.2	
Female	12	17.1	8	17.8	
<b>Site</b>					.6922
OC	8	11.4	3	6.7	
NP	17	24.3	10	22.2	
OP	45	64.3	32	71.1	
<b>T</b>					.4322
T1	8	11.4	5	11.1	
T2	21	30	10	22.2	
T3	23	32.9	12	26.7	
T4	18	25.7	18	40	
<b>N</b>					.4800
N0	24	34.3	13	28.9	
N1	12	17.1	3	6.7	
N2*	8	11.4	6	13.3	
N2a	3	4.3	2	4.4	
N2b	13	18.6	9	20	
N2c	7	10	10	22.3	
N3	3	4.3	2	4.4	
<b>Stage UICC 7th</b>					.2088
0	0	0	0	0	
I	3	4.2	3	6.7	
II	9	12.9	2	4.4	
III	16	22.9	6	13.3	
IVA and IVB	42	60	34	75.6	
<b>PTV<sub>56 Gy</sub> (cm<sup>3</sup>)</b>					.5050
Mean	410.9		390.73		
SD	115.31		177.44		
<b>PTV<sub>63 Gy</sub> (cm<sup>3</sup>)</b>					.018
Mean	146.12		206.16		
SD	109.81		128.95		
<b>PTV<sub>70 Gy</sub> (cm<sup>3</sup>)</b>					.8032
Mean	176.5		182.65		
SD	141.12		120.4		

PTV = planning target volume; SD = standard deviation; OC = oral cavity; NP = nasopharynx; HP = hypopharynx.

slice spacing and thickness of 3 mm from the head down through the carina. Delineation of primary tumors and of pathologic and elective lymph nodes was performed through coregistration of the CT scan with magnetic resonance imaging depending on the centers daily practice and according to previously published guidelines (6-9). The electively irradiated nodes were delineated based on the primary site and node stage following published guidelines (7, 9). Clinical target volume (CTV<sub>70 Gy</sub>) was defined as the gross target volume (GTV) and the lymph node disease plus a margin for microscopic spread. Typically, a margin of 5 mm was used around the primary tumor GTV and 7-8 mm around the positive lymph node, if any. Depending on the primary and involved lymph nodes, the high-risk subclinical tumor volume (CTV<sub>63 Gy</sub>) was defined as high-risk lymph nodes and critical adjacent tissues. The low risk CTV<sub>56 Gy</sub> included the prophylactic lymph nodes. The planning target volume (PTV) for each above-mentioned volume was obtained by adding an automatic margin of 5 mm.



The OAR included the brainstem, spinal canal, inner ears, mandible, temporo-mandibular joint (TMJ), parotid glands (superficial and deep lobes), submandibular glands, larynx, superior–middle–inferior pharyngeal constrictor muscles and oral cavity. For the nasopharynx cancer, the optic chiasma, optic nerves and temporal lobe were also delineated.

**Dose prescription and radiotherapy technique**

Simultaneous integrated boost IMRT planning was performed with a prescribed dose of 70 Gy (2 Gy per fraction) to the PTV<sub>70 Gy</sub>, concurrently with 63 Gy (1.8 Gy per fraction) to the PTV<sub>63 Gy</sub> and 56 Gy (1.6 Gy per fraction) to the PTV<sub>56 Gy</sub>.

The goal was to deliver more than 95% of the prescribed dose to more 98% of the volume ( $D_{98\%}$ , or  $D_{near-min}$ ) as homogeneously as possible. Hence, the median dose ( $D_{50\%}$ ) was as close as possible to 56, 63, and 70 Gy for PTV<sub>56 Gy</sub>, PTV<sub>63 Gy</sub>, and PTV<sub>70 Gy</sub>, respectively. The near maximal absorbed dose  $D_{2\%}$  (the dose absorbed in 2% of the PTV, or  $D_{near-max}$ ) had to be less than 107% of the median dose (10).

During planning, the primary goal was given to satisfy PTV coverage. The dosimetric constraints for the three PTV are specified in Table 2. The secondary goal was to decrease OAR doses as much as possible, depending on the selected constraints. The maximum doses ( $D_{2\%}$ ) to the brainstem and the spinal canal were set as 54 Gy and 45 Gy, respectively. In addition, at least one side of the parotid gland had to receive a mean dose of  $\leq 32$  Gy (11). The dose to other normal tissues was minimized to a reasonable range without affecting the target coverage (Table 2).

HT uses a helical slice 6-MV photon beam. The HT plans were optimized with TomoTherapy Hi-Art Treatment Planning System (TPS) (Accuray, Madison, WI, USA) Software version 4.2 with 2.5 field width. Other common parameters were pitch (0.215) and nominal modulation factor (2.3).

The RA double-arc plan was created using the RA (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) software. The gantry speed, MLC shape and monitor unit (MU) weightings of each segment were optimized and the dose rate was varied to deliver treatment. RA plans were calculated with 2 arcs of 360°

each, one clockwise and one counter clockwise of standard 177 control points each. All plans were calculated using the Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) version 8.6 and 10 photon dose algorithm.

HT and RA treatment planning were performed by a team of physicist experienced in each appropriate technique in each center.

**Evaluation of the PTVs**

For each patient, the following DICOM objects: CT, RT Structure Set, RT Plan, and RT Dose were transferred to Artiview software v2.4 (Aquilab SAS, Lille, France) for analysis purposes. To report the dose to the PTVs, we have chosen to create PTV as a separated volume:

$$PTV_{63\text{ Gy}} = PTV_{63\text{ Gy}} - PTV_{70\text{ Gy}}$$

$$PTV_{56\text{ Gy}} = PTV_{56\text{ Gy}} - (PTV_{63\text{ Gy}} + PTV_{70\text{ Gy}}).$$

Plan quality was assessed according to the criteria of the International Commission on Radiation Units and Measurements 83 report: the near-minimal ( $D_{98\%}$ ), near-maximal ( $D_{2\%}$ ), median ( $D_{50\%}$ ) doses, and the homogeneity index ( $HI_{ICRU}$ ). Other parameters analyzed were mean dose ( $D_{mean}$ ), Coverage Index (CO), Dice similarity coefficient (DSC), and conformity index (CI). All evaluation indices were based on volume definition described as follows (12):

- CO =  $D_{min}/D_{ref}$ , where  $D_{min}$  is the minimum dose in the target ( $D_{98\%}$ ) and  $D_{ref}$  the 95% of the prescribed dose this target;
- HI =  $D_{max}/D_{ref}$ , where  $D_{max}$  is the maximum dose in the target ( $D_{2\%}$ ); the optimal value is 1.
- CI =  $V_R/V_T$ , where  $V_R$  is the volume of the reference isodose (95% of the prescribed dose) and  $V_T$  the volume of the target; the optimal value is 1.
- DSC =  $(2 \times V_{T,R})/(V_T + V_R)$ , where  $V_{T,R}$  is the volume of the target covered by the reference (95% of the prescribed dose); the optimal value is 1. It represents the quality of the irradiation of the target.
- $HI_{ICRU\ 83} = (D_{2\%} - D_{98\%})/D_{50\%}$  (10); the optimal value for HI is zero. It represents the homogeneity of the plan.

**Evaluation of the OARs**

For the OARs, the mean dose,  $D_{2\%}$ , and the partial volume receiving specified doses were evaluated from the analysis of Dose Volume Histograms (DVHs). For the salivary glands, the partial volumes receiving specified doses ( $V_{15\text{ Gy}}$ ,  $V_{26\text{ Gy}}$ ,  $V_{30\text{ Gy}}$ ,  $V_{45\text{ Gy}}$ ) were also evaluated (13).

**Evaluation of the healthy tissue**

To evaluate the dose in the healthy tissue, we created a new structure: "Non-Tumoral Tissue" (NTT) which corresponded to:

$$\text{Volume NTT} (V_{NTT}) = \text{volume between the frontal sinuses and the carina} - (\text{volume PTV}_{70\text{ Gy}} + \text{volume PTV}_{63\text{ Gy}} + \text{volume PTV}_{56\text{ Gy}}).$$

Table 2. Treatment Planning Objectives

Structure	Objective	Priority
PTVs	$V_{95\%} \geq 95\%$ and $V_{90\%} \geq 98\%$ of the prescribed dose to the PTVs	High
Brainstem	$D_{2\%} < 54$ Gy	High
Spinal cord	$D_{2\%} < 45$ Gy	High
Parotids glands	Mean dose $< 32$ Gy or $V_{15\text{ Gy}} < 65\%$ , $V_{30\text{ Gy}} < 45\%$ , $V_{45\text{ Gy}} < 24\%$ (at least one parotid)	High-Medium
TMJ	$D_{2\%} < 65$ Gy	Medium-Low
Eyes	$V_{35\text{ Gy}} < 50\%$	Medium-Low
Optic nerves	$D_{2\%} < 54$ Gy	Medium-Low
Inner ear	$D_{2\%} < 50$ Gy	Medium-Low
Oral cavity	$D_{2\%} < 50$ Gy	Medium-Low

TMJ = temporo-mandibular joint, Dx% = dose received by x% of structure volume, VxGy = percent structure volume of xGy, PTV = planning target volume.



For all treatment plans in this study, the voxels were uniform in size. All Integral Dose (ID) calculations were performed using structure volumes and mean doses (14):

$$ID (J) = D_{\text{mean}}(\text{Gy}) \times \text{Volume}(\text{cm}^3) \times \rho(\text{kg cm}^{-3})$$

The NTID is the ID of the non-tumoral tissues:

NTID (J)

$$= \text{ID body (between the frontal sinus and the carina)} \\ - \text{ID PTVs (ID}_{\text{PTV } 70 \text{ Gy}} + \text{ID}_{\text{PTV } 63 \text{ Gy}} + \text{ID}_{\text{PTV } 56 \text{ Gy}}).$$

The  $D_{\text{mean}}$  of the non-tumoral tissue was:

$$D_{\text{mean NTT}}(\text{Gy}) = \frac{NTID}{V_{NTT}}$$

For the NTT, the volume receiving a dose of at least 1Gy, 2Gy, 4Gy, 6Gy, 10Gy, 15Gy, 20Gy, and 40Gy were reported from DVHs.

#### Statistical analysis

Discrete variables were expressed as counts (%) and continuous variables as mean (standard deviation, SD). The Student's *t*-test was used to compare continuous variable and the Fisher exact test to compare discrete variable. To compare the correlation between DSC and size of PTV, expressed with the Pearson coefficient, we used the Fisher's transformation. To account for the number of tests performed, the significance

level was set at 0.01 for all tests. The statistical analysis was performed using the Statistical Analysis System software version 9.3 for Microsoft Windows (SAS Institute, Cary, NC).

## RESULTS

### DVH analysis of PTV and PTV coverage

Clinically acceptable plans were achieved for both techniques. The mean values of the mean dose to the PTV<sub>56 Gy</sub> were 57.94 Gy and 56.59 Gy, 64.55 Gy and 63.80 Gy for the PTV<sub>63 Gy</sub>, and 70.14 Gy and 69.60 Gy for the PTV<sub>70 Gy</sub>, for RA and HT, respectively.

In the RA group, the mean values of dose of 95% PTV were 53.08 Gy, 60.61 Gy, and 66.75 Gy for the PTV<sub>56 Gy</sub>, PTV<sub>63 Gy</sub>, and PTV<sub>70 Gy</sub>, respectively.

In the HT group, the mean values of dose 95% of PTV were 53.87 Gy, 60.99 Gy, and 66.88 Gy for the PTV<sub>56 Gy</sub>, PTV<sub>63 Gy</sub>, and PTV<sub>70 Gy</sub>, respectively.

As reported in Table 3, HT significantly reduced the high doses compared to RA for  $D_{2\%}$  and HI: PTV<sub>56 Gy</sub>:  $D_{2\%} = 64.67$  Gy vs. 62.36 Gy ( $p < .0001$ ); PTV<sub>63 Gy</sub>:  $D_{2\%} = 68.95$  Gy vs. 67.55 Gy ( $p < .0001$ ); PTV<sub>70 Gy</sub>:  $D_{2\%} = 73.35$  Gy vs. 71.58 Gy ( $p < .0001$ ) for RA and HT, respectively.

HI<sub>ICRU 83</sub> was significantly better with HT for PTV<sub>63 Gy</sub> and PTV<sub>70 Gy</sub> (HI<sub>ICRU 83</sub> to the PTV<sub>63 Gy</sub> = 0.13 ( $p = .0073$ ) and HI<sub>ICRU 83</sub> to the PTV<sub>70 Gy</sub> = 0.09 ( $p = .0004$ ) for a target close to zero).

Using the Pearson's correlation, we found a trend between the DSC and the volume of the PTV. DSC increased (near 1) when PTV increased with both techniques. For the PTV<sub>56 Gy</sub>,

Table 3. Comparison of Mean Dosimetric Parameters Computed for PTV<sub>56 Gy</sub>, PTV<sub>63 Gy</sub>, and PTV<sub>70 Gy</sub>

	Obj	RA		HT		<i>p</i> (Student's <i>t</i> -test)
		Average	SD	Average	SD	
<b>PTV<sub>56 Gy</sub></b>						
$D_{\text{mean}}$ (Gy)		57.94	1.07	56.59	0.75	<.0001
$D_{2\%}$ (Gy)		64.67	2.70	62.36	2.93	<.0001
$D_{95\%}$ (Gy)	53.2 Gy	53.08	5.90	53.87	2.65	.3350
HI	0	0.212	0.05	0.18	0.11	.0790
CO	1	1.04	0.03	0.98	0.08	.8242
CI <sub>95</sub>	1	2.51	1.09	3.89	3.40	.0124
DSC	1	0.58	0.14	0.49	0.18	.0033
<b>PTV<sub>63 Gy</sub></b>						
$D_{\text{mean}}$ (Gy)		64.55	0.92	63.80	1.19	.0012
$D_{2\%}$ (Gy)		68.95	1.54	67.55	1.19	<.0001
$D_{95\%}$ (Gy)	59.85 Gy	60.61	1.69	60.99	1.439	.2285
HI	0	0.15	0.05	0.13	0.04	.0073
CO	1	0.98	0.08	0.99	0.04	.2468
CI <sub>95</sub>	1	4.34	2.83	6.04	18.65	.0940
DSC	1	0.44	0.17	0.50	0.15	.0579
<b>PTV<sub>70 Gy</sub></b>						
$D_{\text{mean}}$ (Gy)		70.14	0.52	69.60	0.42	<.0001
$D_{2\%}$ (Gy)		73.35	1.15	71.58	1.38	<.0001
$D_{95\%}$ (Gy)	66.5 Gy	66.75	1.42	66.88	2.29	.7430
HI	0	0.11	0.03	0.08	0.03	.0004
CO	1	0.99	0.02	0.99	0.02	.6719
CI <sub>95</sub>	1	1.33	0.58	1.28	0.24	.5012
DSC	1	0.85	0.12	0.86	0.08	.7225

Obj = objective, Dx% = dose received by x% of structure volume, VxGy = percent structure volume of xGy, PTV = planning target volume,  $D_{\text{mean}}$  (Gy) = mean dose to the volume, HI = homogeneity index, DSC = dice similarity coefficient, CO = coverage index, CI = conformity index, SD = standard deviation. Indices highlighted in grey are statistically significant.



Table 4. Relationship Between DSC and Size of PTV

	RA group		HT group	
	DSC		DSC	
Volume of PTV 56 Gy	$r^2 = 0.27$	$p < .0001$	$r^2 = 0.55$	$p < .0001$
Volume of PTV 70 Gy	$r^2 = 0.08$	$p = .0189$	$r^2 = 0.007$	$p = .5849$

Legend: Correlation was assessed using a Pearson's test.

the correlation coefficient (r square,  $r^2$ ) was in the RA group 0.27 and in HT group 0.55. We did not found the trend for the PTV 70Gy. Then, there was a trend between the DSC and the volume of PTV only for the large volume (PTV<sub>56 Gy</sub>) and more important for HT (Table 4).

**DVH analysis of spared parotids**

Both RA and HT were able to spare the contralateral parotid. In RA group, mean value of mean dose to contralateral parotid was 26.31 Gy (SD: 4.31). In HT group, mean value of mean dose to contralateral parotid was 26.57 Gy (SD: 5.15).

Table 5. Summary of Dosimetric Results for Others Organs at Risk (mean values)

	RA		HT		p (Student's t-test)
	Average	SD	Average	SD	
<b>Spinal canal</b>					
D <sub>2%</sub> (Gy)	38.94	3.00	32.46	4.88	<.0001
<b>Brain stem</b>					
D <sub>2%</sub> (Gy)	38.77	12.99	33.12	8.73	.0062
<b>Oral cavity</b>					
D <sub>2%</sub> (Gy)	63.76	10.22	63.88	8.79	.9476
D <sub>mean</sub> (Gy)	41.76	12.09	39.62	10.40	.3268
<b>Larynx</b>					
D <sub>2%</sub> (Gy)	65.96	6.25	66.51	8.01	.6994
D <sub>mean</sub> (Gy)	52.84	9.48	49.34	12.84	.1270
V <sub>20</sub> (%)	99.26	3.63	94.54	12.70	.0215
V <sub>40</sub> (%)	60.01	28.87	51.96	32.33	.1863
<b>Sup PCM</b>					
D <sub>2%</sub> (Gy)	71.67	2.35	70.74	2.24	.0354
D <sub>mean</sub> (Gy)	62.26	7.46	63.29	5.21	.3850
V <sub>40</sub> (%)	96.13	10.06	97.17	7.23	.5190
V <sub>50</sub> (%)	92.86	14.15	93.64	12.65	.7592
V <sub>60</sub> (%)	68.10	26.52	72.825	28.32	.3735
<b>Middle PCM</b>					
D <sub>2%</sub> (Gy)	69.17	4.47	68.30	4.21	.2907
D <sub>mean</sub> (Gy)	62.45	5.20	62.53	6.44	.9416
V <sub>40</sub> (%)	99.99	0.06	98.78	4.53	.0806
V <sub>50</sub> (%)	96.04	8.83	92.43	16.67	.1864
V <sub>60</sub> (%)	61.81	34.13	68.50	33.25	.3000
<b>Inf PCM</b>					
D <sub>2%</sub> (Gy)	64.25	6.71	62.84	6.36	.2598
D <sub>mean</sub> (Gy)	53.75	8.52	49.36	9.66	.0147
V <sub>40</sub> (%)	90.43	18.13	75.76	24.38	.0009
V <sub>50</sub> (%)	65.76	31.21	43.96	31.63	.0005
V <sub>60</sub> (%)	25.11	33.48	22.39	34.14	.6751
<b>Mandible</b>					
D <sub>2%</sub> (Gy)	63.67	7.04	62.99	6.60	.6020
D <sub>mean</sub> (Gy)	42.92	8.57	43.76	10.16	.6482
V <sub>50</sub> (%)	34.89	23.54	18.99	24.33	.0008
V <sub>60</sub> (%)	13.35	14.78	2.05	6.73	<.0001

Dx% = dose received by x% of structure volume, VxGy = percent structure volume of xGy, D<sub>mean</sub> (Gy) = mean dose to the volume, CSM = superior pharyngeal constrictor muscle, CMM = middle pharyngeal constrictor muscle, CIM = inferior pharyngeal constrictor muscle, SD = standard deviation. Indices highlighted in grey are statistically significant.

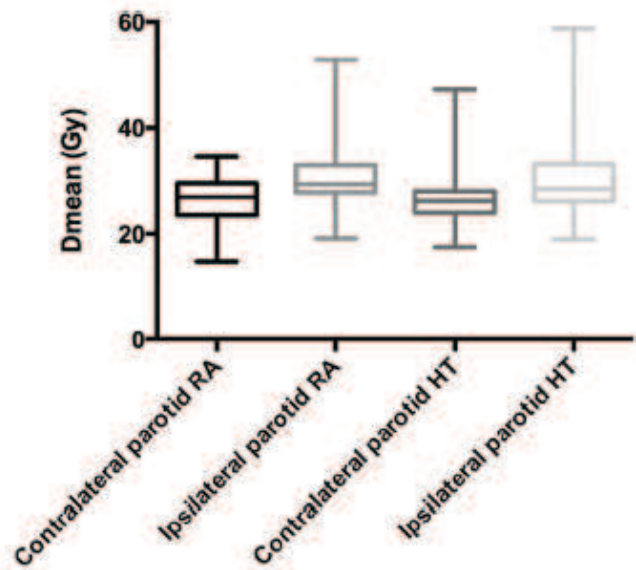


Figure 1. Box and Whiskers of mean doses of ipsi and contralateral parotids for RA and HT. Legend: min, max, line: median and box 25-75%.

No statistical significant difference was observed between groups (Figure 1).

**DVH for other Organs at risk**

Table 5 summarizes the results for OAR doses. Both techniques were able to spare the critical structures. For the spinal canal and the brainstem, the D<sub>2%</sub> was significantly greater with RA: D<sub>2%</sub> spinal canal = 38.94 Gy with RA and 32.46 Gy with HT,  $p < .0001$  and D<sub>2%</sub> brain stem = 38.77 Gy with RA and 32.12 Gy with HT,  $p = .0062$ .

**Integral dose, non-tumor integral dose and Dmean of the healthy tissue**

The mean ID for PTVs (ID<sub>PTV 70 Gy</sub> + ID<sub>PTV 63 Gy</sub> + ID<sub>PTV 56 Gy</sub>) was 44.59J (SD: 12.30) and 45.98 J (SD: 14.09) for RA and HT, respectively ( $p = .591$ ).

The mean NTID was 134 J (range: 74-229.86) and 161 J (range: 88-229.23) for RA and HT, respectively ( $p = .0003$ ). HT improved the NTID of 16% in comparison with RA for the same ID to the PTVs.

The mean dose of NTT was 13.85 and 16.13 Gy for RA and HT, respectively ( $p = .001$ ). Regarding the NTT DVH, there was a large increase in the volume irradiated with HT at doses between 4 and 40 Gy, while above these values the irradiated volumes were similar (Figure 2).

**DISCUSSION**

This prospective study reports on a comparison of VMAT with the RA technique with two arcs versus IMAT with HT for bilateral head and neck irradiation including the primary site. This study was initiated in February 2011 according to a non-randomized design, but this does not constitute a limitation, as it was based on a pragmatic approach. Although there have been a few studies that compared different IMRT



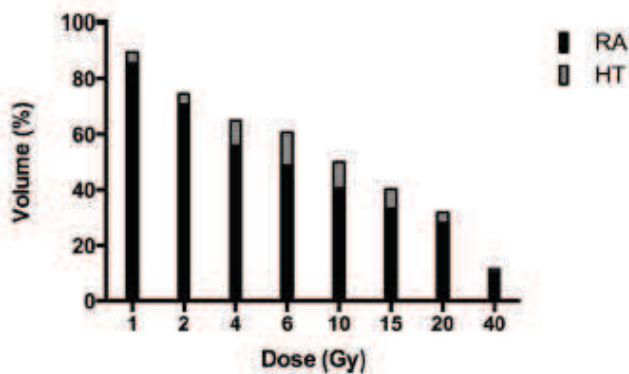


Figure 2. DVH of NTT (mean).

techniques, the originality of our study consist in a large number of patients included from different centers to have a cohort of patients treated with the two techniques. This study aimed to evaluate the ability of HT and RA with two arcs to spare the function of parotid glands in Head and Neck cancer patients by analyzing DVHs, salivary flow measurements, salivary scintigraphy and Quality of Life assessment. This assessment is ongoing with a patient follow-up of 18 months after treatment. Previously, in a dosimetric study, we had selected 30 patients with an oropharyngeal cancer from our database (included in ART ORL). Each patient was planned twice using both HT and RA planning systems (two arcs) using a simultaneous integrated boost approach with the same dosimetric constraints that the clinical study. RA and HT produced plans with a good coverage of PTVs and accept-

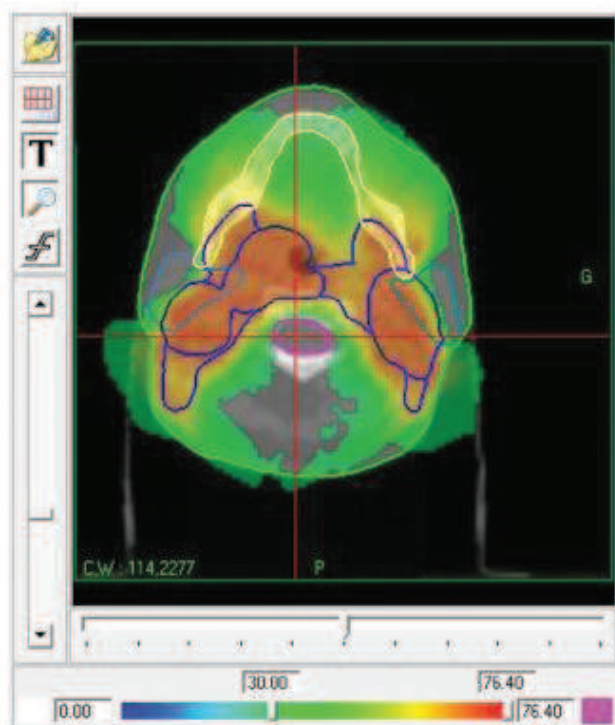


Figure 3. Representative Helical TomoTherapy dose distributions for head and neck cancer. The planning target volumes are shown in blue, with isodose lines from 30 to 76.40 Gy.

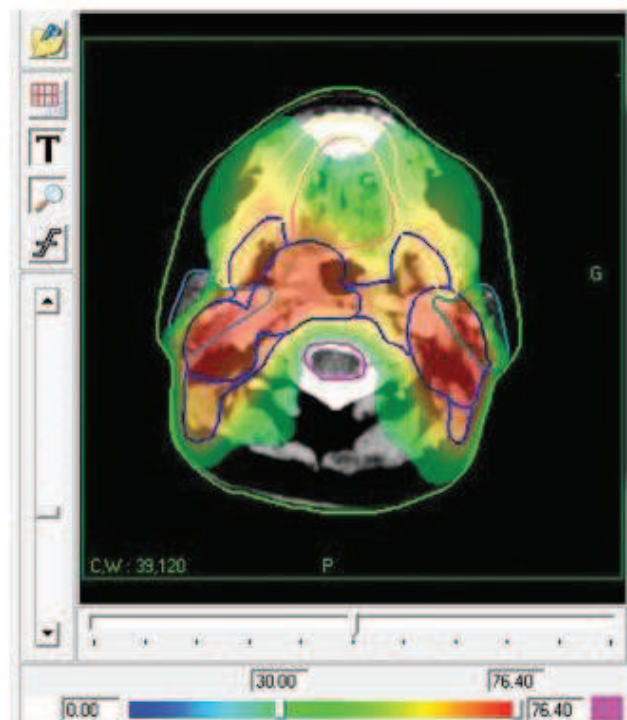


Figure 4. Representative volumetric modulated arc therapy with RA dose distributions for head and neck cancer. The planning target volumes are shown in blue, with isodose lines from 30 to 76.40 Gy.

able sparing of OARs. Although some dosimetric differences were statistically significant, they remained small (15).

Despite the number of dosimetric studies, these results should be interpreted carefully because the calculation algorithm and resolution of the planning systems are different (16, 17). The algorithm used for each technique has some specificity due to delivery techniques. The RA planning process is based on a core engine, the so-called progressive resolution optimizer (PRO) (18). This is the optimization algorithm used to determine the combination of field shapes, segment weights (with dose rate and gantry speed variations), which best approximate the desired dose distribution in the inverse planning. The dose is calculated using a pencil beam with a spatial resolution of 2.5 mm (19). The HT planning is guided by several unique user defined parameters: primary jaw field width, modulation factor (ratio of the maximum leaf opening time to the average leaf opening time for all non zero leaves) and pitch (ratio of couch travel distance per rotation to the primary jaw width). The dose is calculated using a superposition/convolution algorithm with a fine dose calculation grid ( $0.195 \times 0.195 \times 0.3$  cm) (20, 21).

There is no consensus in the literature on the superiority of any one technique. Comparing the plans obtained with RA versus HT in our study, both techniques provided very similar and highly conformal plans that complied well with OAR dose volumes constraints (Figures 3 and 4). Our results showed that HT reduced the high doses ( $D_{2\%}$ ) to the PTVs compared with RA. In addition, dose homogeneity was better with HT as compared with RA. Effectively, some authors have



reported a better homogeneity with HT. In a planning study where the authors compared in 8 patients with oropharynx cancer IMRT versus VMAT versus HT, they showed that HT was better than VMAT and IMRT for coverage of elective PTV, homogeneity, and conformity (22). Lu et al. published same results (23). The authors compared VMAT (two arcs) with HT and "conventional" SW IMRT (7–9 fields) in 20 patients with nasopharyngeal carcinoma. In their study, VMAT, HT, and IMRT plans have similar PTV coverage. There was no significant difference between VMAT and HT in homogeneity, while the homogeneity indices of VMAT and HT were better than the IMRT plans. HT plans provided a better CI than VMAT and IMRT. These results suggest that HT may be superior than VMAT in terms of homogeneous dose distribution. These results were found in Oliver's comparison with RA and HT where HT was superior in dose homogeneity at the expense of a longer treatment time and a higher integral dose (24). Moreover, our results showed that HT provided a better conformity for large volume. HT has proven to have unique capacities for the radiotherapy treatment of large target volume (25, 26). A recent study by Van Gestel and colleagues compared SS IMRT, SW IMRT, RA planned with Eclipse, Elekta VMAT planned with SmartArc (SA), and helical TomoHD (HT) using a SIB technique up to 69.12 Gy. They concluded that rotational IMRT techniques preferable to fixed gantry techniques due to faster fraction delivery and better sparing of OARs without a higher integral dose and HT given most homogeneous target coverage with more sparing of spinal cord, brainstem parotids and lower swallowing apparatus than most of the other systems (16).

In terms of the OAR doses using both techniques, our results were satisfactory in meeting the constraints for contralateral parotid, spinal cord and brainstem. Sparing of contralateral parotid was not significantly different between RA and HT. Vanetti et al. in a larger planning study with 29 patients, comparing single and double arc RA with 7–9 field fixed field IMRT reported a mean dose of the contralateral parotid at the tumor level at 32.6 Gy with IMRT, 30.9 Gy with a single arc, and 28.2 Gy with double arc RA (27). Mean dose for contralateral parotid with HT at 27.5 Gy was reported in a study published by Lu et al. (23).

Nevertheless, the  $D_{2\%}$  at the spinal canal and the brain stem were significantly lower for HT than RA. The advantage can be used in case of reirradiation in these patients, who are predisposed to develop a second primary Head and Neck cancer.

When focusing on the healthy tissue, our results indicated that the integral dose was slightly higher for HT. Our results were similar to that reported by Fiorino et al. They reported a planning study comparing the IMRT technique with HT (28). The integral dose was 112 Gy/l, 128 Gy/l, and 119 Gy/l with IMRT, HT planning without stressing the salivary glands sparing and HT planning stressing the salivary glands sparing, respectively. We also found that HT increased the NTID of 16% compared to RA with the same ID to the PTVs. Verellen et al. estimated by a factor of 8 (9.9% vs. 1.2%) the increase in risk of secondary malignancies in their head and neck patients undergoing serial tomotherapy compared to

conventional treatment (29). The risk of radiation-induced cancer is real but often appears after 15–20 years. But in patients with HPV associated tumor, which are most young and with a good prognosis, this possible increased risk needs to be balanced with the treatment benefit.

VMAT has several potential advantages over traditional methods of IMRT delivery. The main advantage is that treatments are delivered in a fraction of the time compared with field beam IMRT treatments. Rao et al. compared VMAT treatments with fixed beam IMRT and HT. VMAT treatment times varied from 2.1 to 4.6 min, IMRT treatment times varied from 7.9 to 11.1 min and HT treatment times varied from four to seven min (30). The possible advantages of decreased treatment time include better patient comfort and compliance, increased patient throughput and enhanced image guidance. Another advantage is increased MU efficiency, meaning fewer MUs are required to deliver the prescribed dose. The main disadvantage of VMAT is an increased optimization time as compared to fixed beam IMRT.

The medico economics evaluation of our study is underway and will study UM number, fraction time, inverse planning duration and clinical evaluation with toxicities and loco-regional recurrence-free survival that are necessarily to prove the benefit of dosimetric advantages or disadvantage. Recently, HT appeared to achieve encouraging clinical outcomes in terms of response, survival and toxicity rates in 24 pts with locally advanced oropharynx and inoperable oral cavity cancer with a median follow up of 24 months (30).

A future perspective for ensuring good target coverage while sparing OARs, would be adaptive radiotherapy and, farther away, adaptive proton radiotherapy (31, 32).

## CONCLUSION

This planning practical study has show the ability of RA and HT to provide highly conformal plans that easily complied with OAR dose volume constraint. There is no consensus in the literature in the superiority of any one technique. RA and HT are fast, safe, and accurate techniques for normofractionated radiotherapy treatment. Our results in this prospective study indicate that HT provided better dose homogeneity of the PTVs than RA, and improved the DSC, the quality of irradiation of the target, particularly when volumes of PTV were large as well as an increased NTID when compared to RA. However, these advantage and disadvantage needs further investigation.

## DECLARATION OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the article.

## REFERENCES

1. Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(1):1–8.



2. van Rij CM, Oughlane-Heemsbergen WD, Ackerstaff AH, Lamers EA, Balm AJ, Rasch CR. Parotid gland sparing IMRT for head and neck cancer improves xerostomia related quality of life. *Radiat Oncol* 2008;3:41.
3. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jeffries SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):127-136.
4. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun RJ, Ortholan C, Pommier P, Racadot S, Calais G, Alfonsi M, Favrel V, Giraud P, Lapeyre M. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiation Oncol* 2012;103(1):57-62.
5. Marcié SAP, Lefkopoulou D, Tomsej M. Quality assurance program for intensity-modulated radiotherapy (IMRT) treatments of head and neck carcinomas. *Cancer Radiother* 2003;7:172-178.
6. Lapeyre MHP, Zlfonsi M, Bardet E, Bensadoun RJ, Dolivet G, Favrel V, Gallocher O, Giraud P, Graff P, Guerif S, Lagarde P, Lartigau E, Marchesi V, Pommier P, Rives M, Tortochaux J, Toussein B, Verrelle P, Bourhis J, Calais G. Propositions for the selection and the delineation of peritumoral microscopic disease volumes in oral cavity and oropharyngeal cancers (lymph nodes excluded). *Cancer Radiother* 2005;9:261-270.
7. Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, Tran BN, Dempsey JF. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1174-1184.
8. Eisbruch AFR, O'Sullivan B, Beitler J, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:238-249.
9. Gregoire VCE, Cosnard G, Hamoir M, Reyckler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiation Oncol* 2000;56:135-150.
10. International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU Report 83. Prescribing, Recording and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *J ICRU* 2010;10(1).
11. Chao KSDJ, Markman J, Haynie J, Perez C, Purdy J, Low D. A prospective study of salivary function sparing in patients with Head and Neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):907-916.
12. Feuvret L, Noel G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):333-342.
13. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl.):S58-S63.
14. D'Souza WD, Rosen, II. Nontumor integral dose variation in conventional radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 2003;30(8):2065-2071.
15. Servagi Vernat S, Ali D, Puyraveau M, Viard R, Lisbona A, Fenoglio P, Bedos L, Makovicka L, Giraud P. Is IMAT the ultimate evolution of conformal radiotherapy? Dosimetric comparison of Helical TomoTherapy and Volumetric Modulated Arc Therapy for Oropharyngeal cancer in a planning study. *Phys Med* 2013;in press.
16. Van Gestel D, Vliet-Vroegindeweij C, Van den Heuvel F, Crijns W, Coelmont A, De Ost B, Holt An, Lamers E, Geussens Y, Nuyts S, Van den Weyngaert D, Van den Wyngaert T, Vermoken J, Gregoire V. Rapid Arc, Smart Arc and Tomo HD compared with classical step and shoot and sliding window intensity modulated radiotherapy in an oropharyngeal cancer treatment plan comparison. *Radiat Oncol* 2013;8(37):1-11.
17. Sheng KMJ, Larner J, Read P. A dosimetric comparison of non-coplanar IMRT versus Helical Tomotherapy for nasal cavity and paranasal sinus cancer. *Radiation Oncol* 2007;82:174-178.
18. Vanetti EN G, Nord, J, Peltola J, Clivio A, Fogliata A, Cozzi L. On the role of the optimization algorithm of RapidArc volumetric modulated arc therapy on plan quality and efficiency. *Med Phys* 2011;38:5844-5856.
19. Bedford J. Treatment planning for volumetric modulated arc therapy. *Med Phys* 2009;36:5128-5138.
20. Tomsej M. The TomoTherapy Hi Art System for sophisticated IMRT and IGRT with helical delivery: recent developments and clinical applications. *Cancer Radiother* 2006;10:288-295.
21. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, Paliwal B, Kinsella T. Tomotherapy: a new concept for the delivery of conformal radiotherapy. *Med Phys* 1993;20(6):1709-1719.
22. Clemente S, Wu B, Sanguineti G, Fusco V, Ricchetti F, Wong J, McNutt T. SmartArc-based volumetric modulated arc therapy for oropharyngeal cancer: a dosimetric comparison with both intensity-modulated radiation therapy and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(4):1248-1255.
23. Lu SH, Cheng JC, Kuo SH, Lee JJ, Chen LH, Wu JK, Chen YH, Chen WY, Wen SY, Chong FC, Wu CJ, Wang CW. Volumetric modulated arc therapy for nasopharyngeal carcinoma: a dosimetric comparison with TomoTherapy and step-and-shoot IMRT. *Radiation Oncol* 2012;104(3):324-330.
24. Oliver M, Ansbacher W, Beckham WA. Comparing planning time, delivery time and plan quality for IMRT, RapidArc and Tomotherapy [Abstract]. *J Appl Med Phys* 2009;10:3068.
25. Rochet N, Jensen AD, Sterzing F, Munter MW, Eichbaum MH, Schneeweiss A, Sohn C, Debus J, Harms W. Adjuvant whole abdominal intensity modulated radiotherapy (IMRT) for high risk stage FIGO III patients with ovarian cancer (OVAR-IMRT-01)—Pilot trial of a phase I/II study: study protocol. *BMC Cancer* 2007;7(227):1-7.
26. Sterzing F, Sroka-Perez G, Schubert K, Munter MW, Thieke C, Huber P, Debus J, Herfarth KK. Evaluating target coverage and normal tissue sparing in the adjuvant radiotherapy of malignant pleural mesothelioma: helical tomotherapy compared with step-and-shoot IMRT. *Radiation Oncol* 2008;86(2):251-257.
27. Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, Fogliata A, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP, Upreti RR, Budrukkar A, Murthy V, Deshpande DD, Shrivastava SK, Dinshaw KA, Cozzi L. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiation Oncol* 2009;92(1):111-117.
28. Fiorino C, Dell'Oca I, Pierelli A, Broggi S, De Martin E, Di Muzio N, Longobardi B, Fazio F, Calandrino R. Significant improvement in normal tissue sparing and target coverage for head and neck cancer by means of helical tomotherapy. *Radiation Oncol* 2006;78(3):276-282.
29. Verellen DVE. Risk assessment of radiation-induced malignancies based on whole body equivalent dose estimates for IMRT treatment in the head and neck region. *Radiation Oncol* 1999;53:199-203.
30. Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Mehta V, Shepard D, Cao D. Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Med Phys* 2010;37(3):1350-1359.
31. Widesott L, Pierelli A, Fiorino C, Dell'oca I, Broggi S, Cattaneo GM, Di Muzio N, Fazio F, Calandrino R, Schwarz M. Intensity-modulated proton therapy versus helical tomotherapy in nasopharynx cancer: planning comparison and NTCP evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):589-596.
32. Simone CB 2nd, LD, Dan TD, Ondos J, Ning H, Belard A, O'Connell J, Miller RW, Simone NL. Comparison of intensity modulated radiotherapy, adaptive radiotherapy, proton therapy and adaptive proton radiotherapy for treatment of locally advanced head and neck cancer. *Radiation Oncol* 2011;101(3):376-382.





#### 4.8. Discussion

A partir d'une population traitée par arcthérapie et par irradiation hélicoïdale de façon prospective, nous avons montré que ces 2 techniques d'irradiation pouvaient :

- permettre une bonne couverture des PTV, avec toutefois une meilleure homogénéité dans le cas de TH. TH permettait également une meilleure couverture des volumes grands et complexes (relation entre l'index DSC et le  $PTV_{56Gy}$ , table 4 dans l'article)
- permettre une épargne de la glande parotide controlatérale à la tumeur ( $D_{moy}$  26,3 Gy avec RA et  $D_{moy}$  26,6 Gy avec TH (valeur moyenne des  $D_{moy}$ )).

Nous retrouvons les mêmes tendances que dans l'étude théorique (Chapitre 3), à savoir :

- 1- que la dose maximale reçue par le canal médullaire était moins élevée avec TH,  $D_{2\%}$  moelle : 38,9 Gy avec RA et 32,5 Gy avec TH
- 2- et que la dose intégrale reçue par les tissus sains était moins élevée avec RA (valeur moyenne de la NTID = 134 J avec RA et 161 J avec TH)

N'ayant pas de données sur la qualité du repositionnement en cours de traitement des patients, nous ne pouvons conclure qu'à une « équivalence dosimétrique » de ces deux techniques de traitement.

Ces 2 techniques offrent de très bons résultats dosimétriques avec une petite particularité pour TH, qui permet de traiter de grands champs du fait de sa conception. A noter que, du fait du fort gradient de dose, ces nouvelles techniques nécessitent un contrôle très précis de la position géométrique du patient par l'imagerie embarquée avant la séance d'irradiation pour ne pas dégrader la couverture tumorale. En effet, plusieurs séries ont rapporté des récives à proximité du CTV pouvant être liées aux mouvements du patient, ou à la déformation géométrique des volumes à irradier, alors que les récives intra-GTV sont dues à une résistance intra-tumorale et posent la question de l'escalade de dose [118-123].

L'autre élément à prendre en considération est l'absence de recul de ces nouvelles techniques par rapport à la dose intégrale reçue par le patient, qui nécessite de la minimiser lors de la planification et de la spécifier dans le dossier du patient pour le suivi des populations.

Le choix de l'acquisition d'une machine par rapport à une autre dépend de nombreux critères comme la dimension du bunker, en cas de remplacement d'un accélérateur, du plateau technique déjà existant par exemple. Quel que soit le choix final, l'IMAT est une technique de choix pour le traitement des cancers des VADS, que ce soit par arthrothérapie ou par tomothérapie, ces 2 machines étant capables de produire des résultats dosimétriques satisfaisants et comparables. Etant donné les faibles variations dosimétriques entre ces 2 machines, les résultats cliniques à venir (contrôle local et toxicité radio-induite) devraient être similaires.

Etant donné « l'équivalence dosimétrique » de ces machines, nous avons cherché à améliorer le ratio thérapeutique en s'intéressant aux machines dédiées à la stéréotaxie.





## **5. Apport des faisceaux non coplanaires dans la délivrance du « boost » dans la couverture des volumes cibles et l'épargne des tissus sains**

### **5.1.Objectif**

Etant donné l'équivalence dosimétrique des 2 machines précédemment étudiées (RA et TH), nous avons cherché à montrer si l'utilisation de machines dites dédiés à la stéréotaxie et permettant de délivrer des faisceaux non coplanaires, à savoir Vero System (BrainLab AG, Feldkirchen, Germany) et Cyberknife (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) pouvait apporter un bénéfice dosimétrique chez les patients porteurs d'une tumeur des VADS.

### **5.2.Population**

Dix patients ont été sélectionnés dans la base de données ART ORL. Le critère principal de sélection était le volume du  $PTV_{70Gy} \leq 200cm^3$  et une taille maximale de 5 cm en cranio-caudale.

### **5.3.Prescription**

Pour les 10 patients, 4 plans dosimétriques ont été réalisés :

- un plan HT, avec une prescription en SIB délivrant 56 Gy, à 1,6 Gy/f, sur le  $PTV_{prophylactique}$  et 70 Gy, à 2Gy/f, sur le  $PTV_{therapeutique}$
- un plan RA, avec une prescription en SIB délivrant 56 Gy, à 1,6 Gy/f, sur le  $PTV_{prophylactique}$  et 70 Gy, à 2Gy/f, sur le  $PTV_{therapeutique}$

- un plan « combiné dit HT+Vero» avec 50 Gy, à 2Gy/f, sur le PTV<sub>prophylactique</sub> et un boost séquentiel avec Vero System (vero) de 20 Gy, à 2Gy/f, soit 70 Gy sur le PTV<sub>thérapeutique</sub>
- un plan « combiné dit HT+CK» avec 50 Gy, à 2Gy/f, sur le PTV<sub>prophylactique</sub> et un boost séquentiel avec Cyberknife (CK) de 20 Gy, à 2Gy/f, soit 70 Gy sur le PTV<sub>thérapeutique</sub>

Les contraintes utilisées sur les PTVs et sur les OAR étaient les suivantes :

Tableau 7 : Contraintes dosimétriques.

Structures	Objectifs	Priorité
<b>PTVs</b>	V <sub>95%</sub> ≥ 95% et V <sub>90%</sub> ≥ 98% de la dose prescrite aux PTVs 100 % de la dose prescrite à la médiane du volume du PTV	Forte
<b>Tronc cérébral</b>	D <sub>2%</sub> < 54 Gy	Forte
<b>PRV tronc cérébral</b>	D <sub>2%</sub> < 56 Gy	Forte
<b>Moelle épinière</b>	D <sub>2%</sub> < 45 Gy	Forte
<b>PRV moelle épinière</b>	D <sub>2%</sub> < 50 Gy	Forte
<b>Glandes parotides</b>	D <sub>moy</sub> < 32Gy ou V <sub>15Gy</sub> < 65%, V <sub>30Gy</sub> < 45%, V <sub>45Gy</sub> < 24% (à au moins une des parotides)	Forte-moyenne
<b>Articulation temporo-mandibulaire</b>	D <sub>2%</sub> < 65 Gy	Moyenne-faible
<b>Yeux</b>	V <sub>35Gy</sub> < 50%	Moyenne-faible
<b>Nerfs optiques</b>	D <sub>2%</sub> < 54 Gy	Moyenne-faible
<b>Oreille interne</b>	D <sub>2%</sub> < 50 Gy	Moyenne-faible
<b>Cavité orale</b>	D <sub>2%</sub> < 50 Gy	Moyenne-faible

## **5.4.Méthodologie**

L'ensemble des planifications a été réalisé par des physiciens expérimentés dans la technique utilisée.

### **5.4.1. Planification des plans avec Tomothérapie**

La planification a été réalisée sur Tomotherapy TPS pour délivrer en SIB délivrant 56 Gy, à 1,6 Gy/f, sur le PTV<sub>prophylactique</sub> et 70 Gy, à 2Gy/f, sur le PTV<sub>thérapeutique</sub>.

### **5.4.2. Planification des plans avec la technique Rapid'Arc**

La planification a été réalisée sur Eclipse en utilisant 2 arcs pour délivrer en SIB délivrant 56 Gy, à 1,6 Gy/f, sur le PTV<sub>prophylactique</sub> et 70 Gy, à 2Gy/f, sur le PTV<sub>thérapeutique</sub>.

### **5.4.3. Planification des plans dits combinés Tomothérapie et Vero System**

Une première planification a été réalisée délivrant par fraction de 2 Gy, 50 Gy sur le PTV<sub>prophylactique</sub>. Puis, 20 Gy sur le PTV<sub>thérapeutique</sub> ont été planifiés en utilisant Vero, qui est un accélérateur délivrant des photons accélérés par des électrons de 6 MeV. Tous les plans ont été calculés en utilisant iPlan 4.5 (Brainlab) qui utilise un algorithme type pencil beam. Pour chaque plan, sept faisceaux ont été créés (2 postérieurs et 5 antérieurs). Une sommation des 2 plans a été réalisée sur Artiview v2.4.

### **5.4.4. Planification des plans dits combinés Tomothérapie et Cyberknife**

Une première planification a été réalisée délivrant par fraction de 2 Gy, 50 Gy sur le PTV<sub>prophylactique</sub>. Puis, 20 Gy sur le PTV<sub>thérapeutique</sub> ont été planifiés en utilisant un Cyberknife VSI avec collimateur de type Iris (photons produits par des électrons de 6 MeV) qui permet de nombreux faisceaux non coplanaires. Tous les plans ont été calculés en utilisant l'algorithme séquentiel pour l'optimisation et l'algorithme Monte-Carlo pour le calcul final de la distribution de dose. Une sommation des 2 plans a été réalisée sur Artiview version 2.4.

#### 5.4.5. Conversion de la dose physique en dose biologique

Afin de comparer les doses reçues sur les OAR et compte tenu des différences de fractionnement, nous avons converti les plans en dose biologique à 2 Gy/f, en utilisant le modèle linéaire quadratique :

$$D_2^{\alpha/\beta} = D \frac{\frac{D}{n_f} + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \quad (24)$$

avec :

- $\alpha/\beta = 3$  pour les glandes parotides, les glandes sous maxillaires, et les tissus sains
- $\alpha/\beta = 2$  pour le canal médullaire
- $n_f$  le nombre de fractions

#### 5.5. Analyses dosimétriques

Les plans ont été analysés sur Artiview version 2.4. Afin d'évaluer le gradient de dose, des couronnes autour des PTV de 5 et de 10 mm ont été créées pour évaluer la dose moyenne.

Les PTV ont été analysés selon les recommandations de l'ICRU 83 avec en plus l'index DSC. Les OAR ont été analysés ainsi que les tissus sains, étant défini comme :

tissu sain = volume body du sinus frontal à la carène – le volumes des PTVs

L'ID a été analysée pour les tissus sains.

#### 5.6. Analyse statistiques

Les variables discrètes sont exprimées en % et les variables continues en moyenne avec leur déviation standard. Les plans ont été comparés en utilisant un test de Friedman, dont le seuil de significativité a été défini à 0,01 (SAS, version 9.3).



## 5.7.Résultats

### 5.7.1. Caractéristiques des patients

Les 10 patients sélectionnés avaient un volume de PTV<sub>thérapeutique</sub> compris entre 35,2 et 175,1 cm<sup>3</sup>

**Tableau 8 : Caractéristiques des patients**

<b>PTV<sub>prophylactique</sub> (cm<sup>3</sup>)</b>	
moyenne	442,2
min	271,9
max	525,9
<b>PTV<sub>thérapeutique</sub> (cm<sup>3</sup>)</b>	
moyenne	98,8
min	35,2
max	175,1
<b>TNM</b>	
T1	1
T2	6
T3	1
T4	2
N0	3
N1	3
N2	3
N3	1
<b>Stage UICC 7<sup>th</sup></b>	
II	2
III	4
IVA and IVB	4

### 5.7.2. Analyses des PTV

Les traitements combinés et non combinés permettaient une bonne couverture des PTV, selon l'analyse des indices DSC et HI. Cependant, pour les PTV<sub>prophylactique</sub>, RA permettait une meilleure homogénéité avec un index HI à 0,16 (valeur moyenne) et une meilleure conformation avec un DSC à 0,62 (valeur moyenne) ; et TH et les plans combinés permettaient une meilleure homogénéité dans le PTV<sub>thérapeutique</sub> avec un index HI à 0,07, 0,07 et 0,05 respectivement pour TH, TH+CK et TH+Vero.

**Tableau 9 : Analyses des PTVs**

Structures	Indices	RA moyenne (SD)	TH moyenne (SD)	TH + CK moyenne (SD)	TH + Vero moyenne (SD)
PTV56Gy	D <sub>2%</sub> (Gy)	61,03 (2,63)	61,87 (2,82)	65,21 (3,15)	64,07 (3,27)
	D <sub>50%</sub> (Gy)	56,67 (1,09)	55,86 (1,63)	51,87 (1,13)	51,64 (0,88)
	D <sub>95%</sub> (Gy)	53,40 (1,50)	52,97 (2,15)	49,51 (0,39)	49,34 (0,54)
	D <sub>98%</sub> (Gy)	52,18 (1,84)	50,66 (2,81)	47,96 (1,02)	47,93 (1,08)
	DSC	0,62 (0,11)	0,56 (0,09)	0,53 (0,09)	0,55 (0,07)
	HI	0,16 (0,05)	0,2 (0,08)	0,33 (0,06)	0,31 (0,06)
PTV70Gy	D <sub>2%</sub> (Gy)	72,37 (1,24)	71,39 (0,45)	72,86 (1,4)	70,85 (0,53)
	D <sub>50%</sub> (Gy)	69,96 (0,5)	69,89 (0,2)	70,85 (1,3)	69,63 (0,28)
	D <sub>95%</sub> (Gy)	67,08 (0,77)	67,55 (0,81)	68,79 (1,12)	68,24 (0,65)
	D <sub>98%</sub> (Gy)	66,18 (1,02)	66,66 (1,21)	67,72 (1,64)	67,14 (1,42)
	DSC	0,87 (0,14)	0,81 (0,08)	0,73 (0,09)	0,77 (0,04)
	HI	0,09 (0,02)	0,07 (0,02)	0,07 (0,02)	0,05 (0,02)
PTV 70Gy_3mm	D <sub>moy</sub> (Gy)	64,83 (1,6)	64,80 (5,44)	69,85 (5,43)	67,93 (1,74)
PTV 70Gy_6mm	D <sub>moy</sub> (Gy)	60,1 (3,32)	61,74 (4,72)	66,51 (4,6)	62,87 (2,41)

## 5.7.3. Analyses des OAR

Concernant l'épargne des OARs, les traitements combinés et non combinés permettaient de respecter les contraintes prescrites et notamment l'épargne de la glande parotide controlatérale.

Tableau 10 : Analyses des OAR

Structures	Indices	RA moyenne (SD)	TH moyenne (SD)	TH + CK moyenne (SD)	TH + Vero moyenne (SD)
<b>PHL</b>	D <sub>moy</sub> (Gy)	29,24 (5,4)	29,233 (8,15)	26,75 (7,05)	24,95 (4,98)
	V <sub>15Gy</sub> (%)	70,9 (17,5)	67,92 (16,41)	68,6 (17,77)	64,6 (14,54)
	V <sub>26Gy</sub> (%)	45,27 (14,42)	45,86 (18,42)	39,83 (15,49)	35,63 (10,71)
	V <sub>30Gy</sub> (%)	40,2 (13,67)	40,83 (18,26)	34,05 (14,5)	29,99 (10,15)
	V <sub>45Gy</sub> (%)	23,64 (8,4)	23,62 (15,22)	17,6 (11,65)	14,94 (8,61)
<b>PCL</b>	D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>26,26 (4,76)</b>	<b>25,80 (3,86)</b>	<b>21,9 (3,81)</b>	<b>21,22 (2,67)</b>
	V <sub>15Gy</sub> (%)	64,75 (13,52)	71,27 (17,05)	60,71 (14,39)	56,47 (9,05)
	V <sub>26Gy</sub> (%)	42,84 (12,4)	39,48 (7,96)	30,35 (7,7)	29,31 (6,26)
	V <sub>30Gy</sub> (%)	37,58 (11,84)	33,92 (7,87)	24,65 (7,28)	23,83 (5,99)
	V <sub>45Gy</sub> (%)	19,19 (9,03)	16,14 (7,79)	8,57 (5,67)	7,82 (4,66)
<b>PRV moelle épinière</b>	D <sub>2%</sub> (Gy)	38,89 (3,15)	30,46 (6,34)	30,31 (6,4)	28,37 (5,4)
<b>PRV tronc cérébral</b>	D <sub>2%</sub> (Gy)	40,55 (7,53)	30,73 (7,43)	25,73 (4,35)	24,34 (4,04)
<b>Autres</b>					
Cavité orale	D <sub>2%</sub> (Gy)	66,85 (5,86)	64,32 (11,06)	65,23 (9,79)	65,36 (7,96)
	D <sub>moy</sub> (Gy)	46,39 (10,84)	47,36 (12,39)	45,94 (12,27)	44,92 (11,2)
Larynx	D <sub>2%</sub> (Gy)	65,77 (4,9)	64,89 (7,28)	64,76 (7,2)	63,52 (6,99)
	D <sub>moy</sub> (Gy)	53,64 (7,54)	48,53 (11,8)	49,65 (9,9)	49 (9,76)
Muscle constricteur sup.	D <sub>2%</sub> (Gy)	71,56 (1,6)	70,73 (0,68)	72,05 (1,5)	70,35 (0,61)
	D <sub>moy</sub> (Gy)	63,14 (3,53)	63,59 (2,63)	64 (5,12)	63,12 (4,9)
Muscle constricteur moy.	D <sub>2%</sub> (Gy)	67,84 (3,88)	68,7 (3,21)	67,6 (5,85)	67,07 (5,61)
	D <sub>moy</sub> (Gy)	59,86 (4,67)	60,2 (7,15)	60,31 (7,17)	59,77 (6,34)
Muscle constricteur inf.	D <sub>2%</sub> (Gy)	59,8 (6,53)	60,96 (5,7)	58,1 (7,83)	56,77 (7,34)
	D <sub>moy</sub> (Gy)	52,69 (6,83)	48,67 (8,58)	47,85 (7,03)	46,65 (7,61)
Thyroïde	D <sub>moy</sub> (Gy)	49,47 (11,53)	46,21 (8,7)	42,53 (5,94)	42,1 (6,15)
	V <sub>30Gy</sub> (%)	88,39 (26,34)	84,94 (21,35)	87,17 (18,96)	85,42 (20)

Tableau 11 : Analyses des OAR avec la correspondance à 2 Gy/fraction

Structures	Index	RA	RA EQD2	TH	TH EQD2	TH + CK	TH+CK EQD2	TH+ Vero	TH+Vero EQD2	test de Friedman	
		mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)	p	p EQD2
PHL	Dmean	29,24 (5,4)	23,1 (5)	29,23 (8,15)	25 (8,47)	26,75 (7,05)	21,8 (7)	24,95 (4,98)	20,7 (5)	0,001	0,0901
	V15Gy	70,9 (17,5)	51,4 (13,6)	67,92 (16,41)	55,4 (17,3)	68,6 (17,77)	50 (16)	64,6 (14,54)	46,3 (11,7)	0,13	0,0549
	V26Gy	45,27 (14,42)	33,5 (12)	45,86 (18,42)	37,6 (18)	39,83 (15,49)	30,2 (13,8)	35,63 (10,71)	27,7 (9,97)	0,0029	0,0336
	V30Gy	40,2 (13,67)	29,6 (11)	40,83 (18,26)	32,2 (17)	34,05 (14,5)	23 (8,6)	29,99 (10,15)	23,6 (9,5)	0,0007	0,0188
	V45Gy	23,64 (8,4)	16,6 (7,3)	23,62 (15,22)	18,6 (14,4)	17,6 (11,65)	12,9 (11)	14,94 (8,61)	11,9 (7,98)	0,002	0,0037
PCL	Dmean	26,26 (4,76)	20 (4,8)	25,80 (3,86)	21 (3,4)	21,9 (3,81)	17,5 (3,6)	21,22 (2,67)	17,2 (2,8)	0,001	0,001
	V15Gy	64,75 (13,52)	46,6 (12,4)	71,27 (17,05)	51 (11)	60,71 (14,39)	41 (9,39)	56,47 (9,05)	40 (7,8)	0,001	0,0077
	V26Gy	42,84 (12,4)	31,3 (12,3)	39,48 (7,96)	31 (8)	30,35 (7,7)	22,5 (6,7)	29,31 (6,26)	22,3 (5,9)	0,001	0,0005
	V30Gy	37,58 (11,84)	27 (11,9)	33,92 (7,87)	26,1 (8,3)	24,65 (7,28)	18,3 (6,9)	23,83 (5,99)	17,9 (5,9)	0,015	0,0013
	V45Gy	19,19 (9,03)	10,8 (8)	16,14 (7,79)	11,3 (6,9)	8,57 (5,67)	5,9 (5,2)	7,82 (4,66)	5,6 (4,1)	0,0014	0,0164
PRV spinal cord	D2%	38,89 (3,15)	29,3 (3,6)	30,46 (6,34)	22,9 (4)	30,31 (6,4)	22,3 (5,3)	28,37 (5,4)	20,9 (5,7)	0,0008	0,0007
PRV brainstem	D2%	40,55 (7,53)	31 (9,6)	30,73 (7,43)	23 (6,8)	25,73 (4,35)	17,9 (4,1)	24,34 (4,04)	16,9 (3,5)	0,0003	<0,0001
RSR	NTID	134 (38,2)	105 (29,3)	143 (42)	116 (38,6)	107,7 (38)	111 (30,9)	130 (40)	110 (30,6)	0,0027	0,1305
	Dmean	13,2 (2,17)	9,5 (2,3)	14,1 (3,2)	11 (2,6)	19,5 (2,87)	10,3 (2)	14,6 (4,2)	10,4 (1,9)	0,0169	0,0584
	V1Gy	85,4 (7,6)	65,6 (23,2)	85,4 (9,3)	72 (13,4)	97,9 (2,3)	71,1 (14)	87 (9,7)	70,1 (12,8)	0,0027	0,3234
	V2Gy	69,6 (10,1)	57 (11,6)	68,4 (13,8)	60 (14,2)	83,9 (7)	59,9 (15)	72 (13,5)	60 (13,9)	0,0034	0,0989
	V4Gy	54,3 (10,4)	44,9 (9,8)	59,2 (14)	52,5 (13,5)	74 (9)	51,7 (13,7)	63,5 (13,7)	52,4 (12,8)	<0,0001	0,0067
	V6Gy	47 (9,5)	38,3 (8,2)	54,4 (13,5)	45,4 (11,4)	70,1 (8,72)	44 (11,3)	58,4 (13,1)	45,1 (10,7)	<0,0001	0,0003
	V10Gy	38,5 (7,5)	31,1 (6,6)	43,9 (11)	35,2 (9,3)	62,2 (7,4)	33,6 (8)	47,7 (12,1)	34 (7,6)	<0,0001	0,0523
	V15Gy	29,4 (9,7)	24,5 (5,53)	34,7 (9)	26,3 (6,7)	52 (8,6)	24,8 (5)	37,3 (11)	25 (4,8)	<0,0001	0,468
	V20Gy	26 (5,9)	19,4 (4,4)	27,4 (7)	20,2 (5,3)	42,6 (9,65)	18,3 (3,7)	29,4 (10,8)	18,3 (3,5)	0,0029	0,5892
	V40Gy	9,8 (2,2)	6,9 (3)	10,1 (3,8)	6,8 (2,6)	14,4 (4,6)	6 (1,5)	9,6 (5,6)	5,9 (1,5)	0,0152	0,5641

Cependant, les plans combinés permettaient une dose maximale plus faible délivrée à la moelle épinière, au tronc cérébral et une dose moyenne plus faible à la glande parotide controlatérale. La dose intégrale reçue par les tissus sains était plus élevée en cas de planification avec TH. Les mêmes tendances se retrouvent lorsque l'on regarde les plans convertis en équivalent à 2 Gy.

Bien que l'ensemble des traitements combinés et non combinés ait rempli les contraintes dosimétriques concernant les PTV et les OAR, nous avons attribué un score en fonction du classement des 4 plans selon la couverture des PTV, l'épargne des OAR et la dose intégrale reçue par les tissus sains (1 étant le meilleur score et 4 le moins bon score). Ainsi, comme le montre le tableau n°12, selon les critères utilisés, le meilleur score (c'est à dire le plus faible d'un point de vue arithmétique) a été attribué au traitement combiné par TH + vero.

Tableau 12 : Classement des différentes stratégies de traitement en fonction de la couverture des PTVs et de l'épargne des OAR

		<b>TH+Vero</b>	<b>TH+CK</b>	<b>TH</b>	<b>RA</b>
<b>PTV</b> 50 or 56 Gy	HI	3	4	2	1
<b>PTV</b> 70 Gy	HI	1	2	4	2
<b>PHL</b>	D <sub>mean</sub> (Gy)	1	2	3	3
<b>PCL</b>	D <sub>mean</sub> (Gy)	2	1	4	3
<b>Tissus sains</b>	NTID (J)	2	1	3	4
<b>PRV SC</b>	D <sub>2%</sub> (Gy)	1	2	4	3
<b>TOTAL SCORE</b>		10	12	20	16
<b>CLASSEMENT</b>		1,5	2	3,5	3



## 5.8.Discussion

Ces résultats montrent que les 2 stratégies, traitements combinés et non combinés, permettent de donner des résultats satisfaisants en terme de couverture tumorale et d'épargne des OARs.

Malgré les résultats légèrement supérieurs des plans combinés, l'utilisation de 2 TPS différents et donc 2 algorithmes de calcul différent peut entraîner un biais dans le calcul de la distribution de la dose finale.

D'un point de vue pratique, peu de centres disposent de l'ensemble de ces techniques sur un même plateau technique. Le faible enjeu clinique que l'on peut escompter de ces faibles différences dosimétrique ne peut pas justifier le surcoût économique lié aux déplacements des patients vers les centres offrant ces 2 techniques (Vero ou CK). Toutefois, nous avons essayé de voir ce qu'il était « dosimétriquement » possible de faire avec l'ensemble des machines délivrant des photons à l'heure actuelle. A l'inverse des chimiothérapies, les techniques innovantes de radiothérapie sont mises sur le marché sans phase III randomisée [113]. Seules des études dosimétriques sont disponibles, avec bien sûr leurs limites intrinsèques [110]. Le suivi des populations à long terme, enregistré de façon prospective, notamment d'un point de vue des toxicités tardives déterministes et stochastiques, permettrait peut être de différencier ces techniques d'un point de vue clinique.

## 6. Analyse descriptive de la toxicité salivaire après irradiation de type IMAT

### 6.1.Objectif de l'étude

Selon les principales études randomisées, le risque de xérostomie après une RCMI a été au moins réduit de 50% par rapport à une irradiation de type conventionnelle ou conformationnelle sans modifier de façon significative le contrôle local et la survie globale du patient [124].

Tableau 13 : Principales études évaluant l'incidence de la xérostomie après radiothérapie.

Etudes	Type de radiothérapie	Xérostomie grade 2-4 (en %)			
		À 6-12 mois	À 2 ans	À 3 ans	À 5 ans
Kam et al. [125]	2D RT	82,1			
	RCMI	39,2			
Nutting et al. [11]	2D RT	74	83		
	RCMI	15	23		
Gupta et al. [126]	3D RT	76	60,2	62,7	
	RCMI	28,8	22,7	0	
Peng et al. [127]	2D RT	57,4			29,7
	RCMI	28,1			9,5

Il n'existe pas d'étude randomisée comparant une irradiation de type RCMI versus une arthrothérapie ou une irradiation hélicoïdale. Les objectifs de notre étude étaient

- d'évaluer la fonction salivaire 18 mois après une irradiation de type IMAT
- et de chercher des facteurs dosimétriques prédictifs de la récupération salivaire.

## **6.2. Matériels et méthodes**

### **6.2.1. Patients**

Afin d'évaluer une corrélation entre la dosimétrie et la fonction salivaire réelle, nous avons inclus les patients pour lesquels nous avons à la fois la dosimétrie et au moins une des méthodes d'évaluation de la fonction salivaire (Evaluation par l'échelle EVA, RTOG simplifiée, dosage salivaire, scintigraphie salivaire).

### **6.2.2. Traitements**

Compte tenu des deux premières analyses dosimétriques faites, l'une théorique (chapitre 3) et l'autre pratique (chapitre 4) montrant une équivalence des 2 techniques d'irradiation, les patients qui ont été inclus, issus de la population ART ORL pouvait être traités soit par RA soit par TH dont les modalités sont celles décrites dans le chapitre 3.

### **6.2.3. Analyses des dosimétries**

L'ensemble des plans a été analysé sur Artiview version 2.4. Pour chaque plan, les organes impliqués dans la fonction salivaire ont été délinéés, soit :

- la parotide homolatérale (PHL)
- la parotide controlatérale (PCL)
- la glande sous maxillaire homolatérale (SMHL)
- la glande sous maxillaire controlatérale (SMCL)
- et l'ensemble des organes impliqués dans la fonction salivaire (SF) comprenant : PHL, PCL, SMHL, SMCL, le voile du palais, les joues, les lèvres et les glandes salivaires sublinguales.

Nous avons également créé des couronnes autour des parotides pour évaluer l'impact du gradient de dose autour de celles-ci (parotide\_3mm et parotide\_6mm). Pour chacune de ces structures, la dose moyenne, la  $D_{2\%}$ , et différents  $V_{xGy}$  ont été rapportés pour chaque patient.

#### 6.2.4. Evaluation de la xérostomie

La fonction salivaire a été évaluée selon différentes modalités :

- par l'échelle simplifiée du RTOG,
- par l'échelle visuelle analogique (EVA),
- par la mesure du flux salivaire après stimulation par Parafilm (dosage salivaire)
- et par une scintigraphie salivaire.

Le tableau n°14 résume les modalités d'évaluation de la fonction salivaire en fonction du temps.

Tableau 14 : Modalités d'évaluation de la fonction salivaire en fonction du temps.

Modalités	Bilan d'inclusion	A 3 mois	A 6 mois	A 12 mois	A 18 mois
Echelle simplifiée du RTOG	•	•	•	•	•
Echelle visuelle analogique	•	•	•	•	•
Mesure du flux salivaire après stimulation par Parafilm	•		•	•	•
Scintigraphie salivaire	•				•

### 6.3.Résultats descriptifs des populations

Tous les patients n'ont pas été évalués par toutes les méthodes aux différents temps. Ainsi, en fonction du type d'évaluation ou du délai après irradiation, nous avons réalisé différents groupes de patients.

#### 6.3.1. Analyses descriptives des populations étudiées

##### 6.3.1.1. Analyses descriptives de la population évaluée par l'échelle RTOG modifiée

###### Patients non présents aux différents temps d'analyse

Tableau 15 : Répartition des patients selon le grade de xérostomie selon l'échelle RTOG en fonction du temps.

Variables	Grade = 0 N (%)	Grade = 1 N (%)	Grade = 2 N (%)	Grade = 3 N (%)	Grade = 4 N (%)	Effectif N
RTOG_avant	51 (87,93)	5 (8,62)	1 (1,72)	1 (1,72)	0 (0)	58
RTOG_6M	5 (8,33)	24 (40)	23 (38,33)	5 (8,33)	3 (5)	60
RTOG_12M	13 (23,64)	27 (49,1)	12 (21,82)	2 (3,64)	1 (1,84)	55
RTOG_18M	16 (32,65)	21 (42,9)	10 (20,41)	1 (2,04)	1 (2,04)	49

###### Patients présents aux différents temps (0, 6, 12 et 18 mois)

Tableau 16 : Répartition des patients (évalués à tous les temps) selon le grade de xérostomie selon l'échelle du RTOG en fonction du temps.

Variables	Grade = 0 N (%)	Grade = 1 N (%)	Grade = 2 N (%)	Grade = 3 N (%)	Grade = 4 N (%)	Effectif N
RTOG_avant	38 (90,48)	2 (4,76)	1 (2,38)	1 (2,38)	0 (0)	42
RTOG_6M	5 (11,9)	18 (42,86)	14 (33,33)	3 (7,14)	2 (4,76)	42
RTOG_12M	14 (33,3)	19 (45,24)	8 (19,05)	1 (2,38)	0 (0)	42
RTOG_18M	15 (35,7)	18 (42,86)	7 (16,67)	1 (2,38)	1 (2,38)	42

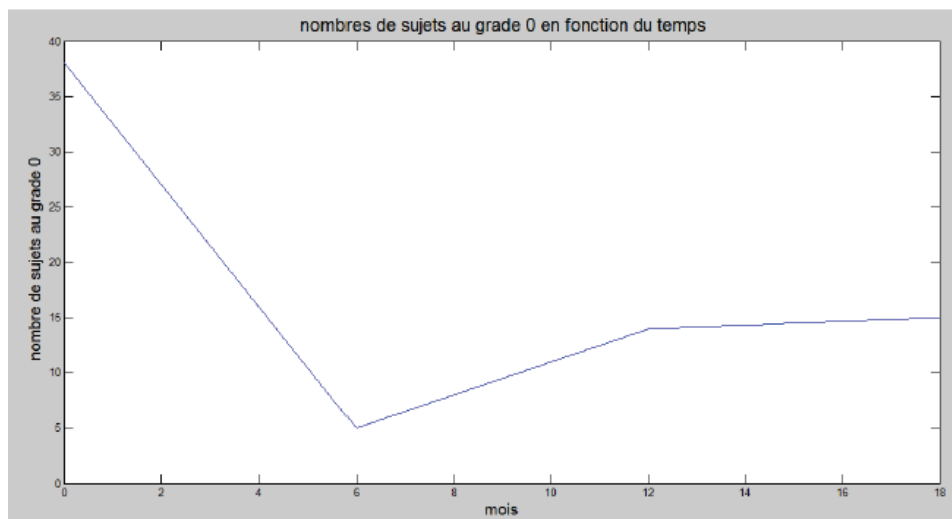


Figure 21 : Nombre de patients au grade 0 en fonction du temps.



Le nombre de patients présentant un grade 0 selon l'échelle RTOG simplifiée diminue fortement 6 mois après la radiothérapie pour ré augmenter à partir du 12<sup>ème</sup> mois comme le montre la figure 20.

### 6.3.1.2. Analyses descriptives de la population évaluée par l'échelle visuelle analogique

L'EVA s'exprime en un score allant de 0 à 10, 10 étant le plus mauvais score.

#### Patients non présents aux différents temps d'analyse

Tableau 17 : Score selon l'échelle EVA (sur 10) selon le temps.

Variabes	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max	Effectif
EVA_avant	1,47	2,82	0	0	10	57
EVA_6M	4,57	2,88	4	0	10	56
EVA_12M	3,58	2,64	3	0	10	55
EVA_18M	3,54	2,63	3	0	9	48

#### Patients présents aux différents temps (0, 6, 12 et 18 mois)

Tableau 18 : Score selon l'échelle EVA (sur 10) des patients présents à chaque évaluation.

Variabes	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max	Effectif
EVA_avant	1,82	2,87	0	0	10	39
EVA_6M	3,97	2,49	4	0	10	39
EVA_12M	2,97	2,32	3	0	10	39
EVA_18M	3,49	2,4	3	0	8	39

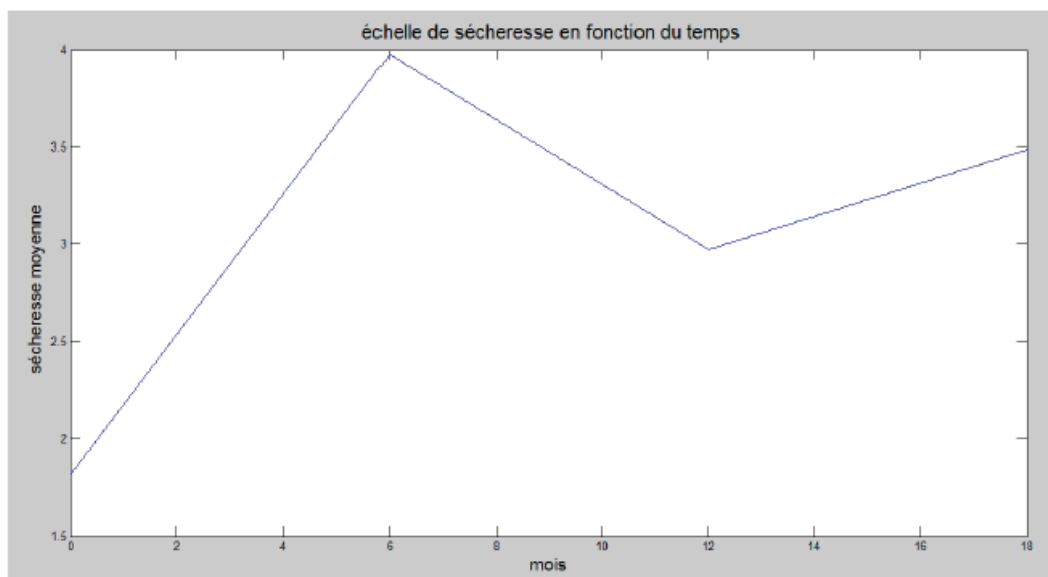


Figure 22 : Evolution du score EVA (moyenne) en fonction du temps

La xérostomie évaluée par le patient par l'utilisation d'une réglette est évaluée en moyenne à 3,5/10, 18 mois après une radiothérapie.

### 6.3.1.3. Analyses descriptives de la population évaluée par dosage salivaire

Patients non présents aux différents temps d'analyse

Tableau 19 : Poids salivaire après radiothérapie (mg/min).

Variabiles	Moyenne	Ecart type	Médiane	Effectif
Poids_avant	1126,5	895,4	1000	65
Poids_6M	427,9	390,8	380	65
Poids_12M	468,5	545,4	200	57
Poids_18M	645,7	671,8	480	48
Ratio_6M (%)	61,3	79,2	37,9	65
Ratio_12M (%)	89,5	154	51,5	57
Ratio_18M (%)	109,7	241,2	62,3	48

Tableau 20 : Répartition des patients selon le ratio de récupération salivaire.

Ratio	Nombre de patients avec un ratio $\leq 25\%$	Nombre de patients avec un ratio entre 25 -45 %	Nombre de patients avec un ratio entre 45 -65 %	Nombre de patients avec un ratio $> 65\%$	Effectif
A 6 mois	19	18	9	19	66
A 12 mois	17	7	11	22	57
A 18 mois	13	7	6	22	48

Patients présents aux différents temps (0, 6, 12 et 18 mois)

Tableau 21 : Poids salivaire après radiothérapie pour les patients évaluables à tous les temps (mg/min).

Variable	Moyenne	Ecart type	Médiane	Effectif
Poids_avant	1079,9	771,9	1000	34
Poids_6M	397	311,6	320	34
Poids_12M	576,7	551,7	400	34
Poids_18M	674,8	664,4	560	34
Ratio_6M (%)	55,9	39,7	39,7	34
Ratio_12M (%)	67,5	56,5	56,5	34
Ratio_18M (%)	80,8	65,8	65,8	34

Tableau 22 : Répartition des patients selon le ratio de récupération salivaire.

Ratio	Nombre de patients avec un ratio $\leq 25\%$	Nombre de patients avec un ratio entre 25 -45 %	Nombre de patients avec un ratio entre 45 -65 %	Nombre de patients avec un ratio $> 65\%$	Effectif
A 6 mois	8	11	5	10	34
A 12 mois	7	5	8	14	34
A 18 mois	7	4	6	17	34

Comme le montre la figure n°22, le ratio entre le dosage salivaire avant radiothérapie et x mois après radiothérapie (6, 12 et 18 mois), s’améliore avec le temps après une nette dégradation de la fonction salivaire 6 mois après la radiothérapie. Le nombre de patient présentant un ratio  $>$  à 65 % augmente avec le temps. Ceci illustre la nécessité d’attendre au moins 18 mois, pour évaluer la fonction salivaire avant de conclure à une toxicité définitive.

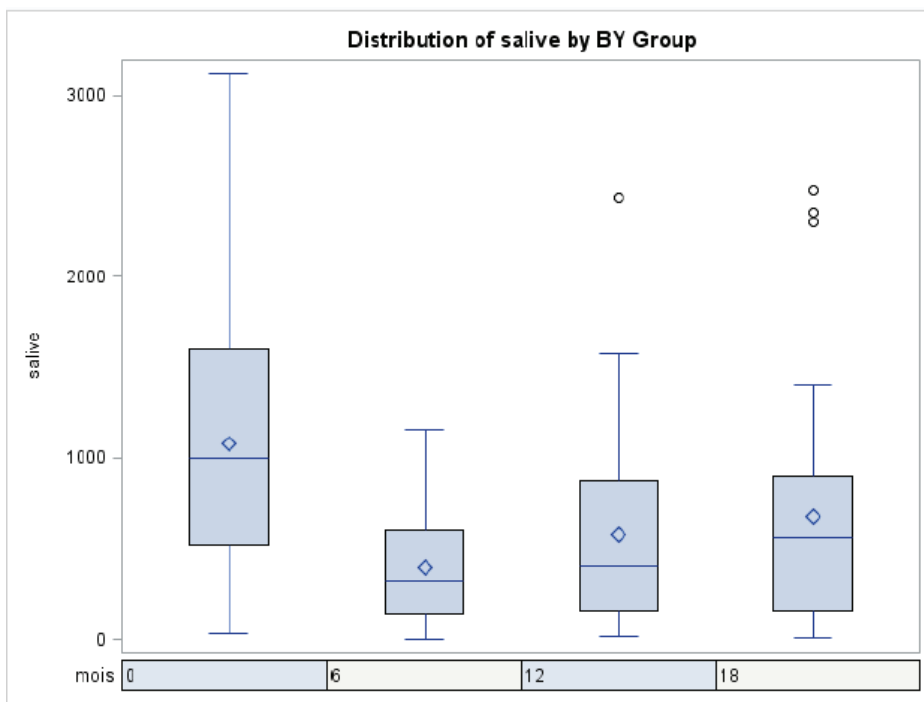


Figure 23 : Evolution du dosage pondéral en fonction du temps exprimée en Box and Whiskers

#### 6.3.1.4. Analyse descriptive de la population évaluée par scintigraphie salivaire

La scintigraphie salivaire permettant une analyse individuelle des glandes salivaires, nous analyserons séparément les parotides et les sous maxillaires.

Soixante-six patients ont été évalués par scintigraphie salivaire avant radiothérapie et 18 mois après. Les scintigraphies ont été analysées à partir d'un même protocole d'analyse élaboré avec un médecin nucléaire de l'Institut Curie à Paris.

Le tableau n°23 montre la FES de chaque glande avant et après radiothérapie ainsi que le ratio de récupération pour chacune d'elles.

- Analyses des parotides

Tableau 23 : FES et ratio de la FES à 18 mois pour les glandes parotides.

Variables (en %)	Moyenne	Ecart type	Médian	Min	Max	Effectif
<b>FES_PHL_0</b>	49,8	15,3	50,5	14,5	84	66
<b>FES_PHL_18</b>	43,3	19,4	45	0	86	66
<b>Ratio_PHL</b>	87,9	37,7	86,5	0	184,2	66
<b>FES_PCL_0</b>	49,4	15,8	52,5	0	84	66
<b>FES_PCL_18</b>	47,5	17,9	50	0	82	66
<b>Ratio_PCL</b>	102,8	45,2	97,5	0	229,4	65

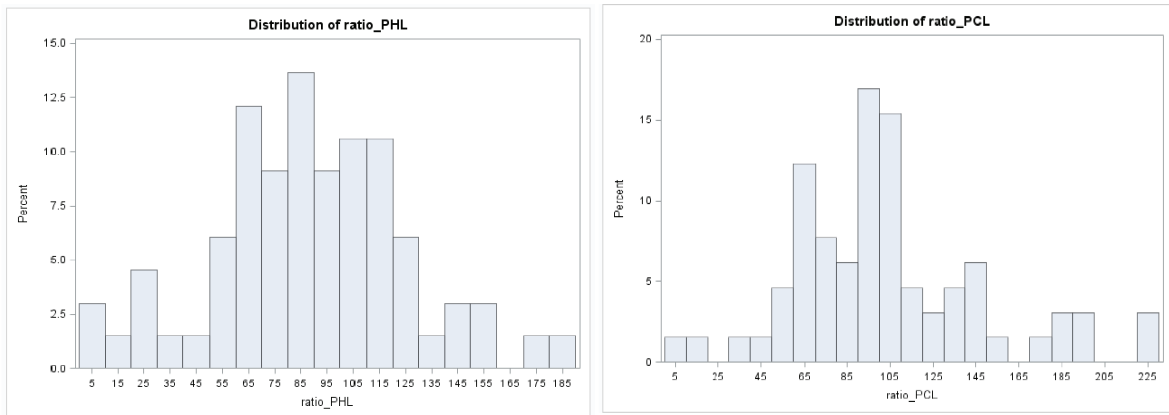


Figure 24 : Distribution des ratios de récupération pour la parotide homolatérale (PHL) et parotide controlatérale (PCL)

Tableau 24 : Répartition des patients selon le ratio de la FES des glandes parotide (PHL et PCL)

Ratio	≤ 25%	25 -45 %	45 -65 %	> 65%	effectif
<b>PHL</b>	4	3	9	50	66
<b>PCL</b>	2	2	10	51	65

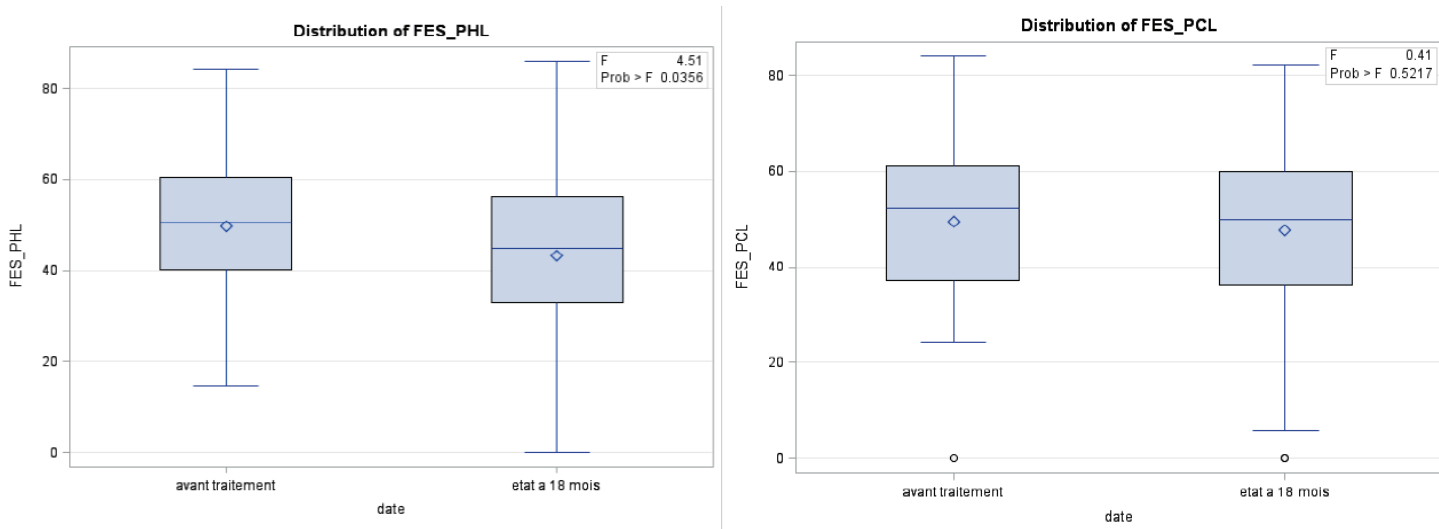


Figure 25 : FES de la parotide homolatérale (PHL) et controlatérale (PCL) avant et après traitement (Box and Whiskers)

L'analyse des glandes parotides par scintigraphie salivaire 18 mois après radiothérapie, montre une récupération de la FES, avec 50 patients sur 66 ayant un ratio > à 65%, pour la glande parotide homolatérale et controlatérale, soit plus de 75% des patients.

- Analyse des sous maxillaires

Tableau 25 : FES et ratio de la FES à 18 mois pour les glandes sous maxillaires.

Variables (en %)	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max	Effectif
FES_SMHL_0	35	14,1	38,3	0	62	65
FES_SMHL_18	11,1	13,4	6,9	0	44	65
Ratio_SMHL	36,4	58,2	17,3	0	363,6	63
FES_SMCL_0	35,3	15,1	37	0	64	64
FES_SMCL_18	13,5	15,2	6,4	0	49,4	64
Ratio_SMCL	38,6	45,2	22,3	0	178,2	61



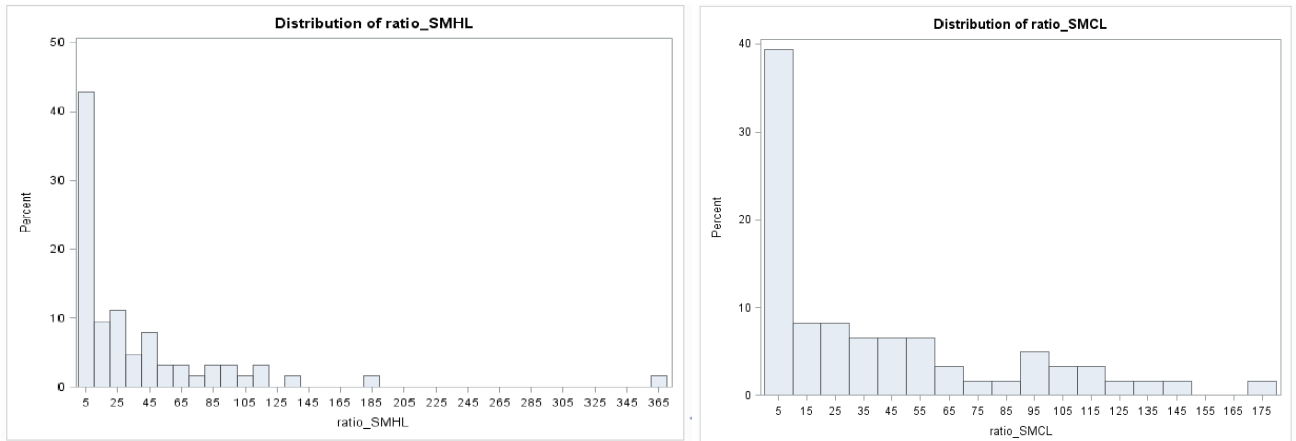


Figure 26 : Distribution des ratios de récupération pour la glande sous maxillaire homolatérale (SMHL) et controlatérale (SMCL)

Tableau 26 : Répartition des patients en fonction du ratio de la FES à 18 mois des glandes sous maxillaires.

Ratio	≤ 25%	25 -45 %	45 -65 %	> 65%	Effectif
SMHL	37	8	6	12	63
SMCL	32	7	9	13	61

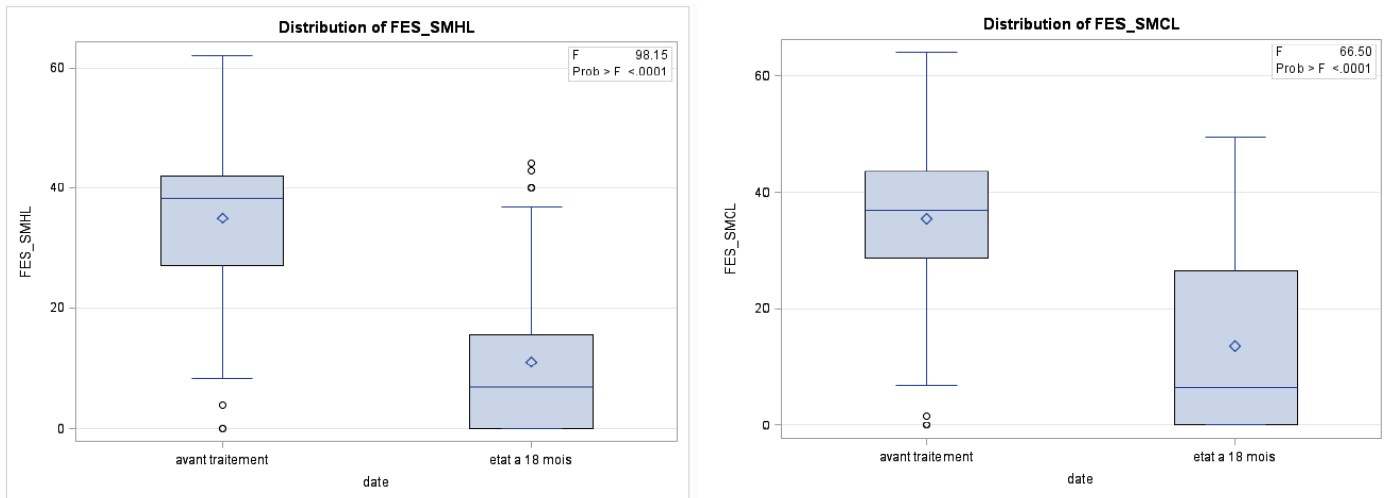


Figure 27 : FES de la glande sous maxillaire homolatérale (SMHL) et controlatérale (SMCL) avant et après traitement (Box and Whiskers)

L'analyse des glandes sous maxillaires par scintigraphie montre une nette dégradation de leur FES 18 mois après radiothérapie.

### 6.3.2. Analyses descriptives des doses reçues

#### 6.3.2.1. Patients évalués par RTOG

Tableau 27 : Doses reçues par les organes impliqués dans la fonction salivaire pour les patients évalués par l'échelle du RTOG

Variabiles	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max	Effectif
<b>RTOG 6 mois</b>						60
PHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	31,5	7,1	30,7	19,6	52,8	
PCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	27,1	4,8	27,1	17,5	44,4	
SF_D <sub>moy</sub> (Gy)	35,7	6,6	35	19,6	49,4	
SMHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	63	7,6	65	38,9	72,2	
SMHL_V <sub>45</sub> (%)	94	16,8	100	19,5	100	
SMCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	54	9,8	56	33,6	70,2	
SMCL_V <sub>45</sub> (%)	79,5	28,47	100	4,8	100	
<b>RTOG 12 mois</b>						55
PHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	30,3	5,4	29,5	19,6	45	
PCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	27,5	4,6	27,5	14,7	44,4	
SF_D <sub>moy</sub> (Gy)	35,6	7,4	34,8	18,6	64,1	
SMHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	62,6	7,53	63,8	38,9	72,8	
SMHL_V <sub>45</sub> (%)	94,1	16,53	100	19,5	100	
SMCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	52,4	10,56	54,7	33,6	70,2	
SMCL_V <sub>45</sub> (%)	73,73	30,5	94	4,8	100	
<b>RTOG 18 mois</b>						49
PHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	29,2	5	29,3	15,9	40,9	
PCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	26,4	4,5	26,1	17,5	35,8	
SF_D <sub>moy</sub> (Gy)	33,8	5,9	34,1	19,6	46,4	
SMHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	60,8	8,3	63	38	72,8	
SMHL_V <sub>45</sub> (%)	91,5	19,8	100	19,5	100	
SMCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	51,6	10,5	55	33,6	70,2	
SMCL_V <sub>45</sub> (%)	72,9	31,3	91,5	4	100	

L'évaluation de la fonction salivaire selon l'échelle du RTOG simplifiée montrait une récupération en fonction du temps. Cette récupération s'explique en partie, par le respect des doses reçues par les glandes parotides contro et homolatérales.

**6.3.2.2. Patients évalués par EVA****Tableau 28 : Doses reçues par les organes impliqués dans la fonction salivaire pour les patients évalués par l'échelle EVA.**

<b>Variabes</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart type</b>	<b>Médiane</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Effectif</b>
<b>EVA 6 mois</b>						<b>56</b>
PHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>30,8</b>	6,5	29,7	19,6	52,8	
PCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>26,8</b>	4,6	27	17,5	44,4	
SF_D <sub>moy</sub> (Gy)	35,3	6,7	34,6	19,6	49,4	
SMHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	62,4	7,9	65	38,9	72,2	
SMHL_V <sub>45</sub> (%)	93,6	17,3	100	19,5	100	
SMCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	53,3	10,1	55,2	33,6	70,2	
SMCL_V <sub>45</sub> (%)	76,3	29	94,3	4,8	100	
<b>EVA 12 mois</b>						<b>55</b>
PHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>30</b>	5,6	29,6	17,4	45	
PCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>27,5</b>	4,4	27,5	19	44	
SF_D <sub>moy</sub> (Gy)	35,7	7,2	34,8	19,6	64,1	
SMHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	62	8,45	63,8	34	72,8	
SMHL_V <sub>45</sub> (%)	92,8	19,3	100	19,5	100	
SMCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	52,8	10,59	55	33,6	70,2	
SMCL_V <sub>45</sub> (%)	75,31	29,69	98	4,8	100	
<b>EVA 18 mois</b>						<b>48</b>
PHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>29,5</b>	4,7	29,4	19,6	40,9	
PCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>26,5</b>	4,4	26,3	17,5	35,8	
SF_D <sub>moy</sub> (Gy)	34,1	5,8	34,2	19,6	46,4	
SMHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	61	8,7	63,2	38	72,8	
SMHL_V <sub>45</sub> (%)	91,5	19,95	100	19,5	100	
SMCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	51,8	10,8	54,7	33,6	70,2	
SMCL_V <sub>45</sub> (%)	72,5	31,3	89,7	4,8	100	

De même, la xérostomie modérément perçue par le patient (à 18 mois, score moyen d'EVA de 3,5/10) s'explique en partie, par le respect des doses reçues par les glandes parotides contro et homolatérales.

**6.3.2.3. Patients évalués par dosage salivaire**Patients non présents aux différents temps d'analyse**Tableau 29 : Doses reçues par les organes impliqués dans la fonction salivaire pour les patients évaluables par le dosage pondéral salivaire.**

Variables	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max	Effectif
<b>Ratio_6M</b>	61,3	79,2	37,9	0		65
PHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>31</b>	7,19	29,8	17,4	52,8	
PCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>25,7</b>	7,3	26,1	12,8	53,1	
SF_D <sub>moy</sub> (Gy)	35,3	6,5	34,5	19,6	49,3	
SMHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	62,1	8,6	65	34	72,2	
SMHL_V <sub>45</sub> (%)	92,1	19,5	100	19,5	100	
SMCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	53,3	10,1	56	33,6	70,2	
SMCL_V <sub>45</sub> (%)	77,5	29,2	99,9	4,8	100	
<b>Ratio_12M</b>	89,5	154	51,5	0		57
PHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>30,5</b>	6,74	29,5	17,4	52,8	
PCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>27,6</b>	5,8	27,5	14,7	54,8	
SF_D <sub>moy</sub> (Gy)	35,4	7,4	34,5	18,6	64,1	
SMHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	62,1	8,4	63,8	34	72,8	
SMHL_V <sub>45</sub> (%)	92,9	19	100	19,5	100	
SMCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	52,3	10,7	54,7	33,6	70,2	
SMCL_V <sub>45</sub> (%)	73,2	31	94	4,8	100	
<b>Ratio_18M</b>	109,7	241,2	62,3	0		48
PHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>29,6</b>	5,7	29,3	15,9	47,7	
PCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>26,4</b>	4,5	26,4	17,5	35,8	
SF_D <sub>moy</sub> (Gy)	33,8	5,9	34,1	19,6	46,4	
SMHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	61,1	8,4	63,1	38	72,8	
SMHL_V <sub>45</sub> (%)	91,6	19,8	100	19,5	100	
SMCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	52,1	10,6	55	33,6	70,2	
SMCL_V <sub>45</sub> (%)	73,5	31	94	4,8	100	

Patients analysables aux 3 temps**Tableau 30 : Doses reçues par les organes impliqués dans la fonction salivaire pour les patients évaluables par le dosage pondéral salivaire aux 3 temps.**

Variables	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max	Effectif
<b>Ratio_6M</b>	55,9	39,7	39,7	0		34
<b>Ratio_12M</b>	67,5	56,5	56,5	0,9		34
<b>Ratio_18M</b>	80,8	65,8	65,8	0,3		34
PHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>29,6</b>	5,3	29,3	19,6	47,7	
PCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>26,6</b>	3,7	26,7	19,6	19,6	
SF_D <sub>moy</sub> (Gy)	33,6	5,7	33,8	19,6	19,6	
SMHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	61,7	8,5	64,3	38,9	72,2	
SMHL_V <sub>45</sub> (%)	91,2	20,5	100	19,5	100	
SMCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	50,7	11	50,1	33,6	70,2	
SMCL_V <sub>45</sub> (%)	67,9	32,8	75,5	4,8	100	

La récupération de la fonction salivaire, évaluée par le dosage pondéral s'explique également par le respect des doses reçues par les glandes parotides contro et homolatérales, soit en moyenne 26 Gy reçues par la glande parotide controlatérale et 30 Gy par la glande parotide homolatérale.



**6.3.2.4. Patients évalués par scintigraphie salivaire**Parotides

Tableau 31 : Doses reçues par la PHL pour les patients évaluables par scintigraphie salivaire à 18 mois.

Variabes	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max	Effectif
<b>Ratio_PHL (%)</b>	87,9	37,7	86,5	0	184,2	66
<b>PHL_D<sub>moy</sub> (Gy)</b>	<b>29,4</b>	5	28,7	20,5	44,4	66
<b>PHL_V<sub>15Gy</sub> (%)</b>	76,7	16,3	77,2	47,3	100	66
<b>PHL_V<sub>26Gy</sub> (%)</b>	45,5	10,2	43,9	27,8	79,3	66
<b>PHL_V<sub>30Gy</sub> (%)</b>	39,3	9,7	37,4	21,7	62,7	66
<b>PHL_V<sub>45Gy</sub> (%)</b>	22,4	10,5	20,9	4,87	53,8	66
<b>PHL_3mm (Gy)</b>	34,4	5	34,8	23,3	46	66
<b>PHL_6mm (Gy)</b>	35,2	5,2	35,6	22,9	43,9	66

Tableau 32 : Doses reçues par la PCL pour les patients évaluables par scintigraphie salivaire à 18 mois.

Variabes	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max	Effectif
<b>Ratio_PCL (%)</b>	102,8	45,2	97,5	0	229,4	65
<b>PCL_D<sub>moy</sub> (Gy)</b>	<b>26,5</b>	4,8	26,4	14,7	43,9	66
<b>PCL_V<sub>15Gy</sub> (%)</b>	71,2	17,6	70,5	30,1	100	66
<b>PCL_V<sub>26Gy</sub> (%)</b>	39,7	9,4	40,1	18,7	63	66
<b>PCL_V<sub>30Gy</sub> (%)</b>	33,7	9	33,8	15,7	60,5	66
<b>PCL_V<sub>45Gy</sub> (%)</b>	16,5	8,9	15,6	2,2	51,8	66
<b>PCL_3mm (Gy)</b>	31,1	5,1	31,4	17,7	46,7	66
<b>PCL_6mm (Gy)</b>	32,2	5,6	32,2	18,1	47,3	66

La récupération de la FES, évaluée par scintigraphie salivaire s'explique par le respect des contraintes aux glandes parotides avec un ratio en moyenne de 102 % pour la glande parotide controlatérale ayant reçue une dose moyenne de 26,5 Gy en moyenne.

Sous maxillaires

Tableau 33 : Doses reçues par la SMHL pour les patients évaluables par scintigraphie salivaire à 18 mois.

Variabes	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max	Effectif
Ratio_SMHL (%)	36,4	58,2	17,3	0	363,6	63
SMHL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>60,2</b>	9,6	63,2	36,2	71,3	62
SMHL_V <sub>15Gy</sub> (%)	100	0	100	100	100	62
SMHL_V <sub>26Gy</sub> (%)	98,2	5,4	100	74,4	74,4	62
SMHL_V <sub>30Gy</sub> (%)	96,8	8,9	100	66,1	100	62
SMHL_V <sub>45Gy</sub> (%)	89,6	22,6	100	19,1	100	62

Tableau 34 : Doses reçues par la SMCL pour les patients évaluables par scintigraphie salivaire à 18 mois.

Variabes	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max	Effectif
Ratio_SMCL (%)	38,6	45,2	22,3	0	178,2	61
SMCL_D <sub>moy</sub> (Gy)	<b>55,2</b>	10,6	57,4	30	73,5	61
SMCL_V <sub>15Gy</sub> (%)	99,8	1,2	100	90,8	100	61
SMCL_V <sub>26Gy</sub> (%)	97,2	9	100	42,9	100	61
SMCL_V <sub>30Gy</sub> (%)	94,8	12,2	100	38,2	100	61
SMCL_V <sub>45Gy</sub> (%)	80,6	28,8	100	4,9	100	61

La mauvaise récupération de la FES des glandes sous maxillaires s'explique par la dose reçues élevées par ces glandes : en moyenne 55 Gy pour la glande sous maxillaire controlatérale et 60 Gy pour la glande sous maxillaire homolatérale.

**6.3.3. Corrélations**

Afin d'augmenter notre base de données, nous avons cherché à savoir s'il existait une corrélation possible entre les différentes méthodes d'évaluation salivaire.

Tableau 35 : Corrélation entre l'évaluation de la fonction salivaire par dosage pondérale de la salive et par scintigraphie salivaire.

	Ratio_salive18M
Ratio_FES_PHL	R = 0,29 p = 0,07
Ratio_FES_PCL	R = -0,10 p = 0,53
Ratio_moyenne des FES PHL et PCL	R = 0,09 p = 0,54
Ratio_moyenne des 4 FES	R = -0,08 p = 0,64

Compte tenu de l'absence de corrélation positive entre la méthode d'évaluation salivaire par dosage pondéral et par scintigraphie salivaire, nous avons poursuivi nos analyses en séparant les populations en population « évaluée par dosage salivaire » et population « évaluée par scintigraphie », de même pour les populations évaluées par les échelles EVA et RTOG simplifiée.

#### **6.4. Analyses des facteurs pouvant être prédictifs de la récupération salivaire**

Pour chaque population étudiée, nous avons créé 2 populations :

- une population dite « **avec une bonne récupération de la fonction salivaire** »
- et une population dite « **avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire** »

La valeur permettant la séparation des 2 populations a été déterminée pour avoir un sens clinique mais également pour avoir 2 populations équilibrées en terme d'effectifs.

Pour les valeurs qualitatives, un test exact de Fisher a été réalisé et pour les variables quantitatives, un t-test a été réalisé.

##### **6.4.1. Population évaluée par l'échelle RTOG modifiée**

Pour cette évaluation de la fonction salivaire, nous avons séparé les populations de la façon suivante :

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Population avec une bonne récupération de la fonction salivaire = patients qui ont amélioré ou stabilisé leur score du RTOG modifié</li><li>- Population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire = patients qui ont aggravé leur score du RTOG modifié</li></ul> |
|--|

**6.4.1.1. Description des 2 populations**

Tableau 36 : Evolution du score RTOG entre le score de base et à 18 mois

<b>Différentiel RTOG</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>	<b>Effectif cumulé</b>	<b>% cumulé</b>
-1	2	4,26	2	4,26
0	15	31,9	17	36,17
1	22	46,8	39	82,98
2	7	14,9	46	97,87
3	1	2,13	47	100

Nous avons donc 17 patients dans la population avec une bonne récupération de la fonction salivaire et 30 patients dans la population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire.

**6.4.1.2. Corrélations des différentes variables sur la récupérations**

Variables		Population avec une mauvaise récupération	Population avec une bonne récupération	p-valeur
<b>Total</b>		30	17	
<b>Sexe</b>				0,14
	Homme	26	11	
	Femme	4	6	
<b>Age</b>				0,11
	moyenne	57,8	53,6	
	Min-max	41,1-73,7	38,7-70	
<b>Localisation</b>				0,72
	Nasopharynx	7	5	
	Oropharynx	23	11	
<b>CT néo-adjuvante</b>				1
	Oui	15	8	
	Non	15	9	
<b>CT concomitante</b>				0,23
	Oui	27	13	
	Non	3	4	
<b>T</b>				0,77
	T1+T2	16	8	
	T3+T4	14	9	
<b>N</b>				0,84
	N0	9	4	
	N1	5	4	
	N2	16	8	
<b>D<sub>moy</sub> PHL</b>				0,15
	moyenne	28,4	30,7	
	Min-max	15,9-35,5	21,9-40,9	
<b>V<sub>26</sub> PHL</b>				0,18
	moyenne	43,7	47,8	
	Min-max	23,6-59,9	28,8-69,4	
<b>V<sub>30</sub> PHL</b>				0,11
	moyenne	37,1	41,8	
	Min-max	19,9-52,3	21,7-62,7	
<b>V<sub>45</sub> PHL</b>				0,27
	moyenne	20,7	24,8	
	Min-max	6,8-40,7	4,9-53,8	
<b>D<sub>moy</sub> PCL</b>				0,21
	moyenne	25,8	27,5	
	Min-max	17,5-35,8	22,7-34,5	
<b>V<sub>26</sub> PCL</b>				0,5
	moyenne	39,9	42,1	
	Min-max	18,7-79,3	25,1-56,5	
<b>V<sub>30</sub> PCL</b>				0,47
	moyenne	33,5	35,4	
	Min-max	15,7-54,32	17,2-49,2	
<b>V<sub>45</sub> PCL</b>				0,36
	moyenne	15,5	17,5	
	Min-max	5-26,2	2,2-31,7	
<b>D<sub>moy</sub> SF</b>				0,62
	moyenne	33,5	34,4	
	Min-max	19,6-43,3	20,6-46,4	
<b>V<sub>26</sub> SF</b>				0,64
	moyenne	55,5	57,1	
	Min-max	31-72,7	32,5-72,4	
<b>V<sub>30</sub> SF</b>				0,56
	moyenne	48,2	50,1	
	Min-max	27,2-69,1	29,8-68,3	
<b>V<sub>45</sub> SF</b>				0,63
	moyenne	29,6	31,2	
	Min-max	9,1-47,7	11-52,5	

Tableau 37 : Analyses univariées pour les patients évaluables par RTOG



Aucune variable testée n'est corrélée de façon significative avec l'évaluation de la fonction salivaire par l'échelle du RTOG.

#### 6.4.2. Population évaluée par l'échelle visuelle analogique

Pour cette évaluation de la fonction salivaire, nous avons séparé les populations de la façon suivante :

- Population avec une bonne récupération de la fonction salivaire = patients qui ont amélioré ou stabilisé leur score de l'EVA
- Population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire = patients qui ont aggravé leur score de l'EVA

##### 6.4.2.1. Description des 2 populations

Tableau 38 : Evolution du score EVA entre le score de base et à 18 mois.

Différentiel sur l'EVA	Effectif	Effectif cumulé	Effectif cumulé (%)
-9	1	1	2,17
-8	1	2	4,35
-5	1	3	6,52
-4	1	4	8,7
-3	1	5	10,87
-2	1	6	13,04
-1	3	9	19,57
0	8	17	36,96
+1	5	22	47,83
+2	4	26	56,52
+3	5	31	67,39
+4	3	34	73,91
+5	4	38	82,61
+6	3	41	89,13
+7	2	43	93,48
+8	3	46	100

Nous avons donc 17 patients dans la population avec une bonne récupération de la fonction salivaire, soit un score EVA à 18 mois  $\leq$  à celui avant traitement, et 29 patients dans la population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire soit un score EVA à 18 mois  $>$  à celui avant traitement.

6.4.2.2. *Corrélation des différentes variables sur la récupération salivaire*

Tableau 39 : Analyses univariées sur la population évaluée par EVA

Variables		Population avec une mauvaise récupération	Population avec une bonne récupération	p-valeur
<b>Total</b>		29	17	
<b>Sexe</b>				0,46
	Homme	24	12	
	Femme	5	5	
<b>Age</b>				0,85
	moyenne	56	55,5	
	Min-max	40,4-73,7	38,4-68,4	
<b>Localisation</b>				0,17
	Nasopharynx	6	7	
	Oropharynx	23	9	
<b>CT néo-adjuvante</b>				0,54
	Oui	13	10	
	Non	16	7	
<b>CT concomitante</b>				1
	Oui	25	14	
	Non	4	3	
<b>T</b>				0,55
	T1+T2	14	10	
	T3+T4	15	7	
<b>N</b>				0,61
	N0	9	3	
	N1	6	4	
	N2	13	10	
<b>D<sub>moy</sub> PHL</b>				0,94
	moyenne	29,6	29,7	
	Min-max	19,6-40,9	21,9-40,9	
<b>V<sub>26</sub> PHL</b>				0,63
	moyenne	45,3	46,7	
	Min-max	27,8-65,8	28,8-69,4	
<b>V<sub>30</sub> PHL</b>				0,65
	moyenne	38,8	40,1	
	Min-max	23,3-62,7	21,7-60,6	
<b>V<sub>45</sub> PHL</b>				0,96
	moyenne	22,7	22,5	
	Min-max	6,9-53,8	4,9-40,7	
<b>D<sub>moy</sub> PCL</b>				0,69
	moyenne	26,6	27,1	
	Min-max	17,5-34,5	20,4-35,8	
<b>V<sub>26</sub> PCL</b>				0,28
	moyenne	40,1	43,5	
	Min-max	18,7-52,8	25,1-79,3	
<b>V<sub>30</sub> PCL</b>				0,55
	moyenne	34,2	35,7	
	Min-max	15,7-45,7	17,2-54,3	
<b>V<sub>45</sub> PCL</b>				0,94
	moyenne	16,7	16,6	
	Min-max	7,3-29,5	2,2-31,7	
<b>D<sub>moy</sub> SF</b>				0,76
	moyenne	34,5	34	
	Min-max	19,5-46,4	20,6-41,6	
<b>V<sub>26</sub> SF</b>				0,88
	moyenne	57,1	57,5	
	Min-max	31,5-72,4	32,5-72,7	
<b>V<sub>30</sub> SF</b>				0,99
	moyenne	49,9	49,9	
	Min-max	27,2-68,3	29,8-69,1	
<b>V<sub>45</sub> SF</b>				0,57
	moyenne	31,3	29,5	
	Min-max	12,3-52,5	11-47,7	

Nous n'avons pu mettre en évidence aucune variable prédictive d'une bonne ou d'une mauvaise récupération de la fonction salivaire, évaluée par l'échelle EVA.

#### **6.4.3. Population évaluée par dosage pondérale de la salive**

Pour cette évaluation de la fonction salivaire, nous avons séparé les populations de la façon suivante :

- Population avec une bonne récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération  $> \text{à } 46\%$
  
- Population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération  $\leq \text{à } 46\%$

Nous avons donc 27 patients dans la population avec une bonne récupération de la fonction salivaire, soit un taux de récupération  $> \text{à } 46\%$ , et 21 patients dans la population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire soit un taux de récupération  $\leq \text{à } 46\%$ .

##### ***6.4.3.1. Corrélation des variables sur la récupération salivaire***

Aucune variable testée n'est corrélée de façon significative avec la récupération salivaire évaluée par le dosage pondéral.

Tableau 40 : Analyses univariées sur la population évaluée par dosage salivaire.

Variables	Population avec une mauvaise récupération	Population avec une bonne récupération	p-valeur
<b>Total</b>	21	27	
<b>Sexe</b>			0,73
Homme	16	22	
Femme	5	5	
<b>Age</b>			0,75
moyenne	56,1	55,3	
Min-max	38,4-73,7	40,4-72,4	
<b>Localisation</b>			0,11
Nasopharynx	3	10	
Oropharynx	17	17	
<b>CT néo-adjuvante</b>			0,08
Oui	7	17	
Non	14	10	
<b>CT concomitante</b>			0,68
Oui	17	24	
Non	4	3	
<b>T</b>			1
T1+T2	11	13	
T3+T4	10	14	
<b>N</b>			0,64
N0	6	7	
N1	3	7	
N2	12	12	
<b>D<sub>moy</sub> PHL</b>			0,43
moyenne	28,5	29,7	
Min-max	15,9-37,4	19,6-40,9	
<b>V<sub>26</sub> PHL</b>			0,23
moyenne	43,1	46,6	
Min-max	23,6-69,4	32-65,8	
<b>V<sub>30</sub> PHL</b>			0,26
moyenne	37	40,1	
Min-max	19,9-60,6	25,1-62,7	
<b>V<sub>45</sub> PHL</b>			0,48
moyenne	20,8	23	
Min-max	4,9-40,7	6,9-53,8	
<b>D<sub>moy</sub> PCL</b>			0,31
moyenne	25,6	27	
Min-max	17,5-34	19,1-35,8	
<b>V<sub>26</sub> PCL</b>			0,16
moyenne	38	42,4	
Min-max	18,7-56,5	21,1-79,3	
<b>V<sub>30</sub> PCL</b>			0,19
moyenne	32,2	35,5	
Min-max	15,7-49,2	18,6-54,3	
<b>V<sub>45</sub> PCL</b>			0,21
moyenne	25,9	28,8	
Min-max	11,5-43	15,5-40,2	
<b>D<sub>moy</sub> SF</b>			0,96
moyenne	33,8	33,7	
Min-max	23,3-43,3	19,6-46,4	
<b>V<sub>26</sub> SF</b>			0,95
moyenne	56,2	56	
Min-max	31-70,5	31,5-72,7	
<b>V<sub>30</sub> SF</b>			0,86
moyenne	41,6	41	
Min-max	22,8-56,7	21,9-64,1	
<b>V<sub>45</sub> SF</b>			0,99
moyenne	29,8	29,8	
Min-max	9,1-46,8	11,9-52,5	

#### **6.4.4. Population évaluée par scintigraphie salivaire**

##### **6.4.4.1. La parotide homolatérale**

###### Description des 2 populations

Pour cette évaluation de la fonction salivaire, nous avons séparé les populations de la façon suivante :

- Population avec une bonne récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération > à 81 % de la PHL
  
- Population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération ≤ à 81 % de la PHL

Nous avons donc 39 patients dans la population avec une bonne récupération de la fonction salivaire, soit un taux de récupération > à 81 %, et 27 patients dans la population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire soit un taux de récupération ≤ à 81 %.

###### Corrélations des variables sur la récupération salivaire

Aucune des variables testées n'est corrélée de façon significative avec la récupération de la fonction salivaire évaluée par la FES par scintigraphie salivaire, concernant la glande parotide homolatérale.

Tableau 41 : Analyses univariées pour la population évaluée par scintigraphie salivaire (parotide homolatérale).

Variables	Population avec une mauvaise récupération (PHL)	Population avec une bonne récupération (PHL)	p-valeur
<b>Total</b>	27	39	
<b>Sexe</b>			1
Homme	21	30	
Femme	6	9	
<b>Age</b>			0,34
moyenne	56,5	54,3	
Min-max	44,8-73,7	29,6-75,3	
<b>Localisation</b>			0,06
Nasopharynx	5	16	
Oropharynx	22	21	
<b>CT néo-adjuvante</b>			0,32
Oui	11	22	
Non	16	17	
<b>CT concomitante</b>			0,07
Oui	21	33	
Non	6	2	
<b>T</b>			0,44
T1+T2	16	16	
T3+T4	11	18	
<b>N</b>			0,20
N0	11	7	
N1	3	8	
N2	13	18	
<b>D<sub>moy</sub> PHL</b>			0,60
moyenne	29	29,7	
Min-max	21,1-40,9	44,4-20,5-	
<b>V<sub>26Gy</sub> PHL</b>			0,79
moyenne	45,1	45,8	
Min-max	32,4-69,4	27,8-79,3	
<b>V<sub>30Gy</sub> PHL</b>			0,92
moyenne	39,2	39,4	
Min-max	28,3-60,6	21,7-62,7	
<b>V<sub>45Gy</sub> PHL</b>			0,79
moyenne	22	22,7	
Min-max	9,6-48,7	4,9-53,8	



#### **6.4.4.2. La parotide controlatérale**

##### Description des 2 populations

Pour cette évaluation de la fonction salivaire, nous avons séparé les populations de la façon suivante :

- Population avec une bonne récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération  $>$  à 80 % de la PCL
- Population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération  $\leq$  à 80 % de la PCL

Nous avons donc 44 patients dans la population avec une bonne récupération de la fonction salivaire, soit un taux de récupération  $>$  à 80 %, et 21 patients dans la population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire soit un taux de récupération  $\leq$  à 80 %.

Corrélations des variables sur la récupération salivaire**Tableau 42: Analyses univariées sur la population évaluée par scintigraphie salivaire (parotide controlatérale).**

Variables	Population avec une mauvaise récupération (PCL)	Population avec une bonne récupération (PCL)	p-valeur
<b>Total</b>	21	44	
<b>Sexe</b>			1
Homme	17	34	
Femme	4	10	
<b>Age</b>			0,50
moyenne	56,1	54,6	
Min-max	45,3-70,1	29,6-75,3	
<b>Localisation</b>			0,78
Nasopharynx	6	15	
Oropharynx	15	27	
<b>CT néo-adjuvante</b>			0,79
Oui	10	23	
Non	11	21	
<b>CT concomitante</b>			1
Oui	19	35	
Non	2	5	
<b>T</b>			1
T1+T2	11	20	
T3+T4	10	19	
<b>N</b>			0,54
N0	8	9	
N1	3	8	
N2	10	21	
<b>D<sub>moy</sub> PHL</b>			0,67
moyenne	26,1	26,6	
Min-max	14,7-43,9	17,5-39,9	
<b>V<sub>26Gy</sub> PHL</b>			0,91
moyenne	39,4	39,7	
Min-max	20,8-63	18,7-61,2	
<b>V<sub>30Gy</sub> PHL</b>			0,87
moyenne	33,8	54,2	
Min-max	18,6-60,5	15,7-54,2	
<b>V<sub>45Gy</sub> PHL</b>			0,44
moyenne	17,6	15,8	
Min-max	6,9-51,8	2,2-40,7	

Aucune des variables testées n'est corrélée de façon significative avec la récupération de la fonction salivaire évaluée par la FES par scintigraphie salivaire, concernant la glande parotide controlatérale.

#### **6.4.4.3. La sous maxillaire homolatérale**

##### Description des 2 populations

Pour cette évaluation de la fonction salivaire, nous avons séparé les populations de la façon suivante :

- Population avec une bonne récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération  $>$  à 20 % de la SMHL
- Population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération  $\leq$  à 20 % de la SHL

Nous avons donc 30 patients dans la population avec une bonne récupération de la fonction salivaire, soit un taux de récupération  $>$  à 20 %, et 33 patients dans la population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire soit un taux de récupération  $\leq$  à 20 %.

##### Corrélations des variables sur la récupération salivaire

Deux variables sont significativement corrélées avec la récupération de la fonction de la glande sous maxillaire homolatérale, évaluée par scintigraphie :

- la dose moyenne reçue
- une  $V_{45}$  différente de 100 %

Tableau 43 : Analyses univariées pour les patients évaluables par scintigraphie salivaire (glande sous maxillaire homolatérale)

Variables	Population avec une mauvaise récupération (SMHL)	Population avec une bonne récupération (SMHL)	p-valeur
<b>Total</b>	33	30	
<b>Sexe</b>			0,14
Homme	23	26	
Femme	10	4	
<b>Age</b>			0,58
moyenne	54,6	56	
Min-max	29,6-75,3	41,1-71,4	
<b>Localisation</b>			0,10
Nasopharynx	7	13	
Oropharynx	25	16	
<b>CT néo-adjuvante</b>			0,62
Oui	18	14	
Non	15	16	
<b>CT concomitante</b>			0,13
Oui	29	22	
Non	2	6	
<b>T</b>			0,45
T1+T2	14	16	
T3+T4	19	14	
<b>N</b>			0,43
N0	7	10	
N1	5	5	
N2	18	12	
<b>D<sub>moy</sub> SMHL (Gy)</b>			<0,0001
moyenne	65,2	55,7	
Min-max	55-71,3	36,4-71,2	
<b>V<sub>45</sub>_SMHL (%)</b>			0,0094
V <sub>45</sub> _SMHL = 100%	27	16	
V <sub>45</sub> _SMHL ≠ 100%	4	13	

#### 6.4.4.4. La sous maxillaire controlatérale

##### Description des 2 populations

Pour cette évaluation de la fonction salivaire, nous avons séparé les populations de la façon suivante :

- Population avec une bonne récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération > à 20 % de la SMCL
- Population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération ≤ à 20 % de la SMCL

Nous avons donc 32 patients dans la population avec une bonne récupération de la fonction salivaire, soit un taux de récupération > à 20 %, et 29 patients dans la population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire soit un taux de récupération ≤ à 20 %.

### Corrélations des variables sur la récupération salivaire

**Tableau 44 : Analyses univariées pour les patients évaluables par scintigraphie salivaire (glande sous maxillaire controlatérale)**

Variables	Population avec une mauvaise récupération (SMCL)	Population avec une bonne récupération (SMCL)	p-valeur
<b>Total</b>	29	32	
<b>Sexe</b>			0,0003
Homme	17	31	
Femme	12	1	
<b>Age</b>			0,82
moyenne	55,1	55,7	
Min-max	29,6-75,3	35,2-73,7	
<b>Localisation</b>			0,57
Nasopharynx	7	11	
Oropharynx	20	21	
<b>CT néo-adjuvante</b>			0,44
Oui	17	15	
Non	12	17	
<b>CT concomitante</b>			1
Oui	22	27	
Non	3	5	
<b>T</b>			0,02
T1+T2	9	20	
T3+T4	20	12	
<b>N</b>			0,66
N0	6	10	
N1	5	4	
N2	13	17	
<b>D<sub>moy</sub> SMCL (Gy)</b>			<0,0001
moyenne	63	49,4	
Min-max	52,3-73,5	30-67	
<b>V<sub>45</sub>_SMCL (%)</b>			<0,0001
V <sub>45</sub> _SMCL = 100%	26	9	
V <sub>45</sub> _SMCL ≠ 100%	3	23	

Deux variables sont significativement corrélées avec la récupération de la fonction de la glande sous maxillaire controlatérale, évaluée par scintigraphie :

- la dose moyenne reçue
- une V<sub>45</sub> différente de 100%

## 6.5. Recherche de corrélations entre la récupération de la fonction salivaire et les doses reçues aux organes impliqués dans la fonction salivaire

### 6.5.1. Evaluation par échelle visuelle analogique

Tableau 45 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par EVA et les doses reçues sur la PHL

R Pearson corrélation	PHL_D <sub>moy</sub>	PHL_V <sub>26</sub>	PHL_V <sub>30</sub>	PHL <sub>45</sub>	PHL <sub>3mm</sub>	PHL <sub>6mm</sub>
Tous les patients (49)	-0,03	-0,20	-0,18	-0,07	0,12	0,16
Patients avec une bonne récupération (17)	-0,09	-0,27	-0,25	-0,11	0,006	-0,004
Patients avec une mauvaise récupération (29)	0,01	-0,18	-0,17	-0,13	0	0,06

Tableau 46 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par EVA et les doses reçues sur la PCL

R Pearson corrélation	PCL_D <sub>moy</sub>	PCL_V <sub>26</sub>	PCL_V <sub>30</sub>	PCL <sub>45</sub>	PCL <sub>3mm</sub>	PCL <sub>6mm</sub>
Tous les patients (49)	-0,06	-0,23	-0,19	-0,08	-0,03	0,014
Patients avec une bonne récupération (17)	-0,18	-0,25	-0,32	-0,31	-0,16	-0,15
Patients avec une mauvaise récupération (29)	0,09	-0,08	-0,08	0,02	0,09	0,2



**Tableau 47 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par EVA et les doses reçues sur l'ensemble des organes impliqués dans la fonction salivaire**

R	SF_D <sub>moy</sub>	SF_V <sub>26</sub>	SF_V <sub>30</sub>	SF_45
<b>Pearson corrélation</b>				
Tous les patients (49)	0,1	0,01	0,04	0,15
Patients avec une bonne récupération (17)	0,1	0,09	0,09	0,13
Patients avec une mauvaise récupération (29)	0,1	0,006	0,04	0,12

Dans notre population, aucune variable testée n'est corrélée à la fonction salivaire, évaluée par l'échelle EVA.

### 6.5.2. Evaluation par dosage salivaire

**Tableau 48 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par dosage salivaire et les doses reçues sur la PHL**

R	PHL_D <sub>moy</sub>	PHL_V <sub>26</sub>	PHL_V <sub>30</sub>	PHL_45	PHL_3mm	PHL_6mm
<b>Pearson corrélation</b>						
Tous les patients (45)	0,2	0,27	0,26	0,21	0,3	0,25
Patients avec une bonne récupération (24)	0,36	0,36	0,31	0,30	0,55	0,56
Patients avec une mauvaise récupération (21)	0,05	0,24	0,19	0,06	-0,07	-0,22

**Tableau 49 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par dosage salivaire et les doses reçues sur la PCL**

R Pearson corrélation	PCL_D <sub>moy</sub>	PCL_V <sub>26</sub>	PCL_V <sub>30</sub>	PCL_45	PCL_3mm	PCL_6mm
Tous les patients (45)	0,18	0,28	0,24	0,16	0,2	0,18
Patients avec une bonne récupération (24)	0,16	0,27	0,17	0,006	0,31	0,33
Patients avec une mauvaise récupération (21)	0,42	0,6	0,6	0,52	0,21	-0,02

**Tableau 50 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par dosage salivaire et les doses reçues sur les organes impliqués dans la fonction salivaire.**

R Pearson corrélation	SF_D <sub>moy</sub>	SF_V <sub>26</sub>	SF_V <sub>30</sub>	SF_45
Tous les patients (45)	0,09	0,07	0,04	0,05
Patients avec une bonne récupération (24)	0,20	0,13	0,11	0,07
Patients avec une mauvaise récupération (21)	0,24	0,31	0,29	0,21

Dans notre population, aucune variable testée n'est corrélée à la fonction salivaire, évaluée par le dosage salivaire.

### 6.5.3. Evaluation par scintigraphie salivaire

#### 6.5.3.1. Les parotides

Tableau 51 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par scintigraphie salivaire et les doses reçues sur la PHL

R Pearson correlation Ratio_FES_PHL	PHL_D <sub>moy</sub>	PHL_V <sub>26</sub>	PHL_V <sub>30</sub>	PHL <sub>45</sub>	PHL <sub>3mm</sub>	PHL <sub>6mm</sub>
Tous les patients (66)	-0,12	-0,1	-0,11	-0,13	-0,07	-0,02
Patients avec une bonne récupération (39)	-0,31	-0,23	-0,21	-0,27	-0,33	-0,28
Patients avec une mauvaise récupération (27)	-0,18	-0,11	-0,13	-0,18	-0,16	-0,17

Dans notre population, aucune variable testée n'est corrélée à la FES de la glande parotide homolatérale.

Tableau 52 : Recherche de corrélation entre l'évaluation par scintigraphie salivaire et les doses reçues sur la PCL

R <sup>2</sup> Pearson correlation Ratio_FES_PCL	PCL_D <sub>moy</sub>	PCL_V <sub>26</sub>	PCL_V <sub>30</sub>	PCL <sub>45</sub>	PCL <sub>3mm</sub>	PCL <sub>6mm</sub>
Tous les patients (65)	-0,18	-0,11	-0,15	-0,26	-0,19	-0,12
Patients avec une bonne récupération (44)	-0,3	-0,16	-0,17	-0,23	-0,33	-0,27
Patients avec une mauvaise récupération (21)	-0,38	-0,22	-0,31	-0,45	-0,40	-0,4

Dans notre population, aucune variable testée n'est corrélée à la FES de la glande parotide controlatérale.

**6.5.3.2. Les sous maxillaires**

Tableau 53 : Corrélation entre le ratio de la FES et la dose moyenne reçue par la SMHL et SMCL

<b>Ratio FES SMHL</b>	<b>D<sub>moy</sub> SMHL</b>
<b>Tous les patients (62)</b>	<b>-0,42</b>
<b>Patients avec une bonne récupération (29)</b>	<b>-0,09</b>
<b>Patients avec une mauvaise récupération (33)</b>	<b>-0,05</b>

<b>Ratio FES SMCL</b>	<b>D<sub>moy</sub> SMCL</b>
<b>Tous les patients (61)</b>	<b>-0,60</b>
<b>Patients avec une bonne récupération (32)</b>	<b>-0,21</b>
<b>Patients avec une mauvaise récupération (29)</b>	<b>-0,02</b>

Dans notre population, la FES de la glande sous maxillaire est corrélée de façon négative avec la dose moyenne, ce qui veut dire que plus la dose moyenne est élevée plus le ratio de la FES de la glande diminue.

## 6.6. Discussion

Dans notre population, nous avons pu mettre en évidence plusieurs points :

- la fonction salivaire se dégrade dans les 6<sup>ers</sup> mois après une irradiation
- la fonction salivaire s'améliore à partir du 12<sup>ème</sup> mois
- Dix huit mois après irradiation :
  - 15 patients sur 49 (30%) retrouvent un grade 0 de xérostomie selon l'échelle du RTOG simplifié
  - le score moyen de xérostomie évalué par le patient selon l'échelle EVA est de 3,5/10 (sur 39 patients évaluables)
  - Environ 50% des patients présentent un ratio du dosage salivaire supérieur à 65%
  - 68% des patients présentent un ratio de la FES de la glande parotide supérieur à 65%

Ces résultats s'expliquent notamment, par les doses reçues aux glandes parotides, à savoir une dose moyenne de **26 Gy** pour la glande parotide homolatérale et de **30 Gy** pour la glande parotide controlatérale. Nous n'avons retrouvé aucun facteur individuel et dosimétrique corrélé avec la récupération de la fonction salivaire quelle que soit la méthode d'évaluation, probablement par manque d'effectif dans nos populations.

Concernant les glandes sous maxillaires, nous avons pu constater une nette dégradation de leurs FES 18 mois après radiothérapie, ce qui peut s'expliquer par les doses reçues élevées par ces glandes : en moyenne **55 Gy** pour la glande sous maxillaire controlatérale et **60 Gy** pour la glande sous maxillaire homolatérale. Deux variables sont significativement corrélées avec la récupération de la fonction de la glande sous maxillaire évaluée par scintigraphie :

- la dose moyenne reçue
- et une  $V_{45}$  différente de 100%.

Par contre, nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre les différentes méthodes d'évaluation de la fonction salivaire. L'évaluation de la fonction salivaire repose sur plusieurs types d'évaluation :

- évaluation qualitative par questionnaires, RTOG, LENTSOMA, EVA

- évaluation quantitative par manipulation : recueil de la salive
- évaluation semi-quantitative par examens complémentaires comme la scintigraphie salivaire, voire l'IRM [61, 91, 92, 128-132].

L'étude de la fonction salivaire doit prendre en compte la présence ou l'absence de salive, la mouillabilité de la salive (la salive ne remplit plus son rôle de « solvant » lorsqu'elle est épaissie, par exemple) et la stimulation de celle-ci par divers moyens.

Miah et al ont cherché à savoir quelle était la meilleure évaluation corrélée à la dose reçue par la glande parotide à partir de 63 patients inclus dans l'étude PARSPORT. Les patients étaient évalués par l'échelle RTOG, LENTSOMA et par dosage salivaire [131, 133-136]. L'échelle LENTSOMA était l'évaluation la plus fortement corrélée à la dose reçue par la parotide. L'importance de ces échelles a déjà été décrite par Eisbruch, qui proposait même une nouvelle échelle [137].

Il conviendra donc, dans les études à venir d'être vigilant sur l'évaluation salivaire et les outils utilisés pour l'évaluer, qui peuvent à côté de l'évaluation carcinologique paraître moins primordiale et qui nécessite du temps.

Enfin, nous n'avons pas pu mettre en évidence de facteurs prédictifs de la xérostomie. Toutefois, la dose moyenne à la parotide est le facteur prédictif le plus souvent retrouvé dans la littérature [59, 60, 86, 102, 130, 138, 139]. Dans notre étude, nous n'avons pas pu le mettre en évidence, peut être pas manque de cas et d'évènements.





## 7. Proposition d'une modélisation de la toxicité salivaire radio-induite

### 7.1.Objectifs

A partir des données de l'évaluation salivaire et des corrélations positives, nous avons essayé de créer un modèle prédictif. Etant donné l'absence de corrélation entre les paramètres dosimétriques et les glandes parotides, nous n'avons pas pu créer un modèle à partir des glandes parotides, plus pertinent d'un point de vue clinique. Ainsi, nous nous sommes intéressés uniquement aux glandes sous maxillaires.

### 7.2.Populations étudiées

#### 7.2.1. La sous maxillaire homolatérale

Pour rappel, nous avons séparé les populations de la façon suivante :

- Population avec une bonne récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération  $>$  à 20 % de la SMHL
- Population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération  $\leq$  à 20 % de la SHL

Nous avons donc 30 patients dans la population avec une bonne récupération de la fonction salivaire, soit un taux de récupération  $>$  à 20 %, et 33 patients dans la population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire soit un taux de récupération  $\leq$  à 20 %.

La **dose moyenne** reçue par la sous maxillaire homolatérale dans la population avec une mauvaise récupération est plus élevée que dans la population avec une bonne récupération (65,2 Gy versus 55,7Gy,  $p < 0,0001$ ). Le ratio de la FES de la glande sous

maxillaire homolatérale est corrélée de façon négative avec la dose moyenne reçue par cette glande ( $R=-0,42$ ).

Tableau 54 : Corrélation entre le ratio de la FES et la dose moyenne reçue par la SMHL.

Ratio FES SMHL	D <sub>moy</sub> SMHL
Tous les patients (62)	-0,42
Patients avec une bonne récupération (29)	-0,09
Patients avec une mauvaise récupération (33)	-0,05

### 7.2.2. La sous maxillaire controlatérale

Pour rappel, nous avons séparé les populations de la façon suivante :

- Population avec une bonne récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération > à 20 % de la SMCL
- Population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire = patients qui ont un taux de récupération ≤ à 20 % de la SMCL

Nous avons donc 32 patients dans la population avec une bonne récupération de la fonction salivaire, soit un taux de récupération > à 20 %, et 29 patients dans la population avec une mauvaise récupération de la fonction salivaire soit un taux de récupération ≤ à 20 %.

La **dose moyenne** reçue par la sous maxillaire controlatérale dans la population avec mauvaise récupération est plus élevée que dans la population avec une bonne récupération (63 Gy versus 49,4 Gy,  $p < 0,0001$ ). Le ratio de la FES de la glande sous maxillaire controlatérale est corrélée de façon négative avec la dose moyenne reçue par cette glande ( $R=-0,60$ ).

Tableau 55 : Corrélation entre le ratio de la FES et la dose moyenne reçue par la SMCL

Ratio FES SMCL	Dmoy SMCL
Tous les patients (61)	-0,60
Patients avec une bonne récupération (32)	-0,21
Patients avec une mauvaise récupération (29)	-0,02

### 7.2.3. L'ensemble des sous maxillaires

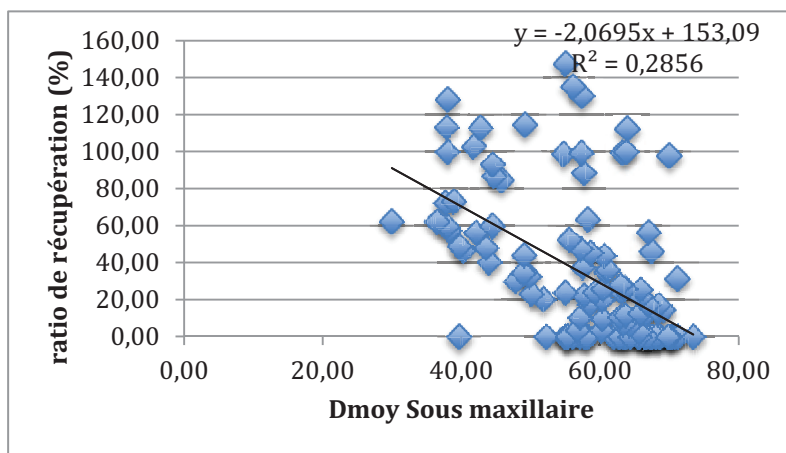


Figure 28 : Corrélation entre la dose moyenne reçue par la glande sous maxillaire (Gy) et le ratio de récupération de la FES (%)

La corrélation est de -0,53, soit un  $R^2$  à 0,28, entre la dose moyenne et le ratio de récupération de la FES de la glande sous maxillaire, si l'ensemble des glandes sous maxillaire homo et controlatérales est analysé.

## 7.3.Méthodologie

### 7.3.1. Réalisation de courbes Receiver Operating Characteristics

#### 7.3.1.1. Sensibilité et spécificité

Un test diagnostic est caractérisé par une sensibilité et une spécificité.

La **sensibilité** d'un test pour une maladie est la probabilité que le test soit positif si le sujet est atteint de la maladie recherchée. Il s'agit de la probabilité conditionnelle :

Sensibilité =  $Se = Pr \frac{S}{M}$  où S est le signe et M la maladie

Un test est d'autant plus sensible que les sujets atteints de la maladie M présentent plus souvent le signe S.

La spécificité d'un test pour une maladie est la probabilité que le signe soit absent si le sujet n'est pas atteint de la maladie, soit :

Spécificité =  $Sp = \Pr \frac{\bar{S}}{\bar{M}}$  où  $\bar{S}$  représente l'absence du signe et  $\bar{M}$  l'absence de maladie.

Un test est d'autant plus spécifique que les sujets indemnes de la maladie présente moins souvent le signe S.

Pour un test parfait, c'est à dire sans faux-positif (qui est le fait d'avoir le signe sans la maladie) et sans faux-négatif (qui est le fait d'avoir la maladie sans le signe), la valeur de la sensibilité et de la spécificité sont égales à 1.

### **7.3.1.2. Courbe ROC**

Un outil graphique permet de représenter la capacité d'un test à discriminer entre la population étudiée des malades et des non-malades : la courbe « Receiver Operating Characteristics » ou ROC. La courbe ROC représente en ordonnée la proportion de tests positifs parmi la population malade (la sensibilité) en fonction de la proportion non-malade ( $1 - \text{spécificité}$ ) en abscisse pour toutes les valeurs-seuil envisageables du test. Pour un test qui discriminerait parfaitement entre malades et non-malades, il est possible de trouver une valeur seuil ayant une sensibilité et une spécificité de 100%, ce qui correspond au coin supérieur gauche du graphique (figure n°29). Dans ce cas, la courbe longe l'axe des ordonnées et le haut du graphique. En revanche, si un test a une capacité de discrimination nulle, la proportion de positifs parmi les malades sera égale à la proportion de positifs parmi les non-malades, quelle que soit la valeur seuil. Dans ce cas, la courbe ROC est la courbe d'identité, à 45°. La plupart des tests se trouvent entre ces 2 extrêmes. Un test est d'autant meilleur que sa courbe ROC se rapproche du coin supérieur gauche du graphique [140].

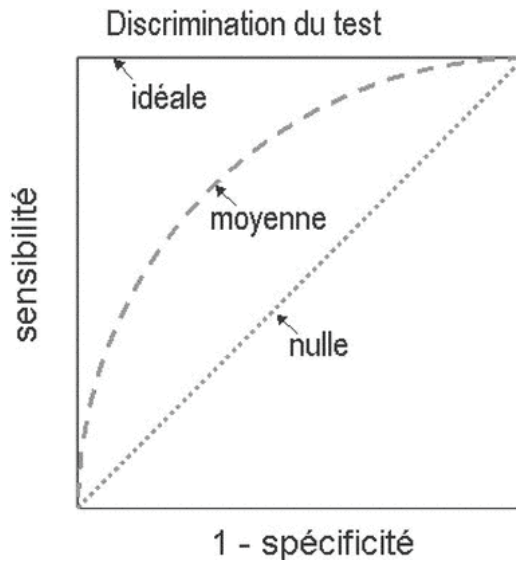


Figure 29 : Courbes de ROC pour des tests ayant une capacité de discrimination idéale, moyenne et nulle.

Un index simple et quantitatif de la performance d'un test est l'aire sous la courbe de la courbe de ROC. Pour un test parfait, l'aire sous la courbe (AUC, area under the curve) vaut 1. Pour un test sans valeur discriminante, l'aire sous la courbe vaut 0,5.

### 7.3.2. Réalisation d'une courbe NCTP

La courbe NTCP a été réalisée à partir d'un programme sur Matlab version 2010 (annexe n°2).

- Nous avons utilisé une méthode de bootstrap, qui est une méthode basée sur des simulations, comme les méthodes de Monte-Carlo, à la différence près que le bootstrap ne nécessite pas d'information supplémentaire que celle disponible dans l'échantillon. En général, il est basé sur de « nouveaux échantillons » obtenus par tirage avec remise à partir de l'échantillon initial (on parle de rééchantillonnage), ce qui permet d'augmenter l'échantillon étudié.

- La fonction utilisée est la fonction logit, qui est une fonction mathématique principalement utilisée en inférence bayésienne pour transformer les probabilités sur  $[0;1]$  en évidences sur  $\mathbb{R}$  afin d'une part d'éviter des renormalisations permanentes, et d'autre part d'en rendre additive la formule de Bayes pour la plus grande commodité des calculs.



Son expression est

$$\text{logit}(p) = \ln \frac{p}{(1-p)} \text{ où } p \text{ est défini sur } ]0; 1[$$

- Si  $p$  est une probabilité, cette probabilité sera toujours comprise entre 0 et 1 et toute tentative pour ajuster un nuage de probabilité par une droite sera invalidée par le fait que la droite n'est pas bornée. La transformation de  $p$  en  $p/(1-p)$  permet de travailler sur des valeurs variant de 0 à  $+\infty$ , puis le passage au logarithme permet de travailler sur un nuage de points dont les valeurs varient entre  $-\infty$  et  $+\infty$ . C'est sous cette forme que l'on peut tenter un ajustement du nuage de points.

Enfin, nous avons utilisé le maximum de vraisemblance, qui est une méthode statistique courante utilisée pour inférer les paramètres de la distribution de probabilité d'un échantillon donné

Ainsi, à partir d'un seuil de ratio, nous avons défini une population avec toxicité (probabilité de complication = 1) et une population sans toxicité (probabilité de complication = 0).

Le programme définit alors une courbe avec

TD50 : valeur (dose moyenne) à laquelle on estime un risque de complication de 50%

$$k = 1,6/m \text{ soit } m = 1,6/k$$

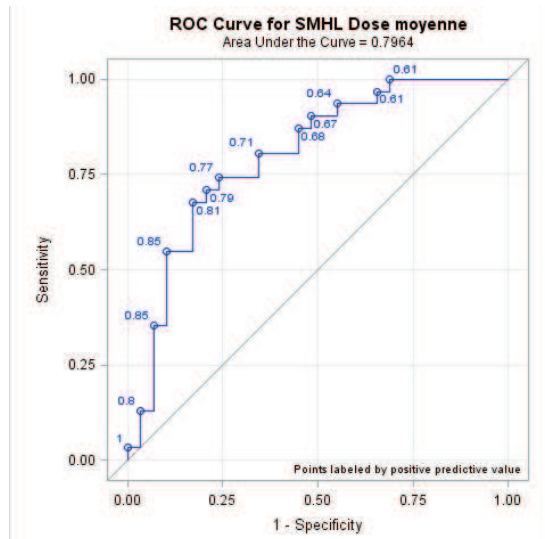
et le maximum de vraisemblance

## 7.4.Résultats

### 7.4.1. Courbes ROC

Nous avons réalisé des courbes de ROC :

- a) SMHL et la dose moyenne, avec un ratio de récupération  $\leq$  à 20%

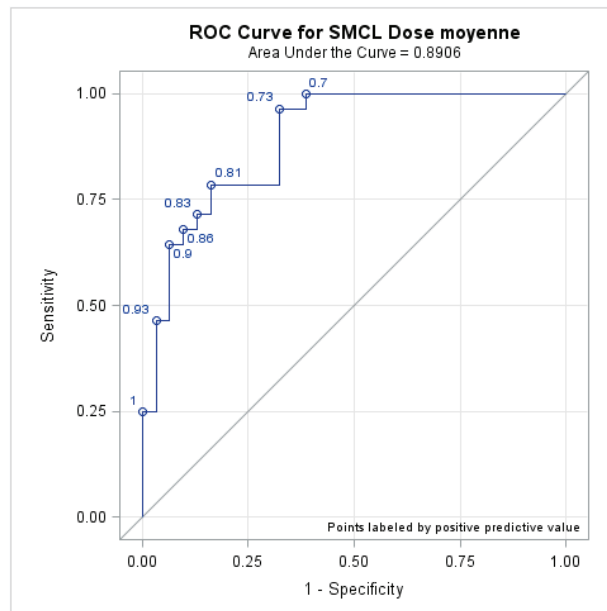


Seuil	Sensibilité Et intervalle de confiance à 95%	Spécificité Et intervalle de confiance à 95%
$D_{\text{moy}} > 63,99 \text{ Gy}$	67,7 (48,6-83,3)	82,8 (64,2-94,1)

Figure 30 : Courbe ROC du test de la dose moyenne sur la glande sous maxillaire homolatérale dans le diagnostic de la perte de 20% du ratio de la FES.

Une valeur de la dose moyenne supérieure à 63,99 Gy à la glande sous maxillaire homolatérale entraîne une perte de 20% de la FES à 18 mois par rapport à la FES de départ, avec une sensibilité de 67,7% et une spécificité de 82,8%.

b) SMCL et dose moyenne, avec un ratio de récupération  $\leq$  à 20%

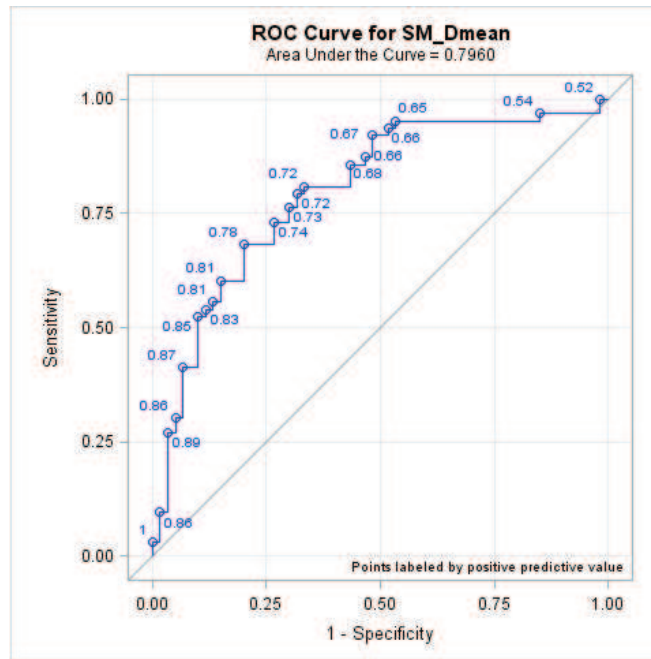


Seuil	Sensibilité Et intervalle de confiance à 95%	Spécificité Et intervalle de confiance à 95%
$D_{\text{moy}} > 55,05 \text{ Gy}$	96,4 (81,6-99,4)	67,7 (48,6-83,3)

Figure 31 : Courbe ROC du test de la dose moyenne sur la glande sous maxillaire controlatérale dans le diagnostic de la perte de 20% du ratio de la FES.

Une valeur de la dose moyenne supérieure à 55,05 Gy à la glande sous maxillaire controlatérale entraîne une perte de 20% de la FES à 18 mois par rapport à la FES de départ, avec une sensibilité de 96,4% et une spécificité de 67,7%.

c) SM et dose moyenne, avec un ratio de récupération  $\leq$  à 20%

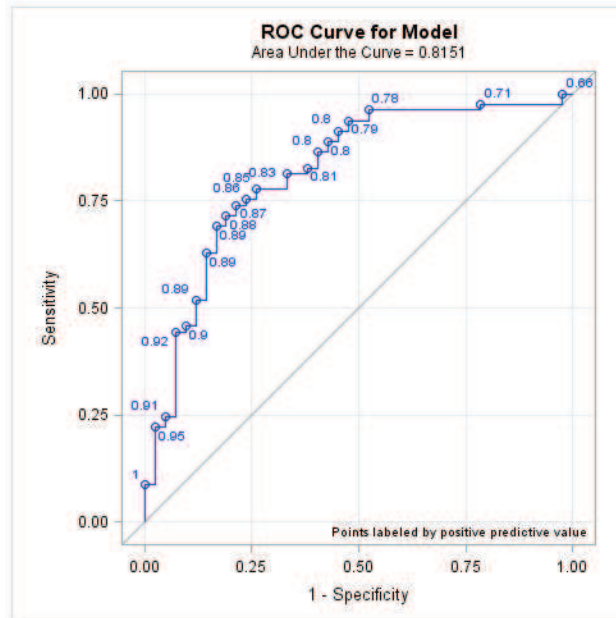


Seuil	Sensibilité Et intervalle de confiance à 95%	Spécificité Et intervalle de confiance à 95%
$D_{\text{moy}} > 61,12 \text{ Gy}$	68,3	80

Figure 32 : Courbe ROC du test de la dose moyenne sur une glande sous maxillaire dans le diagnostic de la perte de 20% du ratio de la FES.

Une valeur de la dose moyenne supérieure à 61,12 Gy à une glande sous maxillaire entraîne une perte de 20% de la FES à 18 mois par rapport à la FES de départ, avec une sensibilité de 68,3 % et une spécificité de 80 %.

d) SM et dose moyenne, avec un ratio de récupération  $\leq$  à 40%



Seuil	Sensibilité Et intervalle de confiance à 95%	Spécificité Et intervalle de confiance à 95%
$D_{\text{moy}} > 57,9 \text{ Gy}$	74,1	78,6

Figure 33 : Courbe ROC du test de la dose moyenne sur une glande sous maxillaire dans le diagnostic de la perte de 40% du ratio de la FES.

Une valeur de la dose moyenne supérieure à 57,9 Gy à une glande sous maxillaire entraîne une perte de 40% de la FES à 18 mois par rapport à la FES de départ, avec une sensibilité de 74,1% et une spécificité de 78,6%.

### 7.4.2. Courbe NTCP

Dans notre population, nous avons donc, un risque de complication,

- qui est l'absence de récupération de **40%** de la FES de la sous maxillaire à 18 mois par rapport à avant le traitement, de 50% si la dose moyenne reçue par la sous maxillaire est supérieure à **57,72Gy** (TD50, dose entraînant 50% de complication) avec  $n=1$  et  $m = 0,05$  (figure n°33).
- qui est l'absence de récupération de **20%** de la FES de la sous maxillaire à 18 mois par rapport à avant le traitement, de 50% si la dose moyenne reçue par la sous maxillaire est supérieure à **59,9 Gy** (TD50, dose entraînant 50% de complication) avec  $n=1$  et  $m = 0,05$  (figure n°34).

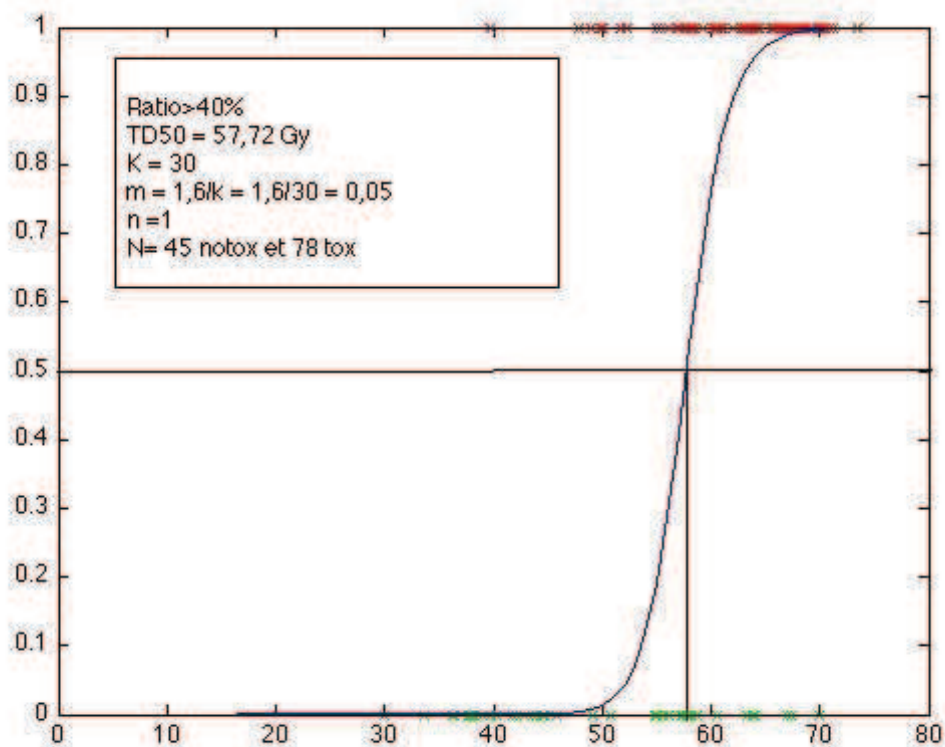


Figure 34 : Courbe NTCP des glandes sous maxillaires à 18 mois avec un seuil de toxicité défini comme un ratio de récupération à 40%.



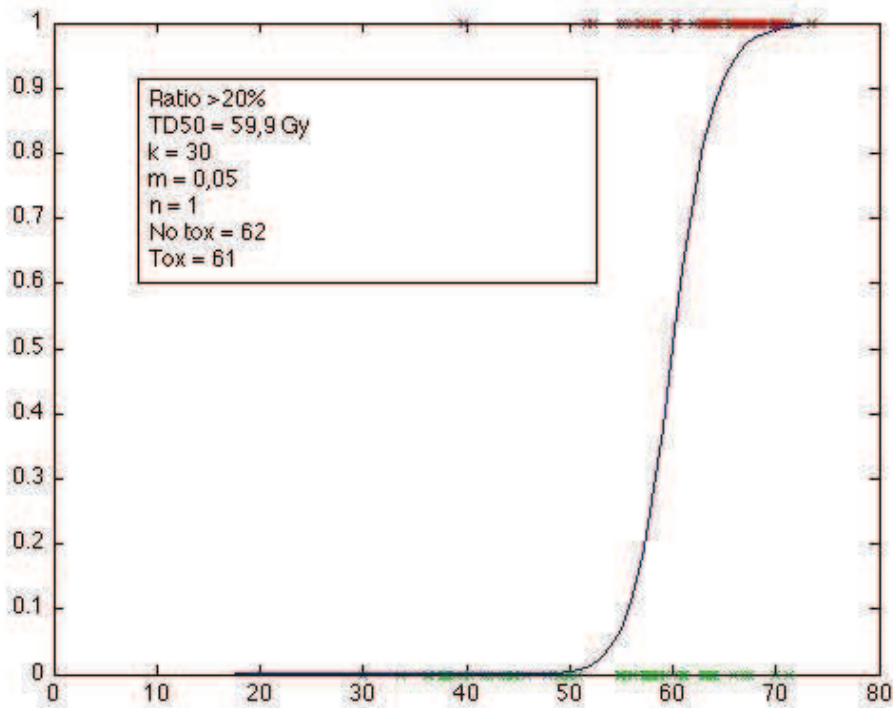


Figure 35 : Courbe NTCP des glandes sous maxillaires à 18 mois avec un seuil de toxicité défini comme un ratio de récupération à 20 %.

### 7.4.3. Modèle de régression linéaire multiple

Nous avons cherché à modéliser la récupération de la fonction des glandes sous maxillaires en fonction de différents paramètres : l'âge, le sexe, la dose moyenne, la  $D_{2\%}$  et la  $V_{45}$  pour la glande sous maxillaire homolatérale et la glande sous maxillaire controlatérale. Une sélection descendante est réalisée avec comme critère d'exclusion  $p > 10\%$ . Au final, seules les variables significatives restent dans le modèle et une équation exprime le taux de récupération :

$$\text{ratio SMHL} = 146,74 - 1,89 \times D_{\text{moy}} \text{ de la SMHL}$$

avec  $p = 0,0007$  pour la  $D_{\text{moy}}$  de la SMHL

$$\text{ratio SMCL} = 150,40 + 25,29 \times S - 2,34 \times D_{\text{moy}} \text{ de la SMCL}$$

avec  $S = 1$  pour les hommes et  $S = 0$  pour les femmes

et  $p < 0,0001$  pour la  $D_{\text{moy}}$  de la SMCL et  $p = 0,039$  pour le sexe.

## 7.5.Discussion

Le NTCP a longtemps été le modèle de référence pour estimer une probabilité de complication [79]. Cependant, la capacité du NTCP à prédire la dose limite est controversée. En effet, les données sont converties en variables binaires (complication versus pas de complication) alors que la xérostomie est une variable continue. Plusieurs études ont comparé les résultats théoriques calculés à partir de NTCP à des données réelles de récupération salivaire. Scrimger et al ont recueilli la salive globale de 23 patients sur 24 mois et ont corrélé les données de salivation stimulée et non stimulée avec le modèle de Lyman [141]. Le modèle donne une bonne description des données pour la salive non stimulée mais pas pour la salive stimulée. A partir de patients traités par radiothérapie 3D et évalués par le dosage salivaire puis dans une seconde étude par la scintigraphie salivaire, Roesink et al retrouvait pour les glandes parotides, une TD50 à 39 Gy pour un risque de diminution du flux salivaire à 12 mois et une TD50 à 40 Gy pour un risque de diminution de la FES des glandes parotides de 55% à 12 mois [59, 60, 139]. Enfin, plus récemment Lee et al, ont rapporté une TD50 des parotides à 43,6 Gy pour un risque de diminution de 45% de la FES à 1 an [138].

Les limites du NTCP ont conduit à rechercher des modèles statistiques plus adaptés. Ortholan et al ont, par exemple élaboré un modèle linéaire mixte. Ce modèle recommande de délivrer moins de 40 Gy à 33 % de la parotide controlatérale ( $V_{40Gy} < 33\%$ ), ou moins de 33 Gy en dose moyenne pour récupérer un débit salivaire à 100% à 2 ans [108]. Lee et al ont récemment publié un modèle basé sur la méthode LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) pour prédire l'incidence de xérostomie après RCMI [142]. Cette méthode évite d'effectuer un test d'hypothèse sur les paramètres car elle ramène directement à zéro les variables non significatives (propriété de consistance). Ainsi, dans leur modèle, 8 paramètres sont prédictifs d'un risque de grade 3 de xérostomie à 3 mois : la dose moyenne à la PHL, la dose moyenne à la PCL, l'âge, le status financier, le T du TNM de la tumeur primitive, le stade, la tabagisme et l'éducation, et 9 paramètres sont prédictifs à 12 mois : la dose moyenne de la PHL et PCL, l'éducation, la tabagisme, le stade T du TNM, le fonctionnement salivaire de base, l'alcool, les antécédents familiaux et le stade N du TNM.

Le rôle des glandes sous maxillaires dans la xérostomie est connu. A partir de patients traités par radiothérapie 3D, Beetz et al ont montré que le risque de développer à 6 mois une salive visqueuse et non fonctionnelle était lié à la dose moyenne reçue par les glandes sous maxillaires et sublinguales et l'âge, alors que la dose reçue par les parotides est corrélée aux risque de xérostomie, c'est à dire de bouche sèche [143].

Par contre, ces modèles ne permettent pas d'extrapoler les données dans le temps.

## 8. Discussion générale

### 8.1. Nos résultats

A partir de la population ART ORL, nous avons pu montrer que l'irradiation de patients porteurs d'un cancer des VADS était équivalente d'un point de vue dosimétrique entre une irradiation effectuée par Tomothérapie Hélicoïdale (TH) et RapidArc (RA), sur le plan théorique. Une double planification de 30 cas, nous a permis de montrer que la couverture des PTV et l'épargne des OAR étaient satisfaisantes et semblables avec ces 2 techniques. Malgré tout, TH, du fait de sa conception permet une plus faible dose reçue à la moelle épinière au prix d'une dose plus élevée reçue au niveau des tissus sains. L'intérêt d'une faible dose reçue par la moelle épinière peut être intéressant en cas de ré irradiation. En effet selon les séries, la localisation et le stade tumoral, 20 à 50 % des patients vont récidiver [144]. L'absence de recul sur les faibles doses, notamment au niveau des tissus sains, oblige à limiter l'utilisation de TH chez les enfants, et surtout à limiter la dose aux tissus sains lors de la planification.

Ces résultats ont été confirmés d'un point de vue prospectif *in vivo* sur l'ensemble de la population ART ORL, avec les mêmes résultats sur la moelle épinière et sur les tissus sains. De plus, l'épargne des glandes parotides, avec en moyenne une dose moyenne de 26 Gy à la parotide homolatérale et 30 Gy à la parotide controlatérale, permettait une bonne récupération de la fonction salivaire. Dans notre population étudiée, 18 mois après irradiation :

- 15 patients sur 49 (soit 30%) retrouvaient un grade 0 de xérostomie selon l'échelle du RTOG simplifié
- le score moyen de xérostomie évalué par le patient selon l'échelle EVA était de 3,5/10 (sur 39 patients évaluables)
- Environ 50% des patients présentaient un ratio du dosage salivaire supérieur à 65%
- 68% des patients présentaient un ratio de la FES de la glande parotide supérieur à 65%

Aucun facteur prédictif de la récupération de la fonction salivaire n'a pu être mis en évidence. Notre objectif principal, qui était de définir une TD50 pour les glandes parotides, n'a pas pu être réalisé compte tenu du faible taux de complications et donc de la bonne récupération de la fonction salivaire notamment au niveau des glandes parotides dans notre population. Cette bonne récupération s'explique par l'épargne des glandes parotides correctement réalisée par les 2 techniques d'irradiation étudiée.

Nos résultats sont similaires avec les données de la littérature, à savoir que la dose moyenne reçue par la parotide controlatérale permet une préservation de la fonction salivaire, quelle que soit la méthode d'évaluation utilisée. Dans l'étude de Nutting et al. comparant une radiothérapie 3D versus une RCMI, 24 mois après la radiothérapie, 79% de patients traités par radiothérapie 3D présentaient une xérostomie de grade 2 et plus selon l'échelle du RTOG versus 18% pour les patients traités par RCMI. La dose moyenne de la parotide controlatérale était de 61 Gy dans le groupe radiothérapie 3D versus 25,4 Gy dans le groupe RCMI [11]. Les travaux de Roesink et al ont également montré que la récupération du flux salivaire était dépendante de la dose moyenne reçue par les parotides [60, 86, 139]. Dans leur modèle, une dose moyenne de 39 Gy aux parotides permettait une récupération de plus de 25% par rapport au taux de base [59]. De même, l'étude du Michigan, retrouvait une diminution significative du flux salivaire de 67, 45 et 24% si une parotide recevait une dose moyenne d'au moins 15, 30 et 45 Gy [145]. Enfin concernant le flux salivaire, Chao et al ont montré une perte linéaire du flux salivaire d'approximativement 4% par Gy délivré aux parotides [146].

L'évaluation par scintigraphie permet une moindre variabilité inter-observateur et une forte reproductibilité permettant ainsi de détecter des modifications fonctionnelles du parenchyme glandulaire de l'ordre de 5 à 10% [147]. Après RCMI permettant de délivrer une dose moyenne de 36,7 Gy sur la parotide controlatérale, Chen et al retrouvait un ratio de FES de la parotide de 68% à 2 ans [61]. Ces résultats ont également été retrouvés après traitement par tomothérapie permettant une récupération de 75 % de la FES 12 mois après une irradiation permettant de délivrer une dose < à 26 Gy sur la parotide controlatérale [148].

Par contre, concernant les glandes sous maxillaires, nos résultats ont mis en évidence une nette dégradation de leurs FES 18 mois après radiothérapie, ce qui peut s'expliquer par les doses reçues élevées par ces glandes : en moyenne **55 Gy** pour la glande sous

maxillaire controlatérale et **60 Gy** pour la glande sous maxillaire homolatérale. Effectivement, lors de la planification, la priorité est donnée à la couverture des PTVs et à l'épargne d'au moins une des glandes parotides.

Deux variables sont significativement corrélées avec la récupération de la fonction de la glande sous maxillaire évaluée par scintigraphie :

- la dose moyenne reçue
- et une  $V_{45}$  différente de 100%.

Ainsi, nous avons pu retrouver :

- qu'une valeur de la dose moyenne supérieure à 63,99 Gy à la glande sous maxillaire homolatérale entraîne une perte de 20% de la FES à 18 mois par rapport à la FES de départ, avec une sensibilité de 67,7% et une spécificité de 82,8%.
- qu'une valeur de la dose moyenne supérieure à 55,05 Gy à la glande sous maxillaire controlatérale entraîne une perte de 20% de la FES à 18 mois par rapport à la FES de départ, avec une sensibilité de 96,4% et une spécificité de 67,7%.
- qu'une valeur de la dose moyenne supérieure à 57,9 Gy à une glande sous maxillaire (qu'elle soit homo ou controlatérale) entraîne une perte de 40% de la FES à 18 mois par rapport à la FES de départ, avec une sensibilité de 74,1% et une spécificité de 78,6%.
- qu'une valeur de la dose moyenne supérieure à 61,12 Gy à une glande sous maxillaire qu'elle soit homo ou controlatérale entraîne une perte de 20% de la FES à 18 mois par rapport à la FES de départ, avec une sensibilité de 68,3 % et une spécificité de 80 %.
- que la probabilité d'absence de récupération de 40% de la FES de la glande sous maxillaire à 18 mois par rapport à avant le traitement, est de 50% si la dose moyenne reçue par la glande sous maxillaire est supérieure à 57,72Gy (TD50, dose entraînant 50% de complication) avec  $n=1$  et  $m = 0,05$  (figure n°33).
- Que la probabilité d'absence de récupération de 20% de la FES de la glande sous maxillaire à 18 mois par rapport à avant le traitement, est de 50% si la dose moyenne reçue par la sous maxillaire est supérieure à **59,9 Gy** (TD50, dose entraînant 50% de complication) avec  $n=1$  et  $m = 0,05$  (figure n°34).



Enfin, nous avons modélisé la récupération du ratio de la FES de la glande salivaire de la façon suivante :

- **ratio SMHL = 146,74 - 1,89 x D<sub>moy</sub> de la SMHL** (avec p = 0,0007 pour la D<sub>moy</sub> de la SMHL)
- **ratio SMCL = 150,40 + 25,29 x S - 2,34 x D<sub>moy</sub> de la SMCL** (avec S = 1 pour les hommes et S = 0 pour les femmes et p < 0,0001 pour la D<sub>moy</sub> de la SMCL et p = 0,039 pour le sexe)

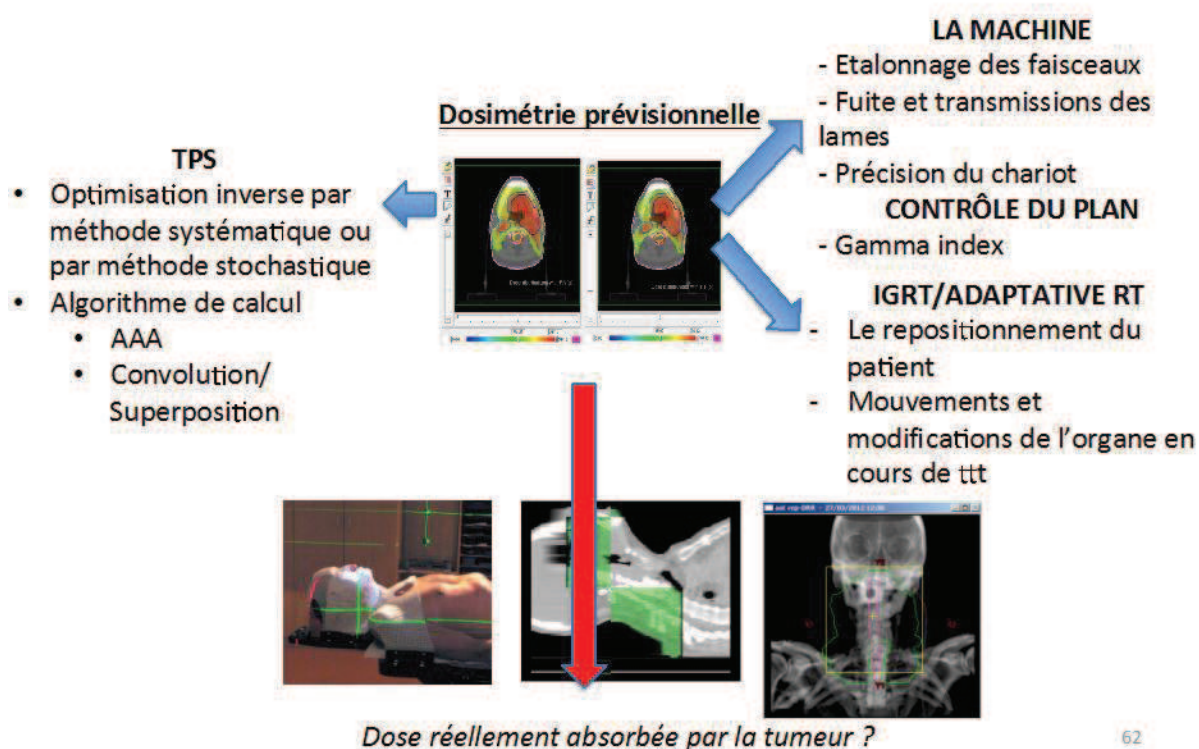
La gravité de la xérostomie dépend de la dose reçue par les parotides mais aussi de la dose reçue par les glandes sous maxillaires et par les glandes salivaires accessoires. Toutefois l'épargne de ces glandes a été étudiée. Murdoch-Kinch et al ont rapporté le flux salivaire des glandes sous maxillaires stimulé et non stimulé jusqu'à 2 ans après RCMI chez 148 patients [105]. Les auteurs ont montré que le flux salivaire sous maxillaires stimulé et non stimulé décroît de manière exponentielle respectivement de 1,2% et 3% par Gy jusqu'à la dose seuil moyenne de 39 Gy au-delà de laquelle plus aucun flux n'est constaté. Chajon et al ont montré sur 70 patients porteurs d'un cancer des VADS, qu'une préservation de la glande sous maxillaires était possible dans 26% des cas pour la glande sous maxillaire controlatérale et dans 7% des cas pour la glande sous maxillaire homolatérale sans détériorer la couverture des volumes d'intérêt et sans modification du contrôle locale à 2 ans [149]. Avec une médiane de suivi de 20 mois, aucun patient ne présentait de grade 3 de xérostomie selon l'échelle du RTOG et 18,4% présentait un grade 2. Nos résultats ont mis en évidence qu'une dose de 55 Gy entraînait une perte de 20% de la FES à 18 mois par rapport à la FES de départ, avec une sensibilité de 96,4% et une spécificité de 67,7%. La maîtrise de la planification et le suivi des populations dans l'évaluation du contrôle local et de la fonction salivaire permettront de diminuer autant que faire se peut la dose aux glandes sous maxillaires sans risquer une perte du contrôle local et d'envisager une dose moyenne de 39 Gy comme le préconise les recommandations [150].

## 8.2. Les limites de notre étude

Comme décrit dans le chapitre 2.5, le taux de récupération de la fonction salivaire est corrélé à la dose moyenne reçue par les glandes parotides. Deux éléments ont probablement limité notre étude :

- 1) le manque de patients analysables à 18 mois
- 2) et l'incertitude sur la dose réellement délivrée au niveau des parotides du fait de leurs modifications morphologiques, parfois très importantes au cours d'une irradiation, et l'absence de données relatives au bon positionnement du patient.

La dose reçue par le patient, prédite par la dosimétrie prévisionnelle dépend de plusieurs éléments, issus du « workflow » d'un traitement par radiothérapie, repris sommairement dans la figure n°36. Il s'agit d'un ensemble de paramètres qu'il faudra prendre en compte pour les futures études.



62

Figure 36 : Éléments influençant la dose reçue par le patient.

### **8.3.Équivalence dosimétrique de TH et RA : à propos des cancers pelviens.**

Dans une étude parallèle à ART ORL, ART PELVIS, dont les objectifs médico-[148, 151, 152] économiques étaient les mêmes que pour ART ORL, nous avons cherché à savoir si l'équivalence de TH et RA, montré pour l'irradiation des cancers des VADS, était reproductible pour des cancers pelviens (annexe n°3). Ainsi, selon la même méthodologie que pour ART ORL, nous avons mis en évidence :

- pour les cancers prostatiques : la couverture des PTVs et l'épargne des OARs étaient satisfaisantes avec les 2 techniques. Toutefois, la planification de traitement avec RA permettait une meilleure couverture du PTV<sub>thérapeutique</sub> et une meilleure épargne des os du bassin. La dose intégrale des tissus sains était de 318 J (valeur moyenne) avec TH et 201 J (valeur moyenne) avec RA.
- pour les cancers du canal anal : il n'y avait pas de différence entre ces 2 techniques quant à la couverture des PTV et l'épargne des OARs. La dose intégrale des tissus sains était de 416 J (valeur moyenne) avec TH et 284 J (valeur moyenne) avec RA.

Ainsi, les capacités « conformationnelles » de ces deux techniques sont très voisines dans les irradiations des cancers des VADS, de la prostate et du canal anal, avec toutefois, une irradiation des tissus sains plus importante avec TH, qu'il faut minimiser autant que faire se peut lors de la planification (principe de précaution). De nombreuses études dosimétriques ont déjà été menées dans le cancer de la prostate, localisation classiquement « adaptées » aux évaluations de nouvelles technologies. Ces études comparatives dosimétriques théoriques tendent toutes vers une relative équivalence entre la tomothérapie hélicoïdale et l'arthérapie volumétrique modulée, toutes deux offrant une distribution de dose homogène dans les volumes cibles prévisionnels tout en préservant les OAR pelviens [153-160].

## 8.4.Perspectives

### 8.4.1. Différence entre dose planifiée et dose réellement délivrée

RA et TH génère de fort gradient de dose. Le garant de la dose planifiée correctement délivrée est le repositionnement du patient et si besoin une nouvelle planification.

#### 8.4.1.1. *Le repositionnement*

Le processus de « remise en place » du patient se résume, *in fine*, à rétablir la position relative entre l'anatomie du patient et le plan de traitement prévisionnel, telle que celle-ci avait été établie au moment de la planification. L'IGRT permet d'acquérir une représentation du patient avant les séances d'irradiation, et de réadapter si besoin la position du patient par rapport à l'image de référence en déplaçant la table de traitement. La difficulté réside dans le recalage de points anatomiques optimaux. En effet, la sphère ORL est composée de nombreux axes articulaires qui confèrent une grande mobilité relative entre les différentes régions anatomiques qui la composent (articulations temporo-mandibulaires, articulation atlas-occiput, articulations intervertébrales). Cette mobilité intrinsèque peut facilement générer une déformation élastique du patient, qui limite alors les possibilités de recalage à une région anatomique particulière. Selon la région privilégiée, les vecteurs de correction appliqués pour le repositionnement, et donc la position relative entre la distribution de dose et l'anatomie du patient vont varier. Il convient également d'étudier l'erreur aléatoire de l'ensemble du processus [161]. Ainsi, au moment de la planification des traitements, l'application autour des volumes d'intérêt de marges adaptées au processus utilisé et à la procédure de vérification des images en cours de traitement pourrait permettre de réduire les incertitudes dosimétriques. Récemment, deux études ont montré l'intérêt de l'IGRT dans la préservation salivaire au décours d'une radiothérapie hélicoïdale [148, 151, 152].

#### 8.4.1.2. *Mouvements des parotides*

Des études ont démontré que le volume des parotides a tendance à réduire en cours d'irradiation, du fait d'une contraction progressive de la glande, la dose moyenne augmentant en conséquence [123, 162-165]. Une migration médiane a également été décrite, responsable d'un déplacement de quelques millimètres de la glande dans les

zones irradiées à plus forte dose. Une étude récemment publiée a montré l'intérêt d'une nouvelle planification hebdomadaire avec une réduction de la dose moyenne reçue par les glandes parotides de 5,1 Gy [166].

#### **8.4.1.3. Réadaptation anatomique en cours de traitement**

Des modifications anatomiques peuvent se rencontrer en cours de traitement, notamment en cas de stade tumoral avancé (fonte tumorale) et/ou en cas de perte de poids chez ces patients présentant des facteurs à risque de dénutrition (éthylotabagisme, mauvaise état dentaire, dysphagie liée à la tumeur...). Cependant, cette réadaptation en cours de radiothérapie pose plusieurs problèmes liés aux incertitudes de reproductibilité, notamment des questions de sommation de la dose totale (ensemble des plans planifiés) qui doivent faire appel à des logiciels de déformation élastique des contours et de la dose dont la précision et la fiabilité doivent être validées. Par exemple, des modifications de volumes peuvent être observées avec l'apparition de voxels orphane (entre 2 scanners réalisés à 2 temps différents, un voxel orphane est un voxel qui ne retrouve pas son homologue du fait de la modification anatomique et qui disparaît sur le 2ème scanner) et newborn (entre 2 scanners réalisés à 2 temps différents, un voxel newborn est un voxel qui ne retrouve pas son homologue du fait de la modification anatomique et qui apparaît sur le 2ème scanner) secondaires à la modification anatomique du patient et de la tumeur en cours d'irradiation [167].

La dose totale doit être ensuite reportée dans ces nouveaux volumes modifiés soit dans le sens chronologique, soit dans le sens anti chronologique, voire par l'intermédiaire d'un scanner moyenné [168].

#### **8.4.2. Amélioration du ratio thérapeutique : Vers la radiothérapie de « demain »**

Bien que l'introduction de la RCMI dans un premier temps, puis l'arrivée de l'arcthérapie et enfin des machines dédiées à la stéréotaxie ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients, par la diminution significative des toxicités avec un même contrôle tumoral liée à la distribution et au fort gradient de dose et également de ré envisager la place de la radiothérapie dans de nouvelles situations, de nouvelles voies d'amélioration sont à étudier.

#### **8.4.2.1. La radiothérapie adaptative personnalisée**

En théorie, une irradiation homogène serait parfaitement adaptée si la radiosensibilité au sein d'une tumeur était uniforme [169, 170]. Or étant donné l'hétérogénéité biologique au sein d'une tumeur, une adaptation optimale par l'augmentation de la dose en fonction des zones intra-tumorales de radiorésistantes et/ou de prolifération, associée à une diminution de dose au sein de zones plus radiosensibles, permettrait d'augmenter le contrôle local de la tumeur sans augmenter la toxicité au sein des tissus sains avoisinants [171]. Ainsi en 2000, est né le concept de dose hétérogène basée sur la biologie tumorale à partir d'une imagerie métabolique, « le dose painting » [14, 171]. Ce concept, assez idéaliste, nécessite la mise en évidence de particularités biologiques identifiables au sein de la tumeur (Biological Target Volume, BTV). Ces particularités biologiques sur lesquelles une augmentation de dose seraient actuellement possible sont : les zones d'hypermétabolisme par l'intermédiaire du  $^{18}\text{F}$  FDG TEP-CT, les zones d'hypoxie par le  $^{18}\text{F}$  MISO TEP-CT et  $^{18}\text{F}$  FAZA TEP-CT et des zones hyper prolifération par la  $^{18}\text{F}$  FLT TEP-CT [172-175]. Une réadaptation de la prescription de la dose est également envisageable en cours de traitement sur des voxels nouvellement hypermétaboliques avec une nouvelle planification en cours de traitement [176]. Ces stratégies sont actuellement en cours d'étude dans des essais cliniques.

#### **8.4.2.2. Utilisation d'autres stratégies ou particules**

Une autre stratégie thérapeutique, peu utilisée pour des raisons économiques et de disponibilités des machines dans les cancers des VADS, est l'utilisation de protons ou d'ions carbonés en complément des photons. Plusieurs études dosimétriques ont été réalisées dans les cancers des VADS avec une planification par photons pour le  $\text{PTV}_{\text{prophylactique}}$  et une planification par protons pour le  $\text{PTV}_{\text{thérapeutique}}$  [177-184]. Ces études montrent une meilleure couverture et homogénéité dans le cas de l'utilisation mixte de photons et de protons par rapport à un traitement exclusif par photons, et une meilleure épargne des OARs, comme la parotide, le larynx et la moelle épinière. Toutefois, l'utilisation de ces traitements combinés doit être validée en clinique.



### 8.5. Proposition de recommandations dans le cadre de l'évaluation de nouvelles techniques en radiothérapie externe

Les études cliniques randomisées sont difficiles à concevoir en radiothérapie [113]. En effet, cela demanderait aux centres participants d'investir dans une nouvelle machine qui pourrait ne pas apporter le bénéfice clinique attendu à l'issue de l'étude. C'est pourquoi, **des études prospectives** non randomisées sont mises en place. Dans un premier temps, **peu de centres** peuvent participer à ces études, pour limiter « l'effet centre ». Une **évaluation dosimétrique** du nouveau TPS en relation avec la nouvelle machine est recommandée, avec une comparaison soit avec la technique de référence ou soit avec une analyse Monte Carlo, pour être au plus proche de la réalité. L'évaluation doit également porter sur tout le « workflow » de la radiothérapie, du scanner dosimétrique aux techniques de repositionnement journalier du patient pour évaluer au mieux la dose reçue (voire de la dosimétrie de transit). Compte tenu du coût de l'acquisition des accélérateurs de particules et du coût d'une séance de traitement, une **évaluation économique** est justifiée, par exemple avec une technique de micro-costing.

La mise en place d'une nouvelle technique nécessite l'enregistrement des **toxicités aiguës, tardives et de la qualité de vie des patients**. Il est également intéressant d'effectuer **des revues de morbi-mortalité** afin de reprendre les dossiers des patients et leurs dosimétries en cas de survenue d'évènements non attendus. L'objectif principal de ces études peut être, par exemple, la diminution d'une toxicité fréquemment rencontrée, la survie sans récurrence pouvant être identique. Enfin, **le suivi des populations et l'enregistrement des doses reçues dans les tissus sains** permettraient de voir l'effet des faibles et moyennes doses à long terme.

## 9. Conclusion générale

La radiothérapie a beaucoup évolué ces dernières années, avec l'apparition de la RCMI, permettant une distribution de dose concave, parfaitement adaptée aux irradiations des cancers des VADS, où le défi perpétuel est la couverture tumorale avec une épargne des glandes salivaires. La RCMI permet de préserver assez bien la fonction salivaire des patients grâce à la diminution de la dose reçue notamment aux glandes parotides. La RCMI a donné naissance à l'arcthérapie, avec la rotation continue du bras. Nous avons pu montrer d'un point de vue théorique à partir de cas et d'un point de vue pratique à partir d'une population, que la planification par TH et RA était équivalente en termes de couverture tumorale et d'épargne des OAR, avec toutefois une attention particulière aux tissus sains lors de la planification en cas de TH. Notre étude a montré qu'une épargne dosimétrique des glandes parotides était réalisable avec ces 2 techniques, se traduisant par une bonne récupération de la fonction salivaire 18 mois après radiothérapie. Aucun facteur prédictif de la récupération de la fonction salivaire n'a pu être mis en évidence dans notre population, probablement par le manque d'effectifs et le manque d'évènements. Par contre, nous avons pu modéliser la récupération des glandes sous maxillaires en fonction de la dose moyenne reçue et du sexe.

La radiothérapie des cancers des VADS est une radiothérapie complexe, du fait de la définition des volumes et de la technique d'irradiation. Cette radiothérapie nécessite un apprentissage tant du médecin que du physicien. L'amélioration de la prise en charge des patients porteurs des cancers des VADS pourrait se faire en diminuant la dose reçue sur les autres glandes salivaires, comme les glandes sous maxillaires et les glandes salivaires accessoires, et également au niveau des muscles constricteurs responsable de dysphagie chronique et de détérioration de la qualité de vie des patients, sans détériorer la couverture tumorale. La xérostomie, dont l'incidence a été nettement diminuée par l'arrivée de la RCMI, a des répercussions sur la qualité de vie des patients et notamment sur la mastication, l'élocution, les troubles de la déglutition, le goût, pouvant également entraîner un isolement social. L'évolution de la radiothérapie, par l'arrivée des machines dites dédiées à la stéréotaxie, par une radiothérapie

personnalisée à la tumeur et au patient (radiothérapie adaptative) et par l'accès aux autres particules comme les ions carbonés ou les protons, permettent des nouveaux champs d'action potentiels de la radiothérapie et de ré envisager des irradiations de récurrence en territoire irradié [185].

Ainsi, notre travail a permis d'établir un « workflow » dans l'évaluation d'une nouvelle technique qui pourra s'adapter à l'arrivée d'autres technologies. Nous envisageons également de poursuivre l'évaluation salivaire de façon plus précise par l'utilisation d'une tomoscintigraphie salivaire dynamique 3D (lettre d'intention retenue GIRCI Est, septembre 2014).

## 10. Bibliographie

- [1] Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):4-14.
- [2] Pignon JP, le Maitre A, Bourhis J, Group M-NC. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(2 Suppl):S112-4.
- [3] Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, Secic M, Wood BG, Wanamaker JR, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2000 Feb 15;88(4):876-83.
- [4] Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):69-76.
- [5] Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Dec 15;91(24):2081-6.
- [6] Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr., Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 1;21(1):92-8.
- [7] Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4):1318-24.
- [8] Merlano M, Benasso M, Corvo R, Rosso R, Vitale V, Blengio F, et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst.* 1996 May 1;88(9):583-9.
- [9] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):567-78.
- [10] Huguenin PU, Taussky D, Moe K, Meister A, Baumert B, Lutolf UM, et al. Quality of life in patients cured from a carcinoma of the head and neck by radiotherapy: the importance of the target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Aug 1;45(1):47-52.
- [11] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):127-36.
- [12] Lapeyre M, Marchesi V, Mege A, Aletti P, Graff P, Racadot S, et al. [Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers with bilateral irradiation of the neck : preliminary results]. *Cancer Radiother.* 2004 Jun;8(3):134-47.

- [13] Marchal C, Lapeyre M, Beckendorf V, Aletti P, Hasle E, Dubois JB, et al. [Preliminary results of the assessment of intensity modulated radiotherapy (IMRT) for prostatic and head and neck tumors (STIC 2001)]. *Cancer Radiother.* 2004 Nov;8 Suppl 1:S121-7.
- [14] Supiot S, Lisbona A, Paris F, Azria D, Fenoglietto P. ["Dose-painting": myth or reality?]. *Cancer Radiother.* 2010 Oct;14(6-7):554-62.
- [15] Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiol Oncol.* 1984;23(5):379-91.
- [16] Deasy JO. Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints. *Med Phys.* 1997 Jul;24(7):1157-61.
- [17] Niemierko A, Goitein M. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Radiother Oncol.* 1991 Mar;20(3):166-76.
- [18] International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU Report 83: Prescribing, Recording and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* 2010, 10(1).
- [19] S T. Conformation radiotherapy. Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol.* 1965;Suppl 242.
- [20] Johns H WG, Watson T, Umberg F. A system of dosimetry for rotation therapy with typical rotation distributions. *Can Assoc Radiol J.* 1953;4.
- [21] Brahme A, Roos JE, Lax I. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Phys Med Biol.* 1982 Oct;27(10):1221-9.
- [22] Chin LM, Kijewski PK, Svensson GK, Bjarngard BE. Dose optimization with computer-controlled gantry rotation, collimator motion and dose-rate variation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983 May;9(5):723-9.
- [23] Yu CX, Symons MJ, Du MN, Martinez AA, Wong JW. A method for implementing dynamic photon beam intensity modulation using independent jaws and a multileaf collimator. *Phys Med Biol.* 1995 May;40(5):769-87.
- [24] Yu CX. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys Med Biol.* 1995 Sep;40(9):1435-49.
- [25] Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys.* 2008 Jan;35(1):310-7.
- [26] Vanetti E, Nicolini G, Nord J, Peltola J, Clivio A, Fogliata A, et al. On the role of the optimization algorithm of RapidArc((R)) volumetric modulated arc therapy on plan quality and efficiency. *Med Phys.* 2011 Nov;38(11):5844-56.
- [27] Bragg CM, Conway J. Dosimetric verification of the anisotropic analytical algorithm for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol.* 2006 Dec;81(3):315-23.
- [28] Van Esch A, Tillikainen L, Pyykkonen J, Tenhunen M, Helminen H, Siljamaki S, et al. Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation. *Med Phys.* 2006 Nov;33(11):4130-48.
- [29] Ahnesjo A, Weber L, Murman A, Saxner M, Thorslund I, Traneus E. Beam modeling and verification of a photon beam multisource model. *Med Phys.* 2005 Jun;32(6):1722-37.
- [30] Tillikainen L, Siljamaki S, Helminen H, Alakuijala J, Pyyry J. Determination of parameters for a multiple-source model of megavoltage photon beams using optimization methods. *Phys Med Biol.* 2007 Mar 7;52(5):1441-67.
- [31] Ulmer W, Pyyry J, Kaissl W. A 3D photon superposition/convolution algorithm and its foundation on results of Monte Carlo calculations. *Phys Med Biol.* 2005 Apr 21;50(8):1767-90.

- [32] Liu HH, Mackie TR, McCullough EC. A dual source photon beam model used in convolution/superposition dose calculations for clinical megavoltage x-ray beams. *Med Phys.* 1997 Dec;24(12):1960-74.
- [33] Rogers DW, Faddegon BA, Ding GX, Ma CM, We J, Mackie TR. BEAM: a Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units. *Med Phys.* 1995 May;22(5):503-24.
- [34] Ulmer W, Kaissl W. The inverse problem of a Gaussian convolution and its application to the finite size of the measurement chambers/detectors in photon and proton dosimetry. *Phys Med Biol.* 2003 Mar 21;48(6):707-27.
- [35] Sieven J UW, Kaissi W. AAA Photon Dose calculation model in Eclipse. Varian Medical System.
- [36] Kathirvel M, Subramanian S, Clivio A, Arun G, Fogliata A, Nicolini G, et al. Critical appraisal of the accuracy of Acuros-XB and Anisotropic Analytical Algorithm compared to measurement and calculations with the compass system in the delivery of RapidArc clinical plans. *Radiat Oncol.* 2013 Jun 11;8(1):140.
- [37] Mackie TR, Balog J, Ruchala K, Shepard D, Aldridge S, Fitchard E, et al. Tomotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 1999 Jan;9(1):108-17.
- [38] Tomsej M. [The TomoTherapy Hi.Art System for sophisticated IMRT and IGRT with helical delivery: Recent developments and clinical applications]. *Cancer Radiother.* 2006 Sep;10(5):288-95.
- [39] Dejean C, Kantor G, Henriques de Figueiredo B, Lisbona A, Mahe MA, Mervoyer A, et al. [Helical tomotherapy: description and clinical applications]. *Bull Cancer.* 2010 Jul;97(7):783-9.
- [40] Lu W, Olivera GH, Chen ML, Reckwerdt PJ, Mackie TR. Accurate convolution/superposition for multi-resolution dose calculation using cumulative tabulated kernels. *Phys Med Biol.* 2005 Feb 21;50(4):655-80.
- [41] Chen Q, Lu W, Chen Y, Chen M, Henderson D, Sterpin E. Validation of GPU based TomoTherapy dose calculation engine. *Med Phys.* 2012 Apr;39(4):1877-86.
- [42] Chen Q, Chen M, Lu W. Ultrafast convolution/superposition using tabulated and exponential kernels on GPU. *Med Phys.* 2011 Mar;38(3):1150-61.
- [43] Mohan R, Chui C, Lidofsky L. Differential pencil beam dose computation model for photons. *Med Phys.* 1986 Jan-Feb;13(1):64-73.
- [44] Mackie TR, Scrimger JW, Battista JJ. A convolution method of calculating dose for 15-MV x rays. *Med Phys.* 1985 Mar-Apr;12(2):188-96.
- [45] Boyer A, Mok E. A photon dose distribution model employing convolution calculations. *Med Phys.* 1985 Mar-Apr;12(2):169-77.
- [46] Ahnesjo A. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med Phys.* 1989 Jul-Aug;16(4):577-92.
- [47] Metcalfe PE, Hoban PW, Murray DC, Round WH. Beam hardening of 10 MV radiotherapy x-rays: analysis using a convolution/superposition method. *Phys Med Biol.* 1990 Nov;35(11):1533-49.
- [48] Papanikolaou N, Mackie TR, Meger-Wells C, Gehring M, Reckwerdt P. Investigation of the convolution method for polyenergetic spectra. *Med Phys.* 1993 Sep-Oct;20(5):1327-36.
- [49] Liu HH, Mackie TR, McCullough EC. Correcting kernel tilting and hardening in convolution/superposition dose calculations for clinical divergent and polychromatic photon beams. *Med Phys.* 1997 Nov;24(11):1729-41.
- [50] O'Connor JE. The density scaling theorem applied to lateral electronic equilibrium. *Med Phys.* 1984 Sep-Oct;11(5):678-80.



- [51] P Mayles AN, JC Rosenwald. Handbook of radiotherapy physics. Theory and Practice. 2007. CRC Press;Chapitre 26: Patient dose computation for photon beams.
- [52] Ruchala KJ, Olivera GH, Schloesser EA, Mackie TR. Megavoltage CT on a tomotherapy system. *Phys Med Biol*. 1999 Oct;44(10):2597-621.
- [53] ICRU Report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation. 1999.
- [54] Rezvoy N, Dubray B. [Probabilities of organs at risk damage: history and mathematical models]. *Cancer Radiother*. 2010 Jul;14(4-5):241-5.
- [55] P Mayles AN, JC Rosenwald. Handbook of radiotherapy physics. Theory and Practice. 2007. CRC Press;Chapitre 36: Biological evaluation of treatment plans.
- [56] Semenenko VA, Li XA. Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. *Phys Med Biol*. 2008 Feb 7;53(3):737-55.
- [57] Lyman JT. Normal tissue complication probabilities: variable dose per fraction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22(2):247-50.
- [58] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):123-35.
- [59] Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CH. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 15;51(4):938-46.
- [60] Roesink JM, Moerland MA, Hoekstra A, Van Rijk PP, Terhaard CH. Scintigraphic assessment of early and late parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: a prospective study of dose-volume response relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Apr 1;58(5):1451-60.
- [61] Chen WC, Lai CH, Lee TF, Hung CH, Liu KC, Tsai MF, et al. Scintigraphic assessment of salivary function after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: correlations with parotid dose and quality of life. *Oral Oncol*. 2013 Jan;49(1):42-8.
- [62] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys*. 1997 Jan;24(1):103-10.
- [63] Thieke C, Bortfeld T, Niemierko A, Nill S. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning. *Med Phys*. 2003 Sep;30(9):2332-9.
- [64] Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl*. 1985;8:S13-9.
- [65] Mohan R, Mageras GS, Baldwin B, Brewster LJ, Kutcher GJ, Leibel S, et al. Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments. *Med Phys*. 1992 Jul-Aug;19(4):933-44.
- [66] Oozeer R, Chauvet B, Garcia R, Berger C, Felix-Faure C, Reboul F. [Dosimetric evaluation of conformal radiotherapy: conformity factor]. *Cancer Radiother*. 2000 May-Jun;4(3):207-16.
- [67] Feuvret L, Noel G, Nauraye C, Garcia P, J JM. [Conformal index and radiotherapy]. *Cancer Radiother*. 2004 Apr;8(2):108-19.
- [68] Chargari C, Cosset JM. [The issue of low doses in radiation therapy and impact on radiation-induced secondary malignancies]. *Bull Cancer*. 2013 Dec;100(12):1333-42.
- [69] Cosset JM, Henry-Amar M, Dietrich PY, Socie G, Girinsky T, Hayat M, et al. [Secondary solid tumors after Hodgkin's disease radiotherapy; experience at the Gustave Roussy Institute]. *Bull Cancer*. 1992;79(4):387-8.

- [70] Hall EJ, Wuu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 May 1;56(1):83-8.
- [71] Aoyama H, Westerly DC, Mackie TR, Olivera GH, Bentzen SM, Patel RR, et al. Integral radiation dose to normal structures with conformal external beam radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 1;64(3):962-7.
- [72] D'Souza WD, Rosen, II. Nontumor integral dose variation in conventional radiotherapy treatment planning. *Med Phys*. 2003 Aug;30(8):2065-71.
- [73] Bussels B, Maes A, Flamen P, Lambin P, Erven K, Hermans R, et al. Dose-response relationships within the parotid gland after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2004 Dec;73(3):297-306.
- [74] Bussels B, Maes A, Hermans R, Nuyts S, Weltens C, Van den Bogaert W. Recurrences after conformal parotid-sparing radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2004 Aug;72(2):119-27.
- [75] Gregoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2014 Jan;110(1):172-81.
- [76] Abok K, Brunk U, Jung B, Ericsson J. Morphologic and histochemical studies on the differing radiosensitivity of ductular and acinar cells of the rat submandibular gland. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1984;45(4):443-60.
- [77] Coppes RP, Roffel AF, Zeilstra LJ, Vissink A, Konings AW. Early radiation effects on muscarinic receptor-induced secretory responsiveness of the parotid gland in the freely moving rat. *Radiat Res*. 2000 Mar;153(3):339-46.
- [78] Takagi K, Yamaguchi K, Sakurai T, Asari T, Hashimoto K, Terakawa S. Secretion of saliva in X-irradiated rat submandibular glands. *Radiat Res*. 2003 Mar;159(3):351-60.
- [79] Coppes RP, Zeilstra LJ, Kampinga HH, Konings AW. Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists. *Br J Cancer*. 2001 Sep 28;85(7):1055-63.
- [80] Li J, Shan Z, Ou G, Liu X, Zhang C, Baum BJ, et al. Structural and functional characteristics of irradiation damage to parotid glands in the miniature pig. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Aug 1;62(5):1510-6.
- [81] Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobsson PA. Pre-irradiation qualities of a parotid gland predicting the grade of functional disturbance by radiotherapy. *Acta Otolaryngol*. 1972 Dec;74(6):436-44.
- [82] Navazesh M, Kumar SK, University of Southern California School of D. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*. 2008 May;139 Suppl:35S-40S.
- [83] Wolff A, Begleiter A, Moskona D. A novel system of human submandibular/sublingual saliva collection. *J Dent Res*. 1997 Nov;76(11):1782-6.
- [84] Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc*. 1985 Apr;110(4):519-25.
- [85] Ogami K, Sakurai K, Ando T. A method of measuring salivary flow rate in the lower labial mucosal region. *J Oral Rehabil*. 2004 Sep;31(9):861-5.
- [86] Roesink JM, Terhaard CH. The influence of clinical factors on human stimulated parotid flow rate in cancer and other patients. *Oral Oncol*. 2002 Apr;38(3):291-5.
- [87] Burlage FR, Pijpe J, Coppes RP, Hemels ME, Meertens H, Canrinus A, et al. Variability of flow rate when collecting stimulated human parotid saliva. *Eur J Oral Sci*. 2005 Oct;113(5):386-90.

- [88] Valdes Olmos RA, Keus RB, Takes RP, van Tinteren H, Baris G, Hilgers FJ, et al. Scintigraphic assessment of salivary function and excretion response in radiation-induced injury of the major salivary glands. *Cancer*. 1994 Jun 15;73(12):2886-93.
- [89] Kohn WG, Ship JA, Atkinson JC, Patton LL, Fox PC. Salivary gland 99mTc-scintigraphy: a grading scale and correlation with major salivary gland flow rates. *J Oral Pathol Med*. 1992 Feb;21(2):70-4.
- [90] Kaneko M, Shirato H, Nishioka T, Ohmori K, Takinami S, Arimoto T, et al. Scintigraphic evaluation of long-term salivary function after bilateral whole parotid gland irradiation in radiotherapy for head and neck tumour. *Oral Oncol*. 1998 Mar;34(2):140-6.
- [91] Munter MW, Karger CP, Hoffner SG, Hof H, Thilmann C, Rudat V, et al. Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan 1;58(1):175-84.
- [92] Tenhunen M, Collan J, Kouri M, Kangasmaki A, Heikkonen J, Kairemo K, et al. Scintigraphy in prediction of the salivary gland function after gland-sparing intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2008 May;87(2):260-7.
- [93] Leslie MD, Dische S. The early changes in salivary gland function during and after radiotherapy given for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 1994 Jan;30(1):26-32.
- [94] Marks JE, Davis CC, Gottsman VL, Purdy JE, Lee F. The effects of radiation of parotid salivary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981 Aug;7(8):1013-9.
- [95] Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):109-22.
- [96] Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 1;50(3):695-704.
- [97] van de Water TA, Bijl HP, Westerlaan HE, Langendijk JA. Delineation guidelines for organs at risk involved in radiation-induced salivary dysfunction and xerostomia. *Radiother Oncol*. 2009 Dec;93(3):545-52.
- [98] Hoebbers F, Yu E, Eisbruch A, Thorstad W, O'Sullivan B, Dawson LA, et al. A pragmatic contouring guideline for salivary gland structures in head and neck radiation oncology: the MOIST target. *Am J Clin Oncol*. 2013 Feb;36(1):70-6.
- [99] Sun Y, Yu XL, Luo W, Lee AW, Wee JT, Lee N, et al. Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2014 Mar;110(3):390-7.
- [100] Christianen ME, Langendijk JA, Westerlaan HE, van de Water TA, Bijl HP. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol*. 2011 Dec;101(3):394-402.
- [101] Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Oct 1;45(3):577-87.
- [102] Chao KS DJ, Markman J, Haynie J, Perez C, Purdy J, Low D. A prospective study of salivary function sparing in patients with Head and Neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):907-16.

- [103] Li Y, Taylor JM, Ten Haken RK, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 1;67(3):660-9.
- [104] Eisbruch A. Reducing xerostomia by IMRT: what may, and may not, be achieved. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):4863-4.
- [105] Murdoch-Kinch CA, Kim HM, Vineberg KA, Ship JA, Eisbruch A. Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Oct 1;72(2):373-82.
- [106] Beetz I, Schilstra C, Visink A, van der Schaaf A, Bijl HP, van der Laan BF, et al. Role of minor salivary glands in developing patient-rated xerostomia and sticky saliva during day and night. *Radiother Oncol*. 2013 Nov;109(2):311-6.
- [107] Little M, Schipper M, Feng FY, Vineberg K, Cornwall C, Murdoch-Kinch CA, et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1;83(3):1007-14.
- [108] Ortholan C, Chamorey E, Benezery K, Thariat J, Dassonville O, Poissonnet G, et al. Modeling of salivary production recovery after radiotherapy using mixed models: determination of optimal dose constraint for IMRT planning and construction of convenient tools to predict salivary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jan 1;73(1):178-86.
- [109] Abo-Madyan Y, Aziz MH, Aly MM, Schneider F, Sperk E, Clausen S, et al. Second cancer risk after 3D-CRT, IMRT and VMAT for breast cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Jan 17.
- [110] Yartsev S, Muren LP, Thwaites DI. Treatment planning studies in radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2013 Dec;109(3):342-3.
- [111] Lapeyre M, Toledano I, Bourry N, Bailly C, Cachin F. [Target volume delineation for head and neck cancer intensity-modulated radiotherapy]. *Cancer Radiother*. 2011 Oct;15(6-7):466-72.
- [112] Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J, Fitzgerald TJ, Trotti A, Bernier J, et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):2996-3001.
- [113] Oncology EoJC. Introducing new treatments and technologies into the Clinic. *J Clin Oncol*. 2008;26:2426.
- [114] Lapeyre MHP, Zlfonsi M, Bardet E, Bensadoun R.J, Dolivet G, Favrel V, Gallocher O, Giraud P, Graff P, Guerif S, Lagarde P, Lartigau E, Marchesi V, Pommier P, Rives M, Tortochaux J, Toussaint B, Verrelle P, Bourhis J, Calais G. Propositions for the selection and the delineation of peritumoral microscopic disease volumes in oral cavity and oropharyngeal cancers (lymph nodes excluded). *Cancer Radiother*. 2005;9:261-70.
- [115] Gregoire V CE, Cosnard G, Hamoir M, Reychler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol*. 2000;56:135-50.
- [116] Pedro Andreo DTB, Klaus Hohlfield, M Saiful Huq, Thomas Jefferson Tatsuaki Kanai, Fedele Laitano, Vere Smyth, Stefaan Vynckier. IAEA TRS-398 Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water V.12. 2006.
- [117] Marcié S AP, Lefkopoulos D, Tomsej M. Quality assurance program for intensity-modulated radiotherapy (IMRT) treatments of head and neck carcinomas. *Cancer Radiother*. 2003;7:172-8.

- [118] Shakam A, Scrimger R, Liu D, Mohamed M, Parliament M, Field GC, et al. Dose-volume analysis of locoregional recurrences in head and neck IMRT, as determined by deformable registration: a prospective multi-institutional trial. *Radiother Oncol*. 2011 May;99(2):101-7.
- [119] Daly ME, Le QT, Kozak MM, Maxim PG, Murphy JD, Hsu A, et al. Intensity-modulated radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma: patterns of failure and predictors of local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Aug 1;80(5):1412-22.
- [120] Daly ME, Le QT, Maxim PG, Loo BW, Jr., Kaplan MJ, Fischbein NJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Apr;76(5):1339-46.
- [121] Dawson LA, Anzai Y, Marsh L, Martel MK, Paulino A, Ship JA, et al. Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 15;46(5):1117-26.
- [122] Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Feb 1;55(2):312-21.
- [123] Castadot P, Geets X, Lee JA, Christian N, Gregoire V. Assessment by a deformable registration method of the volumetric and positional changes of target volumes and organs at risk in pharyngo-laryngeal tumors treated with concomitant chemo-radiation. *Radiother Oncol*. 2010 May;95(2):209-17.
- [124] Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014 Jan;110(1):9-15.
- [125] Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):4873-9.
- [126] Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2012 Sep;104(3):343-8.
- [127] Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2012 Sep;104(3):286-93.
- [128] Dirix P, De Keyser F, Vandecaveye V, Stroobants S, Hermans R, Nuyts S. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to evaluate major salivary gland function before and after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Aug 1;71(5):1365-71.
- [129] Munter MW, Hoffner S, Hof H, Herfarth KK, Haberkorn U, Rudat V, et al. Changes in salivary gland function after radiotherapy of head and neck tumors measured by quantitative pertechnetate scintigraphy: comparison of intensity-modulated radiotherapy and conventional radiation therapy with and without Amifostine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 1;67(3):651-9.
- [130] Voordeckers M, Everaert H, Tournel K, Verellen D, Baron I, Van Esch G, et al. Longitudinal assessment of parotid function in patients receiving tomotherapy for head-and-neck cancer. *Strahlenther Onkol*. 2008 Aug;184(8):400-5.
- [131] Rudat V, Munter M, Rades D, Grotz KA, Bajrovic A, Haberkorn U, et al. The effect of amifostine or IMRT to preserve the parotid function after radiotherapy of the head and neck



- region measured by quantitative salivary gland scintigraphy. *Radiother Oncol.* 2008 Oct;89(1):71-80.
- [132] Hey J, Setz J, Gerlach R, Janich M, Hildebrandt G, Vordermark D, et al. Parotid gland-recovery after radiotherapy in the head and neck region--36 months follow-up of a prospective clinical study. *Radiat Oncol.* 2011;6:125.
- [133] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1341-6.
- [134] Miah AB, Gulliford SL, Clark CH, Bhide SA, Zaidi SH, Newbold KL, et al. Dose-response analysis of parotid gland function: what is the best measure of xerostomia? *Radiother Oncol.* 2013 Mar;106(3):341-5.
- [135] Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH. RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1041-2.
- [136] Rubin P, Constine LS, 3rd, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH. EORTC Late Effects Working Group. Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system. *Radiother Oncol.* 1995 Apr;35(1):9-10.
- [137] Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? *Semin Radiat Oncol.* 2003 Jul;13(3):226-34.
- [138] Lee TF, Chao PJ, Wang HY, Hsu HC, Chang P, Chen WC. Normal tissue complication probability model parameter estimation for xerostomia in head and neck cancer patients based on scintigraphy and quality of life assessments. *BMC Cancer.* 2012;12:567.
- [139] Roesink JM, Schipper M, Busschers W, Raaijmakers CP, Terhaard CH. A comparison of mean parotid gland dose with measures of parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: implications for future trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 15;63(4):1006-9.
- [140] Perneger T, Perrier A. [Analysis of a diagnostic test: ROC curve or "receiver operating characteristic"]. *Rev Mal Respir.* 2004 Apr;21(2 Pt 1):398-401.
- [141] Scrimger RA, Stavrev P, Parliament MB, Field C, Thompson H, Stavreva N, et al. Phenomenologic model describing flow reduction for parotid gland irradiation with intensity-modulated radiotherapy: evidence of significant recovery effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Sep 1;60(1):178-85.
- [142] Lee TF, Chao PJ, Ting HM, Chang L, Huang YJ, Wu JM, et al. Using multivariate regression model with least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) to predict the incidence of Xerostomia after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *PLoS One.* 2014;9(2):e89700.
- [143] Beetz I, Schilstra C, van der Schaaf A, van den Heuvel ER, Doornaert P, van Luijk P, et al. NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva after treatment with intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol.* 2012 Oct;105(1):101-6.
- [144] Calais G, Bardet E, Sire C, Alfonsi M, Bourhis J, Rhein B, et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for Stages III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98-02 GORTEC Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jan 1;58(1):161-6.
- [145] Dijkema T, Raaijmakers CP, Ten Haken RK, Roesink JM, Braam PM, Houweling AC, et al. Parotid gland function after radiotherapy: the combined michigan and utrecht experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Oct 1;78(2):449-53.



- [146] Chao KS, Low DA, Perez CA, Purdy JA. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience. *Int J Cancer*. 2000 Apr 20;90(2):92-103.
- [147] Bohuslavizki KH, Brenner W, Lassmann S, Tinnemeyer S, Kalina S, Clausen M, et al. [Quantitative salivary gland scintigraphy--a recommended examination prior to and after radioiodine therapy]. *Nuklearmedizin*. 1997 Apr;36(3):103-9.
- [148] Voordeckers M, Farrag A, Everaert H, Tournel K, Storme G, Verellen D, et al. Parotid gland sparing with helical tomotherapy in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Oct 1;84(2):443-8.
- [149] Chajon E, Lafond C, Louvel G, Castelli J, Williaume D, Henry O, et al. Salivary gland-sparing other than parotid-sparing in definitive head-and-neck intensity-modulated radiotherapy does not seem to jeopardize local control. *Radiat Oncol*. 2013 May 30;8(1):132.
- [150] Ortholan C, Benezery K, Bensadoun RJ. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: salivary glands]. *Cancer Radiother*. 2010 Jul;14(4-5):290-4.
- [151] Nguyen NP, Chi A, Betz M, Almeida F, Vos P, Davis R, et al. Feasibility of intensity-modulated and image-guided radiotherapy for functional organ preservation in locally advanced laryngeal cancer. *PLoS One*. 2012;7(8):e42729.
- [152] Nguyen NP, Vos P, Vinh-Hung V, Cezyk M, Smith-Raymond L, Stevie M, et al. Feasibility of image-guided radiotherapy based on helical tomotherapy to reduce contralateral parotid dose in head and neck cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:175.
- [153] Stieler F, Wolff D, Lohr F, Steil V, Abo-Madyan Y, Lorenz F, et al. A fast radiotherapy paradigm for anal cancer with volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Radiat Oncol*. 2009;4:48.
- [154] Wolff D, Stieler F, Welzel G, Lorenz F, Abo-Madyan Y, Mai S, et al. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2009 Nov;93(2):226-33.
- [155] Rong Y, Tang G, Welsh JS, Mohiuddin MM, Paliwal B, Yu CX. Helical tomotherapy versus single-arc intensity-modulated arc therapy: a collaborative dosimetric comparison between two institutions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1;81(1):284-96.
- [156] Davidson MT, Blake SJ, Batchelar DL, Cheung P, Mah K. Assessing the role of volumetric modulated arc therapy (VMAT) relative to IMRT and helical tomotherapy in the management of localized, locally advanced, and post-operative prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Aug 1;80(5):1550-8.
- [157] Iori M, Cattaneo GM, Cagni E, Fiorino C, Borasi G, Riccardo C, et al. Dose-volume and biological-model based comparison between helical tomotherapy and (inverse-planned) IMAT for prostate tumours. *Radiother Oncol*. 2008 Jul;88(1):34-45.
- [158] Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Mehta V, et al. Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Med Phys*. 2010 Mar;37(3):1350-9.
- [159] Renard-Oldrini S, Brunaud C, Huger S, Marchesi V, Tournier-Rangeard L, Bouzid D, et al. [Dosimetric comparison between the intensity modulated radiotherapy with fixed field and Rapid Arc of cervix cancer]. *Cancer Radiother*. 2012 May;16(3):209-14.
- [160] Pasquier D, Cavillon F, Lacornerie T, Touzeau C, Tresch E, Lartigau E. A dosimetric comparison of tomotherapy and volumetric modulated arc therapy in the treatment of high-risk prostate cancer with pelvic nodal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Feb 1;85(2):549-54.

- [161] Vaandering A, Lee JA, Renard L, Gregoire V. Evaluation of MVCT protocols for brain and head and neck tumor patients treated with helical tomotherapy. *Radiother Oncol*. 2009 Oct;93(1):50-6.
- [162] Lee C, Langen KM, Lu W, Haimerl J, Schnarr E, Ruchala KJ, et al. Assessment of parotid gland dose changes during head and neck cancer radiotherapy using daily megavoltage computed tomography and deformable image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Aug 1;71(5):1563-71.
- [163] Robar JL, Day A, Clancey J, Kelly R, Yewondwossen M, Hollenhorst H, et al. Spatial and dosimetric variability of organs at risk in head-and-neck intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul 15;68(4):1121-30.
- [164] Obinata K, Nakamura M, Carrozzo M, Macleod I, Carr A, Shirai S, et al. Changes in parotid gland morphology and function in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal and oropharyngeal tumors. *Oral Radiol*. 2014;30:135-41.
- [165] Hunter KU, Fernandes LL, Vineberg KA, McShan D, Antonuk AE, Cornwall C, et al. Parotid glands dose-effect relationships based on their actually delivered doses: implications for adaptive replanning in radiation therapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Nov 15;87(4):676-82.
- [166] Castelli J, Simon A, Louvel G, Henry O, Chajon E, Nassef M, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. *Radiat Oncol*. 2015 Jan 9;10(1):6.
- [167] Berwouts D, Olteanu LA, Duprez F, Vercauteren T, De Gersem W, De Neve W, et al. Three-phase adaptive dose-painting-by-numbers for head-and-neck cancer: initial results of the phase I clinical trial. *Radiother Oncol*. 2013 Jun;107(3):310-6.
- [168] van Kranen S, Mencarelli A, van Beek S, Rasch C, van Herk M, Sonke JJ. Adaptive radiotherapy with an average anatomy model: evaluation and quantification of residual deformations in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol*. 2013 Dec;109(3):463-8.
- [169] Brahme A, Agren AK. Optimal dose distribution for eradication of heterogeneous tumours. *Acta Oncol*. 1987;26(5):377-85.
- [170] Webb S, Nahum AE. A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys Med Biol*. 1993 Jun;38(6):653-66.
- [171] Ling CC, Humm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jun 1;47(3):551-60.
- [172] Bentzen SM, Gregoire V. Molecular imaging-based dose painting: a novel paradigm for radiation therapy prescription. *Semin Radiat Oncol*. 2011 Apr;21(2):101-10.
- [173] Hatt M, Boussion N, Cheze-Le Rest C, Visvikis D, Pradier O. [Metabolically active volumes automatic delineation methodologies in PET imaging: review and perspectives]. *Cancer Radiother*. 2012 Feb;16(1):70-81; quiz 2, 4.
- [174] Toma-Dasu I, Uhrdin J, Antonovic L, Dasu A, Nuyts S, Dirix P, et al. Dose prescription and treatment planning based on FMISO-PET hypoxia. *Acta Oncol*. 2012 Feb;51(2):222-30.
- [175] Choi W, Lee SW, Park SH, Ryu JS, Oh SJ, Im KC, et al. Planning study for available dose of hypoxic tumor volume using fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission tomography for treatment of the head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2010 Nov;97(2):176-82.

- [176] Gregoire V, Jeraj R, Lee JA, O'Sullivan B. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):e292-300.
- [177] Cozzi L, Fogliata A, Lomax A, Bolsi A. A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol.* 2001 Dec;61(3):287-97.
- [178] Slater JM, Slater JD, Archambeau JO. Carcinoma of the tonsillar region: potential for use of proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22(2):311-9.
- [179] van de Water TA, Bijl HP, Schilstra C, Pijls-Johannesma M, Langendijk JA. The potential benefit of radiotherapy with protons in head and neck cancer with respect to normal tissue sparing: a systematic review of literature. *Oncologist.* 2011;16(3):366-77.
- [180] Johansson J, Blomquist E, Montelius A, Isacson U, Glimelius B. Potential outcomes of modalities and techniques in radiotherapy for patients with hypopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2004 Aug;72(2):129-38.
- [181] Steneker M, Lomax A, Schneider U. Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother Oncol.* 2006 Aug;80(2):263-7.
- [182] Muzik J, Soukup M, Alber M. Comparison of fixed-beam IMRT, helical tomotherapy, and IMPT for selected cases. *Med Phys.* 2008 Apr;35(4):1580-92.
- [183] Thorwarth D, Soukup M, Alber M. Dose painting with IMPT, helical tomotherapy and IMXT: a dosimetric comparison. *Radiother Oncol.* 2008 Jan;86(1):30-4.
- [184] Flynn RT, Bowen SR, Bentzen SM, Rockwell Mackie T, Jeraj R. Intensity-modulated x-ray (IMXT) versus proton (IMPT) therapy for theragnostic hypoxia-based dose painting. *Phys Med Biol.* 2008 Aug 7;53(15):4153-67.
- [185] Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, Graff P, Coche-Dequeant B, Benezery K, et al. Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2013 Nov;109(2):281-5.

# 11. Annexes

Annexe n°1 : Définition des OARs

Annexe n°2 : Programme utilisé sur Matlab 2010 pour la réalisation des courbes de NTCP

Annexe n°3 : Article sur l'étude d'ART PELVIS

Annexe n°4 : Communications orales et écrites concernant ce travail

**11.1. Annexe 1**





Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Mise au point

## Organes à risque en radiothérapie conformationnelle des tumeurs de la tête et du cou : aspect pratique de leur délimitation et des contraintes de dose



*Organs at risk in radiation therapy in head and neck tumor: Practical aspects in their delineation and normal tissue tolerance*

S. Servagi-Vernat<sup>a,\*</sup>, D. Ali<sup>b,c</sup>, S. Espinoza<sup>c,d</sup>, A. Houle<sup>b,c</sup>, O. Laccourreya<sup>c,e</sup>, P. Giraud<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Service d'oncologie radiothérapie, CHU Jean-Minajaz, boulevard Fleming, 25090 Besançon, France

<sup>b</sup> Service d'oncologie radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

<sup>c</sup> Université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité, 75015 Paris, France

<sup>d</sup> Service de radiologie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

<sup>e</sup> Service d'ORL, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

### INFO ARTICLE

#### Historique de l'article :

Reçu le 19 décembre 2012

Reçu sous la forme révisée

le 25 mars 2013

Accepté le 28 mars 2013

#### Mots clés :

Radiothérapie  
 Organes à risques  
 Délimitation  
 Contraintes

#### Keywords :

Radiotherapy  
 Organs at risk  
 Delineation  
 Tolerance doses

### RÉSUMÉ

Cet article édicte des règles de délimitation des organes à risque pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) des tumeurs des voies aérodigestives supérieures, à partir des données anatomiques, d'imagerie et physiopathologiques, en tenant compte des impératifs quotidiens de l'oncologue radiothérapeute. L'uniformisation de la délimitation des organes à risque par un consensus permettrait l'homogénéisation des pratiques et une comparaison objective de la toxicité induite par la radiothérapie dans les essais à venir.

© 2013 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

The aim of this article is to provide some practical guidelines for the delineation of organs at risk in intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in head and neck cancer, drawn from anatomic, radiology, physiopathology data which will take into account the daily imperatives of radiation oncologists. Standardizing the delineation of organs at risk by consensus, might help for an objective comparison of toxicities induced by radiotherapy.

© 2013 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

La délimitation des organes à risque doit répondre à un double objectif :

- être le volume de la ou des structures dont la dysfonction est supposée être à l'origine de l'effet secondaire étudié. Par exemple,

pour les organes à risque des tumeurs des voies aérodigestives supérieures, si le critère de jugement clinique est la déglutition, le larynx glottique, sus-glottique et les muscles constricteurs du pharynx doivent être délimités sans le larynx sous glottique étant donnée qu'il ne participe pas à la déglutition ;

- être un volume assez facilement identifiable pour être reproductible par l'ensemble des oncologues radiothérapeutes.

Il faut aussi distinguer la délimitation des organes à risque pour évaluer la toxicité de l'organe pris dans sa totalité, de la délimitation des organes dits « d'évitement » qui est réalisé lors de la dosimétrie

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [stephanie.servagi@gmail.com](mailto:stephanie.servagi@gmail.com) (S. Servagi-Vernat).



inverse où généralement le volume cible prévisionnel (*planning target volume* [PTV]) est soustrait à l'organe à risque.

Nous traitons ici de la délimitation des organes à risque dans les tumeurs des voies aérodigestives supérieures et des contraintes de dose dans le cadre d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec modulation d'intensité (RCMI) en fractionnement classique. En termes de dose, selon les nouveaux critères du rapport 83 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), les recommandations doivent être exprimées en fonction de l'architecture des organes. Les organes dits en parallèle peuvent recevoir dans une fraction limitée de volume une certaine dose ( $V_x < y\%$ , soit une dose de  $x$  Gy ne pouvant être délivrée dans plus de  $y\%$  du volume de l'organe) et une certaine dose moyenne ( $D_{moy}$ ). Les organes dits en série ne peuvent pas recevoir plus d'une certaine dose seuil maximale au risque de survenue d'une complication à une certaine date (TD5/5 : dose maximale correspondant à 5% de risque de complication à cinq ans). Il s'agit de la  $D_{near\ max}$ , soit la  $D_{2\%}$  (c'est-à-dire la dose reçue par 2% du volume considéré) [1]. Les contraintes de dose proposées dans cet article concernent une radiothérapie en fractionnement classique délivrant une fraction de 1,8 à 2 Gy cinq fois par semaine.

## 2. Délimitation et contraintes de dose des organes à risques

### 2.1. Larynx

Le larynx est une structure anatomique complexe, impliqué dans les fonctions de déglutition et de phonation. Il est l'archétype de l'organe à risque souvent mal délimité car responsable non pas d'une seule morbidité propre mais de quatre dysfonctions distinctes : l'œdème laryngé, la dysphonie, la radiochondronécrose et la dysphagie.

#### 2.1.1. Dysfonctions étudiées

**2.1.1.1. Œdème laryngé.** La dyspnée laryngée est la conséquence soit de l'œdème laryngé, soit de l'immobilité laryngée bilatérale secondaire à l'atteinte des articulations crico-aryténoïdiennes. Le risque d'œdème laryngé a été essentiellement décrit par Sanguinetti et al. et Rancati et al. [2,3]. Le volume considéré dans ces études allait du sommet de l'épiglotte jusqu'à la dernière coupe du cricoïde en excluant le cartilage thyroïde.

**2.1.1.2. Dysphonie.** Le larynx est une structure de première importance dans la phonation. Dans le larynx, certaines structures ont une importance primordiale : il s'agit des structures du plan glottique. Certains auteurs individualisent donc une structure « plan glottique » sur laquelle ils utilisent des contraintes plus sévères que sur le reste du larynx. Les limites de ce volume correspondent à la partie du larynx située, en haut, à la partie supérieure des aryténoïdes et en bas à la partie inférieure des cordes vocales [4]. Cependant, une étude a retrouvé que la dose reçue par les bandes ventriculaires ainsi que par le mur pharyngé latéral à leurs hauteurs était très bien corrélée à la diminution de la fonction vocale [5]. Une autre étude a retrouvé que des lésions radio-induites des bandes ventriculaires avaient des conséquences phonatoires importantes suggérant que des lésions radio-induites du larynx en dehors du plan glottique proprement dit pourraient avoir aussi des conséquences sur la fonction phonatoire [6].

**2.1.1.3. Radionécrose.** La chondronécrose radio-induite laryngée peut concerner le cartilage thyroïde, cricoïde ou aryténoïde [7]. La plupart des radionécroses laryngées apparaissent dans les 3 à 12 mois suivant la radiothérapie, mais certains cas très tardifs ont été décrits à 25, 44 et récemment 50 ans après une radiothérapie [8,9]. Cependant, cet effet secondaire reste très rare, puisque sa fréquence semble être de l'ordre de 1% [10]. De plus, il n'existe

pas d'étude, à notre connaissance, ayant spécifiquement étudiée la relation dose-effet en ce qui concerne le risque de radionécrose laryngée ce qui ne permet donc pas de définir de contrainte de dose spécifique sur les cartilages.

**2.1.1.4. Dysphagie.** Le larynx glottique et supraglottique participe à la déglutition. Les études ayant évaluées la dose reçue par le larynx comme facteur de risque de dysphagie après radiothérapie ont défini le volume « larynx » de la partie crâniale de l'épiglotte à la partie caudale des cordes vocales [4,11–14]. Certains auteurs différencient le larynx sus-glottique (de la limite supérieure de l'épiglotte à la limite supérieure des aryténoïdes) dont la dysfonction est essentiellement source de trouble de la déglutition, du larynx glottique (de la limite supérieure des aryténoïdes à la limite inférieure des cordes vocales) dont la dysfonction est à l'origine de trouble de la déglutition mais aussi de dysphonie [4]. Ces articles ne précisent pas si l'espace pré-épiglottique (loge hyothyro-épiglottique) et les cartilages ont été inclus dans le volume « larynx ». Or les cartilages n'ont pas de rôle dans la déglutition. Cependant, la différenciation entre les aryténoïdes, les muscles intrinsèques du larynx, les cordes vocales et la partie supérieure du cricoïde étant très difficile à réaliser sur une scanographie, la partie supérieure du cricoïde peut être incluse dans le contour du larynx jusqu'à la coupe la plus basse du plan glottique.

#### 2.1.2. En pratique : délimitation du larynx

Le larynx est délimité en allant de la pointe de l'épiglotte à la limite inférieure du cricoïde en excluant le cartilage thyroïde et l'air présent, dans le cadre du risque de dysphonie, dysphagie et œdème laryngé. En cas de réirradiation, le cartilage thyroïde peut être inclus en excluant l'air, dans le cadre du risque de chondroradionécrose.

#### 2.1.3. Recommandations pour la dose de tolérance

Afin d'éviter un risque d'œdème laryngé, il est recommandé que :

- la  $D_{moy}$  au larynx soit inférieure à 40–45 Gy [3] ;
- avec une  $D_{2\%}$  en fonction de la localisation tumorale inférieure à 63–66 Gy [15] ;
- si possible,  $V_{30} < 27\%$  [3].

Nous n'avons pas retrouvé de contrainte concernant le risque de chondroradionécrose.

### 2.2. Pharynx

#### 2.2.1. Anatomie des muscles constricteurs du pharynx

Les trois muscles constricteurs du pharynx sont des constituants importants de la paroi pharyngienne et leurs noms indiquent leur position anatomique : le muscle constricteur supérieur, moyen et inférieur. En arrière et sur la ligne médiane, les muscles de chaque côté sont réunis par le raphé pharyngien. Les muscles constricteurs se chevauchent réciproquement dans une organisation qui peut les faire comparer à trois pots de fleurs imbriqués les uns dans les autres. La partie inférieure du muscle constricteur supérieur se chevauche avec la partie supérieure du muscle constricteur moyen dont la partie inférieure se chevauche avec la partie supérieure du muscle constricteur inférieur. Ensemble, ces muscles sont des constricteurs du pharynx dont ils rétrécissent le diamètre. Lorsque les muscles constricteurs se contractent, de manière séquentielle de haut en bas comme au cours de la déglutition, ils propulsent le bol alimentaire du pharynx vers l'œsophage.

**2.2.1.1. Muscle constricteur supérieur.** Il est attaché en avant et successivement de haut en bas à l'hamulus ptérygoïdien, au raphé ptérygomandibulaire, à la partie postérieure de la ligne d'insertion



du muscle mylohyoïdien sur la mandibule et à la base de la langue, notamment au travers du muscle palatopharyngien avec lequel ses fibres se croisent. À partir de ces insertions, il s'élargit en éventail en arrière et s'unit à son homologue controlatéral sur le raphé pharyngien. En haut, il est en continuité avec le fascia pharyngobasilaire.

**2.2.1.2. Muscle constricteur moyen.** Il est inséré en avant sur la partie inférieure du ligament stylohyoïdien, la petite corne de l'os hyoïde et toute la face supérieure de la grande corne de l'os hyoïde. Comme le muscle constricteur supérieur, le muscle constricteur moyen s'élargit en arrière en éventail et s'attache au raphé pharyngien.

**2.2.1.3. Muscle constricteur inférieur.** Le muscle constricteur inférieur est constitué de deux muscles : le muscle thyropharyngien qui s'insère en avant sur la ligne oblique du cartilage thyroïde et le muscle cricopharyngien, qui s'insère en avant sur le cartilage cricoïde. Comme les autres muscles constricteurs, il s'ouvre en éventail en arrière pour s'attacher sur le raphé pharyngien.

**2.2.1.4. Muscles longitudinaux du pharynx.** Ce sont les muscles stylopharyngiens, salpingopharyngiens et palato-pharyngiens. Ils s'insèrent respectivement sur la base de crâne, au niveau de l'apophyse styloïde, du torus tubaire et du palais mou, et leurs fibres se mélangent ou se croisent caudalement avec celles des constricteurs circulaires du pharynx. Leur contraction permet le raccourcissement longitudinal du pharynx ainsi que l'élévation laryngée lors de la déglutition.

#### 2.2.2. Délimitation des muscles constricteurs dans la littérature

La première étude évaluant la corrélation entre la dose reçue par les muscles pharyngiens et la toxicité clinique a été publiée par Eisbruch et al. en 2004 puis en 2007 [11,16]. Chistianen et al. ont récemment publié une revue de la littérature sur la délimitation des organes à risques de troubles de la déglutition après radiothérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures [17].

#### 2.2.3. Faut-il inclure la muqueuse aux volumes des muscles constricteurs ?

Anatomiquement, les muscles constricteurs du pharynx sont situés sous la muqueuse et ont une épaisseur moyenne de 1–2 mm lorsqu'on les mesure sur une IRM en pondération T2. Ainsi, la limite antérieure du contour de cette structure devrait se situer juste sous une fine bande de tissu (qui correspond à la muqueuse) et mesurer 1 à 2 mm d'épaisseur. L'analyse de la littérature concernant la délimitation des constricteurs ne retrouve aucune information concernant l'épaisseur du volume délimité. Cependant, les illustrations jointes dans les articles montrent que les volumes dessinés sont nettement plus épais (de l'ordre de 2 à 3 mm en médial et 4 à 5 mm en latéral) et arrivent au contact de l'air qui se situe dans le pharynx [17]. Cela signifie que d'autres structures que les muscles constricteurs ont été inclus dans le volume, notamment la muqueuse pharyngée, des glandes salivaires accessoires, des structures lymphoïdes et une partie des muscles pharyngés longitudinaux. Cette délimitation, anatomiquement fautive, nous paraît fonctionnellement parfaitement justifiée. En effet, les altérations radio-induites des muscles constricteurs du pharynx sont probablement, au moins en partie, secondaires aux altérations radio-induites de la muqueuse qui les recouvre [18]. De plus, il apparaît techniquement difficile, avec les possibilités techniques actuelles, de réaliser une délimitation suffisamment fine pour isoler la muqueuse des fibres musculaires. D'autant que la muqueuse contient des glandes salivaires accessoires dont les lésions radio-induites sont responsables d'une diminution de la sécrétion, elle-même responsable de troubles de la déglutition.

#### 2.2.4. En pratique : délimitation des muscles constricteurs du pharynx

En cas d'IRM diagnostique, celle-ci peut être utilisée afin de mieux visualiser ces structures (séquences T1 après injection de gadolinium et T2). Par ailleurs, ces 3 muscles peuvent être regroupés en une seule structure musculaire :

- le muscle constricteur supérieur : de l'extrémité caudale des apophyses ptérygoïdiennes à l'extrémité supérieure des grandes cornes de l'os hyoïde ;
- le muscle constricteur moyen : de l'extrémité supérieure des grandes cornes de l'os hyoïde à la limite inférieure de l'os hyoïde ;
- le muscle constricteur inférieur : de la limite inférieure de l'os hyoïde à la bouche œsophagienne.

#### 2.2.5. Recommandations pour la dose de tolérance

Les recommandations sont :

- $D_{\text{moy}} < 50 \text{ Gy}$  ;
- $D_{2\%} < 60 \text{ Gy}$  [3,15,19].

Le fait de mettre une contrainte sur ces volumes lors de l'optimisation permet de diminuer la  $D_{\text{moy}}$  reçue sans détériorer la couverture du volume cible prévisionnel [20]. En fonction de la localisation tumorale, le fait de limiter le volume recevant une dose supérieure ou égale à 50 Gy permet de diminuer le risque de dysphagie [3,15].

#### 2.3. Cavité buccale (ou muqueuse buccale), base de langue, bouche œsophagienne et œsophage cervical

##### 2.3.1. Cavité buccale

Le contour de la muqueuse buccale devrait, en théorie, comprendre toutes les surfaces suivantes : la muqueuse gingivale, la muqueuse gingivale labiale, la muqueuse gingivale jugale, la muqueuse du palais dur et mou, la muqueuse gingivale du voile, la face dorsale et ventrale de la langue et le plancher buccal.

Les limites de ce volume sont les suivantes :

- limites antérieure et latérales : quelques millimètres en avant et en dehors des dents, qui seront donc incluse dans ce volume [2,4]. De ce fait, le volume inclut souvent, pour des raisons d'imprécisions des logiciels de délimitation, dans sa partie antérieure, la partie interne des muscles superficiels de la face qui sont recouverts par la muqueuse buccale comme (de haut en bas) : le muscle orbiculaire de la bouche, le muscle abaisseur de l'angle de la bouche et le muscle buccinateur ;
- limite postérieure : le voile du palais qui sera inclus dans ce volume ;
- limite supérieure : l'os du palais dur ;
- limite inférieure (la plus difficile à définir) : le faisceau inférieur du muscle génio-glosse, juste au-dessus de l'espace sublingual.

Ce volume « muqueuse buccale » inclut donc les dents et l'ensemble de la langue (muqueuse et muscle), ce qui est évidemment anatomiquement incorrect mais cela permet de gagner en simplicité et en reproductibilité. L'air qui serait éventuellement présent dans la cavité buccale est exclu du volume.

Les dysfonctions étudiées sont la xérostomie et la mucite.

##### 2.3.2. Base de langue

Les limites précises du volume défini comme « base de langue » n'ont été définies que dans 3 études et la limite antérieure n'a été définie que dans deux d'entre-elles [21–23]. Les limites sont les suivantes :



- la limite supérieure de ce volume est généralement fixée en dessous du voile du palais. Cette limite est souvent rendue invisible par les artefacts dentaires. Christianen et al. ont donc proposé de fixer arbitrairement cette limite au niveau de l'extrémité inférieure du tubercule antérieur de la première vertèbre cervicale, à condition que le patient soit bien positionné de sorte que son palais osseux soit bien perpendiculaire au plan de la table [17]. Dans le cas contraire, la ligne d'artefact dentaire en reconstruction sagittale ou une éventuelle poche d'air entre la langue et le palais peuvent être de bons repères ;
- la limite inférieure est fixée au niveau de la limite crâniale du corps de l'os hyoïde ;
- la limite postérieure est fixée au niveau de l'air de la lumière pharyngée ;
- la limite antérieure n'a été définie que dans deux études [22,23]. Pour des raisons de reproductibilité, Christianen et al. proposent de fixer la limite antérieure de ce volume au niveau du tiers postérieur du segment unissant la partie interne de la symphyse mandibulaire à la lumière pharyngée dans le plan sagittal médian, juste au-dessus de l'os hyoïde.

### 2.3.3. Bouche œsophagienne et œsophage cervical

L'œsophage est un tube souple et contractile qui relie le pharynx au niveau de la bouche de Killian à l'estomac. L'œsophage cervical débute en arrière et sous le cartilage cricoïde jusqu'à l'articulation sternoclaviculaire. Il mesure 18 cm, à partir des arcades dentaires.

### 2.3.4. En pratique : délimitation de la cavité buccale et de la base de langue

**2.3.4.1. Cavité buccale.** La cavité buccale est délimitée de quelques millimètres en avant et en dehors des dents au voile du palais dans le sens antéro-postérieur, et de l'os du palais dur à la limite supérieure du faisceaux inférieur du muscle genioglosse dans le sens tête-pied.

**2.3.4.2. Base de langue.** La base de la langue est délimitée d'en dessous du voile du palais à la limite crâniale du corps de l'os hyoïde dans le sens tête-pieds, et du tiers inférieur d'une ligne unissant la face interne de la symphyse mandibulaire à la lumière pharyngée dans le plan sagittal médian, juste au-dessus de l'os hyoïde à la lumière pharyngée dans le sens antéro-postérieur.

**2.3.4.3. Œsophage cervical.** L'œsophage cervical est délimité d'en arrière et sous le cartilage cricoïde à l'articulation sternoclaviculaire.

### 2.3.5. Recommandations pour la dose tolérance

Les recommandations sont :

- cavité buccale :  $D_{\text{moy}} < 30 \text{ Gy}$  [4] ;
- base de langue : il n'existe pas de consensus concernant les contraintes dose-volume à ce jour ;
- œsophage cervical :  $D_{\text{moy}} < 45 \text{ Gy}$  [24].

## 2.4. Glandes salivaires

### 2.4.1. Anatomie des glandes salivaires

La glande parotide, mesure une dizaine de centimètres, est située en arrière du ramus de la mandibule, en dessous du conduit externe, en avant des apophyses mastoïdes et styloïdes. Il existe plusieurs prolongements : un prolongement interne ou pharyngé, antérieur ou massétérin, rétrocondylien, temporal superficiel, en dehors du muscle sternocleïdo-mastoïdien et rétro-auriculaire. Elle est composée de trois portions ou zones : endofaciale, exofaciale et sous-faciale. L'évacuation de la salive qu'elle produit se fait via le

canal de Sténon, par un orifice situé sur la face interne de la joue en regard de la deuxième molaire supérieure.

La glande sous-maxillaire est ovalaire et mesure environ 5 centimètres dans sa plus grande longueur. Elle est située sur le côté interne de la branche et du corps de l'os maxillaire inférieur. L'évacuation de la salive qu'elle produit se fait via le canal de Wharton par un orifice situé juste sous le frein de la langue.

La dysfonction est la xérostomie.

### 2.4.2. En pratique : délimitation des glandes salivaires

Chaque parotide doit être délimitée séparément dans sa totalité. Chaque glande sous-maxillaire doit être délimitée séparément dans sa totalité.

### 2.4.3. Recommandations pour la dose de tolérance

À partir des données de la littérature, dans le but d'une récupération salivaire dans un délai de 12–24 mois après une irradiation cervicale [25] :

- la  $D_{\text{moy}}$  délivrée aux deux parotides ou à la parotide controlatérale à la tumeur doit être inférieure à 26 Gy ;
- avec  $V_{15 \text{ Gy}} < 65 \%$ ,  $V_{30 \text{ Gy}} < 45 \%$  et  $V_{40 \text{ Gy}} < 33 \%$  [25–27] ;
- si la localisation tumorale le permet, la dose moyenne délivrée aux glandes sous-maxillaires doit être inférieure à 39 Gy [25].

## 2.5. Structures neurologiques

### 2.5.1. Tronc cérébral

C'est le segment du névraxe qui est placé au-dessus de la moelle, sous le cerveau et en avant du cervelet, au centre de la fosse crânienne postérieure. Le tronc cérébral est une portion dilatée du névraxe. Il présente trois parties qui sont, de bas en haut : la moelle allongée (bulbe rachidien), le pont (protubérance annulaire) et le mésencéphale (péduncules cérébraux).

La dysfonction est la nécrose focale.

### 2.5.2. Moelle et canal médullaire

La moelle débute après le bulbe rachidien. Elle est bien visible au sein de canal médullaire qui lui-même est également délimité.

La dysfonction est la myélite.

### 2.5.3. Fosse postérieure

La fosse postérieure est limitée en arrière et en bas par l'écaille de l'occipital, en haut par la tente du cervelet et en avant par la face postérieure des rochers. Elle est en rapport avec le canal rachidien par l'intermédiaire du trou occipital. Elle contient le cervelet, une partie du tronc cérébral, les dernières paires des nerfs crâniens, les branches artérielles issues de l'artère vertébrale qui contribuent à la vascularisation du névraxe, les méninges et les espaces arachnoïdiens. L'analyse dosimétrique des patients inclus dans l'étude PARSORT randomisant une irradiation conventionnelle et une RCMI, a mis en évidence une corrélation entre une fatigue de grade 2 ou plus et la dose reçue par la fosse postérieure, le cervelet et le tronc cérébral [28].

### 2.5.4. Lobes temporaux

Situé à la partie moyenne et inférieure de l'hémisphère, le lobe temporal est visible à la face externe, où il est limité en haut par le sillon latéral, en avant par l'extrémité externe de la fosse latérale du cerveau et en arrière par le sillon occipital transverse. Il est aussi visible à la face inférieure, où il est limité en avant par la fosse latérale du cerveau, mais se continue en arrière avec le lobe occipital. Le lobe temporal joue un rôle dans de multiples processus cognitifs. Le gyrus temporal supérieur et notamment le gyrus de Heschl est le siège des aires auditives primaires où s'effectuent les premiers traitements des informations auditives. Autour du cortex



auditif primaire, dans les parties supérieure, postérieure et latérale des lobes temporaux on retrouve des régions impliquées dans les traitements auditifs de plus haut niveau, comme le langage oral. Cette fonction implique de manière cruciale l'aire de Wernicke. En général, le lobe temporal de l'hémisphère gauche (dit hémisphère dominant) est davantage impliqué que le droit dans les processus de compréhension orale mais les fonctions du lobe temporal s'étendent aussi à d'autres aspects du langage (comme la dénomination, la mémoire verbale, la lecture). De plus, certaines régions du lobe temporal latéral interviennent aussi dans le traitement de stimuli auditifs complexes comme la musique et la reconnaissance de la voix voire aussi dans l'intégration d'informations visuelles. La partie inférieure (ventrale ou inféro-temporale) du cortex temporal semble impliquée dans les traitements visuels de haut niveau concernant des stimuli complexes comme la perception des visages (gyrus fusiforme) et l'analyse des scènes visuelles complexes (gyrus parahippocampique). Les parties les plus antérieures de cette région sont impliquées dans la perception et la reconnaissance des objets.

Le lobe temporal médian joue un rôle fondamental dans la mémoire et les émotions. Plus particulièrement, l'hippocampe et les structures adjacentes sont impliqués dans la mémoire dite épisodique ou déclarative, notamment dans la mémoire spatiale.

La dysfonction entraîne des séquelles neurologiques.

#### 2.5.5. Hypophyse

L'hypophyse ou glande pituitaire est une glande endocrine qui se trouve dans une cavité osseuse, la fosse hypophysaire qui se situe dans l'os sphénoïde. Elle est protégée par la selle turcique. Elle est reliée à une autre partie du cerveau appelée l'hypothalamus par la tige hypophysaire (également appelée tige pituitaire).

#### 2.5.6. Hippocampe

L'hippocampe joue un rôle très important dans la mémorisation, l'apprentissage et dans la prise de décision rationnelle dans un contexte d'incertitude. Il se situe dans le lobe temporal médian sous la surface du cortex, au-dessus de la cinquième circonvolution temporale. La protection des cellules souches de la neurogenèse localisées dans cette région pourrait, en effet, permettre de retarder ou de diminuer les effets neurocognitifs de la radiothérapie [29–31]. Toutefois, des études sont en cours pour le confirmer.

#### 2.5.7. Recommandations pour la délimitation

Chacune de ces structures doit être individualisée pour obtenir des histogrammes doses-volumes propre à chacune. L'apport d'une fusion dosimétrique et d'une scanographie et d'une IRM en séquence T1 est souhaitable pour la délimitation de l'hippocampe (Fig. 1) et également du chiasma optique. Par ailleurs, une coupe de chevauchement entre la structure moelle et tronc cérébral est recommandée.

#### 2.5.8. Recommandations pour la dose de tolérance

Les recommandations sont :

- les lobes temporaux : dose maximale de 60 Gy [32];
- le tronc cérébral : dose maximale de 54 Gy. Un volume restreint peut être toutefois toléré à 60 Gy avec  $D_{5,9 \text{ cm}^3} < 50 \text{ Gy}$ ,  $D_{2,7 \text{ cm}^3} < 55 \text{ Gy}$ ,  $D_{1 \text{ cm}^3} < 59 \text{ Gy}$  et  $D_{0,9 \text{ cm}^3} < 60 \text{ Gy}$  [33–35];
- la moelle épinière : dose maximale de 50 Gy, si possible essayer d'avoir une dose maximale de moins de 45 Gy, compte tenu du risque de réirradiation possible [36];
- l'hypophyse : dose maximale de 50 à 60 Gy [37,38];
- l'hippocampe : dose maximale 6 Gy et  $V_{1\text{Gy}} \leq 20\%$  [29], si possible.

#### 2.6. Mandibule, articulation temporomandibulaire et muscles ptérygoïdiens

##### 2.6.1. Anatomie de la mandibule

La mandibule est un os impair, médian et symétrique. Elle est divisée en trois parties : un corps et deux branches unies par les deux angles mandibulaires. La mandibule est unie à l'os temporal par l'articulation temporomandibulaire. L'articulation temporomandibulaire est une diarthrose bicondylienne de type synoviale mettant en rapport la tête de la mandibule avec la fosse articulaire et le tubercule articulaire de l'os temporal. Ces surfaces non concordantes sont séparées par un disque articulaire. Cette articulation est double : temporodiscale et discomandibulaire.

##### 2.6.2. Dysfonction étudiées

2.6.2.1. Ostéoradionécrose. Il s'agit d'un effet secondaire tardif dont la prévalence est de 1 à 5% [39,40]. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont évoqués. L'hypothèse de Meyer évoquait l'association radiations ionisantes-traumatisme osseux-infection [41]. Aujourd'hui, le mécanisme retenu est celui de la fibrose radio-induite [42]. Cet os est prédisposé à ce risque par sa vascularisation terminale et par sa nature minéralisée.

2.6.2.2. Trismus. Le trismus est l'impossibilité d'ouvrir la bouche entraînant des complications de dénutrition, de phonation, de douleur et d'hygiène dentaire. Sa prévalence est de 5% après une RCMI [43]. Le trismus résulte d'une atteinte de l'articulation temporomandibulaire par l'amincissement cartilagineux et la raréfaction du liquide synovial mais aussi, d'une atteinte des muscles masticateurs (principalement les muscles ptérygoïdiens latéral et médial, et les muscles masséters).

Le muscle ptérygoïdien latéral possède deux chefs : un chef supérieur qui prend son origine à la face externe de la lame latérale du processus ptérygoïde et sur la tubérosité du maxillaire. Le chef inférieur prend son origine sur la face temporale de la grande aile du sphénoïde. Ils se terminent sur la fovea ptérygoïdienne du

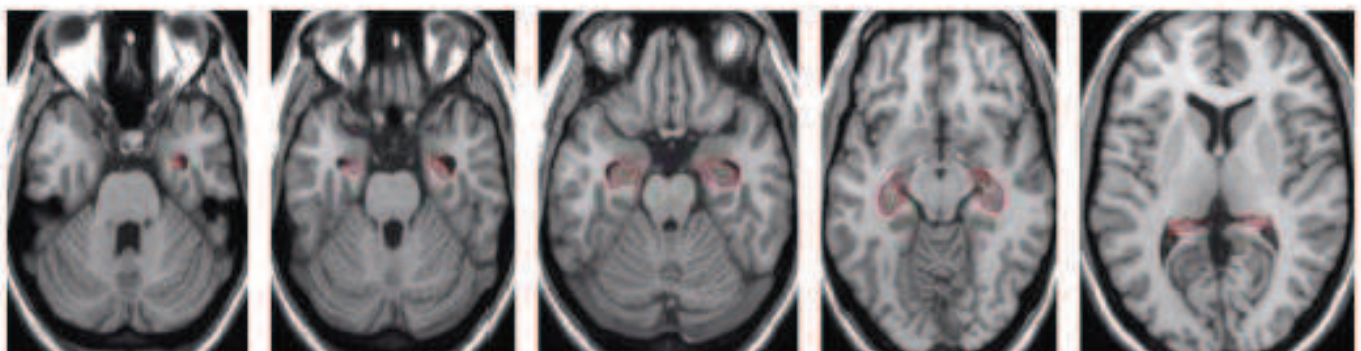


Fig. 1. Délimitation de l'hippocampe à partir des recommandations de Gondi et al. [29]. IRM, séquence T1, coupe axiale, en rouge : hippocampe.



processus condyloïde de la mandibule et sur le disque articulaire de l'articulation temporomandibulaire. Son action est la fermeture de la bouche et la protrusion de la mandibule pour le chef supérieur, alors que le chef inférieur ouvre la bouche. Le muscle ptérygoïdien médial part de la fosse ptérygoïde, de la lame latérale du processus ptérygoïdien et en partie sur le processus pyramidal de l'os palatin. Il se termine sur la face médiale de l'angle de la mandibule et la tubérosité ptérygoïdienne. Sa contraction permet la fermeture de la bouche. Enfin, le muscle masséter se compose de 2 parties. Une partie supérieure qui part du bord inférieur et des deux-tiers antérieur de l'arcade zygomatique et se termine à l'angle de la mandibule au niveau de la tubérosité massétérique. La partie profonde part du tiers postérieur et de la face interne de l'arcade zygomatique et se termine sur la face externe du ramus mandibulaire. Sa contraction permet également la fermeture de la bouche. À noter que le muscle temporal joue également un rôle dans la fermeture de la bouche et dans la rétropropulsion de la mandibule. Une dose de plus de 50 Gy reçue par les muscles ptérygoïdiens entraîne un risque de 24 % de trismus [44].

### 2.6.3. Recommandations pour la délimitation

Il convient de délimiter :

- l'articulation temporomandibulaire, qui doit être délimitée en fenêtre osseuse, englobant la tête de la mandibule, le disque articulaire et la surface articulaire de l'os temporal ;
- la mandibule, qui doit être délimitée en fenêtre osseuse (au cas par cas) ;
- les muscles masticateurs, soit séparément, soit dans un seul volume dit « fonctionnel ».

### 2.6.4. Recommandations pour la dose de tolérance

Les recommandations sont :

- mandibule :  $D_{2x} < 65$  Gy en fonction de la localisation tumorale [45] ;
- articulation temporomandibulaire :  $D_{2x}$  inférieure à 60 Gy [44] ;
- les muscles masticateurs : dose la plus faible possible.

## 2.7. Oreille

### 2.7.1. Anatomie de l'oreille

L'oreille se divise en trois parties : l'oreille externe, moyenne et interne. L'oreille interne se subdivise en deux parties : le labyrinthe osseux composé d'une série de petites cavités osseuses constituant la cochlée en avant, le vestibule au centre et les canaux semi-circulaires en arrière, et le labyrinthe membraneux. Le labyrinthe membraneux se compose dans la partie centrale du vestibule de deux sacs, le saccule et l'utricule. L'utricule est connecté aux trois canaux semi-circulaires. De l'autre côté du vestibule, la cochlée est creusée de trois canaux : la rampe vestibulaire qui s'abouche à la fenêtre ovale, la rampe tympanique qui s'abouche à la fenêtre ronde et le canal cochléaire.

### 2.7.2. Dysfonctions étudiées

**2.7.2.1. Audition.** L'audition est l'interprétation sensorielle des ondes sonores transmises par la chaîne des osselets qui vont créer une vibration de la membrane basilaire. Cette vibration va incliner les cils des cellules ciliées, lesquelles vont stimuler le nerf auditif.

**2.7.2.2. Équilibre.** L'équilibre est perçu au niveau du saccule et de l'utricule par un système inertiel au niveau de renflement tissulaire (les macules) qui renseigne le cerveau sur la position de la tête dans l'espace (l'équilibre statique) et les modifications de vitesse (l'équilibre dynamique).

### 2.7.3. Recommandations pour la délimitation de l'oreille interne

Nous proposons de délimiter la cochlée. À partir d'un fenêtrage osseux, la cochlée se trouve en avant et latéralement par rapport au conduit auditif interne [46]. Il est aussi intéressant de délimiter l'appareil vestibulaire, antérieur et médian au conduit auditif et le conduit auditif interne où circule le nerf auditif. Toutefois, la dose recommandée pour ces deux structures est moins bien documentée.

### 2.7.4. Recommandations pour la dose de tolérance

La dose moyenne doit être la plus basse que possible et, dans tous les cas, inférieure à 40 Gy pour la cochlée. Il convient de diminuer cette dose en cas d'autres facteurs à risque de surdité, comme l'âge, un déficit préexistant ou une chimiothérapie concomitante à bas de sels de platine [47,48].

## 2.8. Thyroïde

### 2.8.1. Anatomie

La glande thyroïde est une glande endocrine située dans la région sous hyoïdienne médiane, en avant de la trachée, entre le bord inférieur du cartilage thyroïde et le troisième ou quatrième anneau trachéale. Elle est formée par deux lobes latéraux réunis par une partie centrale, l'isthme.

### 2.8.2. Dysfonction étudiée : hypothyroïdisme

L'hypothyroïdisme peut survenir dans la moitié des cas dans les cinq premières années suivant l'irradiation avec un pic de survenue à deux ans. Son incidence est de 20 à 30 % [49,50].

Récemment, Boonsma et al. ont corrélé le risque de survenue d'une hypothyroïdie avec la dose moyenne reçue par la glande. Ce risque diminue en fonction du volume de la glande [51]. Une dose moyenne supérieure à 45 Gy, entraîne un risque de 50 % d'hypothyroïdie [50].

### 2.8.3. Recommandation pour la délimitation

L'ensemble de la glande doit être délimitée.

### 2.8.4. Recommandation pour la dose de tolérance

La dose moyenne doit être la plus basse que possible. Si possible le  $V_{50Gy}$  doit être inférieur à 50 % [52].

## 2.9. Autres organes à risque à délimiter

### 2.9.1. Globe oculaire

Le globe oculaire est une sphère irrégulière. Sa paroi est constituée de trois tuniques qui sont de l'extérieur vers l'intérieur, la membrane sclérotique ou sclère, la choroïde et la rétine.

### 2.9.2. Cornée

La cornée est une lame de tissu conjonctif dense, transparente et avasculaire. Elle joue un rôle très important dans la réfraction de la lumière. Mais étant difficile à délimiter, il convient de délimiter la chambre antérieure de l'œil qui correspond à toute la partie oculaire en avant du cristallin.

### 2.9.3. Rétine

La rétine est une membrane nerveuse fine et transparente qui couvre la majorité de la surface interne de l'œil. Elle est représentée par la partie postérieure du globe oculaire avec une épaisseur de 2,5 mm.

### 2.9.4. Nerf et chiasma optiques

C'est un nerf centripète composé d'environ 1,2 millions d'axones issus des cellules ganglionnaires (de la rétine optique), qui se collectent au niveau de la macula, avant de sortir du globe oculaire par



la lamina cribrosa. Le nerf optique de chaque côté, adopte un trajet oblique en arrière et en dedans au sein de l'espace intraorbitaire et intraconique. Il pénètre dans le crâne par le canal optique puis suit la gouttière optique, avant de rejoindre son homologue controlatéral pour former le chiasma optique au-dessus de l'hypophyse.

#### 2.9.5. Cristallin

L'œil comporte deux lentilles convergentes naturelles: la cornée, située à l'entrée de l'œil, et le cristallin, lentille biconvexe située derrière l'iris et reliée aux enveloppes de l'œil par le corps ciliaire. Ces deux lentilles concentrent les rayons lumineux sur la rétine, qui joue le rôle d'écran au fond de l'œil.

#### 2.9.6. Recommandations pour la délimitation

Il convient de délimiter chacune de ces structures séparément. L'épaisseur de la rétine sera arbitrairement de 2 mm, la rétine étant trop fine pour être visible sur des coupes scanographiques [53].

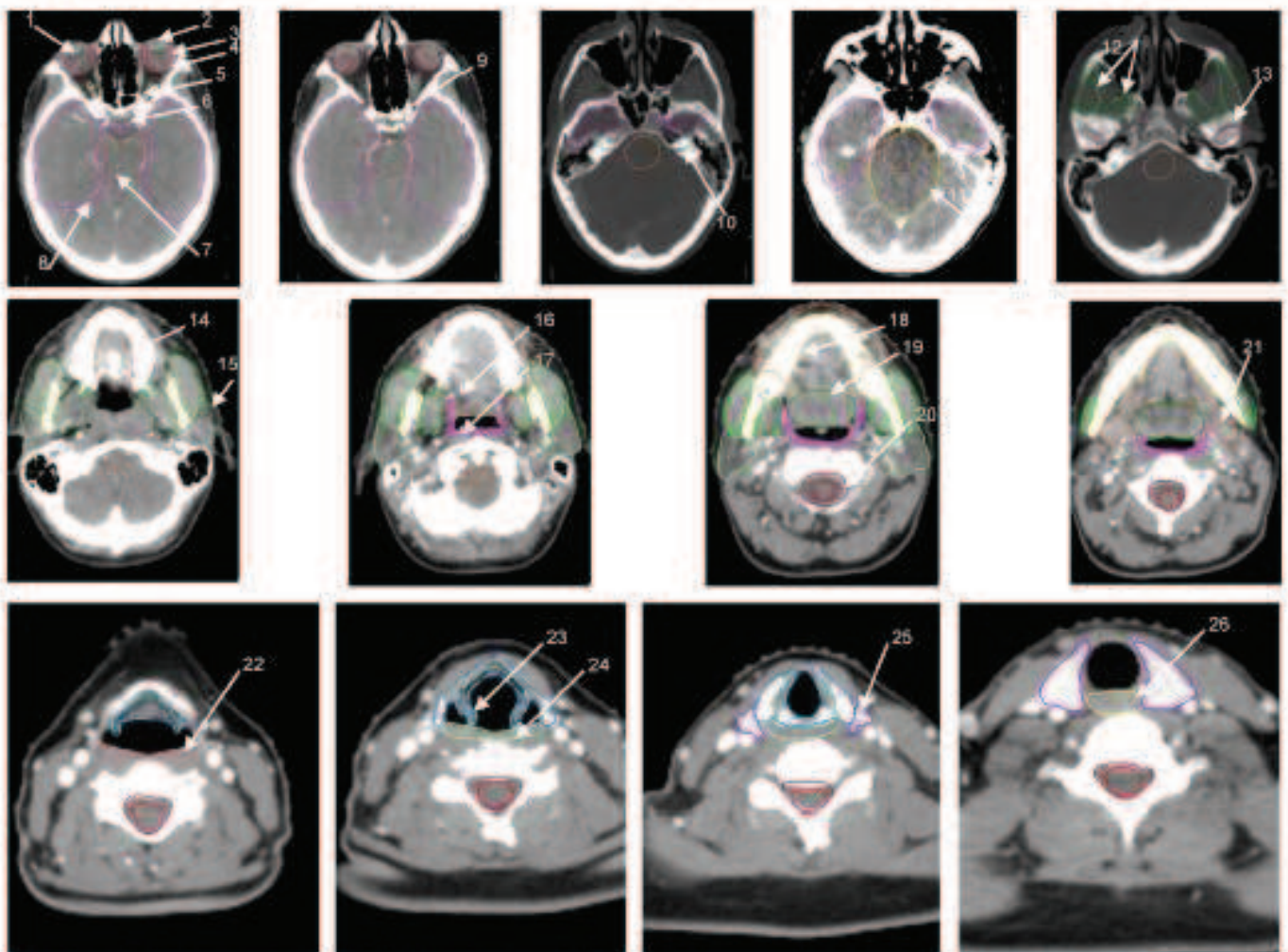
#### 2.9.7. Recommandations pour les doses de tolérance

Les recommandations sont:

- la cornée: ne pas dépasser une dose de 30 Gy [53];
- la rétine: il est recommandé de ne pas dépasser une dose supérieure à 45 Gy dans 50% de la rétine, soit  $V_{45Gy} < 50\%$  et  $D_{2x} < 50$  Gy [54];
- le nerf optique et chiasma optique: ne pas dépasser 54 Gy [55];
- le cristallin: ne pas dépasser 15 Gy dans l'ensemble du cristallin soit  $D_{100x} < 15$  Gy et une dose moyenne de 5 à 10 Gy [56,57];
- l'œil: ne pas dépasser 35 Gy avec  $V_{30Gy} < 50\%$  et  $V_{50Gy} < 30\%$  [53,54].

### 3. Conclusion

La délimitation des organes à risque dans les cancers des voies aérodigestives supérieures est une étape essentielle lors de la préparation du traitement [58]. Des exemples de délimitation des différents organes à risque dans les cancers des voies aérodigestives supérieures sont données sur la Fig. 2. Les différents organes à risque dans les cancers des voies aérodigestives supérieures et leurs contraintes de dose sont récapitulés dans le Tableau 1. L'uniformisation de la délimitation des organes à risque par un consensus, permettrait l'homogénéisation des pratiques et une comparaison objective de la toxicité induite par la radiothérapie



**Fig. 2.** Délimitation des différents organes à risque dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. Coupes axiales de tomographie assistée par ordinateur après injection de produit de contraste en fenêtre osseuse et en fenêtre tissus mous. 1 (bleu turquoise): cristallin; 2 (orange): chambre antérieure de l'œil; 3 (rouge): rétine; 4 (bleu foncé): œil; 5 (jaune): nerf optique; 6 (rose): chiasma optique; 7 (orange): tronc cérébral; 8 (rose): lobe temporal; 9 (jaune): hypophyse; 10 (turquoise): cochlée; 11 (jaune): fosse postérieure; 12 (vert): muscles masticateurs; 13 (rose): articulation temporo-mandibulaire; 14 (orange): muqueuse buccale; 15 (vert clair): parotide; 16: hamulus ptérygoidien; 17 (rose): muscle constricteur supérieur; 18 (jaune): mandibule; 19 (vert): base de langue; 20 (pourpre): canal médullaire (rouge): moëlle; 21 (orange): glande sous-maxillaire; 22 (orange): muscle constricteur moyen; 23 (bleu foncé): larynx pour irradiation de novo (bleu clair): larynx en cas de réirradiation; 24 (vert): muscle constricteur inférieur; 25 (violet): thyroïde; 26 (jaune): œsophage cervical.



**Tableau 1**

Récapitulatif des différents organes à risque dans les cancers des voies aérodigestives supérieures et leurs contraintes de dose.

Organes à risque	Outils nécessaires	Doses de tolérance	Dysfonctions
<b>Larynx (pour les irradiations de base)</b> De la pointe de l'épiglotte à la limite inférieure du cricoïde en excluant le cartilage thyroïde et l'air		$D_{50\%} < 40-45$ Gy $D2\% < 63-66$ Gy $V50 < 27\%$	Dysphagie, dysphonie et œdème laryngé
<b>Larynx (en cas de réirradiation)</b> De la pointe de l'épiglotte à la limite inférieure du cricoïde en incluant le cartilage thyroïde et excluant l'air		Pas de contrainte reconnue	Chondronécrose
<b>Pharynx</b> Muscle constricteur supérieur De l'extrémité caudale des apophyses ptérygoidiennes jusqu'à l'extrémité supérieure des grandes cornes de l'os hyoïde Muscle constricteur moyen De l'extrémité supérieure des grandes cornes de l'os hyoïde à la limite inférieure de l'os hyoïde Muscle constricteur inférieur De la limite inférieure de l'os hyoïde à la bouche œsophagienne	Si possible fusion avec l'IRM diagnostique	$D_{50\%} < 50$ Gy $D2\% < 60$ Gy	Dysphagie
<b>Cavité buccale ou muqueuse buccale</b> Muqueuse gingivale, muqueuse gingivale labiale, muqueuse gingivale jugale, muqueuse du palais dur et mou, muqueuse gingivale du voile, face dorsale et ventrale de la langue et plancher buccal (dents incluses et air exclus)		$D_{50\%} < 30$ Gy	Mucite, xérostomie
<b>Base de langue</b> En dessous du voile du palais jusqu'à la limite crâniale du corps de l'os hyoïde dans le sens tête-pied. Du 1/3 inférieur d'une ligne unissant la symphyse mandibulaire à la lumière pharyngée, à la lumière pharyngée		pas de contrainte reconnue	Mucite, dysphagie
<b>Œsophage cervical</b> D'en arrière et sous le cartilage cricoïde à l'articulation sternoclaviculaire		$D_{50\%} < 45$ Gy	Dysphagie
<b>Glandes salivaires</b> Parotides Définir séparément les 2 glandes		$D_{50\%} < 26$ Gy et $V15 < 65\%$ $V30 < 45\%$ $V45 < 33\%$ Pour au moins une glande parotide $D_{50\%} < 30$ Gy	Xérostomie
<b>Glandes sous-maxillaires</b> Définir séparément les deux glandes			
<b>Moelle</b> De la moelle allongée (avec une coupe de chevauchement avec le tronc cérébral) à 2 cm sous le volume cible prévisionnel		$D2\% < 45$ Gy	Myélite
<b>Canal médullaire</b> De la moelle allongée (avec une coupe de chevauchement avec le tronc cérébral) à 2 cm sous le volume cible prévisionnel		$D2\% < 45$ Gy	Myélite
<b>Tronc cérébral</b> Incluant moelle allongée, pont et mésencéphale		$D2\% < 54$ Gy	Nécrose focale
<b>Structures cérébrales</b> Lobes temporaux Hypophyse Hippocampe	Fusion scanographie IRM	$D2\% < 60$ Gy $D2\% < 50-60$ Gy $D2\% < 6$ Gy $V1 < 20\%$	Séquelles neurologiques Troubles endocriniens Troubles de la mémoire
<b>Structures osseuses</b> Mandibule Tout l'os Articulation temporo-mandibulaire L'articulation et sa capsule	Fenêtre osseuse	$D2\% < 65$ Gy $D2\% < 60$ Gy	Ostéoradionécrose Trismus
<b>Glande thyroïde</b> Les 2 lobes et l'isthme		$V50 < 50\%$	Hypothyroïdie
<b>Structures sensorielles</b> Cochlée (au minimum sur 2 coupes) Globes oculaires Rétine	Fenêtre osseuse	$D2\% < 40$ Gy $D2\% < 35$ Gy $V30 < 50\%$ $V45 < 50\%$	Troubles de l'audition
<b>Nerf optique</b> Chiasma optique (au minimum sur 2 coupes) Cristallin		$D2\% < 50$ Gy $D2\% < 54$ Gy $D2\% < 15$ Gy $D_{50\%} < 5-10$ Gy $D2\% < 30$ Gy	Troubles visuels
<b>Chambre antérieure</b>			

 $D_{50\%}$  : dose moyenne;  $Vx < y\%$  : y% du volume en recevant une dose de x Gy.



dans les futurs essais. Le recueil prospectif des données dosimétriques et des effets tardifs des traitements permettra de définir de nouvelles contraintes de doses pour certains organes à risque.

### Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

### Références

- Grégoire V, Mackie TR, De Neve W, Gospodarowicz M, Purdy JA, Van Herk M, et al. ICRU report 83. Prescribing, recording, and reporting Photon Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *J ICRU* 2010;10:1–106.
- Sanguineti G, Endres EJ, Gunn BG, Parker B. Is there a "mucosa-sparing" benefit of IMRT for head and neck cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:931–8.
- Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B, et al. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S64–9.
- Schwartz DL, Hutchesson K, Barringer D, Tucker SL, Kies M, Holsinger FC, et al. Candidate dosimetric predictors of long-term swallowing dysfunction after oropharyngeal intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1356–65.
- Dornfeld K, Simmons JR, Karnell L, Karnell M, Funk G, Yao M, et al. Radiation doses to structures within and adjacent to the larynx are correlated with long-term diet- and speech-related quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:750–7.
- Fung K, Yoo J, Leeper HA, Bogue B, Hawkins S, Hammond JA, et al. Effects of head and neck radiation therapy on vocal function. *J Otolaryngol* 2001;30:133–9.
- Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. CT findings in chondroradionecrosis of the larynx. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:711–8.
- Takiguchi Y, Okamura H-O, Kitamura K, Kishimoto S. Late laryngo-tracheal cartilage necrosis with external fistula 44 years after radiotherapy. *J Laryngol Otol* 2003;117:658–9.
- Fitzgerald PJ, Koch RJ. Delayed radionecrosis of the larynx. *Am J Otolaryngol* 1999;20:245–9.
- Shrieve DC, Loeffler JS. Human radiation injury. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Eisbruch A, Levendag PC, Feng FY, Teguh D, Lyden T, Schmitz PIM, et al. Can IMRT or brachytherapy reduce dysphagia associated with chemoradiotherapy of head and neck cancer? The Michigan and Rotterdam experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S40–2.
- Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1289–98.
- Katz T, Costello R, Li Y, Posner MR. Swallowing dysfunction after chemoradiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2004;26:365–72.
- Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Worden FP, Feng M, et al. Intensity-modulated chemoradiotherapy aiming to reduce dysphagia in patients with oropharyngeal cancer: clinical and functional results. *J Clin Oncol* 2010;28:2732–8.
- Debelles C, Pointreau Y, Lafond C, Denis F, Calais G, Bourhis JH. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : larynx et pharynx. *Cancer Radiother* 2010;14:301–6.
- Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head and neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1425–30.
- Christiansen M, Langendijk JA, Westerland HE, Van de Water TA, Bijl H. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment. *Radiother Oncol* 2011;101:394–402.
- Popovtzer A, Cao Y, Feng FY, Eisbruch A. Anatomical changes in the pharyngeal constrictors after chemo-irradiation of head and neck cancer and their dose-effect relationships: MRI-based study. *Radiother Oncol* 2009;93:510–5.
- Dinx P, Nuyts S. Evidence-based organ-sparing radiotherapy in head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2010;11:85–91.
- Van der Laan HP, Christiansen ME, Bijl HP, Schilstra C, Langendijk JA. The potential benefit of swallowing sparing intensity-modulated radiotherapy to reduce swallowing dysfunction: an in silico planning comparative study. *Radiother Oncol* 2012;103:76–81.
- Caudell JJ, Schaner PE, Desmond RA, Meredith BF, Spencer SA, Boomer JA. Dosimetric factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:403–9.
- Dinx P, Abbeel S, Vanstraelen B, Hermans R, Nuyts S. Dysphagia after chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:385–92.
- Jensen K, Lambertsen K, Grau C. Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: frequency, intensity and correlation with dose and volume parameters. *Radiother Oncol* 2007;85:74–82.
- Ahlberg A, al-Abany M, Alevronta E, Friesland S, Hellborg H, Mavroidis P, et al. Esophageal stricture after radiotherapy in patients with head and neck cancer: experience of a single institution over 2 treatment periods. *Head Neck* 2010;32:452–61.
- Ortholan C, Benzerzy K, Bensadoun RJ. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : les glandes salivaires. *Cancer Radiother* 2010;14:290–4.
- Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S58–63.
- Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:577–87.
- Culliford SL, Miah AB, Brennan S, McQuaid D, Clark CH, Partridge M, et al. Dosimetric explanations of fatigue in head and neck radiotherapy: an analysis from the PARSPORT phase III trial. *Radiother Oncol* 2012;104:205–12.
- Condi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuo JS, et al. Hippocampal-sparing whole brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1244–52.
- Gutiérrez AN, Westerly DC, Tome WA, Jaradat HA, Mackie TR, Bentzen SM, et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S89–97.
- Hsu F, Carolan H, Nichol A, Cao F, Nuraney N, Lee R, et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneous integrated boost for 1–3 brain metastases: a feasibility study using volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1480–5.
- Haberer S, Assouline A, Mazeron JJ. Dose tolérance à l'irradiation des tissus sains : encéphale et hypophyse. *Cancer Radiother* 2010;14:263–8.
- Debus J, Hug EB, Uebisch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efid J, et al. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:967–75.
- Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S36–41.
- Merchant TE, Chitti RM, Li C, Xiong X, Sanford RA, Khan RB. Factors associated with neurological recovery of brainstem function following postoperative conformal radiation therapy for intratentorial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:496–503.
- Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S42–9.
- Bieri S, Sklar C, Constine L, Bernier J. Late effects of radiotherapy on the neuroendocrine. *Cancer Radiother* 1997;1:706–16.
- Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer. *J Clin Neurosci* 2008;15:95–100.
- Raoul C. Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire). *Stomatologie* 2005;1:255–76.
- Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:661–9.
- Meyer I. Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg* 1970;28:17–26.
- Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:283–8.
- Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral Oncol* 2004;40:879–89.
- Teguh DN, Levendag PC, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruif W, et al. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of mastication apparatus. *Head Neck* 2008;30:622–30.
- Berger A, Bensadoun RJ. Dose de tolérance des tissus sains : la mandibule. *Cancer Radiother* 2010;14:295–300.
- Pacholke HD, Amdur RJ, Schmalzuss IM, Louis D, Mendenhall W. Contouring the middle and inner ear on radiotherapy planning scans. *Am J Clin Oncol* 2005;28:143–7.
- Fleury B, Lapeyre M. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'oreille. *Cancer Radiother* 2010;14:284–9.
- Jureczek Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Grecchia R. Radiotherapy induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev* 2003;29:417–30.
- Bethge W, Guggenberger D, Bamberg M, Kanz L, Bokemeyer C. Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2000;79:114–8.
- Boomsma MJ, Bijl HP, Langendijk JA. Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients: a systematic review. *Radiother Oncol* 2011;99:1–5.
- Boomsma MJ, Bijl HP, Christiansen ME, Beetz I, Chouvalova O, Steenbakkers RJ, et al. A prospective cohort study on radiation-induced hypothyroidism: development of an NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e351–6.
- Berges O, Belkacemi Y, Giraud P. Dose de tolérance des tissus sains : la thyroïde. *Cancer Radiother* 2010;14:307–11.
- Marchand V, Dendale R. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'œil. *Cancer Radiother* 2010;14:277–83.
- Chauvet B, Mazeron JJ, Mahé MA, Maingon P, Mornex F, Azria D, et al. Guides des procédures de radiothérapie externe 2007. *Cancer Radiother* 2008;12:143–313.

- [55] Mayo C, Martel MK, Marks LB, Klinkinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:528–35.
- [56] Romestaing P, Hullo A. Late effects of radiation on the eye and ocular adnexa. *Cancer Radiother* 1997;1:683–91.
- [57] Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, Fujii M, Kawata T, Kawaguchi O, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:599–605.
- [58] Lapeyre M, Toledano I, Bourry N, Bailly C, Cachin F. Délimitation des volumes cibles des cancers des voies aérodigestives supérieures en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer Radiother* 2011;15:466–72.

## 11.2. Annexe 2

```
%LOGIT-EUD
```

```
%TD50 = 43;
```

```
%k = 1.6/0.001;
```

```
[notoxB] = bootstrp(500,@(x) [median(x)],notox);
```

```
[toxB] = bootstrp(500,@(x) [median(x)],tox);
```

```
MLEref=0.;
```

```
TD50ref=0.;
```

```
kref=0.;
```

```
resu=zeros(80,9);
```

```
i=1;
```

```
for TD50=min(notox):0.25:max(tox)
```

```
  for k=1:0.25:30
```

```
    MLE=prod((1.-(1./(1.+(TD50./notoxB).^k))).*prod(1./(1.+(TD50./toxB).^k));
```

```
    if MLE>MLEref
```

```
      MLEref=MLE;
```

```
      TD50ref=TD50;
```

```
      kref=k;
```

```
    end
```

```
    resu(i,1)=TD50ref;
```

```
    resu(i,2)=kref;
```

```
    resu(i,3)=MLEref;
```

```
    resu(i,4)=TD50;
```

```
    resu(i,5)=k;
```

```
    resu(i,6)=MLE;
```

```
    i=i+1;
```

```
  end
```

```
end
```

```
x=1:80;
```

```
y=1./(1+(TD50ref./x).^kref);
```

```
figure
```

```
plot(tox,1,'rx')
```

```
hold on
```

```
plot(notox,0,'gx')
```

```
hold on
```

```
line(x,y)
```

**11.3. Annexe 3**





Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



## Article original

## Apport de la RCMI rotationnelle et de la tomothérapie hélicoïdale dans les cancers pelviens : étude dosimétrique prospective sur 51 patients

### *Impact of dynamic IMRT and tomotherapy in pelvic cancers: A prospective dosimetric study with 51 patients*

S. Servagi-Vernat<sup>a,\*,b,c</sup>, P. Giraud<sup>d,e</sup>, P. Fenoglietto<sup>f</sup>, D. Azria<sup>f</sup>, A. Lisbona<sup>g</sup>,  
 A. de La Rochefordière<sup>h</sup>, S. Zefkili<sup>i</sup>, P. Fau<sup>i</sup>, M. Resbeut<sup>i</sup>, S. Huger<sup>j</sup>, D. Peiffert<sup>j</sup>,  
 P. Meyer<sup>k</sup>, G. Noël<sup>k</sup>, J. Mazurier<sup>l</sup>, I. Latorzeff<sup>l</sup>, M.-C. Biston<sup>m</sup>, P. Pommier<sup>m</sup>, D. Ledu<sup>d,e</sup>,  
 R. Garcia<sup>n</sup>, B. Chauvet<sup>n</sup>, P. Dudouet<sup>o</sup>, S. Belhomme<sup>p</sup>, G. Kantor<sup>p</sup>, M.-A. Mahé<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Service de radiothérapie, hôpital universitaire Jean-Minjar, 3, boulevard Alexandre-Fleming, 25030 Besançon, France

<sup>b</sup> Informatics and radiation physics for medical and technical applications (Irma), LCPH, A7/C2, UMR 6249, CNRS, 4, place Tharradin, BP 71427, 25211 Montbéliard cedex, France

<sup>c</sup> UMR 6249, université de Franche-Comté, 4, place Tharradin, BP 71427, 25211 Montbéliard, France

<sup>d</sup> Service d'oncologie-radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

<sup>e</sup> Université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

<sup>f</sup> Département de radiothérapie, centre Val-d'Aurelle-Paul-Lamarque, 208, rue des Apothicaires, 34298 Montpellier cedex 5, France

<sup>g</sup> Service de radiothérapie, institut de cancérologie de l'Ouest René-Gauducheau, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain, France

<sup>h</sup> Département de radiothérapie, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris cedex 5, France

<sup>i</sup> Institut Paul-Calmette, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

<sup>j</sup> Service de radiothérapie, institut de cancérologie de Lorraine, 6, avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>k</sup> Département universitaire de radiothérapie, centre Paul-Strauss, 3, rue de la Porte-De-l'Hôpital, BP 42, 67065 Strasbourg, France

<sup>l</sup> Groupe Oncorad Garonne, clinique Pasteur, Miram, 1, rue de la Petite-Vespe, 31307 Toulouse, France

<sup>m</sup> Département de radiothérapie, centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon cedex, France

<sup>n</sup> Service de radiothérapie, Institut Sainte-Catherine, 1750, chemin du Lavin, 84000 Avignon, France

<sup>o</sup> Service de radiothérapie, clinique Pont-de-Chaume, 330, rue Marcel-Lhal, 82000 Montauban, France

<sup>p</sup> Service de radiothérapie, Institut Bergonié, 229, cours de l'Angonne, 33076 Bordeaux cedex, France

## INFO ARTICLE

## Historique de l'article :

Reçu le 4 septembre 2013

Reçu sous la forme révisée

le 18 décembre 2013

Accepté le 24 décembre 2013

## Mots clés :

Comparaison dosimétrique

Radiothérapie pelvienne

RCMI rotationnelle

RapidArc®

Tomothérapie hélicoïdale

## RÉSUMÉ

**Objectif.** – Comparaison dosimétrique entre différentes techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) rotationnelles chez des patients traités pour un cancer pelvien avec irradiation ganglionnaire.

**Patients et méthodes.** – Les données dosimétriques de 51 patients inclus prospectivement dans le protocole Artpelvis ont été analysées. Trente-six patients atteints d'un cancer de prostate à haut risque ont été traités, dont 13 par un appareil de tomothérapie hélicoïdale et 23 par RapidArc®. Quinze patients atteints d'un cancer du canal anal localement évolué ont été traités, dont neuf par un appareil de tomothérapie hélicoïdale et six par RapidArc®. L'analyse a porté sur la comparaison de différents indices de qualité dosimétriques pour les volumes cibles prévisionnels et sur les doses reçues aux organes à risque.

**Résultats.** – Malgré de légères différences, l'analyse des paramètres dosimétriques a montré que les deux techniques généraient une bonne et semblable couverture des volumes cibles prévisionnels, conforme à la prescription et aux contraintes prédéfinies. En ce qui concerne les organes à risque, les doses délivrées au bassin et la dose intégrale étaient légèrement plus élevées avec la tomothérapie hélicoïdale.

**Conclusion.** – Pour des cancers pelviens traités avec irradiation une ganglionnaire, le RapidArc® et la tomothérapie hélicoïdale permettent d'obtenir des résultats dosimétriques équivalents. L'évaluation du suivi clinique de l'étude Artpelvis permettra de vérifier cette hypothèse d'équivalence.

© 2014 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : stephanie.servagi@gmail.com (S. Servagi-Vernat).



## A B S T R A C T

## Keywords:

Dosimetric comparison  
Pelvic radiotherapy  
Dynamic IMRT  
RapidArc®  
Tomotherapy

**Purpose.** – To compare the dosimetric results of different techniques of dynamic intensity modulated radiation therapy (IMRT) in patients treated for a pelvic cancer with nodal irradiation.

**Patients and methods.** – Data of 51 patients included prospectively in the Artpelvis study were analyzed. Thirty-six patients were treated for a high-risk prostate cancer (13 with helical tomotherapy, and 23 with RapidArc®) and 15 patients were treated for a localized anal cancer (nine with helical tomotherapy and six with RapidArc®). Plan quality was assessed according to several different dosimetric indexes of coverage of planning target volume and sparing of organs at risk.

**Results.** – Although some dosimetric differences were statistically significant, helical tomotherapy and RapidArc provided very similar and highly conformal plans. Regarding organs at risk, RapidArc® provided better pelvic bone sparing with a lower non-tumoral integral dose.

**Conclusion.** – In pelvic cancer with nodal irradiation, RapidArc and helical tomotherapy provided very similar plans. The clinical evaluation of Artpelvis study will verify this equivalence hypothesis.

© 2014 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est devenue un standard dans le traitement des cancers de prostate, et privilégiée pour les autres cancers pelviens [1–4]. Les nouvelles techniques telles que la tomothérapie hélicoïdale (TomoTherapy Hi-Art®, Accuray, Madison, WI) et l'arthérapie volumétrique modulée (RapidArc®, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, États-Unis, et VMAT®, Elekta Oncology Systems Ltd., Crawley, Royaume-Uni), supposées avoir une distribution de dose plus « conforme » aux volumes tumoraux que la RCMI classique à faisceaux fixes, sont utilisées tous les jours dans les services de radiothérapie, sans réelle validation clinique, notamment pour les cancers pelviens autres que ceux de la prostate. Bien que rétrospectives et souvent sur de faibles effectifs, plusieurs études dosimétriques pour différents cancers pelviens ont toutefois confirmé des bénéfices substantiels en termes d'homogénéité et de couverture du volume cible prévisionnel tout en préservant les organes à risques, notamment dans le cas de l'intestin [5–8]. Un autre avantage de ces techniques par rapport à la RCMI à faisceaux fixes est la réduction importante du temps de traitement, limitant le risque de mouvements internes entre les fractions et l'inconfort du patient, favorisant un gain d'activité pour les services de radiothérapie et le raccourcissement des délais de la mise en route des traitements des nouveaux patients.

Dans ce contexte, et en parallèle de l'étude Artori pour les maladies de la tête et du cou, l'étude Artpelvis a été proposée pour différentes maladies pelviennes. Il s'agit d'une étude médicoéconomique prospective multicentrique, dont :

- l'évaluation économique vise à estimer un différentiel de coûts entre trois modalités de RCMI rotationnelle pour les cancers de la prostate, du col utérin et du canal anal avec irradiation des ganglions pelviens ;
- l'évaluation médicale vise à comparer la toxicité aiguë et chronique induite par ces traitements ainsi que les taux de contrôle local, de survie sans récurrence et de survie globale pour chaque localisation.

Nous rapportons après une première analyse, l'évaluation comparative dosimétrique des patients inclus dans le protocole Artpelvis pour les localisations prostatiques et du canal anal dont le traitement a été uniquement une tomothérapie hélicoïdale ou une arthérapie volumétrique avec modulation d'intensité de type RapidArc®. Le nombre de patients traités avec VMAT® n'étant devenu significatif que pendant la deuxième année de l'étude, cette modalité n'a pas été retenue pour cette première évaluation.

## 2. Patients et méthodes

L'étude dosimétrique a porté sur tous les patients inclus prospectivement dans le protocole Artpelvis dont l'ensemble du traitement a été délivré exclusivement par irradiation externe. Les patients traités pour un cancer utérin n'ont pas été inclus compte tenu de la possibilité offerte à chaque centre de réaliser le complément par curiethérapie ou par radiothérapie externe.

## 2.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient atteints :

- d'un cancer du canal anal, localement évolué (tumeur de plus de 4 cm et/ou classée N1 à N3) relevant d'une irradiation de tumeur primitive, des ganglions pelviens et inguinaux, associée à une chimiothérapie concomitante dont les modalités étaient laissées au choix du centre ;
- d'un cancer de prostate de haut risque avec irradiation de la tumeur primitive et des ganglions pelviens associée à une hormonothérapie.

## 2.2. Définition des volumes

Pour chaque localisation, les différents volumes, tumoraux macroscopiques, cibles anatomocliniques et cibles prévisionnels, ont été définies selon les recommandations indiquées dans le Tableau 1. Pour les cancers du canal anal, le premier volume cible prévisionnel (PTV 1) correspondait au volume cible prévisionnel prophylactique à « faible risque », comprenant le volume cible anatomoclinique tumoral et le volume cible anatomoclinique ganglionnaire avec une marge de 1 cm, le deuxième au volume cible prévisionnel ganglionnaire thérapeutique à « fort risque », comprenant le volume cible anatomoclinique ganglionnaire avec une marge de 1 cm, et enfin le troisième, tumoral thérapeutique à « fort risque » au volume cible anatomoclinique tumoral avec une marge de 2 cm dans l'axe cranio-caudal et 1 cm dans les autres directions [9].

Pour les cancers de la prostate, le premier volume cible prévisionnel correspondait au volume cible prévisionnel prophylactique à « faible risque », comprenant le volume cible anatomoclinique prostate et le volume cible anatomoclinique ganglionnaire pelvien, avec une marge de 1 cm dans toutes les directions, et le deuxième au volume cible prévisionnel thérapeutique à « fort risque », comprenant le volume cible anatomoclinique prostatique avec une marge de 1 cm dans toutes les directions, sauf 0,5 cm en arrière [10].



**Tableau 1**

Definition anatomique des volumes d'intérêt et de la dose prescrite aux différents volumes cibles prévisionnels.  
Anatomical definition of volumes of interest (CTV and PTV) and the prescribed dose to the PTVs.

	Volume cible anatomoclinique	Volume cible prévisionnel	Dose prescrite
Canal anal			
PTV 1	Ganglions iliaques internes droits et gauches Ganglions iliaques externes droits et gauches Ganglions iliaques communs jusqu'à la bifurcation Ganglions pré-sacrés Ganglions pérectaux Ganglions inguinaux droit et gauche Ganglions pelviens envahis	1 cm	45 Gy (25 fractions)
PTV 2		1 cm et 2 cm en crano-caudal	17 Gy (10 fractions)
PTV 3	Canal anal Canal anal	Pour le canal anal 2 cm dans la direction crano-caudale et 1 cm pour les autres directions	À la discrétion du centre
Prostate			
PTV 1	Ganglions iliaques internes droits et gauches Ganglions iliaques externes droits et gauches Ganglions iliaques communs jusqu'à la bifurcation Ganglions obturateurs droit et gauche Ganglions pré-sacrés Vésicules séminales (partie proximale ou in toto si +)	1 cm	Géteg : 46 Gy (23 fractions) SIB : 54,4 Gy (34 fractions)
PTV 2	Prostate	1 cm réduit à 0,5 cm en postérieur	Géteg : 34 Gy (17 fractions) SIB : 74,8 Gy (34 fractions)

PTV : volume cible prévisionnel ; SIB : simultaneous integrated boost ; Géteg : groupe d'étude des tumeurs urogénitales.

### 2.3. Dosimétrie

Les doses et fractionnements par type de tumeur et par volume sont résumés dans le Tableau 1. Chaque centre participant était expérimenté en RCM rotationnelle. Les prescriptions et les planifications dosimétriques devaient suivre les recommandations du rapport 83 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) [11] :

- 95 % du volume cible prévisionnel devaient recevoir au moins 95 % de la dose prescrite ;
- 98 % du volume cible prévisionnel devaient recevoir au moins 90 % de la dose prescrite ;
- 3 % du volume cible prévisionnel ne devaient pas recevoir plus de 107 % de la dose prescrite, et la dose devait être prescrite à la médiane du volume cible prévisionnel (soit 100 % de la dose prescrite dans 50 % du volume).

### 2.4. Contraintes aux organes à risque

Les recommandations de délimitations et les contraintes de dose sont résumées dans le Tableau 2 [12–14]. Les organes à risque

**Tableau 2**

Contraintes de doses pour les différents organes à risques.  
Dose constraints for the organs at risk.

Organes	Doses <sup>a</sup>
Intestin grêle	$V_{15} < 200 \text{ cm}^3$ $V_{50} < 100 \text{ cm}^3$
Rectum	$V_{40} < 50\%$ $V_{70} < 25\%$ $V_{74} < 5\%$
Vessie	$V_{40} < 50\%$ $V_{70} < 25\%$
Têtes fémorales	Max < 30 Gy

<sup>a</sup>  $V_x < Y\% \rightarrow Y\%$  (ou  $\text{cm}^3$ ) du volume ne doivent pas recevoir une dose supérieure à  $x$  Gy.

comprenaient l'intestin grêle, le rectum et bulbe (dans les cas de cancers de la prostate), la vessie et les têtes fémorales. Le bassin osseux, comprenant l'os iliaque, la branche ilio-pubienne et la branche ischio-pubienne, a été délimité.

### 2.5. Analyses des plans et choix des indices de comparaison

L'ensemble des plans de traitement comprenant les objets Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM), la scanographie de simulation, les contours et la dose a été transféré sur l'application Artiview® Software version 2.6 (Aquilab, Lille, France). Le respect du protocole, incluant l'ensemble des contours et des contraintes dosimétriques, a été vérifié par un même médecin. Pour évaluer la dose intégrale aux tissus sains, une nouvelle structure a été créée, nommée « reste de structure saine, RSS » répondant à l'équation suivante :

Volume<sub>RSS</sub>

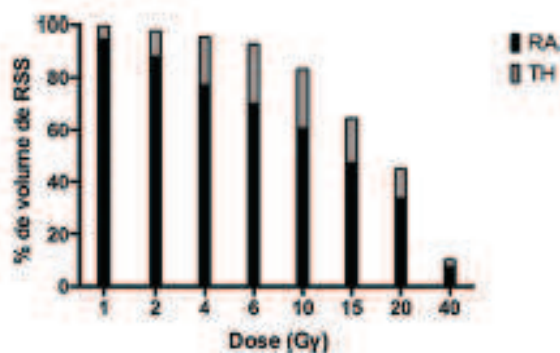
= volume<sub>body</sub> (de LA à sous le petit trochanter) – volume<sub>CTV</sub> des PTVs

Compte tenu des différences de doses totales prescrites selon les localisations, nous avons retenu comme indices de comparaison pour les volumes cibles prévisionnels ( $D_{2x}$  : dose délivrée dans  $x\%$  du volume) [15] :

- l'indice d'homogénéité selon de rapport 83 de l'ICRU :  $HI_{ICRU} = \frac{D_{2x} \text{ de la dose prescrite} - D_{95x} \text{ de la dose prescrite}}{D_{50x} \text{ de la dose prescrite}}$  (objectif 0) ;
- l'indice de conformation :  $CI = \frac{\text{Volume de l'isodose de référence (95\% de la dose prescrite)}}{\text{Volume de la cible}}$  (objectif 1) ;
- le coefficient de similarité (Dice) :  $DSC = \frac{2 \times \text{volume de la cible prescrite par l'isodose de référence (95\% de la dose prescrite)}}{(\text{Volume de la cible} + \text{Volume de l'isodose de référence})}$  (objectif 1)

Pour les organes à risque, nous avons analysé à partir des histogrammes dose-volume, la dose moyenne, la  $D_{2x}$  (dose dans 2 % du





**Fig. 1.** Représentation de la dose reçue en fonction du volume du reste des structures saines en fonction de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dynamique utilisée dans le cadre du cancer de la prostate. RA: RapidArc®; TH: tomothérapie hélicoïdale.  
Representation of the dose to the healthy tissue according to the dynamic intensity modulated radiation therapy for prostate cancer.

volume) et les différents volumes de l'organe à risque recevant une dose de  $x$  Gy ( $V_{dx}$  Gy).

Pour le reste des tissus sains, nous avons analysé la dose intégrale des tissus sains (NTID, non tumour integral dose), qui correspond à :

$$NTID = \int_{body} (de\ la\ au\ petit\ trochantier) - \int_{des\ PTVs}$$

où  $\int$  est la dose intégrale exprimée en joules (J).

En d'autres termes, la dose intégrale d'un volume correspond à la dose reçue par la masse de ce volume, soit l'aire sous la courbe de l'histogramme dose-volume différentiel.

## 2.6. Analyse statistique

Les variables discrètes ont été exprimées en nombre et les variables continues en moyenne suivies de l'écart-type (ET). Un test de Student non apparié a été utilisé pour comparer les variables continues avec un seuil de signification de 5 %.

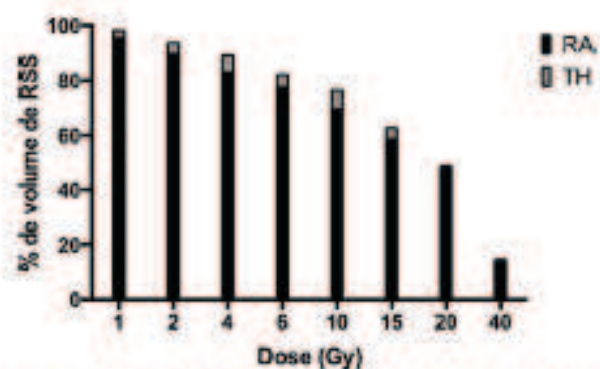
## 3. Résultats

### 3.1. Caractéristiques de la population

Cinquante et un patients ont été inclus prospectivement dans les huit centres participants en 24 mois.

### 3.2. Patients atteints d'un cancer de prostate

Trente-six patients étaient atteints d'un cancer de prostate de haut risque, dont 13 traités par un appareil de tomothérapie hélicoïdale et 23 par RapidArc®. La planification de traitement par RapidArc® permettait une meilleure couverture du volume cible prévisionnel thérapeutique (le troisième volume cible prévisionnel pour les cancers du canal anal et le deuxième pour le cancer de la prostate) selon les indices choisis avec une valeur moyenne de coefficient de similarité de 1,01 ( $p = 0,03$ ). En moyenne, les indices de conformité, coefficient de similarité et indice de conformation pour les deux techniques étaient significativement meilleurs pour le volume cible prévisionnel thérapeutique (le troisième volume cible prévisionnel pour les cancers du canal anal et le deuxième pour le cancer de la prostate), de plus petite taille que le premier volume cible prévisionnel (Tableau 3). En ce qui concerne les organes à risque, les doses reçues au bassin (dose moyenne, volumes recevant 10, 20, 30 et 40 Gy) étaient statistiquement plus faibles avec le RapidArc® qu'avec la tomothérapie hélicoïdale. De même, la dose intégrale des tissus sains et les doses reçues pour le reste de structure saine



**Fig. 2.** Représentation de la dose reçue en fonction du volume du reste des structures saines en fonction de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dynamique utilisée dans le cadre du cancer du canal anal. RA: RapidArc®; TH: tomothérapie hélicoïdale.  
Representation of the dose to the healthy tissue according to the dynamic intensity modulated radiation therapy for anal cancer.

étaient plus faibles avec le RapidArc® qu'avec la tomothérapie hélicoïdale (Fig. 1) (valeur moyenne de la NTID de 328 J [de 251 à 469 J] avec la tomothérapie hélicoïdale et 210 J [de 147 à 328 J] avec RapidArc®). Pour les autres organes à risques, seules les volumes recevant 74 Gy ( $V_{74}$ ) et 75 Gy ( $V_{75}$ ) et dose dans 2 % du rectum étaient plus faibles avec le RapidArc® qu'avec la tomothérapie hélicoïdale (Tableau 3). Même si ces différences étaient significatives sur le plan statistique, elles étaient extrêmement faibles et les doses reçues aux différents organes à risque étaient cliniquement acceptables.

### 3.3. Patients atteints d'un cancer du canal anal

Quinze patients étaient atteints d'un cancer du canal anal localement évolué, dont six traités par RapidArc® et par l'appareil de tomothérapie hélicoïdale. Il n'y avait pas de différence entre les deux techniques quant à la couverture des volumes cibles prévisionnels prophylactique et thérapeutique selon les indices choisis (indice d'homogénéité, indice de conformation, coefficient de similarité). Comme pour la localisation prostatique, les deux techniques permettaient une meilleure homogénéité lorsque les volumes étaient plus petits, avec un coefficient de similarité plus proche de 1 pour le volume cible prévisionnel thérapeutique, naturellement de plus petite taille que le volume cible prévisionnel prophylactique (Tableau 4). En ce qui concerne les organes à risque, les volumes recevant 10 Gy ( $V_{10}$ ) et 20 Gy ( $V_{20}$ ) du bassin étaient statistiquement plus faibles avec le RapidArc® qu'avec la tomothérapie hélicoïdale ( $p = 0,0011$  pour  $V_{10}$  et  $p = 0,0016$  pour  $V_{20}$ ). Il n'y avait pas de différence entre les deux techniques concernant l'épargne des autres organes à risque. Enfin, la dose intégrale des tissus sains était statistiquement plus élevée avec la tomothérapie hélicoïdale (Fig. 2) (NTID = 284 J pour RapidArc® et 416 J pour la tomothérapie hélicoïdale, valeurs moyennes,  $p = 0,012$ ).

## 4. Discussion

Avec des indices de conformité et des coefficients de similarité équivalents, les « capacités conformationnelles » de ces deux techniques sont très voisines dans cette étude prospective portant sur les irradiations pelviennes. De nombreuses études dosimétriques ont déjà été menées dans le cancer de la prostate, localisation classiquement « adaptée » aux évaluations de nouvelles technologies. Ces études comparatives dosimétriques théoriques tendent toutes vers une relative équivalence entre la tomothérapie hélicoïdale et l'arc-thérapie volumétrique modulée, toutes deux offrant une



Tableau 3

Résultats dosimétriques en fonction du type de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité rotationnelle pour les cancers de la prostate. Dosimetric results depending on the type of dynamic intensity modulated radiotherapy for prostate cancer.

Volumés d'intérêts	Objectif	Tomothérapie hélicoïdale (n = 13 patients)		Arthrothérapie volumétrique modulée (n = 23 patients)		p
		Moy	Min-Max	Moy	Min-Max	
<b>PTV 1</b>						
HI	0	0,36	0,1–0,7	0,33	0,17–0,50	0,72
CI	1	2,34	1,5–3,8	2,08	1,02–2,88	0,10
DSC	1	0,61	0,4–0,8	0,66	0,52–0,99	0,18
<b>PTV 2</b>						
HI	0	0,08	0,07–0,1	0,09	0,07–0,1	0,02
CI	1	1,28	1,1–1,5	0,97	0,08–1,3	0,0000
DSC	1	0,86	0,8–0,9	1,01	0,87–1,8	0,03
<b>Bassin</b>						
D <sub>mean</sub>	ALARA	36,23	28,9–39,7	30,14	21,1–36,8	< 0,0001
V <sub>20 Gy</sub> (%)	ALARA	99,10	95,8–100	81,41	67,6–99,5	< 0,0001
V <sub>30 Gy</sub> (%)	ALARA	88,73	75,8–98,7	70,64	55,4–82,7	< 0,0001
V <sub>40 Gy</sub> (%)	ALARA	65,02	39,7–77,2	52,80	25,9–71,5	0,0028
V <sub>45 Gy</sub> (%)	ALARA	37,03	15,7–53,1	30,76	11,3–45,6	0,078
<b>Tête fémorale droite</b>						
D <sub>mean</sub> (Gy)	ALARA	20,42	14,7–24,2	18,87	14,2–22,1	0,0874
D <sub>25</sub> (Gy)	ALARA	37,55	23,4–45,4	37,45	26,9–50	0,9696
<b>Tête fémorale gauche</b>						
D <sub>mean</sub> (Gy)	ALARA	21,13	14,4–30,7	19,01	15,2–23,1	0,1647
D <sub>25</sub> (Gy)	ALARA	35,45	22,6–48,5	38,24	27,7–49,5	0,2719
<b>Reste des structures saines</b>						
NTID (J)	ALARA	328,96	251,4–469,1	210,43	146,8–328,1	< 0,0001
V <sub>1 Gy</sub> (%)	ALARA	99,68	97,9–100	94,83	72,7–100	0,06
V <sub>2 Gy</sub> (%)	ALARA	97,77	87,8–100	87,85	62,1–100	0,0084
V <sub>4 Gy</sub> (%)	ALARA	95,55	81,4–100	77,04	52,6–96,9	< 0,0001
V <sub>6 Gy</sub> (%)	ALARA	92,89	76,8–100	70,02	47,2–92,3	< 0,0001
V <sub>10 Gy</sub> (%)	ALARA	83,19	65,4–93,5	60,46	38–80,8	< 0,0001
V <sub>15 Gy</sub> (%)	ALARA	64,31	49,7–75,2	47,28	24,8–67,2	< 0,0001
V <sub>20 Gy</sub> (%)	ALARA	45,16	31,4–58,3	33,75	14,3–51,2	0,0006
V <sub>30 Gy</sub> (%)	ALARA	10,24	6,8–13,8	7,12	2,1–13,6	0,0018
D <sub>mean</sub> (Gy)	ALARA	21,42	16,9–24,9	16,37	9,4–22,9	< 0,0001
<b>Intestin grêle</b>						
D <sub>mean</sub> (Gy)	ALARA	21,34	13,4–33,9	19,11	5,8–29,9	0,337
V <sub>15 Gy</sub> (%)	ALARA	61,36	32,8–95,8	51,12	11,8–99,8	0,1824
V <sub>30 Gy</sub> (%)	ALARA	7,10	0,4–31,9	8,18	0–22,7	0,6876
V <sub>40 Gy</sub> (%)	ALARA	3,55	0–18,4	4,34	0–12,9	0,6421
<b>Vessie</b>						
D <sub>mean</sub> (Gy)	ALARA	49,85	28,3–78,6	45,15	24,5–80,3	0,1028
D <sub>25</sub> (Gy)	ALARA	73,32	44,9–81,3	75,76	72,9–78,9	0,2117
V <sub>20 Gy</sub> (%)	ALARA	26,80	4,8–65,3	23,02	6,3–53,5	0,4558
V <sub>30 Gy</sub> (%)	ALARA	19,93	3,2–53,9	18,35	4,5–46,1	0,7134
V <sub>40 Gy</sub> (%)	ALARA	13,45	1,9–41,5	14,22	2,8–36,5	0,8203
<b>Salive</b>						
D <sub>mean</sub> (Gy)	ALARA	60,70	24,9–79,2	50,63	14,8–77,1	0,1036
D <sub>25</sub> (Gy)	ALARA	70,02	50,9–80,9	72,06	34,6–84	0,6021
V <sub>30 Gy</sub> (%)	ALARA	82,18	6,1–100	56,43	0–100	0,0287
<b>Rectum</b>						
D <sub>mean</sub> (Gy)	ALARA	44,16	38,1–52,8	43,77	28,4–56,1	0,8566
D <sub>25</sub> (Gy)	ALARA	75,99	71,3–80,7	72,51	61,4–75,9	0,0013
V <sub>30 Gy</sub> (%)	ALARA	31,70	13,6–52,8	36,54	6,6–84,3	0,3485
V <sub>40 Gy</sub> (%)	ALARA	17,37	5,7–36,2	19,02	2,3–42,3	0,5927
V <sub>50 Gy</sub> (%)	ALARA	9,05	2,5–21,7	7,60	0,5–22,4	0,3919
V <sub>60 Gy</sub> (%)	ALARA	5,32	0,8–15,9	1,30	0–5,4	0,0001
V <sub>75 Gy</sub> (%)	ALARA	4,00	0,3–14,1	0,57	0–3,5	0,0002

V<sub>x</sub> = Y% : Y% du volume ne doivent pas recevoir une dose supérieure à x Gy; HI : indice d'homogénéité; CI : indice de conformation; DSC : coefficient de similarité; D<sub>mean</sub> : dose moyenne; ALARA : as low as reasonably achievable; NTID : dose intégrale des tissus sains.

distribution de dose homogène dans les volumes cibles prévisionnels tout en préservant très bien les organes à risque. Wolff et al. ont rapporté une étude dosimétrique portant sur neuf patients atteints d'un cancer de la prostate nécessitant une irradiation de la prostate et des vésicules séminales. La qualité des plans fournis par la tomothérapie hélicoïdale et une arthrothérapie de type VMAT® a été analysée par un indice de conformité « modifié », CI<sub>ITC,mod</sub>, qui

correspond au ratio du volume tumoral couvert par l'isodose 99% de la dose prescrite sur le volume tumoral ( $\frac{V_{99\% \text{ de la dose prescrite}}}{\text{volume PTV}}$ ). Celui-ci était de 1,5 pour tomothérapie hélicoïdale et de 1,45 pour l'arthothérapie volumétrique modulée [16]. Une autre façon d'évaluer la conformité des plans est d'analyser le nombre de conformation qui est le produit du ratio du volume tumoral compris dans l'isodose de référence sur le volume tumoral et le volume tumoral compris



Tableau 4

Résultats dosimétriques en fonction du type de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité rotationnelle pour les cancers du canal anal.  
 Dosimetric results depending on the type of dynamic intensity modulated radiotherapy for anal cancer.

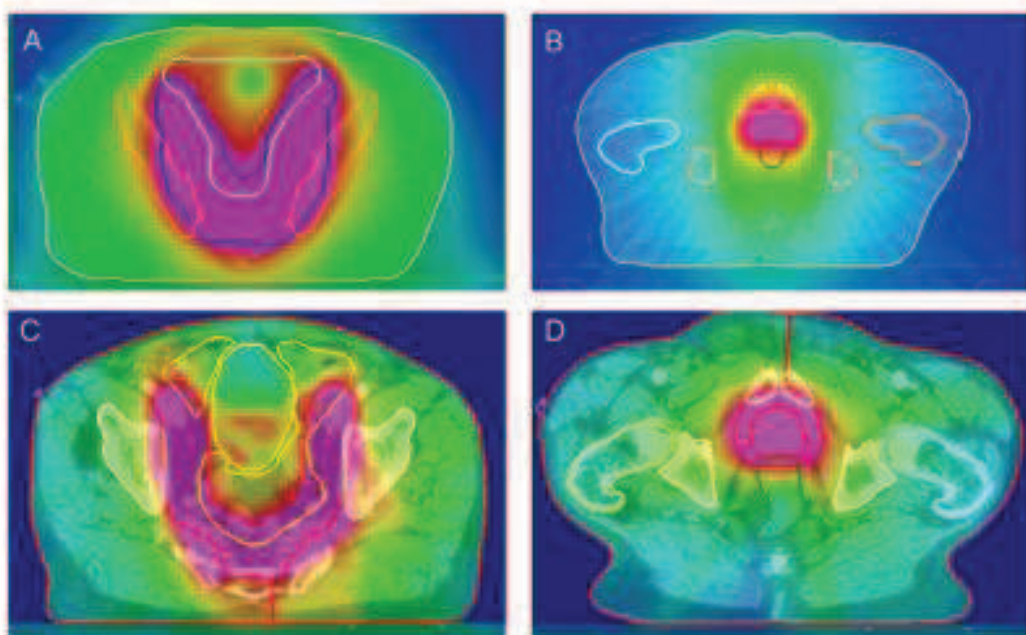
Volumes d'intérêts	Objectif	Tomothérapie hélicoïdale (n = 13 patients)		Arcthérapie volumétrique modulée (n = 23 patients)		p
		Moy	Min-Max	Moy	Min-Max	
<b>PTV 1</b>						
HI	0	0,37	0,3–0,4	0,35	0,3–0,4	0,4423
CI	1	2,36	2–2,9	3,52	0,7–7,9	0,1613
DSC	1	0,60	0,5–0,7	0,51	0,2–1,14	0,3067
<b>PTV 2</b>						
HI	0	1,21	1,2–1,3	0,10	0,06–0,2	0,0001
CI	1	3,89	2–5,6	8,8	2–22	0,29
DSC	1	0,45	0,3–0,7	0,44	0,09–0,6	0,54
<b>PTV 3</b>						
HI ICRU	0	0,07	0–0,1	0,05	0–0,1	0,3595
CI	1	2,38	1,3–6,5	2,09	0,3–4,2	0,7275
DSC	1	0,70	0,3–0,9	0,76	0,4–1,6	0,7429
<b>Bassin</b>						
D <sub>mean</sub>	ALARA	32,66	27,1–37,3	37,54	31,7–48,9	0,079
V <sub>10 Gy</sub> (%)	ALARA	85,25	68–94,4	90,37	95,2–100	0,0011
V <sub>20 Gy</sub> (%)	ALARA	74,58	61,7–85,6	88,01	83,3–94,9	0,0016
V <sub>30 Gy</sub> (%)	ALARA	62,63	55,1–75,3	67,01	54,4–86,5	0,3591
V <sub>40 Gy</sub> (%)	ALARA	42,05	28,9–57,2	44,45	27,1–72,6	0,7175
<b>Tête fémorale droite</b>						
D <sub>mean</sub> (Gy)	ALARA	32,39	28,8–35,6	25,70	12,9–46,1	0,1938
D <sub>2 t</sub> (Gy)	ALARA	45,49	44,3–47	39,77	29–51,2	0,1437
<b>Tête fémorale gauche</b>						
D <sub>mean</sub> (Gy)	ALARA	31,35	27,1–34,8	24,65	11,6–45,7	0,1815
D <sub>2 t</sub> (Gy)	ALARA	46,42	42,5–52,3	38,04	25,6–52,1	0,0831
<b>Reste des structures saines</b>						
NTID (J)	ALARA	284,00	252–370	415,68	264–553	0,012
V <sub>1 Gy</sub> (%)	ALARA	95,53	84–100	98,24	93,2–100	0,306
V <sub>2 Gy</sub> (%)	ALARA	89,67	68–100	93,81	78,8–100	0,4738
V <sub>4 Gy</sub> (%)	ALARA	82,07	53,7–99,7	89,27	69,2–100	0,4301
V <sub>6 Gy</sub> (%)	ALARA	77,43	46,2–96,7	82,24	65,4–99	0,5737
V <sub>10 Gy</sub> (%)	ALARA	69,45	40,4–89,9	76,46	60,5–93,5	0,3822
V <sub>15 Gy</sub> (%)	ALARA	58,65	36,9–84	62,65	46,9–83,9	0,6077
V <sub>20 Gy</sub> (%)	ALARA	47,73	30,2–77,5	48,84	32,2–72,5	0,888
V <sub>30 Gy</sub> (%)	ALARA	13,40	6,7–27,8	14,50	6,9–31,4	0,7906
D <sub>mean</sub> (Gy)	ALARA	20,75	13,4–30,9	22,26	16,6–32,4	0,6202
<b>Intestin grêle</b>						
D <sub>mean</sub> (Gy)	ALARA	26,17	10,8–42,4	24,49	17,6–33,6	0,7
V <sub>15 Gy</sub> (%)	ALARA	70,03	24,6–99,7	73,69	48,9–99,9	0,766
V <sub>45 Gy</sub> (%)	ALARA	16,11	0,7–44,9	8,21	0,5–19	0,1908
V <sub>50 Gy</sub> (%)	ALARA	5,29	0–19,4	3,89	0–9,25	0,6431
<b>Vessie</b>						
D <sub>mean</sub> (Gy)	ALARA	41,46	33,6–46,3	36,12	25,8–48,3	0,1211
D <sub>2 t</sub> (Gy)	ALARA	57,42	43,5–62,7	58,03	48,4–63,7	0,8405
V <sub>45 Gy</sub> (%)	ALARA	87,22	71,4–100	96,53	33,9–99,8	0,0778
V <sub>55 Gy</sub> (%)	ALARA	52,08	14,1–74,7	39,79	16,8–77,1	0,2161
V <sub>65 Gy</sub> (%)	ALARA	36,68	0,71–58,3	27,54	7,4–61,6	0,3239

V<sub>x</sub> <Y % = Y% du volume ne doivent pas recevoir une dose supérieure à x Gy; HI : indice d'homogénéité; ICRU : International Commission on Radiation Units and Measurements; CI : indice de conformation; DSC : coefficient de similarité; D<sub>mean</sub> : dose moyenne; ALARA : as low as reasonably achievable; NTID : dose intégrale des tissus sains.

dans l'isodose de référence sur le volume de l'isodose de référence. Là encore, les deux techniques étaient équivalentes et permettaient une bonne conformation [17]. Enfin, en termes d'homogénéité des plans, soit la différence entre la D5 % et la D95 %, celle-ci est également très proche, comme rapporté par Davidson et al. [18]. L'arcthérapie dynamique et la tomothérapie hélicoïdale apparaissent ainsi, sur le plan théorique, comme deux techniques très proches dans leurs capacités de délivrer une irradiation très conformationnelle de haute précision dans les volumes cibles tumoraux. Cette similarité est également retrouvée en termes d'épargne des organes à risques. Même si la littérature est riche de publications où, selon les cas, l'une ou l'autre de ces techniques est capable d'épargner un peu plus ou un peu moins le rectum ou la vessie, les différences restent très faibles et jusqu'à présent dans la limite des études le plus souvent rétrospectives et avec un suivi court,

sans répercussion clinique observée [18–20]. Cependant, si les différences sont minimales entre ces deux modalités d'arcthérapie, tous les auteurs s'accordent sur leurs bénéfices en termes de protection des organes à risque pour la plupart des localisations pelviennes par rapport aux techniques classiques de RCM à faisceaux fixes [21]. Vieillot et al. ont rapporté une étude portant sur 10 patients comparant une RCM classique à 1 ou 2 arcs délivrés par RapidArc® dans le cancer du canal anal [7]. L'utilisation de deux arcs permettait une meilleure épargne digestive. Par ailleurs, ces techniques rotationnelles avec modulation d'intensité soulèvent toujours la question du risque de l'augmentation du volume irradié à faible dose. Dans notre étude, la NTID était supérieure avec la tomothérapie hélicoïdale pour les cancers du canal anal et de la prostate, comme l'ont aussi retrouvé Pasquier et al. et Davidson et al. [18,22]. Cependant, les conséquences de ces faibles doses restent mal connues





**Fig. 3.** A et B. Coupes axiales dosimétriques par tomothérapie hélicoïdale pour un cancer de prostate, de l'isodose 20 Gy à 77 Gy. A. Bleu : premier volume cible prévisionnel (PTV 1), orange : bassin, jaune : intestin grêle. En rose, l'isodose 51,68 Gy correspondant à 95 % de la dose prescrite dans le premier volume cible prévisionnel 1 (54,4 Gy). B. Rouge : deuxième volume cible prévisionnel (PTV 2), vert : tête fémorale gauche, orange : tête fémorale droite, brun : bassin, bleu : rectum. En rose, l'isodose 71,06 Gy correspondant à 95 % de la dose prescrite dans le deuxième volume cible prévisionnel 2 (74,8 Gy). C et D. Coupes axiales dosimétriques par RapidArc® pour un cancer de prostate, de l'isodose 20 Gy à 77 Gy. C. Rouge : premier volume cible prévisionnel (PTV1), blanc : tête et cols fémoraux droit et gauche, jaune : vessie, jaune : intestin grêle. En rose, l'isodose 51,68 Gy à 95 % de la dose prescrite sur le premier volume cible prévisionnel (54,4 Gy). D. Rouge : deuxièmes volumes cibles anatomodinique et prévisionnel (CTV2 et PTV2), vert : rectum, jaune et blanc : bassin, vert : tête fémorale gauche et bleu : tête fémorale droite. En rose, l'isodose 71,06 Gy correspondant à 95 % de la dose prescrite sur le deuxième volume cible prévisionnel (74,8 Gy).

A and B. Dosimetric axial slices with tomotherapy for prostate cancer. C and D. Dosimetric axial slices with RapidArc® for prostate cancer.

quant à l'éventuel sur-risque de second cancer qu'elles peuvent induire [23]. Zelefsky et al. ont évalué ce risque de second cancer dans une cohorte de 2658 patients après soit RCMI, soit curiethérapie, soit chirurgie. Le suivi médian était respectivement de 113, 92 et 90 mois avec la chirurgie, la curiethérapie et la RCMI. Ils n'ont pas retrouvé de différence entre ces trois traitements [24]. Le manque de recul concernant ces nouvelles techniques et cette question devrait conduire à une certaine prudence, à la mise en place d'une surveillance particulière des populations de jeunes adultes ou d'enfants devant recevoir une RCMI rotationnelle.

## 5. Conclusion

L'analyse de nos résultats a confirmé dans une étude prospective sur plusieurs localisations pelviennes, prostatiques et du canal anal, que les deux modalités d'arthérapie avec modulation d'intensité, RapidArc® et tomothérapie hélicoïdale, étaient très semblables, donnant d'excellents résultats en termes de couverture et d'homogénéité de dose délivrée aux volumes cibles prévisionnels, et capables, grâce aux forts gradients de dose disponibles, d'offrir une très bonne protection des tissus avoisinants (Fig. 3). Cependant, la NTID est augmentée avec de la tomothérapie hélicoïdale, accroissant théoriquement le risque de second cancer à long terme. Les données cliniques de l'étude Artpelvis attendus dans deux ans confirmeront ou à l'inverse infirmeront, ces premiers résultats dosimétriques théoriques et la similarité des techniques de RCMI rotationnelle. Enfin, l'élément commun à ces nouvelles techniques qui est essentiel concerne l'apport du guidage par l'image, qui permet l'amélioration de la précision de l'irradiation et surtout la qualité du contrôle du bon positionnement du patient et des faisceaux d'irradiation par l'imagerie, qu'elle soit bidimensionnelle ou tridimensionnelle.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

**Financements :** L'étude Artpelvis a été financée par les constructeurs suivants : Accuray (Madison, WI), Varian (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, États-Unis) et Elekta (Elekta Oncology Systems Ltd., Crawley, Royaume-Uni).

## Références

- [1] Haute Autorité de santé. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Saint-Denis: HAS; 2006 [disponible en ligne à l'adresse: <http://www.has-sante.fr>].
- [2] Maingon P, Della M, Truc C, Bosset M, Peignaux K, Ammor A. La radiothérapie de conformation avec et sans modulation d'intensité dans le traitement du cancer localisé de la prostate. *Cancer Radiother* 2005;9:382–7.
- [3] Peiffert D, Moreau-Claeys MV, Toumier-Rangard L, Huger S, Marchesi V. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers de l'anus. *Cancer Radiother* 2011;15:540–54.
- [4] Azria D, Aillères N, Unger Moscardo C, Hay MH, Dubois JB, Fenoglio P. Radiothérapie de conformation avec modulation d'intensité dans le cancer de prostate: vers un nouveau standard. *Cancer Radiother* 2009;13:409–15.
- [5] Kopp RW, Duff M, Catalano F, Shah D, Rajecki M, Ahmad K. VMAT vs 7-field-IMRT: assessing the dosimetric parameters of prostate cancer treatment with a 202-patient sample. *Med Dos* 2011;36:365–72.
- [6] Clivio A, Fogliata A, Franzetti-Pellandà A, Nicolini G, Vanetti E, Wytenbach R, et al. Volumetric-modulated arc radiotherapy for carcinomas of the anal canal: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiation Oncol* 2006;2:118–24.
- [7] Vieillot S, Azria D, Liemanski C, Moscardo CL, Gourgou S, Dubois JB, et al. Plan comparison of volumetric-modulated arc therapy (RapidArc) and conventional intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in anal canal cancer. *Radiat Oncol* 2010;5:92.
- [8] Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, Mahantshetty U, Engineer R, Deshpande DD, et al. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. *Radiation Oncol* 2008;80:180–91.



- [9] Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:824–30.
- [10] Lawton CAF, Michalski J, El Naqa I, Buyyounouski MK, Lee WR, Menard C, et al. RTDG GU radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:383–7.
- [11] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Report 83: prescribing, recording, and reporting photon-beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *JICRU* 2010;10.
- [12] Martin E, Pointreau Y, Roche-Forestier S, Barillot I. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : intestin grêle. *Cancer Radiother* 2010;14:350–3.
- [13] Pointreau Y, Atean I, Durdux C. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : la vessie. *Cancer Radiother* 2010;14:363–8.
- [14] Blanchard P, Chapet D. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le rectum. *Cancer Radiother* 2010;14:354–8.
- [15] Feuvert L, Noël G, Mazeron J, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:333–42.
- [16] Wolff D, Stieler F, Weibel G, Lorenz F, Abo-Madyan Y, Ma S, et al. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009;93:226–33.
- [17] Rong Y, Tang G, Welsh JS, Mohiuddin MM, Paliwal B, Yu CX. Helical tomotherapy versus single-arc intensity-modulated arc therapy: a collaborative dosimetric comparison between two institutions. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011;81:284–96.
- [18] Davidson MT, Blake SJ, Batchelar DL, Cheung P, Mah K. Assessing the role of volumetric modulated arc therapy (VMAT) relative to IMRT and helical tomotherapy in the management of localized, locally advanced, and post-operative prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1550–8.
- [19] Iori M, Cattaneo GM, Cagni E, Fiorino C, Borasi G, Riccardo C, et al. Dose-volume and biological-model based comparison between helical tomotherapy and (inverse-planned) IMAT for prostate tumours. *Radiother Oncol* 2008;88:34–45.
- [20] Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Mehta V, et al. Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Med Phys* 2010;37:1350–9.
- [21] Renard-Oldrini S, Brunaud C, Huger S, Marchesi V, Tournier-Rangeard I, Bouzid D, et al. Comparaison dosimétrique des radiothérapies conformationnelles avec modulation d'intensité par faisceaux statiques et RapidArc® des cancers du col. *Cancer Radiother* 2012;16:209–14.
- [22] Pasquier D, Cavillon F, Lacomerte T, Trouzeau C, Tresch E, Lartigau É. A dosimetric comparison of tomotherapy and volumetric modulated arc therapy in the treatment of high-risk prostate cancer with pelvic nodal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:549–54.
- [23] Lisbona A, Averbek D, Suptot S, Delpon G, Ali D, Vinas F, et al. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image: impact de l'augmentation du volume irradié à faible dose ? *Cancer Radiother* 2010;14:563–70.
- [24] Zelefsky MJ, Pei X, Teslova T, Kuk D, Magsanoc JM, Kollmeier M, et al. Secondary cancers after intensity-modulated radiotherapy, brachytherapy and radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer: incidence and cause-specific survival outcomes according to the initial treatment intervention. *BJU Int* 2012;110:1696–701.

#### 11.4. Annexe 4

##### Communications écrites

###### *Internationales*

Is IMAT the ultimate evolution of conformal radiotherapy ? Dosimetric comparison of Helica Tomotherapy and Volumetric Modulated Arc therapy for Oropharyngeal cancer in a planning study.

Servagi Vernat S et al. Phys Med 2013, 30 (3):280-5.

Intensity Modulated Arc Therapy in bilaterally irradiated Head and Neck cancer: A comparative and prospective multicenter planning study.

Servagi Vernat S et al. Cancer Investig, 2014, 32 (5):159-67.

Dosimetric comparison of boost strategies with combined treatment by photons for oropharyngeal cancer.

Servagi Vernat et al. Article soumis à Phys Med

###### *Nationales*

Organes à risque en radiothérapie conformationnelle des tumeurs de la tête et du cou : aspect pratique de la délimitation des OAR et des contraintes de dose.

Servagi Vernat et al. Cancer Rad 2013, 17 (7): 695-704

RCMI et VADS : le fractionnement différentiel a-t-il un intérêt ?

Giraud P et Servagi Vernat. Cancer Rad 2013, 17 (5-6): 502-507

Apport de la RCMI rotationnelle et de la tomothérapie hélicoïdale dans les cancers pelviens : étude dosimétrique prospective sur 51 patients.

Servagi Vernat et al. Cancer Rad 2014, 18 (2): 111-118

##### Communications orales et posters

###### Poster

Evaluation dosimétrique de fonctions objectives développées en RCMI dans les cancers de la tête et du cou. Servagi Vernat et al. SFRO, Paris, 2011.

Rotational IMRT in head and neck cancer : A comparative multicenter planning study. Servagi Vernat et al. ESTRO, Barcelone, 2012

A dosimetric comparison of helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy for oropharyngeal cancer. Servagi Vernat et al. ESTRO, Genève, 2013

###### Communication orale

Evaluation médico-économique de la tomothérapie et de l'arthérapie dynamique pour les carcinomes épidermoïdes ORL : Résultats préliminaires de l'étude « ART ORL ». SFRO, Paris, 2014

## Résumé

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer deux nouvelles technologies, l'arctherapie par la technique Rapid'Arc de chez Varian Medical System® et l'irradiation hélicoïdale avec Tomotherapy Hi-Art de chez Accuray® dans les tumeurs des Voies Aéro-Digestives Supérieures. Dans un premier temps, nous avons montré que ces 2 techniques étaient équivalentes du point de vue de la délivrance de la dose à partir de cas théoriques (30 cas) mais également *in vivo* à partir d'une population de patients analysée de façon prospective dans le cadre de l'étude nationale ARTORL (115 cas). Puis, nous avons cherché à augmenter le ratio thérapeutique en combinant l'une de ces 2 techniques avec des nouvelles techniques d'irradiation en conditions stéréotaxiques (Cyberknife d'Accuray® et Vero de Brainlab®). Nous avons étudié ensuite la toxicité radio-induite la plus fréquente dans notre population, à savoir la xérostomie. Aucun facteur prédictif de toxicités n'a pu être mis en évidence. Toutefois, nous avons pu créer un modèle prédictif de la fonction de récupération de la glande sous maxillaire, celles-ci étant souvent moins bien protégées. L'ensemble de ces résultats confirme les capacités « conformationnelles » de ces 2 nouvelles techniques innovantes et de leurs équivalences d'un point de vue dosimétrique et surtout clinique. Par ailleurs, cette équivalence dosimétrique de ces deux machines a également été retrouvée dans l'irradiation de tumeur pelvienne, dans le cadre de l'étude prospective ARTPELVIS. Le suivi ultérieur de ces populations permettra de confirmer l'équivalence clinique de ces 2 techniques d'un point de vue carcinologique.

**Mots clés :** Tomothérapie, Rapid'Arc, Indices dosimétriques, glandes salivaires, cancer des Voies Aéro-Digestives Supérieures.

## Abstract

The main objective of our work was to assess two new technologies, arctherapy by Rapid'Arc technology from Varian Medical System® and helical irradiation with Tomotherapy Hi-Art, Accuray® in Head and Neck cancer. First, we showed that these 2 techniques were equivalent in terms of dose delivery from theoretical cases (30 cases), but also *in vivo* from a population of patients included in the national study ARTORL prospectively (115 cases). Then, we tried to increase the therapeutic ratio by combining one of these 2 techniques with new techniques used in stereotactic irradiation (Cyberknife, Accuray® and Vero, Brainlab®). We then studied the most common toxicity in our population, ie xerostomia. No predictif factor could be highlighted. However, we were able to create a predictive model of the recovery function of the sub-mandibular gland, they tend to be less well protected. All these results confirm the "conformational" capacity of these two new innovative techniques, their dosimetric equivalence and especially clinically equivalence. These results were confirmed in an another localization in the prospective study ARTPELVIS. Subsequent monitoring of these populations will confirm the clinical equivalence of these new technologies.

**Keywords :** Tomotherapy, Rapid'Arc, Dosimetric indices, salivary glands, Head and Neck cancer.

The logo for the SPIM (School of Physics, Informatics and Mathematics) is displayed in a large, white, sans-serif font. A horizontal yellow bar is positioned to the left of the letters 'S' and 'P'.