Application des innovations technologiques de la radiothérapie au traitement des cancers ORL : résultats cliniques de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : applications de l'imagerie embarquée en radiothérapie ORL

Pierre Graff-Cailleaud

▶ **To cite this version:**

Pierre Graff-Cailleaud. Application des innovations technologiques de la radiothérapie au traitement des cancers ORL : résultats cliniques de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : applications de l'imagerie embarquée en radiothérapie ORL. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2011. Français. NNT : 2011NAN10073 . tel-01746233

HAL Id: tel-01746233
https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01746233

Submitted on 29 Mar 2018

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Nancy-Université
Université Henri Poincaré

ECOLE DOCTORALE BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE l'UNIVERSITE HENRI POINCARE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par Pierre GRAFF-CAILLEAUD

Application des innovations technologiques de la radiothérapie au traitement des cancers ORL

- Résultats cliniques de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
- Applications de l'imagerie embarquée en radiothérapie ORL

Date de soutenance : 10/11/2011

Membres du Jury :

Directeur :	Monsieur Didier PEIFFERT,	PUPH, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-Lès-Nancy
Rapporteurs :	Monsieur Jean-Jacques MAZERON,	PUPH, CHU Pitié Salpétrière, Paris
	Monsieur Serge MARCIÉ,	P_hD HDR, Centre Antoine Lacassagne, Nice
Président :	Monsieur François GUILLEMIN,	PUPH, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-Lès-Nancy
Examinateurs :	Monsieur Roger JANKOWSKI,	PUPH, CHU Hôpital Central, Nancy
	Monsieur Philippe GIRAUD,	PUPH, AP-HP Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
	Monsieur Jean POULIOT,	P_hD Professeur, UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Franciso (USA)

EA 4360 - Maladies chroniques, santé perçue et processus d'adaptation. Approches épidémiologiques et psychologiques. (APEMAC), Ecole de Santé Publique, Faculté de Médecine, 9 avenue de la Forêt de Haye, 54505 Vandoeuvre-Lès-Nancy, France

Nancy-Université
Université Henri Poincaré

ECOLE DOCTORALE BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE l'UNIVERSITE HENRI POINCARE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par Pierre GRAFF-CAILLEAUD

Application des innovations technologiques de la radiothérapie au traitement des cancers ORL

- Résultats cliniques de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
- Applications de l'imagerie embarquée en radiothérapie ORL

Date de soutenance : 10/11/2011

Membres du Jury :

Directeur :	Monsieur Didier PEIFFERT,	PUPH, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-Lès-Nancy
Rapporteurs :	Monsieur Jean-Jacques MAZERON,	PUPH, CHU Pitié Salpétrière, Paris
	Monsieur Serge MARCIÉ,	P_hD HDR, Centre Antoine Lacassagne, Nice
Président :	Monsieur François GUILLEMIN,	PUPH, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-Lès-Nancy
Examinateurs :	Monsieur Roger JANKOWSKI,	PUPH, CHU Hôpital Central, Nancy
	Monsieur Philippe GIRAUD,	PUPH, AP-HP Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
	Monsieur Jean POULIOT,	P_hD Professeur, UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Franciso (USA)

EA 4360 - Maladies chroniques, santé perçue et processus d'adaptation. Approches épidémiologiques et psychologiques. (APEMAC), Ecole de Santé Publique, Faculté de Médecine, 9 avenue de la Forêt de Haye, 54505 Vandoeuvre-Lès-Nancy, France

Résumé :

Dans une démarche d'évaluation rigoureuse des innovations technologiques de la radiothérapie, notre travail de thèse a été construit autour de 2 thématiques :

1) Evaluation clinique des résultats de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) appliquée au traitement des cancers ORL.

La première étude rapporte les conclusions d'un enregistrement prospectif monocentrique du devenir au long cours des patients ORL traités par RCMI. Le contrôle locorégional est excellent et les niveaux de toxicité faibles. Des recommandations dosimétriques (dose aux parotides) adaptées à nos pratiques ont été établies.

La deuxième étude rapporte les résultats d'une comparaison nationale multicentrique de la qualité de vie des patients traités pour un cancer ORL, soit par radiothérapie conventionnelle, soit par RCMI. Le bénéfice de la RCMI est remarquable dans les domaines du confort de la sphère buccale et de la prise alimentaire orale.

*2) Evaluation de l'apport de l'imagerie embarquée (*Cone Beam CT ou CBCT) *dans la prise en charge des patients traités par RCMI pour un cancer ORL.*

Un premier projet propose, sur un panel de patients ORL traités par RCMI, le contrôle qualité de la distribution de la dose réellement délivrée. Le retentissement dosimétrique des variations anatomiques est discuté. L'apport d'outils dosimétriques spécifiques est étudié.

Le second projet a pour objectif de quantifier la mobilité relative des régions anatomiques qui composent la sphère ORL et d'étudier l'impact dosimétrique lié au choix de différentes procédures de recalage. Une recommandation sur les modalités d'utilisation des images CBCT a pu être proposée.

Title :

Radiation therapy technology innovations applied to the treatment of head and neck patients.

- Clinical results of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT).

- Contribution of Image Guided Radiotherapy (IGRT) in the management of head and neck patients treated with IMRT.

Abstract :

Numerous and exciting technological innovations were recently developed in radiotherapy.

We aimed to assess benefits in two specific fields.

1) Clinical results of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) applied to the treatment of Head and Neck (H&N) patients.

The first study was a long-term monocentric prospective registration of all H&N patients treated with IMRT in our institution. Locoregional control was excellent and toxicities limited. Recurrences were in-field. Dosimetric recommendations (parotids mean dose) were established.

The second study assessed the impact of IMRT on health-related quality of life for H&N patients through a multicentric matched-pair comparison with conventional radiotherapy. Outstanding benefits were observed particularly in the fields of salivary dysfunction and oral discomfort.

2) Contribution of Image Guided Radiotherapy (IGRT) in the management of H&N patients treated with IMRT.

The first study was a monitoring of delivered dose, using 3D dose recalculation from Megavoltage Cone-Beam CT (CBCT), as a quality assurance measure of a panel of H&N IMRT patients aligned with IGRT. Dosimetric consequences of anatomical changes were assessed. Contribution of color-coded MVCBCT dose-difference maps was studied.

The aim of the second study was to quantify the inherent relative mobility between anatomic regions of the H&N area and to assess the dosimetric impact of several different matching procedures. Recommendations for the use of CBCT images in a daily practice were established.

Mots clés :

- Radiothérapie
- Cancers ORL
- Innovations technologiques
- Résultats cliniques
- Qualité de vie
- Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)
- Radiothérapie guidée par l'image
- Radiothérapie adaptative

Key words :

- Radiotherapy
- Head and neck cancers
- Technological innovations
- Clinical outcome
- Health-related quality of life
- Intensity modulated radiotherapy (IMRT)
- Image guided radiotherapy (IGRT)
- Adaptive radiotherapy

Laboratoire :

EA 4360 - Maladies chroniques, santé perçue et processus d'adaptation. Approches épidémiologiques et psychologiques. (APEMAC).

Ecole de Santé Publique

Faculté de Médecine

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 Vandoeuvre Les Nancy

France

Table des matières

1. Introduction 7

2. Evaluation des résultats cliniques de la RCMI appliquée au traitement des cancers des VADS 14

2.1. ***ETUDE 1 :*** Enregistrement prospectif des patients traités au centre Alexis Vautrin par RCMI pour un cancer des VADS 14
2.1.1. Matériels et méthodes : 14
2.1.1.1. Design de l'étude : 14
2.1.1.2. Procédure RCMI appliquée aux patients de l'étude : 14
2.1.1.3. Suivi des patients : 16
2.1.1.4. Analyse statistique : 17
2.1.2. Résultats : 19
2.1.2.1. Population de l'étude et traitements reçus : 19
2.1.2.2. Etude des modalités de récidive et analyse des survies : 20
2.1.2.3. Analyse des toxicités : 21
2.1.3. Tableaux étude 1 : 24
2.1.4. Figures étude 1 : 29

2.2. ***ETUDE 2 :*** Etude transversale comparative de la qualité de vie des patients irradiés pour un cancer des VADS : RCMI versus radiothérapie conventionnelle. 37
2.2.1. Matériels et méthodes : 37
2.2.1.1. Sélection de la population et design de l'étude : 37
2.2.1.2. Mesure de la qualité de vie : 38
2.2.1.3. Recueil des informations relatives aux patients, aux caractéristiques tumorales et aux modalités thérapeutiques : 39
2.2.1.4. Evaluation du nombre de sujets nécessaires : 40
2.2.1.5. Analyse statistique : 41
2.2.2. Résultats : 42
2.2.2.1. Description de la population : 42
2.2.2.2. Scores EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-H&N35 : 44
2.2.2.3. Scores bruts des questionnaires de qualité de vie – Réponses dichotomisées en 2 niveaux de sévérité : 45
2.2.3. Tableaux étude 2 : 47

2.3. Intégration des résultats des études 1 et 2 dans le spectre des données bibliographiques de la RCMI : 52
2.3.1. RCMI et contrôle locorégional : 52
2.3.1.1. Les grandes séries d'enregistrement prospectif : 52
2.3.1.2. Résultats de la RCMI par localisations tumorales: 57
2.3.2. RCMI et toxicités / qualité de vie : Principales études comparatives RCMI versus radiothérapie conventionnelle. 65
2.3.3. Tableaux bibliographiques : 70

2.4. Conclusion : 83

3. Applications de l'imagerie embarquée dans la prise en charge des patients irradiés par RCMI pour un cancer des VADS 84

3.1. ***ETUDE 3 :*** Recalcul de dose sur images Mégavoltage Cone-Beam CT (MV CBCT). Contrôle de qualité à posteriori de la dose délivrée chez des patients traités par RCMI pour un cancer des VADS. 84
3.1.1. Matériels et méthodes : 84
3.1.1.1. Analyse des plans de traitement planifié et détermination des « marges de tolérance dosimétrique » pour différents volumes d'intérêt : 84
3.1.1.2. Définition des volumes sur les images MV CBCT : 85
3.1.1.3. Calcul de la distribution de dose sur les images MV CBCT : 86
3.1.1.4. Analyse dosimétrique : 87
3.1.2. Résultats : 88
3.1.3. Tableaux étude 3 : 92
3.1.4. Figures étude 3 : 96
3.1.5. Interprétation / Discussion : 101
3.1.6. Conclusion : 105

3.2. ***ETUDE 4 :*** Comparaison de 7 options de recalage des images Mégavoltage Cone-Beam CT (MV CBCT) avec le scanner de planification lors du repositionnement des patients traités par RCMI pour un cancer des VADS. 107
3.2.1. Matériels et méthodes : 107
3.2.1.1. Procédures de recalage des images MV CBCT et du scanner de planification - Comparaison des déplacements (axes latéral, longitudinal et vertical) générés par les différentes procédures de recalage : 108
3.2.1.2. Analyse du déplacement relatif des différentes régions anatomiques lié à la déformation élastique des patients en cours de traitement : 109
3.2.1.3. Analyse des conséquences dosimétriques de l'utilisation des différentes procédures de recalage : 110
3.2.2. Résultats : 111
3.2.2.1. Comparaison des déplacements (axes latéral, longitudinal et vertical) générés par les différentes procédures de recalage: 111
3.2.2.2. Analyse du déplacement relatif des différentes régions anatomiques lié à la déformation élastique des patients en cours de traitement : 114
3.2.2.3. Analyse des conséquences dosimétriques de l'utilisation des différentes procédures de recalage : 114
3.2.3. Tableaux étude 4 : 118
3.2.4. Figures étude 4 : 119
3.2.5. Interprétation / Discussion : 137
3.2.6. Conclusion : 146

4. Conclusion générale 148

Références bibliographiques 150

Annexes 161
Annexe 1 : Protocole de mise en œuvre d'un traitement par RCMI pour un cancer des VADS (gestion documentaire du centre Alexis Vautrin).
Annexe 2 : Cotation EORTC/RTOG des toxicités aigües radio-induites ORL.
Annexe 3 : Cotation EORTC/RTOG des toxicités chroniques radio-induites ORL.
Annexe 4 : Questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-H&N35 (versions françaises).
Annexe 5 : Publications / Communications

1. Introduction

La radiothérapie est une arme thérapeutique majeure dans la prise en charge des tumeurs des voies aérodigestives supérieures (VADS). Celle-ci s'intègre dans une stratégie thérapeutique complexe, soit à titre exclusif, soit en association avec la chirurgie en situation adjuvante.

Plusieurs méta-analyses ont démontré le bénéfice lié à l'adjonction d'une chimiothérapie à l'irradiation loco-régionale. [1-3] L'ajout d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie pour les tumeurs localement évoluées non opérées semble bénéfique. [4-6] Il en est de même pour les tumeurs opérées présentant des critères histopronostiques péjoratifs. [7-10] Toutefois, ces associations concomitantes majorent les toxicité aigües [11] et chroniques[12].

Une autre option pour intensifier le traitement de radiothérapie est le recours aux modifications du fractionnement (hyperfractionnement autorisant l'augmentation de la dose totale) et/ou de l'étalement (accélération). Plusieurs essais randomisés ont démontré le bénéfice de ces modifications du schéma d'irradiation en termes de contrôle locorégional. [6, 13-17] Des méta-analyses confirment ces données avec bénéfice en survie globale, le schéma optimal semblant être l'hyperfractionnement avec augmentation de la dose. [18, 19]

Enfin, la faisabilité des protocoles accélérés/hyperfractionnés a conduit à les tester en association à la chimiothérapie. Il semble que l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie modifiée soit supérieure à la modification de l'étalement/fractionnement sans chimiothérapie. [20-25] Ceci est confirmé en méta-analyse. [19] Il reste toutefois des incertitudes quant au réel bénéfice de la combinaison d'une chimiothérapie et d'une modification de l'étalement/fractionnement par rapport à l'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie en fractionnement conventionnel.

Malgré l'apport des associations thérapeutiques, le pronostic des tumeurs avancées reste encore sombre, grevé essentiellement par les récidives locales qui ont un rôle pronostique sur la survie des patients. Il existe donc un bénéfice à la poursuite des essais d'intensification des traitements locorégionaux.

Malheureusement, la sphère ORL se compose de nombreux organes critiques à proximité immédiate des volumes cibles. La radiothérapie conventionnelle, qui utilise des balistiques simples et s'appuie sur une dosimétrie bidimensionnelle, est associée à des taux élevés d'effets secondaires aigus mais surtout chroniques et irréversibles. [26] Ces complications altèrent la qualité de vie des patients et limitent les possibilités d'intensification thérapeutique. [27]

Les évolutions technologiques de la radiothérapie ont toujours été menées dans un objectif antagoniste consistant à délivrer, d'une part, de fortes doses sur les volumes cibles tout en limitant, d'autre part, les toxicités radio-induites. L'amélioration du ratio thérapeutique devant permettre, dans un premier temps, la réduction des toxicités à niveau de dose constant, puis la poursuite des intensifications thérapeutiques sans majoration inacceptable des toxicités.

Le développement de la radiothérapie conformationnelle représente une évolution majeure. L'intégration des images scannographiques dans la planification des plans de traitement permet la représentation tridimensionnelle (3D) des volumes cibles et des organes à risque. Les outils informatiques de l'optimisation directe qui comportent notamment le « beam's eye view » et les « histogrammes dose-volume » autorisent des balistiques complexes, l'optimisation de la forme et de la pondération des champs.
Les principales études évaluant la radiothérapie conformationnelle 3D dans le traitement des cancers des VADS ont toutes conclu à sa supériorité sur les techniques classiques, que l'objectif ait été la couverture (homogénéité) du volume tumoral macroscopique et/ou la diminution de la dose reçue par les organes à risque. [28]

Un niveau supérieur d'optimisation a été atteint avec le développement, aux Etats Unis à partir des années 1990, du concept de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). Ce terme recouvre l'ensemble des procédures qui permettent la délivrance d'un faisceau d'irradiation dans lequel la fluence de la distribution de dose est variable d'un point à l'autre si l'on se place dans un plan transverse perpendiculaire à l'axe du faisceau. Une méthode simple de modulation de la fluence du faisceau consiste en l'interposition d'un compensateur, permettant d'homogénéiser la distribution de dose à la surface d'entrée du faisceau, lorsque cette surface n'est pas plane. Le degré de liberté reste toutefois faible, se limitant au choix de l'épaisseur du compensateur. Ce n'est que récemment que les développements technologiques et informatiques en matière d'imagerie médicale, de

dosimétrie et d'appareils de traitement ont permis de développer des outils de contrôle plus subtils des variations de la fluence du faisceau à travers le champ d'irradiation. Il s'agit notamment des systèmes de collimation dynamique qui permettent de faire varier rapidement la taille de la région irradiée au cours de la séance. Le premier système NOMOS MIMic utilisait un collimateur très étroit (ouverture maximale : 2 cm), le patient étant traité par bandes jointives constituées par l'addition successive d'arcs d'angles variables. Par la suite, des technologies ont été développées pour autoriser la RCMI avec les appareils de traitement conventionnels (accélérateurs de particules équipés de collimateurs multilames dynamiques). Un nombre limité de faisceaux est utilisé, mais le profil de dose délivré par chacun de ces faisceaux est modulé. On peut distinguer les techniques dites en « step and shoot » qui juxtaposent plusieurs champs élémentaires, ou segments, pour une position du bras donnée et les techniques dites « dynamiques » ou de « la fenêtre glissante » qui font varier l'ouverture du collimateur, c'est-à-dire la position des lames, au cours de la séance d'irradiation. L'avantage lié à la possibilité d'utiliser les appareils de traitement existants a largement contribué au développement de la technique en regard des appareils dédiés. Toutefois, les appareils dédiés ont eux même évolué. Aujourd'hui, un nombre limité de services proposent des traitements RCMI délivrés par tomothérapie, procédé très sophistiqué et techniquement complexe, qui permet d'irradier le patient en « tranches » successives spiralées comme le ferait un scanner dont le tube délivrerait un rayonnement thérapeutique modulé.

La planification des traitements de RCMI est un processus rigoureux et complexe. Le scanner de dosimétrie doit être acquis en position de traitement, le patient étant maintenu par un système de contention efficace assurant la reproductibilité du positionnement tout au long des traitements. Les volumes cibles et l'ensemble des organes à risque seront dessinés sur chaque coupe par le médecin. Des marges doivent être appliquées autour des volumes pour tenir compte des incertitudes de repositionnement et éventuellement de la mobilité interne de certains organes. Les marges liées aux incertitudes de repositionnement devraient être évaluées par chaque équipe en fonction des systèmes de contention utilisés, des procédures de contrôle qualité mises en œuvre et du niveau de précision effectivement constaté. Des contraintes/objectifs dosimétriques sont définis par le médecin prescripteur pour l'ensemble des volumes et la fluence des faisceaux est automatiquement optimisée par les logiciels de planification inverse, la validation finale revenant au médecin prescripteur sur la base d'une analyse rigoureuse des histogrammes dose-volume et des planches de distribution de dose.

Le contrôle de qualité des traitements de RCMI est également exigeant et comprend la vérification d'au moins trois phases distinctes dans la délivrance du traitement. Premièrement, il faut s'assurer que les appareils de traitements sont capables de délivrer le faisceau modulé avec un niveau de précision acceptable, prenant en compte les performances du collimateur multilame et de l'accélérateur linéaire. Deuxièmement, il convient de vérifier la concordance des calculs dosimétriques avec les faisceaux modulés délivrés par l'accélérateur par des mesures systématiques pour chaque faisceau de traitement. Ces contrôles doivent être réalisés, idéalement, préalablement à la première séance de traitement. Enfin, des mesures in vivo sont nécessaires pour s'assurer que la distribution de dose prescrite est délivrée avec le niveau de précision requis. Ces mesures in vivo restent néanmoins de réalisation difficile [29]

Au prix de ce long et rigoureux processus, l'avantage majeur attendu de la RCMI est l'amélioration de la conformation de la distribution des hautes doses autour des volumes cibles et la possibilité d'assurer des gradients de dose élevés entre les organes à risque et les volumes cibles. A l'inverse, ce niveau de précision expose au risque théorique d'un sous-dosage marginal des volumes à traiter, soit parce que ces volumes ont été sous-estimés ou incorrectement dessinés par le médecin prescripteur, soit parce que les marges appliquées autour des volumes cibles étaient insuffisantes. Il existe également un risque potentiel de majorer les toxicités si les marges appliquées autour des organes à risque ne sont pas adaptées à la réalité des incertitudes de positionnement et que l'organe considéré est décalé dans une zone de fort gradient de dose. De même, la surestimation des volumes à traiter avec des volumes cibles plus généreux que ce qu'ils auraient été en technique conventionnelle, pourrait être à l'origine d'une altération de la tolérance des traitements.
Par ailleurs, le coût élevé du développement de la technique justifie la validation des bénéfices cliniques en termes de contrôle tumoral et de réduction des toxicités dont l'objectif est l'amélioration de la qualité de vie des patients. [30]

Le centre Alexis Vautrin a développé la RCMI dès 2002, avec initialement une priorité donnée au traitement des cancers prostatiques. L'application au traitement des cancers des VADS a été plus progressive. La technique a été introduite avec le souci de ne pas bouleverser les protocoles et règles d'irradiation définis antérieurement avec les techniques conventionnelles, à savoir une irradiation normofractionnée (2 Gy/fraction) comprenant un premier temps prophylactique large pour couvrir les risques d'extension régionale

péritumorale et ganglionnaire suivi d'un complément de dose ciblé, plus spécifiquement, sur les masses macroscopiques ou le lit opératoire en situation adjuvante.
En réponse aux instances sanitaires qui réclamaient des centres précurseurs une évaluation rigoureuse des résultats cliniques, nous avons initié un enregistrement prospectif des toxicités et du contrôle tumoral de tout patient bénéficiant dans notre service d'une RCMI pour irradiation bilatérale du cou dans le cadre de la prise en charge d'un cancer des VADS. Ces irradiations pouvaient être exclusives ou s'intégrer dans une prise en charge plus complexe en association avec d'autres thérapeutiques. Les niveaux de dose étant conventionnels, sans escalade de dose et sans modification du fractionnement, l'objectif principal était de s'assurer que le contrôle local serait satisfaisant, au moins équivalent à celui observé pour les patients irradiés sans modulation d'intensité. Il s'agissait également de valider notre protocole au regard des résultats de la RCMI décrits dans la littérature. Enfin, pour établir des recommandations dosimétriques adaptées à nos pratiques, il semblait pertinent d'évaluer la corrélation du taux de toxicité salivaire sévère observé parmi nos patients et le niveau de dose reçu par les parotides.
Une seconde évaluation a été menée à un niveau national. Cette étude avait pour objectif d'établir sur une large population le bénéfice de la RCMI en termes de qualité de vie pour les patients longs survivants. Une étude comparative transversale, utilisant des questionnaires validés d'évaluation de la qualité de vie, a été menée entre, d'une part, un groupe de patients ayant bénéficié de la RCMI pour la prise en charge d'un cancer des VADS et, d'autre part, un groupe apparié de patients ayant été irradiés pour des pathologies comparables avec des techniques conventionnelles.

Au final, la démonstration de l'excellence des résultats cliniques observés chez les patients traités par RCMI devait permettre la validation globale d'une chaine complexe allant de la préparation à la délivrance des traitements.

Au-delà de ces considérations, d'autres préoccupations ont bénéficié d'une attention croissante. L'état de santé du patient, le déplacement des organes, la perte de poids, la réponse des tumeurs aux traitements peuvent modifier l'anatomie au cours des semaines d'irradiation. Ces changements risquent d'altérer la distribution de dose du traitement planifié et pourraient affecter significativement la dose délivrée sur la tumeur ou les organes à risque. La question de la pertinence d'utiliser une scannographie de planification unique comme référence pour l'ensemble des séances de radiothérapie se pose. Cette question devient essentielle pour les

traitements de haute précision, avec distribution de gradients de dose élevés à proximité immédiate des organes à risque.
Par ailleurs, il est notable que la planification des traitements repose sur l'imagerie 3D (scannographie diagnostique et de planification, IRM, TEP, système de planification et calcul de dose 3D, etc.), alors, qu'à l'inverse, la vérification du positionnement des patients reposait, jusqu'à présent, sur l'imagerie portale en deux dimensions (2D) avec vérification du positionnement des structures osseuses. [31-35]
Ces dernières années ont vu le développement de systèmes d'imagerie, couplés ou non aux accélérateurs, dont l'objectif est avant tout de fournir une image 3D de l'anatomie exacte du patient en position de traitement, immédiatement avant l'irradiation. Le déploiement clinique de ces systèmes a ouvert l'ère de la radiothérapie guidée par l'image (image-guided radiotherapy ou IGRT).

Le système Mégavoltage cone-beam CT (MV CBCT) combine un appareil d'imagerie portale doté d'un détecteur optimisé pour les énergies du faisceau de traitement, un faisceau de très faible débit de dose synchronisé avec le détecteur et une station de contrôle.
Ce système est attrayant par sa simplicité puisqu'il regroupe une seule source de rayonnement, le faisceau de l'accélérateur, et un seul détecteur, le système d'imagerie portale. Ainsi, par définition, le faisceau de traitement et l'image MV CBCT coïncident au même isocentre. Le système de référence de l'image est celui du faisceau de traitement, limitant au minimum le contrôle de qualité. La dose requise pour l'acquisition d'une image MV CBCT dépend de l'application clinique. Elle est typiquement de 2 à 5 cGy par fraction pour les alignements quotidiens, et de 5 à 10 cGy pour l'étude de l'évolution des tumeurs ou à des fins de planification. [36, 37]

Le système de détection utilise des détecteurs bidimensionnels munis d'une matrice active au silicium amorphe optimisée pour la détection des photons générés par le faisceau de l'accélérateur en champ ouvert. [37] La station de contrôle permet l'acquisition automatique des images de projection (images portales), la reconstruction de l'image CBCT et la superposition de celle-ci avec l'image scannographique de planification. Cet alignement CT – MV CBCT détermine le vecteur de correction à apporter à la position du patient.

La précision d'alignement du système pour un objet rigide a pu être vérifiée en comparant les positions obtenues à la fois à l'aide du système MV CBCT et d'une paire d'images portales

orthogonales sur fantôme anthropomorphique (Rando) implanté de trois marqueurs d'or. [36, 38] La moyenne et l'écart-type des différences entre les deux méthodes d'imagerie étaient respectivement de 0,0 et 0,3 mm. De plus, l'écart-type entre les valeurs de déplacements effectués et mesurés par le système MV CBCT était de 0,5 mm. Ces mesures démontrent donc que le système MV CBCT a le potentiel d'aligner un système rigide avec une précision meilleure que 1 mm.

Outre le recalage de l'image MV CBCT avec le scanner de planification, permettant de générer un vecteur de correction de la position du patient, la visualisation de l'anatomie 3D permet également d'appréhender les distorsions anatomiques complexes liées à la plasticité des patients et qui font que les incertitudes de repositionnement ne se limitent pas à des phénomènes de translation ou de rotation monoblocs de l'ensemble des régions anatomiques de la sphère ORL. De plus, la répétition des acquisitions MV CBCT au cours des semaines d'irradiation permet de suivre la cinétique des modifications anatomiques induites par les traitements, comme la modification des limites externes du patient par perte de poids ou les phénomènes inflammatoires radio-induits ou encore la régression des masses tumorales. Enfin, une caractéristique importante du signal de l'image MV CBCT est qu'il peut être étalonné en fonction de la densité électronique, permettant d'effectuer un calcul de dose précis directement à partir de l'image MV CBCT. [36] Plusieurs équipes ont démontré qu'il est possible d'obtenir des histogrammes dose-volume générés à partir du recalcul de dose sur image MV CBCT, et les différences entre la distribution de dose planifiée et la distribution de dose délivrée peuvent être appréhendées facilement à travers des cartes 3D de différentiel de dose. [39-41]

A l'occasion d'une année de déplacement dans le service de radiothérapie de l'université de Californie (UCSF), nous avons initié deux travaux d'évaluation de l'imagerie embarquée appliquée à la prise en charge des patients irradiés par RCMI pour un cancer des VADS. La première étude avait pour objectif d'évaluer l'apport du recalcul de dose sur images MV CBCT dans une démarche de contrôle qualité à posteriori des traitements de RCMI. La seconde étude tentait de quantifier les déformations anatomiques complexes observées lors des traitements de RCMI, leurs conséquences en termes de distribution de dose sur les volumes cibles et les organes à risque, pour établir au final des recommandations sur les modalités d'utilisation des images MV CBCT lors du repositionnement des patients au poste de traitement.

2. Evaluation des résultats cliniques de la RCMI appliquée au traitement des cancers des VADS

2.1. ***ETUDE 1 :*** Enregistrement prospectif des patients traités au centre Alexis Vautrin par RCMI pour un cancer des VADS.

2.1.1. Matériels et méthodes :

2.1.1.1. Design de l'étude :

Tous les patients présentant un cancer des VADS et ayant reçu une radiothérapie délivrée par RCMI dans le service de radiothérapie du centre Alexis Vautrin ont été inscrits dans une étude d'enregistrement prospectif de leurs résultats cliniques.

En fonction de l'indication retenue, au regard du site et du stade de la tumeur initiale, la radiothérapie externe pouvait être délivrée seule ou en association avec d'autres modalités thérapeutiques incluant la chirurgie, la chimiothérapie et la curiethérapie.

Pour être éligibles, les patients devaient être traités à visée curative et leur prise en charge inclure au minimum une irradiation cervicale prophylactique bilatérale délivrant une dose de 50 Gy. L'administration de traitements radio-protecteurs visant à protéger la fonction salivaire au cours de la radiothérapie n'était pas autorisée. Toutes les localisations tumorales de la cavité buccale et du pharyngolarynx ont été retenues. Les tumeurs des glandes salivaires, des fosses nasales et des sinus de la face étaient exclues.

Chaque patient a bénéficié d'un bilan préthérapeutique complet incluant au minimum une panendoscopie ainsi qu'un scanner cervical et thoraco-hépatique. Le diagnostic de cancer invasif devait être prouvé histologiquement et la stratégie thérapeutique systématiquement prise en comité de décision pluridisciplinaire. Le stade tumoral initial était défini selon la classification de l'Union Internationale Contre le Cancer (6° édition). Tous les patients devaient être considérés indemnes d'extension métastatique (M0) au moment de leur prise en charge initiale.

2.1.1.2. Procédure RCMI appliquée aux patients de l'étude :

Un scanner d'acquisition (coupes jointives d'épaisseur 3 mm, injection intraveineuse de produit de contraste) a été réalisé pour chaque patient, en position de traitement. La contention était assurée par un masque thermoformé à 5 points d'attache.

L'irradiation était délivrée en fractionnement standard à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine. Toutefois, pour préserver l'étalement du traitement, dont la valeur pronostique est reconnue dans le traitement des cancers des VADS, la dose par fraction était portée à 2,4 Gy lors des semaines de 4 jours (équivalent dose biologique).

Le traitement était séquentiel, divisé en deux phases successives. La première phase délivrait 50 Gy à un large volume cible prophylactique appelé CTV1 (CTV pour Clinical Target Volume) qui recouvrait le site tumoral initial, les adénopathies infiltrées, et l'ensemble des zones jugées à risque d'infiltration microscopique infra-clinique. Les aires cervicales N0 prophylactiques étaient définies en suivant les recommandations des consensus internationaux. [42, 43] Les zones à risque de dissémination péri-tumorale étaient définies selon l'histoire naturelle des cancers (en fonction de la localisation et du stade tumoral) et les recommandations publiées dans la littérature. [44-53]
Quand cela était indiqué, un complément de dose pouvait être délivré sur la maladie tumorale macroscopique (20 Gy) ou le lit opératoire en cas de chirurgie initiale (16 Gy). En cas de radiothérapie exclusive, le volume cible du complément de dose (CTV2) était défini par une marge de 5 à 10 mm autour des masses tumorales en place, pour tenir compte de la zone à haut risque d'extension immédiate péri-tumorale. En situation adjuvante, le site de la tumeur initiale était généreusement dessiné, en prenant soin d'inclure toute zone jugée à risque élevé de récidive à la lecture du compte rendu opératoire et de l'analyse histologique. Les aires ganglionnaires se révélant infiltrées avec rupture de la capsule du ganglion étaient également généreusement prises en compte dans le CTV2.

Une marge de 4 mm était appliquée autour du CTV pour définir le « Planning Target Volume » (PTV). Cette marge tient compte des incertitudes de repositionnement et résulte d'une analyse systématique des décalages d'isocentre observés lors de la procédure de recalage sur images portales de nos 10 premiers patients. [54] Aucun décalage de plus de 5 mm n'a été observé et 98% d'entre eux étaient inférieurs à 4 mm.
La mobilité interne des organes était jugée nulle à l'exception du larynx (3 mm). [55] Le calcul de la marge pour la prise en compte conjointe des incertitudes de repositionnement et de la mobilité interne du larynx suivait les recommandations du rapport ICRU 50 (racine carré de la somme du carré des incertitudes).

Pour assurer une sécurité optimale, une marge de 5 mm était appliquée autour de la moelle et du tronc cérébral. Pour éviter le recouvrement des PTV et des parotides, aucune marge n'était appliquée autour des glandes salivaires.

La RCMI a été délivrée selon la méthode dynamique de la fenêtre glissante (RX 6 MV, Clinac EX23). Les plans de traitement ont été optimisés avec le logiciel de planification inverse Helios (Eclipse-Varian).
Les champs de RCMI ont été systématiquement utilisés pour l'irradiation cervicale supérieure. La région cervicale inférieure était incluse dans les champs de RCMI en cas de tumeur du paryngolarynx ou en cas d'infiltration ganglionnaire basse. Dans les autres cas, la région cervicale inférieure était traitée par un champ antérieur direct.

Le contrôle de qualité comprenait la vérification de la position initiale des lames de chaque faisceau lors de la première séance et la réalisation de 2 images portales orthogonales pour procédure de recalage lors des 3 premières séances, puis 1 fois par semaine et en cas de déplacement d'isocentre. Un contrôle dosimétrique était également assuré avant la première séance, incluant la mesure de la dose sur l'axe de chaque faisceau à l'aide d'une petite chambre d'ionisation (PTW 31008) et une mesure de la répartition de dose sur film (Kodac EDR2). [56] Les mesures sur film étaient comparées à la répartition prévisionnelle de dose grâce au logiciel RIT113 (critère de validité : 4% en dose absolue et 4% / 3 mm pour l'index Gamma).

Les recommandations complètes et détaillées concernant la mise en œuvre d'un traitement par RCMI pour un cancer des VADS au centre Alexis Vautrin sont présentées en Annexe 1. Ces recommandations ont été rédigées pour la gestion documentaire du service.

2.1.1.3. Suivi des patients :

Le poids ainsi que les toxicités aiguës muqueuse, cutanée, pharyngée, laryngée et salivaire ont été systématiquement évaluées par le radiothérapeute avant traitement puis à l'occasion d'une consultation de surveillance hebdomadaire pendant toute la durée de la radiothérapie. Le système de cotation des toxicités aigües radio-induites validé par le RTOG et l'EORTC a été utilisé. (Annexe 2)

Une première évaluation de l'efficacité des traitements a été réalisée 3 mois après la fin de la radiothérapie à l'occasion d'une consultation de surveillance inaugurale auprès du radiothérapeute. Un scanner cervical et thoraco-hépatique de référence était systématiquement réalisé à cette date. A la discrétion du médecin, d'autres examens complémentaires pouvaient être prescrits pour confirmer le statut tumoral.

Le suivi au long cours a consisté en une consultation de surveillance alternée entre le chirurgien ORL et le radiothérapeute tous les 3 mois pendant les 2 premières années puis tous les 6 mois lors de 3 années suivantes. La surveillance était clinique et tout examen complémentaire pouvait être prescrit à la discrétion du thérapeute pour préciser le statut tumoral en cas de doute. Les toxicités chroniques muqueuse, cutanée, sous-cutanée, laryngée et salivaire ont été systématiquement évaluées par le radiothérapeute à 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 et 72 mois. Leur gravité a été appréciée par l'examen et l'interrogatoire du patient. Le système de cotation des toxicités chroniques radio-induites validé par le RTOG et l'EORTC a été utilisé (Annexe 3).

Les patients porteurs d'une trachéotomie ou d'une sonde d'alimentation avant le début de la radiothérapie étaient exclus de l'évaluation des toxicités radio-induites laryngée ou pharyngée. Parce que l'existence d'un processus tumoral actif au niveau de la sphère ORL génère en elle-même une symptomatologie qui interfère avec l'évaluation des toxicités secondaires aux traitements, le suivi prospectif des toxicités radio-induites était interrompu pour tout patient qui présentait soit une récidive locorégionale de sa pathologie initiale, soit une deuxième localisation tumorale des VADS.

2.1.1.4. Analyse statistique :

Les survies ont été calculées et comparées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et le test du log-rank. Le modèle de Cox a été utilisé pour les analyses multivariées.
La date d'origine pour le calcul des survies était la date du dernier jour de radiothérapie. Pour le calcul de la survie globale (SG), l'évènement significatif était le décès du patient, quelle qu'en soit la cause. Pour le calcul de la survie sans progression locorégionale (SSP-LR), de la survie sans progression métastatique (SSP-M) et de la survie sans progression (SSP), l'évènement était défini par la récidive locorégionale, la récidive métastatique et la récidive locorégionale et/ou métastatique, respectivement.

Les patients qui n'ont pas présenté de réponse complète à l'issue des traitements étaient considérés en rechute à J0.

Parce qu'au moment de l'analyse, une grande majorité des patients (> 70%) avait atteint un recul de plus de 12 mois, nous avons étudié la valeur pronostique de la dose délivrée aux parotides sur la xérostomie sévère (grade ≥ 2) à 1 an.

La valeur pronostique de la dose délivrée aux parotides a été étudiée à travers 2 indicateurs:

- la dose moyenne aux 2 parotides définie par la dose moyenne administrée au volume global représenté par la sommation des 2 glandes.
- la dose moyenne à la parotide épargnée définie par la dose moyenne délivrée à la glande ayant reçu les plus faibles doses.

Pour chacun des ces 2 indicateurs, nous avons calculé pour différents paliers de dose consécutifs :

- la Sensibilité (Se) définie par le nombre de patients ayant reçu une dose moyenne aux parotides > au palier étudié parmi les patients présentant une xérostomie à 1 an de grade ≥ 2.
- la Spécificité (Sp) définie par le nombre de patients ayant reçu une dose moyenne aux parotides ≤ au palier de dose étudié parmi les patients présentant une xérostomie à 1 an de grade 0-1.
- la Valeur Prédictive Positive (VPP) définie par le nombre de patients présentant une xérostomie de grade ≥ 2 parmi les patients ayant reçu une dose moyenne aux parotides > au palier étudié.
- la Valeur Prédictive Négative (NPV) définie par le nombre de patients présentant une xérostomie de grade 0-1 parmi les patients ayant reçu une dose moyenne aux parotides ≤ au palier étudié.

Le palier de dose correspondant simultanément à la valeur optimale de ces quatre critères était considéré comme le palier de dose pertinent, en dessous duquel les chances de préserver la fonction salivaire devraient être significativement améliorées.

Enfin, la relation entre la xérostomie sévère et le niveau de dose reçu par les parotides a été quantifiée en analyse multivariée, en utilisant le modèle de régression logistique. La recherche de potentiels facteurs de confusion a été menée par analyse univariée en utilisant le test t de Student et le test du Chi2 de Pearson ou le test exact de Fisher (les tests non paramétriques ont été utilisés quand l'hypothèse de distribution normale ne pouvait pas être retenue). Les

interactions n'ont été testées, dans le modèle multivarié, que pour les variables présentant à la fois une corrélation avec la xérostomie chronique et la dose aux parotides.
Tous les tests statistiques ont été réalisés en utilisant le logiciel d'analyse statistique SAS, version 9.1, pour Microsoft (SAS Institute, Cary, NC).

2.1.2. Résultats :

2.1.2.1. Population de l'étude et traitements reçus :

La population de l'étude comprend 85 patients inclus entre juin 2002 et janvier 2009 et suivis jusqu'en juin 2009. Les caractéristiques de la population et des modalités thérapeutiques sont résumées dans le Tableau 1.
Histologiquement, les tumeurs étaient de type carcinome épidermoïde (91,7%) ou carcinome indifférencié (8,3%).
Quarante sept patients (55,3%) ont bénéficié d'un acte chirurgical inaugural (résection de la tumeur primitive et/ou un curage cervical). Le délai moyen entre la chirurgie et le début de la radiothérapie était de 6,7 semaines (+/- 2,5).
Vingt huit patients (32,9%) ont reçu de la chimiothérapie. Un patient a reçu une chimiothérapie néoadjuvante dans le cadre d'une tentative de préservation laryngée. Les autres patients ont reçu une radiochimiothérapie concomitante, utilisant principalement (96,4%) les sels de platine (Cisplatine ou Carboplatine à 100mg/m² J1-J22-J43).
Dix huit patients ont bénéficié d'un complément de dose par curiethérapie interstitielle après la radiothérapie externe. Le délai moyen entre la fin de la radiothérapie et l'application de la curiethérapie était de 14 ,4 jours (+/- 3,7). Des fils d'iridium 192 ont été utilisés pour délivrer une irradiation à bas débit de dose à l'exception de 4 patients qui ont été traités en débit pulsé. La dose moyenne prescrite (Plato-BPS, Nucletron) était de 24,6 Gy (+/- 9,6), prescription réalisée sur l'isodose de référence (85% de la dose de base). Le diamètre moyen des manchons de surdosage (150% de la dose de base) était de 6,8 mm (+/- 2,5).
La balistique utilisée pour la RCMI était de 5 faisceaux pour le premier temps dans 96 ,5% des cas. Cinquante six patients (65,9%) ont reçu un complément de dose par RCMI (balistique de 3 à 7 faisceaux) délivré sur le site tumoral initial (31,8%), un niveau ganglionnaire envahi (5,9%) ou les deux à la fois (28,2%). La dose moyenne délivrée au PTV1 était de 49,0 Gy (+/- 0,7) en 23,0 fractions (+/- 0,8) et 33,9 jours (+/- 1,6). Pour les patients qui ont reçu un complément de dose par RCMI, la dose moyenne totale délivrée aux PTV2 était de 67,5 Gy (+/- 2,6) en 31,7 fractions (+/- 1,4) et 47,8 jours (+/- 4,3).

2.1.2.2. Etude des modalités de récidive et analyse des survies :

Le suivi médian était de 19,2 mois (extrêmes, 1,8 - 66,6 mois). Aucun patient n'a été perdu de vue. Quinze patients sont morts (17,6%). Les décès sont survenus en moyenne 20,2 mois (+/- 15,1) après la fin des traitements.

La SG était de 92,0% et 81,7% à 1 et 2 ans, respectivement (Figure 1). Huit patients présentaient une récidive de la tumeur des VADS au moment de leur décès, considérée comme cause directe du décès dans 7 cas. Huit patients ont présenté un deuxième cancer (essentiellement un cancer du poumon), responsable du décès du patient dans 5 cas. Trois patients sont morts de maladie intercurrente.

Neuf patients ont présenté une récidive locorégionale isolée, 4 patients une récidive métastatique sans récidive locorégionale et 2 patients une récidive synchrone locorégionale et métastatique. Le délai moyen entre la fin des traitements et la survenue des récidives était de 6,3 mois (+/- 5,0) pour les récidives locorégionales et 4,5 mois (+/- 3,0) pour les récidives métastatiques. La SSP-LR, SSP-M et SSP était de 88,5%, 92,2% et 83,2% à 1 an et 84,9% , 92,2% et 79,4% à 2 ans (Figure 2). Quatre récidives locorégionales et 1 récidive métastatique isolée ont pu être traitées efficacement par chirurgie de rattrapage, la maladie restant contrôlée après un suivi médian de 23,9 mois (extrêmes, 16,8 – 50,6 mois) après le traitement de rattrapage. Au final, seulement 7 patients (8,2%) présentaient une progression locorégionale de leur tumeur initiale lors de leur dernière consultation de suivi.

L'analyse univariée des survies est résumée dans le Tableau 2. Seul le stade N est resté statistiquement corrélé à la SSP-LR après analyse multivariée (Figure 3).

Le Tableau 3 résume l'analyse des récidives locorégionales. Aucune récidive à type de nodule de perméation cutané n'a été observée. Dix des 11 patients ayant présenté une récidive locorégionale ont pu bénéficier de la réalisation d'un scanner des VADS au moment de leur récidive (1 patient est mort de récidive locorégionale avant d'avoir pu bénéficier de la réalisation de ce scanner d'évaluation). La localisation de la récidive tumorale à pu être soigneusement comparée avec les volumes cibles (CTV1 et CTV2) dessinés par le médecin prescripteur sur le scanner de planification. Toutes les récidives locales ont été considérées comme survenant à plus de 90% de leur volume dans le CTV2 correspondant (à l'exception des patients n'ayant pas reçu de complément de dose par radiothérapie externe). Aucune récidive ganglionnaire régionale n'a été considérée comme survenant en bordure ou en dehors

du CTV1, notamment aucune récidive marginale adjacente à une parotide n'a été observée. Deux patients ont présenté des récidives ganglionnaires cervicales multiples, survenant à la fois dans les volumes CTV1 et CTV2 et dans le champ sus-claviculaire antérieur pour un troisième patient. Les récidives ganglionnaires survenues à l'intérieur d'un volume cible prophylactique (CTV1) ont fait l'objet d'une attention particulière, à la recherche d'un ganglion de taille significative (> 1 cm) présent sur le scanner de planification initial qui pourrait remettre en cause, à posteriori, le choix de ne pas avoir délivré un complément de dose dans cette région. Cette conclusion n'a jamais été retenue.

Sur l'ensemble des récidives locorégionales, 6 cas sont associés à des pathologies tumorales initialement très agressives comprenant 3 cas de cancers oropharyngés ou hypopharyngés de stades IV inopérables et traités en radiothérapie exclusive (contre indication à la chimiothérapie), 1 cas de cancer du cavum de stade IV également traité en radiothérapie exclusive (contre indication à la chimiothérapie) et 2 cas de récidives locorégionales précoces associées à des métastases synchrones.

Les données dosimétriques ont été comparées entre les patients ayant présenté une récidive locorégionale et ceux dont la maladie est restée contrôlée lors de leur dernière évaluation. Les volumes cibles étaient correctement couverts par l'isodose 95% de la dose prescrite pour tous les patients, sans différence significative entre les 2 groupes (Tableau 4).

Le respect du contrôle de qualité a également été vérifié pour l'ensemble 11 patients ayant présenté une récidive locorégionale. La procédure a été respectée dans tous les cas. Au total, un déplacement d'isocentre n'a été demandé qu'à l'occasion de 3 séances, chacun de ces déplacements étant inférieur à 2 mm.

2.1.2.3. Analyse des toxicités :

Toxicités aigües :

Les toxicités aigües de grade ≥ 2 muqueuse, cutanée, pharyngée, laryngée et salivaire ont été observées chez 67,1%, 67,1%, 55,9%, 12,2% et 77,6% des patients, respectivement. Les toxicités aigües de grade 3 n'ont concerné que 14,1%, 24,7%, 39,0%, 4,0% et 35,3% des patients, respectivement. Aucune toxicité de grade 4 n'a été observée à l'exception d'1 patient porteur d'une tumeur hypopharyngée inopérable ayant du bénéficier de la mise en place d'une trachéotomie en raison de l'aggravation de sa dyspnée laryngée au cours d'une radiochimiothérapie concomitante.

Toxicités chroniques :

Les toxicités chroniques cutanée et laryngée étaient modérées avec seulement 2,3% et 2,5% de toxicités de grade ≥ 2 à 18 mois, respectivement.

Des ulcérations muqueuses ont été observées chez 5 patients. Dans 3 cas, ces ulcérations sont survenues sur le site d'une application de curiethérapie (traitement combiné de RCMI et complément de dose par curiethérapie) et dans 2 cas, les ulcérations sont survenues après RCMI postopératoire, dans une zone irradiée à 66 Gy. Dans tous les cas, ces ulcérations étaient de petites tailles et ont facilement été contrôlées après traitement médical.

La toxicité chronique sous-cutanée de grade ≥ 2 concernait 9,5% des patients à 18 mois mais elle était principalement représentée par des toxicités de grade 2 (3 grades 3 et aucun grade 4).

La xérostomie était la toxicité chronique la plus fréquente mais présentait une évolution favorable au cours du temps (Figure 4). A 18 mois, 72,1% des patients présentaient une xérostomie de grade 0-1, 20,9% une xérostomie de grade 2 et 7,0% une xérostomie de grade 3 (pas de grade 4).

Le volume moyen des parotides était de 25,6 cm^3 (+/- 8,8). Les objectifs dosimétriques utilisés au moment de l'optimisation ont été définis sur la base des données de la littérature. [57-61] Il est recommandé de maintenir la dose moyenne parotidienne en dessous de 26 à 32 Gy selon les séries. La dose moyenne a pu être maintenue ≤ 32 Gy pour au moins une parotide chez 78,9% de nos patients. Cet objectif a été rarement atteint pour les deux glandes (29,3%). Une dose moyenne ≤ 26 Gy est un objectif difficile à atteindre, même pour une seule parotide (26,3%).

Les facteurs influençant la dose moyenne délivrée aux 2 parotides étaient le site tumoral (p=0,0002), le stade N (p=0,002) et la curiethérapie comme technique de complément de dose (p=0,005). Les facteurs influençant la dose moyenne délivrée à la parotide épargnée étaient le site tumoral (p=0,001) et le stade N (p=0,001).

Les facteurs pronostiques de la xérostomie chronique sont résumés dans le Tableau 5. La curiethérapie utilisée comme technique de complément de dose après RCMI a permis la réduction de la dose moyenne aux 2 parotides en comparaison des patients n'ayant pas pu bénéficier de cette technique (29,5 Gy versus 34,8 Gy, p=0,005) résultant dans une absence de xérostomie de grade ≥ 2 à 18 mois (0,0% versus 36,4%, p=0,04). La dose moyenne reçue par les parotides apparait être le principal facteur pronostique du risque de toxicité salivaire chronique sévère. La Figure 5 illustre la relation existant entre la dose moyenne aux 2

parotides et l'intensité de la xérostomie chronique. En analyse multivariée, chaque augmentation de 5 Gy de la dose moyenne aux 2 parotides majore de 3,2 (extrêmes, 1,5-7,1) fois le risque de xérostomie de grade ≥ 2 à 18 mois. La Figure 6 résume l'analyse des facteurs Se, Sp, VPP et VPN pour différents seuils de dose aux parotides, considérant le risque de xérostomie de grade ≥ 2 à 1 an. Le palier de dose correspondant simultanément à la valeur optimale de ces quatre critères était de 33 Gy pour la dose moyenne aux 2 parotides et 29 Gy pour la dose moyenne à la parotide épargnée. Le taux de xérostomie de grade ≥ 2 à 1 an était de 58,3% versus 22,9% si la dose moyenne aux 2 parotides était > 33 Gy versus ≤ 33 Gy, correspondant à un odds-ratio ajusté de 4,7 (extrêmes, 1,5-14,6). Le taux de xérostomie de grade ≥ 2 à 1 an était de 60,7% versus 15,6% si la dose moyenne à la parotide épargnée était > 29 Gy versus ≤ 29 Gy, correspondant à un odds-ratio ajusté de 8,7 (extrêmes, 2,3-32,8). Les Figures 7 et 8 illustrent les résultats quand ces seuils sont appliqués au risque de xérostomie sévère à 18 mois.

Vingt et un patients (24,7%) ont débuté une alimentation entérale pendant la RCMI, alors que 25 l'utilisaient déjà avant d'initier leur radiothérapie. La durée moyenne d'utilisation d'une sonde d'alimentation après la fin de la radiothérapie était de 7,1 mois (+/- 6,5). Quatre patients continuaient à utiliser une sonde d'alimentation comme principal ou unique moyen d'alimentation plus de 1 an après la fin de la RCMI. Ces patients comprenaient 2 cas de cancers avancés en rémission complète après radiochimiothérapie (T4N2c de l'oropharynx et T3N3 du nasopharynx) et 2 cas de tumeurs plus limitées (T2N0 de l'hypopharynx et T2N0 de base de langue) ayant toutefois justifié d'une chirurgie de rattrapage en raison d'une poursuite évolutive locale.

Trois cas de nécrose mandibulaire radio-induite ont été observés. Un cas après irradiation postopératoire par RCMI suivie d'un complément de dose par curiethérapie pour une tumeur du plancher de bouche. Il est à noter que dans ce cas particulier, le patient n'a pas pu bénéficier de la mise en place d'une gouttière plombée lors de l'application de curiethérapie. Un autre cas a été observé après RCMI postopératoire à la dose de 66 Gy pour un cancer de l'oropharynx. Dans ces 2 cas, l'ostéonécrose était limitée et facilement gérée par une résection osseuse modérée. Le troisième cas correspond à une ostéonécrose plus étendue liée à la régression complète d'une volumineuse tumeur de l'oropharynx initialement étendue à l'os et traitée par radiochimiothérapie. La sanction chirurgicale a été plus étendue, justifiant une interruption de continuité de la mandibule.

2.1.3. Tableaux étude 1 :

Tableau 1 : Description de la population étudiée et des traitements reçus.

Age (années)	52,3 ± 10,8
Sexe	
Masculin	67 (78,8)
Féminin	18 (21,2)
Site tumoral	
Nasopharynx	7 (8,3)
Oropharynx	45 (52,9)
Cavité orale	16 (18,8)
Pharyngolarynx	14 (16,5)
Adénopathie sans primitif	3 (3,5)
Classification T	
T1-T2	51 (60,0)
T3-T4	31 (36,5)
Tx	3 (3,5)
Classification N	
N0-N1	59 (69,4)
N2-N3	26 (30,6)
Stades (Tx exclus)	
I + II	30 (36,6)
III + IV(A+B)	52 (63,4)
Resection tumorale	
Non	44 (51,8)
Oui	41 (48,2)
Curage cervical	
Non	44 (51,8)
Oui	41 (48,2)
Chimiothérapie	
Non	57 (67,1)
Oui	28 (32,9)
Curiethérapie	
Non	67 (78,8)
Oui	18 (21,2)

Présentation des résultats: moyenne ± DS ou effectif (%).

Tableau 2 : Recherche des facteurs pronostiques de la survie (analyse univariée).

	SSP-LR	SSP-M	SG
	p	P	p
Age	0,51	0,0004	0,67
Sexe	0,07	0,71	0,12
Site tumoral	0,85	0,002	0,78
Classification T (Tx exclu)	0,22	0,03	0,13
Classification N	0,007	0,03	0,02
Chirurgie	0,20	0,56	0,54
Chimiothérapie	0,31	0,06	0,03
Curiethérapie	0,89	0,38	0,31
Dose totale prescrite	0,49	0,88	0,48

Abréviations: SSP-LR = Survie sans progression locorégionale;
SSP-M = Survie sans progression métastatique; SG = survie globale

Tableau 3 : Analyse des 11 cas de récidives locorégionales.

Tumeur initiale	Type d'irradiation (modalité du boost)	Type de récidive	Topographie des récidices
Nasopharynx T1N3	Exclusive (Boost par RCMI)	N*	CTV2
Oropharynx T1N0	Exclusive (Boost par RCMI)	N*	CTV1
Oropharynx T2N1	Exclusive (Boost par RCMI)	T*	CTV2
Oropharynx T2N0	Exclusive (Boost par curie)	T*	CTV1
Oropharynx T4N2c	Exclusive (Boost par RCMI)	T + N	Non documenté
Oropharynx T4N2c	Exclusive (Boost par RCMI)	T + N	T+N dans CTV2
Hypopharynx T3N3	Exclusive (Boost par RCMI)	T + N	T+N dans CTV2
Hypopharynx T2N0	Postopératoie (Pas de boost)	T	CTV1
N sans primitif TxN2b	Postopératoie (Boost par RCMI)	N (+synchronous M)	CTV2 et CTV1
Cavité orale T3N2b	Postopératoie (Boost par curie)	N (+ synchronous M)	CTV1 et région sus-claviculaire
Cavité orale T4N2b	Postopératoie (Boost par RCMI)	T + N	T+N dans CTV2 et N dans CTV1

Abréviations: T = récidive locale sur le site de la tumeur initiale; N = récidive régionale ganglionnaire; M = récidive métastatique à distance;
RCMI= radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité;
Curie= curiethérapie;
CTV = Clinical-Target-Volume (1 = volumes prophylactiques; 2 = volumes du complément de dose)
* Récidives ayant pu bénéficier d'une chirurgie de rattrapage

Tableau 4: Comparaison dosimétrique de la qualité de couverture des volumes cibles entre les patients avec ou sans récidive locorégionale.

	Récidive locorégionale	Contrôle locorégional	p*
Volumes cibles prophylactiques			
V95 PTV	98,2 ± 1,9	98,2 ± 1,8	0,93
V95 CTV	99,8 ± 0,4	99,9 ± 0,3	0,43
Volumes cibles du complement de dose			
V95 PTV	98,5 ± 0,9	97,4 ± 5,7	0,64
V95 CTV	99,9 ± 0,1	99,8 ± 0,9	0,58

Abbréviations: V95 = % de volume recevant ≥ 95% de la dose prescrite;
PTV = Planning Target Volume; CTV = Clinical Target Volume
Présentation des résultats: moyenne ± DS
* Modèle de Cox utilisé pour la comparaison de variables dépendantes du temps

Tableau 5: Facteurs influençant l'intensité de la xérostomie chronique (analyse univariée)

	Xérostomie à 12 mois			Xérostomie à 18 mois		
	Grade 0-1	Grade ≥ 2	p	Grade 0-1	Grade ≥ 2	p
Age (années)	49,5 ± 9,1	54,4 ± 10,2	0,19	49,7 ± 9,1	53,7 ± 12,7	0,65
Sexe			0,55			1,00
Masculin	31 (66,0)	16 (34,0)		24 (70,6)	10 (29,4)	
Féminin	8 (57,1)	6 (42,9)		7 (77,8)	2 (22,2)	
Site tumoral			0,41			0,03
Nasopharynx	1 (25,0)	3 (75,0)		1 (20,0)	4 (80,0)	
Oropharynx	22 (64,7)	12 (35,3)		18 (75,0)	6 (25,0)	
Cavité orale	8 (80,0)	2 (20,0)		5 (83,3)	1 (16,7)	
Pharyngolarynx	7 (63,6)	4 (36,4)		6 (100,0)	0 (0,0)	
Adénopathie sans primitif	1 (50,0)	1 (50,0)		1 (50,0)	1 (50,0)	
Classification T (Tx exclu)			0,98			1,00
T1-T2	27 (64,3)	15 (35,7)		24 (72,7)	9 (27,3)	
T3-T4	11 (64,7)	6 (35,3)		6 (75,0)	2 (25,0)	
Classification N			0,26			0,04
N0-N1	33 (67,3)	16 (32,7)		25 (80,6)	6 (19,4)	
N2-N3	6 (50,0)	6 (50,0)		6 (50,0)	6 (50,0)	
Chirurgie			0,69			0,44
Non	18 (66,7)	9 (33,3)		14 (66,7)	7 (33,3)	
Oui	21 (61,8)	13 (38,2)		17 (77,3)	5 (22,7)	
Chimiothérapie			0,89			1,00
Non	29 (64,4)	16 (35,6)		21 (72,4)	8 (27,6)	
Oui	10 (62,5)	6 (37,5)		10 (71,4)	4 (28,6)	
Curiethérapie			0,02			0,04
Non	27 (56,3)	21 (43,7)		21 (63,6)	12 (36,4)	
Oui	12 (92,3)	1 (7,7)		10 (100,0)	0 (0,0)	
Dose totale prescrite (Gy)	60,2 ± 9,2	62,3 ± 8,6	0,40	60,8 ± 9,1	63,2 ± 8,7	0,31
Dose moyenne aux 2 parotides (Gy)	31,1 ± 4,4	35,8 ± 6,9	0,006	31,8 ± 5,0	39,5 ± 5,7	0,0007
Dose moyenne à la parotide épargnée (Gy)	26,7 ± 3,4	31,3 ± 6,7	0,001	27,6 ± 4,3	33,4± 8,3	0,005
Dose moyenne à la parotide non épargnée (Gy)	35,4 ± 8,2	40,4 ± 10,5	0,05	36,2 ± 7,6	45,3 ± 9,3	0,002

Présentation des résultats: moyenne ± DS ou effectif (%)

2.1.4. Figures étude 1 :

Figure 1 : Survie Globale (SG).

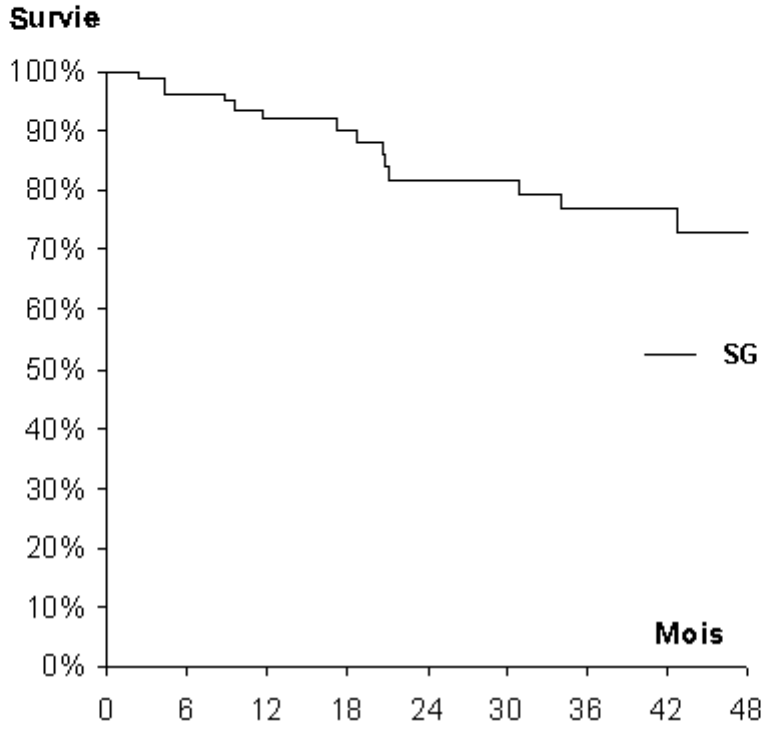


Figure 2 : Survie sans progression métastatique (SSP-M), survie sans progression locorégionale (SSP-LR) et survie sans progression (SSP).

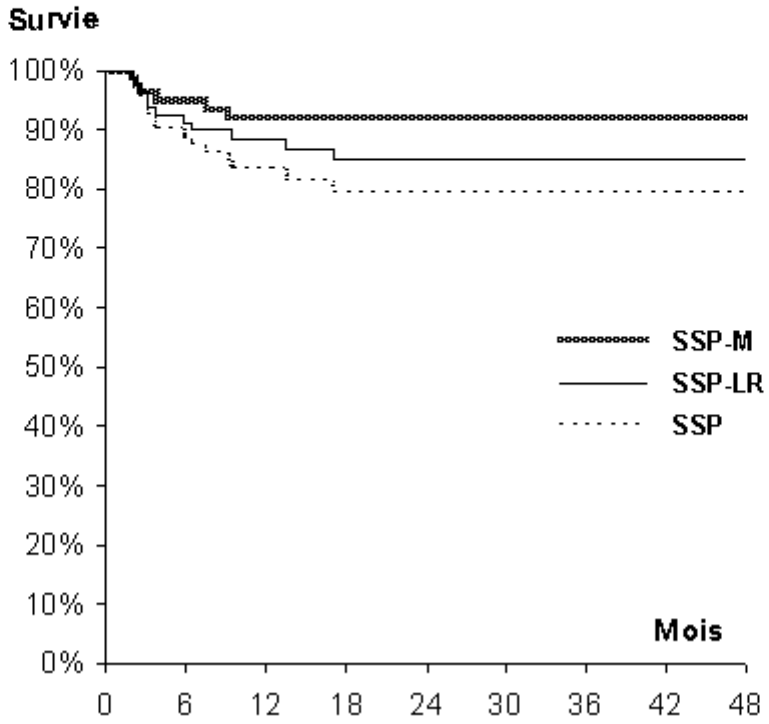


Figure 3 : Survie sans progression locorégionale selon le stade N (analyse multivariée utilisant le modèle de Cox).

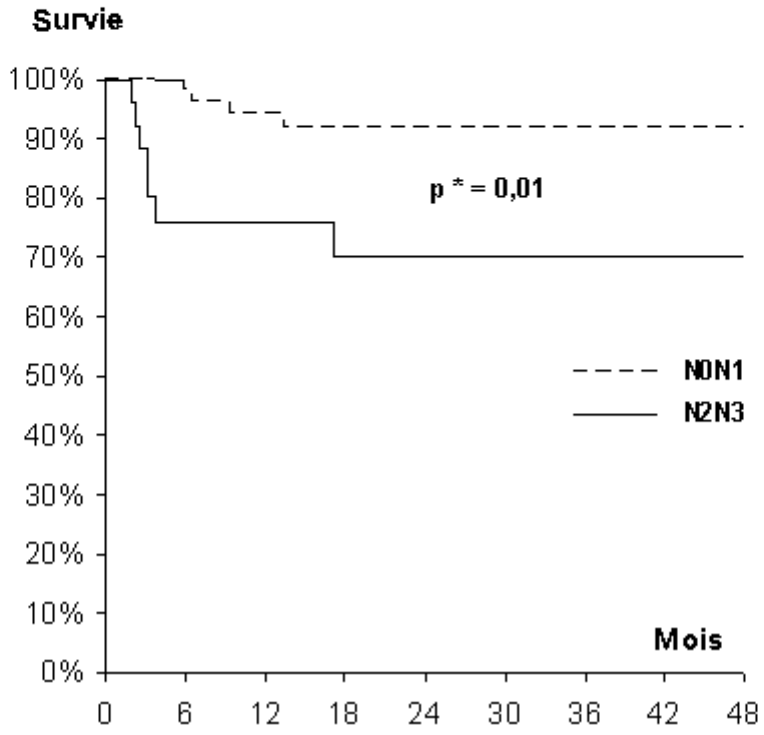


Figure 4 : Evolution du grade de la xérostomie au cours du temps.
(Classification RTOG/EORTC)

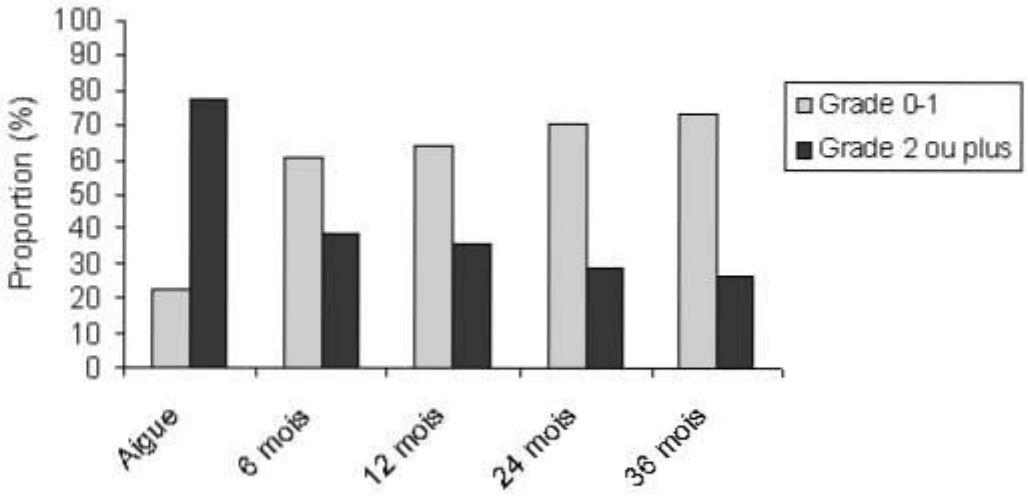
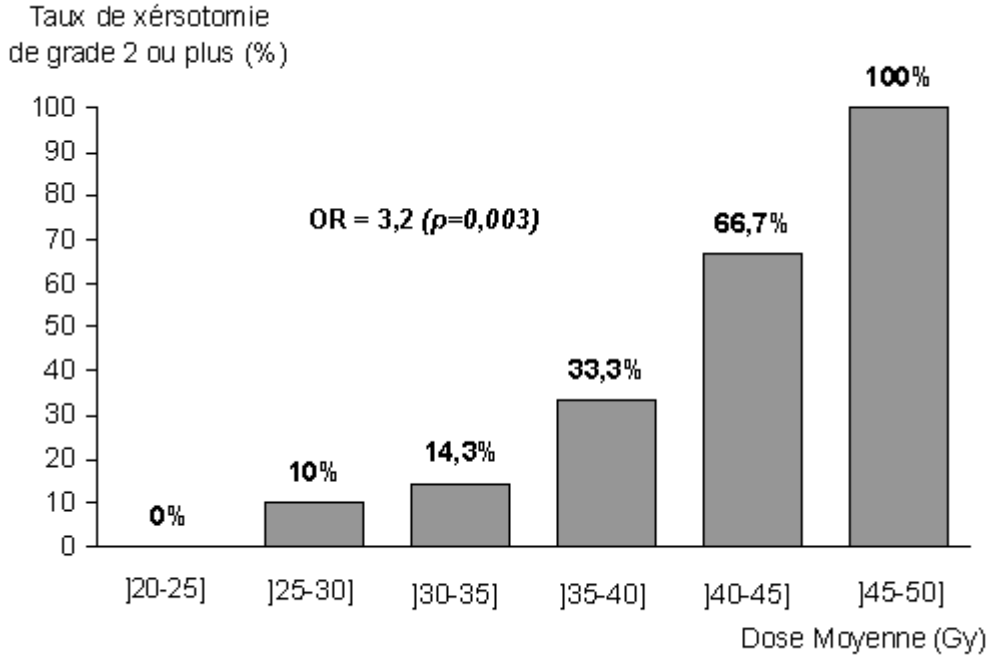
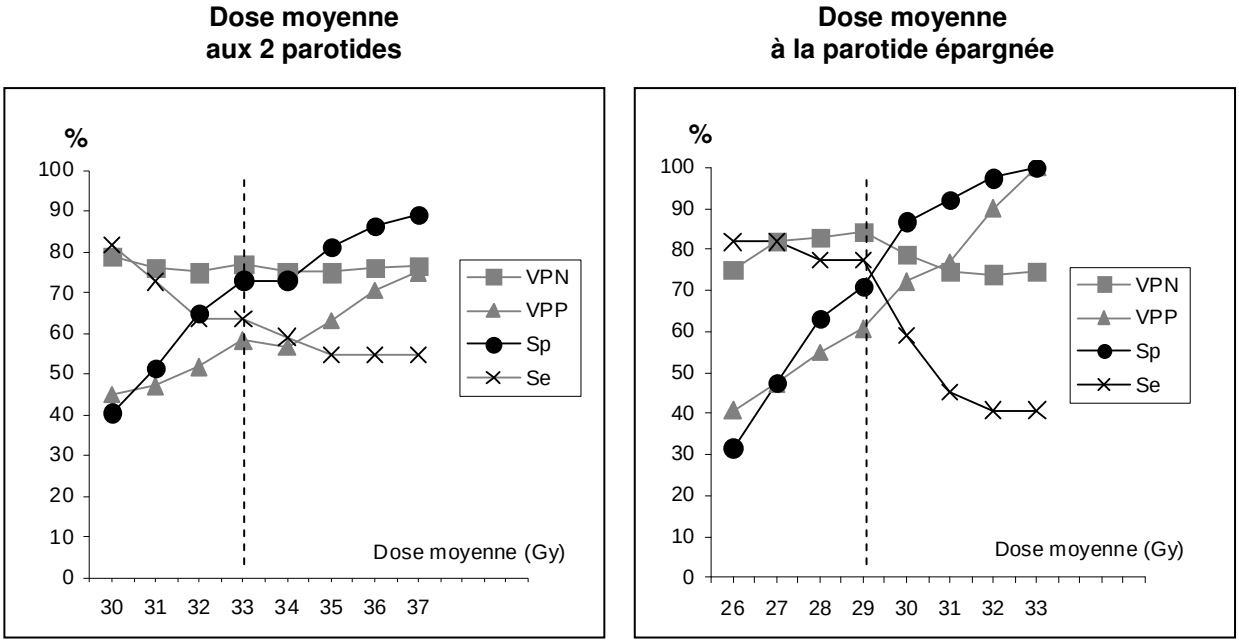


Figure 5 : Probabilité de xérostomie de grade ≥ 2 (classification RTOG/EORTC) à 18 mois en fonction de la dose moyenne aux 2 parotides.



OR = Odds Ratio ajusté pour la xérostomie de grade ≥ 2 à 18 mois pour chaque augmentation de 5 Gy de la dose moyenne aux 2 parotides.

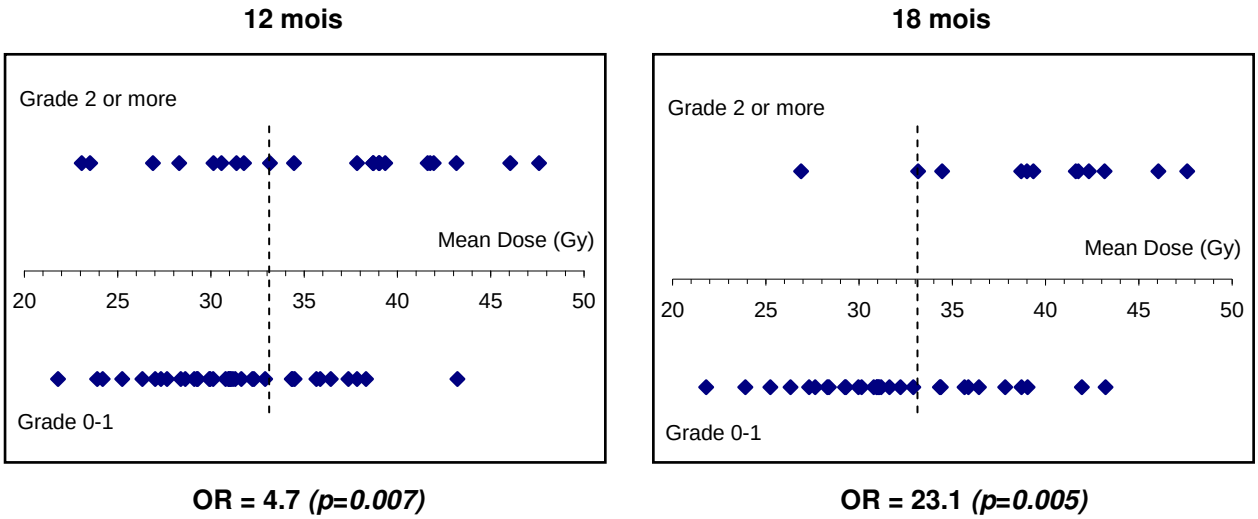
Figure 6 : Recherche du seuil de dose moyenne aux parotides exposant les patients à un risque plus élevé de xérostomie de grade ≥ 2 à 1 an (classification RTOG/EORTC).



- VPN = Valeur Prédictive Négative (probabilité de xérostomie < grade 2 quand la dose moyenne est ≤ au palier de dose étudié).
- VPP = Valeur Prédictive Positive (probabilité de xérostomie ≥ grade 2 quand la dose moyenne est > au palier de dose étudié).
- Sp = Spécificité (probabilité que la dose moyenne soit ≤ au palier de dose étudié parmi les patients présentant une xérostomie < grade 2).
- Se = Sensibilité (probabilité que la dose moyenne soit > au palier de dose étudié parmi les patients présentant une xérostomie ≥ grade 2).

Le seuil de discrimination est symbolisé par une ligne en pointillé.

Figure 7 : Incidence de la xérostomie (grade 0-1 versus grade ≥ 2) à 12 et 18 mois en fonction de la dose moyenne aux 2 parotides.

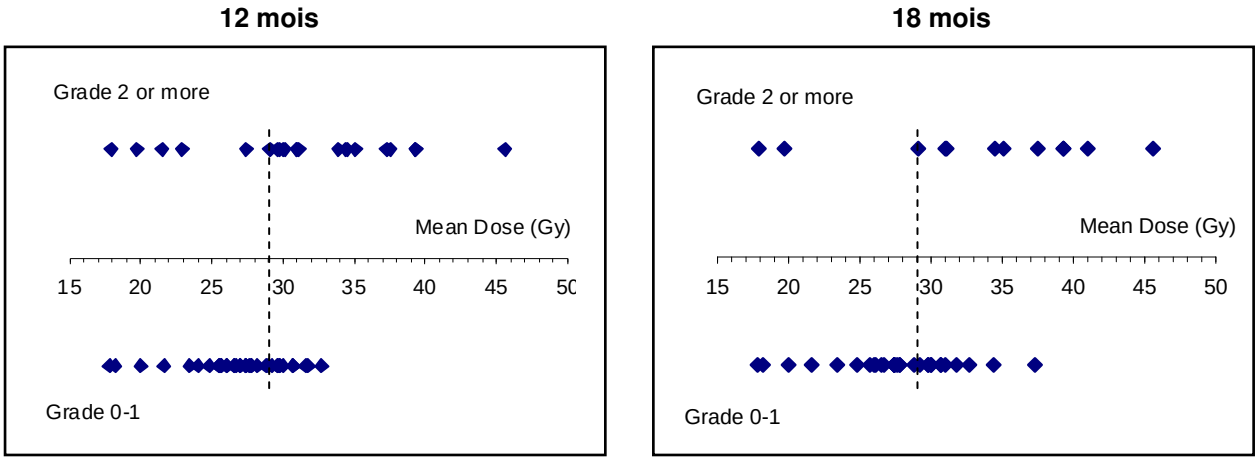


Chaque point représente 1 patient.

OR = Odds Ratio ajusté pour la xérostomie de grade ≥ 2 à 12 et 18 mois quand la dose moyenne aux 2 parotides est > 33 Gy versus ≤ 33 Gy.

Le seuil de discrimination est symbolisé par une ligne en pointillé.

Figure 8 : Incidence de la xérostomie (grade 0-1 versus grade ≥ 2) à 12 et 18 mois en fonction de la dose moyenne à la parotide épargnée.



OR = 8.7 *(p=0.001)* **OR = 6.0 *(p=0.06)***

Chaque point représente 1 patient.

OR = Odds Ratio ajusté pour la xérostomie de grade ≥ 2 à 12 et 18 mois quand la dose moyenne à la partoide épargnée est > 29 Gy versus ≤ 29 Gy.

Le seuil de discrimination est symbolisé par une ligne en pointillé.

2.2. ***ETUDE 2 :*** Etude transversale comparative de la qualité de vie des patients irradiés pour un cancer des VADS : RCMI versus radiothérapie conventionnelle.

2.2.1. Matériels et méthodes :

2.2.1.1. Sélection de la population et design de l'étude :

La population de l'étude a été recrutée parmi l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie cervicale entre le 01/01/2001 et le 01/01/2005 dans 6 centres anticancéreux français : le centre A. Vautrin (Nancy), le centre A. Lacassagne (Nice), le centre Sainte Catherine (Avignon), le centre G.F. Leclerc (Dijon), l'institut Gustave Roussy (Paris) et l'institut Curie (Paris).

Les patients retenus pour l'étude devaient avoir été traités à visée curative pour un carcinome des VADS (histologiquement prouvé). Les patients devaient être considérés en rémission complète après traitement et indemnes de toute récidive locorégionale ou métastatique et de toute autre localisation tumorale au moment de l'évaluation de leur qualité de vie.

Tous les patients devaient avoir bénéficié, dans le cadre de leur prise en charge thérapeutique initiale, d'une irradiation cervicale bilatérale à la dose minimale de 45 Gy, en fractionnement standard (1 fraction quotidienne). Selon les indications, cette radiothérapie cervicale pouvait avoir été délivrée seule ou en association à d'autres modalités thérapeutiques (chirurgie, chimiothérapie, curiethérapie). Parce qu'ils justifient rarement d'une irradiation cervicale bilatérale, les patients traités pour une tumeur parotidienne, ou une tumeur des fosses nasales ou des sinus de la face étaient exclus.

Les patients retenus pour l'étude devaient avoir reçu la totalité de l'irradiation initialement prévue, sans interruption de traitement > 1 semaine. Les patients ne devaient pas avoir reçu d'agent radio-protecteur (ex : amifostine) durant leur irradiation. Le délai minimal entre la fin de la radiothérapie et la date de remplissage des questionnaires de qualité de vie devait être d'un an. Les cas de réirradiation étaient exclus. Tous les patients devaient être capables de lire et comprendre le Français.

Tous les patients traités par RCMI sur la période d'inclusion furent contactés par téléphone par une assistante de recherche clinique pour proposition de participation à l'étude. Les patients étaient informés d'un objectif d'évaluation de la qualité de vie à distance des traitements. Pour éviter les biais, l'objectif principal (étude comparative en fonction de la technique de radiothérapie utilisée) n'était pas présenté. Les patients ayant accepté la

participation et effectivement complété les questionnaires de qualité de vie constituaient le groupe RCMI.

Les patients appariés du groupe RTConv furent sélectionnés parmi l'ensemble des patients ayant reçu une radiothérapie sans modulation d'intensité sur la même période d'inclusion dans les 6 centres participants. L'appariement a été mené sur le stade tumoral (T1T2 versus T3T4 selon la classification de l'Union Internationale Contre le Cancer, 6° édition) et le délai entre la fin de la radiothérapie et la date de participation à l'étude (12-23 mois, 24-35 mois et ≥ 36 mois). Pour obtenir un appariement 1/1, un grand nombre de patients furent contactés pour proposition de participation à l'étude. Quand plus d'un patient du groupe RTConv présentaient les critères d'appariement et avaient accepté de remplir les questionnaires de qualité de vie, le patient retenu était celui dont l'âge au diagnostic était le plus proche de l'âge au diagnostic du patient apparié du groupe RCMI.

2.2.1.2. Mesure de la qualité de vie :

L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée à l'aide des questionnaires de l'Organisation Européenne de Recherche et de Traitement des Cancers (EORTC) comprenant le questionnaire général QLQ-C30 (version 3) ainsi que le module QLQ-H&N35, spécifique des patients porteurs d'un cancer de la tête et du cou. A titre informatif, les questionnaires sont présentés en Annexe 4. L'accord de l'EORTC a été obtenu pour leur utilisation dans le cadre de cette étude.

Ces questionnaires ont été validés, [62-64] traduits et adaptés pour les patients parlant le Français. [65, 66] Tous les scores ont été transformés selon les recommandations de l'EORCT pour obtenir des échelles variant de 0 à 100. Les données manquantes ont été gérées selon les recommandations spécifiques à chaque questionnaire. [67]

Le questionnaire EORTC QLQ-C30 a été spécifiquement conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Le module QLQ-H&N35 est plus spécifiquement adapté aux patients porteurs d'un cancer de la sphère ORL. Ensemble, ces 2 questionnaires comprennent 1 échelle globale de qualité de vie, 5 échelles fonctionnelles à items multiples, 10 échelles de symptômes à items multiples et 17 échelles de symptômes à item unique. Un score élevé pour l'échelle globale de qualité de vie ou les échelles fonctionnelles représente un niveau de santé favorable, alors qu'un score élevé pour les échelles de symptômes ou les items uniques représente un niveau de difficulté péjoratif.

Pour faciliter l'interprétation de ces questionnaires, l'EORTC recommande de rapporter les scores bruts des différents items du questionnaire, en complément des scores transformés. [67] Suivant ces recommandations, nous avons regroupé les réponses de chaque item des questionnaires en deux niveaux de sévérité, comprenant le niveau « peu sévère » (regroupe les réponses « pas du tout » et « un peu ») et le niveau « sévère » (regroupe les réponses « assez » et « beaucoup »). Parce que le bénéfice de la RCMI était particulièrement attendu pour la réduction de la xérostomie très sévère, les réponses des items relatifs aux modifications de la salive (questions 41 et 42 du questionnaire EORTC QLQ-H&N35) ont également été regroupées en 2 niveaux de sévérité comprenant le niveau « intense » (réponse « beaucoup ») et le niveau « absent ou modéré » (réponses « pas du tout », « un peu » et « assez »).

Les questionnaires ont été envoyés aux patients par voie postale après accord téléphonique. Les questionnaires ont été complétés à domicile par le patient. Le médecin n'était pas présent au moment de leur remplissage. Une aide technique téléphonique, auprès d'une assistante de recherche clinique, était proposée.

Les questionnaires de qualité de vie n'ont été remplis qu'une seule fois pour chaque patient (étude transversale).

2.2.1.3. Recueil des informations relatives aux patients, aux caractéristiques tumorales et aux modalités thérapeutiques :

L'ensemble de ces informations a été obtenu grâce à la consultation des dossiers médicaux et pour les données les plus actualisées concernant le patient, à l'aide d'un questionnaire spécifiquement conçu pour l'étude et adressé en complément des questionnaires de qualité de vie.

Les tumeurs étaient classées au moment de leur prise en charge T1-T4 et N1-N3 selon la classification de l'Union Internationale Contre le Cancer, 6° édition. Les modalités thérapeutiques éventuellement associées à la radiothérapie externe ont été relevées et pouvaient comprendre la chirurgie (exérèse tumorale et/ou curage), la curiethérapie et la chimiothérapie. La dose de radiothérapie a été systématiquement relevée dans les dossiers techniques selon les recommandations des rapports ICRU 38 et 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements).

L'existence de comorbidités, au moment du traitement initial, a été recherchée lors de la consultation des dossiers. Toutes les pathologies chroniques pouvant potentiellement avoir une expression clinique dans la vie courante du patient ont été retenues, y compris les maladies inflammatoires chroniques et les pathologies endocriniennes.

Les données actualisées recueillies par questionnaire spécifique au moment de l'évaluation de la qualité de vie ont compris l'état dentaire (denté / non denté), le respect des règles d'hygiène dentaire (des bains de bouches alcalins quotidiens et l'application de gouttières fluorées chez les patients dentés étant considérés comme une hygiène adaptée), les données sociodémographiques et le mode de vie (vivant seul / en couple), le niveau d'éducation (primaire-collège / lycée et plus) et la situation professionnelle (sans emploi / retraité / en activité professionnelle). Les patients furent également interrogés sur leur taille, leur poids, l'existence d'une consommation alcoolo-tabagique toujours active et l'utilisation ou non d'une alimentation entérale.

2.2.1.4. Evaluation du nombre de sujets nécessaires :

Le critère de jugement principal de l'étude a été défini par l'évaluation de l'amélioration de la sensation subjective de bouche sèche chez les patients traités par RCMI versus ceux traités par RTConv.

Ce critère est mesuré par l'item 11 du questionnaire QLQ-H&N35 (« Avez-vous eu la bouche sèche ? ») de façon ordinale avec une réponse variant de 1 (Pas du tout) à 4 (Beaucoup).

Ce critère ordinal est ramené à un score quantitatif (score HNDR) variant de 0 à 100, où 100 mesure le symptôme le plus sévère.

Suivant les recommandations suscitées, le score « sensation de bouche sèche » a été dichotomisé entre les réponses « Pas ou peu de sensation de bouche sèche » (score 1-2) versus les réponses « Sensation de bouche sèche moyenne ou importante » (scores 3-4).

Le taux de sensation chronique de bouche sèche après radiothérapie conventionnelle pour un cancer des VADS est élevé. Sur la base des données de la littérature, le taux de xérostomie d'intensité moyenne à élevée peut être évalué à 70%. [12, 68-70]

Par ailleurs, les études dosimétriques soulignent les avantages théoriques majeurs de la RCMI en termes de préservation des tissus sains en particulier pour les parotides. [28] En conséquence, nous avons formulé l'hypothèse d'une réduction importante (moins 30%) du taux de sensation chronique de bouche sèche, soit un taux de xérostomie d'intensité moyenne ou sévère attendu après RCMI de 40%.

Avec une puissance de 90% (bêta=10%) et un seuil alpha de significativité statistique à 5%, en situation bilatérale, le nombre de sujets nécessaires par bras est estimé à 52 patients.

Détails du calcul :

- But : Comparaison du taux de sensation chronique de bouche sèche entre 2 groupes de patients.

  Critère de jugement principal : l'évaluation subjective de la sensation de bouche sèche mesuré par l'item 11 du questionnaire QLQ-H&N35 dichotomisé pour définir 2 groupes : « Pas ou peu de sensation de bouche sèche » (scores 1-2) versus « Sensation de bouche sèche moyenne ou importante » (scores 3-4).

- Estimation à partir de la littérature du taux de sensation chronique de bouche sèche moyenne ou importante après radiothérapie sans modulation d'intensité : P_A= 70%

- Formulation des hypothèses :
  - H0 : il n'y a pas de différence de taux entre les 2 groupes
  - H1 : il existe une différence de taux entre les 2 groupes

- Choix de la différence :
  Nous formulons l'hypothèse d'une différence de 30%
  $P_A - P_B = 30\%$

- Formulation bilatérale

- Choix des risques :
  - Risque α de première espèce (Risque de conclure à une différence qui n'existe pas) :
    $\alpha = 5\ \%$
  - Risque β de deuxième espèce (Risque de conclure à l'absence de différence alors qu'en fait il existe une différence) :
    $\beta = 10\ \%$

- Calcul : $n = M / D^2$

Pour $\alpha = 5\%$, on trouve $z_{1-\alpha/2} = 1{,}960$

Pour $\beta = 10\%$, on trouve $z_{1-\beta} = 1{,}285$

$M = 2(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 = 21$

$D^2 = 2(P_A - P_B)^2 / [P_A(1-P_A) + P_B(1-P_B)] = 0{,}4$

Soit : $n = 21 / 0{,}4 \approx 52$ patients par groupe

2.2.1.5. Analyse statistique :

Dans un premier temps, la comparaison des caractéristiques des 2 groupes appariés (RTConv versus RCMI) a été réalisée en analyse bivariée grâce au test t apparié pour les variables quantitatives et les tests de Mac Nemar et de symétrie de Bowker pour les variables qualitatives catégorielles. Toute différence entre les deux groupes avec une valeur $p \leq 0{,}05$ était considérée comme significative.

Pour étudier la relation entre la sévérité des symptômes (pas sévère versus sévère) et le type de radiothérapie délivrée (RTConv versus RCMI), les réponses aux différents items de qualité

de vie, dichotomisées selon la méthode précédemment décrite, ont été testées entre les deux groupes en analyse bivariée. Les items pour lesquels les réponses se répartissaient différemment entre les deux groupes ($p \leq 0,05$) ont été retenus comme variables dépendantes pour l'analyse multivariée.

A la recherche d'éventuels facteurs de confusion, l'association entre les items retenus pour l'analyse multivariée et les différentes caractéristiques de la population a été étudiée en analyse bivariée en utilisant le test t de Student (après vérification de l'égalité des variances) et le test Chi2 de Pearson ou le test exact de Fisher. Toute différence avec une valeur $p \leq 0,10$ a conduit à inclure la variable correspondante dans le modèle multivarié. Toute variable inégalement distribuée entre les deux groupes appariés ($p \leq 0,10$) fut également introduite dans le modèle multivarié.

L'analyse multivariée a été conduite en utilisant le modèle de régression logistique pour données appariées. Le niveau de significativité pour retenir une variable dans le modèle était $p \leq 0,05$. Toutefois, les variables âge et sexe, considérées comme facteur de confusion habituel dans l'évaluation de la qualité de vie, ont été forcées dans le modèle. [71]

Pour quantifier la relation entre le « facteur de risque » (RTConv) et la « maladie » (symptôme jugé sévère), nous avons mesuré l'Odds Ratio de Prévalence (ORP), qui représente la meilleure approximation de l'Odds Ratio d'Incidence dans les études transversales pour l'évaluation d'une maladie chronique avec différentes durées de suivi dans la population étudiée. [72]

Dans les modèles multivariés, l'interaction des variables n'a été testée que pour les variables présentant à la fois une corrélation significative avec le facteur de risque et avec la maladie.

Tous les tests statistiques ont été réalisés en utilisant le logiciel d'analyse statistique SAS, version 9.1, pour Microsoft (SAS Institute, Cary, NC).

2.2.2. Résultats :

2.2.2.1. Description de la population :

Parmi les 235 patients éligibles, 187 (79,6%) ont complété et renvoyé les questionnaires de qualité de vie, 7 patients ont refusé l'invitation téléphonique à participer, 2 patients ne pouvaient pas répondre car ils étaient hospitalisés pour une autre pathologie et 39 patients n'ont pas renvoyé les questionnaires malgré leur accord préalable et l'envoi des questionnaires par voie postale à deux reprisses.

Parmi les patients ayant renvoyé les questionnaires complétés, 67 avaient été traités par RCMI lors de leur prise en charge initiale, constituant ainsi le groupe RCMI. Les 120 patients

restants constituaient une base de patients, ayant répondu aux questionnaires et ayant été traités par radiothérapie conventionnelle. C'est dans cette base qu'ont été sélectionnés les 67 patients appariés du groupe RTConv.

Au total, 134 patients appariés étaient disponibles pour l'analyse finale. Dans le groupe RTConv, 12 patients ont bénéficié de radiothérapie conformationnelle mais sans modulation d'intensité et uniquement pour délivrer le complément de dose après l'irradiation prophylactique initiale qui dans tous les cas a été délivrée en technique standard par 2 champs latéraux opposés.

Les caractéristiques des populations des deux groupes sont résumées dans le Tableau 1. L'âge médian était de 56 ans (extrêmes, 37-80 ans) et 54 ans (extrêmes, 19-82 ans) pour les groupes RTConv et RCMI, respectivement (p=0,12). Bien que le sexe masculin soit dominant dans les deux groupes, une plus grande proportion de femmes était observée dans le groupe RCMI (p=0,02). La proportion de patients présentant au moins une comorbidité au moment du remplissage des questionnaires de qualité de vie était de 41,8% et 31,8% pour les groupes RTConv et RCMI, respectivement (p=0,73). Les deux populations étaient comparables en termes de niveau d'étude et de mode de vie, mais une plus grande proportion de patients du groupe RTConv était sans emploi au moment du remplissage des questionnaires (p=0,02). Dans les deux groupes, une large majorité des patients déclarait un sevrage acquis du tabac, le sevrage alcoolique étant moins constant. La consommation alcoolotabagique n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Dans les deux groupes, la majorité des patients était encore dentée. Ces patients dentés affirmaient, pour la plupart, poursuivre les soins d'hygiène dentaire adaptés. Du fait de l'appariement, le délai médian entre la fin de la radiothérapie et la date de remplissage des questionnaires de qualité de vie était similaire, mesuré à 22 mois (extrêmes, 12-52 mois) dans le groupe RTConv et 24 mois (extrêmes, 12-53 mois) dans le groupe RCMI (p=0,10). Le long recul par rapport à la fin des traitements explique qu'une faible proportion de patients seulement utilisait toujours une sonde d'alimentation au moment de l'évaluation de la qualité de vie.

La plupart des patients ont été initialement traités pour un cancer de l'oropharynx (42 patients dans chaque groupe). Les cancers du nasopharynx étaient un peu plus représentés dans le groupe RCMI (3 versus 11 dans les groupes RTConv et RCMI, respectivement). Les cancers de la cavité buccale (9 et 6 dans les groupes RTConv et RCMI, respectivement) et du pharyngolarynx (13 et 8 dans les groupes RTConv et RCMI, respectivement) étaient également répartis dans les deux groupes. Au total, la répartition tumorale n'était pas significativement différente entre les deux groupes (p=0,57).

La tumeur primitive était classée T1T2 pour 74,6% des patients dans les deux groupes. L'infiltration ganglionnaire était moins avancée dans le groupe RCMI, avec 71,6% de patients classés N0N1 versus 56,7% dans le groupe RTConv (p=0,09).

Les modalités thérapeutiques initialement reçues par les patients des deux groupes sont résumées dans le Tableau 2. La fréquence de recours à la chirurgie (exérèse tumorale et/ou curage cervical), à la curiethérapie et à la chimiothérapie n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Les protocoles de chimiothérapie comprenaient un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) en monothérapie ou associé au 5-Fuorouracil. La chimiothérapie a été délivrée concomitamment à la radiothérapie et/ou en situation néoadjuvante, et une large majorité de patients ont reçu 2 ou 3 cycles de chimiothérapie (> 90% dans chaque groupe). Les patients ont bénéficié d'une curiethérapie interstitielle à bas débit de dose (fils d'iridium), à l'exception d'un patient traité en débit pulsé. Pour les 9 patients ayant bénéficié d'une curiethérapie (8 tumeurs de l'oropharynx et 1 tumeur de la cavité buccale), la dose moyenne délivrée par cette modalité était de 25,8 Gy (+/- 11,1).

Tous les patients de l'étude ont reçu une irradiation cervicale prophylactique bilatérale (dose minimale prescrite de 45 Gy). La dose moyenne prophylactique délivrée était de 50,2 Gy (+/- 1,7) pour le groupe RTConv et 50,4 Gy (+/- 2,1) pour le groupe RCMI (p=0,83). Pour les patients ayant reçu un complément de dose (82,1% et 88,1% pour les groupes RTConv et RCMI, respectivement), la dose totale moyenne était de 66,1 Gy (+/- 9,8) et 67,1 Gy (+/- 9,3), respectivement (p=0,63).

La modulation d'intensité à été délivrée en utilisant la technique de « sliding window » chez 50 patients et du « step and shoot » chez 17 patients. Parmi les 59 patients traités par RCMI et ayant reçu un complément de dose, 19 patients ont bénéficié de la technique du complément de dose intégré (« simultaneous integrated boost » ou SIB). Pour les patients du groupe RCMI, le volume moyen des glandes parotidiennes était de 21,3 cm^3 (+/- 8,6). La dose moyenne aux parotides était de 33,7 Gy (+/- 7,8). La dose moyenne parotidienne était inférieure à 30 Gy pour au moins une glande chez 63,5% des patients traités par RCMI. Cette contrainte de dose était respectée pour les 2 glandes chez seulement 23,8% de ces patients. Considérant une contrainte de dose plus sévère, la dose moyenne parotidienne était inférieure à 26 Gy pour au moins une parotide chez seulement 34,9% des patients.

2.2.2.2. Scores EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-H&N35 :

Les scores moyens, ainsi que leur déviation standard, issus des réponses au questionnaire EORTC QLQ-C30, sont présentés dans le Tableau 3, pour les patients du groupe RTConv et

ceux du groupe RCMI. Parmi l'ensemble des échelles fonctionnelles, seul le score de l'échelle fonctionnelle relative à l'état physique était significativement différent entre les 2 groupes (p=0,01), avec un score plus favorable pour les patients traités par RCMI. Parmi l'ensemble des échelles de symptômes, les scores n'étaient significativement différents entre les 2 groupes que pour la nausée (p=0,05) et la dyspnée (p=0,01), avec des symptômes moins sévères pour le patients du groupe RCMI. La fatigue et la perte d'appétit étaient à la limite de la significativité (p=0,06), toujours en faveur du groupe RCMI.

Les scores moyens, ainsi que leur déviation standard, issus des réponses au questionnaire EORTC QLQ-H&N35, sont présentés dans le Tableau 4, pour les patients du groupe RTConv et ceux du groupe RCMI. Sept scores de symptômes étaient significativement différents entre les deux groupes : la douleur (p=0,01), la déglutition (p=0,01), la prise orale en publique (p=0,03), les problèmes dentaires (p=0,02), l'ouverture de bouche (p=0,001), la sécheresse de bouche ($p \leq 0,0001$) et la salive épaisse ($p \leq 0,0001$). L'ensemble de ces symptômes était plus sévère dans le groupe RTConv. Dans les deux groupes, les scores les plus péjoratifs concernaient la sécheresse de bouche et la salive épaisse.

2.2.2.3. Scores bruts des questionnaires de qualité de vie – Réponses dichotomisées en 2 niveaux de sévérité :

Les ORP des symptômes sévères sont présentés dans le Tableau 5, au regard de la modalité d'irradiation (RTConv versus RCMI). Les résultats ne sont présentés que pour les items dont la sévérité se répartissait différemment entre les deux groupes ($p \leq 0,05$ en analyse bivariée). Pour les 12 items retenus, la prévalence de survenue d'une symptomatologie péjorative était toujours plus importante dans le groupe RTConv. Après analyse multivariée, les différences restaient significatives pour tous les items, à l'exception des questions relatives aux problèmes dentaires. Concernant l'altération salivaire, l'ORP était mesuré à 3,17 (p=0,04) pour la sécheresse de bouche et 3,16 (p=0,02) pour la salive épaisse. Concernant l'inconfort au niveau de la sphère orale, l'ORP était mesuré à 3,58 (p=0,02) pour la douleur de bouche, 3,35 (p=0,04) pour la douleur de mâchoire et 2,60 (p=0,02) pour la difficulté à ouvrir la bouche en grand. Concernant l'aptitude à se nourrir, l'ORP était mesuré à 2,76 (p=0,02) pour la dysphagie aux solides et 2,68 (p=0,03) pour la difficulté à s'alimenter.

Lorsque les réponses relatives à la modification salivaire étaient divisées entre symptôme « intense » et symptôme « absent ou modéré », les différences observées entre les 2 groupes étaient hautement significatives. Parmi les cas prévalents de bouche sèche « intense », 44 (65,7%) étaient observés dans les groupes RTConv versus 18 (26,9%) dans le groupe RCMI.

L'ORP correspondant était mesuré à 3,89 (p=0,0003) en analyse bivariée et 4,20 (p=0,0008) après analyse multivariée. Parmi les cas prévalents de salive épaisse « intense », 34 (55,7%) étaient observés dans les groupes RTConv versus 11 (18,0%) dans le groupe RCMI. L'ORP correspondant était mesuré à 4,83 (p=0,0004) en analyse bivariée et 5,53 (p=0,002) après analyse multivariée.

2.2.3. Tableaux étude 2 :

Tableau 1 : Description des populations pour les deux groupes appariés.

Caractéristiques	Populations appariées		p
	RT-Conventionnelle	RCMI	
Age (années)	57,7± 10,7	54,5 ± 11,9	0,12
Indice de Masse Corporelle	23,3 ± 3,9	23,2 ± 3,6	0,79
Sexe			0,02
Masculin	58 (86,6)	49 (73,1)	
Féminin	9 (13,4)	18 (26,9)	
Recul (mois)			1,00
[12 – 24[	34 (50,7)	34 (50,7)	
[24 – 36[	26 (38,8)	26 (38,8)	
36 et plus	7 (10,5)	7 (10,5)	
Localisation Tumorale			0,57
Cavité Orale	9 (13,4)	6 (9,0)	
Nasopharynx-Oropharynx	45 (67,2)	53 (79,1)	
Hypopharynx -Larynx	13 (19,4)	8 (11,9)	
Stade T			1,00
T1-T2	50 (74,6)	50 (74,6)	
T3-T4	17 (25,4)	17 (25,4)	
Stade N			0,09
N0-N1	38 (56,7)	48 (71,6)	
N2-N3	29 (43,3)	19 (28,4)	
Co-morbidités			0,73
0	39 (58,2)	41 (61,2)	
1 et plus	28 (41,8)	26 (31,8)	
Niveau d'éducation			0,29
Collège ou moins	36 (53,7)	29 (43,3)	
Lycée et plus	31 (46,3)	38 (56,7)	
Mode de vie			0,32
Vivant seul	23 (34,3)	18 (26,9)	
Vivant en couple	44 (65,7)	49 (73,1)	
Activité professionnelle			0,02
Sans activité (ou retraité)	53 (79,1)	41 (61,2)	
En activité	14 (20,9)	26 (38,8)	
Nutrition entérale			0,18
Non	63 (94,0)	66 (98,5)	
Oui	4 (6,0)	1 (1,5)	
Consommation régulière tabac			0,83
Arrêtée	54 (80,6)	53 (79,1)	
Poursuivie	13 (19,4)	14 (20,9)	
Consommation régulière alcool			0,37
Arrêtée	41 (61,2)	36 (53,7)	
Poursuivie	26 (38,8)	31 (46,3)	
Dentition et hygiène dentaire			0,54
Edenté complet	23 (34,3)	16 (23,9)	
Hygiène adaptée	31 (46,3)	36 (53,7)	
Hygiène non adaptée	13 (19,4)	15 (22,4)	

Abréviations : RT = Radiothérapie ; RCMI = Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
Présentation des résultats: moyenne ± DS ou effectif (%).

Tableau 2 : Description des traitements initialement reçus par les patients des deux groupes appariés.

Modalités thérapeutiques	Populations appariées		p
	RT-Conventionnelle	RCMI	
Résection tumorale			0,32
Non	43 (64,2)	48 (71,6)	
Oui	24 (35,8)	19 (28,4)	
Curage			0,24
Non	43 (64,2)	49 (73,1)	
Oui	24 (35,8)	18 (26,9)	
Chimiothérapie			0,24
Non	39 (58,2)	45 (67,2)	
Oui	28 (41,8)	22 (32,8)	
Curiethérapie			0,32
Non	64 (95,5)	61 (91,0)	
Oui	3 (4,5)	6 (9,0)	
RT - Dose prophylactique (Gy)	50,2 ± 1,7	50,4 ± 2,1	0,66
RT - Complément de dose			0,32
Non	12 (17,9)	8 (11,9)	
Oui	55 (82,1)	59 (88,1)	
RT- Dose du complément (Gy)*	66,1 ± 9,8	67,1 ± 9,3	0,63

Abréviations : RT = Radiothérapie ; RCMI = Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
Présentation des résultats: moyenne ± DS ou effectif (%).
* Seulement pour les patients ayant reçu un complément de dose après irradiation prophylactique.

Tableau 3 : Scores des échelles fonctionnelles et des échelles de symptômes pour le questionnaire EORTC QLQ-C30 dans les deux groupes appariés.

Scores	n*	Populations appariées		p
		RT-Conventionnelle	RCMI	
Echelles fonctionnelles				
Qualité de vie globale	67	64,2 ± 22,2	68,5 ± 21,0	0,24
Echelle physique	67	78,9 ± 18,7	87,1 ± 16,9	0,01
Echelle d'activité	67	72,4 ± 30,2	80,8 ± 28,3	0,13
Echelle émotionnelle	67	67,3 ± 26,7	74,4 ± 23,9	0,09
Echelle cognitive	67	80,8 ± 20,8	80,3 ± 23,4	0,89
Echelle sociale	67	70,6 ± 32,9	75,6 ± 27,9	0,37
Echelles de symptômes				
Fatigue	67	42,0 ± 32,5	31,3 ± 29,8	0,06
Nausées	67	11,4 ± 21,2	5,2 ± 14,6	0,05
Douleur	67	30,1 ± 29,5	21,9 ± 28,3	0,11
Dyspnée	66	31,3 ± 31,4	19,4 ± 27,9	0,01
Insomnie	67	35,8 ± 35,9	31,8 ± 33,8	0,45
Anorexie	67	35,3 ± 38,4	22,9 ± 35,9	0,06
Constipation	65	17,4 ± 27,7	14,9 ± 24,1	0,58
Diarrhée	66	13,6 ± 26,1	10,9 ± 22,0	0,57
Difficultés financières	64	25,5 ± 35,5	16,4 ± 30,4	0,08

Abréviations : RT = Radiothérapie ; RCMI = Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité.
Présentation des résultats: moyenne ± DS.
* n = nombre de paires appariées disponibles pour l'analyse.

Tableau 4 : Scores des échelles de symptômes pour le questionnaire EORTC QLQ-H&N35 dans les deux groupes appariés.

Scores	n*	Populations appariées		p
		RT-Conventionelle	RCMI	
Echelles de symptômes				
Douleur	67	33 ,5 ± 28 ,5	21 ,5 ± 25 ,0	0 ,01
Difficultés de déglutition	67	35 ,1 ± 26 ,2	23 ,0 ± 25 ,6	0 ,01
Altération des sens (gout/odorat)	67	33 ,3 ± 32 ,8	26 ,6 ± 28 ,6	0 ,22
Problèmes d'élocution	67	25 ,5 ± 25 ,0	20 ,4 ± 25 ,8	0 ,24
Limitation des repas en publique	67	38 ,2 ± 31 ,8	26 ,9 ± 30 ,3	0 ,03
Altération de la vie sociale	67	18 ,8 ± 24 ,4	14 ,2 ± 22 ,2	0 ,28
Altération de la sexualité	60	41 ,9 ± 38 ,3	35 ,2 ± 37 ,5	0 ,27
Problèmes dentaires	64	34 ,9 ± 40 ,0	19 ,5 ± 30 ,6	0 ,02
Limitation d'ouverture de bouche	66	48 ,3 ± 37 ,7	28 ,8 ± 31 ,9	0 ,001
Bouche sèche	67	83 ,1 ± 25 ,5	57 ,2 ± 33 ,2	<0 ,0001
Salive épaisse	63	76 ,6 ± 30 ,1	47 ,1 ± 34 ,7	<0 ,0001
Toux	67	26 ,4 ± 31 ,0	23 ,9 ± 30 ,6	0 ,62
Se sentir malade	66	19 ,2 ± 29 ,3	12 ,4 ± 25 ,8	0 ,16
Prise d'antalgiques	67	41 ,8 ± 49 ,7	32 ,8 ± 47 ,3	0 ,33
Prise de compléments nutritifs	66	34 ,8 ± 48 ,0	19 ,4 ± 39 ,8	0 ,06
Alimentation entérale	67	7 ,5 ± 26 ,5	1 ,5 ± 12 ,2	0 ,10
Perte de poids	67	25 ,4 ± 43 ,8	19 ,4 ± 39 ,8	0 ,40
Gain de poids	67	31 ,3 ± 46 ,7	31 ,3 ± 46 ,7	1 ,00

Abréviations : RT = Radiothérapie ; RCMI = Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité.
Présentation des résultats: moyenne ± DS.
* n = nombre de paires appariées disponibles pour l'analyse.

Tableau 5 : Odds-Ratio de Prévalence pour les symptômes « sévères » en fonction de la modalité de radiothérapie (RT-Conventionnelle versus RCMI).

	Cas prévalents de symptômes "sévères" n (%)		ORP pour les symptômes 'sévères' versus 'non sévères' [IC 95%]	
QLQ-C30 et QLQH&N-35	RT-Conventionnelle	RCMI	Non Ajusté*	Ajusté†
Q1: limitation des activités fatigantes (67 paires appariées)	26 (38,8)	13 (19,4)	2,44 [1,13-5,31]	2,55 [1,14-5,67]
Q2: limitation de la marche prolongée (65 paires appariées)	26 (40,0)	13 (20,0)	2,30 [1,09-4,83]	3,03 [1,18-7,79]
Q8: souffle court (66 paires appariées)	19 (28,8)	8 (12,1)	2,57 [1,07-6,16]	4,13 [1,23-13,79]
Q12: se sentir faible (67 paires appariées)	26 (38,8)	14 (20,9)	2,09 [1,02-4,29]	2,22 [1,04-4,74]
Q 31: douleur dans la bouche (67 paires appariées)	24 (35,8)	13 (19,4)	2,83 [1,12-7,19]	3,58 [1,20-10,70]
Q32: douleur dans la mâchoire (66 paires appariées)	24 (36,4)	11 (16,7)	4,25 [1,43-12,63]	3,35 [1,06-10,57]
Q37: dysphagie aux solides (66 paires appariées)	37 (56,1)	23 (34,8)	2,27 [1,12-4,62]	2,76 [1,21-6,30]
Q39: problèmes dentaires (63 paires appariées)	21 (33,3)	11 (17,5)	2,43 [1,01-5,86]	1,66 [0,65-4,28]
Q40: limitation d'ouverture buccale (66 paires appariées)	30 (45,5)	14 (21,2)	2,78 [1,30-5,95]	2,60 [1,18-5,75]
Q41: bouche sèche (67 paires appariées)	56 (83,6)	38 (56,7)	3,25 [1,47-7,18]	3,17 [1,06-9,46]
Q42: salive épaisse (61 paires appariées)	49 (80,3)	29 (47,5)	3,50 [1,59-7,68]	3,16 [1,20-8,29]
Q49: difficultés à manger (67 paires appariées)	29 (43,3)	16 (23,9)	2,62 [1,16-5,93]	2,68 [1,10-6,51]

Abréviations : RT = Radiothérapie ; RCMI = Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité ; ORP = Odds-Ratio de Prévalence

* Analyse bivariée utilisant le modèle de régression logistique conditionnelle pour les analyses en séries appariées.

† Analyse multivariée utilisant le modèle de régression logistique conditionnelle pour les analyses en séries appariées (procédure du pas à pas descendant).

2.3. Intégration des résultats des études 1 et 2 dans le spectre des données bibliographiques de la RCMI :

Les avantages dosimétriques de la RCMI sont l'amélioration de la conformation de la distribution des isodoses de prescription autour des volumes cibles et la possibilité d'assurer des gradients de dose élevés entre les volumes cibles et les organes à risque de proximité. A niveau de dose de prescription équivalent, le bénéfice dosimétrique de la RCMI par rapport à la radiothérapie conformationnelle (RT-3D) et à la radiothérapie conventionnelle (RT-2D) pour l'irradiation des cancers des VADS est acquis. Le volume cible est mieux couvert par les isodoses élevées et les organes à risque mieux épargnés. Le bénéfice dosimétrique en termes d'épargne des tissus sains est bien observé pour les parotides. [73-77]
Néanmoins, ce niveau de précision expose à des risques théoriques tels que l'altération du contrôle locorégional (si la définition des volumes cibles est inadaptée) ou la majoration des toxicités (si les marges appliquées autour des volumes ne répondent pas à la réalité des incertitudes de positionnement). Le problème de la variabilité inter-observateur de délinéation des volumes cibles a par ailleurs été souligné. [78] D'autres difficultés doivent être connues, notamment le risque de distribution de doses élevées en dehors des volumes dessinés, ces fortes doses passant inaperçues à la lecture des histogrammes dose-volume. [79] L'ensemble de ces incertitudes et le coût financier du développement de la technique ont justifié l'évaluation rigoureuse des résultats cliniques de la RCMI.

L'objectif de cette évaluation était double. Il s'agissait, d'une part, de valider l'ensemble de la procédure en démontrant, qu'à niveau de dose équivalent, le taux de contrôle locorégional obtenu après RCMI serait au moins aussi bon que celui observé en technique d'irradiation standard. Secondairement, il s'agissait d'apporter la démonstration que l'épargne des tissus sains pourrait se traduire, chez les patients longs survivants, par une réduction des toxicités et une amélioration de leur qualité de vie. .

2.3.1. RCMI et contrôle locorégional :

2.3.1.1. Les grandes séries d'enregistrement prospectif :

Les grandes équipes à l'origine du développement de la RCMI ont rapporté leur expérience dans le cadre d'enregistrements prospectifs (Tableau bibliographique 1). Ces études ont inclus des populations hétérogènes, porteuses de tumeurs de localisations et de stades variés (avec toutefois une prédominance des stades III-IV) et ayant bénéficié de combinaisons

thérapeutiques variables pouvant associer chirurgie, radiothérapie, curiethérapie et chimiothérapie. Contrairement au schéma thérapeutique séquentiel normofractionné (2 Gy/séance) choisi initialement dans notre institution, la plupart de ces équipes ont traité leurs patients selon la technique du complément de dose intégré (« Simultaneous Intergrated Boost » ou SIB). Tous les volumes cibles sont traités simultanément mais avec des niveaux de dose par fraction différents. Toutefois, les traitements étaient très modérément accélérés et la dose totale prescrite à peu près équivalente aux niveaux de dose standards (pas d'intensification thérapeutique). Ces études avaient pour objectif de rapporter les niveaux de contrôle locorégional obtenus en RCMI mais surtout, l'analyse rigoureuse de la localisation des récidives devait permettre de valider les choix faits en termes de volumes cibles et, le cas échéant, permettre d'affiner les recommandations concernant la délinéation de ces volumes.

Lee et al. ont rapporté une survie sans progression locorégionale à 2 ans de 94% pour une population de 150 patients, principalement traités par radio-chimiothérapie concomitante pour un cancer du nasophrynx ou de l'oropharynx. [80] Toutes les récidives ont été observées à l'intérieur des volumes cibles (pas de récidive marginale ou en dehors de volumes irradiés).

Chao et al., avec un recul médian de 26 mois, ont rapporté une survie sans progression locorégionale à 2 ans de 85% et un taux de contrôle locorégional ultime (après chirurgie de rattrapage des récidives locorégionales) de 89%, pour une population de 126 patients traités pour des tumeurs variées (50% d'oropharynx). [45] Les auteurs décrivent un cas de récidive régionale survenu dans la région adjacente à une parotide épargnée et concluent que la protection parotidienne ne doit jamais prévaloir sur la qualité de la couverture de volumes cibles, notamment en ce qui concerne l'irradiation du niveau ganglionnaire jugulocartotidien supérieur (niveau II). Ceci a été confirmé par Cannon et al. dans une revue rétrospective des cas de récidives tumorales adjacentes aux parotides. [81] Les auteurs concluent que des nodules parotidiens aspécifiques observés sur le scanner dosimétrique, même s'ils n'apparaissent pas hypermétaboliques au morphoTEP, devraient être considérés à risque, en cas de métastases ganglionnaires cervicales multiples ou d'atteinte adjacente du niveau II.

Eisbruch et al., avec un recul médian de 32 mois, ont rapporté une survie sans récidive locorégionale, une survie sans récidive et une survie globale à 3 ans de 82%, 75% et 77%, respectivement, pour une population de 130 patients (80% d'oropharynx). [47] Quatre récidives locorégionales ont été considérées comme marginales, survenant en bordure des limites des volumes cibles. Deux récidives en base du crane ont été expliquées, à postériori, par des volumes cibles prophylactiques insuffisants, ne couvrant pas adéquatement cette région anatomique. La limite supérieure de prise en compte des espaces rétropharyngés était

trop basse, limitée au bord supérieur de la première vertèbre cervicale (C1). Lorsque des volumes plus adaptés ont été pris en compte, en incluant la portion supérieure des espaces rétropharyngés en base du crâne, aucune récidive ne fut plus observée dans cette région. Une autre récidive marginale est survenue dans une région anatomique cervicale inhabituelle au regard de la localisation et du stade de la tumeur primitive, chez un patient aux antécédents de curage cervical plusieurs années auparavant en raison d'une autre tumeur ORL. Les auteurs expliquent cette évolution par le développement d'un réseau lymphatique collatéral aberrant et recommandent la prudence en cas d'irradiation d'un patient qui a déjà bénéficié, pour une première prise en charge, d'un curage cervical extensif avec un recul supérieur à un an. La dernière récidive marginale a été observée en région paratrachéale. Cet espace n'avait pas été pris en compte pour le traitement adjuvant d'une tumeur de la cavité buccale avec de multiples atteintes métastatiques ganglionnaires des niveaux II et III. Les auteurs soulignent la nécessité de prendre en compte généreusement les risques de diffusion lymphatique en amont et en aval en cas d'atteintes ganglionnaires multiples ou massives.

Yao et al., avec un recul médian de 18 mois, ont rapporté une survie sans récidive locorégionale et une survie globale à 2 ans de 92% et 85%, respectivement, pour une population de 150 patients avec des localisations tumorales très variées. [49] Une seule récidive fut observée en dehors des volumes cibles au niveau d'un hémicou controlatéral non traité dans le cadre de la prise en charge d'une tumeur T1N1 de la langue mobile. Les auteurs, qui rappellent la forte incidence des récidives ganglionnaires cervicales controlatérales pour les tumeurs de la cavité buccale, recommandent d'inclure dans les volumes cibles les aires ganglionnaires cervicales bilatérales pour les patients porteurs d'une tumeur de la cavité buccale avec infiltration ganglionnaire homolatérale.

Daly et al., avec un recul médian de 25 mois, ont rapporté une survie sans récidive locale et une survie sans récidive régionale à 2 ans de 92% et 87%, respectivement, pour une population de 69 patients (57% d'oropharynx). [82] La quasi-totalité des récidives sont survenues dans les volumes cibles, un cas de récidive ayant toutefois été observé à la jonction entre les champs du plan de traitement RCMI et le champ sus-claviculaire antérieur (faisceau antérieur direct en RX6 MV).

Shakam et al., avec un recul médian de 26 mois, ont rapporté une survie sans progression locorégionale et une survie globale à 5 ans de 82% et 59%, respectivement, pour une population de 124 patients traités pour des localisations tumorales variées. [83] Dans cette étude, un total de 18 sites de récidives locorégionales a pu être étudié précisément. Six de ces récidives ont été considérées comme survenant intégralement dans les volumes cibles, 9

comme marginales et 3 comme survenant en dehors des zones irradiées. Toutefois, parmi les récidives définies comme marginales, il apparait que seulement 3 sont incluses à moins de 90% dans un volume cible (50%, 55% et 72%) et que le centre géométrique, arbitrairement considéré comme le point de départ de ces récidives, était toujours localisé à l'intérieur d'un volume cible. Les récidives locorégionales sont survenues dans des zones irradiées à haute dose puisque la dose moyenne et la dose minimale reçues par les volumes de récidive étaient de 63 Gy et 60 Gy, respectivement, pour une dose totale prescrite de 66 Gy. Dans cette étude, les auteurs n'établissent pas de recommandation spécifique en termes de choix des volumes mais soulignent que la proximité des récidives locorégionales avec les limites des volumes cibles justifie le maintien d'un haut niveau de vigilance dans le choix des volumes irradiés, en se méfiant d'une réduction excessive. Enfin, dans cette étude, 2 cas de récidives cutanées et 2 cas de récidives péri-parotidiennes ont été rapportés.

Dans le même esprit que ces enregistrements prospectifs, d'autres équipes ont rapporté, de façon rétrospective, les résultats sur de larges populations hétérogènes. Chen et al. ont étudié le devenir de 90 patients traités par RCMI pour des localisations tumorales et des stades variés (55% T3T4 ; 87% N+). [84] La particularité de cette étude était que tous les patients avaient bénéficié de la RCMI (56% chimiothérapie concomitante) en situation adjuvante après chirurgie première du site tumoral initial. Avec un recul médian de 27 mois, les auteurs ont rapporté une survie sans progression locorégionale et une survie globale à 2 ans de 80% et 79%, respectivement. La majorité des récidives locorégionales (11/17) sont survenues à l'intérieur des volumes d'irradiation. Néanmoins, 6 récidives locorégionales étaient qualifiées de marginales (3 dans le cou controlatéral à proximité de la glande parotide la moins irradiée, 2 en région sous-cutanée, 1 en région rétropharyngée). Les auteurs présentent clairement ces sites de récidive à la lumière des volumes d'irradiation. La récidive rétropharyngée est rattachée à une délinéation inadéquate du volume ganglionnaire rétropharyngé, sa partie la plus latérale ayant été omise. Une des récidives sous-cutanées s'explique, à postériori, par l'absence d'extension à la peau du volume d'irradiation ganglionnaire, chez un patient présentant pourtant des ruptures capsulaires multiples. Les récidives régionales à proximité de la parotide controlatérale ont été observées chez des patients irradiés à faible dose (54 Gy) sur le niveau ganglionnaire II controlatéral (jugé à faible risque de récidive) alors qu'ils présentaient pourtant une atteinte métastatique du niveau II homolatéral. Par ailleurs, il faut remarquer, dans cette série, que pour des raisons d'optimisation, le recouvrement entre les volumes cibles et les organes à risque non envahis n'était pas autorisé. Si cette

recommandation semble acceptable pour les organes à risque vitaux ou fonctionnels majeurs (moelle, tronc cérébral, structures optiques), son application aux parotides parait inadaptée. Ce choix donne la priorité à la protection parotidienne au détriment de la couverture des volumes cibles ganglionnaires jugulocarotidiens supérieurs. L'analyse rigoureuse des causes de récidives locorégionales de cette étude rappelle l'importance du strict respect des consensus internationaux et de la connaissance des règles élémentaires de l'histoire naturelle des cancers au moment de la définition des volumes cibles de la RCMI.

Schoenfeld et al. ont également rapporté, de façon rétrospective, les résultat d'une cohorte hétérogène de 100 patients traités par RCMI pour des localisations tumorales variées, essentiellement de stades avancés (86% stades III-IV). [85] Dans cette étude, tous les patients ont bénéficié d'une irradiation exclusive sans chirurgie préalable (54% chimiothérapie concomitante). Avec un recul médian de 32.4 mois, la survie sans récidive locale, la survie sans récidive locorégionale et la survie globale à 3 ans étaient évaluées à 89%, 87% et 71%, respectivement. Parmi les 10 récidives locorégionales, 8 étaient considérées comme survenant à l'intérieur des volumes d'irradiation. Seulement 2 récidives locales étaient marginales, débordant significativement des volumes d'irradiation à haute dose. Ces constatations ont poussé les auteurs à modifier leur protocole en élargissant le volume à haut risque de récidive locale (volume recevant le plus haut niveau de dose), notamment en cas d'atteinte de la base de langue.

Les résultats de l'enregistrement prospectif des patients traités par RCMI au centre Alexis Vautrin s'inscrivent parfaitement dans la lignée des résultats suscités. Avec un suivi médian de 19,2 mois, la survie sans progression locorégionale et la survie globale à 2 ans sont de 84,9% et 81,7%, respectivement. Un total de 11 récidives locorégionales est survenu. Aucune récidive à type de nodule de perméation cutané n'a été observée. Aucune récidive ganglionnaire régionale n'a été considérée comme survenant en bordure ou en dehors du volume cible prophylactique et notamment aucune récidive marginale adjacente à une parotide n'a été observée. Cette constatation est probablement le résultat de notre politique interne consistant à maintenir des volumes de prophylaxie généreux. La RCMI a été introduite dans notre service avec le souci de respecter l'expérience clinique acquise en technique standard. Les traitements prophylactiques étaient larges, prenant en compte les risques de diffusion infra-clinique péri-tumorale adjacente, mais également les risques de dissémination plus à distance et parfois plus complexe à appréhender (infiltrats péri-nerveux, cheminées graisseuses de dissémination, etc…). Le recouvrement des PTV et des parotides était accepté

et le pôle inférieur de la parotide homolatérale souvent volontairement inclus dans le volume prophylactique en cas de volumineuses métastases ganglionnaires sous-digastriques. En postopératoire, la constatation histologique d'une métastase ganglionnaire en rupture capsulaire conduisait à étendre les volumes prophylactiques à l'espace sous-cutané. En contrepartie, la générosité de nos volumes prophylactiques est probablement en partie à l'origine de nos résultats dosimétriques concernant les parotides. La dose moyenne parotidienne a pu être maintenue ≤ 26 Gy pour au moins une parotide chez seulement 36,5% de nos patients, alors que cet objectif semble avoir été respecté plus facilement dans d'autres équipes. Il est important de rappeler que le dessin des parotides chez nos patients incluait systématiquement les lobes superficiel et profond, les volumes glandulaires n'étant jamais réduits à des fins de convenance dosimétrique. La variabilité de dessin des volumes, y compris pour les organes à risque, nous semble pouvoir, en partie, expliquer l'hétérogénéité des résultats dosimétriques publiés. Cela rappelle la nécessité, pour chaque service, d'assurer l'autoévaluation de ses propres résultats au regard de la méthodologie développée en interne. Nos constatations dosimétriques s'accompagnent d'une amélioration progressive de la xérostomie pour une large partie de nos patients.

Il est remarquable que 6 des 11 récidives locorégionales observées dans notre série sont le fait de pathologies tumorales initialement très agressives comprenant des tumeurs avancées inopérables et néanmoins traitées par radiothérapie exclusive (contre indication à la chimiothérapie) ou des récidives locorégionales précoces associées à des métastases synchrones. Enfin, la vérification des résultats dosimétriques (qualité de la couverture des volumes cibles par l'isodose de prescription) et de l'intégrité de la procédure de contrôle qualité appliquée aux patients ayant présenté une récidive locorégionale permet de conclure qu'un défaut de la procédure de RCMI ne peut pas être incriminé chez ces patients.

2.3.1.2. Résultats de la RCMI par localisations tumorales:

Outre ces larges études incluant un panel varié de localisations tumorales, plusieurs études rétrospectives ou des enregistrements prospectifs ciblés ont confirmé la qualité du contrôle locorégional et les faibles taux de complications chroniques après RCMI dans des situations cliniques plus spécifiques.

La situation anatomique du rhinopharynx, encadré par les lobes temporaux et situé à proximité immédiate du tronc cérébral et des voies optiques, en fait une localisation tumorale particulièrement difficile à traiter. Par ailleurs, la radiothérapie est l'arme thérapeutique

majeure pour ce type de tumeurs dont le pronostic semble corrélé au niveau de dose totale qui a pu être délivré sur les masses tumorales. Lee et al., pour une population de 67 patients porteurs d'un cancer du rhinopharynx, tous stades confondus mais avec prédominance des stades III-IV, traités par RCMI +/- chimiothérapie suivi d'un complément de dose en curiethérapie, ont rapporté une survie sans récidive locale et une survie sans récidive régionale à 4 ans de 97% et 98%, respectivement (recul médian 31 mois). [86] Kam et al., pour une population similaire de 63 patients, ont rapporté une survie sans récidive locale et une survie sans récidive régionale à 2 ans de 92% et 98%, respectivement (recul médian 29 mois).[87] Kwong et al. ont rapporté les résultats du suivi prospectif d'une petite population de 33 patients porteurs de tumeurs nasopharyngées de stade précoce (T1N0-N1) et traitées par RCMI exclusive. [88] Avec un recul médian de 24 mois, la survie sans récidive locale et la survie sans récidive régionale à 3 ans étaient excellentes, évaluées à 100% et 92%, respectivement.

Les patients porteurs d'une tumeur de l'oropharynx, dont la projection se fait entre les 2 parotides, devraient également bénéficier de la technique RCMI. Néanmoins, du fait de la proximité des masses tumorales avec les glandes salivaires principales, l'effort d'épargne parotidienne expose à un risque théoriquement élevé d'altération du contrôle local si les zones à risque de récidive comme les espaces parapharyngés ou les niveaux ganglionnaires jugulocarotidiens supérieurs (niveaux II) ne sont pas convenablement irradiés. Ce risque n'est pas confirmé par les données de la littérature. Chao et al., pour une population de 74 patients porteurs d'un cancer de l'oropharynx (46% de T3T4 et 76% de stades III-IV) traités par RCMI +/- chimiothérapie (58% après chirurgie inaugurale), ont rapporté une survie sans récidive locorégionale de 87% à 4 ans (recul médian 33 mois). [44] De Arruda et al., pour une population de 50 patients porteurs d'un carcinome avancé de l'oropharynx (92 % de stades III-IV) traités principalement par radio-chimiothérapie concomitante (sans chirurgie préalable pour 86% des patients) ont rapporté une survie sans récidive locale et une survie sans récidive régionale à 2 ans de 98% et 88%, respectivement (recul médian 18 mois). [89] Parmi les 42 patients chez qui une alimentation entérale à été initiée d'emblée, avant de débuter la radiothérapie, la durée médiane d'utilisation de la sonde après la fin de la radiothérapie était seulement de 3,3 mois. Huang et al., pour une population de 71 patients, tous traités par radio-chimiothérapie concomitante pour un cancer de stade III-IV de l'oropharynx, ont rapporté une survie sans récidive locale et une survie sans récidive régionale à 3 ans de 94% et 94%, respectivement (recul médian 33 mois). [90] Un seul cas d'ostéoradionécrose de la mandibule

a été rapporté après extraction dentaire, sans prophylaxie préalable par hyper-oxygénation en caisson hyperbare, chez un patent initialement irradié pour une tumeur classée T4N2c de l'amygdale. Garden et al., pour une population de 51 patients porteurs d'une petite tumeur de l'oropharynx T1T2 (mais avec des degrés variables d'atteinte ganglionnaire) et traités par radiothérapie +/- chimiothérapie et curage de clôture pour certains patients, ont rapporté un taux de contrôle locorégional à 2 ans de 94% (suivi médian 45 mois). [91]

Lee et al. sont les premiers à avoir rapporté les résultats de la RCMI appliquée au traitement des tumeurs du pharyngolarynx, en étudiant rétrospectivement le devenir d'une population de 31 patients porteurs de tumeurs de stades III-IV, traités par radio-chimiothérapie concomitante. [92] Avec un recul médian de 24 mois, la survie sans récidive locale et la survie sans récidive régionale à 2 ans étaient de 86% et 94%, respectivement. Les profils de toxicités aigües et chroniques étaient bons, avec notamment une survie sans laryngectomie à 2 ans de 89%. Néanmoins, les auteurs relèvent un taux élevé de dépendance chronique à l'alimentation entérale, notamment chez les patients porteurs d'un cancer de l'hypopharynx. A 2 ans, le taux de recours à la sonde d'alimentation était de 15% et 31% pour les patients porteurs d'un cancer du larynx et de l'hypopharynx, respectivement. La localisation tumorale hypopharyngée est connue pour exposer à ce risque mais les auteurs sont interpelés par leurs résultats qu'ils estiment pouvoir améliorer. En effet, d'autres équipes ont identifié certaines structures anatomiques dont la souffrance post-radique expose à un risque élevé de dysphagie et de fausses routes. [93 , 94 , 95] Il s'agit des structures anatomiques impliquées dans l'élévation du bloc pharyngo-laryngé au moment de la déglutition. Ce mouvement contribue à la protection des voies respiratoires, la propulsion du bol alimentaire et l'ouverture du sphincter œsophagien. Les structures identifiées comprennent les muscles constricteurs du pharynx et les plans supra-glottique et glottique du larynx. Les analyses dosimétriques ont montré la possibilité de réduire la dose délivrée à ces structures sans compromettre la couverture des volumes cibles. L'expérience clinique reste toutefois limitée et appliquée principalement à des tumeurs de l'oropharynx et du rhinopharynx. [96, 97] Les critères objectifs (vidéo-fluoroscopie) et subjectifs (auto-questionnaires spécifiques) associés à la difficulté de déglutition apparaissent fortement corrélés au niveau de dose administré sur ces structures anatomiques (notamment pour les chefs supérieurs et moyens des muscles constricteurs du pharynx). La limitation de la dose ne semble pas compromettre le contrôle locorégional. Il faut souligner, dans l'expérience de Rotterdam, que la curiethérapie (seule ou associée à la radiothérapie externe) réduit également la dose délivrée aux structures

fonctionnelles de la déglutition, résultant en analyse multivariée à une amélioration des scores symptomatiques de qualité de vie dans le domaine de la dysphagie. Le bénéfice de la curiethérapie, notamment dans un schéma d'association à la RCMI, est rapporté dans les résultats de l'enregistrement prospectif du centre Alexis Vautrin. La dose moyenne aux 2 parotides était significativement réduite chez les patients qui ont bénéficié de la curiethérapie comme technique de complément de dose après RCMI et aucun de ces patients n'a présenté de xérostomie sévère à 18 mois.

Lee et al. proposent d'appliquer cette stratégie d'épargne des structures de la déglutition lors de la prise en charge des tumeurs du pharyngolarynx. [92] Les auteurs évoquent le recours plus systématique à la résonnance magnétique dans le bilan pré-thérapeutique de ce type de tumeurs pour mieux appréhender et donc réduire les volumes cibles macroscopiques irradiés à forte dose. Il devrait être ainsi possible, dans certains cas, de limiter la dose sur une partie des structures anatomiques suscitées, ainsi que sur l'œsophage si celui-ci n'est pas atteint. L'application clinique, sans compromettre la qualité du contrôle local, reste toutefois à démontrer.

Plus récemment, Studer et al. ont rapporté les résultats du suivi prospectif d'une cohorte de 123 patients porteurs d'un carcinome du pharyngolarynx de stade avancé (81% de stades III-IV) traités par RCMI +/- chimiothérapie concomitante (86%). [98] Avec un recul médian de 21 mois, la survie sans récidive locale et la survie sans récidive régionale à 2 ans étaient de 82% et 90%, respectivement. La dysphagie chronique était tolérable puisque seulement 8 patients (6,5%) étaient dépendants d'une alimentation entérale plus de 1 an après les traitements et seulement 3 patients (2,5%) plus de 2 ans après les traitements. Il est intéressant de noter que dans cette série, un effort particulier était fournit, au moment de la planification, pour limiter l'hétérogénéité de dose dans les volumes macroscopiques ($\geq$ 110% de la dose prescrite ne devait pas être délivré dans > 10% du GTV). Par ailleurs, si le volume du complément de dose recouvrait plus de la moitié du larynx ou une partie substantielle de l'hypopharynx, la dose par fraction était limitée à 2 Gy alors qu'elle pouvait atteindre 2,12 Gy voire 2,2 Gy dans les autres cas. En comparaison, dans la série rapportée par Lee et al. mentionnée précédemment, la dose totale délivrée sur les masses tumorales macroscopiques pharyngolaryngées était de 70 Gy à 2,12 Gy/séance pour tous les patients.

Daly et al. ont également confirmé les bons résultats de l'utilisation de la RCMI pour le traitement de 42 patients porteurs d'un carcinome du pharyngolarynx de stade avancé (98% de stades III-IV, chimiothérapie concomitante dans 86% des cas, chirurgie première seulement pour 26% des patients). [50] Avec un recul médian pour les patients survivants de

30 mois, la survie sans récidive locorégionale à 3 ans était de 80%. Les profils de tolérance chronique étaient bons, avec seulement 7 patients (17%) présentant une complication de grade RTOG ≥ 3, et 1 seul patient dépendant chronique d'une sonde d'alimentation à 34 mois de la fin des traitements (taux de dépendance à 2 ans non communiqué).

Des résultats ont également été publiés concernant la prise en charge des tumeurs de la cavité buccale. Les résultats de la RCMI sont excellents en termes de contrôle locorégional, notamment en situation adjuvante postopératoire. Néanmoins, à niveau de dose standard, les résultats de la RCMI exclusive des tumeurs de stade avancé, sans chirurgie préalable, restent décevants, justifiant la poursuite des recherches d'intensification thérapeutique. Yao et al., ont rapporté rétrospectivement les résultats d'une population de 55 patients porteurs d'un cancer de la cavité buccale de stade avancé (91% de stades III-IV) traités par RCMI, principalement en situation adjuvante postopératoire (89%). [48] L'utilisation de la chimiothérapie concomitante était rare dans cette série, ne concernant que 11% des patients (4% pour les patients opérés). Avec un suivi médian de 23,9 mois pour les patients survivants, la survie sans récidive locale et la survie sans récidive locorégionale à 2 ans étaient de 85% et 82%, respectivement. A l'exception d'un patient dont la récidive est survenue en dehors des volumes d'irradiation (récidive dans le niveau lymphatique III controlatéral non irradié pour une tumeur T1N1 de la langue), toutes les récidives locorégionales sont survenues dans des zones irradiées à forte dose (60 à 66-70 Gy). Les auteurs rappellent la nécessité d'irradier les aires de drainage cervical bilatérales chez les patients porteurs d'un cancer de la cavité buccale avec atteinte ganglionnaire homolatérale ou si la tumeur est avancée et atteint la ligne médiane. Les tumeurs de la langue apparaissent à risque particulièrement élevé de drainage croisé. Par ailleurs, dans l'analyse de leurs récidives locales, les auteurs décrivent un risque de récidive en fosse infra-temporale, via le trajet du nerf mandibulaire (V3), s'il existe des engainements péri-nerveux à l'analyse de la pièce opératoire et que la tumeur primitive était située à proximité du nerf mentonnier (innervation de la lèvre inférieure et du menton) ou du nerf alvéolaire inférieur (innervation de la gencive latérale). Ces remarques rappellent l'importance de l'analyse rigoureuse de la localisation tumorale, du stade, et des conclusions histologiques, pour considérer au mieux l'ensemble des voies de dissémination potentielles des tumeurs.

Gomez et al., ont rapporté les résultats d'une population similaire comprenant 35 patients porteurs d'un cancer de la cavité buccale de stade avancé (80% de stades III-IV) traités par RCMI adjuvante postopératoire. [99] Seulement 29% des patients avaient reçu une

chimiothérapie concomitante. Avec un suivi médian de 28,1 mois pour les survivants, la survie sans récidive locorégionale était de 84% à 2 ans. Studer et al. ont rapporté les résultats d'une population de 58 patients porteurs d'un cancer de la cavité buccale traités soit par RCMI exclusive (30 patients, 70% de stades III-IV) soit par RCMI adjuvante postopératoire (28 patients, 68% de stades III-IV). [100] La chimiothérapie était classiquement associée à l'irradiation (78%). Pour les patients traités par chirurgie première, avec un recul médian de 12 mois, la survie sans récidive locale et la survie sans récidive régionale à 2 ans étaient excellentes, estimées à 92% et 91%, respectivement. Pour les patients non opérés, avec un recul médian de 19 mois, les survies à 2 ans étaient seulement de 43% et 86%, respectivement.

Daly et al. ont rapporté des résultats sensiblement moins bons concernant l'application de la RCMI à la prise en charge des patients porteurs d'un cancer de la cavité buccale (76% de stades III-IV). [51] Considérant les 30 patients (81% de la population totale) ayant bénéficié de la RCMI adjuvante après chirurgie première (chimiothérapie concomitante dans 60% des cas), la survie sans récidive locale et la survie sans récidive locorégionale à 3 ans étaient seulement de 67% et 53%, respectivement (recul médian 37,6 mois pour les patients survivants). L'analyse des récidives locales montre toutefois que la majorité (5 cas) est survenue à l'intérieur du lit opératoire, en zone irradiée à la dose la plus élevée (66 Gy). Deux autres récidives locales ont été considérées comme marginales, débordant significativement en dehors du volume cible à risque de récidive intermédiaire (54 Gy) mais correspondant, à postériori, à une sous-évaluation de ce volume cible lors de la planification initiale des traitements. Enfin, un patient initialement porteur d'une tumeur T2N2b de la langue mobile, a présenté une récidive sous le muscle masseter. Cette récidive régionale était située significativement en dehors des volumes d'irradiation. L'analyse histologique révélait des engainements péri-nerveux, permettant, à postériori, d'expliquer ce tropisme par l'extension tumorale rétrograde, vers le masseter, le long de la branche linguale du nerf mandibulaire (V3).

La RCMI a également été explorée dans des situations cliniques moins fréquentes. La radiothérapie peut être indiquée dans la prise en charge curative des cancers de la thyroïde, notamment en situation adjuvante pour les tumeurs non anaplasiques. Les volumes d'irradiation sont alors difficiles à couvrir en technique conventionnelle, du fait de leur projection cervicale antérieure basse, en avant de la moelle, et s'étendant vers le médiastin supérieur. Les études dosimétriques ont démontré la supériorité de la RCMI versus les

techniques conventionnelles (RT2D mais également RT3D) en termes d'amélioration de la couverture du volume cible et de réduction de la dose aux tissus sains. [75, 101] Les expériences cliniques sont plus rarement rapportées. Rosenbluth et al. ont étudié rétrospectivement le devenir de 20 patients porteurs d'un cancer de la thyroïde non anaplasique traités par RCMI (85% T4, 80% N1, 35% M1). [102] La radiothérapie était le plus souvent délivrée en situation adjuvante postopératoire (75%) et son indication retenue en raison d'un risque élevé de récidive locorégionale. Les autres traitements (le plus souvent administrés après la RCMI) ont regroupé l'IRAthérapie (70%) et plus rarement la chimiothérapie (40%). Avec un recul médian de 13 mois, les auteurs rapportent une survie sans récidive locale et une survie globale à 2 ans de 85% et 60%, respectivement. Les profils de toxicités aigües sont bons, avec une sévérité maximale de grade 3 chez un nombre limité de patients. Plus récemment, Schwartz et al. ont rapporté rétrospectivement le devenir d'une large cohorte de 131 patients traités par radiothérapie adjuvante postopératoire pour un cancer différentié de la thyroïde de stade III-IV.[103] Un sous groupe de 57 patients (44%) a été irradié par RCMI alors que les autres ont bénéficié d'une technique conformationnelle classique. Les niveaux de dose prescrite étaient équivalents. Avec un suivi médian de 38 mois, il n'est pas apparu de différence entre les techniques d'irradiation en termes de contrôle locorégional ou de survie, mais les patients traités par RCMI ont un profil de toxicités radio-induites chroniques sévères (sténose eosophagienne, sténose laryngée, alimentation entérale prolongée) très favorable (1 seul cas versus 9 cas).

Les tumeurs développées au niveau des sinus de la face sont également de prise en charge difficile du fait de la complexité anatomique, la proximité des organes à risque (notamment les voies optiques) et la révélation diagnostique souvent tardive à un stade avancé. Les résultats des techniques d'irradiation conventionnelles (RT2D puis RT3D) restent limités de l'ordre de 60% de contrôle local pour les meilleurs séries mais surtout, les taux de toxicités rapportés restent significatifs et le panel de ces toxicités large (anosmie, sécheresse oculaire, douleurs chroniques oculaires, sténose des voies lacrymales, cataracte, altération définitive de la capacité visuelle du fait d'une rétinopathie, d'une neuropathie ou d'un glaucome). [104-108] Les études dosimétriques montrent très clairement la supériorité de la RCMI pour ces localisations tumorales en termes de couverture des volumes cibles et de réduction de la dose aux voies optiques et aux glandes lacrymales. [77, 109] L'expérience clinique reste limitée à de très petites séries rétrospectives de l'ordre de 40 patients. [110, 111] Les taux de contrôle local (58% à 76% selon les séries) semblent au moins équivalents à ceux rapportés avec les

techniques conformationnelles, mais les profils de toxicités chroniques sont remarquablement favorables, aucun cas de perte complète de la vue n'étant rapporté, et la fréquence des toxicités sévères très faible. [112]

La RCMI a également été étudiée dans le contexte très spécifique des ré-irradiations pour récidive ou deuxième localisation tumorale en zone préalablement irradiée. Chua et al. ont rapporté les résultats d'un essai de phase II incluant 31 patients présentant une récidive locale (et régionale dans 23% des cas) d'un cancer du rhinopharynx. [113] Il s'agissait de récidives assez étendues (85% stades III-IV) dont la prise en charge a consisté en une ré-irradiation par RCMI normofractionnée à la dose médiane de 54 Gy. Une chimiothérapie néoadjuvante était proposée chez 68% des patients et 32% ont bénéficié, après la RCMI, d'un complément de dose stéréotaxique (8,5 à 12,5 Gy en séance unique) sélectivement délivré sur les zones insuffisamment couvertes en RCMI. Le taux de réponse tumorale après ré-irradiation (complète ou partielle) était de 77%. Avec un recul médian limité à 11 mois, la survie sans progression locale, la survie sans progression régionale et la survie globale à 1 an étaient rapportées à 65%, 91% et 63%, respectivement. La tolérance aigüe était très bonne et les toxicités chroniques les plus sévères limitées au grade 3 (neuropathie des nerfs crâniens, toxicité auditive, nécrose temporale, fibrose). Des résultats très comparables ont été plus récemment rapportés par Roeder et al. [114]

En dehors des récidives du rhinopharynx, la ré-irradiation peut également être proposée en cas de récidive tumorale sur d'autres sites de la sphère ORL. L'option la plus curative, lorsqu'elle est possible, est la chirurgie suivie d'une ré-irradiation locale en cas de constatations histologiques défavorables. Pour les récidives inopérables, la ré-irradiation peut également être proposée. La curiethérapie sera privilégiée mais la ré-irradiation externe reste une option valable, les schémas proposés étant variés en termes de dose, de fractionnement ou d'association à la chimiothérapie. Les principales séries rapportent l'expérience de la ré-irradiation en utilisant des techniques d'irradiation standards. [115-120] Si la survie médiane reste courte, les études montrent toutefois qu'une petite portion de patients (15-25%) peut bénéficier d'un contrôle local et d'une survie prolongés mais au prix d'un taux élevé de complications chroniques sévères (grade 4+) de l'ordre de 30% ou plus. C'est plus récemment que la RCMI a été étudiée dans ce domaine. Sulman et al. ont rapporté rétrospectivement les résultats d'une population de 74 patients ré-irradiés par RCMI pour récidive tumorale (dose médiane 60 Gy, normofractionné). [121] Une chirurgie de rattrapage était proposée avant la ré-irradiation dans 27,0% des cas et une chimiothérapie délivrée à un moment de la prise en

charge dans 48,6% des cas. Le recul médian était de 25,4 mois. Considérant les résultats des 67 patients traités à visée curative, la survie sans récidive locorégionale et la survie globale à 2 ans étaient de 67% et 61%, respectivement. Sur l'ensemble de la population, 20% des patients ont présenté une complication radio-induite jugée sévère (justifiant une hospitalisation ou un traitement chirurgical), conduisant au décès du patient dans 1 seul cas. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres équipes. [122, 123] L'expérience la plus importante a été publiée par Lee et al. [124] Il s'agit d'une étude rétrospective du devenir de 105 patients ayant bénéficié d'une ré-irradiation par RCMI (70%) ou en technique standard (30%). Une chirurgie première avait été proposée chez 34% des patients et une chimiothérapie souvent associée (71%) à un moment de la prise en charge. La radiothérapie était principalement normofractionnée (86%) délivrant une dose médiane de 59,4 Gy. Avec un recul médian de 35 mois, la RCMI est apparue supérieure aux techniques conventionnelles en termes de survie sans progression locorégionale à 2 ans (52% versus 20%, p=0,006 en analyse multivariée) et de survie globale à 2 ans (risque relatif de décès de 1,7 en cas de non utilisation de la RCMI, p=0,026 en analyse univariée). La tolérance aigüe était bonne, équivalente à celle attendue pour une irradiation sur terrain vierge. Des complications chroniques sévères ont été observées chez 11% des patients pour l'ensemble de la population.

2.3.2. RCMI et toxicités / qualité de vie : Principales études comparatives RCMI versus radiothérapie conventionnelle.

La séquelle invalidante la plus fréquente après irradiation de la sphère ORL est la xérostomie chronique qui, outre l'inconfort qu'elle représente, peut avoir des conséquences nutritionnelles en gênant la mastication et la déglutition et en perturbant le goût. Les risques d'infections mycologiques buccales et les risques de caries dentaires sévères sont majorés pouvant, à terme, favoriser les cas d'ostéradionécrose mandibulaire. [125-128]

Depuis longtemps, il est rapporté que l'altération de la fonction salivaire est dépendante de la dose totale prescrite et du volume des glandes salivaires inclus dans les champs d'irradiation. [129-133] Emami et al. ont rapporté une probabilité d'observer une xérostomie sévère à 5 ans de 5%, 50% et 100% si la dose reçue par plus des 2/3 des parotides était de 32 Gy, 46 Gy et 50 Gy, respectivement. [134] Or, la disposition rétro-mandibulaire des glandes parotides rend inévitable l'irradiation d'une grande partie de leur volume en cas de radiothérapie cervicale bilatérale par technique conventionnelle. Ainsi, 70 à 90% des patients irradiés de façon

bilatérale sur le cou en technique conventionnelle à des doses supérieures à 50 Gy souffrent à long terme de bouche sèche, à des degrés variables. [12, 68-70]

Des études prospectives, avec réalisation de scanners dosimétriques et mesure du flux salivaire avant et après irradiation, ont permis de mieux connaître la relation entre le volume de parotide irradié au delà d'un certain niveau de dose et le risque associé de xérostomie sévère chronique. Ces études rapportent un risque d'altération définitive de la fonction salivaire si la dose moyenne parotidienne dépasse 26 à 32 Gy, selon les séries, ou si les doses de 15 Gy, 30 Gy ou 45 Gy sont administrées à plus de 67%, 45% ou 24% du volume d'une parotide. Ces résultats sont utilisés par la plupart des équipes comme objectif dosimétrique lors du processus d'optimisation inverse. [57-61]
Il est intéressant de noter que ces recommandations issues de la littérature concernent la dose moyenne à une parotide, chaque glande étant considérée individuellement. Parce que la xérostomie rapportée par le patient résulte de sa fonction salivaire globale, incluant l'activité sécrétrice des 2 glandes, nous avons choisi un indicateur prenant en compte le niveau d'irradiation de l'ensemble des 2 parotides. Nous avons étudié la relation entre la xérostomie et la dose moyenne aux 2 parotides, volume correspondant à la sommation des 2 glandes. Néanmoins, les parotides sont des organes parallèles indépendants. Assumant qu'en cas de répartition asymétrique de la dose, la parotide la mieux épargnée pourrait compenser le défaut d'activité de la glande irradiée à forte dose, nous avons également étudié le bénéfice potentiel du maintien d'au moins une parotide en dessous de son seuil de tolérance.
Nous avons observé une forte relation entre ces indicateurs et la probabilité de xérostomie sévère chronique. Les patients semblent avoir bénéficié du maintien de la dose moyenne aux 2 parotides $\leq$ 33 Gy et du maintien de la dose moyenne à la parotide épargnée $\leq$ 29 Gy. Parce qu'une large majorité de nos patients avait atteint un recul de 1 an au moment de l'analyse, ces seuils ont été définis sur la base de la probabilité de développer une xérostomie sévère à 12 mois. Ces résultats restent très pertinents quand ils sont projetés sur la probabilité de présenter une xérostomie sévère à 18 mois, notamment en ce qui concerne la dose moyenne aux 2 parotides. Tous les patients (sauf un) qui se plaignaient d'une xérostomie de grade $\geq$ 2 à 18 mois avaient reçu une dose moyenne aux 2 parotides > 33 Gy quand 67,7% de ceux avec une xérostomie de grade 0-1 avaient reçu une dose $\leq$ 33 Gy.

Plusieurs auteurs se sont attachés à apporter la preuve que la réduction de la dose moyenne parotidienne pouvait effectivement conduire à la préservation du flux salivaire. Il s'agissait

d'études du flux salivaire (mesure du volume salivaire global par recueil dans une cupule ou mesure du flux individuel de chaque parotide par cathétérisme du canal de Sténon) avant et après radiothérapie, chez des patients pour lesquels la technique de radiothérapie avait permis d'épargner au moins une des 2 parotides. [59, 86, 135-142]
Il apparaît que le flux salivaire des 2 parotides s'effondre après irradiation. Toutefois, pour la parotide la moins irradiée, on observe une possibilité de récupération au moins partielle de sa production salivaire, essentiellement sur la première année qui suit l'irradiation. Par contre, pour les parotides non épargnées, le flux salivaire reste définitivement altéré, sans possibilité de récupération. Ces auteurs se sont également efforcés de démontrer l'évolution parallèle du flux salivaire et du ressenti subjectif de la xérostomie. Il apparaît qu'en cas de préservation d'au moins une parotide, la récupération même partielle d'une production salivaire s'accompagne d'une réduction parallèle du vécu subjectif de la sensation de bouche sèche. Toutefois, ces études ont été menées sur de petits effectifs, sans comparaison directe entre des patients traités par radiothérapie avec ou sans modulation d'intensité.

Remarquons que l'épargne parotidienne ne semble pas être le seul élément modifiant la sensation de xérostomie après irradiation cervicale. L'épargne de la cavité buccale (et des glandes salivaires accessoires qui y s'y trouvent) serait également bénéfique pour prévenir la xérostomie définitive. [143]

Il est remarquable que la perception clinique de la diminution du flux salivaire et son retentissement sont variables d'un individu à l'autre. Ainsi, il n'existe pas toujours de relation fiable entre la sensation de bouche sèche ressentie subjectivement par le patient et l'importance réelle de la réduction de production du flux salivaire. [125] Certains patients peuvent ne pas ressentir de gène subjective alors qu'ils présentent une réduction objective de leur flux salivaire de plus de 50%. Cette variabilité individuelle souligne la nécessité d'associer aux études quantitatives du flux salivaire une évaluation plus subjective de la qualité de vie.

La qualité de vie est une notion multidimensionnelle et dynamique. Elle évolue fortement dans le temps entre le moment du diagnostic du cancer, du traitement (effets secondaires aigus), la première année après le traitement (séquelles et adaptation) et les années suivantes. Cet indicateur de santé nécessite l'utilisation d'auto-questionnaires transculturels et validés. [62, 65, 144, 145]

Les études de qualité de vie en cancérologie ORL ont montré un impact négatif des traitements cancérologiques sur la plupart des domaines de la qualité de vie (Tableau bibliographique 2). [146-153] Il existe une dégradation pendant et immédiatement après le traitement. Par la suite, les scores de qualité de vie varient avec le temps. Certains domaines s'améliorent progressivement avec une récupération plus ou moins complète, d'autres persistent, enfin d'autres s'aggravent. Il semble persister, après traitement, une différence cliniquement significative par rapport aux scores préthérapeutiques dans les domaines de l'alimentation, de la salive collante, de la xérostomie, de la dysgueusie, des troubles de l'humeur. Si des symptômes résiduels intenses semblent persister au long cours, leur retentissement sur la qualité de vie dans les dimensions fonctionnelles, physiques et douloureuses n'est pas systématique pouvant s'expliquer par un phénomène d'adaptation des patients à leur symptomatologie. Le retentissement au long cours du cancer et des traitements sur la qualité de vie dans les dimensions émotionnelles et sociales est plus fréquent.

Dans ces études globales, le rôle propre des différents traitements est peu clair. On a la certitude que les traitements les plus lourds c'est à dire combinés (association radio-chimiothérapie concomitante et association radio-chirurgicale) ont un impact négatif important sur toutes les dimensions de la QdV. Par contre, on dispose de peu de données sur l'influence distincte de chaque traitement sur la QdV.

Ce n'est que récemment que l'influence de la RCMI, comparativement aux autres modalités d'irradiation, a été évaluée dans ce domaine. Les études comparant directement la RCMI et la RTConv sont hétérogènes, comprenant des études rétrospectives, des études transversales mais également des études prospectives dont certaines sont randomisées. Les résultats de cette large bibliographie sont présentés en détail dans le Tableau bibliographique 3. [154-164] Il faut noter que le nombre de sujets nécessaires, dans ces études, était calculé en faisant l'hypothèse d'une réduction importante de la xérostomie, ce qui explique des effectifs souvent faibles. De tels effectifs n'étaient pas adaptés à la détection de différences plus discrètes, notamment dans les domaines du contrôle locorégional ou de la survie.

Notre étude transversale de comparaison de la qualité de vie participe amplement à la démonstration du bénéfice de la RCMI sur la qualité de vie des longs survivants et s'inscrit parfaitement dans le cadre des résultats bibliographiques suscités. [160]

Les études transversales peuvent être utilisées pour mettre en évidence un lien de causalité entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'un phénomène. L'exposition au facteur de risque est vérifiée rétrospectivement, puis chaque patient est soumis à une mesure transversale unique pour déterminer s'il présente ou non le phénomène étudié. Néanmoins, ce type d'étude s'intéresse à la prévalence d'un phénomène et non à son incidence, ce qui impose certaines restrictions. La prévalence est une mesure composite qui tient compte à la fois de l'incidence et de la durée de la maladie étudiée. Cela limite l'utilisation des études transversales à l'étude des maladies de longue durée ou aux symptômes chroniques. De plus, les études transversales ne permettent pas d'affirmer que l'exposition au facteur de risque était effectivement antérieure à la survenue du phénomène mesuré. Les études transversales ne sont donc pertinentes, en termes de causalité, que s'il existe une relation chronologique connue entre l'exposition et la survenue du phénomène. Parce que cette relation est fortement établie entre la radiothérapie et la xérostomie, [59, 86, 135-142] l'évaluation transversale et comparative de la xérostomie chronique était une méthodologie adaptée pour établir un lien de causalité entre l'utilisation de la RCMI et la réduction de cette séquelle. D'autres auteurs avaient déjà utilisé cette méthodologie pour établir un lien de causalité entre la qualité de vie et les modalités thérapeutiques ou les caractéristiques de patients. [153, 165]
Bien que les facteurs de confusion interférant dans cette analyse de causalité n'aient probablement pas pu être contrôlés intégralement, certaines précautions méthodologiques ont permis d'en limiter l'influence. Les 2 populations ont été appariées pour les facteurs de confusion jugés les plus pertinents. Néanmoins, pour assurer la faisabilité, le nombre de facteurs d'appariement devait être limité. Les autres facteurs de confusion potentiels ont été contrôlés grâce à des critères d'inclusion restrictifs et l'analyse statistique multivariée.

Parce que la majorité de la récupération salivaire s'observe lors de la première année post-irradiation, le recul minimal des patients retenus pour l'étude était de 12 mois. De plus, pour tenir compte du rôle majeur du temps dans l'évolution du flux salivaire après radiothérapie, les patients ont été appariés en tenant compte du délai entre la date de la fin de leur traitement et la date à laquelle leur qualité de vie a été mesurée. L'autre critère d'appariement était le stade T (T1T2 versus T3T4). L'objectif était de limiter le risque de biais de sélection, les petites tumeurs ayant pu être préférentiellement traitées par RCMI alors que les tumeurs plus évoluées, justifiant de volumes d'irradiation plus importants ou d'associations thérapeutiques agressives, auraient pu être traitées plus volontiers par technique conventionnelle. L'ensemble des caractéristiques des patients, ainsi que celles concernant les tumeurs (sites, stades) et les

traitements a été collecté et étudié. Les 2 populations appariées étaient comparables pour la plupart des variables de l'étude. Les différences entre les 2 groupes ont été prises en compte dans l'analyse multivariée. Enfin, les patients en récidive locale ou présentant un deuxième cancer ont été exclus de cette étude car ces facteurs étaient considérés comme des biais majeurs dans l'évaluation de la qualité de vie.

Cette rigueur méthodologique a permis de mettre en évidence le bénéfice de la RCMI. Les patients traités par RCMI ont une nette amélioration de leurs scores dans les échelles symptomatiques du questionnaire QLQH&N35. Sept des 12 échelles sont significativement en faveur de la RCMI : douleurs ORL, dysphagie, difficultés à manger en public, problèmes dentaires, trismus, bouche sèche, salive épaisse.

L'Odds Ratio ajusté de survenue d'une symptomatologie sévère en cas de non utilisation de la RCMI est mesuré à 3,17 (p=0,04) pour la sécheresse de bouche, 3,16 (p=0,02) pour la salive épaisse, 3,58 (p=0,02) pour la douleur buccale, 3,35 (p=0,04) pour la douleur de mâchoire, 2,60 (p=0,02) pour le trismus, 2,76 (p=0,02) pour la dysphagie et 2,68 (p=0,03) pour la difficulté à s'alimenter. Comme noté précédemment, il existe un phénomène d'adaptation des patients à leur symptomatologie au cours du temps. La réduction des symptômes se convertit ainsi difficilement en une amélioration de la qualité de vie globale, les scores du QLQC30 étant peu différents entre les 2 groupes.

2.3.3. Tableaux bibliographiques :

Voir pages suivantes.

Tableau bibliographique 1 : Résultats de la RCMI – Etudes d'enregistrement prospectif.

	Auteurs					
	Lee[80] 2003	Chao[45] 2003	Eisbruch[47] 2004	Yao[49] 2005	Daly[82] 2007	Shakam[83] 2011
Inclusion	1995-2002	1997-2000	1994-2002	1999-2004	2000-2005	2002-2007
Effectif	150	126	133	150	69	124
Principales localisations tumorales	Nasoph. (57%) Oroph. (15%) Sinus (16%)	Oroph. (50%) Orale (12%)	Oroph. (80%)	Oroph. (37%) Larynx (22%) Orale (19%)	Oroph. (57%) Hypo/Lar.(22%)	Oroph. (37%) Orale (30%) Nasoph. (14%)
Stades III-IV	82%	90%	91%	85%	93%	74%
RCMI postopératoire	29%	59%	55%	34%	33%	64%
Chimio concomitante	71%	28%	35%	45%	74%	38%
Curiethérapie	18%	-	-	-	-	-
Fractionnement	SIB	SIB	Standard (séquentiel)	SIB puis complément séquentiel	SIB	SIB
Suivi médian (mois)	21	26	32	18	25	26
Contrôle locorégional	94% (2 ans)	85% (2 ans)	82% (3 ans)	92% (3 ans)	CL: 92% (2ans) CR: 87% (2ans)	82% (5 ans)
Répartition des récidives locorégionales						
Dans les champs	100% *(11/11)*	83% (10/12)	80% (17/21)	82% (9/11)	86% (6/7)	33% (6/18)
Marginales	0%	17% (2/12)	20% (4/21)	9% (1/11)	0%	50% (9/18)
En dehors des champs	0%	0% (+5 dans le champ susclaviculaire)	0%	9% (1/11)	14% (1/7)	17% (3/18)

Abréviations : RCMI = Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité, SIB = « Simultaneous Integrated Boost » ou complément de dose intégré

Tableau bibliographique 2 : Evolution des symptômes et de la qualité de vie chez les patients traités pour un cancer des VADS.

Etude	n	Objectif	Suivi	Questionnaires	Conclusions
Bjordal[146] 1994	204	Etude transversale : Description de la QdV de longs survivants traités par chirurgie+RTE	7 à 11ans de recul	QLQ-C30 QLQ-H&N35	Persistance au long cours d'un taux élevé de symptômes cliniques liés à la maladie ou aux traitements tels que la xérostomie et les troubles de la déglutition mais sans retentissement majeur sur la qualité de vie globale. Les chirurgies les plus lourdes sont responsables de troubles émotionnels plus sévères.
Harrison[147] 1997	29	Etude transversale : Description de la QdV de longs survivants (bases de langue) traités par RTE + curie.	≥ 3 ans	KPS PSS-H&N MSAS FACT	Les symptômes qui persistent le plus souvent au long cours sont la xérostomie, les difficultés de déglutition, la perte de vitalité. La dysgueusie est moins fréquente mais elle est vécue dans 70% des cas comme un handicape créant une gêne modérée à sévère.
Rogers[148] 1998	50	Étude Prospective : Evaluer l'évolution des scores de QdV avant et après traitement d'un cancer des VADS (chirurgie +/- RTE)	Avant ttt 3/6/12 mois	MOS SF-36 UW-QOL	A 3 mois, altération importante de certains scores de qualité de vie générale (SF-36) : altération du score physique, du score de vitalité et de la perception générale de l'état de santé. Puis ces scores récupèrent progressivement pour retrouver à 1 an des valeurs proches des scores initiaux. Le score émotionnel et la douleur varient peu après traitement par rapport à leur valeur initiale. Le score de santé mentale et le score de sociabilité ont tendance à s'améliorer après traitement par rapport à leur valeur initiale.
Gritz[149] 1999	105	Étude Prospective : Evaluer l'évolution des scores de QdV, des scores d'autonomie et des symptômes avant et après traitement d'un cancer des VADS (comparaison des scores avant traitement, à 1 mois et à 12 mois après traitement)	Avant ttt 1 mois après 1an après	KPS PSS-H&N CARES-SF POMS	Les troubles de l'humeur apparaissent améliorés par le traitement (comparaison avant et après traitement). Les scores de QdV après traitement (comparaison à 1 et 12 mois) changent avec le temps. Certains domaines s'améliorent, d'autres stagnent et d'autres s'altèrent : - Amélioration de l'autonomie, amélioration des troubles de l'humeur - Stagnation des handicapes liés à la maladie et aux traitements (alimentation, parole) - Tendance à la dégradation du score global de qualité de vie (notamment de la vie sexuelle, de la relation maritale). Dégradation discrète (tendance) de la dimension psychosociale
List[150] 1999	64 (46)	Étude Prospective : Evaluer l'évolution des scores de QdV, des scores d'autonomie et des symptômes avant et après radio-chimiothérapie d'un cancer des VADS	Avant ttt Pendant ttt /3 mois (1 an)	KPS PSS-H&N Mc M. U. H&N Radiot. Quest. FACT-H&N	Altération pendant le traitement de l'autonomie, des handicapes liés à la maladie, du ressenti subjectif des symptômes et de la plupart des scores de QdV (toxicité aiguë importante de la RT-CT). Rq : pas d'altération des domaines sociaux, émotionnels et relationnels avec le médecin. Altération du score global de QdV. A 1 an, l'évolution se fait principalement vers l'amélioration (voir la récupération des scores avant traitement) : - Récupération quasi-complète à 1 an pour douleur, déglutition, état cutané, enrouement, bien-être physique et fonctionnel, du score global de QdV et de l'autonomie. - Récupération seulement partielle pour la normalité de l'alimentation, la salive collante, la capacité à manger en public. - Pas de récupération pour la xérostomie et la dysgueusie.

Etude	n	Objectif	Suivi	Questionnaires	Conclusions
Hammerlid[151] 1999	357	Étude Prospective : Evaluer l'évolution des troubles de l'humeur (anxiété et dépression) chez les patients traités pour un cancer des VADS	Avant ttt 1/2/3/6/12 mois après le début du ttt	HADS Questionnaire spécif. à l'étude	L'anxiété est plus fréquente au diagnostic puis diminue progressivement pendant et dans l'année qui suit le traitement. L'anxiété est plus marqué chez les femmes et les patients < 65 ans. La dépression est faible au diagnostic. Elle augmente pendant le traitement pour être maximale à la fin du traitement (2 mois). Puis elle diminue après le traitement. Les troubles de l'humeur sont plus fréquents chez les patients au KPS initial plus bas ou avec une maladie initiale plus avancée
Hammerlid[152] 2001	133	Étude Prospective : Evaluer l'évolution des scores de QdV et des troubles de l'humeur, avant et après traitement d'un cancer des VADS	Avant ttt 1/2/3/6/12 mois 3 ans	QLQ-C30 QLQ-H& N35 HADS Questionnaire spécif. à l'étude	- Altération aiguë (avant traitement versus 3 mois après le début du traitement) de tous les scores de QdV (sauf le domaine émotionnel et l'insomnie). Les altérations les plus importantes concernent la dysgueusie, la bouche sèche, la perte d'appétit, la fatigue, la douleur, l'alimentation en public. - Amélioration nette de la plupart des scores de QdV sur la première année pour retrouver des valeurs similaires à celles avant traitement. Certains scores sont même améliorés à 1 an par rapport à leur valeur préthérapeutique (troubles émotionnels, insomnies). D'autres scores ne s'améliorent pas et restent altérés à 1 an (bouche sèche, dysgueusie). - Variation de score de faible amplitude (< 5 points) entre 1 et 3 ans. Au très long cours, certains scores (14 items) sont améliorés par rapport à leur valeur préthérapeutique, d'autres sont altérés (13 items) et 1 est inchangé. Les principales améliorations concernent les troubles émotionnels et l'insomnie. Les principales détériorations concernent la bouche sèche, la dysgueusie et les dents. - Réduction de 50% au long cours (avant traitement versus 3 ans) des cas d'anxiété et de dépression.
Pourel[153] 2002	113	Etude transversale : Description de la QdV de longs survivants (oropharynx) traités par chirurgie et/ou RTE et/ou curiethérapie et comparaison aux scores de la population générale.	≥ 2 ans	QLQ-C30 QLQ-H& N35	Grande fréquence de la persistance au long cours de symptômes résiduels tels que la xérostomie, la salive épaisse et la limitation d'ouverture buccale mais pas de retentissement sur la QdV dans ces dimensions physiques et fonctionnelles ni sur la douleur (phénomène d'adaptation des longs survivants). Par contre, persistance d'une altération au long cours de la QdV dans ses dimensions émotionnelles et sociales.

QLQ-C30 = EORTC Quality of Life Questionnaire Core-30 (Echelle de qualité de vie générale spécifique des patients atteints d'un cancer)
QLQ-H&N35 = EORTC QLQ-Head and Neck Cancer module (Module additionnel du QLQ-C30 spécifique des patients atteints d'un cancer des VADS)
KPS = Karnofsky Performance Scale (Echelle de mesure des performances physiques générales = degré d'autonomie)
PSS-H&N = Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients (Echelle de mesure des handicapes liés à la maladie, spécifiquement adaptée aux patients porteurs d'un cancer des VADS. Explore notamment les handicapes dans les domaines de l'alimentation et de la parole)
MSAS = Memorial Symptoms Assessment Scale (Echelle de mesure des symptômes classiquement rencontrés chez les patients soufrant d'un cancer. Cette échelle mesure la prévalence, l'intensité et les caractéristiques des symptômes)
FACT = Functional Assessment of Cancer Therapy (Echelle de qualité de vie générale spécifique des patients atteints d'un cancer)
FACT-H&N = Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck (FACT agrémenté d'un module additionnel évaluant spécifiquement la qualité de vie des patients atteints d'un cancer des VADS. Cette échelle donne un score global de QdV. Elle explore les domaines physiques, sociaux, émotionnels, fonctionnels, relationnels avec le corps médical)
MOS SF-36 = Medical Outcomes Short-Form Health Survey questionnaire 36 (Echelle de qualité de vie générale non spécifique comprenant 36 items)
UW-QOL = Unervsity of Washington Head and Neck Quality of Life questionnaire (Echelle de qualité de vie spécifique des patients atteints d'un cancer des VADS. Cette échelle donne un score global de QdV. Elle explore 9 domaines : douleur, défiguration, activité, loisir/divertissements, l'emploi, la parole, la mastication, la déglutition, l'instabilité de l'épaule)
CARES-SF = Cancer Rehabilitation Evaluation System-Short Form (Version réduite du CARES qui est une échelle de qualité de vie générale spécifique des patients atteints d'un cancer. Le CARES-SF donne un score global de qualité de vie. Il explore 5 domaines : score évaluant les symptômes liés à la maladie, score d'évaluation psychosocial (problèmes psy, relationnels), score concernant la relation maritale, score concernant l'intérêt et les performances sexuelles, score évaluant les problèmes de communication avec le corps médical)
POMS = Profile Of Mood States (Echelle évaluant l'état affectif (=humeur) du patient. Les domaines affectifs explorés sont l'anxiété, la dépression, la colère, la confusion/perplexité, la fatigue/inertie, la vigueur/activité)
Mc M. U. H&N Radiot. Quest. = Mac Master Universiy Head&Neck Radiotherapy Questionnaire (Echelle spécifique des patients traités pour un cancer des VADS et mesurant le ressenti subjectif des symptômes par le patient)
HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale (Echelle évaluant les troubles de l'humeur des patients atteints d'une maladie somatique. 2 échelles : 1 pour l'évaluation de l'anxiété et 1 pour l'évaluation de la dépression)

Tableau bibliographique 3 : Résultats de la RCMI – Etudes comparatives RCMI versus RT conventionnelle.

Auteurs	Méthodologie	Inclusion	n	Population	Mesures	Conclusions	Commentaires
Jabbari[154] 2005	- Etude prospective cas/témoin appariée - Groupe RTConv = patients issus de services qui ne pratiquent pas la RCMI (multicentrique) - Groupe RCMI = patients appariés traités par RCMI (monocentrique) - 1 RTConv / 3 à 5 RCMI - Critères d'appariement : site tumoral, T, stade, chirurgie, âge, sexe. - Dose totale prescrite un peu plus faible dans le groupe RCMI (65,3 Gy versus 70 Gy, p non renseigné).	1997-2002 Multicentrique	- RTconv 10 - RCMI 30	Toutes localisations (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx) Stades III-IV RT adjuvante acceptée Chimiothérapie concomitante acceptée	- <u>Qualité de vie :</u> *QdV spécifique xérostomie:* XQ *QdV globale / symptômes ORL :* HNQOL Initial et 1/3/6/12/18/24 mois	- Recul > 1 an pour tous les patients - <u>Comparaison des doses moyennes aux parotides :</u> Grande différence pour la parotide controlatérale : RTConv (55 Gy) versus RCMI (21,8 Gy). p non renseigné Faible différence pour la parotide homolatérale : RTConv (55 Gy) versus RCMI (50 Gy). p non renseigné - <u>Scores de qualité de vie:</u> *QdV spécifique xérostomie (XQ) :* Altération du score global XQ à 3 mois dans les 2 groupes puis amélioration progressive dans le temps pour RCMI (p=0,01) mais pas pour RTConv (p=0,53). A 12 mois, le score global XQ (ajusté sur sa valeur prétraitement) du groupe RTConv est plus péjoratif que celui du groupe RCMI avec une différence de 20 points (mais pas statistiquement significatif). *QdV globale / symptômes ORL (HNQOL) :* Altération du score global HNQOL à 3 mois dans les 2 groupes puis amélioration progressive dans le temps pour RCMI (p=0,0') mais pas pour RTConv (p=0,97). A 12 mois, le score global HNQOL (ajusté sur sa valeur prétraitement) du groupe RTConv est plus péjoratif que celui du groupe RCMI avec une différence de 19,2 points (mais pas statistiquement significatif). Dans le groupe RCMI, on observe une amélioration progressive dans le temps dans les domaines émotion (p=0,04), douleur (p=0,05) et alimentation (p=0,07). Cette évolution n'est pas observée dans le groupe RTConv.	- Effectifs faibles (puissance faible). Lié à un problème de recrutement et de suivi au long cours dans les centres ne pratiquant pas la RCMI. - Données manquantes pour l'exhaustivité de la recherche des biais (données socioéconomiques, comorbidités, état dentaire…). Mais appariement sur 5 facteurs. - Dose totale prescrite un peu plus faible dans le groupe RCMI (65,3 Gy versus 70 Gy, p non renseigné). - Une différence de score > 10 points est jugée cliniquement significative même si la puissance de l'essai ne permet pas de révéler une différence statistiquement significative.

Auteurs	Méthodologie	Inclusion	n	Population	Mesures	Conclusions	Commentaires
Pow[155] 2006	- Etude prospective randomisée en aveugle - Randomisation : RCMI versus RTConv - Dose totale prescrite un peu plus élevée dans le groupe RCMI (70-72 Gy versus 68 Gy, p>0,05).	2000-2004 Monocentrique	- RTconv 21 - RCMI 24	Nasopharynx Stades II (T2 N0/N1 avec N<4cm) RT exclusive	- <u>Flux salivaires stimulés :</u> *Chaque parotide (cathéter)* *Global (cupule)* Initial et 2/6/12 mois - <u>Qualité de vie :</u> *QdV globale / fonctions / symptômes généraux :* SF36 et QLQC30 *QdV symptômes ORL :* QLQH&N35 Initial et 2/6/12 mois	- Recul > 1 an pour tous les patients - <u>Flux salivaires (parotidien et global) :</u> Effondrement des flux à 2 mois dans les 2 groupes Récupération progressive dans le groupe RCMI (pas RTconv) Les patients du groupe RCMI présentent des meilleurs flux (p<0,05) à 3/6/12 mois A 12 mois, 50% des patients RCMI ont retrouvé > 25% de leur flux salivaire global prétraitement versus 4,8% pour le groupe RTconv. - <u>Scores de qualité de vie :</u> *QdV globale / fonctions / symptômes généraux (SF36, QLQC30) :* Altération des scores à 2 mois dans les 2 groupes puis récupération progressive pour retrouver à 12 mois un score équivalent ou meilleur) que le score prétraitement (notamment pour la QdV globale. A 12 mois, pas de différence de QdV globale entre les 2 groupes. Quelques scores fonctionnels ou symptomatiques sont meilleurs (p<0,05) pour le groupe RCMI (SF36 : Activité physique, douleur corporelle ; QLQC30 : capacité fonctionnelle) *QdV symptômes ORL (QLQH&N35) :* Dans les 2 groupes, la majorité des scores sont altérés à 2/6/12 mois en comparaison des scores prétraitement. A 12 mois, plusieurs scores sont meilleurs (p<0,05) dans le groupe RCMI (problème pour parler, dysphagie, salive épaisse, toux). Amélioration dans le temps du score de xérostomie dans le groupe RCMI mais sans différence significative à 12 mois entre les 2 groupes. - <u>Corrélation des flux salivaires et des scores de qualité de vie :</u> Corrélation entre flux parotidiens et QdV fonctionnelle (QLQC30 : capacité fonctionnelle) ou QdV symptômes ORL (problème pour parler, salive épaisse, xérostomie). Corrélation entre flux global et QdV fonctionnelle (QLQC30 : capacité émotionnelle).	- Effectifs faibles (puissance faible). - Faiblesse dans l'exhaustivité de la recherche des biais (données socioéconomiques, comorbidités, état dentaire…). Mais étude prospective randomisée et prise en compte dans l'analyse statistique de la petite différence du flux salivaire initial entre les 2 groupes. - Les doses moyennes aux parotides rapportées dans le groupe RCMI sont assez élevées y compris pour la parotide controlatérale (homolatérale : 42,0 Gy et controlatérale : 41,3 Gy). Ceci s'explique par la localisation tumorale médiane (nasopharynx).

Auteurs	Méthodologie	Inclusion	n	Population	Mesures	Conclusions	Commentaires
Lee[156] 2006	- Etude rétrospective - Groupe RTConv = tous patients traités par RT2D sur la période d'inclusion - Groupe RCMI = tous patients traités par RCMI sur la période d'inclusion - Dose totale prescrite similaire entre les 2 groupes.	1998-2004 Monocentrique	- RTconv 71 - RCMI 41	Oropharynx Stades III-IV RT + Chimio	- <u>Toxicités :</u> *Aigües (échelles RTOG et NCICTC)* Toutes les semaines *Chroniques (échelles RTOG et NCICTC)* /3 mois pendant 2 ans /6 mois pendant 3 ans - <u>Contrôle tumoral et survie :</u> /3 mois pendant 2 ans /6 mois pendant 3 ans	- Recul médian : 46 mois (RTConv) et 31 mois (RCMI) - <u>Toxicités aigües :</u> 100% de compliance à la radiothérapie dans les 2 groupes. Pas de différence de toxicité aiguë - <u>Toxicités chroniques :</u> La durée de dépendance à l'alimentation entérale est significativement réduite chez les patients du groupe RCMI. A 2 ans, 21% des patients du groupe RTConv versus 4% des patients du groupe RCMI sont encore dépendants de la sonde d'alimentation (p<0,02). Parmi les patients avec un recul > 20 mois, le taux de xérostomie grade ≥ 2 est de 67% pour le groupe RTConv versus 12% pour le groupe RCMI (p=0,02) - <u>Contrôle tumoral et survie :</u> Survie sans récidive locorégionale à 3 ans =82 % RTConv versus 92% RCMI (p=0,18) Survie globale à 3 ans = 81% RTConv versus 91% RCMI (p=0,10)	- Effectifs faibles (puissance faible). - Rétrospectif (sur quels arguments se faisait le choix de la technique durant la période considérée ?) - A part la xérostomie et la dépendance à la sonde d'alimentation, l'analyse rétrospective des toxicités est très limitée.
Bramm[157] 2006	- Enregistrement prospectif des flux salivaires - Pas de randomisation - Dose totale prescrite similaire entre les 2 groupes.	1996-2005 Monocentrique	- RTconv 26 - RCMI 30	Oropharynx Stades III-IV (>80%) RT adjuvante acceptée Pas de chimio	- <u>Flux salivaires stimulés :</u> *Chaque parotide (cathéter)* Initial, 6 sem et 6 mois	- <u>Comparaison des doses moyennes aux parotides :</u> La dose moyenne à chaque parotide est plus faible dans le groupe RCMI (33,7 Gy versus 48,1 Gy, p<0,005). - <u>Flux salivaires parotidien :</u> Le flux salivaire est significativement meilleur (p=0,002) dans le groupe RCMI que dans le groupe RTConv à 6 sem et à 6 mois. A 6 mois, le taux d'altération sévère du flux salivaire (< 25% du flux de base) est de 56% dans le groupe RCMI versus 81% dans le groupe RTConv (p=0,04)	- Pas de randomisation (sur quels arguments se faisait le choix de la technique durant la période considérée ?) - Pourquoi seulement 56 patients inclus sur 10 ans ? Quels étaient les critères de sélection des patients inclus ?

Auteurs	Méthodologie	Inclusion	n	Population	Mesures	Conclusions	Commentaires
Kam[158] 2007	- Etude prospective randomisée non aveugle - Randomisation RCMI versus RTConv - Dose totale prescrite similaire dans les 2 groupes (66 Gy +/- suivi d'un boost par curie)	2001-2003 Monocentrique	- RTconv 28 - RCMI 28	Nasopharynx Stades précoces (T1/T2a/ T2b unilatéral N0/N1) RT exclusive	- <u>Flux salivaires stimulés :</u> *Chaque parotide (cathéter)* *Global (cupule)* Initial, 6 sem et 6/12 mois - <u>Xérostomie :</u> *Evaluée par le médecin :* Echelle RTOG *Evaluée par le patient = QdV spécifique xérostomie* XQ Initial, 6 sem et 6/12 mois	- Recul ≥ 1 an pour tous les patients - <u>Comparaison des doses moyennes aux parotides :</u> La dose moyenne aux 2 parotides est plus faible dans le groupe RCMI (32,2 Gy versus 61,5 Gy, p<0,0001). - <u>Flux salivaires parotidien :</u> Amélioration significative (p<0,05) du flux entre 6 sem et 12 mois pour le groupe RCMI mais (pas pour le groupe RTConv). Le flux est significativement meilleur (p<0,0001) dans le groupe RCMI que dans le groupe RTConv à 6 sem, 6 mois et 12 mois. - <u>Flux salivaires global :</u> Le flux est meilleur dans le groupe RCMI que RTConv à 6 sem, 6 mois et 12 mois mais significatif seulement à 12 mois (p=0,0001) - <u>Xérostomie évaluée par le médecin (RTOG) :</u> A 12 mois, le taux de xérostomie de grade ≥ 2 est plus faible dans le groupe RCMI (39,3% versus 82,1%, p=0,001). - <u>Xérostomie évaluée par le patient (XQ) :</u> Altération des scores XQ (scores par items et score global) à 6 sem dans les 2 groupes puis amélioration progressive entre 6 sem at 12 mois pour le groupe RCMI (p<0,05) mais pas pour le groupe RTConv. Mais il n'est pas observé de différence significative des scores entre les 2 groupes à 6 sem, 6 mois ou 12 mois. - <u>Corrélation dose moyenne parotide / flux salivaire parotidien :</u> Corrélation significative (p<0,001) entre la dose moyenne d'une parotide et son flux salivaire à 6 sem, 6 mois et 12 mois. Corrélation non linéaire : fortes variations pour les faibles doses et pratiquement plus de flux détecté si dose moyenne > 55 Gy. - <u>Corrélation flux salivaires et scores XQ :</u> Pas de corrélation entre le flux salivaire parotidien et les scores XQ. Corrélation entre le flux salivaire global et la difficulté à parler sans boire (p=0,015) ainsi que la difficulté à dormir la nuit (p=0,009). Souligne le rôle potentiel de la protection des glandes salivaires accessoires sur la préservation de la qualité de vie des patients.	- Effectifs faibles (puissance faible). - Données manquantes pour l'exhaustivité de la recherche des biais (données socioéconomiques, comorbidités, état dentaire…). - Etude randomisée mais non aveugle.

Auteurs	Méthodologie	Inclusion	n	Population	Mesures	Conclusions	Commentaires
Fang[159] 2007	- Etude transversale de QdV - Groupe RTConv = RT2D ou RT2D suivi boost en RT3D - Groupe RTConf = RT3D ou RCMI - Dose totale prescrite identique dans les 2 groupes	1998-2003 Monocentrique	-RTconv 152 -RTconf 85	Nasopharynx Tous stades Chimiothérapie concomitante acceptée	- <u>Qualité de vie :</u> *QdV globale / fonctions / symptômes généraux :* QLQC30 *QdV symptômes ORL :* QLQH&N35 1 seule mesure transversale	- Recul = 2-3 ans pour tous les patients au moment de la mesure - Tous les patients indemnes de récidive au moment de la mesure - <u>Scores de qualité de vie :</u> *QdV globale / fonctions / symptômes généraux (QLQC30) :* 12 des 15 échelles du QLQC30 sont significativement en faveur de RTConf: la QdV globale, les 5 échelles fonctionnelles (physique, activité, cognitive, émotionnelle, sociale), 6 échelles symptomatiques (fatigue, nausées, douleurs, dyspnée, insomnie, anorexie). Les patients du groupe RTConf ont 2 fois plus de chance de rapporter une bonne QdV globale (score > 50). Odds Ratio ajusté = 2,01 (p<0,05) *QdV symptômes ORL (QLQH&N35) :* Les 12 échelles du QLQH&N35 sont significativement en faveur RTConf dont 9 avec des différences de scores > 10 points (bouche sèche, salive épaisse, dysphagie, trismus, difficultés à manger en public, problèmes dentaires, sensation d'être malade, dysgueusie, difficulté d'élocution). Les patients du groupe RTConf ont 2,7 fois moins de risque de rapporter une xérostomie sévère (score > 50). Odds Ratio ajusté = 0,37 (p<0,01)	- Effectifs élevés - Analyse multivariée avec une prise en compte d'un large éventail de biais potentiels. - Pas d'appariement - Non prospectif - Bénéfice démontré des techniques 3D mais sans individualisation de la RCMI
Graff[160] 2007	- Etude transversale de QdV appariée - Groupe RCMI = tous patients traités par RCMI - Groupe RTConv = patients appariés traités sans RCMI - 1 RTConv / 1 RCMI - Critères d'appariement : stade T et recul au moment de l'évaluation de la QdV. - Dose totale prescrite similaire entre les 2 groupes.	2001-2005 Multicentrique	- RTConv 67 - RCMI 67	Toutes localisations (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx, nasopharynx, primitif inconnu) Tous stades RT adjuvante acceptée Chimiothérapie concomitante acceptée	- <u>Qualité de vie :</u> *QdV globale / fonctions / symptômes généraux :* QLQC30 *QdV symptômes ORL :* QLQH&N35 1 seule mesure transversale	- Recul > 1 an pour tous les patients au moment de la mesure - Tous les patients indemnes de récidive au moment de la mesure - <u>Scores de qualité de vie :</u> *QdV globale / fonctions / symptômes généraux (QLQC30) :* Pas de différence pour la QdV globale entre les 2 groupes. Seulement 1 des 5 échelles fonctionnelles (physique) et 2 des 9 échelles symptomatiques (nausées, dyspnée) sont significativement en faveur de la RCMI. *(fatigue et anorexie « border line », p=0,06)* *QdV symptômes ORL (QLQH&N35) :* 7 des 12 échelles du QLQH&N35 sont significativement en faveur de la RCMI (douleurs ORL, dysphagie, difficultés à manger en public, problèmes dentaires, trismus, bouche sèche, salive épaisse). L'Odds Ratio ajusté de survenue d'une symptomatologie sévère en cas de non utilisation de la RCMI est mesuré à 3,17 (p=0,04) pour la sécheresse de bouche, 3,16 (p=0,02) pour la salive épaisse, 3,58 (p=0,02) pour la douleur buccale, 3,35 (p=0,04) pour la douleur de mâchoire, 2,60 (p=0,02) pour le trismus, 2,76 (p=0,02) pour la dysphagie et 2,68 (p=0,03) pour la difficulté à s'alimenter.	- Effectifs élevés répondants aux exigences de l'objectif principal - Analyse multivariée avec une prise en compte d'un large éventail de biais potentiels. - Appariement - Non prospectif

Auteurs	Méthodologie	Inclusion	n	Population	Mesures	Conclusions	Commentaires
Yao[161] 2007	- Enregistrement prospectif non randomisé - Groupe RTConv = tous patients traités par RT2D sur la période d'inclusion - Groupe RCMI = tous patients traités par RCMI sur la période d'inclusion - Dose totale prescrite similaire entre les 2 groupes.	1997-2005 Monocentrique	- RTConv 27 - RCMI 26	Oropharynx Stades III-IV (85-96%) Pas d'adjuvant Chimiothérapie concomitante acceptée	- <u>Qualité de vie :</u> *QdV symptômes ORL :* HNCI Initial, 3/6/12 mois	- Recul ≥ 1 an pour tous les patients - Tous les patients devaient avoir remplis le questionnaire HNCI à 1 an - <u>Scores de qualité de vie :</u> *QdV symptômes ORL (HNCI) :* Altération du score de dysphagie après traitement dans les 2 groupes puis amélioration progressive dans le temps pour le groupe RCMI mais pas pour le groupe RTConv. A 12 mois, le score de dysphagie est plus favorable dans le groupe RCMI (p=0,007). A 12 mois, le taux de patients qui ne peuvent plus manger ou seulement une alimentation liquide est de 48% pour le groupe RTConv versus 16% pour le groupe RCMI (p=0,032).	- Effectifs faibles pour une période d'inclusion de 8 ans (probablement lié à un faible taux de réponse au questionnaire à 1 an). - Pas d'information sur le statut tumoral au moment du remplissage du questionnaire - Pas d'analyse multivariée - Répartition prospective entre 2 groupes sans randomisation. Risque de biais : sur quels arguments se faisait le choix de la technique durant la période considérée ?

Auteurs	Méthodologie	Inclusion	n	Population	Mesures	Conclusions	Commentaires
Fang[162] 2008	- Enregistrement prospectif non randomisé - Groupe RTConv = tous patients traités par RT3D sur la période d'inclusion - Groupe RCMI = tous patients traités par RCMI sur la période d'inclusion - Dose totale prescrite identique entre les 2 groupes.	2002-2004 Monocentrique	- RTConv 93 - RCMI 110	Nasopharynx Tous stades (mais > 50% de stades III IV dans les 2 groupes) Chimiothérapie concomitante acceptée	- <u>Qualité de vie :</u> *QdV globale / fonctions / symptômes généraux :* QLQC30 *QdV symptômes ORL :* QLQH&N35 Initial, 3/12/24 mois - <u>Contrôle tumoral et survie :</u> à 3 mois /4 mois pendant 2 ans /6 mois pendant 3 ans	- Recul médian : 46 mois (RTConv) et 40 mois (RCMI) - <u>Comparaison dosimétrique :</u> La dose moyenne de tous les organes à risque est significativement plus faible dans le groupe RCMI. - <u>Scores de qualité de vie :</u> *QdV globale / fonctions / symptômes généraux (QLQC30) :* Pas de différence significative des scores du QLQC30 entre les 2 groupes aux différentes mesures (QdV globale, échelles fonctionnelles, échelles symptomatiques). *QdV symptômes ORL (QLQH&N35) :* Pas de différence significative des scores symptomatiques du QLQH&N35 entre les 2 groupes aux différentes mesures. - <u>Contrôle tumoral et survie :</u> Survie sans récidive locorégionale à 2 ans = 84,8% RTConv versus 84,2% RCMI ($p > 0,05$) Survie globale à 3 ans = 81,7% RTConv versus 85,4% RCMI ($p > 0,05$)	- Effectifs élevés - Répartition prospective entre 2 groupes sans randomisation. Risque de biais : sur quels arguments se faisait le choix de la technique durant la période considérée ? - Seule étude négative en termes de QdV mais : 1) Les résultats dosimétriques en RCMI, quoique meilleurs qu'en RTConv, restent particulièrement décevants (dose moyenne ≈ 47 Gy pour la parotide droite comme la gauche). Idem pour la cavité buccale (≈40 Gy). Technique RCMI sous optimale ? 2) Beaucoup de grosses tumeurs (≈60% de stade T ≥ T2b dans le groupe RCMI). Quid des résultats pour des tumeurs plus raisonnables permettant l'épargne d'au moins une parotide ? - Le contrôle locorégional est déjà excellent en RTConv. Le nombre de sujet nécessaire pour démontrer un bénéfice de la RCMI serait très élevé.

Auteurs	Méthodologie	Inclusion	n	Population	Mesures	Conclusions	Commentaires
Vergeer[163] 2009	- Enregistrement prospectif non randomisé - Groupe RTConv. = tous patients traités entre 2000-2004 - Groupe RCMI = tous patients traités après 2004 - Dose totale prescrite identique dans les 2 groupes	2000- ? Monocentrique	-RTconv 150 -RCMI 91	Toutes localisations (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx, nasopharynx, primitif inconnu) Tous stades RT adjuvante acceptée Chimiothérapie concomitante acceptée	- <u>Toxicités :</u> *Aigües (échelle RTOG)* Toutes les semaines *Chroniques (échelle RTOG)* Fréquence non précisée - <u>Qualité de vie :</u> *QdV globale / fonctions / symptômes généraux :* QLQC30 *QdV symptômes ORL :* QLQH&N35 Initial puis tous les 6 mois	- Recul médian non précisé - <u>Comparaison des doses moyennes aux glandes salivaires :</u> Grande différence pour la parotide controlatérale : RTConv (41,6 Gy) versus RCMI (23,3 Gy). Différence plus faible mais restant significative pour la parotide homolatérale : RTConv (44,4 Gy) versus RCMI (28,7 Gy). Bénéfice plus discret mais toujours significatif pour la glande sous maxillaire controlatérale : RTConv (59,6 Gy) versus RCMI (55,2 Gy). - <u>Toxicités aigües RTOG :</u> Le taux de toxicité salivaire aigüe de grade ≥ 2 est plus faible dans le groupe RCMI (significatif à plusieurs reprises au cours des meures répétées) Le taux de mucite aigüe de grade ≥ 3 est plus faible dans le groupe RCMI (significatif à plusieurs reprises au cours des meures répétées) Pas de différence en termes de dermite aigüe - <u>Toxicités chroniques RTOG (seule la xérostomie est rapportée) :</u> A 6 mois, l'odds ratio ajusté pour la xérostomie de grade ≥ 2 est mesuré à 0,24 ($p<0,001$), en faveur de la RCMI. - <u>Xérostomie évaluée par le patient (question 11 du QLQH&N35) :</u> Pas de différence initiale du score de xérostomie entre les 2 groupes. Après traitement, altération des scores dans les 2 groupes mais les scores sont meilleurs dans le groupe RCMI à chaque point d'évaluation ($p \leq 0,002$). A 6 mois, l'odds ratio ajusté pour la xérostomie modérée ou sévère est de 0,27 ($p<0,001$), en faveur de la RCMI. - <u>Scores de qualité de vie :</u> *QdV globale / fonctions / symptômes généraux (QLQC30) :* A 6 mois, 7 des 15 échelles du QLQC30 sont significativement en faveur la RCMI: la QdV globale, 3 échelles fonctionnelles (activité, cognitive, sociale), 3 échelles symptomatiques (fatigue, insomnie, anorexie). *QdV symptômes ORL (QLQH&N35) :* A 6 mois, 8 des 12 échelles du QLQH&N35 sont significativement en faveur la RCMI : bouche sèche, salive épaisse, dysphagie, trismus, douleurs ORL, difficultés à manger en public, problèmes dentaires, troubles sexuels, sensation d'être malade.	- Effectifs élevés - Analyse multivariée mais données manquantes pour l'exhaustivité de la recherche des biais (données socioéconomiques, comorbidités, état dentaire…). - La dose moyenne à la parotide controlatérale obtenue par RCMI est remarquablement faible (en comparaison des autres publications). - Résultats présentés seulement à 6 mois (recul médian non précisé mais probablement faible).

Auteurs	Méthodologie	Inclusion	n	Population	Mesures	Conclusions	Commentaires
Nutting[164] 2011	- Etude prospective randomisée non aveugle - Randomisation RCMI versus RTConv - Dose totale prescrite similaire dans les 2 groupes.	2003-2007 Multicentrique	- RTconv 47 - RCMI 47	Oropharynx, hypopharynx. Tous stades (mais stades III-IV > 70%) RT adjuvante acceptée Pas de chimio concomitante	- Flux salivaires stimulés et non stimulés: *Chaque parotide (cathéter)* *Plancher de bouche* Initial, 2 sem et 3/6/12/18/24 mois - Toxicités : *Aigües (échelle NCICTC)* Toutes les semaines *Chroniques (échelles LENTSOMA et RTOG)* 3/6/12/18/24 mois - Qualité de vie : *QdV globale / fonctions / symptômes généraux :* QLQC30 *QdV symptômes ORL :* QLQH&N35 Initial, 2 sem et 3/6/12/18/24 mois - Contrôle tumoral et survie : /1 mois pendant 1 an /2 mois la 2° année /3 à 6 mois pendant 3 ans	- Recul médian des patients vivants = 44 mois - Comparaison des doses moyennes aux parotides : Grande différence pour la parotide controlatérale : RTConv (61,0 Gy) versus RCMI (25,4 Gy). (p<0,0001) Différence moins importante pour la parotide homolatérale : RTConv (61,0 Gy) versus RCMI (47,6 Gy). (p non précisé) - Flux salivaires (parotidien et plancher de bouche) : A 12 et 24 mois, le groupe RCMI a une plus forte proportion (p<0 ,007) de patients pour lesquels un flux salivaire est détectable au niveau de la parotide controlatérale (flux stimulé et non stimulé). Pas de différence pour le flux salivaire recueilli au niveau de la parotide homolatérale ou du plancher de bouche. - Toxicités aigües NCICTC : Pas de différence significative entre les 2 groupes à l'exception d'un taux plus élevé de fatigue dans le groupe RCMI (p=0,0015). - Toxicités chroniques LENTSOMA et RTOG : Pas de différence significative entre les 2 groupes à l'exception de la xérostomie. La proportion de xérostomie de grade ≥ 2 est élevée à 3 mois dans les 2 groupes. Dans le groupe RCMI, elle s'améliore progressivement lors des 2 années qui suivent les traitements mais pas dans le groupe RTConv. A 12 et 24 mois, l'odds ratio ajusté pour la xérostomie de grade ≥ 2 est mesuré à 0,23 (p<0,05) et 0,05 (p<0,05), en faveur de la RCMI. La réduction absolue du risque de xérostomie de grade ≥ 2 grâce à la RCMI est de 35% à 12 mois (p=0,0027) et 54% à 24 mois (p<0,0001). - Scores de qualité de vie : *QdV globale / fonctions / symptômes généraux (QLQC30) :* Pas de différence significative des scores entre les 2 groupes à 12 et 24 mois (QdV globale, échelles fonctionnelles, échelles symptomatiques). *QdV symptômes ORL (QLQH&N35) :* Les résultats sont limités à la question 11 du QLQH&N35 (xérostomie évaluée par le patient). Dans les 2 groupes, les scores de xérostomie s'aggravent (augmentent) après radiothérapie. Les scores semblent s'améliorer (réduire) progressivement au cours du temps dans le groupe RCMI mais pas dans le groupe RTConv. Les scores du groupe RCMI à 12 et 24 mois sont meilleurs (inferieurs) dans le groupe RCMI, mais la significativité statistique n'est pas atteinte. - Contrôle tumoral et survie : Survie sans récidive locorégionale à 2 ans = 80% RTConv versus 78% RCMI (p=0,34) Survie globale à 2 ans = 76% RTConv versus 78% RCMI (p non précisé)	- Effectif calculé pour l'objectif principal défini par la comparaison de la xérostomie évaluée par l'échelle LENTSOMA à 1 an (puissance insuffisante pour détecter une différence de survie). - L'effectif de patients ayant atteint 12 mois de recul et ayant répondu au questionnaire QLQH&N35 est faible (23-25 / bras). Ceci explique l'incapacité à démontrer une différence significative des scores de xérostomie. - Faiblesse dans l'exhaustivité de la recherche des biais (données socioéconomiques, comorbidités, état dentaire…). Mais étude prospective randomisée et analyse multivariée pour le calcul des odds ratio. - Etude randomisée mais non aveugle.

2.4. Conclusion :

Les données de la littérature sont maintenant nombreuses pour affirmer la faisabilité de la RCMI appliquée au traitement des cancers des VADS. Sous réserve d'un strict respect des consensus internationaux concernant les règles de définition et de délinéation des volumes cibles mais également de prise en compte des incertitudes et des règles de contrôle de qualité, il semble qu'à niveau de dose équivalent, les résultats de la RCMI, en termes de contrôle locorégional et de survie, sont au moins aussi bons, voire meilleurs, que ceux obtenus en techniques conventionnelles. Par ailleurs, si la tolérance aigüe ne semble pas modifiée, il semble que les patients traités par RCMI bénéficient d'une limitation de leurs toxicités chroniques. Ceci est particulièrement démontré pour la réduction de la xérostomie au long cours ainsi que ses conséquences fonctionnelles en termes de confort de bouche et de prise alimentaire orale. Les autres toxicités chroniques semblent également limitées, mais cette démonstration est plus difficile car la survenue des évènements est plus rare et le bénéfice attendu moins important. Néanmoins, ces constatations favorables justifient la généralisation de la technique pour permettre son accès au plus grand nombre, et ouvrent la porte sur les essais d'intensification thérapeutique avec modification du fractionnement et augmentation de la dose, dont les bénéfices cliniques restent à l'étude.

3. Applications de l'imagerie embarquée dans la prise en charge des patients irradiés par RCMI pour un cancer des VADS

3.1. ***ETUDE 3 :*** Recalcul de dose sur images Mégavoltage Cone-Beam CT (MV CBCT). Contrôle de qualité à posteriori de la dose délivrée chez des patients traités par RCMI pour un cancer des VADS.

Pour quantifier les variations dosimétriques complexes et multifactorielles qui surviennent en cours de radiothérapie ORL et pour appréhender l'impact sur la distribution effective de dose de l'utilisation de l'IGRT pour le repositionnement des patients, un programme d'assurance qualité « off line » a été entrepris sur un panel de patients traités par RCMI pour un cancer des VADS.

Des acquisitions MV CBCT répétées ont permis d'effectuer, à posteriori, un recalcul de la dose effectivement délivrée. Des histogrammes dose-volume ont été générés sur les images MV CBCT pour différents volumes d'intérêt et comparés aux histogrammes de planification. La pertinence des cartes de différentiel de dose a été étudiée.

3.1.1. Matériels et méthodes :

3.1.1.1. Analyse des plans de traitement planifié et détermination des « marges de tolérance dosimétrique » pour différents volumes d'intérêt :

Les plans de traitement RCMI initiaux ont été planifiés sur le système de planification Pinnacle^3 (Philips). La technique du complément de dose intégré (« simultaneous integrated boost » ou SIB) était utilisée, 2 à 3 niveaux de dose étant prescrits sur différents PTVs (« planing target volumes ») en fonction du risque de récidive tumorale.

Les objectifs de l'optimisation inverse étaient définis par ≥ 100% de la dose de prescription sur ≥ 95% du PTV correspondant, tout en respectant les seuils de tolérance des organes à risque. Pour la moelle et le tronc cérébral, les seuils de dose étaient strictement respectés et appliqués à l'organe étendu d'une marge de sécurité pour définir un PRV (« planning organ at risk volume »). A l'inverse, aucune marge n'était prise en compte autour des autres organes et leurs seuils de tolérance pouvaient être dépassés, si nécessaire, pour optimiser la couverture des volumes cibles (Tableau 1).

Pour chaque organe à risque, l'histogramme dose-volume issu du plan de traitement planifié a été comparé au seuil de tolérance défini pour cet organe. Si, au moment de la planification, le seuil de dose maximale avait déjà été atteint voire dépassé, l'organe à risque était considéré comme n'ayant aucune marge de tolérance dosimétrique pour la durée du traitement. Si la limite de dose n'était pas atteinte, la marge de tolérance dosimétrique était définie comme la différence entre la dose planifiée et le seuil de tolérance de l'organe.

La marge de tolérance relative à la dégradation de la qualité de couverture des PTVs a été également étudiée. Dans un premier temps, l'objectif dosimétrique le plus strict (≥ 100% de la dose prescrite à ≥ 95% du PTV) a été pris en compte. Néanmoins, la grande majorité des patients n'atteignait cet objectif que difficilement et ne disposait d'aucune marge de tolérance pour une éventuelle dégradation de la distribution de dose lors du traitement. En conséquence, un objectif dosimétrique moins sévère, mais tolérable, a été établi en définissant un seuil critique de couverture minimale des PTVs en dessous duquel il paraissait préférable de ne pas dégrader la distribution de dose (≥ 95% de la dose prescrite à ≥ 95% du PTV). Pour les masses tumorales macroscopiques (« gross tumor volumes » ou GTVs), les objectifs dosimétriques ont été maintenus au niveau d'exigence supérieur (≥ 100% de la dose prescrite à ≥ 95% du GTV).

3.1.1.2. Définition des volumes sur les images MV CBCT :

Toutes les images MV CBCT ont été obtenues selon un protocole d'acquisition à faible dose approuvé par la commission de révision des projets d'étude clinique d'UCSF.

De manière à obtenir des informations dosimétriques relatives à la distribution réelle de la dose, des volumes d'intérêt spécifiques ont été définis sur chaque image MV CBCT. Pour éviter les imprécisions de délinéation liées au contraste limité des tissus mous sur les images MV CBCT, ainsi que le risque de variabilité de la délinéation de volumes entre différents observateurs, les volumes initialement dessinés lors de planification par le médecin référent ont été transférés du scanner de planification sur les images MV CBCT. Lors de ce transfert de volumes, les 2 images scannographiques étaient recalées en utilisant le recalage validé le jour du traitement. En raison de la plasticité des patients, dont le repositionnement ne peut être parfaitement superposable en tous points avec la position initialement définie sur le scanner de planification, des disparités pouvaient apparaitre entre la position attendue d'un volume et sa projection sur l'image MV CBCT. Néanmoins, les images MV CBCT autorisent une bonne reconnaissance des structures osseuses, des cavités aériques et des interfaces entre

les espaces graisseux et les principaux muscles du cou. En utilisant ces repères anatomiques, la précision géographique du transfert des volumes a pu être vérifiée facilement. En cas de nécessité, les volumes pouvaient être légèrement déplacés, sans être déformés, pour s'aligner au mieux avec les interfaces anatomiques identifiées sur les images MV CBCT. Le positionnement adéquat de chaque volume d'intérêt était systématiquement validé par un oncologue radiothérapeute spécialisé dans la prise en charge des tumeurs des VADS.

En accord avec le protocole adopté dans le service de radiothérapie d'UCSF lors de la re-planification d'un plan de traitement en cours de radiothérapie, les volumes d'intérêt projetés sur les images MV CBCT n'ont pas été modifiés par rapport à leur définition initiale sur le scanner de planification. Notamment, une éventuelle décroissance des volumes cibles en cours de radiothérapie n'était pas prise en compte. Seules les limites des volumes s'étendant en dehors des contours externes du patient sur l'image MV CBCT étaient supprimées.

Quand ils avaient été dessinés sur le scanner de planification, le GTV, le PTV assigné à recevoir la dose de prescription la plus élevée (hPTV) et les organes à risque incluant la moelle, la moelle plus une extension de 4 mm, le tronc cérébral, le tronc cérébral plus une extension de 4 mm, les glandes parotides, les cochlées, la mandibule et le larynx ont été transférés sur les images MV CBCT. Les volumes d'intérêt dont la projection se faisait en dehors du champ d'acquisition de l'image MV CBCT n'ont pas été pris en compte. La Figure 1 illustre le processus de transfert des volumes depuis le scanner de planification vers les images MV CBCT.

3.1.1.3. Calcul de la distribution de dose sur les images MV CBCT :

La distribution réelle de la dose, telle qu'elle a été délivrée le jour du traitement en tenant compte de la position du patient et de son anatomie, a été recalculée à partir de chaque image MV CBCT. [39, 166, 167] Après étalonnage en fonction de la densité électronique, l'image MV CBCT autorise un calcul de la distribution de dose qui correspond, sur fantôme, au calcul réalisé sur image kVCT avec une précision de l'ordre de 1%. [168] Ce niveau de précision autorise l'utilisation des images MV CBCT pour vérification de la distribution de dose dans une démarche d'assurance qualité.

Une station de travail dédiée permet de produire et d'étalonner les images MV CBCT. Des outils de comparaison dosimétrique et d'analyse statistique ont été intégrés à cette station.

[36, 38] La distribution de dose issue du scanner de planification et celle issue de l'image MV CBCT sont comparées voxel par voxel. Le pourcentage de différence de dose (« percentage dose difference » ou PDDiff) entre la dose délivrée et la dose planifiée est calculé point par point puis projeté en superposition sur l'image MV CBCT, générant une carte de différentiel de dose. [41] La différence de dose est normalisée pour être exprimée en pourcentage de la dose planifiée, ce qui permet de visualiser facilement les régions de sous dosage ou de surdosage, selon une échelle de couleur prédéfinie. Si un volume d'intérêt a été défini sur les images MV CBCT, les différentiels de dose spécifiquement observés à l'intérieur de ce volume peuvent être étudiés. De plus, des histogrammes dose-volume peuvent être générés. Un exemple est proposé à la Figure 2.

3.1.1.4. Analyse dosimétrique :

Pour chaque volume étudié, les histogrammes dose-volume générés sur les images MV CBCT ont été comparés avec les histogrammes dose-volume initialement générés sur le scanner de planification. La comparaison a été menée autour d'indicateurs dosimétriques jugés pertinents. L'interprétation des histogrammes dose-volume est difficile dans la région de la courbe correspondant à la dose délivrée à environ 100% du volume. Des variations de dose peuvent sembler importantes alors qu'elles concernent, en réalité, des volumes insignifiants. Pour cette raison, l'indicateur dosimétrique choisi pour refléter la qualité de couverture des volumes cibles a été défini par la D95% (dose délivrée à $\geq$ 95% du volume). Par ailleurs, pour refléter l'hétérogénéité de dose dans les volumes cibles, la D1% (dose délivrée à $\geq$ 1% du volume) a été également étudiée. Pour les glandes parotides, les cochlées et le larynx, la dose moyenne a été étudiée. Pour la moelle, le tronc cérébral et la mandibule, la D1% a été choisie comme indicateur de la dose maximale reçue par le volume.

Les différences observées entre les indicateurs dosimétriques générés à partir du recalcul de dose sur les images MV CBCT et les indicateurs dosimétriques générés sur le scanner de planification ont été normalisées pour être exprimées en pourcentage de la dose planifiée.

Pour certains volumes (GTV, hPTV, moelle, tronc cérébral et parotides), les différences de distribution de dose observées à l'intérieur du volume considéré ont été quantifiées en utilisant un indicateur spécifique appelé VDn. Cet indicateur correspond au pourcentage de voxels du volume pour lesquels la dose délivrée varie de la dose planifiée selon un pourcentage prédéfini (VDn = % du volume recevant un excès/déficit de dose de n% par rapport à la dose planifiée).

Pour les volumes cibles, les indicateurs VD5- et VD10- ont été considérés. Ces indicateurs correspondent au pourcentage du volume cible concerné par une réduction de dose de 5% ou 10% par rapport à la dose planifiée. Pour les organes à risque, les indicateurs VD5+ et VD10+ ont été considérés. Ils correspondent au pourcentage de l'organe affecté par un excès de dose de 5% ou 10% par rapport à la dose planifiée.

Pour suivre l'évolution des variations dosimétriques observées sur les images MV CBCT répétées au cours d'un traitement de radiothérapie, les différences d'indicateurs dosimétriques (analyse comparative des histogrammes dose-volume) et les indicateurs VDn (analyse des cartes de différentiel de dose) ont été transcrits sur graphes chronologiques en tenant compte de la date d'acquisition des images MV CBCT. A titre d'illustration, la Figure 3 montre l'évolution, au cours du temps, des indicateurs pour les volumes GTV, hPTV et moelle chez le patient numéro 1.

3.1.2. Résultats :

L'analyse a porté sur une population de 10 patients traités par RCMI pour un cancer des VADS (Tableau 2). Sept patients avaient été traités avec 3 niveaux de dose différents prescrits en 33 séances (54,12 Gy, 59,40 Gy et 69,96 Gy). Deux patients avaient reçu 2 niveaux de dose en 33 séances (59,40 Gy et 69,96 Gy). Un dernier patient avait reçu 2 niveaux de dose en 30 séances (54,00 Gy et 60,00 Gy).
Un total de 48 images MV CBCT a été acquis lors de l'irradiation de ces 10 patients. Le calcul de la distribution réelle de dose a permis de générer 469 histogrammes dose-volume et des cartes de différentiel de dose ont été produites pour chaque image MV CBCT.

Le Tableau 3 résume, par patient, les résultats de l'analyse initiale des plans de traitement planifié. Ce tableau informe, pour chaque volume d'intérêt, sur la marge de tolérance dosimétrique disponible pour la durée du traitement. A des fins de comparaison, cette marge de tolérance a été normalisée pour être exprimée en pourcentage de la dose planifiée.

De faibles marges de tolérance dosimétrique étaient disponibles pour les PRVs correspondant à la moelle et au tronc cérébral. Néanmoins, l'optimisation ayant été menée en imposant des contraintes de dose à la fois sur les PRVs et les organes sans marge, un fort gradient de dose était observé à l'intérieur des PRVs, entre l'organe et sa limite d'expansion. De ce fait, les organes sans extension disposaient d'une marge de tolérance dosimétrique confortable.

Les marges de tolérance étaient souvent très réduites pour la parotide homolatérale aux volumes cibles. Inversement, la glande controlatérale bénéficiait d'une marge importante. Les cochlées n'avaient été dessinées que chez 4 patients et disposaient, en général, d'une marge confortable. Les contraintes de dose étaient également facilement respectées pour la mandibule. A l'inverse, pour le larynx, cerné par les volumes cibles ganglionnaires, les limites de dose étaient souvent atteintes au moment de la planification.
En raison d'une distribution resserrée des isodoses de prescription autour des volumes cibles (GTV et hPTV), la marge de tolérance relative à la dégradation de couverture de ces volumes en cours de traitement était faible, en moyenne inférieure à 5% de la dose planifiée.

Le Tableau 4 résume, pour chaque patient, les résultats de la comparaison des histogrammes dose-volume générés à partir des images MV CBCT avec les histogrammes dose-volume générés au moment de la planification. Ce tableau informe, pour chaque volume d'intérêt, sur les variations des indicateurs dosimétriques observées sur les images MV CBCT répétées. La différence maximale (en haut de la case) et la différence moyenne (en bas de la case) sont renseignées. Une valeur négative/positive correspond à une diminution/augmentation de l'indicateur dosimétrique correspondant, par rapport à sa valeur planifiée. Pour les volumes cibles, la variation maximale de l'indicateur dosimétrique correspond à la valeur minimale de l'indicateur observée parmi toutes les acquisitions MV CBCT. Une valeur négative indique une dégradation de couverture du volume cible. Pour les organes à risque, la variation maximale de l'indicateur dosimétrique correspond à la valeur maximale de cet indicateur observée parmi toutes les acquisitions MV CBCT. Une valeur positive indique que l'organe à reçu une dose supérieure à la dose planifiée.

Les histogrammes dose-volume générés à partir des images MV CBCT indiquaient une tendance à la décroissance de la D95% des volumes cibles (GTV et hPTV). Néanmoins, cette décroissance restait modérée, presque toujours inférieure à 5% de la dose planifiée. La moyenne de ces variations sur l'ensemble des acquisitions MV CBCT restait faible, y compris pour les patients présentant les variations les plus importantes. Pour seulement 2 patients (numéro 2 et numéro 8), la dégradation moyenne de couverture des volumes cibles observée sur l'ensemble des acquisitions MV CBCT a dépassé la marge de tolérance dosimétrique disponible pour la durée du traitement (cette marge de tolérance étant nulle pour 1 patient).

Les variations de la dose maximale observées à l'intérieur des volumes cibles étaient faibles. En moyenne, pour l'ensemble de la population, la D1% se majorait de seulement 1% pour ces volumes. Un patient (numéro 4) a présenté, au cours de sa radiothérapie, un affaissement significatif de ses contours externes en raison de l'effet combiné d'une perte de poids et de la fonte progressive d'une volumineuse adénopathie (Figure 1). Ce patient a présenté une augmentation de la D1% des volumes cibles atteignant 5,7% de la dose planifiée, ce qui correspond, pour cet indicateur, à la variation la plus importante observée parmi toute la population. Les cartes de différentiel de dose de ce patient ont dévoilé de larges régions d'excès de distribution dose (Figure 2) correspondant à un indicateur VD5+ mesuré à 28,0% et 22,5% pour le GTV et le hPTV, respectivement.

Pour les organes à risque, des variations beaucoup plus significatives de distribution de dose ont été observées. En raison de la faible marge de tolérance dosimétrique initialement disponible pour la moelle et le tronc cérébral élargis (PRVs), les seuils de dose maximale ont été dépassés pour ces volumes durant au moins une acquisition MV CBCT chez 8 et 4 patients, respectivement.

Si l'on considère la moelle et le tronc cérébral sans extension, des variations de dose quantitativement plus importantes ont été observées, probablement liées au fort gradient de dose existant à l'intérieur des PRVs. L'augmentation maximale observée parmi tous les patients a atteint 26,8% de la dose planifiée. Pour 2 patients (numéro 1 et numéro 10), les variations de dose étaient suffisamment systématiques pour induire une augmentation moyenne de la dose maximale délivrée à la moelle de plus de 5% par rapport à la dose planifiée. Cet excès de dose restait toutefois inférieur à la marge de tolérance dosimétrique disponible pour cet organe chez ces 2 patients.

Fréquemment, la dose moyenne délivrée aux glandes parotides était plus importante que la dose planifiée. Chez 7 patients, la majoration moyenne sur l'ensemble des acquisitions MV CBCT a dépassé la marge de tolérance dosimétrique pour au moins une glande. Toutefois, parce que la glande controlatérale bénéficiait souvent d'une large marge de tolérance dosimétrique, seulement 2 patients ont dépassé cette marge pour les 2 glandes à la fois.

En général, les cochlées et la mandibule ont subi de faibles variations de distribution de dose, le plus souvent inférieures à la marge de tolérance dosimétrique disponible pour ces organes. Malgré des variations de dose relativement faibles, chez 3 patients, le larynx a subi une augmentation moyenne de dose supérieure à la marge de tolérance dosimétrique disponible pour cet organe (cette marge de tolérance était en fait nulle pour ces 3 patients).

3.1.3. Tableaux étude 3 :

Tableau 1 : Contraintes de dose utilisées pour l'optimisation inverse lors du processus de planification des plans de traitement.

	Seuil de tolérance
Moelle^{+4mm}	$D_{1\%}$ < 45 Gy
TC^{+4mm}	$D_{1\%}$ < 55 Gy
Parotide	D_m < 26 Gy
Cochlée	D_m < 45 Gy
Mandibule	$D_{1\%}$ < 75 Gy
Larynx	D_m < 25 Gy

Abréviations: TC = tronc cérébral, $D_{1\%}$ = dose délivrée à ≥ 1% du volume. D_m = dose moyenne délivrée sur le volume. +4mm = expansion automatique 3D de 4 mm.

Tableau 2 : Description de la population.

num	Age/Sexe	Site tumoral	Stade
1	79/h	Nasopharynx	T2bN2M0
2	48/h	Base de langue	T1N2bM0
3	67/h	Trigone rétromollaire	T1N2bM0
4	59/h	Base de langue	T2N3M0
5	52/h	Amygdale	T2N2bM0
6	60/h	Primitif inconnu	TxN2bM0
7	39/h	Glande sous mandibulaire	T3N2bM0
8	52/h	Nasopharynx	T4N1M0
9	58/h	Nasopharynx	T3N1M0
10	69/h	Amygdale	T1N2bM0

Tableau 3 : « Marges de tolérance dosimétrique » disponibles pour la durée du traitement pour les volumes cibles et les organes à risque.

La « marge de tolérance dosimétrique » d'un volume est définie comme la variation maximale de distribution de dose que ce volume peut subir en cours de traitement sans dépasser son seuil de tolérance (dose maximale pour les organes à risque ou isodose de couverture pour les volumes cibles).
La « marge de tolérance dosimétrique » est exprimée en % de la dose planifiée.

	Numéros des patients										Tous patients
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
$D_{95\%}$ GTV	7,0	0,1	1,0	5,1	5,2	NA	NA	4,0	NA	2,7	3,6
$D_{95\%}$ hPTV	4,3	0,0	5,5	4,8	4,9	4,3	5,5	1,7	4,4	6,4	4,2
$D_{1\%}$ Moelle	30,2	15,3	10,4	7,2	16,8	3,2	14,8	13,0	13,1	28,1	15,2
$D_{1\%}$ Moelle^{+4mm}	4,7	2,8	2,8	1,8	2,9	0,0	5,6	0,9	0,0	8,8	3,0
$D_{1\%}$ TC	12,6	3,7	27,1	6,7	22,8	15,7	NA	13,7	8,6	NA	13,9
$D_{1\%}$ TC^{+4mm}	0,0	2,5	13,5	2,0	12,0	7,6	NA	0,0	0,0	NA	4,7
D_m Parotide ^{HD}	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,5	14,6	0,0	2,5
D_m Parotide ^{BD}	0,0	4,5	26,6	0,0	21,9	8,6	22,3	23,8	15,1	8,9	13,2
D_m Cochlée ^{HD}	0,0	NA	NA	22,1	NA	NA	NA	10,9	37,2	NA	17,5
D_m Cochlée ^{BD}	0,0	NA	NA	49,4	NA	NA	NA	19,6	42,6	NA	27,9
$D_{1\%}$ Mandibule	7,7	12,3	9,5	5,7	14,8	19,2	10,4	15,8	13,1	8,5	11,7
D_m Larynx	0,0	0,0	0,0	NA	0,6	0,0	0,0	5,9	NA	0,0	0,8

Abréviations: TC, $D_{1\%}$, $D_{m,}$ +4mm idem Tableau 1. GTV = gross tumor volume. hPTV = planning target volume assigné à la plus haute dose de prescription.
$D_{95\%}$ = dose reçue par ≥ 95% du volume. NA = non applicable (volume non dessiné ou dont la dose planifiée est très faible offrant une marge de tolérance dosimétrique > 50% de la dose planifiée). *Pour les organes symétriques:* HD= organe recevant la plus haute dose, BD= organe recevant la plus faible dose.
Présentation des résultats:
Pour GTV (1° ligne), les résultats sont exprimés en pourcentage du seuil de tolérance défini par $D_{95\%}$ GTV ≥ 100%.
Pour hPTV (2°ligne), les résultats sont exprimés en pourcentage du seuil de tolérance défini par $D_{95\%}$ hPTV ≥ 95%.
Pour les organes à risque, les résultats sont exprimés en pourcentage des seuils de tolérance définis dans le tableau 1.
Une « marge de tolérance dosimétrique » = 0 signifie que la dose planifiée atteint ou dépasse le seuil de tolérance de l'organe considéré.
La dernière colonne donne les résultats moyens pour l'ensemble de la population.

Tableau 4 : Différence entre la valeur des indicateurs dosimétriques issue du recalcul de dose sur image MV CBCT (HDV généré par le recalcul de dose) et la valeur initiale correspondante issue de la planification (HDV de planification).

Les différences sont exprimées en % de la valeur initiale planifiée.

	Numéros des patients										Tous patients
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
$D_{95\%}$ GTV	-3,1 -2,0	-2,0 -1,1	0,0 1,3	-5,5 -2,7	-0,9 -0,4	NA	NA	-6,3 -4,6	NA	-3,9 -0,2	-3,1 -1,4
$D_{1\%}$ GTV	1,8 0,9	2,1 0,2	3,1 1,3	5,7 3,2	1,2 0,2	NA	NA	1,2 0,6	NA	1,8 1,0	2,4 1,1
$D_{95\%}$ hPTV	-4,0 -2,6	-0,5 0,1	0,0 1,2	-2,5 -1,0	-4,6 -1,9	-1,0 -0,1	-1,5 0,2	-7,8 -4,3	-2,7 -2,0	-4,9 -2,2	-2,9 -1,3
$D_{1\%}$ hPTV	1,4 0,9	2,1 0,6	3,2 1,4	5,7 3,2	1,2 0,2	0,0 -0,8	1,3 0,9	0,4 -0,1	-0,4 -0,8	1,4 0,7	1,6 0,6
$D_{1\%}$ Moelle	26,8 21,1	11,3 1,8	-0,7 -1,7	7,6 5,3	3,1 1,7	1,9 0,3	5,5 0,2	8,3 3,8	2,2 0,4	12,7 8,3	7,9 4,1
$D_{1\%}$ Moelle^{+4mm}	19,4 15,2	10,1 2,3	-1,9 -3,4	6,8 4,4	3,3 0,9	2,9 1,0	3,1 -0,8	2,5 -1,6	1,3 -0,2	13,4 10,4	6,1 2,8
$D_{1\%}$ TC	8,4 4,9	NA	2,6 -0,7	2,6 2,3	7,5 3,4	7,3 3,8	NA	4,6 -0,1	4,1 2,7	NA	5,3 2,4
$D_{1\%}$ TC^{+4mm}	9,5 5,7	NA	1,7 -1,7	3,2 2,6	8,9 5,2	5,3 2,7	NA	2,5 -2,4	1,6 0,8	NA	4,7 1,8
D_m Parotide ^{HD}	10,4 8,3	NA	21,9 12,1	5,9 3,0	6,1 4,8	6,4 4,1	10,5 3,2	11,4 6,3	8,0 3,0	15,4 9,2	10,7 6,0
D_m Parotide ^{BD}	11,8 7,3	NA	2,9 0,5	2,1 1,0	10,8 10,3	2,2 1,1	5,4 3,6	0,0 -3,2	9,2 7,3	13,4 3,2	6,4 3,5
D_m Cochlée ^{HD}	4,3 2,1	NA	NA	1,8 1,4	NA	NA	NA	-4,5 -7,9	13,6 -1,2	NA	3,8 -1,4
D_m Cochlée ^{BD}	13,5 9,4	NA	NA	7,7 7,1	NA	NA	NA	0,0 -2,1	13,9 0,8	NA	8,8 3,8
$D_{1\%}$ Mandibule	2,2 -0,5	1,0 0,0	3,2 1,4	6,4 4,3	2,9 2,3	0,4 -0,9	3,3 0,2	2,0 1,7	0,0 -0,7	2,5 0,9	2,4 0,9
D_m Larynx	3,6 1,9	12,0 9,0	1,0 -0,8	NA	2,1 -1,3	0,0 0,0	2,8 1,9	1,1 -0,7	NA	2,5 0,8	3,1 1,3

Abréviations: TC, $D_{1\%}$, D_m, $D_{95\%}$, +4mm, GTV, hPTV, NA, HD, BD idem Tableau 1 et Tableau 2.
Présentation des résultats:
Pour chaque indicateur dosimétrique, la ligne supérieure indique la différence maximale observée sur l'ensemble des images MV CBCT acquises en cours de traitement.
La ligne inférieure indique la différence moyenne observée sur l'ensemble des images MV CBCT.
La dernière colonne donne les résultats moyens pour l'ensemble de la population.

3.1.4. Figures étude 3 :

Figure 1 : Procédure de transposition des volumes d'intérêt depuis le scanner de planification vers les images MV CBCT.

Colonne A : Scanner de planification avec les volumes (rouge) initialement délinéés par le médecin référent.
Colonne B : Projection des volumes initiaux (rouge) sur l'image MV CBCT.
Colonne C : Relocalisation des volumes (bleu) sur l'image MV CBCT pour obtenir la meilleure correspondance avec les repères et les interfaces anatomiques visibles. Toute portion des volumes se projetant en dehors des limites externes de l'image MV CBCT était éliminée de façon automatique.
Colonne D : Rétroprojection des volumes sur le scanner de planification après adaptation à l'anatomie des images MV CBCT.

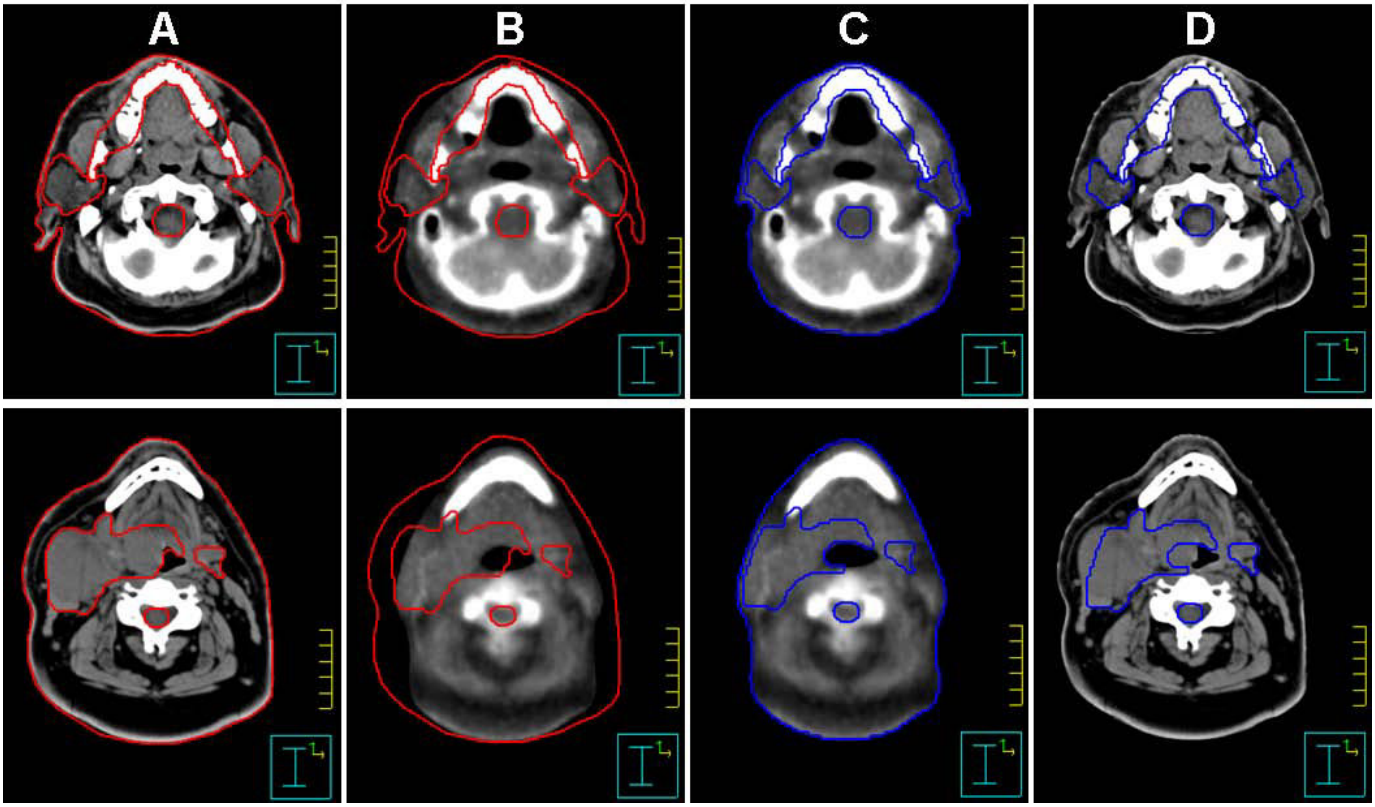


Figure 2 : Cartes de différentiel de dose et histogrammes dose-volume générés sur images MV CBCT (patient numéro 4).

En haut : La carte de différentiel de dose issue d'une image MV CBCT acquise en début de traitement (séance numéro 3) montre une bonne adéquation entre la dose reçue et la dose planifiée. Lors d'une séance plus tardive (séance numéro 21), des différences de dose apparaissent. La couleur verte indique les zones d'adéquation entre la dose délivrée et la dose planifiée. Le rouge indique une dose délivrée en excès ≥ 3% de la dose planifiée. Le bleu indique un déficit de la dose délivré ≤ 3% de la dose planifiée.

En bas : Comparaison des histogrammes dose-volume issus de l'image MV CBCT correspondant à la séance numéro 21 (traits pleins) et des histogrammes dose-volume issus de la planification initiale (traits en pointillés).

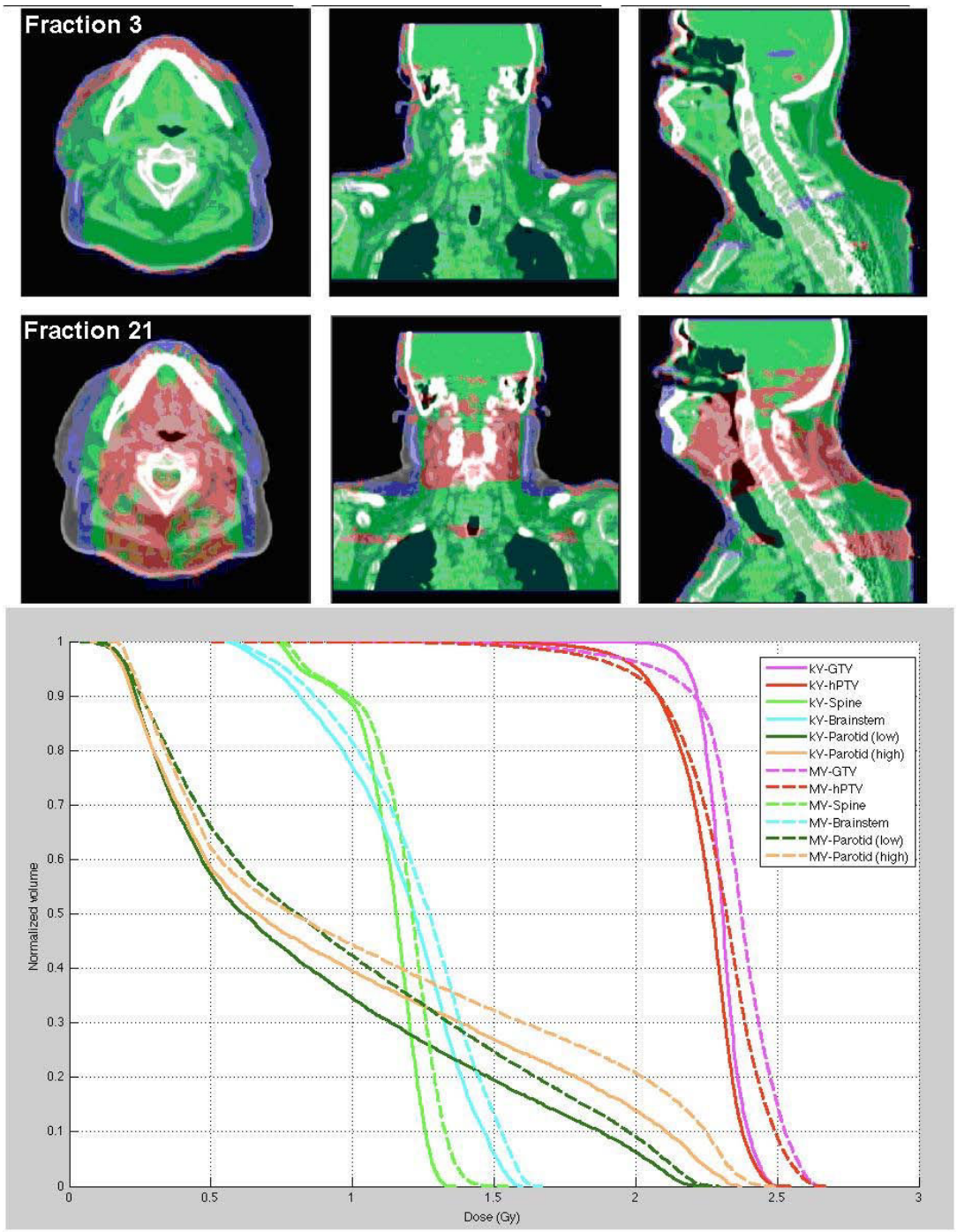


Figure 3 : Comparaison des données dosimétriques issues du recalcul de dose sur images MV CBCT (patient numéro 1).

En haut : variations des indicateurs dosimétriques (histogrammes dose-volume)
En bas : indicateurs VDn correspondants (PDDif)

A gauche : GTV ; *Au milieu :* hPTV ; *A droite :* Moelle

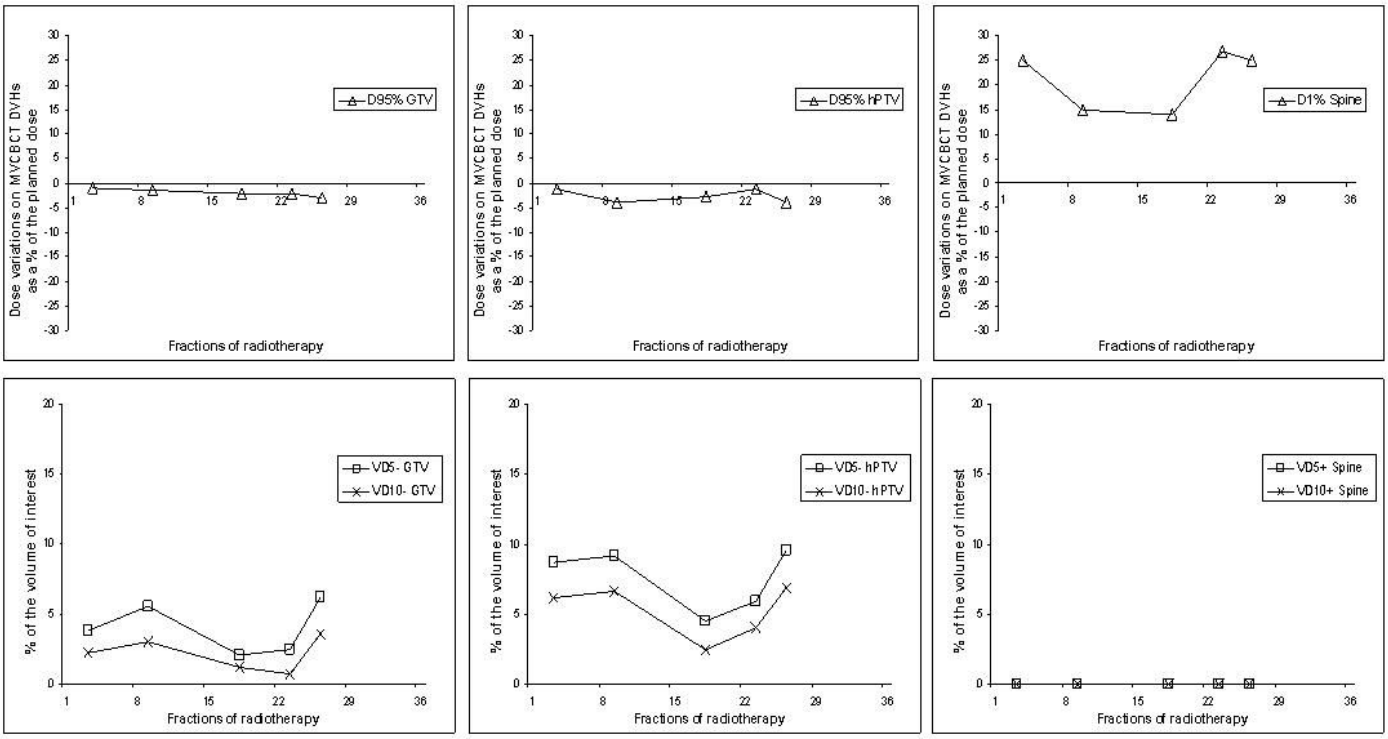


Figure 4 : Exemple de variation de position de la moelle entre l'image scanner de planification et l'image MV CBCT acquise un jour de traitement (fenêtrage osseux).

A : Moelle telle qu'elle avait été dessinée initialement sur le scanner de planification (rouge).
B : Projection du volume initial sur l'image MV CBCT (rouge).
C : Moelle translatée sur l'image MV CBCT (bleu) pour être repositionnée de façon adéquate dans le canal médullaire.
D : Visualisation sur le scanner de planification du décalage entre la position attendue (rouge) et la position réelle (bleu) de la moelle.

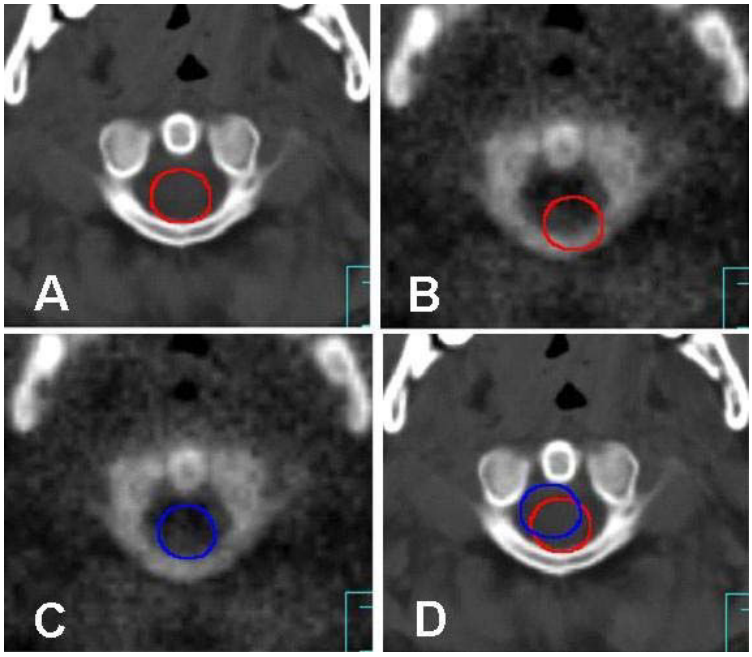
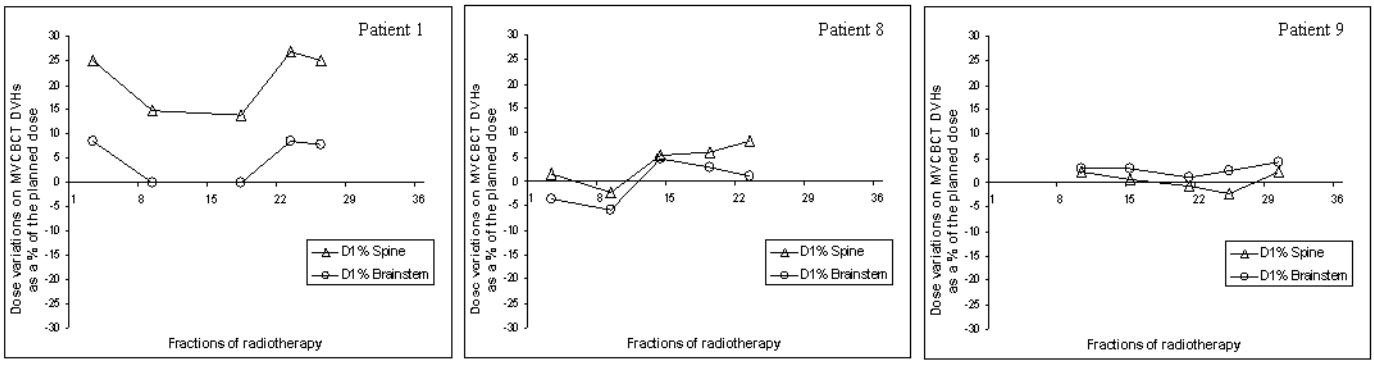


Figure 5 : Exemples de variations aléatoires et souvent parallèles au cours du temps de la D1% pour la moelle et le tronc cérébral.



3.1.5. Interprétation / Discussion :

Les images MV CBCT acquises chez des patients traités par RCMI pour un cancer des VADS ont été utilisées à postériori pour évaluer la distribution de dose réellement délivrée les jours de traitement et quantifier les déviations par rapport aux plans de traitement planifié.
Ce travail avait pour objectif d'évaluer l'apport du recalcul de dose sur images MV CBCT dans une démarche de contrôle qualité des traitements de RCMI et de quantifier les variations potentielles de la distribution de dose liées aux effets combinés des changements anatomiques et des modifications de position pouvant survenir tout au long des traitements. Dans une pratique courante, les cliniciens aspirent à disposer d'outils permettant de visualiser le plus simplement possible l'impact dosimétrique global de ces variations complexes et interdépendantes. En ce sens, cette étude avait également pour objectif de tester la pertinence de nouveaux outils d'évaluation rapide des variations de la distribution de dose, développés sous la forme des cartes de différentiel de dose.

Pour des raisons de standardisation, la « marge de tolérance dosimétrique » de chaque volume d'intérêt, à savoir la variation maximale de distribution de dose que ce volume pouvait subir en cours de traitement sans dépasser son seuil de tolérance, a été normalisée pour être exprimée en pourcentage de la dose planifiée. Parallèlement, toutes les variations dosimétriques observées à l'occasion des recalculs de distribution de dose sur les images MV CBCT ont également été normalisées pour être exprimées en pourcentage de la dose planifiée. L'objectif était de mieux appréhender la conséquence des variations de la dose délivrée sur le risque de dépassement des seuils de tolérance des volumes d'intérêt (seuils de dose maximale admissible par les organes à risque et seuils de dégradation tolérable pour la couverture des volumes cibles).
Par définition, les informations issues des cartes de différentiel de dose (PDDif) sont également normalisées et exprimées en pourcentage de la dose planifiée, ce qui autorise une comparaison facilitée avec les données extraites de l'analyse des histogrammes dose-volume générés sur images MV CBCT.

La faible altération de la D95% observée en cours de traitement pour les volumes cibles était inattendue au regard de la distribution resserrée des isodoses de prescription autour de ces volumes. Un déplacement, même modéré, devrait exclure une partie significative du volume

cible en dehors de la région irradiée à forte dose et altérer notablement la D95%. C'est probablement parce que la procédure IGRT de repositionnement des patients était focalisée sur le positionnement adéquat des volumes cibles que les altérations de couverture de ces volumes sont restées minimes. Par ailleurs, le processus de relocalisation des volumes cibles sur les images MV CBCT n'a pas tenu compte d'une éventuelle réduction des masses tumorales en cours de traitement. Seule la partie périphérique des volumes, s'étendant en dehors des limites de l'image MV CBCT du fait d'un effondrement des contours externes du patient, a été supprimée. Des études basées sur des acquisitions répétées d'images scannographiques et fonctionnelles ont pourtant démontré l'existence d'une cinétique de réduction centripète des masses tumorales en cours de radiothérapie. [169] Un tel phénomène contribuerait à compenser les faibles altérations de couverture de dose que nous avons observées.

Il n'a pas été observé de relation évidente entre les valeurs des indicateurs VD5- et VD10- et le degré d'altération de la D95% pour les volumes cibles. Cette constatation est en accord avec les conclusions de Van Elmpt et al. pour qui les altérations de couverture des volumes cibles ne peuvent être observées, ou corrélées, qu'avec des modifications de dose > à 10% de la dose planifiée. [170] Dans notre étude, les valeurs de VD5- et VD10- étaient très faibles sur l'ensemble des acquisitions MV CBCT chez 7 patients. Trois patients présentaient des valeurs supérieures à 5% sur au moins 1 acquisition MV CBCT, mais ces différences de dose concernaient toujours moins de 10% des volumes cibles. Par ailleurs, ces petites zones d'altération de la dose délivrée sont survenues, le plus souvent, dans des régions du volume cible où la dose planifiée était élevée, n'entrainant ainsi aucune altération de la 95%.

Une constatation intéressante de notre étude est que la procédure IGRT utilisée pour le repositionnement des patients peut avoir des conséquences dosimétriques non négligeables. Les principales majorations de la dose délivrée sur la moelle ou le tronc cérébral observées à l'occasion du recalcul de dose sur images MV CBCT étaient en fait associées à une variation de la position des organes le jour du traitement. La Figure 4 illustre, pour un patient, un exemple de variation de position de la moelle quand on compare la position attendue de l'organe telle qu'il apparaissait sur le scanner de planification et sa position effective, le jour du traitement, sur une image MV CBCT. Comme mentionné précédemment, l'IGRT a conduit à d'excellents résultats en termes de couverture des volumes cibles, mais la

focalisation de l'attention sur le positionnement adéquat du GTV a pu causer des variations notables de positionnement des organes à risque.

Néanmoins, les augmentations de dose observées pour les organes critiques (sans marge) étaient toujours inférieures au seuil de tolérance de ces organes. Ceci s'explique par la marge de 4 mm appliquée, au moment de l'optimisation, autour de la moelle et du tronc cérébral et qui a permis d'offrir une sécurité adaptée pour tenir compte des éventuelles variations de positionnement de ces organes. Le maintien de cette sécurité sur des organes vitaux semble donc justifié, malgré l'utilisation d'une procédure IGRT, censée pourtant améliorer le repositionnement des patients. Seul le patient numéro 4 a présenté, sur une image MV CBCT, une augmentation de la dose maximale à la moelle (D1%) au-delà du seuil de tolérance de l'organe. Dans ce cas précis, aucune variation dans la position de la moelle n'était observée sur l'image MV CBCT correspondante, mais la carte de différentiel de dose révélait une augmentation de la dose délivrée avec un indicateur VD5+ mesuré à 1,7% pour cet organe. Ce point d'excès de dose, quoique de volume apparemment réduit, s'est accompagné d'un retentissement dosimétrique significatif du fait de sa projection dans une partie de la moelle sur laquelle le plan de traitement planifiait déjà de délivrer le maximum de la dose tolérable. L'augmentation de dose observée était le résultat d'un effondrement important des contours externes en cours de traitement. Ce patient a bénéficié d'une replanication.

A l'exception du patient numéro 4, les variations de la D1% pour la moelle et le tronc cérébral ne présentaient pas de chronologie particulière. Il n'était notamment pas observé d'augmentation progressive de cet indicateur en cours de la radiothérapie. Néanmoins, les 2 organes ont présenté des variations de la dose maximale délivrée (augmentation ou réduction) souvent parallèles (Figure 5). Ce parallélisme sans chronologie supporte l'hypothèse que les variations observées étaient le fait d'erreurs inconstantes dans le positionnement de l'axe cérébrospinal, plutôt qu'une modification progressive de l'anatomie du patient en cours d'irradiation, comme par exemple une réduction progressive de ses contours externes. Généralement, du fait de leur position centrale, dans la partie médiane et profonde du patient, la moelle et le tronc cérébral étaient plutôt préservés des variations significatives de la distribution de dose liées aux modifications anatomiques. Ainsi, pour 7 patients, l'indicateur VD5+ de ces organes était nul pendant toute la durée des traitements. Comme pour le patient numéro 4, 2 autres patients ont présenté des valeurs positives de l'indicateur VD5+ concernant la moelle ou le tronc cérébral à l'occasion du recalcul de dose sur au moins 1 image MV CBCT. Néanmoins, ces points d'excès de dose n'ont pas été accompagnés d'une

augmentation notable de la D1% , car ils sont survenus dans une portion d'organe qui n'était pas concernée par des doses critiques au moment de la planification.

Pour le patient numéro 2, malgré un plan de traitement planifié avec des « marges de tolérance dosimétrique » très réduites pour le tronc cérébral, les images MV CBCT ont été obtenues avec un champ d'acquisition de dimensions limitées et excluant une partie importante de cette organe. Il n'a donc pas été possible de vérifier sa position effective, ni la dose réellement délivrée les jours de traitement. Il apparait essentiel, dans une démarche d'assurance qualité, d'adapter correctement les limites des champs d'acquisition des images MV CBCT pour s'assurer que tous les organes critiques majeurs, ou au moins la portion de des organes concernée par des niveaux de dose élevés, soient inclus dans l'image.

Les glandes parotides ont présenté de façon assez constante une augmentation de la dose délivrée. Une réduction parfois discrète des contours externes des patients a été fréquemment observée, s'accompagnant d'une réduction du volume des parotides par exclusion de la partie la plus périphérique du volume. Parce que les parotides sont latéralisées et situées en périphérie des zones de forte distribution de dose, l'exclusion de la partie externe de l'organe correspond à l'exclusion de la portion de glande irradiée à plus faible dose. Il en résulte une augmentation relative de la proportion de glande recevant des doses élevées, la dose moyenne en étant majorée. 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. [169, 171, 172] 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. Dans notre série, la résolution limitée des images MV CBCT a permis la transposition des volumes glandulaires depuis le scanner de planification vers les images MV CBCT en utilisant principalement la position relative de l'organe par rapport à l'os mandibulaire bien visible. Néanmoins, une déformation discrète de la forme de la glande ou une migration interne au cours du temps n'ont pas pu être appréhendées finement. De tels phénomènes contribueraient à majorer l'augmentation de la dose délivrée que nous avons observée.

L'interprétation des PDDif était difficile pour les parotides du fait de leur position superficielle avec une grande partie du volume sous la peau. En effet, l'affaissement des contours externes des patients sur les images MV CBCT contribuait à faire migrer en

profondeur la zone du « build-up », causant ainsi, par rapport à la distribution de dose planifiée, une différence de dose relative importante et apparemment due à un sous dosage cutané (Figure 2). Ce différentiel n'a pas été considéré comme étant le reflet d'une réalité dosimétrique.

3.1.6. Conclusion :

Les images MV CBCT peuvent être calibrées et utilisées pour recalculer la distribution de dose effective telle qu'elle est réellement délivrée aux patients les jours de traitement. Elles permettent ainsi un contrôle « in-situ » de la dose délivrée en tenant compte de la réalité du positionnement relatif entre le patient et l'isocentre de traitement, mais également des variations anatomiques qui peuvent survenir, notamment les variations de contours externes par perte de poids ou réduction des masses tumorales ou encore inflammation radio-induite. Le recalcul de dose et les cartes de différentiel de dose fournissent ainsi un niveau supplémentaire de contrôle qualité de la dose délivrée basé sur une information acquise le jour du traitement.

Ce travail avait pour objectif d'étudier et de mieux comprendre les variations dosimétriques complexes et multifactorielles qui peuvent survenir en cours de traitement. Il s'agissait également d'appréhender l'impact, sur la distribution effective de dose, de l'utilisation de l'IGRT pour le repositionnement des patients ORL.

Alors que l'IGRT semble avoir assuré une couverture satisfaisante des volumes cibles par leur isodose de prescription, à l'inverse, pour les organes à risque, des variations significatives ont été observées entre la dose délivrée et la dose planifiée. Pour ces organes, l'impact dosimétrique des variations anatomiques en cours d'irradiation semble avoir été moindre que celui des choix de repositionnement issus de la procédure IGRT. Malgré l'utilisation d'une image tridimensionnelle pour le repositionnement des patients, lorsque des résultats satisfaisants étaient obtenus pour les volumes cibles, le déplacement d'organes à risque en série tels que la moelle et le tronc cérébral pouvait être observé, résultant parfois dans une majoration significative de la dose délivrée sur ces organes. Les distorsions anatomiques du patient, qui peuvent survenir d'une séance à l'autre, induisent une mobilité relative des volumes les uns par rapport aux autres. La prudence s'impose dans la mesure où la procédure IGRT risque de se focaliser sur une région d'intérêt et privilégier ainsi le repositionnement adéquat d'une région anatomique au détriment des autres. Les règles définissant les modalités

d'utilisation des images MV CBCT pour le repositionnement des patients devraient être précisées et transmises au personnel en charge des traitements pour assurer l'homogénéité des pratiques. Le maintien d'une marge autour de la moelle et du tronc cérébral et l'application des contraintes dosimétriques sur les PRVs au moment de la planification semble une démarche prudente, susceptible d'éviter des conséquences dosimétriques potentiellement sévères.

Les informations délivrées par les cartes de différentiel de dose sont d'un intérêt clinique limité si elles ne sont pas corrélées à une représentation géographique et quantitative des « marges de tolérance dosimétrique » disponibles pour la durée du traitement. Le choix d'une replanification en cours de radiothérapie est difficile. Il repose sur l'évaluation des conséquences sur la qualité finale du traitement, d'une variation dosimétrique observée lors d'un recalcul de dose. Ainsi, une altération de la distribution de dose dans les volumes cibles peut ne pas altérer la qualité du traitement si cette zone de sous dosage survient dans une région du volume dont la dose planifiée dépassait la dose prescrite. A l'inverse, une augmentation de la dose délivrée dans un organe à risque pourrait paraitre négligeable si le volume concerné est très limité. En réalité, les conséquences dosimétriques pourraient être significatives si la dose planifiée dans cette région atteignait déjà la limite de tolérance de l'organe au moment de la planification.

Les axes de développement de l'IGRT pourraient inclure la création d'outils de corrélation des cartes de différentiel de dose avec une représentation géographique des « marges de tolérance dosimétrique » disponibles pour la durée du traitement, le développement des procédures de recalcul de dose cumulative en tenant compte de plusieurs images MV CBCT successives et le développement d'arbres décisionnels permettant d'anticiper l'impact dosimétrique relatif des choix pris au moment de la procédure IGRT.

3.2. ***ETUDE 4 :*** Comparaison de 7 options de recalage des images Mégavoltage Cone-Beam CT (MV CBCT) avec le scanner de planification lors du repositionnement des patients traités par RCMI pour un cancer des VADS.

Avant les séances d'irradiation, le recalage des images MV CBCT avec le scanner de planification autorise une correction tridimensionnelle de la position du patient. La superposition optimale de l'image acquise « in vivo » avec l'image de planification peut être obtenue simplement par utilisation de l'outil de recalage automatique disponible sur la console dédiée à la gestion des images MV CBCT. Cette procédure informatisée, basée sur la superposition globale et moyennée des deux images, ne requiert pas d'intervention humaine, prévenant ainsi les éventuelles variabilités inter-utilisateur. A l'inverse, le choix peut être porté sur une procédure manuelle. Les images sont alors recalées sous contrôle visuel de l'opérateur. Néanmoins, indépendamment des phénomènes de fonte tumorale ou d'affaissement des contours externes du patient, des distorsions anatomiques complexes peuvent survenir entre les séances. En effet, les incertitudes de repositionnement ne se limitent pas à des phénomènes de translation ou de rotation monoblocs et solidaires de l'ensemble des différentes régions anatomiques de la sphère ORL. La mobilité relative des différentes structures osseuses (tête, cou, mandibule) autour de nombreux axes articulaires limite, le plus souvent, les possibilités de recalage à une zone d'intérêt particulier. Les vecteurs de correction appliqués pour le repositionnement du patient seront ainsi dépendants des choix de recalage pris le jour du traitement.

Cette éventuelle hétérogénéité des pratiques dans la procédure de recalage des images MV CBCT et du scanner de planification justifie d'en analyser les conséquences en termes de repositionnement du patient et la répercussion sur la distribution de dose délivrée le jour de traitement. Au final, chaque service devrait définir des règles homogènes d'utilisation des images MV CBCT pour le repositionnement des patients ORL. Les marges appliquées autour des volumes d'intérêt au moment de la planification pourraient alors tenir compte des incertitudes de mobilité relative d'une région anatomique par rapport à une autre.

3.2.1. Matériels et méthodes :

Quarante neuf images MV CBCT issues de 11 patients traités par RCMI pour un cancer des VADS ont été exploitées « off-line ». Toutes les images MV CBCT ont été obtenues selon un

protocole d'acquisition à faible dose approuvé par la commission de révision des projets d'étude clinique d'UCSF.

3.2.1.1. Procédures de recalage des images MV CBCT et du scanner de planification - Comparaison des déplacements (axes latéral, longitudinal et vertical) générés par les différentes procédures de recalage :

Pour tous les patients, chacune des images MV CBCT a été recalée avec le scanner de planification original en utilisant différentes procédures de recalage. D'une part, un recalage automatique et, d'autre part, 6 recalages basés sur la superposition de structures osseuses prédéfinies. Ces repères osseux ont été choisis car ils étaient facilement identifiables à la fois sur l'image MV CBCT et sur le scanner kVCT de planification et, à ce titre, constituaient un repère potentiellement utilisable dans une pratique clinique quotidienne (Figure 1). Le choix de ces repères osseux a également été basé sur leur pertinence géographique au regard de structures anatomiques de proximité. Ces repères comprenaient le sinus sphénoïde situé à proximité immédiate du rhinopharynx, les sinus maxillaires droit et gauche solidaires des structures anatomiques de la face et de la partie supérieure de la cavité buccale, la branche horizontale de la mandibule associée au plancher de bouche, les vertèbres C1C2 se projetant en arrière de l'oropharynx et de la région cervicale supérieure et enfin les vertèbres C7T1 proches du pharyngolarynx et de la région cervicale inférieure.

La région vertébrale haute C1C2 a été considérée comme une région d'intérêt particulier car sa position est centrale et constitue, en quelques sortes, un axe pivot des mouvements relatifs de la tête par rapport au cou. [173, 174] Par ailleurs, d'un point de vue anatomique, les 2 premières vertèbres cervicales sont solidaires du positionnement de la zone de jonction entre les 2 organes les plus sensibles de la sphère ORL, à savoir la moelle et le tronc cérébral. Enfin, la fréquence des localisations tumorales au niveau oropharyngé ainsi que celle des atteintes métastatiques ganglionnaires du niveau jugulocarotidien supérieur font que les distributions de dose des plans de traitement RCMI sont souvent élevées dans cette région anatomique.

En conséquence, chaque image MV CBCT a été initialement recalée avec le scanner de planification en utilisant le couple de vertèbres C1C2 comme repère anatomique. Ce recalage a été considéré comme position de référence (C1C2 ref). Pour toutes les autres procédures de recalage, la valeur du déplacement généré dans chacune des 3 dimensions (x = décalage latéral doite-gauche ; y = décalage longitudinal caudocranial; z = décalage vertical

antéropostérieur) a été normalisée par rapport à cette position de référence (C1C2ref ; x=0 y=0 z=0). La Figure 2 fournit un exemple de l'application de 3 procédures de recalage différentes (C1C2ref, mandibule et sinus sphénoïde) à une image MV CBCT pour un patient.

Dans chacun des 3 axes (latéral, longitudinal, vertical), les valeurs moyennes du déplacement requis à l'occasion des différentes procédures de recalage ont été comparées par analyse de variance. En cas de rejet de l'hypothèse nulle lors du test ANOVA, la comparaison des moyennes par paire a pu être effectuée en utilisant le test de la plus petite amplitude significative ou test post-hoc de Newman-Keuls. La corrélation entre les différentes procédures de recalage a été explorée grâce au test de corrélation de Pearson.

3.2.1.2. Analyse du déplacement relatif des différentes régions anatomiques lié à la déformation élastique des patients en cours de traitement :

Nous avons tenté de quantifier le déplacement relatif des différentes régions anatomiques (sinus sphénoïde, sinus maxillaires, mandibule et vertèbres C7D1) autour de la zone de référence C1C2.

Chaque procédure de recalage génère des déplacements relatifs par rapport à la position de référence (C1C2ref) dans les 3 axes, en tenant compte de la direction du déplacement. Par exemple, dans l'axe longitudinal, une valeur négative indique un déplacement cranial et une valeur positive indique un déplacement caudal.

Ces valeurs informent sur la position réelle (position observée sur l'image MV CBCT acquise le jour du traitement) de la zone anatomique considérée par rapport à sa position attendue (position observée sur le scanner de planification) lorsque le recalage est effectué sur C1C2 (Figure 2). Si le patient ne présente aucune déformation entre l'image MV CBCT et le scanner de planification, les valeurs seront nulles. A l'inverse, si le patient présente une déformation élastique, le déplacement relatif d'une région anatomique par rapport à C1C2 pourra être quantifié par les valeurs x,y et z obtenues lors de la procédure de recalage correspondante.

Dans une approche tridimensionnelle, ces coordonnées définissent un vecteur dont la base correspond à la position attendue de la région anatomique lors du recalage C1C2ref et la flèche sa position réelle telle qu'elle apparait sur l'image MV CBCT. La longueur de ce vecteur est calculée par la racine carrée de la somme du carré des cordonnées x,y et z.

Par exemple, considérant une image MV CBCT pour un patient donné, si le recalage basé sur le positionnement des vertèbres C7D1 génère un déplacement relatif à C1C2ref de x mm en

latéral, y mm en longitudinal et z mm en vertical, la longueur du vecteur de déplacement relatif de C7D1 par rapport à sa position attendue si le recalage avait été effectué sur C1C2 est $l = \sqrt{(x^2+y^2+z^2)}$. L'étude de cette longueur (moyenne et dispersion) permet de définir le rayon d'une sphère, à appliquer autour de la zone anatomique considérée (C7D1) pour que cette zone ait une forte probabilité d'être incluse dans cette sphère lorsqu'on effectue le recalage de référence C1C2ref.

3.2.1.3. Analyse des conséquences dosimétriques de l'utilisation des différentes procédures de recalage :

Pour quantifier les conséquences dosimétriques liées à l'utilisation des différentes procédures de recalage, une analyse de la distribution de la dose délivrée a été entreprise. De manière à limiter le nombre total de recalculs de distribution de dose, 3 images MV CBCT ont été sélectionnées pour chaque patient parmi toutes les images disponibles. Les 2 images acquises lors de la première et de la dernière semaine d'irradiation et l'image la plus proche, chronologiquement, de la moitié du traitement de radiothérapie.

Comme décrit précédemment, la distribution de la dose a pu être recalculée sur chaque image MV CBCT. [39, 166, 167] Après étalonnage en fonction de la densité électronique, l'image MV CBCT autorise un calcul de la distribution de dose qui correspond, sur fantôme, au calcul réalisé sur image kVCT avec une précision de l'ordre de 1%. [168]

La procédure de repositionnement des volumes d'intérêt sur les images MV CBCT est la même que celle décrite au chapitre *« 3.1.1.2 Définition des volumes sur les images MV CBCT »*. Quand ils avaient été dessinés sur le scanner de planification, le GTV correspondant à la tumeur primitive (GTVt), le GTV correspondant aux masses ganglionnaires (GTVn), les PTV associés (PTVt et PTVn), la moelle, la moelle + 4 mm d'extension, le tronc cérébral, le tronc cérébral + 4 mm d'extension ont été transférés depuis le scanner de planification vers les images MV CBCT.

Pour chaque patient, les 7 procédures de recalage ont été appliquées successivement aux 3 images MV CBCT sélectionnées. Considérant la position qui aurait été celle du patient le jour du traitement si chacune de ces procédures avait été appliquées, les histogrammes dose-volume ont été recalculés pour chaque volume d'intérêt et comparés avec les histogrammes dose-volume de la planification. La comparaison a été menée autour d'indicateurs

dosimétriques jugés pertinents. L'indicateur dosimétrique choisi pour refléter la qualité de couverture des volumes cibles a été défini par la D95% (dose délivrée à ≥ 95% du volume). Par ailleurs, pour refléter l'hétérogénéité de dose dans les volumes cibles, la D1% (dose délivrée à ≥ 1% du volume) a été également étudiée. Pour la moelle et le tronc cérébral, la D1% a été choisie comme indicateur de la dose maximale reçue par le volume.
Les différences observées entre les indicateurs dosimétriques générés à partir du recalcul de dose sur les images MV CBCT et les indicateurs dosimétriques générés sur le scanner de planification ont été normalisées pour être exprimées en pourcentage de la dose planifiée.

Pour faciliter l'interprétation d'une grande quantité de données, la présentation des résultats des recalculs de dose sur images MV CBCT a été simplifiée. Les différences de dose (dose délivrée versus dose planifiée) observées à l'occasion des multiples procédures de recalage ont été résumées dans des graphiques colorés (Figure 4). L'axe horizontal correspond aux différents paramètres dosimétriques étudiés et l'axe vertical à la procédure de recalage utilisée. L'échelle de couleur est proportionnelle à l'intensité de la différence de dose. Les dégradés de couleur orange/rouge indiquent un excès de la dose délivrée au delà de 3% de la dose planifiée. A l'inverse, les dégradés de couleur bleu-foncé indiquent une réduction de la dose délivrée plus sévère que -3% de la dose planifiée. Les couleurs jaune/vert/bleu-clair correspondent à des variations entre -3% et +3% de la dose planifiée.
Ces graphiques colorés permettent de visualiser avec facilité quels volumes seraient concernés par une variation de dose en fonction de la procédure de recalage utilisée.

Dans chacun des 3 axes (latéral, longitudinal, vertical) et pour chacun des indicateurs dosimétriques, les valeurs moyennes des différences de dose observées à l'occasion des différentes procédures de recalage ont été comparées par analyse de variance. En cas de rejet de l'hypothèse nulle lors du test ANOVA, la comparaison des moyennes par paire a pu être effectuée en utilisant le test de la plus petite amplitude significative ou test post-hoc de Newman-Keuls.

3.2.2. Résultats :

3.2.2.1. Comparaison des déplacements (axes latéral, longitudinal et vertical) générés par les différentes procédures de recalage:

La Figure 3 illustre, pour chacun des 3 axes (latéral, longitudinal, vertical), les déplacements moyens générés par rapport à la position de référence (C1C2ref) lorsqu'on utilise chacune des

6 autres procédures de recalage (automatique, sinus sphénoïde, sinus maxillaire gauche, sinus maxillaire droit, mandibule, C7D1).

L'analyse globale (ANOVA) montre que le déplacement moyen diffère significativement entre ces 6 procédures quel que soit l'axe considéré (latéral p<0,0001 ; longitudinal p=0,03 ; vertical p=0,0001). Ces différences apparaissent moins importantes dans l'axe longitudinal.

Considérant l'axe latéral, l'utilisation de l'outil automatique génère le déplacement moyen le plus important (2,6 mm +/- 1,0 mm). Ce déplacement est, par ailleurs, significativement différent de celui généré par chacune des autres procédures de recalage (automatique versus sinus sphénoïde, sinus maxillaire gauche, sinus maxillaire droit, mandibule et C7D1 : p=0.007, p=0.02, p=0.01, p=0.0004 and p=0.0001, respectivement). De la même façon, le déplacement latéral moyen généré par le recalage des vertèbres C7D1 (1,1 mm +/- 1,3 mm) diffère significativement de celui des autres procédures de recalage (C7D1 versus automatique, sinus sphénoïde, sinus maxillaire droit, sinus maxillaire gauche et mandibule : p = 0.0001, p=0.0009, p=0.0006, p=0.0009 et p=0.01, respectivement).
Lorsqu'on compare la moyenne des déplacements latéraux par rapport à la valeur nulle (correspondant à la position de référence C1C2ref), une différence significative est observée pour le recalage automatique (p<0 ,0001), le recalage sur le sinus maxillaire gauche (p=0,02), le sinus maxillaire droit (p=0,03) et les vertèbres C7D1 (0,02). Le résultat est « border line » pour le sinus sphénoïde (p=0,067). Le recalage sur la mandibule génère, quant à lui, un déplacement latéral moyen quasi nul (0,2 mm +/- 0,4 mm ; p=0,2).
Il apparait une corrélation entre les déplacements latéraux générés par les différentes procédures de recalage basées sur l'analyse des sinus de la face (sinus sphénoïde versus sinus maxillaire gauche p=0,000 ; sinus sphénoïde versus sinus maxillaire droit p=0,006 ; sinus maxillaire gauche versus sinus maxillaire droit p=0,000). Le déplacement latéral généré par l'outil automatique est, quant à lui, principalement corrélé au déplacement latéral généré par le recalage sur le sinus sphénoïde (p=0,004). Enfin les déplacements latéraux générés par le recalage sur la mandibule ou les vertèbres C7D1 ne sont pas corrélés aux déplacements générés par les autres modalités de recalage.

Considérant l'axe longitudinal, les différentes procédures de recalage génèrent des déplacements moyens le plus souvent équivalents. Seuls les recalages sur le sphénoïde et sur la mandibule différent significativement l'un de l'autre (p=0,03).

Lorsqu'on compare la moyenne des déplacements longitudinaux par rapport à la valeur nulle (correspondant à la position de référence C1C2ref), une différence significative est observée pour le recalage automatique (p=0,005), le recalage sur la mandibule (p=0,05) et le recalage sur les vertèbres C7D1 (p=0,005).
Les déplacements longitudinaux générés par le recalage sur la mandibule offrent la plus grande dispersion autour de la moyenne (2,3 mm +/- 3,5 mm). Ceux générés par le recalage sur le sphénoïde (-0,1 mm +/- 1,2 mm) ou les vertèbres C7D1 (-0,8 mm +/- 0,7 mm) sont moins dispersés.
Il apparait une corrélation entre les déplacements longitudinaux générés par les différentes procédures de recalage basées sur l'analyse des structures anatomiques de la face (sinus sphénoïde versus sinus maxillaire gauche p=0,000 ; sinus sphénoïde versus sinus maxillaire droit p=0,000 ; sinus sphénoïde versus mandibule p=0,021 ; mandibule versus sinus maxillaire gauche p=0,005; mandibule versus sinus maxillaire droit p=0,007 ; sinus maxillaire gauche versus sinus maxillaire droit p=0,000). A l'inverse, l'outil automatique et le recalage sur C7D1 ne sont corrélés à aucune autre procédure de recalage.

Considérant l'axe vertical, le recalage sur la mandibule génère un déplacement significativement différent de celui généré par les autres procédures de recalage à l'exception du recalage sur C7D1 (mandibule versus automatique, sinus sphénoïde, sinus maxillaire gauche et sinus maxillaire droit: p=0.0002, p=0.003, p=0.01 et p=0.007, respectivement). En outre, le recalage automatique diffère significativement du recalage basé sur les vertèbres C7D1 (p = 0.006) mais pas des différents recalages basés sur les sinus de la face (sinus sphénoïde et sinus maxillaires).
Lorsqu'on compare la moyenne des déplacements verticaux par rapport à la valeur nulle (correspondant à la position de référence C1C2ref), une différence significative est observée pour le recalage automatique (p=0,001), le recalage sur le sinus sphénoïde (p=0,02) et le recalage sur la mandibule (p=0,04).
La dispersion des déplacements verticaux semble équivalente entre les différentes procédures de recalage. Aucune procédure ne semble générer une déviation standard plus faible que les autres.
Il apparait une corrélation entre les déplacements verticaux générés par les différentes procédures de recalage basées sur l'analyse des sinus de la face (sinus sphénoïde versus sinus maxillaire gauche p=0,002 ; sinus sphénoïde versus sinus maxillaire droit p=0,001 ; sinus maxillaire gauche versus sinus maxillaire droit p=0,000). Le déplacement vertical généré par

l'outil automatique est, quant à lui, uniquement corrélé au déplacement vertical généré par le recalage sur le sinus sphénoïde (p=0,037). Enfin les déplacements verticaux générés par le recalage sur la mandibule comme ceux générés par le recalage sur les vertèbres C7D1 ne présentent aucune corrélation avec les déplacements verticaux générés par les autres modalités de recalage.

3.2.2.2. Analyse du déplacement relatif des différentes régions anatomiques lié à la déformation élastique des patients en cours de traitement :

Le Tableau 1 renseigne sur la valeur moyenne de la longueur des vecteurs de déplacement 3D des différentes zones anatomiques étudiées (position attendue d'une zone anatomique si le recalage est effectué sur C1C2 et que le patient ne présente aucune déformation versus la position réelle de cette zone anatomique telle qu'elle est observée sur l'image MV CBCT).
Pour chaque région anatomique étudiée, le « seuil 90% » correspond à la valeur pour laquelle 90% des longueurs observées sont ≤ à cette valeur. Par exemple, l'application d'une marge tridimensionnelle de 4 mm autour d'un pixel situé à proximité des vertèbres C7D1 définit une sphère dans laquelle ce pixel avait 90% de chance de se trouver tout au long du traitement lorsqu'on effectue un recalage sur C1C2. C'est pour la mandibule que le « seuil 90% » apparait le plus élevé (7 mm).

3.2.2.3. Analyse des conséquences dosimétriques de l'utilisation des différentes procédures de recalage :

Quelques exemples d'interprétation des résultats par patient sont proposés pour illustrer la complexité des processus de variation de dose induits par les différentes procédures de recalage.
La Figure 4 présente les résultats du patient numéro 2. Il s'agissait d'un patient traité pour une tumeur du nasopharynx (T2b) avec adénopathies bilatérales. Lors de la planification, la présentation tumorale a conduit à une distribution de dose élevée à proximité de la moelle cervicale haute et du tronc cérébral. En moyenne, des excès de dose importants ont été observés pour ces 2 organes lors de l'utilisation du recalage automatique ou des procédures basées sur le recalage des sinus de la face (sinus sphénoïde, sinus maxillaires). Ces procédures de recalage avaient généré principalement un déplacement longitudinal de l'isocentre de traitement vers l'arrière du patient, responsable du rapprochement de la moelle et du tronc cérébral des zones de fort gradient de dose. A l'inverse, les recalages sur la mandibule et les

vertèbres C7D1 étaient à l'origine d'un déplacement vertical plus modéré de l'isocentre voire d'un déplacement antérieur, ne générant ainsi pas de majoration importante de la dose sur ces organes. Le recalage sur C1C2 permettait, quant à lui, d'éviter toute augmentation de dose sur la moelle et le tronc cérébral.

La Figure 5 (patient numéro 5 : adénopathies cervicales droites multiples sans primitif connu) fournit également une illustration des conséquences dosimétriques, sur la moelle et le tronc cérébral, liées à l'utilisation d'une procédure de recalage responsable du recul de l'isocentre de traitement. Dans cet exemple, ce sont le recalage automatique et le recalage sur les vertèbres C7D1 qui ont été responsables des déplacements longitudinaux les plus importants.

La Figure 6 présente les résultats du patient numéro 1. La présentation tumorale (T1 du nasopharynx avec adénopathies bilatérales) ainsi que la distribution planifiée des hautes doses dans la région cervicale supérieure étaient comparables à celles du patient numéro 2 présenté précédemment. En moyenne, des majorations significatives de la dose délivrée à la moelle et au tronc cérébral ont été observées uniquement avec l'outil de recalage automatique. Contrairement aux 2 exemples précédents, c'est principalement un déplacement latéral, associé à un plus discret déplacement longitudinal postérieur, qui expliquait le rapprochement de la molle et du tronc cérébral des zones de fort gradient de dose.

Lors du processus d'optimisation inverse, le relâchement des contraintes dosimétriques entre la moelle et le tronc cérébral fait que l'isodose 45 Gy présente souvent un recul postérieur au dessus de la jonction entre ces 2 organes. Ceci est observé sur la carte de distribution de dose (coupes longitudinales) donnée à titre d'exemple pour le patient numéro 1 (Figure 6). En conséquence, une procédure de recalage qui serait responsable du déplacement longitudinal de l'isocentre vers la région caudale du patient risquerait de générer un excès de la dose délivrée à la moelle. Néanmoins, sur l'ensemble des patients étudiés, les différentes procédures de recalage ont généré des déplacements longitudinaux parfois importants (mandibule) mais le plus souvent dans la direction craniale, éloignant plutôt la moelle des zones de fort gradient de dose.

Enfin, la Figure 7 illustre la complexité et la dimension multifactorielle des processus de variation de la dose délivrée aux volumes cibles ou aux organes à risque en cours de traitement. La mobilité relative des volumes d'intérêt les uns par rapport aux autres peut

générer des variations de la dose délivrée selon la procédure de recalage utilisée. Néanmoins, ce phénomène reste dépendant de la topographie des zones de fort gradient de dose. Par ailleurs, les modifications anatomiques du patient (fonte tumorale, effondrement des contours externes) peuvent modifier la distribution de dose et interférer avec ces phénomènes complexes. Dans l'exemple de la Figure 7, malgré une distribution de dose élevée en région cervicale haute (tumeur oropharyngée), la procédure de recalage sur C1C2 était à l'origine d'une majoration moyenne de la dose maximale délivrée à la moelle et au tronc cérébral. Plusieurs explications peuvent être avancées. La zone des forts gradients de dose n'était pas limitée à la région C1C2 mais concernait également la base du crâne et les régions cervicales plus bas situées (adénopathies cervicales multi-étagées). Le déplacement vertical antérieur du tronc cérébral ou de la moelle cervicale basse relativement à la région C1C2 peut avoir exposé ces organes à de plus fortes doses si le recalage était effectué sur les premières vertèbres cervicales. Par ailleurs, ce patient a présenté en cours de radiothérapie une réduction précoce de ses contours externes potentiellement à l'origine d'une majoration de la dose délivrée sur les organes à risque. .

La Figure 8 présente les résultats pour l'ensemble de la population. A gauche sont renseignées les valeurs moyennes de variation de dose et à droite les déviations standards correspondantes. Concernant la couverture des volumes cibles, il apparait que quelle que soit la technique utilisée, les variations de la D95% étaient faibles pour la tumeur primitive, avec toutefois une dégradation un peu plus marquée de la couverture de PTVt (< -3% de la dose planifiée) lorsque le recalage était réalisé sur la mandibule ou les vertèbres C7D1. La dégradation de couverture des volumes ganglionnaires était plus systématique mais similaire avec toutes les techniques de recalage. Concernant la dose maximale délivrée aux organes à risque, c'est l'outil de recalage automatique qui générait en moyenne les majorations de dose les plus importantes. L'utilisation des sinus de la face (sinus sphénoïde, sinus maxillaires) a également, généré des augmentations moyennes de la dose délivrée souvent ≥ 3% de la dose planifiée. Les procédures de recalage sur la mandibule, les vertèbres C1C2 et les vertèbres C7D1 étaient, quant à elles, à l'origine de variations moyennes de la dose < 3% de la dose planifiée. Parmi ces trois dernières procédures, c'est le recalage sur C7D1 qui présentait les déviations standards les plus importantes. Parmi toutes les procédures de recalage, c'est l'utilisation du recalage sur C1C2 qui générait la plus faible déviation standard concernant les variations de la dose maximale à la moelle.

L'analyse de variance révèle globalement une différence significative entre les différentes procédures de recalage concernant les variations de la D95% du GTVt (p=0,02) et de la D95% du PTVt (p=0,003). La comparaison par paires révèle une dégradation significativement plus importante de la couverture de PTVt lorsqu'on utilise le recalage sur la mandibule ou sur les vertèbres C7D1 versus le recalage sur le sphénoïde (p=0,04 et p=0,05, respectivement) ou l'outil automatique (p0,01 et p=0,01, respectivement). Les résultats étaient « borderline » concernant la dégradation de la couverture de GTVt due au recalage sur la mandibule ou sur les vertèbres C7D1 versus le recalage automatique (p=0,09 et p=0,06, respectivement).

L'analyse de variance confirme l'absence de différence significative entre les différentes procédures de recalage concernant les variations de la D95% du GTVn (p=0,2) et de la D95% du PTVn (0,9).

L'analyse de variance révèle globalement une différence significative entre les différentes procédures de recalage concernant les variations de la D1% de la moelle (p=0,006) et de la D1% de la moelle^{+4mm} (p=0,006). La comparaison par paires révèle une différence significative en faveur d'une majoration plus sévère de la dose maximale à la moelle et à la moelle^{+4mm} lorsqu'on utilise les recalages sur le sinus sphénoïde (p=0,01 et p=0,01), le sinus maxillaire gauche ($p_{boderline}$ =0,06 et p=0,04), le sinus maxillaire droit (p=0,05 et p=0,05) et le recalage automatique (p=0,01 et p=0,01) versus le recalage sur la mandibule. Les différences n'atteignaient pas la significativité lorsque ces 4 procédures de recalages étaient comparées aux recalages sur les vertèbres C7D1 ou les vertèbres C1C2.

Enfin, l'analyse de variance révèle globalement une différence significative entre les différentes procédures de recalage concernant les variations de la D1% du tronc cérébral (p=0,02) et de la D1% du tronc cérébral^{+4mm} (p=0,003). La comparaison par paires révèle une différence significative en faveur d'une majoration plus sévère de la dose maximale au tronc cérébral et au tronc cérébral^{+4mm} lorsqu'on utilise le recalage automatique versus le recalage sur la mandibule (p=0,01 et p<0,00), sur les vertèbres C7D1 ($p_{boderline}$ =0,07 et p=0,02) et sur les vertèbres C1C2 ($p_{boderline}$ =0,1 et $p_{boderline}$ =0,09).

3.2.3. Tableaux étude 4 :

Tableau 1 : Valeur moyenne de la longueur des vecteurs de déplacement 3D pour les différentes zones anatomiques étudiées.

Le vecteur de déplacement 3D est défini par le vecteur qui s'étend de la position attendue d'une zone anatomique sur une image MV CBCT si le recalage avec le scanner de planification était effectué sur les vertèbres C1C2 et que le patient ne présentait aucune déformation versus la position réelle de cette zone anatomique telle qu'elle est observée sur l'image MV CBCT.

	Moyenne (+/- DS)	Min	Max	Seuil 90%
Sinus sphénoïde	2,8 ± 1,3	1,0	4,7	4,2
Sinus maxillaire gauche	3,5 ± 1,4	1,3	5,8	5,1
Sinus maxillaire droit	3,4 ± 1,5	1,1	6,0	5,2
Mandibule	4,0 ± 2,7	0,6	9,3	6,8
C7D1	2,7 ± 1,2	1,0	4,7	4,1

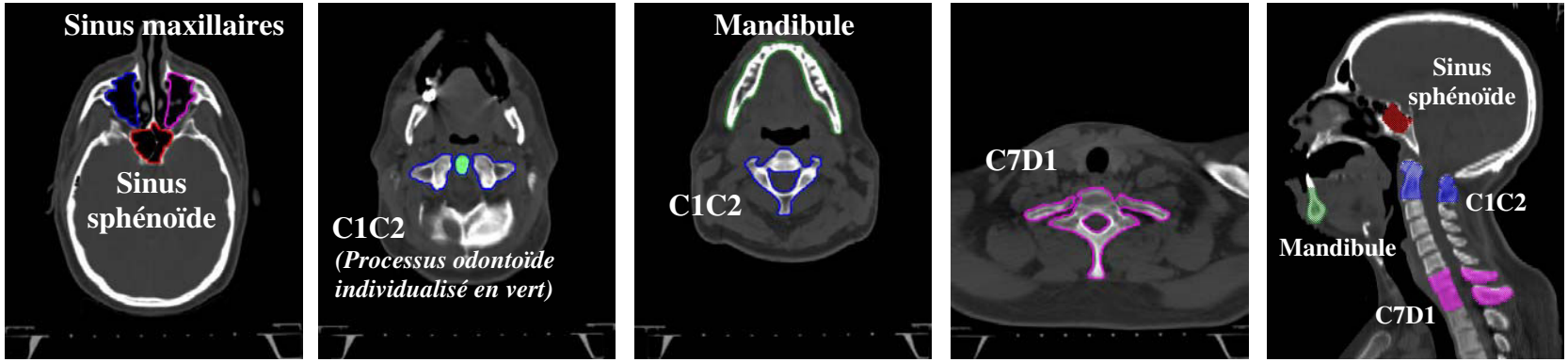
Résultats exprimés en mm.
Le « seuil 90% » correspond à la valeur pour laquelle 90% des longueurs observées sont ≤ à cette valeur.

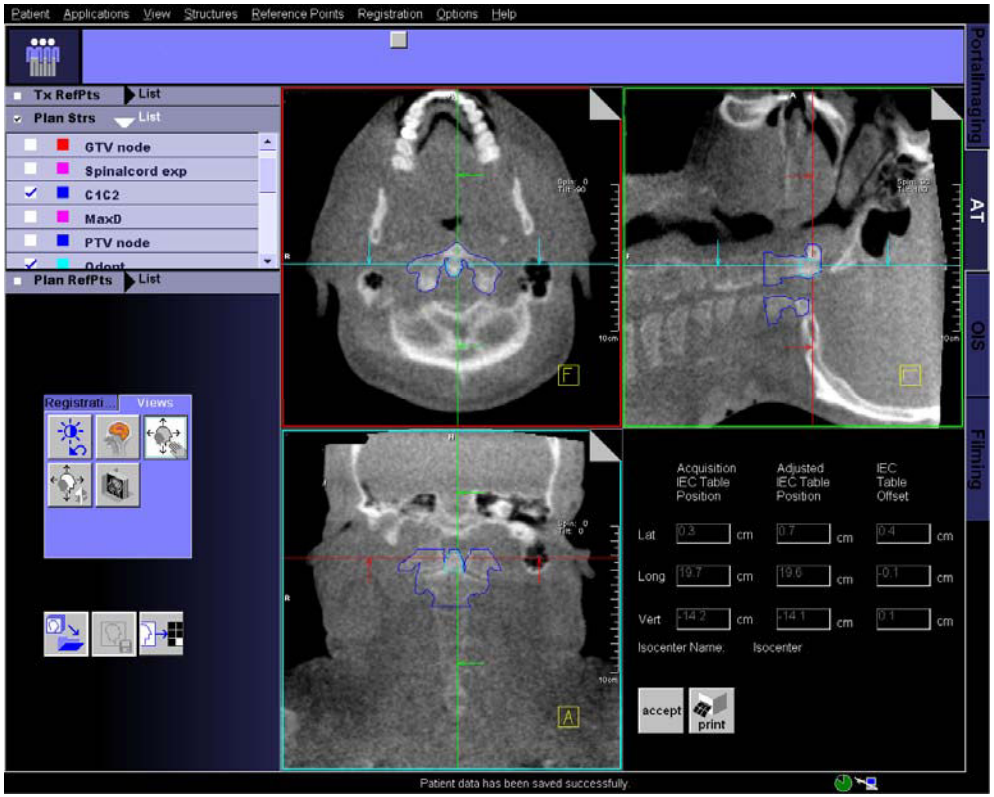
3.2.4. Figures étude 4 :

Voir pages suivantes.

Figure 1 : Présentation des 6 repères osseux utilisés pour les procédures de recalage des images MV CBCT avec le scanner de planification.

Repères osseux dessinés sur le scanner de planification



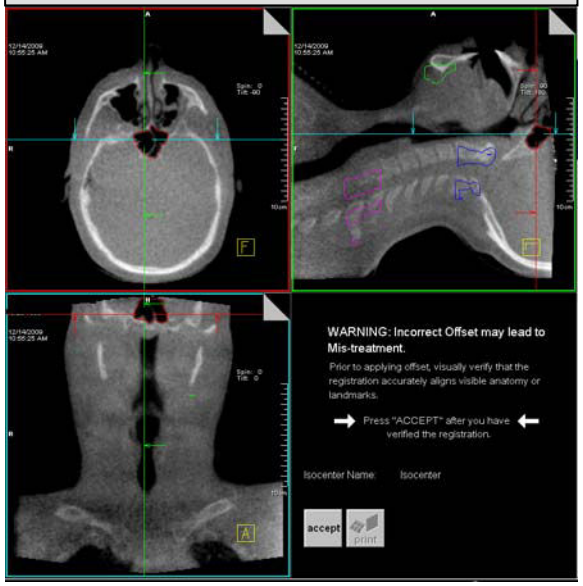


Procédure de recalage C1C2

Trait bleu : vertèbres C1C2 du scanner de planification projetées et recalées sur l'image MV CBCT

Figure 2 : Exemple de 3 procédures de recalage (sinus sphénoïde, C1C2ref et mandibule) appliquées sur une image MV CBCT pour un patient.

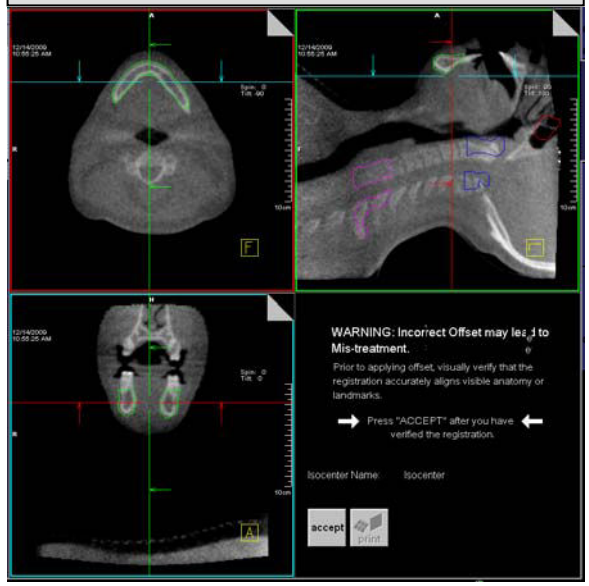
Procédure de recalage sur le sinus sphénoïde



Procédure de recalage sur C1C2 (C1C2ref)

Les repères anatomiques dessinés sur le scanner de planification (contours colorés) sont projetés sur l'image MV CBCT pour recalage.

Procédure de recalage sur la mandibule



Selon la procédure de recalage appliquée
le déplacement relatif des structures anatomiques par rapport
à leur position attendue sur le scanner de planification
est visible sur l'image MVCBCT.

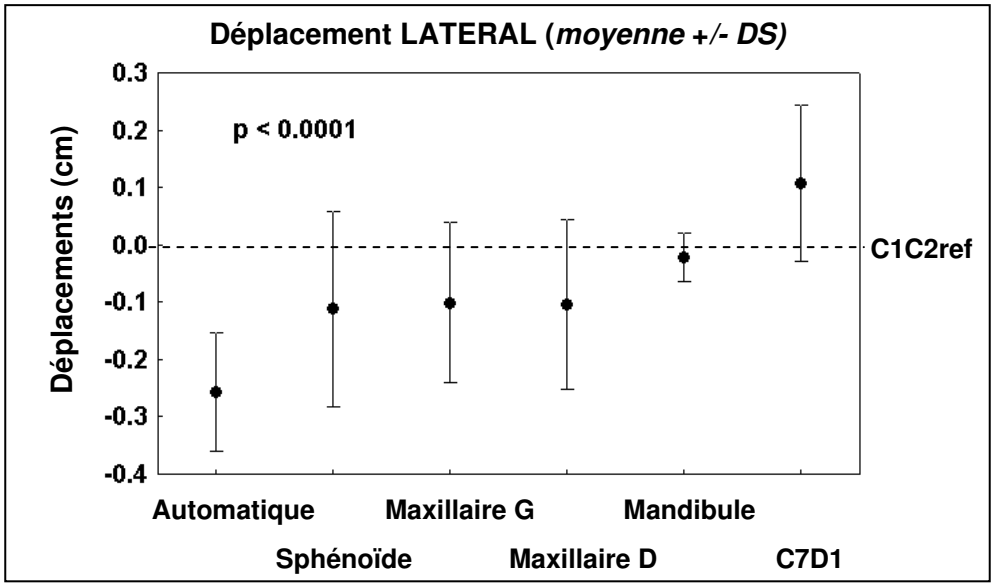
Par rapport à la position attendue sur le scanner de planification, la région C1C2 apparait plus antérieure sur l'image MV CBCT en cas de recalage sur le sinus sphénoïde.

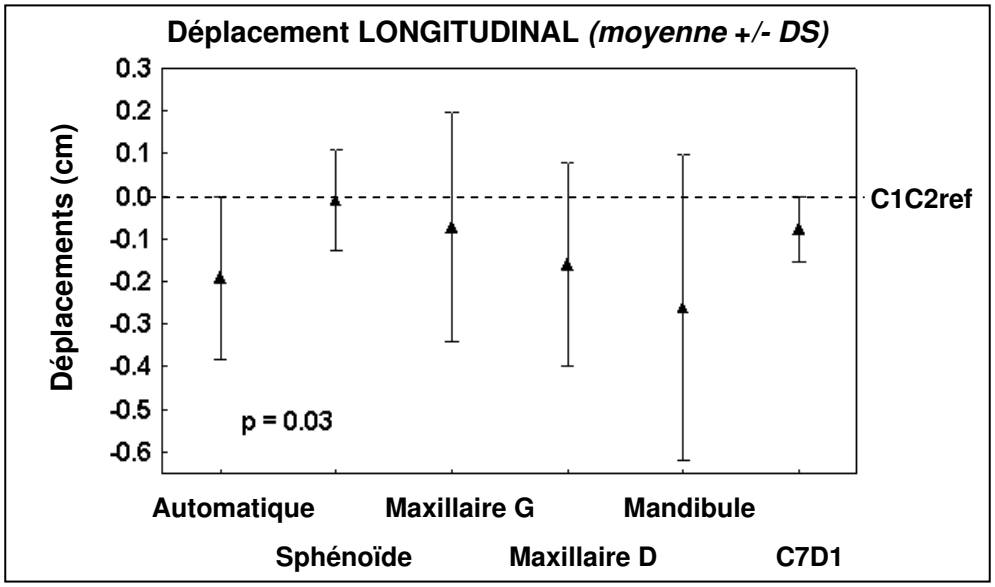
Si ce recalage est utilisé pour le traitement la position relative de l'isocentre de traitement par rapport à C1C2 sera décalée vers l'arrière.

Par rapport à la position attendue sur le scanner de planification, la région C1C2 apparait plus postérieure sur l'image MV CBCT en cas de recalage sur la mandibule.

Si ce recalage est utilisé pour le traitement la position relative de l'isocentre de traitement par rapport à C1C2 sera décalée vers l'avant.

Figure 3 : Déplacements générés par rapport à la position de référence (C1C2ref) lors de l'utilisation des différentes procédures de recalage.
Résultats moyens pour l'ensemble de la population présentés dans les 3 axes.





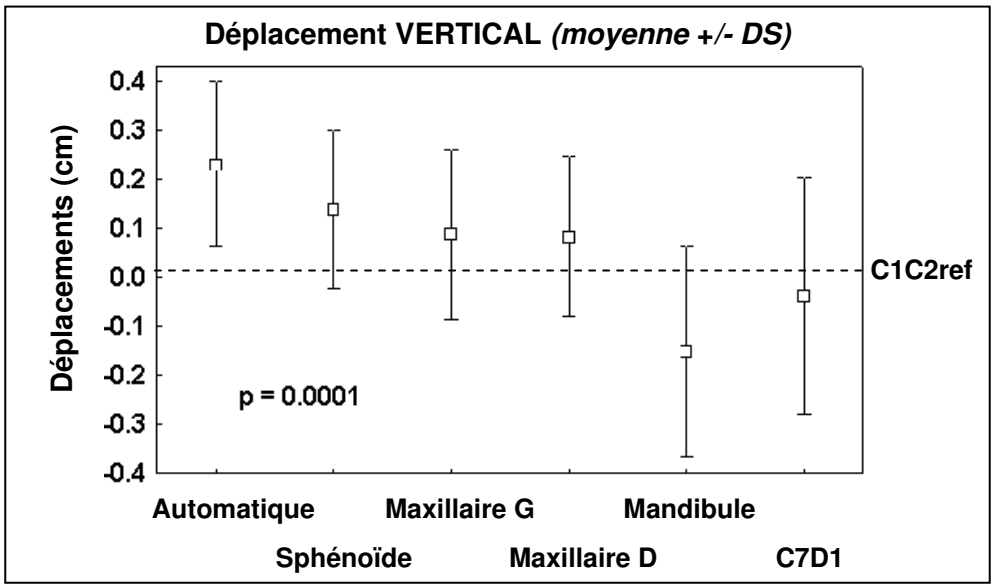
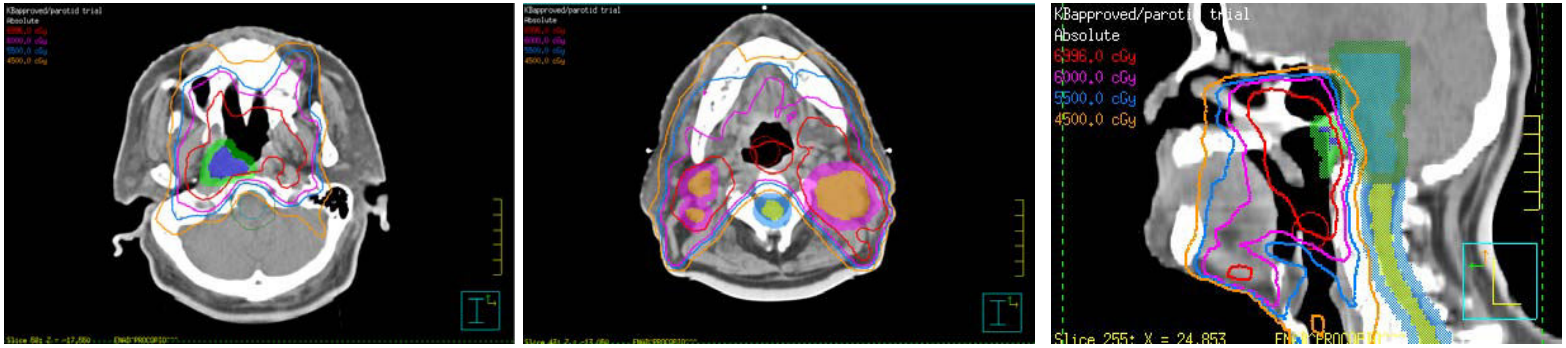
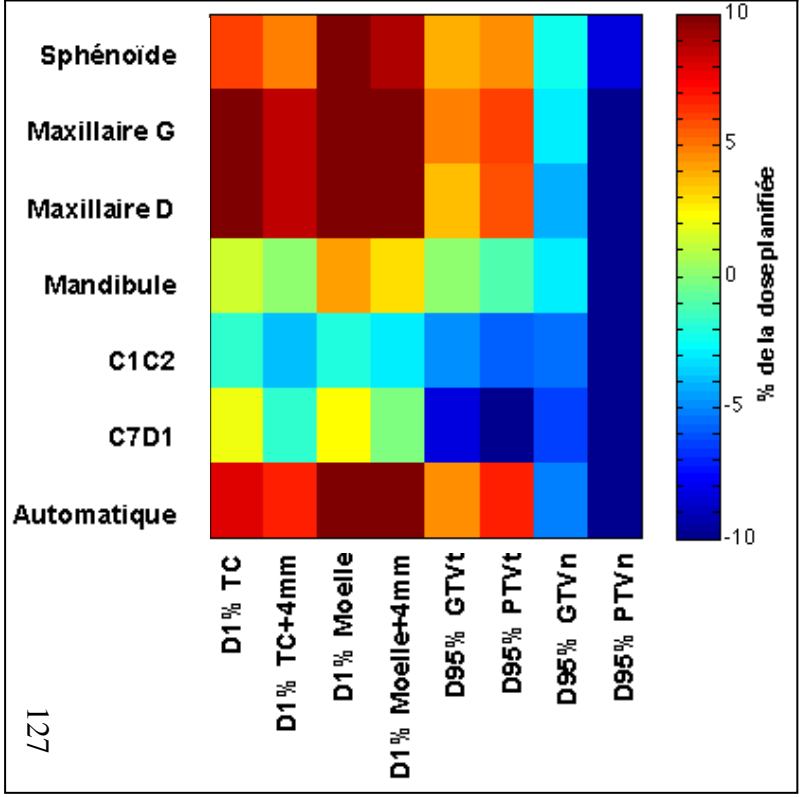


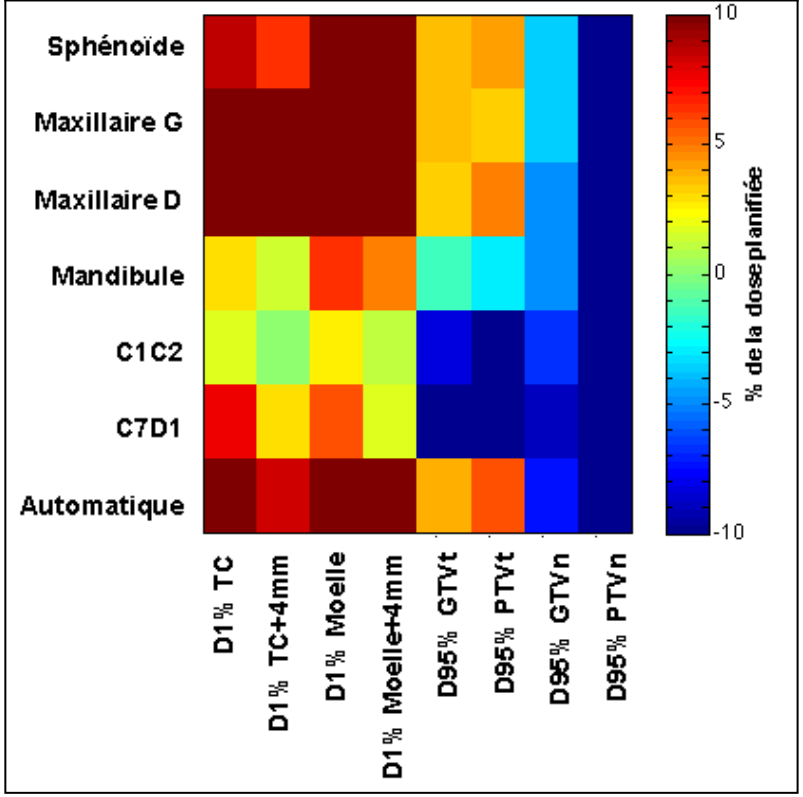
Figure 4 : Patient numéro 2. *En haut :* dosimétrie planifiée. *En bas :* Grilles simplifiées colorées présentant les différences de dose (exprimées en % de la dose planifiée) observées à l'occasion des différentes procédures de recalage. *A droite :* Résumé des déplacements d'isocentre.



Moyenne des différences de dose observées parmi 3 MV CBCT



Différence de dose la plus péjorative observée parmi 3 MV CBCT



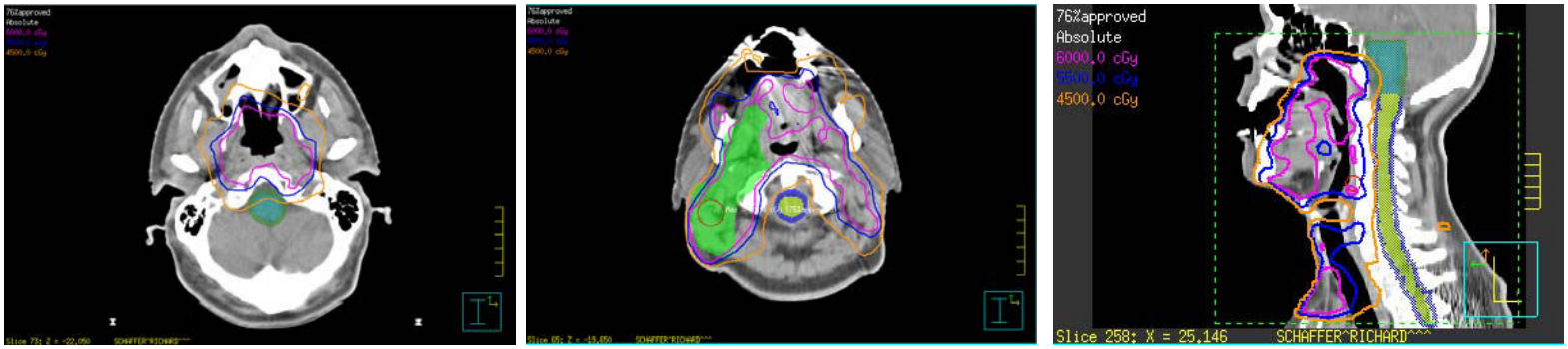
Déplacements de l'isocentre générés par les différentes procédure de recalage (versus C1C2ref)

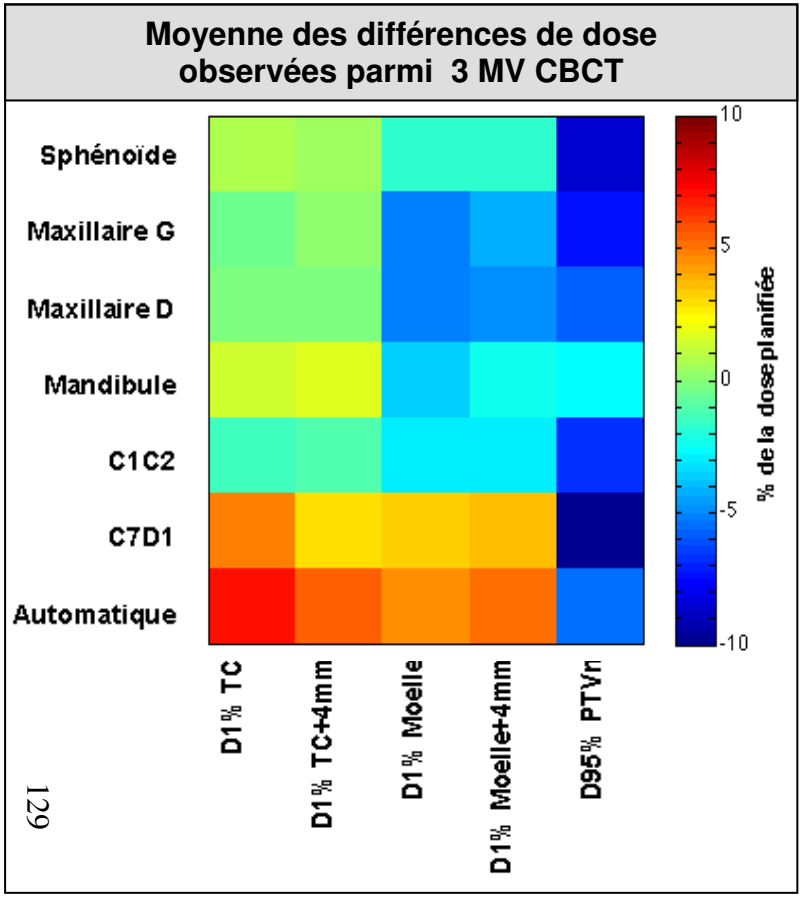
Moyenne pour 3 MV CBCT (en mm)

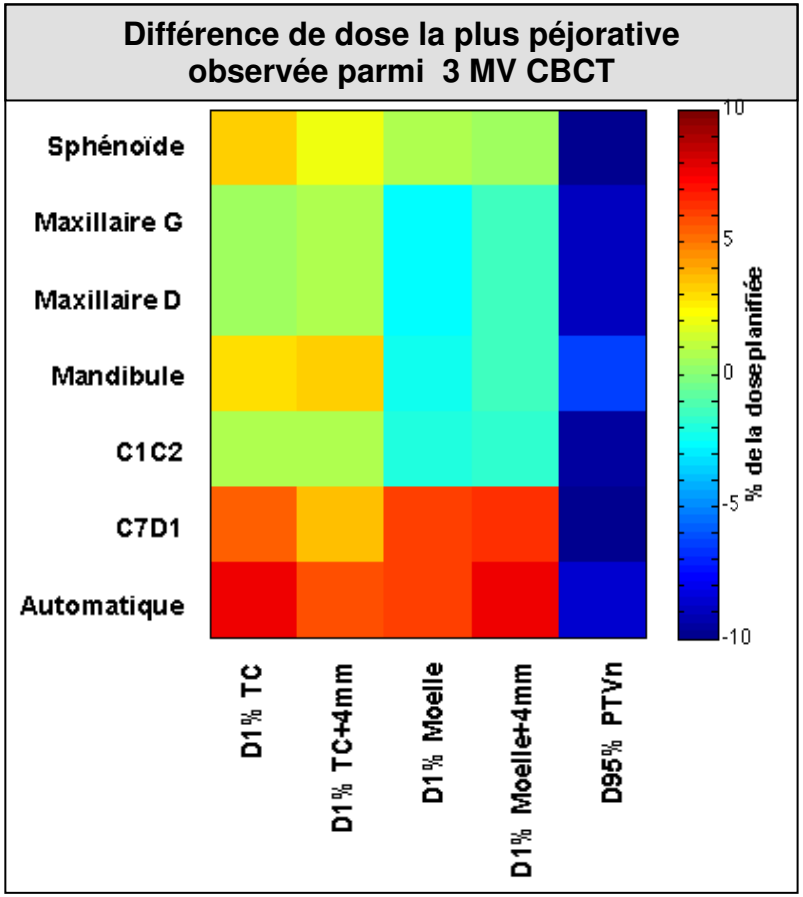
Automatique, Sinus sphénoïde, Sinus maxillaires :
Latéral : 0 à -1,6 (gauche)
Longit. : -1 à -4,3 (cranial)
Vertical : +3,6 à +4,6 (post.)

Mandibule et C7D1 :
Latéral : 0 et +2,3 (droite)
Longit. : -0,6 et -0,3 (cranial)
Vertical : +1,6 (post.) et -0,6 (ant.)

Figure 5 : Patient numéro 5. *En haut :* dosimétrie planifiée. *En bas :* Grilles simplifiées colorées présentant les différences de dose (exprimées en % de la dose planifiée) observées à l'occasion des différentes procédures de recalage. *A droite :* Résumé des déplacements d'isocentre.







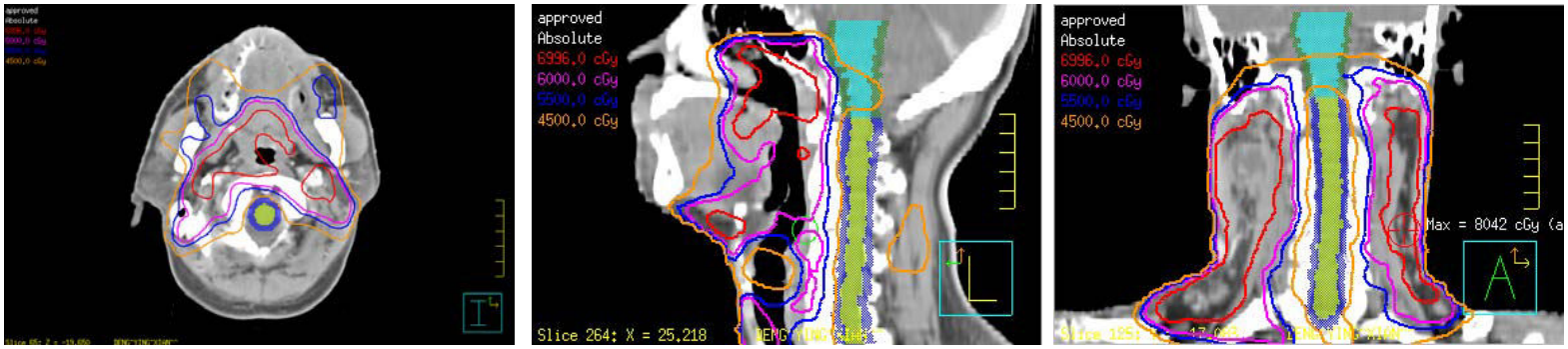
Déplacements de l'isocentre générés par les différentes procédure de recalage (versus C1C2ref)

Moyenne pour 3 MV CBCT (en mm)

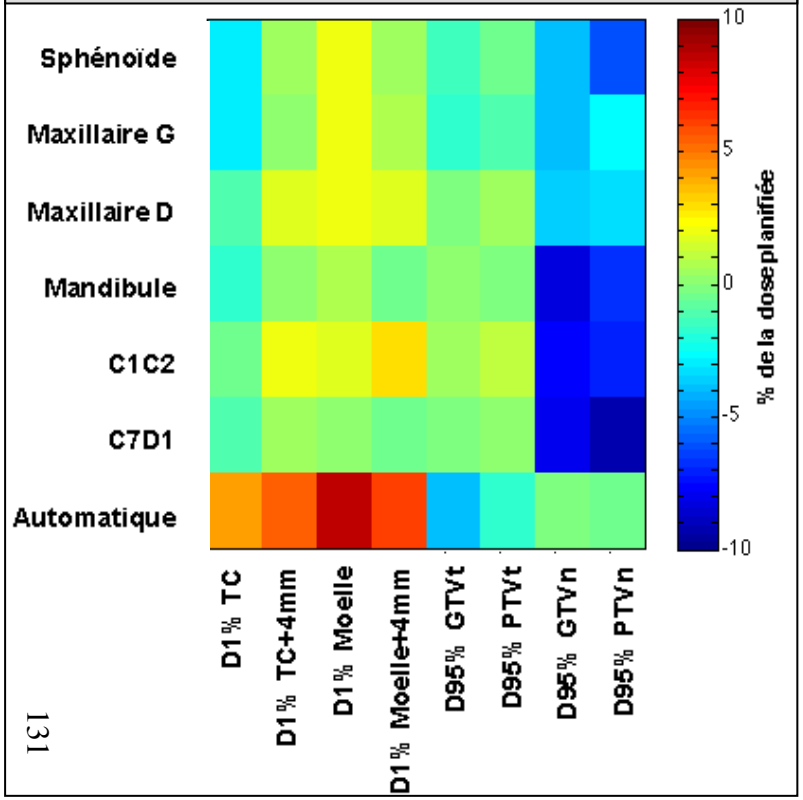
C7D1 et Automatique :
Latéral : +0,7 (dte) et -2 (gche)
Longit. : -0,7 et -6,6 (cranial)
Vertical : +4,3 et +4,3 (post.)

Sinus sphénoïde, Sinus maxillaires, mandibule :
Latéral : -0,3 (gche) à +0,3 (drte)
Longit. : -1.6 à -7.6 (cranial)
Vertical : -0,6 (ant.) à +1 (post.)

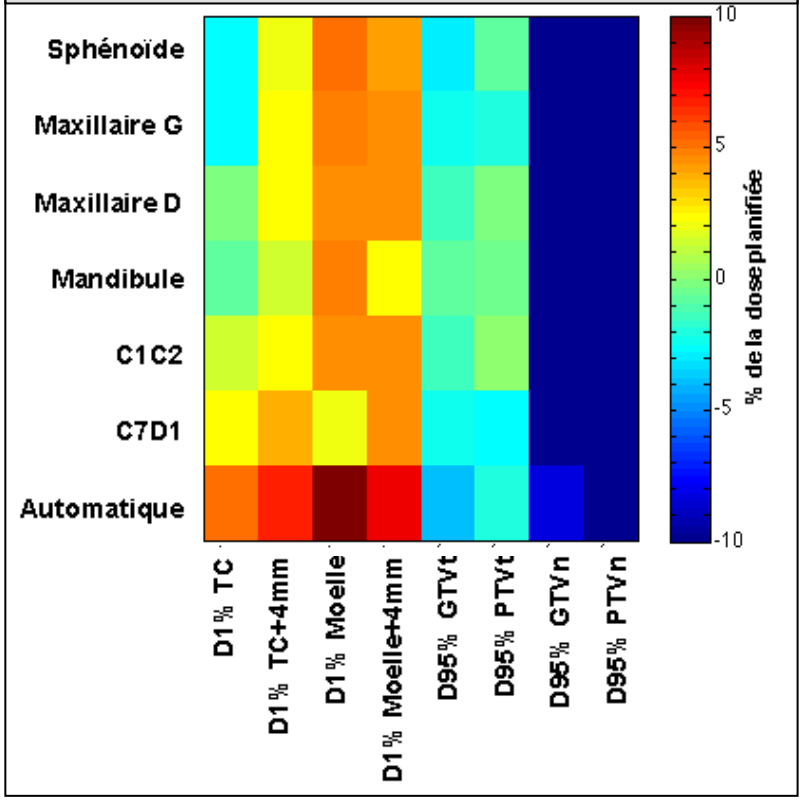
Figure 6 : Patient numéro 1. *En haut :* dosimétrie planifiée. *En bas :* Grilles simplifiées colorées présentant les différences de dose (exprimées en % de la dose planifiée) observées à l'occasion des différentes procédures de recalage. *A droite :* Résumé des déplacements d'isocentre.



Moyenne des différences de dose observées parmi 3 MV CBCT



Différence de dose la plus péjorative observée parmi 3 MV CBCT



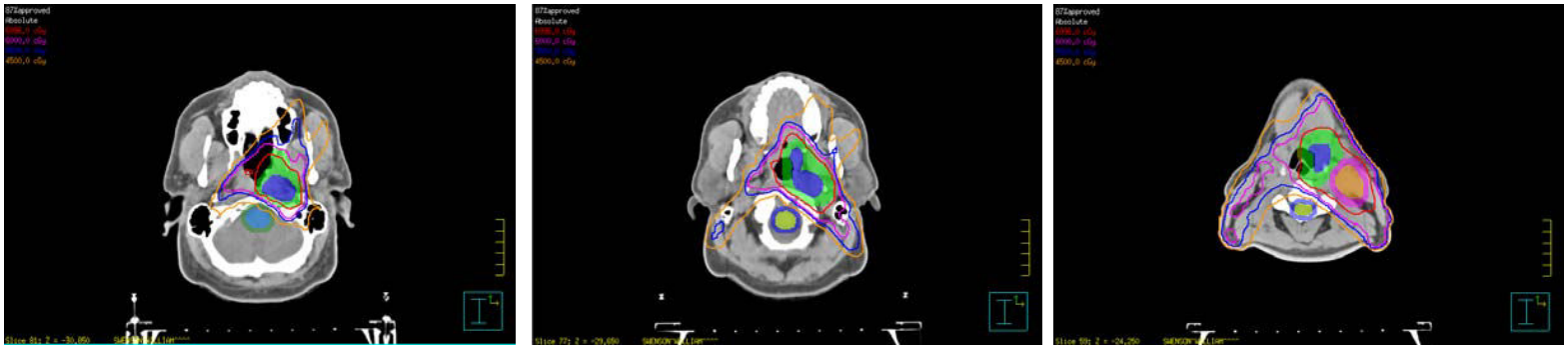
Déplacements de l'isocentre générés par les différentes procédure de recalage (versus C1C2ref)

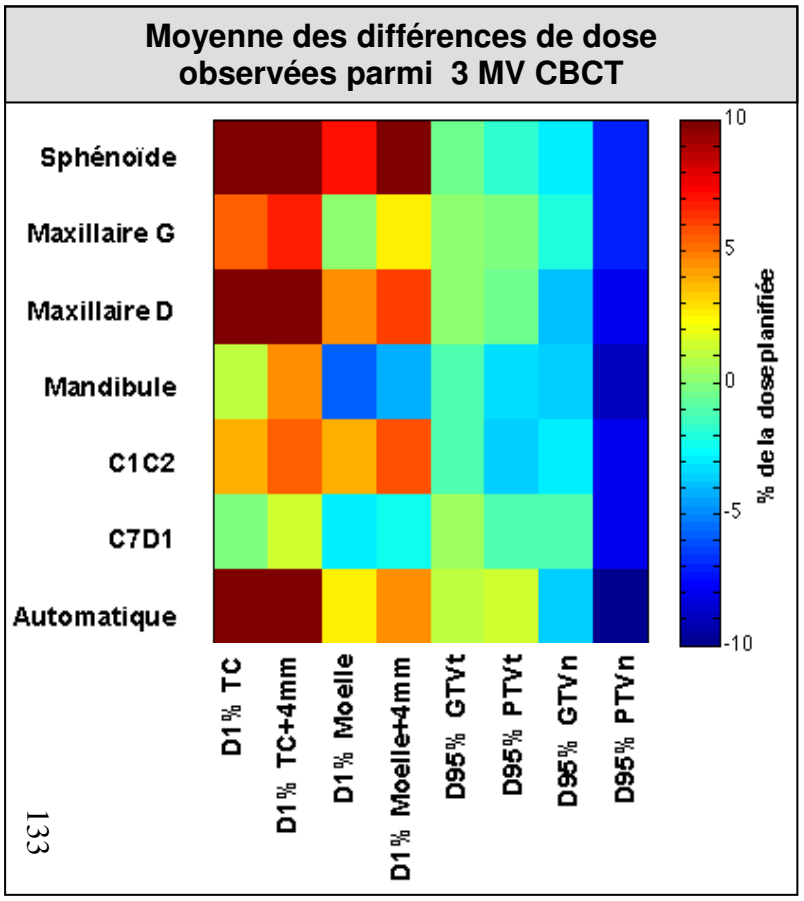
Moyenne pour 3 MV CBCT (en mm)

Automatique :
Latéral : -4,3 (gche)
Longit. : -1,3 (cranial)
Vertical : +2 (post.)

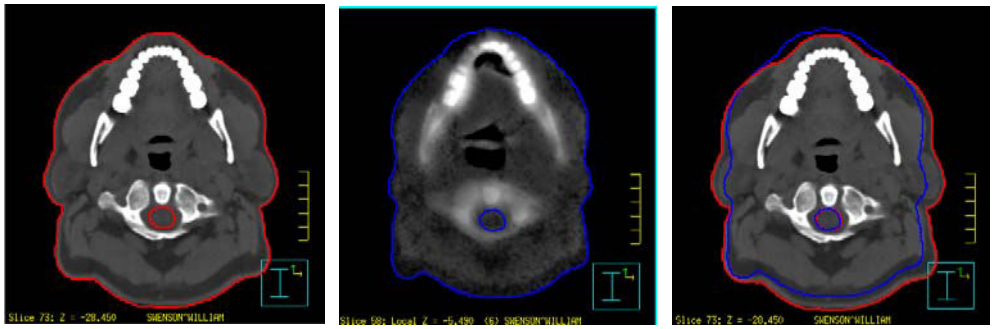
Autres :
Latéral : -2.7 (gche) à +1 (dte)
Longit. : -0,3 (cranial) à +1,7 (caudal)
Vertical : -0,3 à -1,3 (ant.)

Figure 7 : Illustration d'une situation d'interprétation difficile faisant probablement intervenir des causes multifactorielles.



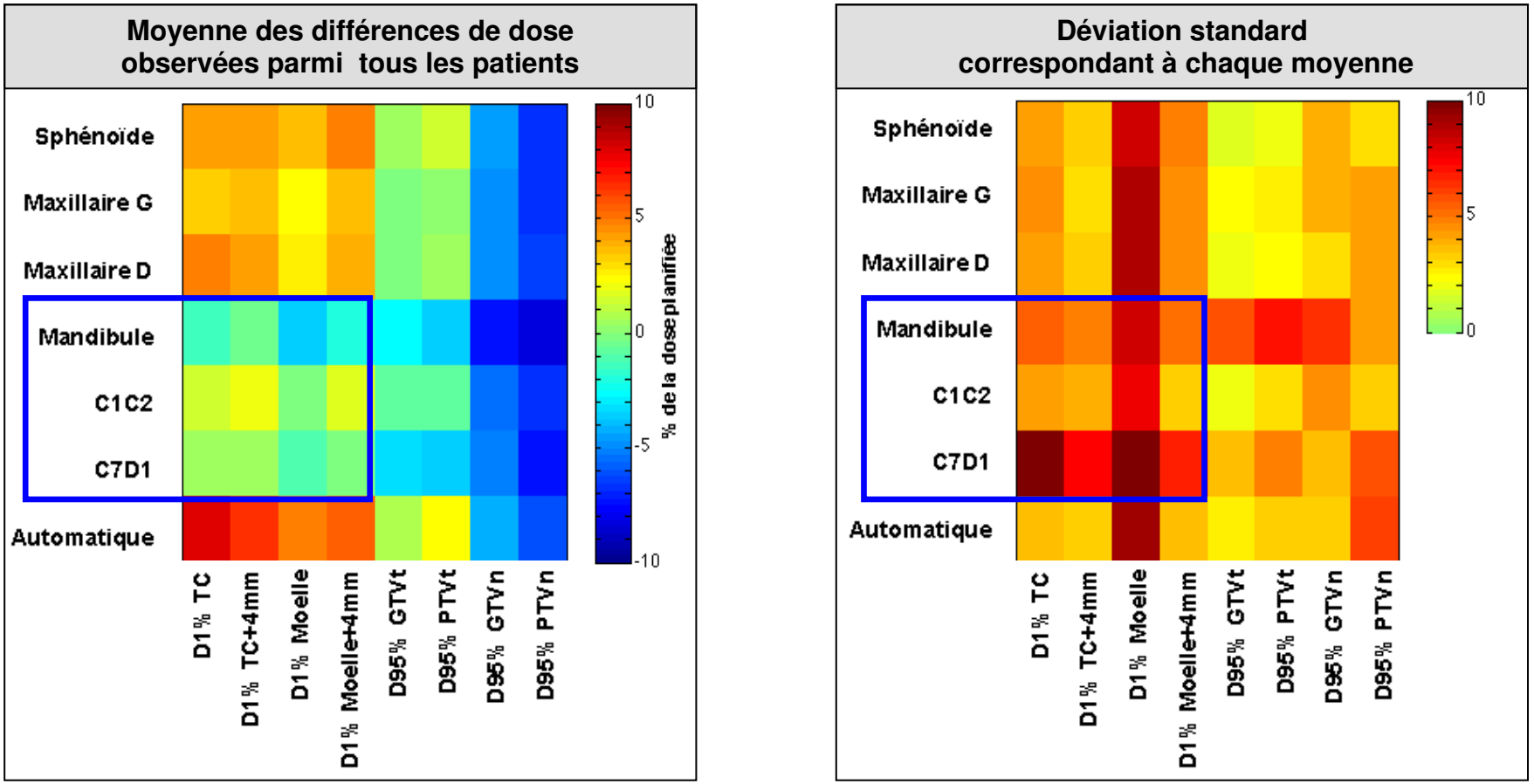


Diminution des contours externes sur les images MV CBCT



En rouge : contours sur le scanner de planification
En bleu : contours sur l'image MV CBCT

Figure 8 : Résultats dosimétriques pour l'ensemble de la population (11 patients). *A gauche :* moyennes des différences de dose (exprimées en % de la dose planifiée) observées à l'occasion des différentes procédures de recalage. *A droite :* déviation standard associée à chaque moyenne.



Les rectangles bleus identifient les régions informatives quant aux variations dosimétriques moyennes subies par les organes à risque lors des procédures de recalage sur la mandibule, les vertèbres C1C2 et les vertèbres C7D1.

3.2.5. Interprétation / Discussion :

La région ORL est extrêmement complexe. La proximité de nombreux organes à risque avec des volumes cibles étendus et de formes variables génère des optimisations difficiles. Les limites de tolérance des organes sont souvent atteintes dés la planification, laissant peu de marge pour les incertitudes concernant la délivrance de la dose.
Parmi les facteurs susceptibles de générer une différence entre la dose planifiée et la dose réellement délivrée, le repositionnement quotidien adéquat du patient semble fondamental.

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.
Le repositionnement adéquat du seul isocentre parait très insuffisant. Cela est d'autant plus vrai en RCMI, technique qui par définition peut générer des points de distribution de haute dose à distance des isocentres.
L'IGRT, qui permet d'acquérir une représentation du patient avant les séances d'irradiation, est supposée améliorer le processus de « remise en place » dans une perspective tridimensionnelle. Le recalage des images acquises au poste de traitement avec le scanner de planification génère un vecteur de correction du positionnement à appliquer avant l'irradiation. Néanmoins, le recalage parfait des images CBCT et du scanner de planification ne se conçoit que si l'anatomie du patient le jour du traitement est similaire, en tous points, à celle observée le jour de l'acquisition du scanner de planification.
Indépendamment des risques de variations anatomiques qui peuvent survenir en cours de traitement (fonte tumorale, perte de poids), 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.

Notre travail avait pour double objectif, d'une part, d'analyser et quantifier les distorsions anatomiques complexes qui peuvent survenir chez les patients ORL en cours de traitement et,

d'autre part, d'appréhender l'impact dosimétrique des choix pris lors de la procédure de recalage. Au final, il s'agissait d'initier une réflexion autour de règles homogènes d'utilisation des images CBCT pour le repositionnement des patients ORL.

Nos résultats confirment que le choix de la procédure de recalage peut générer des variations significatives de la position relative entre le patient et son plan de traitement. Quel que soit l'axe considéré, les déplacements relatifs à C1C2ref générés par les différentes procédures de recalage étudiées (automatique, sinus sphénoïde, sinus maxillaires gauche et droit, mandibule et C7D1) diffèrent significativement.

Dans l'axe latéral droite-gauche, les différences sont marquées. Toutes les procédures de recalage (à l'exception de la mandibule) génèrent des déplacements latéraux significatifs par rapport à la position de référence C1C2ref. Le recalage sur la mandibule ne génère, quant à lui, pratiquement pas de décalage latéral relativement à cette position. Les procédures de recalage automatique et de recalage sur les vertèbres C7D1 semblent s'individualiser, générant des déplacements latéraux significativement différents de toutes les autres procédures.
C'est l'outil automatique qui, en moyenne, a généré le déplacement latéral le plus important. Par ailleurs, le déplacement latéral généré par cet outil semble corrélé au déplacement latéral lié au sinus sphénoïde, révélant probablement une facilité de reconnaissance automatique des structures anatomiques proche de la base du crâne.
En toute logique, les déplacements latéraux des 3 sinus de la face sont corrélés alors que le déplacement latéral des vertèbres C7D1 semble indépendant des autres structures anatomiques.

Dans l'axe vertical antéropostérieur, les différences sont également remarquables. En moyenne, les procédures de recalage automatique, recalage sur le sinus sphénoïde et recalage sur la mandibule génèrent des déplacements verticaux significatifs par rapport à la position de référence C1C2ref, alors que les recalages sur les sinus maxillaires gauche et droit ou les vertèbres C7D1 ne diffèrent pas significativement de cette position de référence. Toutefois, pour ces 3 dernières procédures, notons que si le décalage moyen se rapproche de la valeur nulle, la déviation standard reste élevée, comme pour les autres procédures de recalage. Cette dispersion des résultats traduit l'existence de valeurs extrêmes pouvant être importantes.

La procédure de recalage sur la mandibule semble s'individualiser, générant des déplacements verticaux relatifs à C1C2ref statistiquement différents de toutes les autres procédures (à l'exception du recalage sur C7D1). De la même façon, les déplacements verticaux automatiques se différencient des déplacements générés par les procédures de recalage sur la mandibule et sur les vertèbres C7D1. Il faut souligner que le recalage sur la mandibule, comme le recalage sur les vertèbres C7D1, génèrent un déplacement vertical moyen de valeur négative (déplacement antérieur) à l'origine d'un écartement relatif entre l'isocentre de traitement et les vertèbres C1C2. A l'inverse, en moyenne, le recalage automatique, comme les recalages sur les sinus de la face, ont favorisé un rapprochement vertical de l'isocentre de traitement et des vertèbres C1C2. Un tel rapprochement semble pouvoir générer des conséquences dosimétriques non négligeables en termes de dose maximale à la moelle et/ou au tronc cérébral, si la distribution des doses élevées était planifiée en région cervicale haute.
Comme observé précédemment dans l'axe latéral, le déplacement vertical généré par l'outil automatique semble corrélé au déplacement vertical lié au sinus sphénoïde. Les déplacements verticaux des 3 sinus de la face sont corrélés alors que le déplacement vertical des vertèbres C7D1, mais également celui de la mandibule (qui cette fois n'est pas nul), semblent indépendant des autres structures anatomiques.

C'est dans l'axe longitudinal caudocranial que les différences entre les procédures de recalage apparaissent les plus faibles en moyenne, sans différence significative entre ces procédures (à l'exception du recalage sur le sinus sphénoïde versus la mandibule). Par rapport à la position de référence C1C2ref, les procédures de recalage automatique, recalage sur la mandibule et recalage sur les vertèbres C7D1 génèrent des déplacements longitudinaux significatifs. Notons la faible dispersion des résultats pour le recalage sur C7D1 alors que le recalage sur la mandibule génère une plus grande variabilité, avec potentiellement des valeurs extrêmes importantes. Néanmoins, quelle que soit la modalité de recalage, les valeurs sont en moyenne négatives traduisant une tendance au déplacement cranial de l'isocentre par rapport à C1C2.
Enfin, les déplacements longitudinaux des structures de la face (sinus et mandibule) semblent corrélés alors que le recalage automatique et le recalage sur les vertèbres C7D1 génèrent des déplacements longitudinaux plus indépendants.

Ces variations de positionnement inhérentes au choix de la procédure de recalage devraient être prises en compte dans une pratique quotidienne. La facilité et la rapidité d'acquisition des images CBCT, avec de faibles doses transmises au patient, conduisent souvent à multiplier la

procédure IGRT au cours du traitement. Le repositionnement est alors en partie délégué aux manipulatrices. Dans un souci d'harmonisation interne, il semble préférable de définir des règles intra-service d'utilisation de ces images. Pour les raisons citées précédemment, la région C1C2 nous est parue d'un intérêt particulier. [173, 174] La recommandation, pour tous les patients, de recaler adéquatement les vertèbres C1C2 avant traitement (position C1C2ref), permettrait d'anticiper plus facilement les variations moyennes de position des autres régions anatomiques.

Le déplacement généré par un recalage sur une région anatomique spécifique est l'expression de la mobilité relative de cette région, sur l'image MV CBCT, par rapport à sa position attendue (définie par le scanner de planification) si le recalage était effectué sur les vertèbres C1C2. Les coordonnées dans les 3 axes (x,y,z) définissent un vecteur de déplacement tridimensionnel. L'étude de la longueur moyenne de ce vecteur, sur l'ensemble de la population, nous a permis de définir, pour chacune des régions anatomiques considérées, une valeur seuil qui inclue 90% des longueurs observées. Ainsi, au moment de la planification, la marge à appliquer autour des volumes d'intérêt (volumes cibles ou certains organes à risque) pour tenir compte des incertitudes de positionnement (volumes PTV et PRV) pourrait être réfléchie en fonction de la topographie du volume d'intérêt relativement à la région C1C2. Dans un souci de simplicité, cette extension peut être uniforme dans les 3 dimensions, faisant abstraction des éventuelles différences observées en fonction des axes considérés.
Les différences de moyennes rapportées dans notre étude ne sont pas majeures. Néanmoins, il semble que l'extension à appliquer autour d'un volume cible situé au niveau du plancher de bouche devrait être plus généreuse, de l'ordre de 7 mm. De la même façon, des volumes cibles situés au niveau du palais dur justifieraient de marges de l'ordre de 5 mm alors que des lésions situées à proximité du sinus sphénoïde ou de la région cervicale basse pourraient se contenter de marges de l'ordre de 4 mm. Cette dernière recommandation rappelle l'intérêt de maintenir une extension autour du tronc cérébral et de la moelle, même lorsque l'IGRT est utilisée pour repositionner les patients.
La question de réduire spécifiquement les marges autour des volumes d'intérêt situés à proximité des vertèbres C1C2 (volumes cibles oropharyngés et moelle cervicale haute) se pose. Néanmoins, la reproductibilité du recalage sur les vertèbres C1C2 n'a pas été analysée dans notre étude. En conséquence, il nous semble prudent de maintenir la marge minimale de 4 mm, y compris dans cette région, notamment pour la moelle cervicale haute, surtout si l'application de cette marge ne limite pas les possibilités de couverture des volumes cibles.

La quasi nullité des déplacements latéraux observée lors du recalage sur la mandibule pourrait remettre en cause l'application d'une marge uniforme tridimensionnelle autour des volumes cibles situés au niveau du plancher de bouche. L'importance de la marge définie dans cette région n'est pas le fait d'un déplacement latéral. La marge d'extension pourrait être asymétrique, réduite par exemple à 2 millimètres en latéral, ce qui semble largement couvrir la mobilité latérale dans cette région. De la même façon, la réduction de l'extension latérale d'un volume cible strictement oropharyngé pourrait être considérée. Une telle réduction aurait pour effet de limiter l'overlap entre le PTV et les volumes parotidiens. La corrélation entre la réduction de la marge d'extension appliquée autour des volumes cibles oropharyngés et la dose moyenne parotidienne, prédictive de xérostomie tardive, a d'ailleurs été établie. [175]

Un autre choix que le recalage de référence sur les vertèbres C1C2 doit être évoqué. La zone anatomique définissant le recalage de référence pourrait être choisie en fonction de la topographie des zones d'intérêt particulier sur la dosimétrie prévisionnelle. Par exemple, la région ou se situe la dose maximale planifiée sur la moelle pourrait être considérée comme prioritaire pour le recalage. Un autre choix serait de privilégier la région où se situe le volume cible. Cette approche a pour avantage d'adapter la procédure de recalage aux contraintes dosimétriques et d'assurer le maximum de précision dans le repositionnement de régions jugées sensibles. Néanmoins, puisqu'elle serait adaptée à chaque patient et à chaque situation dosimétrique, une telle approche génèrerait une hétérogénéité des pratiques, source potentielle d'erreur au quotidien. Enfin, nous avons étudié le mouvement relatif des régions anatomiques par rapport aux vertèbres C1C2. Cela ne nous informe pas sur le mouvement relatif de chaque région anatomique les unes par rapport aux autres. Il serait nécessaire de reprendre la procédure en considérant successivement chaque région anatomique comme région de référence.

Pour illustrer les conséquences dosimétriques liées à l'utilisation des différentes procédures de recalage, une analyse de la distribution de la dose délivrée a été entreprise.
Quelques propositions d'interprétation des résultats par patient ont été présentées. Néanmoins, il apparait que cette interprétation reste complexe car elle fait appel à de nombreux paramètres tels que le degré de déformation plastique du patient autour des axes articulaires, le choix de la procédure de recalage, la topographie de distribution des hautes dose sur la dosimétrie prévisionnelle ou encore les variations anatomiques induites par les traitements (fonte tumorale, inflammation radio-induite, perte de poids).

Le contrôle de la dose maximale effectivement délivrée à la moelle et au tronc cérébral est essentiel, surtout si le seuil de tolérance de ces organes a été atteint au moment de la planification. A ce titre, il est remarquable que l'outil de recalage automatique, comme les procédures de recalage sur les sinus de la face ont généré, en moyenne sur l'ensemble de la population étudiée, un rapprochement vertical de l'isocentre de traitement et de l'axe cérébrospinal. Ces procédures sont également responsables de déplacements significatifs dans l'axe latéral, qui, comme nous l'avons vu à titre d'exemple sur la distribution de dose du patient numéro 1 (Figure 5), peuvent favoriser le rapprochement de l'axe cérébrospinal des régions de fort gradient de dose. Le recalage sur les vertèbres C7D1 a également généré un déplacement latéral significatif.

Rappelons à titre informatif, que si la mandibule était responsable des déplacements longitudinaux les plus importants, la direction préférentielle de ces déplacements amenait à décaler l'isocentre de traitement vers la tête du patient. Comme nous l'avons évoqué précédemment, il nous semble qu'un déplacement caudal du plan de traitement aurait été plus à risque de majorer la dose maximale reçue par la moelle cervicale haute. La mobilité mandibulaire se conçoit principalement si la fermeture de bouche est incomplète au moment de la réalisation du masque de contention ORL. La fermeture plus importante de la bouche lors des séances suivantes explique un déplacement relatif de la mandibule vers la région craniale.

Lorsqu'on observe les résultats dosimétriques moyennés pour l'ensemble de la population, les déplacements générés par l'outil automatique et les procédures de recalage sur les sinus de la face semblent se traduire par les augmentations les plus sévères de la dose maximale délivrée aux organes à risque.

Au total, les résultats concernant l'outil de recalage automatique incitent à ne pas recommander son utilisation systématique. Cet outil semble générer des déplacements corrélés à la reconnaissance préférentielle des structures de la base du crâne (sinus sphénoïde), au moins dans les axes latéral et vertical. Néanmoins, son comportement reste mal défini et non paramétrable. Seule cette modalité de recalage a généré des déplacements significatifs par rapport à la position de référence C1C2ref. dans chacun des 3 axes, avec notamment un déplacement latéral parmi les plus importants et les plus systématiques. En analyse dosimétrique, c'est cette procédure qui était responsable de la majoration la plus critique de la dose délivrée à la moelle et au tronc cérébral.

Les résultats dosimétriques moyens confortent le choix de considérer le recalage des vertèbres C1C2 comme procédure de référence. L'analyse visuelle de la Figure 7 confirme que la procédure C1C2 faisait partie des 3 procédures responsables des variations de dose les moins importantes (<3% de la dose planifiée) sur la moelle et le tronc cérébral. Parmi ces 3 procédures, les résultats moyens issus de la procédure de recalage C1C2 semblent associés à des déviations standards limitées, notamment en comparaison du recalage sur les vertèbres C7D1.

L'analyse statistique des résultats dosimétriques est limitée en raison des faibles différences de dose observées et des déviations standards élevées pour la plupart des procédures de recalage. Les différences significatives concernent les procédures qui présentent les résultats moyens les plus extrêmes. Ainsi, l'outil automatique se différencie des 3 procédures de recalage suscitées (mandibule, C7D1 et C1C2) concernant les variations de la dose maximale délivrée au tronc cérébral. L'outil automatique se différencie également de la procédure C7D1 pour les variations de la dose maximale délivrée à la moelle, le seuil de significativité n'étant pas atteint pour la mandibule et C1C2. Néanmoins, d'un point de vue pratique, il nous semble que toute procédure générant une majoration moyenne de la dose maximale à la moelle < 3% de la dose planifiée reste satisfaisante. Enfin, lorsqu'on compare les 3 procédures mandibule, C7D1 et C1C2, il est intéressant de noter que seules les 2 premières génèrent une dégradation de la couverture de PTVt à l'origine d'une différence significative avec d'autres procédures de recalage telles que l'outil automatique ou le recalage sur le sinus sphénoïde.

Une limite de notre étude réside dans le nombre de patients étudiés (11 patients) et surtout le nombre réduit d'images MV CBCT acquises par patient (en moyenne 4). Le caractère irrégulier de l'acquisition de ces images ne nous a pas autorisé à établir une distinction entre des déplacements aléatoires et les déplacements systématiques. Par ailleurs, la console de gestion des images MV CBCT utilisée pour le recalage ne générait pas d'information relative à la rotation.

D'autres auteurs ont étudié la mobilité relative, en cours de radiothérapie, des différentes régions qui composent la sphère ORL. Il est difficile d'effectuer une comparaison quantitative des résultats car il existe une hétérogénéité dans les méthodes d'analyse et la façon de quantifier les déformations élastiques. Néanmoins, ces études concluent également à l'existence de déplacements relatifs significatifs entre les différentes régions anatomiques et

plaident en faveur d'une réflexion sur les modalités d'utilisation de l'IGRT en radiothérapie ORL.

Zhang et al. rapportent les résultats d'une analyse de variation de la position relative de 3 régions anatomiques. [173] Leur série concerne 14 patients qui ont bénéficié d'acquisitions scannographiques en position de traitement (scanner sur rails disponible dans la salle de traitement) de façon très régulière, à raison de 3 acquisitions par semaine. Le nombre médian d'acquisitions était de 16 par patient. Les trois régions anatomiques considérées étaient la vertèbre C2, la vertèbre C6 et le processus palatin de l'os maxillaire. Les déplacements de ces structures étaient mesurés, dans les 3 axes, relativement à la position de l'isocentre de traitement matérialisé à la surface du masque de contention. La rotation des régions C6 et palatine a été analysée autour de l'axe caudocranial relativement à un centre de rotation situé au niveau de C2. Pour chaque patient, le déplacement systématique était défini par la moyenne des déplacements observés sur l'ensemble des acquisitions réalisées en cours de traitement. La valeur moyenne (+/- déviation standard) de ce déplacement systématique était présentée pour l'ensemble des 16 patients (ce calcul correspond aux déplacements moyens renseignés dans notre étude). Dans une approche mathématique plus complexe, pour chaque patient, le déplacement aléatoire était défini par la déviation standard des écarts par rapport au déplacement systématique, observés à l'occasion de chacune des acquisitions. Pour rapporter le déplacement aléatoire sur l'ensemble de la population, la moyenne quadratique était considérée. Les auteurs observent entre les 3 régions étudiées, une forte corrélation des déplacements relatifs à l'isocentre. La région C2 semble être la plus stable dans les axes vertical et longitudinal. Inversement, la région C6 offre le moins de stabilité dans les axes vertical et latéral, et la région platine le moins de stabilité dans l'axe longitudinal (mais le plus de stabilité dans l'axe latéral). Les déplacements systématiques moyens pour l'ensemble de la population sont très faibles dans les 3 axes, variant de 0,5 à 1,9 mm. Néanmoins, les déviations standards de ces résultats sont plus généreuses (1,5 à 4,2 mm), signant la variabilité des déplacements systématiques entre les patients (qui peuvent donc être importants pour certains d'entre eux). La moyenne quadratique, sur l'ensemble de la population, des déplacements aléatoires (1,1 à 2,9 mm) est également non négligeable. Pour certains patients, des déplacements relatifs notables, de l'ordre de 2 à 6 mm, ont été observées entre les différents repères anatomiques, révélant la flexibilité de la région ORL. Des constations similaires sont faites concernant les mouvements de rotation. Si les résultats moyens pour l'ensemble de la population sont faibles, la variation entre les patients est forte, certains patients ayant présenté des rotations systématiques notables, pouvant, par exemple, aller

jusqu'à 7° de rotation droite-gauche dans un plan transverse autour de la vertèbre C2. Enfin, les auteurs rapportent l'effet de certains systèmes de contention sur les variations de positionnement. L'utilisation d'un écarteur de bouche semble réduire significativement les déplacements longitudinaux du processus palatin.

Van Kranen et al. ont également rapporté une analyse des déplacements relatifs des régions anatomiques ORL. [174] Un total de 38 patients, traités par RCMI pour un cancer ORL, a bénéficié en moyenne de 8,2 acquisitions CBCT par patient. Comme dans l'étude précédente, le déplacement systématique était défini, pour chaque patient, par la moyenne des déplacements observés sur l'ensemble des acquisitions réalisées en cours de traitement. La valeur moyenne (+/- déviation standard) de ce déplacement systématique était présentée pour l'ensemble des 38 patients. La définition du déplacement aléatoire était, quant à elle, différente. Il était quantifié, pour chaque patient, par la déviation standard associée au déplacement systématique, sur l'ensemble des acquisitions. Pour rapporter ce déplacement aléatoire à l'ensemble de la population, la moyenne quadratique était considérée.
Le recalage des CBCT et du scanner de planification était automatique et limité à une fenêtre définissant une région d'intérêt (ROI). Pour le repositionnent des patients avant traitement, la fenêtre de recalage était ouverte sur une large ROI recouvrant la quasi-totalité du cou. Le processus de recalage automatique a été répété « off-line » en limitant la fenêtre à des ROI plus petites, centrées sur 8 régions anatomiques différentes (mandibule, larynx, fourchette sternale, occiput, C1C3, C3C5, C5C7, >C7). Les déplacements systématiques générés par ces recalages locaux différaient significativement des déplacements générés par le recalage utilisé le jour du traitement, démontrant que l'utilisation de chacune de ces procédures locales aurait conduit à traiter le patient dans une position différente. C'est la région C1C3 qui assurait la plus grande reproductibilité, alors que la mandibule et le larynx révélaient les plus grandes variations dans l'axe caudocranial et l'occiput et les vertèbres situées au-delà de C7 présentaient les plus grandes variations dans l'axe latéral. Il faut regretter, dans cette étude, l'absence de prise en compte de structures anatomiques associées à la face ou à la base du crâne. Le phénomène de déformation élastique du patient est confirmé grâce à la comparaison des déplacements des différentes régions anatomiques relativement au point de référence C1C3. A nouveau, la mandibule et le larynx présentaient les déplacements systématiques les plus remarquables dans l'axe caudocranial (1,3 mm +/- 2,5 mm et -0,3 mm +/- 3,8 mm) alors que le manubrium sternal et les vertèbres situées au-delà de C7 présentaient les déplacements systématiques les plus importants dans l'axe latéral (1,0 mm +/- 2,3 mm et 0,9 mm +/- 3,3

mm) et l'axe vertical (1,1 mm +/- 3,0 mm et 0,8 +/- 3,2 mm). Les déplacements aléatoires étaient variables selon les localisations mais pouvaient atteindre jusqu'à 3,6 mm. Au final, au regard de la procédure de recalage utilisée en routine dans leur service (recalage automatique osseux sur une large ROI), les auteurs établissent des recommandations sur des marges anisotropiques à appliquer autour des volumes cibles, au moment de la planification, pour tenir compte de la mobilité relative de la région anatomique dans laquelle se situe le volume considéré.

Sur la base de ces constatations, la même équipe a développé un outil d'alerte dont l'objectif est de détecter les déplacements significatifs d'une région anatomique par rapport aux autres [176] Cet outil assure la reconnaissance automatique (validation humaine requise) sur le scanner de planification d'un total de 13 régions d'intérêt (ROI) prédéfinies. Les images CBCT sont recalées avec le scanner de planification (recalage automatique) successivement avec les 13 ROI. Pour chaque ROI, son déplacement relatif est défini comme le déplacement qu'il génère minoré du déplacement moyen généré par l'ensemble des ROI. Le système déclenche une alerte si le déplacement relatif (et/ou la rotation) d'une ROI est > 5 mm (5 °). Si l'alerte est déclenchée pour la même ROI et dans la même direction sur 3 images CBCT consécutives, ce déplacement relatif est considéré comme systématique et justifie d'un avis médical pour juger de la pertinence de cette information au regard de la dosimétrie prévisionnelle et de la nécessité éventuelle de replanifier le traitement. Une première expérience est rapportée, concluant à la faisabilité de la procédure dans une activité clinique quotidienne. Néanmoins, sur un total de 50 patients pris en charge, le recours à un avis médical en raison d'un déplacement systématique d'au moins une ROI a été requis 52 fois (pour 20 patients), pour conduire au final à la replanification d'un seul patient. Les alertes ont concerné le plus souvent des déplacements relatifs de l'os hyoïde, du larynx et de l'occiput. Les auteurs suggèrent une optimisation à venir du processus, peut être en pondérant le rôle de chaque ROI en fonction de la situation clinique (localisation tumorale), de manière à limiter d'avantage les situations de recours à l'avis médical.

3.2.6. Conclusion :

L'analyse rétrospective d'images MV CBCT acquises en cours de radiothérapie confirme l'existence d'une mobilité relative des différentes régions anatomiques qui composent la sphère ORL. Ces déformations limitent les possibilités de recalage des images MV CBCT et du scanner de planification. Le choix des régions anatomiques dont le repositionnement sera

privilégié peut impacter significativement la dose délivrée aux volumes cibles et aux organes à risque. Ces conséquences dosimétriques sont d'interprétation complexe. Elles dépendent de l'importance, de la localisation et du sens des déplacements observés en regard de la répartition prévisionnelle de la dose.

L'éventuelle hétérogénéité des pratiques plaide en faveur d'une réflexion sur les procédures de recalage des images MV CBCT. Au moment de la planification des traitements, l'application autour des volumes d'intérêt de marges adaptées à la procédure retenue pourrait permettre de réduire les incertitudes dosimétriques.

4. Conclusion générale

Les innovations technologiques de la radiothérapie sont nombreuses et enthousiasmantes. Néanmoins, au-delà des performances théoriques, l'évaluation rigoureuse des applications cliniques reste essentielle.

C'est dans cet esprit que notre travail de thèse a été construit autour de 2 thématiques :
1) Evaluation clinique des résultats de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) appliquée au traitement des cancers de la sphère ORL.
La première étude rapportait les conclusions d'un enregistrement prospectif du devenir au long cours des patients du centre Alexis Vautrin, porteurs d'un cancer ORL et traités par RCMI. Il s'agissait d'une étude monocentrique exhaustive, évaluant prospectivement le devenir de ces patients en termes de contrôle tumoral d'une part et de toxicité d'autre part. Cet enregistrement a été initié dés 2002, l'objectif final étant de confirmer la qualité globale de la procédure complexe de la RCMI à travers l'excellence des résultats cliniques au long cours pour nos patients.
Les conclusions sont très satisfaisantes. Le taux de contrôle locorégional est excellent, tout à fait comparable à ceux rapportés dans la littérature par les grandes équipes internationales à l'origine du développement de cette technologie. Les récidives observées sont « in-field » confortant la pertinence des choix pris pour la définition des volumes à traiter. Les niveaux de toxicité sont faibles. Une forte corrélation a pu être retrouvée entre la dose délivrée aux parotides et la toxicité salivaire chronique. Des recommandations dosimétriques adaptées à nos pratiques ont pu être établies.
La deuxième étude rapportait les résultats d'une comparaison de la qualité de vie des patients traités pour un cancer de la sphère ORL, soit par radiothérapie conventionnelle, soit par RCMI. Il s'agissait d'une étude nationale recrutant les patients sur six centres anticancéreux Français.
Les résultats sont très concluants. La qualité de vie des longs survivants traités par RCMI est nettement améliorée en comparaison de celle des patients traités par technique conventionnelle. Les bénéfices sont remarquables dans les domaines du confort de bouche, de la sécheresse buccale et de la prise alimentaire orale.

2) Evaluation de l'apport des techniques d'imagerie embarquée dans la prise en charge des patients traités par RCMI pour un cancer de la sphère ORL.
Un premier projet proposait d'effectuer un contrôle qualité, à posteriori, de la distribution réelle de la dose chez un ensemble de patients traités à UCSF (Université de Californie, San Francisco,

USA) par RCMI pour un carcinome ORL et qui ont bénéficié de l'acquisition d'images CBCT au cours de leur traitement. La dose réellement délivrée aux patients, le jour de leur traitement, a pu être vérifiée (analyse sur histogrammes dose-volume). Le retentissement des variations anatomiques qui peuvent survenir en cours d'irradiation a été discuté. L'apport d'outils dosimétriques spécifiques, telles que les cartes de différentiel de dose, a pu être étudié.

Le second projet avait pour double objectif, d'une part, d'analyser et quantifier les distorsions anatomiques qui peuvent survenir chez les patients ORL en cours d'irradiation et, d'autre part, d'étudier l'impact dosimétrique lié au choix de différents repères anatomiques lors du repositionnement des patients au poste de traitement. Les résultats confirment la mobilité relative, au cours du temps, des repères anatomiques potentiellement utilisés pour le recalage des patients. Le retentissement dosimétrique s'avère être un phénomène complexe multifactoriel. Une recommandation sur les modalités d'utilisation des images CBCT lors du repositionnement des patients a pu être proposée. Au moment de la planification des traitements, l'application autour des volumes d'intérêt de marges adaptées à cette procédure pourrait permettre de réduire les incertitudes dosimétriques.

Références bibliographiques

1. Bourhis J, Amand C, Pignon JP. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;22:488.
2. Pignon JP, Baujat B, Bourhis J. [Individual patient data meta-analyses in head and neck carcinoma: what have we learnt?]. Cancer Radiother 2005;9:31-6.
3. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 2000;355:949-55.
4. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, 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;88:876-83.
5. Denis F, Garaud P, Bardet E, 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;22:69-76.
6. Olmi P, Crispino S, Fallai C, et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy--a multicenter randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:78-92.
7. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:999-1004.
8. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-52.
9. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-44.
10. Smid L, Budihna M, Zakotnik B, et al. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head-and-neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:1055-62.
11. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiother Oncol 2003;66:253-62.
12. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:93-8.
13. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:7-16.
14. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. Radiother Oncol 1997;44:111-21.

15. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. Lancet 2003;362:933-40.
16. Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, et al. A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. Radiother Oncol 2001;60:113-22.
17. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Very accelerated versus conventional radiotherapy in HNSCC: Results of the GORTEC 94-02 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:111.
18. Bourhis J, Audry H, Overgaard J, et al. Meta-analysis of conventional versus altered fractionated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Final analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:S190-S191.
19. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC Cancer 2006;6:28.
20. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. J Clin Oncol 1998;16:1318-24.
21. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. J Clin Oncol 2000;18:1458-64.
22. Dobrowsky W, Naude J. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers. Radiother Oncol 2000;57:119-24.
23. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 1998;338:1798-804.
24. Bensadoun RJ, Benezery K, Ramaioli A, et al. Phase III multicenter randomized study of concurrent twice-a-day radiotherapy with and without cisplatin-5FU (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma. 24 months results (FNCLCC-GORTEC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:S161.
25. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Very intense radio-chemotherapy in non resectable stage IV locally advanced HNSCC: Results of a GORTEC randomized trial. Radiother Oncol 2011;[Epub ahead of print].
26. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. Lancet Oncol 2006;7:175-83.
27. Huguenin PU, Taussky D, Moe K, 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;45:47-52.
28. Giraud P, Jaulerry C, Brunin F, et al. [Upper aerodigestive tract cancers: clinical benefits of conformal radiotherapy and intensity modulation]. Cancer Radiother 2002;6 Suppl 1:37s-48s.
29. Zefkili S, Tomsej M, Aletti P, et al. [Recommendations for a head and neck IMRT quality assurance protocol]. Cancer Radiother 2004;8:364-79.
30. Marchal C, Lapeyre M, Beckendorf V, et al. [Preliminary results of the assessment of intensity modulated radiotherapy (IMRT) for prostatic and head and neck tumors (STIC 2001)]. Cancer Radiother 2004;8 Suppl 1:S121-7.
31. Hong TS, Tome WA, Chappell RJ, Chinnaiyan P, Mehta MP, Harari PM. The impact of daily setup variations on head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:779-88.

32. Manning MA, Wu Q, Cardinale RM, et al. The effect of setup uncertainty on normal tissue sparing with IMRT for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:1400-9.
33. Hatherly KE, Smylie JC, Rodger A, Dally MJ, Davis SR, Millar JL. A double exposed portal image comparison between electronic portal imaging hard copies and port films in radiation therapy treatment setup confirmation to determine its clinical application in a radiotherapy center. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:191-8.
34. Pisani L, Lockman D, Jaffray D, Yan D, Martinez A, Wong J. Setup error in radiotherapy: on-line correction using electronic kilovoltage and megavoltage radiographs. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:825-39.
35. Hatherly K, Smylie J, Rodger A. A comparison of field-only electronic portal imaging hard copies with double exposure port films in radiation therapy treatment setup confirmation to determine its clinical application in a radiotherapy center. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:791-6.
36. Morin O, Gillis A, Chen J, et al. Megavoltage cone-beam CT: system description and clinical applications. Med Dosim 2006;31:51-61.
37. Pouliot J, Bani-Hashemi A, Chen J, et al. Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:552-60.
38. Pouliot J, Morin O, Aubin M, et al. [Megavoltage cone-beam CT: Recent developments and clinical applications]. Cancer Radiother 2006;10:258-68.
39. Cheung J, Aubry JF, Yom SS, Gottschalk AR, Celi JC, Pouliot J. Dose recalculation and the Dose-Guided Radiation Therapy (DGRT) process using megavoltage cone-beam CT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:583-92.
40. Nijsten SM, van Elmpt WJ, Mijnheer BJ, et al. Prediction of DVH parameter changes due to setup errors for breast cancer treatment based on 2D portal dosimetry. Med Phys 2009;36:83-94.
41. Hu W, Graff P, Boettger T, Pouliot J. A spatially encoded dose difference maximal intensity projection map for patient dose evaluation: a new first line patient quality assurance tool. Med Phys 2011;38:1748-53.
42. Gregoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. Radiother Oncol 2006;79:15-20.
43. Gregoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC,RTOG consensus guidelines. Radiother Oncol 2003;69:227-36.
44. Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI, et al. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:43-50.
45. 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;55:312-21.
46. 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;53:1174-84.
47. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, et al. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:28-42.
48. Yao M, Chang K, Funk GF, et al. The failure patterns of oral cavity squamous cell carcinoma after intensity-modulated radiotherapy-the university of iowa experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1332-41.

49. Yao M, Dornfeld KJ, Buatti JM, et al. Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma--the University of Iowa experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:410-21.
50. Daly ME, Le QT, Jain AK, et al. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cancers of the larynx and hypopharynx. Head Neck 2011;33:103-11.
51. Daly ME, Le QT, Kozak MM, 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 2010;80:1412-22.
52. Lapeyre M, Bailly C, Toledano I, Montalban A, Russier M. [Hypopharynx and larynx cancers: propositions for the selection and the delineation of peritumoral microscopic disease volumes (lymph nodes excluded)]. Cancer Radiother 2010;14 Suppl 1:S43-51.
53. Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, et al. [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.
54. Lapeyre M, Marchesi V, Mege A, et al. [Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers with bilateral irradiation of the neck : preliminary results]. Cancer Radiother 2004;8:134-47.
55. van Asselen B, Raaijmakers CP, Lagendijk JJ, Terhaard CH. Intrafraction motions of the larynx during radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:384-90.
56. Van Esch A, Bohsung J, Sorvari P, et al. Acceptance tests and quality control (QC) procedures for the clinical implementation of intensity modulated radiotherapy (IMRT) using inverse planning and the sliding window technique: experience from five radiotherapy departments. Radiother Oncol 2002;65:53-70.
57. 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.
58. 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;51:938-46.
59. Chao KS, Deasy JO, Markman J, et al. 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;49:907-16.
60. Munter MW, Karger CP, Hoffner SG, 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;58:175-84.
61. 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;67:660-9.
62. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85:365-76.
63. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. J Clin Oncol 1999;17:1008-19.
64. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ=C30 (+ 3). J Clin Oncol 1998;16:1188-96.
65. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-

H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer 2000;36:1796-807.
66. Sherman AC, Simonton S, Adams DC, Vural E, Owens B, Hanna E. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer: cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Head and Neck module (QLQ-H&N35). Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:459-67.
67. Aaronson N, Fayers P, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels (Belgium): European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. Report No.: 2-9300 64-22-6.
68. August M, Wang J, Plante D, Wang CC. Complications associated with therapeutic neck radiation. J Oral Maxillofac Surg 1996;54:1409-15; discussion 1415-6.
69. Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. Head Neck 2001;23:389-98.
70. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. Head Neck 2002;24:737-47.
71. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Using reference data on quality of life--the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). Eur J Cancer 1998;34:1381-9.
72. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies. Int J Epidemiol 1997;26:220-3.
73. Xia P, Fu KK, Wong GW, Akazawa C, Verhey LJ. Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:329-37.
74. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, et al. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:623-32.
75. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, et al. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. Radiother Oncol 2001;60:173-80.
76. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, Mohan R. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:195-205.
77. Adams EJ, Nutting CM, Convery DJ, et al. Potential role of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of tumors of the maxillary sinus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:579-88.
78. Cooper JS, Mukherji SK, Toledano AY, et al. An evaluation of the variability of tumor-shape definition derived by experienced observers from CT images of supraglottic carcinomas (ACRIN protocol 6658). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:972-5.
79. Chen AM, Hall WH, Li BQ, et al. Intensity-modulated radiotherapy increases dose to the brachial plexus compared with conventional radiotherapy for head and neck cancer. Br J Radiol;84:58-63.
80. Lee N, Xia P, Fischbein NJ, Akazawa P, Akazawa C, Quivey JM. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:49-60.
81. Cannon DM, Lee NY. Recurrence in region of spared parotid gland after definitive intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:660-5.

82. Daly ME, Lieskovsky Y, Pawlicki T, et al. Evaluation of patterns of failure and subjective salivary function in patients treated with intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck 2007;29:211-220.
83. Shakam A, Scrimger R, Liu D, 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;99:101-7.
84. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Chen LM, Vijayakumar S, Purdy JA. Marginal misses after postoperative intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys;80:1423-9.
85. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, Li JG, Hinerman RW, Mendenhall WM. Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:377-85.
86. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:12-22.
87. Kam MK, Teo PM, Chau RM, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1440-50.
88. Kwong DL, Pow EH, Sham JS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. Cancer 2004;101:1584-93.
89. de Arruda FF, Puri DR, Zhung J, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:363-73.
90. Huang K, Xia P, Chuang C, et al. Intensity-modulated chemoradiation for treatment of stage III and IV oropharyngeal carcinoma: the University of California-San Francisco experience. Cancer 2008;113:497-507.
91. Garden AS, Morrison WH, Wong PF, et al. Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:438-44.
92. Lee NY, O'Meara W, Chan K, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:459-68.
93. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, 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;60:1425-39.
94. Levendag PC, Teguh DN, Voet P, et al. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship. Radiother Oncol 2007;85:64-73.
95. Dirix 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.
96. Eisbruch A, Levendag PC, Feng FY, 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.
97. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, 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.

98. Studer G, Peponi E, Kloeck S, Dossenbach T, Huber G, Glanzmann C. Surviving hypopharynx-larynx carcinoma in the era of IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:1391-6.
99. Gomez DR, Zhung JE, Gomez J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:1096-103.
100. Studer G, Zwahlen RA, Graetz KW, Davis BJ, Glanzmann C. IMRT in oral cavity cancer. Radiat Oncol 2007;2:16.
101. Posner MD, Quivey JM, Akazawa PF, Xia P, Akazawa C, Verhey LJ. Dose optimization for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma: a comparison of treatment planning techniques. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:475-83.
102. Rosenbluth BD, Serrano V, Happersett L, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of nonanaplastic thyroid cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1419-26.
103. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:1083-91.
104. Jiang GL, Ang KK, Peters LJ, Wendt CD, Oswald MJ, Goepfert H. Maxillary sinus carcinomas: natural history and results of postoperative radiotherapy. Radiother Oncol 1991;21:193-200.
105. Pommier P, Ginestet C, Sunyach M, et al. Conformal radiotherapy for paranasal sinus and nasal cavity tumors: three-dimensional treatment planning and preliminary results in 40 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:485-93.
106. Khademi B, Moradi A, Hoseini S, Mohammadianpanah M. Malignant neoplasms of the sinonasal tract: report of 71 patients and literature review and analysis. Oral Maxillofac Surg 2009;13:191-9.
107. Dirix P, Nuyts S, Geussens Y, et al. Malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome with conventional or three-dimensional conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1042-50.
108. Thorup C, Sebbesen L, Dano H, et al. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in Denmark 1995-2004. Acta Oncol 2010;49:389-94.
109. Huang D, Xia P, Akazawa P, et al. Comparison of treatment plans using intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for paranasal sinus carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:158-68.
110. Daly ME, Chen AM, Bucci MK, et al. Intensity-modulated radiation therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:151-7.
111. Duthoy W, Boterberg T, Claus F, et al. Postoperative intensity-modulated radiotherapy in sinonasal carcinoma: clinical results in 39 patients. Cancer 2005;104:71-82.
112. Dirix P, Vanstraelen B, Jorissen M, Vander Poorten V, Nuyts S. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:998-1004.
113. Chua DT, Sham JS, Leung LH, Au GK. Re-irradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. Radiother Oncol 2005;77:290-4.
114. Roeder F, Zwicker F, Saleh-Ebrahimi L, et al. Intensity modulated or fractionated stereotactic reirradiation in patients with recurrent nasopharyngeal cancer. Radiat Oncol 2011;6:22.
115. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. J Clin Oncol 2008;26:5518-23.

116. Kramer NM, Horwitz EM, Cheng J, et al. Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies. Head Neck 2005;27:406-14.
117. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. J Clin Oncol 2007;25:4800-5.
118. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:382-91.
119. Spencer S, Wheeler R, Peters G, et al. Phase 1 trial of combined chemotherapy and reirradiation for recurrent unresectable head and neck cancer. Head Neck 2003;25:118-22.
120. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:1299-304.
121. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:399-409.
122. Biagioli MC, Harvey M, Roman E, et al. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1067-73.
123. Sher DJ, Haddad RI, Norris CM, Jr., et al. Efficacy and toxicity of reirradiation using intensity-modulated radiotherapy for recurrent or second primary head and neck cancer. Cancer 2010;116:4761-8.
124. Lee N, Chan K, Bekelman JE, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:731-40.
125. Diaz-Arnold AM, Marek CA. The impact of saliva on patient care: A literature review. J Prosthet Dent 2002;88:337-43.
126. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1141-64.
127. Chambers MS, Garden AS, Kies MS, Martin JW. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management. Head Neck 2004;26:796-807.
128. Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. Support Care Cancer 1997;5:281-8.
129. Franzen L, Funegard U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. Eur J Cancer 1992;28:457-62.
130. Leslie MD, Dische S. Parotid gland function following accelerated and conventionally fractionated radiotherapy. Radiother Oncol 1991;22:133-9.
131. Liu RP, Fleming TJ, Toth BB, Keene HJ. Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5 to 25 years after radiotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;70:724-9.
132. Mossman KL. Quantitative radiation dose-response relationships for normal tissues in man. II. Response of the salivary glands during radiotherapy. Radiat Res 1983;95:392-8.
133. Tsujii H. Quantitative dose-response analysis of salivary function following radiotherapy using sequential RI-sialography. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:1603-12.
134. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:109-22.

135. Eisbruch A, Ship JA, Martel MK, et al. Parotid gland sparing in patients undergoing bilateral head and neck irradiation: techniques and early results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:469-80.
136. Nishioka T, Shirato H, Arimoto T, et al. Reduction of radiation-induced xerostomia in nasopharyngeal carcinoma using CT simulation with laser patient marking and three-field irradiation technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:705-12.
137. Chao KS, Majhail N, Huang CJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. Radiother Oncol 2001;61:275-80.
138. Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA. Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. Oral Oncol 2001;37:84-93.
139. Maes A, Weltens C, Flamen P, et al. Preservation of parotid function with uncomplicated conformal radiotherapy. Radiother Oncol 2002;63:203-11.
140. Malouf JG, Aragon C, Henson BS, Eisbruch A, Ship JA. Influence of parotid-sparing radiotherapy on xerostomia in head and neck cancer patients. Cancer Detect Prev 2003;27:305-10.
141. Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:61-70.
142. Parliament MB, Scrimger RA, Anderson SG, et al. Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity- modulated radiotherapy (IMRT) for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:663-73.
143. 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;50:695-704.
144. Sprangers MA, Cull A, Bjordal K, Groenvold M, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. EORTC Study Group on Quality of Life. Qual Life Res 1993;2:287-95.
145. Conroy T, Mercier M, Bonneterre J, et al. French version of FACT-G: validation and comparison with other cancer-specific instruments. Eur J Cancer 2004;40:2243-52.
146. Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:847-56.
147. Harrison LB, Zelefsky MJ, Pfister DG, et al. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for squamous cell cancer of the base of the tongue. Head Neck 1997;19:169-75.
148. Rogers SN, Humphris G, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. The impact of surgery for oral cancer on quality of life as measured by the Medical Outcomes Short Form 36. Oral Oncol 1998;34:171-9.
149. Gritz ER, Carmack CL, de Moor C, et al. First year after head and neck cancer: quality of life. J Clin Oncol 1999;17:352-60.
150. List MA, Siston A, Haraf D, et al. Quality of life and performance in advanced head and neck cancer patients on concomitant chemoradiotherapy: a prospective examination. J Clin Oncol 1999;17:1020-8.
151. Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, Bjordal K, et al. A prospective multicentre study in Sweden and Norway of mental distress and psychiatric morbidity in head and neck cancer patients. Br J Cancer 1999;80:766-74.

152. Hammerlid E, Silander E, Hornestam L, Sullivan M. Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer--a longitudinal study. Head Neck 2001;23:113-25.
153. Pourel N, Peiffert D, Lartigau E, Desandes E, Luporsi E, Conroy T. Quality of life in long-term survivors of oropharynx carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:742-51.
154. Jabbari S, Kim HM, Feng M, et al. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:725-31.
155. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2006;66:981-991.
156. Lee N, de Arruda FF, Puri DR, Wolden SL. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2006;66:966-974.
157. Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2006;66:975-980.
158. Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. J Clin Oncol 2007;25:4873-9.
159. Fang FM, Tsai WL, Chen HC, et al. Intensity-modulated or conformal radiotherapy improves the quality of life of patients with nasopharyngeal carcinoma: comparisons of four radiotherapy techniques. Cancer 2007;109:313-21.
160. Graff, Lapeyre, Desandes, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiotherapy on Health-Related Quality of Life for Head and Neck Cancer Patients: Matched-Pair Comparison with Conventional Radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2007;67:1309-1317.
161. Yao M, Karnell LH, Funk GF, Lu H, Dornfeld K, Buatti JM. Health-related quality-of-life outcomes following IMRT versus conventional radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1354-60.
162. Fang FM, Chien CY, Tsai WL, et al. Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three-dimensional conformal radiotherapy vs. intensity-modulated radiotherapy-a longitudinal study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:356-64.
163. 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;74:1-8.
164. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, 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;12:127-36.
165. van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, et al. Generic and disease-specific health related quality of life in non-cirrhotic, cirrhotic and transplanted liver patients: a cross-sectional study. BMC Gastroenterol 2003;3:33.
166. Morin O, Chen J, Aubin M, et al. Dose calculation using megavoltage cone-beam CT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1201-10.

167. Petit SF, van Elmpt WJ, Lambin P, Dekker AL. Dose recalculation in megavoltage cone-beam CT for treatment evaluation: removal of cupping and truncation artefacts in scans of the thorax and abdomen. Radiother Oncol 2010;94:359-66.
168. Aubry JF, Pouliot J, Beaulieu L. Correction of megavoltage cone-beam CT images for dose calculation in the head and neck region. Med Phys 2008;35:900-7.
169. 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;95:209-17.
170. van Elmpt W, Nijsten S, Petit S, Mijnheer B, Lambin P, Dekker A. 3D in vivo dosimetry using megavoltage cone-beam CT and EPID dosimetry. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:1580-7.
171. Lee C, Langen KM, Lu W, 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;71:1563-71.
172. Robar JL, Day A, Clancey J, et al. Spatial and dosimetric variability of organs at risk in head-and-neck intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:1121-30.
173. Zhang L, Garden AS, Lo J, et al. Multiple regions-of-interest analysis of setup uncertainties for head-and-neck cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:1559-69.
174. van Kranen S, van Beek S, Rasch C, van Herk M, Sonke JJ. Setup uncertainties of anatomical sub-regions in head-and-neck cancer patients after offline CBCT guidance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:1566-73.
175. van Asselen B, Dehnad H, Raaijmakers CP, Roesink JM, Lagendijk JJ, Terhaard CH. The dose to the parotid glands with IMRT for oropharyngeal tumors: the effect of reduction of positioning margins. Radiother Oncol 2002;64:197-204.
176. van Beek S, van Kranen S, Mencarelli A, et al. First clinical experience with a multiple region of interest registration and correction method in radiotherapy of head-and-neck cancer patients. Radiother Oncol 2010;94:213-7.

Annexes

Annexe 1 : Protocole de mise en œuvre d'un traitement par RCMI pour un cancer des VADS (gestion documentaire du centre Alexis Vautrin).

Annexe 2 : Cotation EORTC/RTOG des toxicités aigües radio-induites ORL.

Annexe 3 : Cotation EORTC/RTOG des toxicités chroniques radio-induites ORL.

Annexe 4 : Questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-H&N35 (versions françaises).

Annexe 5 : Publications / Communications.

Annexe 1

Protocole de mise en œuvre d'un traitement par RCMI pour un cancer des VADS (gestion documentaire du centre Alexis Vautrin)

RECOMMANDATIONS POUR LA PREPARATION DES PLANS DE TRAITMENT PAR IMRT POUR LES CANCERS ORL

Dr P. GRAFF
Dr H. MECELLEM
Actualisation mai 2009.

Table des matières :

1. Acquisition : 2
2. Contourage : 2
2.1. Organes à risque et volumes de contrainte : 2
2.2. Volumes cibles : 4
2.2.1. Volumes du boost (GTV / CTV2 / PTV2) : 5
2.2.1.1. Situation tumeur en place : 5
2.2.1.2. Situation postopéraoitre : 5
2.2.2. Volumes prophylactiques (CTV1 / PTV1): 6
2.2.2.1. Prophylaxie péritumorale (CTV1T) : 6
2.2.2.2. Prophylaxie ganglionnaire (CTV1N) : 7
2.2.3. Volumes intermédiaires (CTVi / PTVi) : 8
3. Recommandations dosimétriques : 8
3.1. Organes à risque : 8
3.2. Volumes cibles : 10
3.2.1. Prescription de la dose : 10
3.2.1.1. IMRT en 2 temps : 10
3.2.1.2. IMRT en 1 temps : 10
3.2.2. Objectifs dosimétriques : 10
4. Références : 11

1. ACQUISITION :

- Cf procédures :
- Réalisation d'un scanner d'acquisition ORL (MO/RTH-PTRT/096)
- Réalisation d'une contention ORL (MO/RTH-PTRT/097)

- Particularités IMRT :
- Contention posicast 5 points pour tous les patients
  Motivation : Les marges de 3 mm acceptées pour le repositionnement des patients ont été validées dans le service après étude des recalages avec posicast 5 points[1]

- TDM injecté pour tous les patients sauf contre-indication.
  Motivation : repérage des axes vasculaires pour aide à la délinéation des aires prophylactiques ganglionnaires / repérage des masses tumorales macroscopiques chez les patients non opérés

- Bouchon systématique, si patient denté et pas de trismus sévère, pour les tumeurs étendues à la cavité buccale, les tumeurs du cavum et des sinus de la face.

2. CONTOURAGE :

Terminologie utilisée :

OAR = Organe à risque
CTV1 = Clinical Target Volume pour la prophylaxie
CTV1T = prophylaxie péritumorale
CTV1N = prophylaxie ganglionnaire (CTV1N D et CTV1N G)
CTV2 = Clinical Target Volume pour la (les) zone(s) de boost
CTV2T = boost sur tumeur en place ou lit opératoire
CTV2N = boost sur ADP en place ou zone N+R+
CTVi = Clinical Target Volume intermédiaire en cas d'IMRT en 1 temps (technique du boost intégré).
Vol. Contr. = Volumes (+/-anatomiques) de contrainte permettant d'améliorer l'optimisation dosimétrique.

2.1. ORGANES A RISQUE ET VOLUMES DE CONTRAINTE :

Remarques :

- Pour les organes paires, les 2 organes sont dessinés indépendamment (D et G).
- Remarque sur la nomination des parotides :
  - Si la tumeur initiale est latéralisée (ne dépasse pas la ligne médiane), la parotide homolatérale sera nommée OAR Parotide HL/D et la parotide controlatérale sera nommée OAR Parotide CL/G.
  - Si la tumeur initiale est non latéralisée (dépasse la ligne médiane), la parotide Dt sera nommée OAR Parotide HL/D et la parotide Gche sera nommée OAR Parotide CL/G.

- Pour les volumes OARs Parotides/Hypophyse/ATM/Oreilles internes/Chambre antérieure/Rétine il ne sera pas appliqué de marge.

- Pour les OARs Nerfs optiques/Chiasma/Plexus Brachial les contraintes de dose aux OARs doivent être respectées sur l'OAR + marge (= PRV = planning organ-at-risk volumes). La marge à appliquer sur l'organe à risque pour obtenir le PRV est de 4 mm en 3D.

Motivation : 95% des décalages ≤ 4 mm[1]

- Pour la moelle et le Tronc Cérébral cette marge est de 5 mm.

Motivation : Protection optimale vis à vis de structures vitales ; 0% des décalages > 5 mm[1]

- Le dessin des OARs Yeux / Nerfs optiques / Chiasma n'est pas obligatoire si ces structures sont en dehors des volumes irradiés.

- OAR canal médullaire :
  La moelle est dessinée avec l'outil de reconnaissance automatique d'Isogray (Extraction moelle)
  Vérifier le résultat sur toutes les coupes
  La moelle doit être dessinée jusqu'à disparition du sommet de l'apophyse ondontoïde de C2 (bord inférieur du clivus)
  Extension automatique moelle + 5 mm en 3D = OAR canal médullaire (= PRV)
  Le volume obtenu doit inclure au minimum le canal médullaire. Il peut être amené à déborder sur le corps vertébral. L'extension automatique de 5 mm en Tête-Pieds conduit à un débord du canal médullaire sur la partie basse du tronc cérébral.
- OAR Tronc Cérébral :
  Dessin du TC + 5 mm (utiliser l'outil sphère d'Isogray) = PRV
  Le volume obtenu doit arriver en avant au moins au contact du clivus. Il peut être amené à déborder sur les structures osseuses.
- OAR Hypophyse :
  Dessin de l'hypophyse dans la selle turcique est visible.
- OAR Chiasma :
  Son dessin commence à la première coupe où s'interrompt le dessin de l'hypophyse.
  Le chiasma est dessiné jusqu'à l'orifice intracérébral des canaux optiques Dt et Gche.
  Appliquer 4 mm en 3D pour obtention du PRV.
- OAR Chambre Antérieure :
  1/3 antérieur du globe oculaire (inclut le cristallin)
  Pas de marge
- OAR Rétine :
  2/3 postérieurs du globe oculaire
  Pas de marge
- OAR Nerf Optique :
  Totalité du nerf optique (de la rétine au chiasma) en incluant le trajet du nerf dans le canal optique jusqu'au chiasma.
  Appliquer 4 mm en 3D pour obtention du PRV
  Exception : Si le risque de récidive est élevé et à proximité d'un nerf optique, sur décision médicale il peut être décidé de ne pas appliquer de marge autour du nerf homolatéral à la lésion (rapport bénéfice/risque à évaluer par le médecin prescripteur).
- OAR ATM :
  Dessin du cartilage de la tête de la branche montante de la mandibule sur 3-4 coupes.
  Pas de marge.

- OAR parotides :
  Dessin de la parotide entière (lobe profond et superficiel) y compris l'extension pré-massetérine. Ne pas dessiner le canal de sténon.
  Pas de marge.
- OAR sous maxillaires :
  Sous maxillaires. Ne pas dessiner si incluses dans volumes cibles.
  Pas de marge.
- OAR Oreilles Internes :
  Région du rocher qui comprend le vestibule et la cochlée en arrière de l'oreille moyenne et en avant du conduit auditif interne. A visualiser en fenêtre osseuse.
  Généralement dessiné sur 2-3 coupes.
  Pas de marge.
- OAR Plexus Brachial :
  Cf référence [2]
  Appliquer 4 mm en 3D pour obtention du PRV.
  Exception : Si le risque de récidive est élevé et à proximité d'un plexus, sur décision médicale il peut être décidé de ne pas appliquer de marge autour du plexus homolatéral à la zone à risque (rapport bénéfice/risque à évaluer par le médecin prescripteur).
- OAR Encéphale :
  Encéphale dessiné sur la hauteur des PTV.
  Pas de marge.
- Volumes de contraintes (Pas de marge. Dessinés à 5 mm des PTV pour ne pas gêner l'optimisation) :
  - Vol contr. cavité buccale :
    Cavité buccale si ne fait pas partie des volumes cibles.
  - Vol contr. région cervicale post :
    Brique en région postérieure du cou pour éviter l'irradiation circonférentielle du cou à fortes doses.
  - Vol contr. larynx :
    Endolarynx si ne fait pas partie des volumes cibles.
  - Vol contr. muscles constricteurs :
    Muscles constricteurs du pharynx si ne font pas partie des volumes cibles.

2.2. VOLUMES CIBLES :

Remarques :

- Situation « tumeur en place » : le contourage des volumes commence par le contourage du/des GTV et CTV2.

- Situation postopératoire : Il n'y a pas de GTV en postopératoire. Si un boost par RTE n'est pas indiqué (irradiation postopératoire à la dose de 50 Gy sans indication de boost par RTE), il n'est pas dessiné de volume CTV2. Si un boost par RTE est indiqué, le contourage débute par le dessin du/des CTV2.

- Les volumes cibles doivent être dessinés sans être artificiellement réduits à proximité des OARs. Le rapport dosimétrique final devra rapporter le sous dosage effectif d'un volume cible si celui est justifié pour la protection d'un OAR.

2.2.1. Volumes du boost (GTV / CTV2 / PTV2) :

2.2.1.1. Situation tumeur en place :

- Dessin des GTV (GTVT et GTVN) :

Le GTV correspond aux masses tumorales (T et N) macroscopiques en place.
Son appréciation est basée sur l'examen clinique (endoscopie + schéma + palpation si accessible) et toute imagerie disponible (TDM ; IRM ; PET). L'outil de fusion d'image peut être utilisé comme aide à la délinéation.
L'IRM est requise pour les tumeurs du cavum et de la base du crâne.
En cas de zone douteuse sur au moins 1 des modalités d'évaluation (clinique, TDM, IRM, PET), il est préconisé d'inclure cette zone dans le GTV.
L'absence d'hypermétabolisme au PET d'une zone douteuse cliniquement ou sur les autres modalités radiologiques n'est pas un argument pour ne pas inclure cette zone dans le volume du GTV[3, 4].
Le contourage automatique des GTV n'est pas adapté.

- Dessin des CTV2 (CTV2T et CTV2N) :

Les CTV2 définissent les zones à haut risque d'extension microscopique autour des masses tumorales. Elle correspondent aux zones qui recevront la plus haute dose d'irradiation.
Les CTV2 respectent une logique anatomique. Ils ne doivent pas correspondre à une extension automatique des GTV (notamment pas de débord sur l'os ou dans l'air).

- CTV2T = GTVT + la zone à haut risque d'extension microscopique péritumorale.(5mm à 10mm selon la zone anatomique et les barrière anatomiques naturelles).
- CTV2N = GTVN + 5 mm (10 mm selon les cas) pour tenir compte du risque d'effraction capsulaire (quelque soit la taille de l'adénopathie). [5]
  Si l'adénopathie est en contact étroit avec un muscle suspect d'infiltration, le CTV2N inclura 1 cm de muscle en regard de l'adénopathie. [6]
  En cas d'atteinte du niveau II ou d'adénopathies multiples, considérer comme suspect les nodules périparotidiens homolatéraux à l'atteinte ganglionnaire même si peu spécifiques (notamment même si non hypermétabolique au PET). [4]

- Application des marges pour obtention des PTV2 (PTV2T et PTV2N) :

PTV2 = CTV2 + 4 mm dans toutes les directions sauf an Tête/Pieds (5 mm) avec exclusion du contours externe (-2 mm)

Motivation 1 : L'application d'une marge de 4 mm en Tête/Pieds conduit à la prise en compte d'une seule coupe TDM (=3mm d'épaisseur) ce qui insuffisant.
Motivation 2 : Les zones de build-up à proximité immédiate du contours externe nuisent à la qualité de l'optimisation indirecte.

2.2.1.2. Situation postopéraoitre :

- En postopératoire, il n'y a pas de dessin de GTV.

- Dessin des CTV2 (CTV2T et CTV2N) :

Les CTV2 définissent les zones à haut risque de récidive postopératoire (lit opératoire justifiant d'un boost, zones N+R+).

Les CTV2 respectent une logique anatomique (notamment pas de débord sur l'os ou dans l'air).

- CTV2T = Lit opératoire (+ toute zone décrite comme à risque - cf compte rendu opératoire et anapath) + 10 mm
- CTV2N = Zone de l'adénopathie (N+R+) avant chirurgie + 10 mm.
  En cas de muscle infiltré prendre le muscle sur toute la hauteur de l'aire ganglionnaire correspondant à l'adénopathie. [6]

- Application des marges pour obtention des PTV2 (PTV2T et PTV2N) :

PTV2 = CTV2 + 4 mm dans toutes les directions sauf an Tête/Pieds (5 mm) avec exclusion du contours externe (-2 mm)

Motivation 1 : L'application d'une marge de 4 mm en Tête/Pieds conduit à la prise en compte d'une seule coupe TDM (=3mm d'épaisseur) ce qui insuffisant.
Motivation 2 : Les zones de build-up à proximité immédiate du contours externe nuisent à la qualité de l'optimisation indirecte.

2.2.2. Volumes prophylactiques (CTV1 / PTV1):

Remarque :
Le choix des volumes prophylactiques est basé sur l'analyse par le médecin prescripteur du risque d'extension infraclinique selon la localisation tumorale et le stade TN de la tumeur. Plusieurs recommandations bibliographiques sont disponibles.

2.2.2.1. Prophylaxie péritumorale (CTV1T) :

- Article de recommandations générales sur les volumes :
« Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets » [7]

- Recommandations sur les volumes prophylactiques péritumoraux pour les tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx :
[Propositions for the selection and the delineation of peritumoral microscopic disease volumes in oral cavity and oropharyngeal cancers (lymph nodes excluded)] [8]

- Recommandations pour les volumes prophylactiques péritumoraux pour les tumeurs du larynx :
[Building Clinical Target Volume in laryngeal cancers using knowledge about modes of invasion of each location] [9]

Au total :

- La prophylaxie péritumorale comprend au moins un compartiment anatomique en plus de la zone tumorale. Plus large dans les zones anatomiques à risque élevé de diffusion tumorale infraclinique (ex : langue, plancher, cheminées graisseuses).

- En postopératoire inclure le lambeau dans la prophylaxie.

2.2.2.2. Prophylaxie ganglionnaire (CTV1N) :

- Article de recommandations générales sur les volumes :
« Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT »[10]

- « GORTEC guidelines for selection and delineation of nodal CTV – July 2002 »

- Recommandations pour le choix des aires ganglionnaires prophylactiques et l'aide à la délinéation chez les patients N0 :
« CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC,RTOG consensus guidelines » [11]

- Recommandations pour le choix des aires ganglionnaires prophylactiques et de boost chez les patients Np ou N+.
« Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck » [6]
Synthèse :

- Le choix du traitement d'un nombre limité d'aires ganglionnaires (ex : I à III ou II à IV) ne peut concerner que les hémicous N0 chez des patient de stade N0-N1. Un hémicou ≥ N1 ou un hémicou N0 chez un patient ≥ N2a doit bénéficier d'une irradiation de tous les niveaux ganglionnaires (avec ou sans inclusion du niveau VI et des rétropharyngés selon indication).
- Si atteinte du niveau II (quelques soient le nombre ou la taille des adénopathies) élargir l'espace rétropharyngé homolatéral en base du crâne pour inclure l'espace rétrostyllien.
- Si atteinte du niveau IV ou V (quelques soient le nombre ou la taille des adénopathies) inclure l'espace sous-claviculaire homolatéral.
- Si un niveau ganglionnaire est atteint, inclure le niveau ganglionnaire N0 de contigüité.
- Les rétropharyngés peuvent n'être dessinés que dans leur partie latérale (région juxtamédiane à l'artère carotide). La non délinéation systématique des rétropharyngés dans leur partie la plus médiane permet de faciliter la protection des muscles constricteurs du pharynx. Cette recommandation n'est pas valable en cas d'adénopathie rétropharyngée ou de tumeur de la paroi pharyngée postérieure.
- En cas d'atteinte postopératoire N+R+ les volumes prophylactiques ganglionnaires seront dessinés jusqu'au contours externe (- 2 mm sous le contours externe) en regard de tout le niveau ganglionnaire où se trouvait initialement l'adénopathie.
- En cas d'adénopathie en place, si le muscle apparaît infiltré ou suspect d'infiltration sur le scanner dosimétrique, prendre le muscle sur toute la hauteur de l'aire ganglionnaire où se trouve l'adénopathie.

- Remarque complémentaire[12] :
Pour les tumeurs ORL latéralisées (à l'exclusion des tumeurs du rhinopharynx, des adénopathies sans primitif et des adénopathies rétropharyngées), quelque soit l'atteinte ganglionnaire homolatérale (N0-N3), la prophylaxie ganglionnaire controlatérale peut exclure le niveau IIb si le cou controlatéral est N0.

- Remarque complémentaire (choix de service) :
En cas de volumineuse atteinte du niveau II, prendre en prophylaxie la pôle inférieur de la parotide homolatérale.

- Application des marges pour obtention des PTV1 (PTV1T et PTV1N) :

PTV1 = CTV1 + 4 mm dans toutes les directions sauf an Tête/Pieds (5 mm) avec exclusion du contours externe (-2 mm)

Motivation 1 : L'application d'une marge de 4 mm en Tête/Pieds conduit à la prise en compte d'une seule coupe TDM (=3mm d'épaisseur) ce qui insuffisant.

Motivation 2 : Les zones de build-up à proximité immédiate du contours externe nuisent à la qualité de l'optimisation indirecte.

2.2.3. Volumes intermédiaires (CTVi / PTVi) :

Ces volumes intermédiaires ne sont dessinés qu'en cas de réalisation d'une IMRT en 1 temps (boost intégré).
Une IMRT en 1 temps peut justifier 2 ou 3 niveaux de dose selon la situation clinique et le stade tumoral (cf recommandations CHAO ci-jointes).[10]

Si 3 niveaux de dose sont indiqués :

CTV2 = CTV2T et CTV2N tels que définis supra.

CTVi = CTV1T tel que défini supra + CTV1N tel que défini supra mais limité à l'aire ganglionnaire correspondant aux adénopathies existantes + tous les niveaux de contigüité.

CTV1 = reste du CTV1N tel que défini supra et non inclus dans le CTVi.

3. RECOMMANDATIONS DOSIMETRIQUES :

3.1. ORGANES A RISQUE :

Si une marge a été appliquée sur un organe à risque (cf supra), les recommandations dosimétriques s'appliquent à l'organe avec sa marge (PRV).

OAR	Objectif	Tolérance max selon circonstances
Tronc cérébral	$D_{2\%} \leq 50$ Gy	$D_{2\%} \leq 55$ Gy Dmax ≤ 60 Gy sur justification médicale
Canal médullaire	$D_{2\%} \leq 45$ Gy	$D_{2\%} \leq 48$ Gy Dmax ≤ 50 Gy sur justification médicale
Hypophyse	$D_{2\%} \leq 40$ Gy	Dépassement des recommandations possible sur justification médical
Chiasma	$D_{2\%} \leq 50$ Gy	$D_{2\%} \leq 55$ Gy

Cristallin	Dmax ≤ 10 Gy	Dépassement des recommandations possible sur justification médical
Chambre antérieure	$D_{2\%}$ ≤ 20 Gy	Dépassement des recommandations possible sur justification médical
Rétine	$D_{2\%}$ ≤ 50 Gy ≤ 50% rétine > 45 Gy	Dépassement des recommandations possible sur justification médical
Nerf optique	$D_{2\%}$ ≤ 50 Gy	$D_{2\%}$ ≤ 55 Gy Dmax < 60 Gy du côté de la tumeur voire sur justification médicale pas de limite de dose (prise de risque sur la vue du côté de la tumeur)
ATM	$D_{2\%}$ ≤ 50 Gy	Dépassement des recommandations possible sur justification médical
Parotide[13, 14, 15 , 16]	<u>Pour 1 parotide :</u> Dmoy ≤ 26-32 Gy < 67% parotide > 15 Gy < 45% parotide > 30 Gy < 24% parotide > 45 Gy <u>Pour les 2 parotides :</u> Dmoy 2 parotides ≤ 33 Gy	Dépassement des recommandations possible sur justification médical
Oreille interne[17]	Dmoy < 47 Gy	Dépassement des recommandations possible sur justification médical
Plexus	$D_{2\%}$ ≤ 50 Gy	$D_{2\%}$ ≤ 55 Gy Dmax < 60 Gy du côté de la tumeur voire sur justification médicale pas de limite de dose (prise de risque fonctionnelle)
Sous maxillaire[18]	Dmoy ≤ 39 Gy	Dépassement des recommandations possible sur justification médical
Encéphale	Réduire au max l'irradiation cérébrale	$D_{2\%}$ ≤ 60 Gy
Volumes de contrainte: Larynx[19] Cavité buccale Muscles constricteurs[20]	 $D_{2\%}$ ≤ 45 Gy Dmoy ≤ 43 Gy Dmoy ≤ 30 Gy Réduire au max le volume irradié ≤50 gy	A prendre en compte dans l'optimisation si ces volumes ne sont pas inclus dans les volumes cibles.

3.2. VOLUMES CIBLES :

3.2.1. Prescription de la dose :

3.2.1.1. IMRT en 2 temps :

- 1° temps = prophylaxie (PTV1) :
50 gy en 25 fractions et 5 semaines

- 2° temps = boost (PTV2) :
20 Gy en 10 fractions et 2 semaines si maladie macroscopique en place
16 Gy en 8 fractions et 1,5 semaines si postopératoire

3.2.1.2. IMRT en 1 temps :

PTV	T en place	T en place	Postop
	Ttes loc sauf larynx/hypoph Chimio concomitante OK	Larynx/hypopharynx Chimio concomitante OK	Toutes loc Chimio concomitante OK
PTV2	70 Gy / 2.12 Gy par séance 33 fx	70 Gy / 2 Gy par séance 35 fx	66 Gy / 2 Gy par séance 33 fx
PTVi	59.4 Gy / 1.8 Gy par séance 33 fx	63 Gy / 1.8 Gy par séance 35 fx	59.4 Gy / 1.8 Gy par séance 33 fx
PTV1	54 Gy / 1.64 Gy par séance 33 fx	56 Gy / 1.6 Gy par séance 35 fx	54 Gy / 1.64 Gy par séance 33 fx

3.2.2. Objectifs dosimétriques :

≥ 95% dose prescrite sur ≥ 95% des PTV

≥ 95% dose prescrite sur ≈ 100% des CTV

4. REFERENCES :

1. Lapeyre M, Marchesi V, Mege A, *et al.* [Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers with bilateral irradiation of the neck : preliminary results]. *Cancer Radiother* 2004;8:134-147.
2. Hall WH, Guiou M, Lee NY, *et al.* Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1362-1367.
3. Soto DE, Kessler ML, Piert M, *et al.* Correlation between pretreatment FDG-PET biological target volume and anatomical location of failure after radiation therapy for head and neck cancers. *Radiother Oncol* 2008;89:13-18.
4. Cannon DM, Lee NY. Recurrence in region of spared parotid gland after definitive intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:660-665.
5. Apisarnthanarax S, Elliott DD, El-Naggar AK, *et al.* Determining optimal clinical target volume margins in head-and-neck cancer based on microscopic extracapsular extension of metastatic neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:678-683.
6. Gregoire V, Eisbruch A, Hamoir M, *et al.* Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006;79:15-20.
7. Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, *et al.* 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.
8. Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, *et al.* [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.
9. Bidault FJ, Bourhis J, Luboinski B. [Building Clinical Target Volume in laryngeal cancers using knowledge about modes of invasion of each location]. *Cancer Radiother* 2005;9:271-279.
10. Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, *et al.* 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;53:1174-1184.
11. Gregoire V, Levendag P, Ang KK, *et al.* CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC,RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003;69:227-236.
12. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, *et al.* Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:28-42.
13. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, *et al.* 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;45:577-587.
14. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, *et al.* 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;51:938-946.
15. Chao KS, Deasy JO, Markman J, *et al.* 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;49:907-916.

16. Munter MW, Karger CP, Hoffner SG, *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;58:175-184.
17. Chan SH, Ng WT, Kam KL, *et al.* Sensorineural hearing loss after treatment of nasopharyngeal carcinoma: a longitudinal analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1335-1342.
18. Murdoch-Kinch CA, Kim HM, Vineberg KA, *et al.* Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:373-382.
19. Sanguineti G, Adapala P, Endres EJ, *et al.* Dosimetric predictors of laryngeal edema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:741-749.
20. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, *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;60:1425-1439.

Annexe 2 :

Cotation EORTC/RTOG des toxicités aigües radio-induites ORL

	0	1	2	3	4
Muqueuse	RAS	Enanthème. Pas de traitement nécessaire.	Alimentation orale possible. Fausses membranes non confluentes.	Alimentation orale impossible ou fausses membranes confluentes.	Nécrose. Hémorragie. Ulcérations.
Peau	RAS	Erythème léger. Dermo-épidermite sèche.	Erythème intense. Dermo-épidermite sèche.	Dermo-épidermite exsudative.	Ulcérations. Nécroses.
Pharynx	RAS	Dysphagie modérée. Antalgiques mineurs.	Dysphagie intense. Antalgiques majeurs. Alimentation liquide.	Perte de poids > 15%. Alimentation par sonde ou parentérale.	Obstruction. Perforation. Ulcération.
Larynx	RAS	Erythème. Dysphonie modérée.	Dysphonie intense. Œdème des aryténoïdes. Fausses membranes.	Aphonie. Œdème intense des aryténoïdes ou fausses membranes confluentes.	Tachéostomie. Hémorragie.
Glandes salivaires	RAS	Salive épaisse. Sécheresse débutante.	Salive très épaisse. Sécheresse modérée.	Sécheresse intense.	Nécrose.

Annexe 3 :

Cotation EORTC/RTOG des toxicités chroniques radio-induites ORL

	0	1	2	3	4
Muqueuse	RAS	Atrophie discrète.	Atrophie marquée. Quelques télangiectasies.	Atrophie très marquée. Nombreuses télangiectasies.	Ulcération.
Peau	RAS	Atrophie et/ou troubles de pigmentation discrets.	Atrophie marquée. Quelques télangiectasies.	Atrophie très marquée. Nombreuses télangiectasies.	Ulcération.
Larynx	RAS	Dysphonie et/ou eodème aryténoïdes discrets.	Dysphonie et/ou eodème aryténoïdes modérés.	Dysphonie et/ou eodème aryténoïdes sévères. Chondrite.	Nécrose.
Glandes salivaires	RAS	Sécheresse modérée.	Sécheresse très marquée.	Asialie.	Nécrose.
Tissus sous-cutané	RAS	Induration discrète.	Induration modérée. Rétraction discrète.	Induration et/ou . rétraction très importantes.	Nécrose.

Annexe 4 :

Questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-H&N35 (versions françaises)

EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser:

Vos initiales: |_|_|_|_|
Date de naissance (jour/mois/année): |_|_|_|_|_|_|_|_|
La date d`aujourd`hui (jour/mois/année): 31|_|_|_|_|_|_|_|_|

		Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1.	Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise?	1	2	3	4
2.	Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade?	1	2	3	4
3.	Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors?	1	2	3	4
4.	Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?	1	2	3	4
5.	Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée:

		Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6.	Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4
7.	Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4
8.	Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4
9.	Avez-vous eu mal?	1	2	3	4
10.	Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4
11.	Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4
12.	Vous êtes-vous senti(e) faible?	1	2	3	4
13.	Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4
14.	Avez-vous eu des nausées (mal au coeur)?	1	2	3	4
15.	Avez-vous vomi?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée:

		Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
16.	Avez-vous été constipé(e)?	1	2	3	4
17.	Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4
18.	Etiez-vous fatigué(e)?	1	2	3	4
19.	Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes?	1	2	3	4
20.	Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision?	1	2	3	4
21.	Vous êtes-vous senti(e) tendu(e)?	1	2	3	4
22.	Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23.	Vous êtes-vous senti(e) irritable?	1	2	3	4
24.	Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)?	1	2	3	4
25.	Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26.	Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie familiale?	1	2	3	4
27.	Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4
28.	Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Tous droits réservés Version 3.0.

EORTC QLQ - H&N35

Les patients rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affecté par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours de la semaine passée:		**Pas du tout**	**Un peu**	**Assez**	**Beaucoup**
31.	Avez-vous eu mal dans la bouche?	1	2	3	4
32.	Avez-vous eu mal à la mâchoire?	1	2	3	4
33.	Avez-vous eu des douleurs dans la bouche?	1	2	3	4
34.	Avez-vous eu mal à la gorge?	1	2	3	4
35.	Avez-vous eu des problèmes en avalant des liquides?	1	2	3	4
36.	Avez-vous eu des problèmes en avalant des aliments écrasés?	1	2	3	4
37.	Avez-vous eu des problèmes en avalant des aliments solides?	1	2	3	4
38.	Vous êtes-vous étranglé(e) en avalant?	1	2	3	4
39.	Avez-vous eu des problèmes de dents?	1	2	3	4
40.	Avez-vous eu des problèmes à ouvrir largement la bouche?	1	2	3	4
41.	Avez-vous eu la bouche sèche?	1	2	3	4
42.	Avez-vous eu une salive collante?	1	2	3	4
43.	Avez-vous eu des problèmes d'odorat?.	1	2	3	4
44.	Avez-vous eu des problèmes de goût?	1	2	3	4
45.	Avez-vous toussé?.	1	2	3	4
46.	Avez-vous été enroué(e)?	1	2	3	4
47.	Vous êtes-vous senti(e) mal?	1	2	3	4
48.	Votre apparence vous a-t-elle préoccupé(e)?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée:		Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
49.	Avez-vous eu des difficultés à manger?	1	2	3	4
50.	Avez-vous eu des difficultés à manger devant votre famille?	1	2	3	4
51.	Avez-vous eu des difficultés à manger devant d'autres personnes?	1	2	3	4
52.	Avez-vous eu des difficultés à prendre plaisir aux repas?	1	2	3	4
53.	Avez-vous eu des difficultés à parler à d'autres personnes?	1	2	3	4
54.	Avez-vous eu des difficultés à parler au téléphone?	1	2	3	4
55.	Avez-vous eu des difficultés à avoir un contact social avec votre famille?	1	2	3	4
56.	Avez-vous eu des difficultés à avoir un contact social avec vos amis?	1	2	3	4
57.	Avez-vous eu des difficultés à sortir en public?	1	2	3	4
58.	Avez-vous eu des difficultés à avoir un contact physique avec votre famille ou vos amis	1	2	3	4
59.	Avez-vous éprouvé moins d'intérêt aux relations sexuelles?	1	2	3	4
60.	Avez-vous éprouvé moins de plaisir sexuel?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée:		Non	Oui
61.	Avez-vous pris des anti-douleurs?	1	2
62.	Avez-vous pris des suppléments nutritionnels (à l'exclusion de vitamines)?	1	2
63.	Avez-vous utilisé une sonde d'alimentation?	1	2
64.	Avez-vous perdu du poids?	1	2
65.	Avez-vous pris du poids?	1	2

© Copyright 1995 EORTC Quality of Life Study Group, version 1.0 All rights reserved. Tous droits réservés. Version française

Annexe 5 :

Publications / Communications

- Articles :

Impact of Intensity-Modulated Radiotherapy on health-related quality of life for head and neck cancer patients: Matched-pair comparison with Conventional Radiotherapy
P. Graff, M. Lapeyre, E. Desandes, et al.
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2007;67(5):1309-1317.

A spatially encoded dose difference maximal intensity projection map for patient dose evaluation: a new first line patient quality assurance tool.
W. Hu, P. Graff, T. Boettger, and al.
Medical Physics 2011;38(4):1748-53.

Does IGRT Ensure Target Dose Coverage of Head and Neck IMRT Patients?
P. Graff, W. Hu, S.S. Yom, and al.
Radiotherapy and Oncology, accepted Nov. 2011 (in press)

- Communications orales :

Avec référence pubmed:
« International Meeting on Innovative Approaches in Head and Neck Onocology » Barcelone Espagne 2007
Titre: The impact of Intensity-Modulated Radiotherapy on health-related quality of life for head and neck cancers patients. Matched-pair comparison with Conventional Radiotherapy.
P. Graff, M. Lapeyre, E. Desandes, et al.
Radiotherapy and Oncology, 2007;82(Sup.1):S14

« Société Française de Radiothérapie Oncologique » Paris France 2008
Titre: Résultats cliniques de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) appliquée au traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures.
P. Graff, M. Lapeyre, V. Marchesi et al.
Cancer Radiothérapie 2008;12(6-7):703-4.

Communications sur invitation :
« 12th International Conference - Optimal use of advanced radiotherapy in multimodality oncology » Rome Italie 2007
Titre: New radiotherapy technologies for treating head and neck tumours.
et rédaction d'un chapitre du textbook correspondant.

« 21th International Symposium – Modern Radiation Oncology: Innovative Technologies and Translation Research » Tokyo Japon 2008
Titre: IMRT applied to head and neck cancers: principles, results and prospects.

« 1st International Expertise of Specific Rhinologic Topics » Nancy France 2008
Titre: New external radiotherapy technologies for treating nose and sinus malignant tumors.

« Eurocancer » Paris France 2011
Titre: IMRT : Le nouveau standard en radiothérapie ORL.

- Posters :

« First world congress of the International Academy of Oral Oncology » Amsterdam Hollande 2007
Titre: Impact of Intensity-Modulated Radiotherapy on health-related quality of life for head and neck cancers patients. Matched-pair comparison with Conventional Radiotherapy.
P. Graff, M. Lapeyre, E. Desandes, et al.
Oral Oncology 2007;2(Sup.1):131-132

« Société Française de Radiothérapie Oncologique » Paris France 2007
Titre: Préservation de la qualité de vie des patients traités pour un cancer des voies aérodigestives supérieures: apport de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.
P. Graff, M. Lapeyre, E. Desandes, et al.
Cancer Radiothérapie 2007;11(6-7):403-404

« International Meeting on Innovative Approaches in Head and Neck Onocology » Barcelone Espagne 2009
Titre: Intensity-Modulated Radiotherapy for head-and-neck cancers. A prospective evaluation.
P. Graff, M. Lapeyre, V. Marchesi et al.
Radiotherapy and Oncology, 2009;90(Sup.2):S43

« American Society for Radiation Oncology (ASTRO) » San Diego USA 2010
Titre: Verification of Head & Neck Delivered Dose using 3D Dose Recalculation with Megavoltage cone-beam CT.
Graff, Hu, Cheung et al.
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics;78(Sup.3):S728-S729

« International Meeting on Innovative Approaches in Head and Neck Onocology » Barcelone Espagne 2011
Titre: Setup differences when using different IGRT alignment practices for head and neck IMRT patients.
P. Graff, V. Weinberg, N. Kirby et al.
Radiotherapy and Oncology;98(Sup.1):S33

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 67, No. 5, pp. 1309–1317, 2007
Copyright © 2007 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/07/$–see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.012

CLINICAL INVESTIGATION **Head and Neck**

IMPACT OF INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE FOR HEAD AND NECK CANCER PATIENTS: MATCHED-PAIR COMPARISON WITH CONVENTIONAL RADIOTHERAPY

Pierre Graff, M.D.,* Michel Lapeyre, M.D.,† Emmanuel Desandes, M.D.,‡ Cécile Ortholan, M.D.,§ René-Jean Bensadoun, M.D.,§ Marc Alfonsi, M.D.,‖ Philippe Maingon, M.D.,¶ Philippe Giraud, M.D., Ph.D.,# Jean Bourhis, M.D., Ph.D.,** Vincent Marchesi, Ph.D.,* Alice Mège, M.D.,* and Didier Peiffert, M.D., Ph.D.*

Departments of *Radiation Oncology and ‡Clinical Research, Alexis Vautrin Center, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France; †Department of Radiation Oncology, Jean Perrin Center, Clermont-Ferrand, France; §Department of Radiation Oncology, Antoine Lacassagne Center, Nice, France; ‖Department of Radiation Oncology, Sainte Catherine Center, Avignon, France; ¶Department of Radiation Oncology, Georges-François Leclerc Center, Dijon, France; #Department of Radiation Oncology, Curie Institute, Paris, France; **Department of Radiation Oncology, Gustave Roussy Institute, Paris, France

Purpose: To assess the benefit of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) compared with conventional RT for the quality of life (QOL) of head and neck cancer survivors.

Methods and Materials: Cross-sectional QOL measures (European Organization for Research and Treatment of Cancer QOL questionnaire C30 and head and neck cancer module) were used with a French multicenter cohort of patients cured of head and neck cancer (follow-up ≥ 1 year) who had received bilateral neck RT (≥ 45 Gy) as a part of their initial treatment. We compared the QOL mean scores regarding RT modality (conventional RT vs. IMRT). The patients of the two groups were matched (one to one) according to the delay between the end of RT and the timing of the QOL evaluation and the T stage. Each QOL item was divided into two relevant levels of severity: "not severe" (responses, "not at all" and "a little") vs. "severe" (responses "quite a bit" and "very much"). The association between the type of RT and the prevalence of severe symptoms was approximated, through multivariate analysis using the prevalence odds ratio.

Results: Two comparable groups (67 pairs) were available. Better scores were observed on the head and neck cancer module QOL questionnaire for the IMRT group, especially for dry mouth and sticky saliva ($p < 0.0001$). Severe symptoms were more frequent with conventional RT concerning saliva modifications and oral discomfort. The adjusted prevalence odds ratios were 3.17 ($p = 0.04$) for dry mouth, 3.16 ($p = 0.02$) for sticky saliva, 3.58 ($p = 0.02$) for pain in the mouth, 3.35 ($p = 0.04$) for pain in the jaw, 2.60 ($p = 0.02$) for difficulties opening the mouth, 2.76 ($p = 0.02$) for difficulties with swallowing, and 2.68 ($p = 0.03$) for trouble with eating.

Conclusion: The QOL assessment of head and neck cancer survivors demonstrated the benefit of IMRT, particularly in the areas of salivary dysfunction and oral discomfort. © 2007 Elsevier Inc.

Intensity-modulated radiotherapy, Quality of life, Head and neck cancer, Cross-sectional study, Matched-pair analysis.

INTRODUCTION

One of the most frequent and debilitating long-term side effects of radiotherapy (RT) for head and neck cancer is xerostomia (1, 2). Dry mouth impairs chewing, swallowing, and speech functions, it increases the risk of oral candidiasis and dental caries, it alters taste, and it may have marked effects on basic functions and patients' health-related quality of life (QOL). Xerostomia symptoms are usually permanent, illustrating the importance of prevention. Intensity-modulated RT (IMRT) permits the sparing of the parotid glands while providing adequate coverage of the tumor targets (3–6). This dosimetric advantage offers a new avenue to prevent xerostomia. Also, other chronic adverse effects of RT may impair the QOL of long-term survivors, including trismus, osteoradionecrosis, chronic pain, and cervical fibrosis. The role of IMRT in the induction of these sequelae is still poorly established (7).

Reprint requests to: Pierre Graff, M.D., Service de Radiothérapie, Centre Alexis Vautrin, Avenue de Bourgogne, Vandoeuvre-Lès-Nancy 54511 Cedex, France. Tel: (+33) 3-83-59-84-26; Fax: (+33) 3-83-59-83-91; E-mail: p.graff@nancy.fnclcc.fr

Supported by the French League Against Cancer (Meuse Department).

Conflict of interest: none.

Received Oct 9, 2006, and in revised form Nov 12, 2006. Accepted for publication Nov 15, 2006.

Quality of life refers to an individual's sense of well-being and ability to perform daily tasks that can be potentially affected by an illness and its treatment. The assessment of the QOL for patients with head and neck cancer has demonstrated the negative impact of treatment mostly on QOL domains, especially in the case of combined therapies. Nevertheless, these symptoms evolve over time so that final consequences on a patient's global health status and the functional dimensions of QOL vary. Furthermore, the precise role of each treatment on the QOL alteration is unclear. The real impact of normal tissue sparing on the broader aspects of patients' QOL needs to be detailed for IMRT.

We performed a cross-sectional study in a large French cohort of survivors of head and neck carcinoma, who had undergone external beam RT (EBRT) as a part of their initial treatment. Our aim was to compare the self-reported QOL scores between patients treated with conventional RT (CRT) and those treated with IMRT, with a particular interest in the symptom scales relative to salivary modifications and oral cavity discomfort.

METHODS AND MATERIALS

Subject selection and study design

The study population was selected from patients with head and neck cancer, who had undergone treatment between January 1, 2001 and January 1, 2005, at six French cancer centers: A. Vautrin Center (Nancy), A. Lacassagne Center (Nice), Sainte Catherine Center (Avignon), G.F. Leclerc Center (Dijon), and Gustave Roussy Institute and Curie Institute (Paris).

The eligibility criteria included head-and-neck tumor, treated with a curative intent, without clinical evidence of disease recurrence or a second primary tumor at the QOL evaluation. All patients had undergone comprehensive bilateral neck EBRT, to a minimal dose of 45 Gy (one fraction daily), as a part of their initial treatment. Because such tumors rarely justify bilateral neck prophylactic treatment, patients with salivary gland, nasal, and paranasal sinus tumors were excluded. All patients had completed EBRT as initially prescribed, with no interruption >1 week. No patient had received a radiation-protective agent (*i.e.,* amifostine) during RT. The minimal follow-up between the end of RT and the QOL evaluation was 1 year. A history of a previous head-and-neck cancer or repeat RT of the head-and-neck area were exclusion criteria.

All consecutive patients treated with IMRT during the inclusion period were queried about participating in the study. The patients who accepted inclusion and completed the QOL questionnaires effectively represented the IMRT group.

Matched patients from the CRT group were selected among the pool of patients treated during the same period by RT without intensity modulation. The matching was done using the tumor stage according to the International Union Against Cancer classification (T1–T2 vs. T3–T4) and the delay between the end of RT and the participation proposal (12–23 months, 24–35 months, and $\geq$ 36 months). To obtain a one-to-one match, a large number of patients was interviewed and asked to participate. When >1 patient of the CRT group met the criteria for matching and completed the QOL questionnaires, the patient whose age at diagnosis was closest to the corresponding patient in the IMRT group was chosen.

All subjects were able to read and understand French, and all were informed about the purposes of the study. QOL was assessed once in all patients (cross-sectional study).

Quality of life measurement

The QOL data were collected using the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QOL questionnaire (QLQ-C30) (version 3.0) and the EORTC head and neck cancer module (H&N35). These instruments have been previously validated (8–10), translated, and cross-culturally adapted to French-speaking patients (11, 12). All scores were linearly transformed such that all scales ranged from 0 to 100 according to the EORTC scoring manual recommendations; missing data were processed according to the specific instructions for each questionnaire (13).

The EORTC QLQ-C30 questionnaire is cancer specific, and the module H&N35 is disease specific. Together, they include 1 global health status/QOL scale, 5 multi-item functional scales, 10 multi-item symptom scales, and 17 single-item symptom scales. A high score in the functional scales and overall QOL scale represents a high level of functioning, and a high score in the symptoms scales or single items represents a high level of symptoms or difficulties.

To ease the interpretation of the scores, it could be clinically relevant to report the raw scores in addition to the transformed scores. According to the EORTC recommendations, it is acceptable to dichotomize an individual item into two levels of severity (13). We grouped each individual score into "not severe" (including responses "not at all" and "a little") or "severe" (including responses "quite a bit" and "very much"). Questions relative to saliva modifications (EORTC QLQ-H&N35 questions 41 and 42) were also grouped into "very much" vs. "none or moderate" (all other responses).

The questionnaires were sent by mail after the patient had agreed by telephone. They were self-administered at home, and the physicians were never present when the patients answered the questions. Technical help of a research nurse was offered.

Patient environment measurement and clinical data collection

These data were obtained thanks to a combination of self-rated questionnaires and chart review. The tumor and nodal stages were categorized as T1–T4 and N1–N3, respectively (according to the International Union Against Cancer classification). The treatments associated with EBRT were recorded, including surgery (tumor removal and neck dissection), brachytherapy, and chemotherapy. The radiation doses were systematically noted according to the International Commission on Radiation Units and Measurements Reports 38 and 50. The coexistence of significant comorbidities at the initial treatment was evaluated by chart review. All chronic diseases with potential clinical expression in daily life were considered as relevant, including systemic inflammatory disease and endocrine abnormalities.

The dental state and the patients' dental care (daily alkaline mouthwash and fluoride gel application in dentate patients was considered appropriate) were evaluated using a study-specific questionnaire. The sociodemographic data at the QOL evaluation concerning age, gender, living arrangements (living alone vs. living with a partner), education (elementary school or less vs. high school or more), and employment status (unemployed or retired vs. employed) were also recorded. Patients were asked

about their weight and height, tobacco and alcohol consumption, and use of enteral nutrition (nasogastric tube or gastrostomy).

Statistical analysis

A comparison of the matched groups was performed through bivariate analysis using a paired *t* test for quantitative variables and MacNemar's and Bowker's tests of symmetry for categorical qualitative variables. Any difference with a p value ≤ 0.05 was considered significant.

To study the relationship between severe symptoms and type of RT (CRT vs. IMRT), dichotomized QOL questionnaire items of particular interest ($p \leq 0.05$ on bivariate analysis) were selected as dependent variables for multivariate analysis. The association between the dichotomized QOL items retained and the study variables was determined through bivariate analysis using Student's *t* test (after testing for equality of variances) and Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. Any difference with a p value of ≤ 0.10 resulted in including the corresponding variable in the multivariate analysis. Any variable unequally divided between the two matched groups ($p \leq 0.10$) was also tested by multivariate analysis. The multivariate models were created using conditional logistic regression analysis for matched paired data with backward elimination. The significance level for the variables retained in the multivariate model was set at 0.05. Age and gender, commonly considered as confounding factors (14), were forced into the models. To quantify the association between the risk factor (CRT) and the disease (severe symptoms), we measured the prevalence odds ratio (POR), which approximates the incidence rate ratio in a cross-sectional study for the evaluation of chronic disease with different follow-up periods for the subjects under observation (15).

In the multivariate models, the significance of interaction between variables was tested only for variables that correlated with both the risk factor and the disease.

All statistical analysis were performed using Statistical Analysis Systems software, version 9.1, for Microsoft Windows (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Patient, disease, and treatment characteristics

Of the 235 eligible patients, 187 (79.6%) completed and returned the questionnaires, 7 refused participation at the first telephone contact, 2 were unable to answer because of hospitalization for another disease, and 39 did not return their questionnaires, despite a second mailing. Among the responders, 67 were treated with IMRT. The 120 remaining responders comprised the pool for selection of 67 matched patients for the CRT group. At the end, 134 matched paired patients were available for the final analysis. In the CRT group, 12 patients received a conformal technique (without intensity modulation) for boost delivery.

The patient and disease characteristics are summarized in Table 1. The median age of the participating patients was 56 years (range, 37–80 years) and 54 years (range, 19–82 years) for CRT and IMRT groups, respectively ($p = 0.12$). Although men were a majority in both groups, a greater proportion of women were in the IMRT group ($p = 0.02$). The proportion of patients presenting with at least one comorbidity was 41.8% and 31.8% for CRT and IMRT groups, respectively ($p = 0.73$). Both populations were similar in terms of educational level and living arrangements, but a larger proportion of CRT patients were unemployed ($p = 0.02$). Numerous patients had stopped tobacco consumption in both groups, but fewer had stopped alcohol consumption, with no significant differences. Most of the patients were still dentate, and most in both groups contin-

Table 1. Patient and disease characteristics in matched populations

Characteristic	Matched populations		p
	CRT	IMRT	
Mean age (y)	57.7 ± 10.7	54.5 ± 11.9	0.12
Mean body mass index	23.3 ± 3.9	23.2 ± 3.6	0.79
Gender (*n*)			0.02
Male	58 (86.6)	49 (73.1)	
Female	9 (13.4)	18 (26.9)	
Follow-up (mo)			1.00
12–24	34 (50.7)	34 (50.7)	
24–36	26 (38.8)	26 (38.8)	
≥ 36	7 (10.5)	7 (10.5)	
Tumor localization (*n*)			0.57
Oral cavity	9 (13.4)	6 (9.0)	
Nasopharynx-oropharynx	45 (67.2)	53 (79.1)	
Hypopharynx-larynx	13 (19.4)	8 (11.9)	
T stage (*n*)			1.00
T1–T2	50 (74.6)	50 (74.6)	
T3–T4	17 (25.4)	17 (25.4)	
N stage (*n*)			0.09
N0–N1	38 (56.7)	48 (71.6)	
N2–N3	29 (43.3)	19 (28.4)	
Co-morbidities (*n*)			0.73
0	39 (58.2)	41 (61.2)	
≥ 1	28 (41.8)	26 (31.8)	
Education (*n*)			0.29
Elementary school or less	36 (53.7)	29 (43.3)	
High school or more	31 (46.3)	38 (56.7)	
Living arrangements			0.32
Living alone	23 (34.3)	18 (26.9)	
Living with partner	44 (65.7)	49 (73.1)	
Employment status (*n*)			0.02
Unemployed (or retired)	53 (79.1)	41 (61.2)	
Employed	14 (20.9)	26 (38.8)	
Enteral nutrition (*n*)			0.18
No	63 (94.0)	66 (98.5)	
Yes	4 (6.0)	1 (1.5)	
Regular tobacco consumption (*n*)			0.83
Stopped	54 (80.6)	53 (79.1)	
Continued	13 (19.4)	14 (20.9)	
Regular alcohol consumption (*n*)			0.37
Stopped	41 (61.2)	36 (53.7)	
Continued	26 (38.8)	31 (46.3)	
Teeth and dental care (*n*)			0.54
Toothless	23 (34.3)	16 (23.9)	
Appropriate dental care	31 (46.3)	36 (53.7)	
Inappropriate dental care	13 (19.4)	15 (22.4)	

Abbreviations: CRT = conventional radiotherapy; IMRT = intensity-modulated radiotherapy.

Data presented as mean ± SD or numbers, with the percentages in parentheses.

Table 2. Treatment characteristics in matched populations

Characteristic	Matched populations CRT	IMRT	p
Tumor removal			0.32
No	43 (64.2)	48 (71.6)	
Yes	24 (35.8)	19 (28.4)	
Neck dissection			0.24
No	43 (64.2)	49 (73.1)	
Yes	24 (35.8)	18 (26.9)	
Chemotherapy			0.24
No	39 (58.2)	45 (67.2)	
Yes	28 (41.8)	22 (32.8)	
Brachytherapy			0.32
No	64 (95.5)	61 (91.0)	
Yes	3 (4.5)	6 (9.0)	
RT prophylactic dose (Gy)	50.2 ± 1.7	50.4 ± 2.1	0.66
RT boost			0.32
No	12 (17.9)	8 (11.9)	
Yes	55 (82.1)	59 (88.1)	
RT boost dose (Gy)*	66.1 ± 9.8	67.1 ± 9.3	0.63

Abbreviations as in Table 1.

Data presented as numbers, with percentages in parentheses, or mean ± SD.

* Only for patients treated up to 50 Gy.

ued appropriate dental care. Thanks to the matching criteria, the median follow-up time (*i.e.,* elapsed time between the end of RT and the QOL evaluation) was similar between the CRT and IMRT patients at 22 months (range, 12–52 months) and 24 months (range, 12–53 months), respectively ($p = 0.10$). This long follow-up time explains the small proportion of patients still using enteral nutrition. Most patients were treated for oropharyngeal cancer (42 patients in each group). More nasopharynx cancers were observed in the IMRT population (3 vs. 11 patients in the CRT and IMRT groups, respectively). The proportions of oral cavity cancers (9 and 6 patients in the CRT and IMRT groups, respectively) and hypopharyngeal or laryngeal tumors (13 and 8 patients in the CRT and IMRT groups, respectively) were nearly similar. The repartition of tumor sites was not significantly different between the two groups ($p = 0.57$). The tumor stage was T1-T2 for 74.6% of patients in both groups. Lymphatic involvement was less advanced in the IMRT population, with 71.6% patients having N0-N1 disease vs. 56.7% in the CRT population. Nevertheless, this difference did not reach statistical significance ($p = 0.09$).

The treatment characteristics are summarized in Table 2. The proportions of surgical procedures (tumor removal and neck dissection), brachytherapy, and chemotherapy were not different between the two groups. The chemotherapy regimens mostly included platinum drug administration (cisplatin or carboplatin) as a single agent or in combination with 5-fluorouracil. Chemotherapy was concomitant with RT and/or neoadjuvant, and a large majority of patients received two or three courses (> 90% in each group). Brachytherapy was delivered by iridium wire implantation (low dose rate), except for 1 patient treated with a pulsed dose rate. For the 9 patients receiving brachytherapy (eight oropharynx and one oral cavity tumor), the mean dose delivered by this treatment modality was 25.8 Gy (SD 11.1).

All study patients received prophylactic bilateral neck irradiation (minimal dose 45 Gy). The mean prophylactic dose was 50.2 Gy (SD 1.7) and 50.4 Gy (SD 2.1) for the CRT patients and IMRT patients, respectively ($p = 0.83$). For patients receiving a boost (82.1% and 88.1% of CRT and IMRT patients, respectively), the mean total dose was 66.1 Gy (SD 9.8) and 67.1 Gy (SD 9.3), respectively ($p = 0.63$).

Intensity-modulated RT was delivered with the sliding window technique for 50 patients and the step-and-shoot technique for 17 patients. Of the 59 IMRT patients treated with a boost, 19 received an integrated boost; 10 received a simultaneous integrated boost and 9 simultaneous modulated accelerated RT. The mean parotid volume of the IMRT patients was 21.3 cm^3 (SD 8.6). The mean parotid dose was 33.7 Gy (SD 7.8). The mean dose was < 30 Gy for one parotid at least in 63.5% of IMRT patients. This dose constraint was respected for both parotids in only 23.8% of patients. Considering the stricter mean parotid dose constraint, the mean dose was < 26 Gy for one parotid at least in only 34.9% of IMRT patients. The volume of tissue receiving > 30 Gy was < 45% for one parotid at least in 65.0% of IMRT patients. This constraint was respected for both parotids in only 25.0% of patients.

EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35 scores

The mean scores and SDs for the EORTC QLQ-C30, according to RT modalities, are presented in Table 3.

Table 3. EORTC QLQ-C30 functional and symptom scale scores in matched populations

Variable	n*	Matched populations CRT	IMRT	p
Functional scales				
Global QOL	67	64.2 ± 22.2	68.5 ± 21.0	0.24
Physical function	67	78.9 ± 18.7	87.1 ± 16.9	0.01
Role function	67	72.4 ± 30.2	80.8 ± 28.3	0.13
Emotional function	67	67.3 ± 26.7	74.4 ± 23.9	0.09
Cognitive function	67	80.8 ± 20.8	80.3 ± 23.4	0.89
Social function	67	70.6 ± 32.9	75.6 ± 27.9	0.37
Symptom scales				
Fatigue	67	42.0 ± 32.5	31.3 ± 29.8	0.06
Nausea	67	11.4 ± 21.2	5.2 ± 14.6	0.05
Pain	67	30.1 ± 29.5	21.9 ± 28.3	0.11
Dyspnea	66	31.3 ± 31.4	19.4 ± 27.9	0.01
Insomnia	67	35.8 ± 35.9	31.8 ± 33.8	0.45
Appetite loss	67	35.3 ± 38.4	22.9 ± 35.9	0.06
Constipation	65	17.4 ± 27.7	14.9 ± 24.1	0.58
Diarrhea	66	13.6 ± 26.1	10.9 ± 22.0	0.57
Financial difficulties	64	25.5 ± 35.5	16.4 ± 30.4	0.08

Abbreviations: EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30 = quality-of-life questionnaire; QOL = quality of life; other abbreviations as in Table 1.

Data presented as mean ± SD.

* Number of matched pairs retained for analysis.

Table 4. EORTC QLQ-H&N35 symptom scale scores in matched populations

Symptom scales	*n**	Matched populations		*p*
		CRT	IMRT	
Pain	67	33.5 ± 28.5	21.5 ± 25.0	0.01
Swallowing	67	35.1 ± 26.2	23.0 ± 25.6	0.01
Senses	67	33.3 ± 32.8	26.6 ± 28.6	0.22
Speech	67	25.5 ± 25.0	20.4 ± 25.8	0.24
Social eating	67	38.2 ± 31.8	26.9 ± 30.3	0.03
Social contact	67	18.8 ± 24.4	14.2 ± 22.2	0.28
Less sexuality	60	41.9 ± 38.3	35.2 ± 37.5	0.27
Teeth	64	34.9 ± 40.0	19.5 ± 30.6	0.02
Opening mouth	66	48.3 ± 37.7	28.8 ± 31.9	0.001
Dry mouth	67	83.1 ± 25.5	57.2 ± 33.2	<0.0001
Sticky saliva	63	76.6 ± 30.1	47.1 ± 34.7	<0.0001
Coughing	67	26.4 ± 31.0	23.9 ± 30.6	0.62
Felt ill	66	19.2 ± 29.3	12.4 ± 25.8	0.16
Pain killers	67	41.8 ± 49.7	32.8 ± 47.3	0.33
Nutritional supplements	66	34.8 ± 48.0	19.4 ± 39.8	0.06
Feeding tube	67	7.5 ± 26.5	1.5 ± 12.2	0.10
Weight loss	67	25.4 ± 43.8	19.4 ± 39.8	0.40
Weight gain	67	31.3 ± 46.7	31.3 ± 46.7	1.00

Abbreviations: H&N35 = head-and-neck cancer module; other abbreviations as in Tables 1 and 3.

Data presented as mean ± SD.

* Number of matched pairs retained for analysis.

Among the functional scales, the differences between the two groups reached statistical significance only for physical function ($p = 0.01$), with a better score for the IMRT patients. Among the symptom scales, the differences reached statistical significance only for nausea ($p = 0.05$) and dyspnea ($p = 0.01$), with less severe symptoms for IMRT patients. Fatigue and appetite loss were borderline ($p = 0.06$), always in favor of IMRT patients.

The mean scores and SDs for the EORTC QLQ-H&N35, stratified according to RT modality, are displayed in Table 4. Seven symptom scores were significantly different between the two groups: pain ($p = 0.01$), swallowing ($p = 0.01$), social eating ($p = 0.03$), teeth ($p = 0.02$), opening mouth ($p = 0.001$), dry mouth ($p \leq 0.0001$), and sticky saliva ($p \leq 0.0001$). All these symptoms were more severe for patients in the CRT group. In both groups, the two most impaired mean scores were dry mouth and sticky saliva.

Analysis of dichotomized QOL questionnaire items

Unadjusted and adjusted PORs for severe symptoms according to RT modalities (CRT vs. IMRT) are given in Table 5. The results are presented only for questions of particular interest ($p \leq 0.05$ on bivariate analysis). For the 12 items retained, the prevalence of severe symptoms was markedly greater among CRT patients. The statistical significance was preserved after multivariate analysis for all symptoms, except for the question relative to problems with teeth. Regarding saliva modifications, the PORs were 3.17 ($p = 0.04$) for dry mouth and 3.16 ($p = 0.02$) for sticky saliva. Regarding oral discomfort, the PORs were 3.58 ($p = 0.02$) for pain in mouth, 3.35 ($p = 0.04$) for pain in jaw, and 2.60 ($p = 0.02$) for difficulties in opening the mouth wide. Regarding eating ability, the PORs were 2.76 ($p = 0.02$) for difficulties in swallowing solid food and 2.68 ($p = 0.03$) for trouble with eating.

When dry mouth and sticky saliva were divided into "very much" vs. "none or moderate," the differences were very important. Of the prevalent cases of "very much" dry mouth, 44 (65.7%) and 18 (26.9%) were in the CRT and

Table 5. Unadjusted and adjusted prevalence odds ratios for "severe" symptoms* according to RT modality

QLQ-C30 and QLQH&N-35 items	Prevalent cases of "severe" symptoms (*n*)		PORs for "severe" vs. "not severe" symptoms (95% CI)	
	CRT	IMRT	Unadjusted†	Adjusted‡
Q1: trouble doing strenuous activities (67 matched pairs)	26 (38.8)	13 (19.4)	2.44 (1.13–5.31)	2.55 (1.14–5.67)
Q2: trouble taking long walk (65 matched pairs)	26 (40.0)	13 (20.0)	2.30 (1.09–4.83)	3.03 (1.18–7.79)
Q8: short of breath (66 matched pairs)	19 (28.8)	8 (12.1)	2.57 (1.07–6.16)	4.13 (1.23–13.79)
Q12: feeling weak (67 matched pairs)	26 (38.8)	14 (20.9)	2.09 (1.02–4.29)	2.22 (1.04–4.74)
Q31: pain in mouth (67 matched pairs)	24 (35.8)	13 (19.4)	2.83 (1.12–7.19)	3.58 (1.20–10.70)
Q32: pain in jaw (66 matched pairs)	24 (36.4)	11 (16.7)	4.25 (1.43–12.63)	3.35 (1.06–10.57)
Q37: problems swallowing solid food (66 matched pairs)	37 (56.1)	23 (34.8)	2.27 (1.12–4.62)	2.76 (1.21–6.30)
Q39: problems with teeth (63 matched pairs)	21 (33.3)	11 (17.5)	2.43 (1.01–5.86)	1.66 (0.65–4.28)
Q40: problems opening mouth wide (66 matched pairs)	30 (45.5)	14 (21.2)	2.78 (1.30–5.95)	2.60 (1.18–5.75)
Q41: dry mouth (67 matched pairs)	56 (83.6)	38 (56.7)	3.25 (1.47–7.18)	3.17 (1.06–9.46)
Q42: sticky saliva (61 matched pairs)	49 (80.3)	29 (47.5)	3.50 (1.59–7.68)	3.16 (1.20–8.29)
Q49: trouble eating (67 matched pairs)	29 (43.3)	16 (23.9)	2.62 (1.16–5.93)	2.68 (1.10–6.51)

Abbreviations: POR = prevalence odds ratio; other abbreviations as in Tables 1 and 3.

Results presented only for questions of particular interest ($p \leq 0.05$ on bivariate analysis).

Data in parentheses are percentages, unless noted otherwise.

* Responses "quite a bit" and "very much".

† Bivariate analysis using conditional logistic regression for matched paired data.

‡ Multivariate analysis using conditional logistic regression analysis for matched paired data with backward elimination.

IMRT groups, respectively. The nonadjusted and adjusted POR was 3.89 ($p = 0.0003$) and 4.20 ($p = 0.0008$), respectively. Of the prevalent cases of "very much" sticky saliva, 34 (55.7%) and 11 (18.0%) were in the CRT and IMRT groups, respectively. The nonadjusted and adjusted POR was 4.83 ($p = 0.0004$) and 5.53 ($p = 0.002$), respectively.

DISCUSSION

The aim of this study was to analyze the data on the self-reported QOL of patients treated for a head and neck cancer with bilateral neck RT as a part of their initial treatment and to determine whether IMRT, vs. RT without intensity modulation, allowed QOL benefit, especially for the symptom scales relative to salivary modifications and oral cavity discomfort.

A cross-sectional study can be used to infer causation. At one point, the subjects are assessed to determine whether they were exposed to the relevant factor and whether they have the outcome of interest. Nevertheless, this design deals with prevalence, as opposed to incidence; therefore, some restrictions have to be considered. Prevalence is a composite measure, depending on both the incidence and duration of the disease. This restricts the use of cross-sectional studies to diseases of long duration. Moreover, cross-sectional studies do not permit conclusions about whether exposure preceded the disease. The cross section is etiologically meaningful only if a true time relationship exists between the exposure and the outcome. Because the relationship of cause and effect is well established between parotid RT and salivary flow collapse (16–18), the cross-sectional evaluation of chronic self-rated xerostomia was an interesting endpoint to determine the potential benefit of IMRT owing to parotid preservation. Health-related QOL reports and comparisons according to therapeutic modalities or patient characteristics have already been assessed through cross-sectional analysis in previous studies (19–22).

Although an effect of confounding factors could not be entirely excluded, this kind of bias was limited by methodologic precautions. Matching concerned the most relevant factors. Nevertheless, to allow feasibility of the study, the number of matching criteria had to be limited. Other potential confounding factors were controlled for by the restrictive inclusion criteria and statistical multivariate analysis. Because most salivary recovery appears during first year after RT, the minimal follow-up was 1 year for all patients included in our study (16–18). Moreover, to take into account the major role of follow-up on salivary secretion recovery, the interval between end of RT and the QOL evaluation was one of the matching criteria. The other matching criterion was the tumor stage (T1-T2 vs. T3-T4). The purpose was to reduce the potential risk of selection bias (*i.e.,* limited tumors receiving IMRT and more extensive cancers, requiring larger irradiation volumes or more aggressive therapeutic combinations, preferentially treated with CRT). Other disease, treatment, and patient characteristics were also collected (23). The two matched populations were comparable for most study variables, except for gender and employment status. These differences were taken into account in the multivariate analysis. Neck involvement was slightly less advanced in the IMRT population, with no statistical significance. Patients who experienced recurrence or a second primary tumor were excluded from this study, because we considered these events major biases in long-term QOL interpretation (24).

The questionnaires were answered by 79.6% of the selected patients, comparing favorably with other studies with similar designs in the field of QOL measurement (19, 25, 26).

The mean scores for the EORTC QLQ-C30 were not greatly different between patients treated with or without intensity modulation. Inversely, the results were markedly better in the IMRT group regarding the disease-specific symptom scores of the EORTC QLQ-H&N35. Seven symptom scores were significantly different between the two groups. The most important differences concerned salivary modifications, with a 25.9-point difference for dry mouth ($p < 0.0001$) and a 29.5-point difference for sticky saliva ($p < 0.0001$), followed by difficulties in opening the mouth ($p = 0.001$). Despite the apparently less frequent xerostomia among IMRT patients, dry mouth and sticky saliva remained the most impaired mean scores in both groups.

As detailed in the EORTC QLQ-C30 scoring manual (13), the transformed scores may be difficult to interpret because of a lack of clinical significance of a specific value. One of the ways to ease the interpretation of the results is to report the raw scores, in addition to the transformed scores. It can be useful to dichotomize the individual items into two relevant levels of severity. Prevalent cases of severe symptoms (responses "quite a bit" and "very much") were markedly greater among patients treated without intensity modulation concerning saliva modifications (dry mouth and sticky saliva), oral discomfort (pain in the mouth, pain in the jaw, and difficulty in opening the mouth wide), and eating difficulties (swallowing solid food and trouble with eating). The incidence rate ratio of severe symptoms for patients treated with CRT vs. IMRT was approximated by the POR. Regarding saliva modifications, the POR was 3.17 for dry mouth and 3.16 for sticky saliva, remaining statistically significant after multivariate analysis. The benefit of IMRT was more important when the items were divided into "very much" and "none or moderate." These results greatly emphasize the ability of IMRT to reduce a part of the RT toxicity compared with more conventional techniques, especially in terms of salivary dysfunction and oral discomfort.

Quality of life assessments of head and neck cancer patients have demonstrated the negative impact of treatment on mostly QOL domains, especially in the case of combined therapies, with difficulties in determining the role of each treatment on the QOL alterations (19, 27–30). All QOL scores are severely altered at the end of treatments, but some symptoms resolve, and patients may become accustomed to certain sequelae, such that the final consequences on global

health status and functional dimensions of QOL are variable. However, some residual symptoms persist, especially the clinical consequences of saliva modifications such as xerostomia and sticky saliva. These permanent sequelae illustrate the importance of potential prevention using parotid gland preservation. Hammerlid *et al.* (28) conducted a prospective QOL evaluation from diagnosis until 3 years after treatment for head-and-neck cancer among 232 patients. The largest QOL changes were observed within the first year after diagnosis. Nearly all scores deteriorated 3 months after the start of treatment. The largest deterioration occurred for senses, problems with dry mouth, role functioning, loss of appetite, fatigue, pain, swallowing, and social eating. After 3 years, most of the variables had returned to the pretreatment values or improved. However, some scores remained altered. The largest deteriorations were found for problems with dry mouth, senses, teeth, and opening the mouth. List *et al.* (27) prospectively assessed the QOL of advanced-stage head-and-neck cancer patients treated with concomitant chemoradiotherapy. The acute treatment effects were severe and resulted in substantial declines in most areas. During the 12 months after treatment, patients improved in most QOL dimensions and returned to pretreatment functioning in some. Four basic patterns of decline and recovery were described: little or no decline during treatment (speech, chewing, and emotional and social well being); a decline during treatment with gradual improvement to pretreatment levels (mouth pain, swallowing, skin problems, functional and physical well being, and overall QOL); a decline during treatment with only limited recovery (normalcy of diet, sticky saliva, and eating in public); and a decline during treatment with no significant improvement over time (dry mouth and difficulties tasting).

The role of parotid preservation on salivary flow and self-reported QOL has been previously reported. Parliament *et al.* (18) conducted a Phase I-II trial. Twenty-three patients received comprehensive bilateral neck IMRT for head-and-neck carcinoma. Inverse planning was done with the treatment goal of at least one spared parotid gland. Whole-mouth salivary flow rates were measured. Oral health-related QOL was assessed prospectively using the University of Washington instrument and a separate xerostomia questionnaire. Salivary flows 1 year after RT correlated inversely with the combined mean parotid dose. Because of parotid preservation, none of the University of Washington QOL individual domain scores related to oral health at 12 months were significantly different from those at baseline. The proportion of patients reporting total xerostomia QOL scores of 0 or 1 (no or mild xerostomia) had not diminished significantly from baseline at 12 months. Malouf *et al.* (16) investigated the longitudinal relationship between radiation doses delivered to the salivary glands and salivary gland dysfunction (objective findings from the collection of saliva from both Stenson's ducts) or impaired xerostomia-related QOL (three questionnaires evaluating complaints of dry mouth). The results demonstrated that reduced radiation doses to the parotid glands, using parotid-sparing techniques, were strongly associated with percentage of baseline parotid flow rates measured at 1 year after RT. A lower radiation dose to the contralateral parotid glands was associated with a greater percentage of baseline salivary flow rates at 1 year after RT, fewer xerostomia complaints, and an enhanced QOL. Henson *et al.* (31) assessed parotid salivary function up to 1 year after RT in patients undergoing bilateral neck parotid-sparing RT. The parotid flow rates were collected from the spared and treated glands. A 15-item xerostomia-related QOL scale was completed before RT and regularly during the first year after treatment. The salivary flow rates from the spared and treated glands were significantly decreased at the completion of RT. With time, the spared parotid flow rates increased and were not significantly different from the baseline values. In contrast, the output from the treated glands remained statistically indistinguishable from 0. Patients had a significantly worse xerostomia-related QOL at the end of RT, but the responses at 1 year were markedly better, although remaining significantly worse than at baseline. These findings suggest that the use of parotid-sparing RT allows contralateral gland preservation at 1 year after RT with concomitant improvement in xerostomia-related QOL. Jabbari *et al.* (32) published an initial report of a matched prospective study of QOL and xerostomia after IMRT or standard RT for head and neck cancer requiring bilateral neck irradiation. Each patient received a validated head and neck cancer-related QOL questionnaire (HNQOL) and a validated patient-reported xerostomia questionnaire (XQ) before therapy and regularly during the 2 years after treatment. Despite the small number of patients included, differences in QOL evolution appeared between the two groups. First, the XQ and HNQOL scores worsened in both groups compared with the pretherapy scores. Six months after end of treatment, improvements of both XQ and HNQOL scores had occurred with time in the IMRT patients compared with no trend toward improvement in the standard RT patients. At 12 months, the median XQ and HNQOL scores were better in the IMRT compared with the standard RT patients by about 20 points.

Some recommendations on parotid dose constraints to preserve the salivary flow rates have been published (33–36). It has been recommended to limit the parotid gland mean dose to < 26 or 30 Gy. The volume of parotid receiving >15 Gy, 30 Gy, and 45 Gy should be inferior to 67%, 45%, and 24%, respectively. These parotid constraints were respected for at least one parotid for most IMRT patients in our study. Upholding the constraints for both parotids was rare because of the high doses delivered to the ipsilateral gland. A mean parotid dose of < 26 Gy seems a difficult goal to reach.

CONCLUSION

The long-term assessment of QOL among head and neck cancer survivors who received bilateral neck RT, demonstrated a marked benefit for IMRT compared with RT

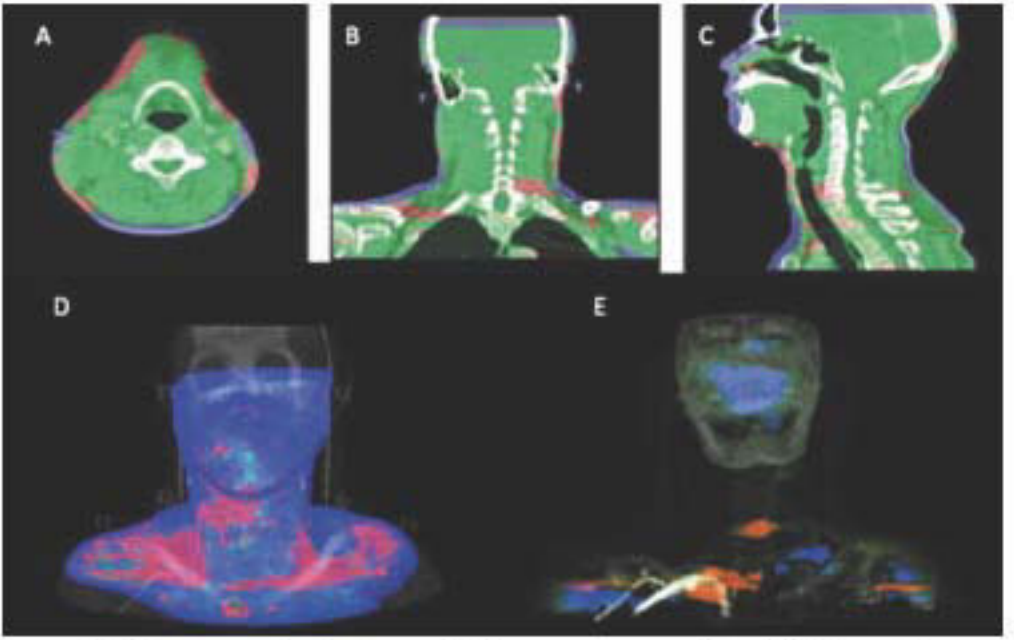
delivered without intensity modulation. The benefits were particularly relevant in the areas of salivary dysfunction and oral discomfort. These results emphasize the interest in IMRT in terms of QOL preservation in the case of bilateral neck RT as part of the initial treatment of head and neck cancer.

REFERENCES

1. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, *et al.* Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: A survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck* 2002;24:737–747.
2. Denis F, Garaud P, Bardet E, *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;22:69–76.
3. Clark CH, Bidmead AM, Mubata CD, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy improves target coverage, spinal cord sparing and allows dose escalation in patients with locally advanced cancer of the larynx. *Radiother Oncol* 2004;70: 189–198.
4. Lapeyre M, Marchesi V, Mege A, *et al.* [Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers with bilateral irradiation of the neck: Preliminary results]. *Cancer Radiother* 2004;8:134–147.
5. Pacholke HD, Amdur RJ, Louis DA, *et al.* The role of intensity modulated radiation therapy for favorable stage tumor of the nasal cavity or ethmoid sinus. *Am J Clin Oncol* 2005;28: 474–478.
6. Huang D, Xia P, Akazawa P, *et al.* Comparison of treatment plans using intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:158–168.
7. Parliament M, Alidrisi M, Munroe M, *et al.* Implications of radiation dosimetry of the mandible in patients with carcinomas of the oral cavity and nasopharynx treated with intensity modulated radiation therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34:114–121.
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–376.
9. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, *et al.* Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: The QLQ=C30 (+ 3). *J Clin Oncol* 1998;16:1188–1196.
10. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, *et al.* Quality of life in head and neck cancer patients: Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol* 1999;17: 1008–1019.
11. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, *et al.* for the EORTC Quality of Life Group A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *Eur J Cancer* 2000;36:1796–1807.
12. Sherman AC, Simonton S, Adams DC, *et al.* Assessing quality of life in patients with head and neck cancer: Cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Head and Neck module (QLQ-H&N35). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126: 459–467.
13. Aaronson N, Fayers P, Bjordal K, *et al.* The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels, Belgium: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
14. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, *et al.* Using reference data on quality of life—The importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). *Eur J Cancer* 1998;34:1381–1389.
15. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies. *Int J Epidemiol* 1997;26:220–223.
16. Malouf JG, Aragon C, Henson BS, *et al.* Influence of parotid-sparing radiotherapy on xerostomia in head and neck cancer patients. *Cancer Detect Prev* 2003;27:305–310.
17. Lin A, Kim HM, Terrell JE, *et al.* Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: A prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:61–70.
18. Parliament MB, Scrimger RA, Anderson SG, *et al.* Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58: 663–673.
19. Pourel N, Peiffert D, Lartigau E, *et al.* Quality of life in long-term survivors of oropharynx carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:742–751.
20. van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, *et al.* Generic and disease-specific health related quality of life in non-cirrhotic, cirrhotic and transplanted liver patients: A cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2003;3:33.
21. Rauch P, Miny J, Conroy T, *et al.* Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 354–360.
22. Bowker SL, Pohar SL, Johnson JA. A cross-sectional study of health-related quality of life deficits in individuals with comorbid diabetes and cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4:17.
23. Allison PJ, Locker D, Wood-Dauphinee S, *et al.* Correlates of health-related quality of life in upper aerodigestive tract cancer patients. *Qual Life Res* 1998;7:713–722.
24. Gotay CC, Moore TD. Assessing quality of life in head and neck cancer. *Qual Life Res* 1992;1:5–17.
25. Huguenin PU, Taussky D, Moe K, *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;45:47–52.
26. Epstein JB, Robertson M, Emerton S, *et al.* Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2001;23:389–398.
27. List MA, Siston A, Haraf D, *et al.* Quality of life and performance in advanced head and neck cancer patients on concomitant chemoradiotherapy: A prospective examination. *J Clin Oncol* 1999;17:1020–1028.
28. Hammerlid E, Silander E, Hornestam L, *et al.* Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer—A longitudinal study. *Head Neck* 2001;23:113–125.
29. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, *et al.* A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope* 2001;111: 1440–1452.
30. Abendstein H, Nordgren M, Boysen M, *et al.* Quality of life and head and neck cancer: A 5 year prospective study. *Laryngoscope* 2005;115:2183–2192.
31. Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, *et al.* Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral Oncol* 2001;37:84–93.

32. Jabbari S, Kim HM, Feng M, *et al.* Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: Initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63: 725–731.
33. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, *et al.* 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; 45:577–587.
34. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, *et al.* 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;51:938–946.
35. Chao KS, Deasy JO, Markman J, *et al.* 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;49:907–916.
36. Munter MW, Karger CP, Hoffner SG, *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; 58:175–184.

Editor's Picks



A spatially encoded dose difference maximal intensity projection map for patient dose evaluation: A new first line patient quality assurance tool

Weigang Hu et al.

Purpose: To develop a spatially encoded dose difference maximal intensity projection (DD-MIP) as an online patient dose evaluation tool for visualizing the dose differences between the planning dose and dose on the treatment day.

Med. Phys. **38**, 1748 (2011)

A spatially encoded dose difference maximal intensity projection map for patient dose evaluation: A new first line patient quality assurance tool

Weigang Hu
Department of Radiation Oncology, University of California, San Francisco, San Francisco, California 94143; Department of Radiation Oncology, Fudan University Cancer Hospital, Shanghai 200032, China; and Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China

Pierre Graff
Department of Radiation Oncology, University of California, San Francisco, San Francisco, California 94143 and Department of Radiation Oncology, Alexis Vautrin Cancer Center, Vandoeuvre-Les-Nancy, France 54511

Thomas Boettger
Oncology Care Systems, Siemens AG, Heidelberg 69123, Germany

Jean Pouliot[a)]
Department of Radiation Oncology, University of California, San Francisco, San Francisco, California 94143

(Received 27 August 2010; revised 31 January 2011; accepted for publication 7 February 2011; published 8 March 2011)

Purpose: To develop a spatially encoded dose difference maximal intensity projection (DD-MIP) as an online patient dose evaluation tool for visualizing the dose differences between the planning dose and dose on the treatment day.
Methods: Megavoltage cone-beam CT (MVCBCT) images acquired on the treatment day are used for generating the dose difference index. Each index is represented by different colors for underdose, acceptable, and overdose regions. A maximal intensity projection (MIP) algorithm is developed to compress all the information of an arbitrary 3D dose difference index into a 2D DD-MIP image. In such an algorithm, a distance transformation is generated based on the planning CT. Then, two new volumes representing the overdose and underdose regions of the dose difference index are encoded with the distance transformation map. The distance-encoded indices of each volume are normalized using the skin distance obtained on the planning CT. After that, two MIPs are generated based on the underdose and overdose volumes with green-to-blue and green-to-red lookup tables, respectively. Finally, the two MIPs are merged with an appropriate transparency level and rendered in planning CT images.
Results: The spatially encoded DD-MIP was implemented in a dose-guided radiotherapy prototype and tested on 33 MVCBCT images from six patients. The user can easily establish the threshold for the overdose and underdose. A 3% difference between the treatment and planning dose was used as the threshold in the study; hence, the DD-MIP shows red or blue color for the dose difference $>3\%$ or $\leq 3\%$, respectively. With such a method, the overdose and underdose regions can be visualized and distinguished without being overshadowed by superficial dose differences.
Conclusions: A DD-MIP algorithm was developed that compresses information from 3D into a single or two orthogonal projections while hinting the user whether the dose difference is on the skin surface or deeper. © *2011 American Association of Physicists in Medicine*.
[DOI: 10.1118/1.3560424]

Key words: Dose difference map, maximal intensity projection, quality assurance

I. INTRODUCTION

Recently, with the development of advanced radiation treatment planning and delivery systems, such as intensity-modulated radiation therapy[1,2] and volume modulated arc therapy,[3,4] very sharp dose gradients can be achieved for optimal dose distributions. Therefore, accurate patient positioning is critical to ensure precise treatment delivery. To achieve this goal, in-room three-dimensional (3D) imaging systems that can generate the patient's anatomical information on the treatment couch have become popular solutions.[5,6] However, the patient's anatomical information alone does not provide any dosimetric information and cannot be used to determine whether it is necessary to replan the dose distribution.

The megavoltage cone-beam CT (MVCBCT) images acquired moments before the treatment delivery can be used to recalculate and verify the actual dose distribution.[7] Once the treatment dose distribution is made available, one can compare it to the planned dose and evaluate the dosimetric changes. Such dosimetric information can help the physician evaluate the actual treatment-day dose distribution. In our

research group, Cheung *et al.*[8] presented the usage of MVCBCT images in a dose-guided radiotherapy (DGRT) prototype workstation and showed the benefit of including dosimetric information in the delivery and verification steps of the radiotherapy treatment course.

The dose difference can be analyzed using relative local dose difference or the gamma index.[9,10] However, the evaluation process is time-consuming because the user needs to check the difference maps slice-by-slice to review the complete 3D dose difference information.

Due to patient weight loss or slight anatomical deformations, significant relative local dose differences can be observed close to the skin surface of the patients.[11] When trying to present a dose difference map (DDM) to the user, where one could see at a glance whether the dose distribution has changed significantly or not, such superficial dose differences may dominate a standard maximum intensity projection (MIP) impacting the usefulness of the MIP visualization.[12] To avoid this shortcoming, a new algorithm has been developed which enables the user to encode the distance of a dose difference to defined points using different colors or lookup tables. In this study, we present a new method that compresses the information of an arbitrary 3D dose difference index into a single distance-encoded 2D MIP image. The whole 3D dose difference information can be visualized and evaluated in the 2D images.

II. MATERIAL AND METHODS

II.A. MVCBCT and DGRT workstation

MVCBCT can image the patient in the treatment position using a conventional linear accelerator. At UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, the MVision MVCBCT system is installed on two Oncor and two Primus accelerators (Siemens OCS, Concord, CA). A 6 MV beam is used as the imaging source and the detector is an AG9 (PerkinElmer Optoelectronics, Fremont, CA) amorphous silicon flat panel mounted on the gantry 145 cm away from the source. Transmission images are obtained over a 200° arc and used for 3D image reconstruction with a modified Feldkamp algorithm.[13] The reconstructed 3D image is limited to a cylindrical volume, 27.4 cm in diameter and 27.4 cm in length, which is sufficient for head and neck treatments. The system has been described elsewhere.[14]

The DGRT workstation runs research prototype software for evaluating the actual dose distribution based on the treatment-day MVCBCT images. Cheung *et al.*[8] have described this workstation. For the completeness of the paper, we state it here briefly. MVCBCT images are corrected by a slice-by-slice correction, which is based on the CT numbers on the planning kV CT images. The workstation uses the pencil beam dose calculation engine based on the KONRAD Inverse Planning Software (Siemens Medical System, Siemens AG, Heidelberg, Germany).[15,16] For each patient, the original treatment plan created in the Pinnacle treatment planning system (Pinnacle3 version 8.0m, Philips Medical Systems, Andover, MA) is imported and recalculated with the pencil beam dose calculation algorithm both in the planning kV CT images and corrected MVCBCT images. For each MVCBCT image data set, a percentage dose difference map is created with the following equation:

$$\mathrm{PDoseDiff} = \frac{D_{\mathrm{cb}} - D_{\mathrm{ct}}}{D_{\mathrm{ct}}} \times 100\%.$$

Here, the PDoseDiff is the percent dose difference; D_{cb} and D_{ct} are the dose distributions on MVCBCT images and planning CT images, respectively.

The PDoseDiff map is encoded with blue, red, and green colors, representing the below, over, and within the preset threshold, respectively. We use a 3% as the threshold, indicating that the PDoseDiff below -3% is encoded with blue, over 3% is red, and within $[-3\%, 3\%]$ is green.

II.B. Calculating the dose difference maps

The algorithm is applied once the dose difference volume is computed for two overlapping three-dimensional dose cubes, representing here the planning and daily dose distributions on the planning CT and the MVCBCT, respectively. The DDM volume encodes underdose regions in blue, the acceptable regions in green, and overdose regions in red. The user can determine the overdose/underdose thresholds. The resulting DDM is a three-dimensional image cube which classifies each voxel either belonging to the overdose, underdose, or acceptable dose difference group. The classification result can be visualized in arbitrary MPRs as a color encoded overlay using nearest neighbor interpolation.

From this DDM, the new dose difference MIPs are calculated in the following way. Inputs are the DDM volume which has the same size, orientation, and extents as the original planning CT($\mathrm{CT_{Plan}}$) and an internal reference point, which can be chosen equally to the planning isocenter, but could also be another arbitrary point P_{Ref}.

The workflow of the algorithm to produce the new dose difference MIP is illustrated in Fig. 1. The algorithm works as follows:

(1) The patient skin segmentation $\mathrm{CT_{skin}}$ is automatically extracted from the planning CT $\mathrm{CT_{Plan}}$ using an optimal threshold method combined with some morphological postprocessing operations.
(2) From the binary representation of $\mathrm{CT_{skin}}$, the signed distance transformation is computed using the method of Maurer *et al.*[17] with inner distances having a positive sign and outer distances being set to zero. The resulting distance map $\mathrm{DiMa_{Skin}}$ is stored for further processing.
(3) Then, the minimum distance d_{min} of P_{ref} to the skin surface is determined, retrieving the pixel value of $\mathrm{DiMa_{Skin}}$ at the position of P_{ref}.
(4) Next d_{min} is used to normalize the distance values of $\mathrm{DiMa_{Skin}}$, setting all values greater than or equal to d_{min} 1. All remaining values lower than d_{min} are scaled to the interval [0,1].
(5) Note that the distance map and the dose difference volume are of identical size and overlap physically so that

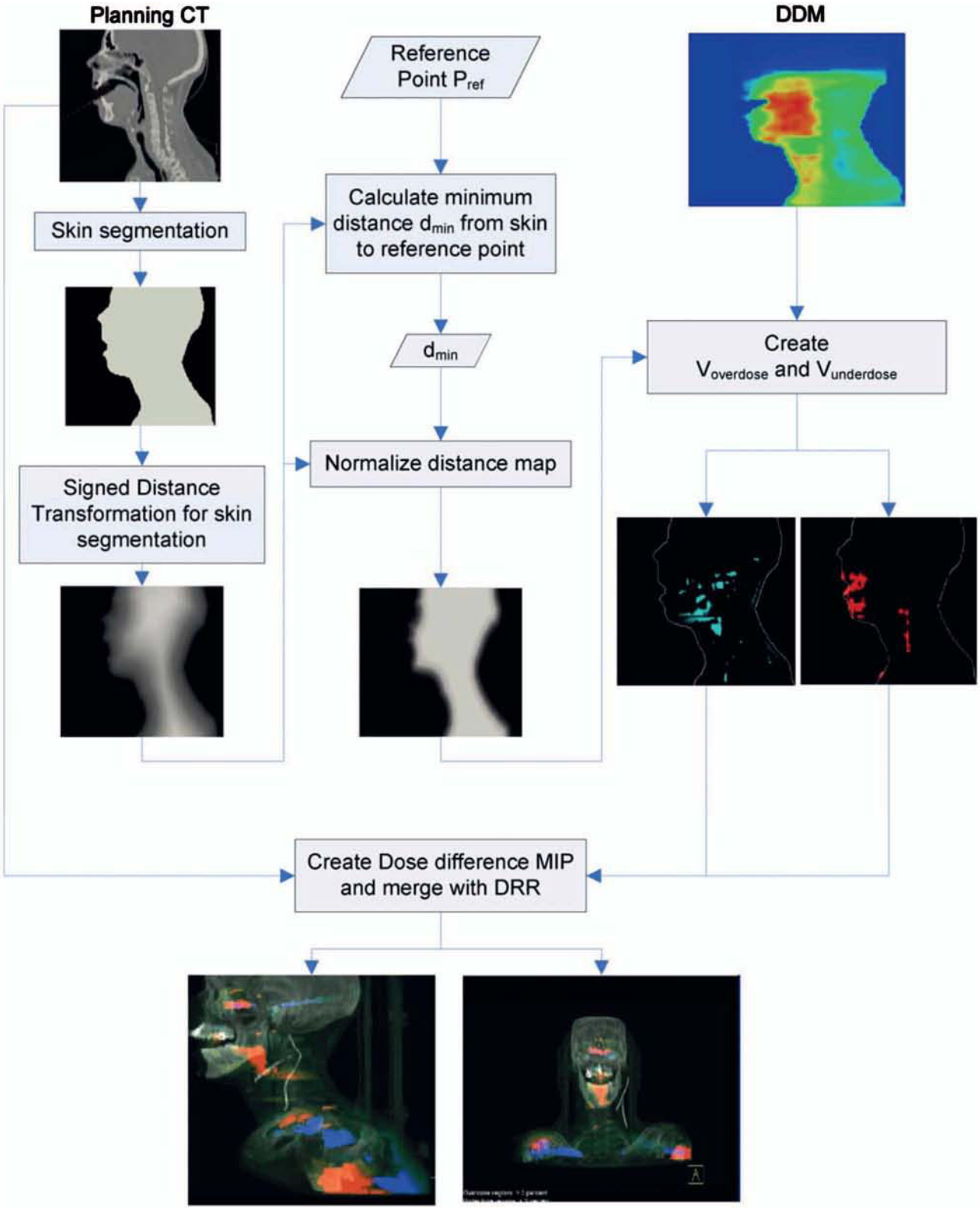


FIG. 1. Workflow of the algorithm to produce the new dose difference MIP.

for each voxel $p_i \in$ DDM, there exist a relative local dose difference value x_i stored in DDM and a normalized relative distance value y_i stored in $\text{DiMa}_{\text{Skin}}$.

(6) For each voxel p_i of the DDM, the local dose difference value x_i and the corresponding distance values y_i are extracted and stored in two newly created helper volumes V_{overdose} and $V_{\text{underdose}}$, which have the same dimensions, extents, and positions as DDM. For V_{overdose}:

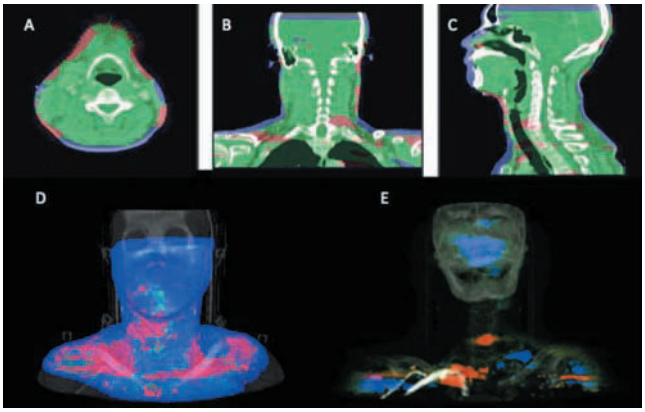


FIG. 2. The percent dose difference maps in the (a) axial, (b) coronal, and (c) sagittal views; (d) dose difference VRT rendering and (e) maximum intensity projection with skin-distance encoding for a head and neck patient.

If $x_i > 3\%$, p_i is set to y_i or otherwise to 0. For $V_{\text{underdose}}$: If $x_i < 3\%$, p_i is set to y_i or otherwise to 0.

(7) Any given viewing direction MIPs can be calculated from V_{overdose} mapping small values (closer to 0) to green and mapping large values (close to 1) to red. At the same time, a second MIP can be calculated from the $V_{\text{underdose}}$ volume mapping small values (closer to 0) to green and mapping large values (close to 1) to blue.

(8) Using alpha blending, the two MIPs can be merged into one two-dimensional overlay display, which can be shown on top of a digitally reconstructed radiograph, generated automatically from the planning CT with matching viewing directions.

One can also choose to modify not only the color based on the distance map values, but also choose to modify the alpha values of the lookup table used for MIP creation, making overdosage and underdosage regions closer to the skin transparent. Furthermore, one can alter the reference point. Another application could be to not encode skin distances for the dose differences, but to encode relative distances to target structures or organs at risk.

The dose difference maps can be computed completely automatically and can therefore be included in an automated report showing the overdosage and underdosage MIP from each beam direction for different reference points and could therefore be used for additional quality assurance purposes.

The whole process has been implemented in the DGRT prototype workstation and the dose difference maximal intensity projection (DD-MIP) can be generated in a few seconds after obtaining the dose difference map.

III. RESULTS

III.A. Percent dose difference map and DD-MIP

The DD-MIP algorithm has been tested on 33 MVCBCT images from six patients. Figure 2 shows the percent dose difference maps [Fig. 2(a) axial, Fig. 2(b) sagittal, and Fig. 2(c) coronal] on one head and neck patient CT (patient1). The green color represents dose differences between the planning dose and treatment dose that are within [−3% 3%]. The red and blue areas are those differences larger than 3% and less than −3%, respectively.

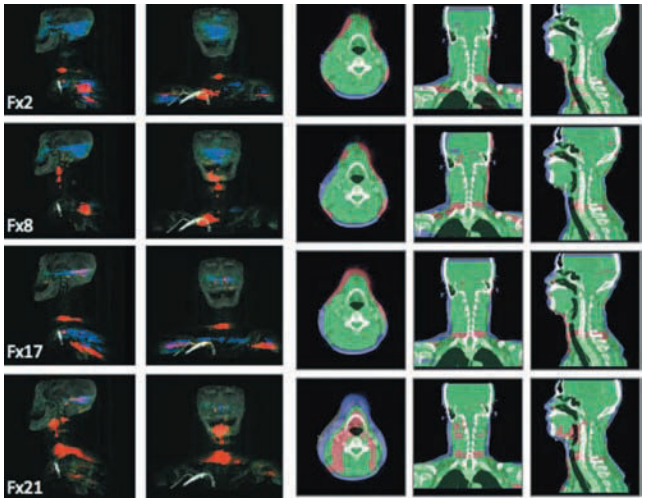


FIG. 3. The MIPs (left) and PDoseDiff maps (right) for patient 1. Fx2, 8, 17, 21 mean the 2nd, 8th, 17th, and 21st fraction of the treatment delivery.

A general 3D rendering of the PDoseDiff map is shown in Fig. 2(d). This kind of technique shows the dose difference around the skin area because there are a lot of red or blue areas and it is difficult to distinguish exactly the dose in the area away from the skin. Figure 2(e) shows the DD-MIP image with skin-distance encoding.

III.B. Clinical application

Figures 3 and 4 are the comparisons of DD-MIPs (left) and PDoseDiff maps (right) in two clinical patients. One patient (patient 1) had four fractions and the other (patient 2) had two fractions. Rather than checking the dose difference by a slice-by-slice viewing in the PDoseDiff maps, it is easier to visualize the changes in overdose (red) regions or underdose (blue) regions in MIPs. For example, the 21st fractions (Fx21) in both patients show larger red regions compared to the previous ones, which means there are higher dose differences. With dose difference maps, the user needs to check each slice to get the general idea on how many areas have overdose or underdose; however, such general dose difference information can be quickly visualized in the DD-

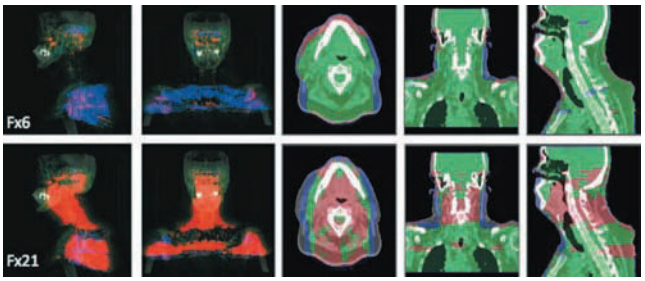


FIG. 4. The MIPs (left) and PDoseDiff maps (right) for patient 2 in the 6th (Fx6) and 21st (Fx21) fractions. There are obvious dose differences (red areas) in the Fx21.

MIPs. The DD-MIPs provide quick and useful 2D dose difference information for evaluating the actual dose delivery.

IV. DISCUSSION

In this study, we created a skin-distance encoding dose difference MIP for overcoming the time-consuming task of the slice-by-slice PDoseDiff review with only three snapshots in the axial, coronal, and sagittal directions. The DD-MIP provides the tool for online dosimetric verification with instantly and fully embodying the entire dose difference information.

For each volume of interest, the dosimetric data extracted from the planned dose distribution can be compared to the dosimetric constraints requested for this volume. The relevant dosimetrical indices are defined by the maximal dose for serial organs at risk and the minimal dose that should be delivered to the target volumes. If a threshold had already been reached or exceeded, the corresponding volume of interest is considered to have no dosimetric latitude during the treatment course. If the threshold was not reached, the amount of dosimetric slack is defined as the difference between the planned dose and the maximal threshold.

The level of significance for PDoseDiff (visualized as a red or a blue region on color-coded dose difference maps) can be user-defined according to this aforementioned dosimetric slack. For example, if the treating physician is particularly worried because of a maximal dose located in the upper part of the spine and a tiny dosimetric latitude ($<3\%$ of the planned maximal dose), he/she may ask for a 3% color-coded dose difference map. The patient will be considered for replanning if a red spot appears in the critical portion of his/her spine. Different regions associated with different levels of significance can be defined according to the most critical volumes of interest.

To make this procedure feasible, the physician should be able to easily delegate this task to the therapists. The limitation of 3D geographic information in a 2D review using DD-MIP images is aimed to facilitate assessment of numerous data by therapists in a daily approach. For selected levels of PDoseDiff, the treating physician specifies, on a sagittal and a frontal view of the patient, which anatomic area should be of concerned if a red or a blue region appears. This can be considered as a first level of quality assurance easily transferable to the therapists. If a significant dose variation in an area of concern is detected, the physician can be alerted for further consultation.

The difference in the skin area is a big obstacle in the generally maximum intensity projection used. As shown in the PDoseDiff maps (Figs. 3 and 4), there are always "red" or "green" regions in the skin area. When implementing the maximum intensity projection without any processing on the skin area, those red or green areas will definitely dominate in the projections and hide the dose difference information on further sites such as organ at risks or targets, which will make the MIP projections useless in the clinical application.

The skin-distance encoding DD-MIP has the advantage of significantly reducing the skin effect, which helps users to better distinguish the dose difference from the skin or from deeper parts near to the critical structures. For the area near the skin, the data in the distance transformation matrix are smaller than those around the center of the images. Therefore, after normalization and encoding with green-to-red or green-to-blue lookup table, the data in the skin area only show a slight green color. However, for those red or blue areas in the targets or organ at risks around the image center, the colors will be maintained because of the extended distance from the skin.

The position information alone cannot provide the dosimetric information for evaluating the actual treatment delivery. The DD-MIP shows the overall changes on the dose differences during the treatment course. It is helpful for a physician to have the first-hand dosimetric information besides the positioning one. Furthermore, with the daily or weekly cone-beam CT, it is reasonable to track the trend of dose changes and decide whether to replan or not during the treatment course. As shown in Fig. 4, there is a large increase in the red areas, which are related to the observable shrinkage in the tumor and lymph nodes after careful examination. Additionally, the DD-MIP can work with any other calculated 3D dose comparison index (such as gamma index) or extend to study dose differences around certain planning organs. The quantification on the differences of the specific organs at risk can be also performed. For example, we can obtain the exact volume of the left parotid that is overdosed or index above the defined threshold. However, this DD-MIP method has clear limitations if the center is chosen too close to the skin.

V. CONCLUSION

The 3D percent dose difference map is used as a quality assurance tool for the treatment-day dose evaluation. It requires a slice-by-slice evaluation, a task that can be time-consuming. A new DD-MIP algorithm has been developed. It compresses the 3D dose difference index into two orthogonal projections while reducing the skin area effect and hinting the user on the spatial location of the dose difference, which helps the user distinguish whether the differences are in the skin or other areas. The DD-MIP can provide quick and useful dose difference information for treatment-day dose evaluation. A complete evaluation of this new visualization tool needs to be conducted with a larger cohort of patients.

ACKNOWLEDGMENTS

This work is supported in part by Siemens Oncology Care System.

[a]Author to whom correspondence should be addressed. Electronic mail: jpouliot@radonc.ucsf.edu; Telephone: 415-353-7190; Fax: 415-353-9883.

[1]J. C. O'Daniel, A. S. Garden, D. L. Schwartz, H. Wang, K. K. Ang, A. Ahamad, D. I. Rosenthal, W. H. Morrison, J. A. Asper, L. Zhang, S. M. Tung, R. Mohan, and L. Dong, "Parotid gland dose in intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: Is what you plan what you get?," Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. **69**, 1290–1296 (2007).

[2]K. S. Chao, J. O. Deasy, J. Markman, J. Haynie, C. A. Pere, J. A. Purdy, and D. A. Low, "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. **49**, 907–916 (2001).
[3]J. L. Bedford, "Treatment planning for volumetric modulated arc therapy," Med. Phys. **36**, 5128–5138 (2009).
[4]V. Feygelman, G. Zhang, and C. Stevens, "Initial dosimetric evaluation of SmartArc—A novel VMAT treatment planning module implemented in a multi-vendor delivery chain," J. Appl. Clin. Med. Phys. **11**, 99–116 (2010).
[5]R. B. Den, A. Doemer, G. Kubicek, G. Bednarz, J. M. Galvin, W. M. Keane, Y. Xiao, and M. Machtay, "Daily image guidance with cone-beam computed tomography for head-and-neck cancer intensity-modulated radiotherapy: A prospective study," Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. **76**, 1353–1359 (2010).
[6]J. Wang, S. Bai, N. Chen, F. Xu, X. Jiang, Y. Li, Q. Xu, Y. Shen, H. Zhang, Y. Gong, R. Zhong, and Q. Jiang, "The clinical feasibility and effect of online cone beam computer tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal cancer," Radiother. Oncol. **90**, 221–227 (2009).
[7]J. F. Aubry, J. Pouliot, and L. Beaulieu, "Correction of megavoltage cone-beam CT images for dose calculation in the head and neck region," Med. Phys. **35**, 900–907 (2008).
[8]J. Cheung, J. F. Aubry, S. S. Yom, A. R. Gottschalk, J. C. Celi, and J. Pouliot, "Dose recalculation and the dose-guided radiation therapy (DGRT) process using megavoltage cone-beam CT," Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. **74**, 583–592 (2009).
[9]J. F. Aubry, J. Cheung, O. Morin, A. Gottschalk, L. Beaulieu, and J. Pouliot, "Correction of megavoltage cone-beam CT images of the pelvic region based on phantom measurements for dose calculation purposes," J. Appl. Clin. Med. Phys. **10**, 33–42 (2009).
[10]D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, and J. A. Purdy, "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions," Med. Phys. **25**, 656–661 (1998).
[11]J.-F. Aubry and J. Pouliot, "Imaging changes in radiation therapy: Does it matter?," Imaging Decisions MRI **12**(1), 3–13 (2008).
[12]J. Pouliot, W. Hu, J. Cheung, T. Boettger, and S. Yom, "Quality control of head & neck delivered dose using 3D dose recalculation with megavoltage cone-beam CT," Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. **75**, S639–S640 (2009).
[13]L. A. Feldkamp, L. C. Davis, and J. W. Kress, "Practical cone-beam algorithm," J. Opt. Soc. Am. A **1**, 612–619 (1984).
[14]O. Morin, A. Gillis, J. Chen, M. Aubin, M. K. Bucci, M. Roach, and J. Pouliot, "Megavoltage cone-beam CT: System description and clinical applications," Med. Dosim. **31**, 51–61 (2006).
[15]T. Bortfeld, W. Schlegel, and B. Rhein, "Decomposition of pencil beam kernels for fast dose calculations in three-dimensional treatment planning," Med. Phys. **20**, 311–318 (1993).
[16]R. Mohan, C. Chui, and L. Lidofsky, "Differential pencil beam dose computation model for photons," Med. Phys. **13**, 64–73 (1986).
[17]C. R. Maurer, Jr., R. Qi, and V. Raghavan, "A linear time algorithm for computing exact Euclidean distance transforms of binary images in arbitrary dimensions," IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell. **25**(2), 265–270 (2003).

Résumé :

Dans une démarche d'évaluation rigoureuse des innovations technologiques de la radiothérapie, notre travail de thèse a été construit autours de 2 thématiques :
1) Evaluation clinique des résultats de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) appliquée au traitement des cancers ORL.
La première étude rapporte les conclusions d'un enregistrement prospectif monocentrique du devenir au long cours des patients ORL traités par RCMI. Le contrôle locorégional est excellent et les niveaux de toxicité faibles. Des recommandations dosimétriques (dose aux parotides) adaptées à nos pratiques ont été établies.
La deuxième étude rapporte les résultats d'une comparaison nationale multicentrique de la qualité de vie des patients traités pour un cancer ORL, soit par radiothérapie conventionnelle, soit par RCMI. Le bénéfice de la RCMI est remarquable dans les domaines du confort de la sphère buccale et de la prise alimentaire orale.
2) Evaluation de l'apport de l'imagerie embarquée (Cone Beam CT ou CBCT) dans la prise en charge des patients traités par RCMI pour un cancer ORL.
Un premier projet propose, sur un panel de patients ORL traités par RCMI, le contrôle qualité de la distribution de la dose réellement délivrée. Le retentissement dosimétrique des variations anatomiques est discuté. L'apport d'outils dosimétriques spécifiques est étudié.
Le second projet a pour objectif de quantifier la mobilité relative des régions anatomiques qui composent la sphère ORL et d'étudier l'impact dosimétrique lié au choix de différentes procédures de recalage. Une recommandation sur les modalités d'utilisation des images CBCT a pu être proposée.

Mots clés : Radiothérapie ; Cancers ORL ; Innovations technologiques ; Résultats cliniques ; Qualité de vie ; Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) ; Radiothérapie guidée par l'image ; Radiothérapie adaptative

Abstract :

Numerous and exciting technological innovations were recently developed in radiotherapy. We aimed to assess benefits in two specific fields.
1) Clinical results of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) applied to the treatment of Head and Neck (H&N) patients.
The first study was a long-term monocentric prospective registration of all H&N patients treated with IMRT in our institution. Locoregional control was excellent and toxicities limited. Recurrences were in-field. Dosimetric recommendations (parotids mean dose) were established.
The second study assessed the impact of IMRT on health-related quality of life for H&N patients through a multicentric matched-pair comparison with conventional radiotherapy. Outstanding benefits were observed particularly in the fields of salivary dysfunction and oral discomfort.
2) Contribution of Image Guided Radiotherapy (IGRT) in the management of H&N patients treated with IMRT.
The first study was a monitoring of delivered dose, using 3D dose recalculation from Megavoltage Cone-Beam CT (CBCT), as a quality assurance measure of a panel of H&N IMRT patients aligned with IGRT. Dosimetric consequences of anatomical changes were assessed. Contribution of color-coded MVCBCT dose-difference maps was studied.
The aim of the second study was to quantify the inherent relative mobility between anatomic regions of the H&N area and to assess the dosimetric impact of several different matching procedures. Recommendations for the use of CBCT images in a daily practice were established.

Key words : Radiotherapy ; Head and neck cancers; Technological innovations; Clinical outcome; Health-related quality of life; Intensity modulated radiotherapy (IMRT); Image guided radiotherapy (IGRT); Adaptive radiotherapy