



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>



Institut National Polytechnique de Lorraine

THÈSE

Présentée à Nancy le 20 Avril 2007

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE
Discipline : **Imagerie et Rayonnements en Médecine**

par
Fabrice LORCHEL

**ETUDE DE MOBILITE ORGANIQUE ET IMPACT
DOSIMETRIQUE DE L'ASSERVISSEMENT RESPIRATOIRE
DANS LA RADIOTHERAPIE DES CANCERS DE
L'ŒSOPHAGE**

Soutenue publiquement devant la commission d'examen :

P. ALETTI D. WOLF	HDR – Centre Alexis Vautrin – CRAN – Nancy Professeur à l'INPL – CRAN CNRS UMR 7039	Directeur de thèse Co-Directeur
J.L. DUMAS A. NOËL	Docteur en Physique Médicale – CHU Besançon HDR - Centre Alexis Vautrin – CRAN – Nancy	Juge Juge
F. MORNEX JC ROSENWALD	Professeur en Cancérologie – CHU Lyon Sud HDR – Institut Curie – Paris	Rapporteur Rapporteur
J.F. BOSSET	Professeur en Cancérologie – CHU Besançon	Invité



Institut National Polytechnique de Lorraine

THÈSE

Présentée à Nancy

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Discipline : **Imagerie et Rayonnements en Médecine**

par

Fabrice LORCHEL

**ETUDE DE MOBILITE ORGANIQUE ET IMPACT
DOSIMETRIQUE DE L'ASSERVISSEMENT RESPIRATOIRE
DANS LA RADIOTHERAPIE DES CANCERS DE
L'ŒSOPHAGE**

Soutenue publiquement devant la commission d'examen

P. ALETTI D. WOLF	HDR – Centre Alexis Vautrin – CRAN – Nancy Professeur à l'INPL – CRAN CNRS UMR 7039	Directeur de thèse Co-Directeur
J.L. DUMAS A. NOËL	Docteur en Physique Médicale – CHU Besançon HDR - Centre Alexis Vautrin – CRAN – Nancy	Juge Juge
F. MORNEX JC ROSENWALD	Professeur en Cancérologie – CHU Lyon Sud HDR – Institut Curie – Paris	Rapporteur Rapporteur
J.F. BOSSET	Professeur en Cancérologie – CHU Besançon	Invité

Laboratoires et services hospitaliers associés :

- Centre Alexis Vautrin - Unité de Radiophysique, avenue de Bourgogne, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy
- C.R.A.N – C.N.R.S UMR 7039, 2 avenue de la Forêt de Haye, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy
- Service de Radiothérapie – CHU Jean Minjoz – Boulevard Fleming – 25030 Besançon cedex

A Monsieur Pierre Aletti, vous avez accepté de nous faire confiance et de nous diriger dans ce travail. Nous avons pu apprécier votre rigueur et votre disponibilité. Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Didier Wolf, vous avez accepté de co-diriger ce travail et de nous accueillir à l'INPL. Vous nous avez fait découvrir les Transformées de Fourier, nous poussant dans nos retranchements... Nous avons pu apprécier votre rigueur scientifique et la justesse de vos réflexions. Veuillez trouver ici l'expression de notre estime et de notre profond respect.

A Monsieur Jean Luc Dumas, vous nous avez aidé quotidiennement dans ce travail. Nous avons grandement apprécié les discussions scientifiques, les questions et les réponses apportées ainsi que l'engouement intellectuel dont vous avez fait preuve au cours de ces années. Soyez assuré de notre profonde gratitude et de notre amitié.

A Monsieur Alain Noël, vous nous avez soutenu et conseillé tout au long de l'élaboration de ce travail. Nous avons apprécié la pertinence de vos réflexions et votre bonne humeur. Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Madame le Professeur Françoise Mornex,

A Monsieur Jean-Claude Rosenwald,

Vous nous faites l'honneur, en dépit de vos multiples sollicitations, d'être les rapporteurs de cette thèse. Veuillez trouver ici l'assurance de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-François Bosset, vous êtes l'initiateur de ce travail. Il est un des fruits de votre volonté perpétuelle d'améliorer la prise en charge des patients. Notre estime et notre respect n'auront cessé de croître au cours de notre collaboration. Nos chemins divergent mais nous vous resterons à jamais reconnaissant pour votre soutien et votre enseignement.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été élaboré et conduit grâce aux dons de La Ligue Contre le Cancer - Comités du Doubs, Jura, Haute-Saône et Montbéliard que nous tenons à remercier très chaleureusement.

Ce travail a également obtenu un financement au titre du PHRC régional de l'année 2003.

Nous remercions Varian Medical System°, et particulièrement M. Rault, pour nous avoir aidé lors de l'initiation de cette étude, notamment dans le cadre d'un contrat de collaboration pour l'évaluation du Système RPM.

Nous remercions très chaleureusement Camille Gaffard, Caroline Poirot et Lambert Maïer (I.S.I.F.C, UFR Sciences et Techniques, 16 route de Gray, 25030 Besançon cedex) pour leur aide précieuse lors de l'étude de corrélation et notamment pour nous avoir ouvert les yeux devant les Transformées de Fourier.

Nos remerciements s'adressent également:

À Sofia Kerouaz pour avoir géré le quotidien administratif

Au Docteur Gilles Créhange pour avoir géré le quotidien clinique

A Martine Letoublon pour avoir géré le quotidien universitaire

A Dominique Groff et Nadège Henry pour nous avoir accompagné dès le départ dans cette étude

Aux Docteurs Marie-Hélène Baron, Joëlle Buffet-Miny et Patrick Bontemps pour avoir accepté que je m'échappe régulièrement dans l'universitaire

A Pierre Courvoisier et Olivier Goubard pour les discussions scientifiques

Aux internes qui m'ont toujours parfaitement secondé auprès des patients

A l'ensemble du personnel du service de Radiothérapie-Oncologie du CHU de Besançon avec qui les relations furent toujours sereines et passionnantes.

Aux patients qui m'ont fait confiance.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	11
2. ETAT DE L'ART	13
2.1 LES CANCERS DE L'OESOPHAGE	13
2.1.1 ANATOMIE	13
2.1.1.1 Œsophage cervical	13
2.1.1.2 Œsophage intra-thoracique	13
2.1.1.3 La jonction œso-gastrique	13
2.1.1.4 Le cardia	13
2.1.1.5 Rapports anatomiques	14
2.1.2 HISTOLOGIE	16
2.1.3 PHYSIOLOGIE	16
2.1.4 ANATOMOPATHOLOGIE	17
2.1.4.1 Le carcinome épidermoïde	17
2.1.4.2 L'adénocarcinome	18
2.1.4.3 Les formes rares	18
2.1.5 CLASSIFICATION	18
2.1.5.1 Classification UICC 1978	18
2.1.5.2 Classification UICC 2002, 6è ed.	19
2.1.5.3 Equivalences stade - TNM	20
2.1.6 TRAITEMENTS	20
2.1.6.1 La chirurgie	20
2.1.6.2 La radiothérapie	20
2.1.6.3 La chimiothérapie	21
2.1.6.4 La radiochimiothérapie exclusive	21
2.1.6.5 La radiochimiothérapie préopératoire	24
2.1.7 CONCLUSION	27
2.2 RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE	28
2.2.1 VOLUMES CIBLES	28
2.2.1.1 Recommandation pour la définition des volumes cibles	28
2.2.1.1.1 Points de référence, système de coordonnées	28
2.2.1.1.2 Recommandations pour la définition des volumes tumoraux.	28
2.2.1.1.3 Recommandations pour la définition des volumes d'organes à risque (Organ At Risk, OAR)	30
2.2.2 SYSTÈME DE COORDONNÉES DES DÉPLACEMENTS	30
2.2.3 PARAMÈTRES D'ANALYSE DOSIMÉTRIQUE	30
2.2.3.1 Histogrammes dose-volume	31
2.2.3.1.1 L'histogramme dose-volume différentiel	31
2.2.3.1.2 L'histogramme dose-volume cumulatif	31
2.2.3.2 Points de doses	33
2.2.3.3 Paramètres dose-volume (V_{doses})	33
2.2.3.4 Dose moyenne	33
2.2.3.5 Probabilité de Contrôle Tumoral (TCP) et Probabilité de Complication d'un Tissu Normal (NTCP)	34
2.2.3.5.1 TCP	34
2.2.3.5.2 NTCP	34
2.2.3.6 Equivalent Uniform Dose (EUD)	35
2.2.3.6.1 Modèle EUD volumique (EUD_{vol})	36
2.2.3.6.2 Modèle EUD linéaire quadratique (EUD_{LQ})	36
2.2.3.7 Index de Conformation	37
2.2.3.7.1 Index du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)	37
2.2.3.7.2 Paramètres du groupe St Anne – Lariboisière – Tenon (SALT)	38
2.2.3.7.3 Index de conformation et volume tumoral	38
2.2.3.7.4 Index de conformation et tissus sains	39
2.2.3.7.5 Index de conformation global	39
2.2.3.8 Implémentation clinique	40
2.2.3.8.1 Pneumopathie radique	40
2.2.3.8.2 Oesophagite radique	41
2.3 RADIOTHERAPIE AVEC ASSERVISSEMENT RESPIRATOIRE (RAR)	42
2.3.1 SYSTÈMES SPIROMÉTRIQUES	42
2.3.1.1 Système d'inspiration bloquée volontaire	42

2.3.1.2	Système de blocage respiratoire actif (système ABC d'Elekta°)	43
2.3.2	<i>SYSTEME D'ASSERVISSEMENT RESPIRATOIRE EN RESPIRATION LIBRE</i>	44
2.3.3	<i>RADIOTHERAPIE 4 D</i>	45
2.3.3.1	Technique rétrospective	45
2.3.3.2	Technique prospective	46
2.3.4	« <i>TRACKING</i> »	46
2.4	MOUVEMENT D'ORGANE ET APPORT DE LA RAR	47
2.4.1	<i>TUMEURS THORACIQUES</i>	47
2.4.1.1	Mouvements organiques	47
2.4.1.2	Apport de la Radiothérapie Asservie à la Respiration	50
2.4.1.3	Conséquences dosimétriques	51
2.4.2	<i>CANCERS DU SEIN</i>	52
2.4.2.1	Mouvements organiques	52
2.4.2.2	Apport de la RAR	53
2.4.2.3	Conséquences dosimétriques	53
2.4.3	<i>TUMEURS ABDOMINALES ET PELVIENNES</i>	54
2.4.3.1	Mouvements organiques	54
2.4.3.2	Apport de la RAR	54
2.4.3.3	Conséquences dosimétriques	54
2.5	CONCLUSION ET PROBLEMATIQUE SCIENTIFIQUE	56
3.	ETUDE THEORIQUE D'EVALUATION DU CONCEPT DE L'EUD	58
3.1	INTRODUCTION	58
3.2	MATERIEL ET METHODE	58
3.2.1	<i>Calcul des EUD</i>	58
3.2.1.1	Modèle EUD volumique (EUD_{vol})	58
3.2.1.2	Modèle EUD linéaire quadratique (EUD_{LQ})	59
3.2.1.3	Données radiobiologiques utilisées dans le calcul des EUD	59
3.2.1.3.1	Données radiobiologiques pour les tumeurs	59
3.2.1.3.2	Données radiobiologiques pour les tissus sains	59
3.2.1.4	Etude de la variation des EUD	60
3.2.1.4.1	Réponse tumorale	60
3.2.1.4.2	Organes sains	61
3.3	RESULTATS	62
3.3.1	<i>Réponse tumorale</i>	62
3.3.2	<i>Cas du poumon</i>	65
3.3.3	<i>Cas de l'œsophage</i>	66
3.3.4	<i>Cas de la moelle épinière</i>	68
3.3.5	<i>Cas du coeur</i>	69
3.4	DISCUSSION	70
4.	ETUDE DE MOBILITE ORGANIQUE ET IMPACT DOSIMETRIQUE DE L'ASSERVISSEMENT RESPIRATOIRE	72
4.1	INTRODUCTION	72
4.2	MATERIEL ET METHODE	73
4.2.1	<i>Patients</i>	73
4.2.1.1	Critères d'inclusion	73
4.2.1.2	Critères d'exclusion	73
4.2.2	<i>Bilan pré-inclusion</i>	73
4.2.3	<i>Traitement</i>	74
4.2.4	<i>Contrôle spirométrique</i>	74
4.2.5	<i>Scanners dosimétriques</i>	75
4.2.6	<i>Détermination des volumes cibles</i>	75
4.2.7	<i>Dosimétrie prévisionnelle</i>	76
4.2.8	<i>Etude de mouvements d'organes</i>	77
4.2.9	<i>Etude de corrélation</i>	79
4.2.9.1	Principe de l'algorithme utilisé	79
4.2.9.2	Transformée de Fourier	81
4.2.9.3	Les limites de l'étude	81
4.2.9.4	Coefficient de Corrélation (CF)	81
4.2.10	<i>Analyse dosimétrique</i>	82
4.3	RESULTATS	83
4.3.1	<i>Caractéristiques des patients</i>	83

4.3.2	<i>Etude de mouvements d'organe</i>	84
4.3.2.1	GTV et CTV	84
4.3.2.2	Organes à risque	88
4.3.3	<i>Etude de Corrélation</i>	90
4.3.3.1	Patient 1	92
4.3.3.2	Patient 2	94
4.3.3.3	Patient 3	95
4.3.3.4	Patient 5	97
4.3.3.5	Patient 6	98
4.3.3.6	Patient 7	100
4.3.3.7	Patient 8	101
4.3.3.8	Synthèse et conclusion	103
4.3.4	<i>Impact dosimétrique de l'asservissement respiratoire</i>	104
4.3.4.1	Volumes tumoraux	104
4.3.4.2	Volumes des organes à risque	105
4.3.4.3	Index de conformité (tableau 4-7)	105
4.3.4.4	Contraintes dosimétriques	109
4.3.4.4.1	Poumon	109
4.3.4.4.2	Cœur	109
4.3.4.4.3	Moelle épinière	110
4.4	DISCUSSION	111
4.4.1	<i>Mouvement d'organe</i>	111
4.4.2	<i>Étude de corrélation</i>	113
4.4.3	<i>Impact dosimétrique de l'asservissement respiratoire</i>	115
5.	CONCLUSION GENERALE	118
6.	BIBLIOGRAPHIE	120
7.	ANNEXES	130

ABREVIATIONS

3D : tri-dimensionnelle

ABC : Active Breathing Control

CMI : Chaîne Mammaire Interne

CNPC : Cancer bronchique Non à Petites Cellules

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CRT ou **RTC** : Radiothérapie Conformationnelle

CT : Chimiothérapie

CTRT : Chimio-radiothérapie

CTV : Clinical Target Volume = Volume Cible Anatomo-Clinique

CV: Capacité Vitale

DEBH : Deep Expiration Breath-Hold = Blocage en expiration forcée

DIBH : Deep Inspiration Breath-Hold = Blocage en inspiration force

DLCO : Diffusion libre du monoxyde de carbone

DRR : Digitalized Reconstructed Radiography = Radiographie digitale reconstruite

EBH : Expiration Breath-Hold = Blocage en fin d'expiration

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

FB : Free Breathing = Respiration libre

GTV : Gross Target Volume = Volume Tumoral Macroscopique

HDV : Histogramme Dose-Volume

IBH : Inspiration Breath-Hold = Blocage en fin d'inspiration

ICRU : International Commission on Radiation Units and measurements

IM : Internal Margin = Marge Interne

ITV : Internal Target Volume = Volume Cible Interne

MLC : Multi-Leafs Collimator = Collimateur multi-lames

NTCP : Normal Tissue Complication Probability = Probabilité de Complication pour les Tissus Sains

PTV : Planning Target Volume = Volume Cible Prévisionnel

RAR : Radiothérapie avec Asservissement Respiratoire (Gating)

RCMI ou **IMRT** : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

RPM : Real time Position Management = Système d'asservissement en respiration libre

RT : Radiothérapie

SM : Set-Up Margin = Marge de repositionnement

TCP : Tumour Control Probability = Probabilité de Contrôle Tumoral

TNM : système de classification des tumeurs (T : stade tumoral ; N : métastase ganglionnaire ; M : métastase)

TPS : Treatment Planning System : système de planification du traitement et de calcul de dose

1. INTRODUCTION

Actuellement, le **cancer de l'œsophage** garde un pronostic redoutable. Des données de population (étude EUROCORE II, SEER Program du NCI aux Etats-Unis) montrent des survies relatives à 5 ans variant de 9 % à 14 % et de l'ordre de 8 % à 10 ans pour la période de 1973 – 1998, tous stades confondus. Néanmoins, la brutalité de ces résultats globaux méconnaît, dans des sous-groupes de patients, les progrès accomplis par la chirurgie et en particulier par les traitements radiochimiothérapiques.

Le traitement classique des tumeurs de l'œsophage localement évoluées et/ou non chirurgicales repose sur l'association concomitante de la radiothérapie et de la chimiothérapie. La dose classiquement délivrée est de 50 Gy en 5 semaines.

Les techniques de radiothérapie ont connu des progrès très importants ces dernières années, notamment avec l'apparition de la **radiothérapie conformationnelle**. Celle-ci consiste à conformer au plus près les volumes traités par rapport aux volumes d'intérêt. Elle est fondée sur la détermination des volumes cibles sur des coupes scanographiques après positionnement du patient en salle de simulation. Le radiothérapeute détermine sur chaque coupe scanographique les volumes cibles tumoraux à traiter ainsi que les organes sains qu'il conviendra d'épargner. Puis on dilate le volume cible tumoral en rajoutant une marge empirique prenant en compte les défauts de repositionnement du patient chaque jour en salle de traitement (SM : Set-up Margin) ainsi que le **mouvement du volume cible au sein de l'organisme** (IM : Marge Interne). Ces marges délimitent le volume cible de planification ou planning target volume (PTV). Il représente le volume de référence qui recevra la dose de radiothérapie prescrite. Une marge de 1 cm est actuellement préconisée de manière habituelle autour du volume cible anatomo-clinique oesophagien pour définir le PTV.

Après réalisations de plusieurs plans de traitements, le choix définitif se fera à partir des **critères de jugements dosimétriques**, notamment les Histogrammes Dose-Volume (HDV), le calcul de la dose moyenne (Dmoy), etc... Les HDV permettent également d'établir des modèles de probabilité de contrôle tumoral (TCP) ou de complication aux tissus sains (NTCP). Par ailleurs, les distributions de dose sont rarement uniformes. Le concept de l'**Equivalent de Dose Uniforme** (EUD) paraît intéressant afin d'estimer le résultat biologique d'une irradiation inhomogène dans un volume d'intérêt. Ses définitions permettent de tenir compte des éléments de volume (EUD volumique) mais également de la dose par fraction (EUD Linéaire quadratique).

En radiothérapie conformationnelle, plus les incertitudes de position seront importantes et plus la marge d'expansion pour le PTV sera grande. Or, les tumeurs situées dans le thorax sont soumises aux variations de positionnement résultant de la respiration. De fait, les marges de PTV sont importantes et les champs d'irradiation sont larges. Ce qui résulte en une irradiation accrue des tissus sains tels que les poumons ou le cœur. Dès lors, il est parfois difficile de délivrer des doses importantes à des volumes tumoraux intra-thoraciques puisqu'on s'expose à des complications radio-induites.

La **Radiothérapie Asservie à la Respiration** (RAR ou *gating*) est une technique qui prend en compte les mouvements respiratoires du patient afin de diminuer les volumes irradiés. L'irradiation n'est déclenchée que lorsque l'amplitude respiratoire est comprise dans une partie prédéterminée du cycle au cours de laquelle le volume cible et les organes cibles

sont dans une position optimale (asservissement de l'accélérateur aux mouvements anatomiques du patient). Les marges de PTV prenant en compte les mouvements tumoraux intra-organiques peuvent donc être réduites.

L'intérêt de cette technique est donc de diminuer la surface des champs d'irradiation et le volume de tissu sain irradié. De plus, elle permettrait de délivrer des doses d'irradiation accrues et peut-être d'augmenter le contrôle local.

Un essai thérapeutique de phase III [93] a montré que, lors d'une chimioradiothérapie pour des cancers de l'œsophage localement évolués, l'augmentation de dose de 50 à 65 Gy n'avait pas d'effets en terme de survie et de contrôle local. Quelles pouvaient être les explications ?

L'une d'entre elles pouvait être l'inefficacité du surdosage en raison d'une mauvaise définition du volume cible recevant le surdosage, et/ou d'une inadaptation des champs d'irradiation au volume tumoral due à la mobilité du volume cible pendant le déroulement du traitement.

Conformément aux études menées dans les tumeurs bronchiques à cette période, cette hypothèse renforçait la nécessité de conduire une étude très précise visant à identifier et à quantifier les mouvements des volumes tumoraux des cancers de l'œsophage en cours d'irradiation. Cette étude nous permettrait par la suite, après comparaisons dosimétriques, de déterminer une phase respiratoire optimale pour pouvoir appliquer la technique de RAR.

Après un rappel sur les cancers de l'œsophage, la radiothérapie conformationnelle et les différents systèmes d'asservissement respiratoire, notre travail aura pour but d'évaluer l'apport et la faisabilité de l'asservissement respiratoire dans la radiothérapie conformationnelle des cancers de l'œsophage.

Dans un premier temps, nous proposons d'étudier la mobilité tumorale oesophagienne en fonction du rythme respiratoire, ainsi que celle des organes à risque intra-thoraciques.

Lors du traitement des cancers broncho-pulmonaires et mammaires, la RAR permet une diminution de l'irradiation des organes sains. Nous évaluerons donc dans un deuxième temps, l'impact dosimétrique de la RAR par rapport à la radiothérapie en respiration libre pour les cancers de l'œsophage. De plus nous déterminerons la phase respiratoire optimale d'irradiation afin d'épargner au maximum les tissus sains. Cette étude sera basée sur l'utilisation de facteurs d'analyse dosimétrique éprouvés extraits des HDV tels que les Vdoses, Dmax et Dmoy. Nous compléterons notre analyse dosimétrique par un calcul de l'EUD dans sa forme linéaire quadratique (EUD_{LQ}), après avoir défini dans une étude théorique initiale ses conditions de définition et d'utilisation.

2. ETAT DE L'ART

2.1 LES CANCERS DE L'OESOPHAGE

2.1.1 ANATOMIE

L'œsophage est le segment du tube digestif qui se trouve entre le pharynx et l'estomac. Il se divise anatomiquement en quatre parties distinctes :

2.1.1.1 Œsophage cervical

Selon l'UICC, 6^e éd., l'œsophage cervical commence au niveau du bord inférieur du cartilage cricoïde et se termine au niveau de la pénétration intra-thoracique (fourchette sternale), approximativement à 18 cm des incisives supérieures. Sa longueur mesure 5 à 6 cm.

2.1.1.2 Œsophage intra-thoracique

1/3 supérieur : il s'étend depuis son entrée dans le thorax jusqu'à la bifurcation trachéale, soit approximativement à 24 cm des incisives supérieures. Toutefois, de nombreux chirurgiens et radiologistes le définissent comme étant la portion d'œsophage comprise entre le muscle crico-pharyngien et la portion supérieure de la crosse aortique.

1/3 moyen : il correspond à la moitié proximale de l'œsophage comprise entre la bifurcation trachéale et la jonction œso-gastrique, soit approximativement à 32 cm des incisives supérieures. Les chirurgiens et radiologistes le définissent comme étant étendu depuis la crosse aortique jusqu'aux veines pulmonaires inférieures.

1/3 inférieur : il mesure environ 8 cm de long et inclut l'œsophage abdominal. Il correspond à la moitié distale de l'œsophage entre la bifurcation trachéale et la jonction œso-gastrique, soit approximativement à 40 cm des incisives supérieures. Les chirurgiens et les radiologistes le définissent comme étant étendu entre les veines pulmonaires inférieures et la jonction œso-gastrique.

2.1.1.3 La jonction œso-gastrique

La jonction œso-gastrique répond à une définition anatomique et à une définition histologique. En effet, cette jonction, se définit macroscopiquement par la ligne « Z », qui correspond à une zone transitionnelle entre la muqueuse malpighienne œsophagienne et la muqueuse glandulaire, gastrique.

2.1.1.4 Le cardia

Selon Rouvière [121], il se définit comme étant l'orifice d'abouchement de l'œsophage dans l'estomac. Le cardia correspond à une ligne transversale dont le point de départ se situe

au sommet de l'angle ouvert en haut, compris entre l'œsophage abdominal et la grosse tubérosité de l'estomac.

La jonction œso-gastrique et le cardia réalisent un segment mesurant environ 2-3 cm de hauteur.

2.1.1.5 Rapports anatomiques

L'œsophage commence à l'extrémité inférieure du pharynx et descend en avant de la colonne vertébrale. Il traverse successivement le cou, le thorax, le diaphragme, pénètre dans l'abdomen et s'ouvre dans l'estomac en formant avec la grosse tubérosité un angle aigu ouvert en haut et à gauche.

La direction générale de l'œsophage est un peu oblique en bas et à gauche puisque son extrémité supérieure est médiane, alors que son extrémité inférieure est située à 2 cm environ à gauche de la ligne médiane.

Dans le sens antéro-postérieur, il décrit une courbe concave en avant.

En haut, il est appliqué sur le rachis jusqu'à la 4^e vertèbre dorsale, puis il s'en éloigne graduellement jusqu'à sa terminaison.

Dans le sens transversal, l'œsophage est sinueux. Il prend une incurvation gauche jusqu'à la 4^e vertèbre dorsale, où il rencontre la crosse de l'aorte. Il s'infléchit alors vers la droite et revient sur la ligne médiane. A hauteur de la 7^e vertèbre dorsale, il s'incline de nouveau à gauche jusqu'à son abouchement dans l'estomac.

L'œsophage a un aspect aplati d'avant en arrière jusqu'à la bifurcation trachéale, où il tend à devenir cylindrique jusqu'à son extrémité inférieure, puis se termine par une forme conique à base inférieure.

L'œsophage mesure environ 25 cm de longueur. Son calibre varie entre 2-3 cm, chez l'adulte. Il présente sur son trajet 4 rétrécissements : cricoïdiens, aortiques, bronchique (bronche souche gauche) et diaphragmatique.

▪ Rapports de la portion cervicale

En avant, l'œsophage est en rapport avec la trachée et le nerf récurrent gauche, qui monte sur la face antérieure de l'œsophage débordant la trachée à gauche. Le nerf récurrent droit longe le bord droit de l'œsophage.

En arrière, l'œsophage est séparé de l'aponévrose pré-vertébrale et des muscles pré-vertébraux par la gaine viscérale et l'espace cellulaire rétroviscéral, compris entre cette gaine et l'aponévrose pré-vertébrale.

Sur les côtés, il est en rapport avec les lobes latéraux du corps thyroïde, le paquet vasculo-nerveux du cou et l'artère thyroïdienne inférieure.

▪ Rapports de la portion thoracique

Dans le thorax, l'œsophage occupe le médiastin postérieur.

En avant, il est en rapport de haut en bas :

- avec la trachée à laquelle il est uni par du tissu cellulaire dont la densité augmente de bas en haut, et par des brides élastiques et musculaires lisses trachéo-œsophagiennes,
- avec la bifurcation de la trachée et l'origine de la bronche souche gauche,

- avec les ganglions intertrachéo-bronchiques,
- avec l'artère bronchique et l'artère pulmonaire droites qui croisent toutes deux la face antérieure de l'œsophage,
- avec le péricarde, le cul-de-sac de Haller et la couche cellulo-graisseuse qui remplit l'espace de Portal.

En arrière, l'œsophage est appliqué sur la colonne vertébrale depuis son origine jusqu'à la 4^e vertèbre dorsale, puis il s'en éloigne et répond alors à :

- l'aorte thoracique descendante, en haut et à gauche de l'œsophage puis en arrière de l'œsophage à partir de la 7^e ou 8^e vertèbre dorsale.
- à la grande veine azygos, le long du côté droit de la face antérieure de la colonne vertébrale.
- au canal thoracique, le long du bord droit de l'aorte.
- aux culs-de-sac pleuraux interazygo-œsophagien et interaortico-œsophagien.
- à la petite veine azygos et aux premières artères intercostales aortiques droites qui croisent transversalement la face antérieure de la colonne vertébrale en arrière de l'aorte, de la grande azygos et du canal thoracique au recessus rétro-cardiaque.

Sur le côté droit, l'œsophage est croisé à la hauteur de la quatrième vertèbre dorsale, par la crosse de l'azygos. Au-dessus et en-dessous d'elle, il est en rapport avec la plèvre et les poumons droits.

Sur le côté gauche, l'œsophage est croisé à la hauteur de la 4^e vertèbre par la crosse de l'aorte. Au-dessus de la crosse aortique, il est séparé de la plèvre et du poumon gauches par la sous-clavière gauche et le canal thoracique. Il en est également séparé, au-dessous de la crosse, par l'aorte thoracique descendante, avant que ce tronc s'engage en arrière de l'œsophage.

▪ **Rapports de la portion diaphragmatique**

L'œsophage est uni aux parois du canal diaphragmatique qu'il traverse, par des fibres musculaires qui vont du diaphragme à la paroi œsophagienne et surtout par une membrane annulaire conjonctive (Laimer).

▪ **Rapports de la portion abdominale**

La face antérieure de l'œsophage abdominal est tapissée par le péritoine et répond à la face postérieure du foie. Sa face postérieure s'appuie sur le pilier gauche du diaphragme, sans interposition du péritoine. L'œsophage abdominal est entouré sur toute sa longueur d'une gaine fibreuse sous-péritonéale en avant, prédiaphragmatique en arrière, insérée : en haut, sur l'œsophage, en bas, sur le cardia. Cette gaine adhère au péritoine sous-phrénique et aux piliers du diaphragme.

Le cardia présente les mêmes rapports que l'œsophage abdominal avec le péritoine. Il est à 2 cm à gauche de la ligne médiane et répond : en arrière et à droite, à l'aorte, au pilier gauche du diaphragme et au corps de la 11^e vertèbre dorsale ; en avant, il est en rapport avec le lobe gauche du foie, sur lequel il creuse une gouttière et se projette sur le 7^e cartilage costal.

2.1.2 HISTOLOGIE

La paroi œsophagienne est une structure comportant 5 tuniques disposées de manière concentrique par rapport à la lumière centrale. De la lumière vers la périphérie, on distingue :

- **la muqueuse** : elle est composée d'un épithélium reposant sur le chorion de tissu conjonctif contenant du tissu lymphoïde, des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des terminaisons nerveuses. Cet épithélium est pavimenteux, stratifié, non kératinisé.
- **la musculaire-muqueuse** : elle est constituée de fibres musculaires lisses à disposition essentiellement circulaire. Cette structure ne se constitue qu'à la jonction tiers supérieur, tiers moyen de l'œsophage.
- **la sous-muqueuse** : elle correspond à du tissu conjonctif contenant des éléments vasculaires et nerveux. Elle contient des glandes acineuses dont le canal excréteur débouche dans la lumière œsophagienne après avoir traversé la musculaire-muqueuse.
- **la musculuse** : on retrouve en son sein, deux couches de cellules musculaires lisses :
 - une couche interne à disposition circulaire,
 - une couche externe à disposition longitudinale dont la composition diffère d'un segment œsophagien à l'autre.
- **la tunique externe** : elle est soit une adventice, soit une séreuse aux extrémités du tube digestif, cette tunique est constituée par un tissu conjonctif lâche qui la rend solidaire aux organes voisins.
- **la couche externe** : elle correspond à une adventice riche en cellules adipeuses ce qui rend l'œsophage solidaire des organes qui l'entourent.

2.1.3 PHYSIOLOGIE

La **déglutition** est un réflexe initié par la pression exercée sur les parois du pharynx par des aliments ou une boisson refoulés en arrière de la cavité buccale par la langue. Ces récepteurs émettent des influx afférents vers le centre de la déglutition situé dans le bulbe rachidien. Ce centre déclenche alors la déglutition via des fibres efférentes destinées aux muscles du pharynx et de l'œsophage, ainsi qu'aux muscles respiratoires.

Après l'étape initiale pharyngée, l'étape suivante de la déglutition a lieu dans l'œsophage. Des muscles squelettiques entourent le tiers supérieur de l'œsophage, et des muscles lisses les deux autres tiers.

La **pression intrathoracique** est négative par rapport à la pression atmosphérique, et cette pression négative est transmise à la lumière œsophagienne dans le segment intrathoracique de l'œsophage, à travers sa paroi fine. A l'inverse, la pression luminale du pharynx à l'orifice œsophagien est égale à la pression atmosphérique et celle qui règne à l'autre extrémité de l'œsophage, à son abouchement dans l'estomac, est légèrement supérieure à la pression atmosphérique. Il existe donc des différences de pression qui tendraient à faire passer à la fois de l'air (provenant des segments supérieurs) et du liquide gastrique vers l'œsophage.

Cependant, les deux extrémités de l'œsophage sont normalement maintenues en position fermée par la contraction des sphincters. Les muscles squelettiques qui entourent l'œsophage juste au-dessous du pharynx forment le sphincter œsophagien supérieur, et les muscles lisses de l'extrémité inférieure le sphincter œsophagien inférieur.

L'**étape œsophagienne de la déglutition** commence par la relaxation du sphincter supérieur de l'œsophage. Immédiatement après le passage des aliments, le sphincter se ferme, la glotte s'ouvre et la respiration s'interrompt. Une fois dans l'œsophage, le bol alimentaire est poussé vers l'estomac par une onde progressive de contraction musculaire qui descend le long de l'œsophage, comprimant sa lumière. Ces ondes de contraction des couches musculaires qui entourent un conduit sont dites ondes péristaltiques. Il faut environ 9 secondes pour qu'une onde péristaltique œsophagienne atteigne l'estomac.

Le sphincter inférieur de l'œsophage s'ouvre et reste relâché pour toute la durée de la déglutition, laissant le bol alimentaire pénétrer dans l'estomac. Puis le sphincter inférieur se referme, obturant la jonction entre l'œsophage et l'estomac.

La déglutition est un exemple de **réflexe** dans lequel de multiples réponses surviennent dans un ordre qui est déterminé par le type de connexions synaptiques reliant des neurones dans un centre de coordination cérébral. Comme il y a participation à la fois de muscles squelettiques et de muscles lisses, le centre de la déglutition doit émettre des efférences à la fois dans le système nerveux somatique (vers les muscles squelettiques) et dans le système nerveux autonome (vers les muscles lisses). Simultanément, des afférences provenant de récepteurs de la paroi œsophagienne retournent l'information vers le centre de déglutition, pouvant modifier l'activité efférente. Par exemple, quand une grosse particule alimentaire n'atteint pas l'estomac avec la première onde péristaltique, elle continue à distendre les parois œsophagiennes, ce qui active des récepteurs qui initient alors des réflexes engendrant des contractions péristaltiques répétées (péristaltisme secondaire); ces dernières ondes péristaltiques ne s'accompagnent pas par des modifications pharyngées initiales habituelles de la déglutition.

2.1.4 ANATOMOPATHOLOGIE

Les tumeurs malignes de l'œsophage se divisent en tumeurs épithéliales et tumeurs non épithéliales. Les tumeurs épithéliales regroupent principalement les carcinomes, les adénocarcinomes et d'autres variétés plus rares. Dans les tumeurs non épithéliales on rencontre les sarcomes, les mélanomes, les lymphomes...

2.1.4.1 Le carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde est le cancer œsophagien le plus fréquent (72 à 96 % des cas). Il s'agit d'une tumeur survenant vers la soixantaine chez des sujets ayant des antécédents de tabagisme chronique. Elle atteint l'homme plutôt que la femme. La symptomatologie est marquée par une dysphagie croissante mais le diagnostic est souvent tardif, à un stade métastatique. La forme infiltrante est la plus fréquente et la localisation est dans 50 % des cas au niveau du tiers inférieur de l'œsophage. Cette tumeur survient sur des lésions précancéreuses caractérisées par des atypies cellulaires.

L'évolution est marquée par un envahissement lymphatique et des métastases à distance, au niveau du poumon, des glandes surrénales et du foie.

2.1.4.2 L'adénocarcinome

Il survient préférentiellement sur des zones de métaplasie avec transformation de l'épithélium malpighien oesophagien en un épithélium glandulaire. Cette modification structurelle peut être primitive ou secondaire à des agressions locales (reflux gastro-oesophagien, hernie hiatale...). La localisation de cette tumeur est généralement distale. L'évolution semble s'apparenter à celle du carcinome épidermoïde.

Sa fréquence est en augmentation nette [15,104], en particulier dans les pays anglo-saxons où ce type histologique devient plus fréquent que le type malpighien.

2.1.4.3 Les formes rares

- Formes rares épithéliales

On décrit différentes formes : le carcinome adénoïde cystique, le carcinome muco-épidermoïde, le carcinome adéno-squameux, le carcinome indifférencié, le carcinosarcome. Ces formes ont une évolution similaire aux formes plus communes.

- Formes rares non épithéliales

Ces tumeurs sont très rares et on en distingue essentiellement 4 types :

- le carcinome neuroendocrine peu différencié,
- le mélanome : il s'agit d'une tumeur polypoïde ou pédiculée, de découverte généralement tardive ; son pronostic est mauvais,
- le sarcome : 5 % des cancers de l'œsophage. La forme majoritaire est le léiomyosarcome. Le pronostic est bon pour les formes à bas grade de malignité et mauvais pour les formes de haut grade de malignité,
- le lymphome : il est extrêmement rare au niveau de l'œsophage, souvent associé à un envahissement ganglionnaire médiastinal infiltrant l'œsophage.

2.1.5 CLASSIFICATION

2.1.5.1 Classification UICC 1978

Cette classification utilise l'examen clinique, l'endoscopie oesophagienne et le transit oesophagien. Par ailleurs, la définition de l'extension régionale et à distance utilise l'échographie des creux sus-claviculaires, l'échographie abdominale et la radiographie pulmonaire.

L'atteinte extra-oesophagienne correspond classiquement sur un transit oesophagien à une cassure de la courbure de l'œsophage, créant un angle obtus. Cet élément reflète un refoulement de l'œsophage par compression contre les structures adjacentes ou un envahissement des structures adjacentes avec attraction oesophagienne. La fistule oesophagienne sur le transit oesophagien correspond à une atteinte T3.

Tx : Tumeur non évaluée

T1 : Tumeur ≤ 5 cm et /ou non circonférentielle

T2 : Tumeur > 5cm et /ou circonférentielle, pas d'extension médiastinale

T3 : Tumeur avec envahissement extra-œsophagien

Œsophage cervical :

Nx : ganglions non évalués

N0 : absence de ganglions palpables

N1 : présence de ganglion unilatéral, mobile

N2 : présence de ganglions régionaux, non palpables

Œsophage thoracique :

Nx : ganglions non évalués

N0 : absence de ganglions régionaux

N1 : présence de ganglions régionaux

M0 : absence de métastase à distance

M1 : présence de métastase à distance

2.1.5.2 Classification UICC 2002, 6è ed.

La classification UICC 2002 correspond à une description histologique compatible avec une analyse de la pièce opératoire. Elle s'apparente en fait plus à la classification pTNM.

Elle pourrait éventuellement être applicable si réalisation d'une écho-endoscopie oesophagienne dans le bilan préthérapeutique, mais 30 à 40% des tumeurs sont infranchissables au diagnostic.

Tx : Tumeur primitive non évaluée

T0 : Tumeur primitive non visualisée

Tis : Tumeur in situ

T1 : Tumeur qui envahit la *lamina propria* ou la sous-muqueuse

T2 : Tumeur qui envahit la *muscularis propria*

T3 : Tumeur qui envahit l'adventice

T4 : Tumeur qui envahit les structures adjacentes

Nx : ganglions régionaux non évalués

N0 : absence de ganglions régionaux

N1 : présence de ganglions régionaux

Mx : métastases à distance non évaluées

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastases à distance

M1a : ganglions coeliaques pour les tumeurs du 1/3 inférieur

ganglions cervicaux pour les tumeurs du 1/3 supérieur

non applicable pour les tumeurs du tiers moyen

M1b : autres métastases ganglionnaires et à distance pour les tumeurs des 3 étages.

2.1.5.3 Equivalences stade - TNM

Stade 0 :	Tis N0 M0
Stade I :	T1 N0 M0
Stade IIA :	T2T3,N0 M0
Stade IIB:	T1T2, N1 M0
Stade III :	T3N1, T4N0N1, M0
Stade IV :	M1
Stade IVA :	M1a
Stade IVB:	M1b

2.1.6 TRAITEMENTS

2.1.6.1 La chirurgie

La chirurgie reste le traitement standard des formes localisées. Elle est indiquée dans les stades I (T1N0M0), IIA (T2T3N0M0) et IIB (T1T2N1M0) [94].

La survie à 5 ans est meilleure dans ces formes. Le pronostic s'est amélioré ces vingt dernières années [33,36]. Ceci s'explique par une évolution des techniques chirurgicales avec une augmentation du taux d'exérèse complète (11 à 29 % pour la Côte d'Or) [36], et une diminution de la morbidité et de la mortalité hospitalière. Un gain de survie de 4 à 10 % a ainsi clairement été démontré.

La survie à 5 ans pour les stades I est de 30 à 50 %, alors qu'elle est de 15 à 30 % dans les stades IIA, et elle atteint 5 à 15% dans les stades IIB. Des résultats plus récents montrent même des taux de survie à 5 ans atteignant 50 à 70 % dans les stades I et 20 à 40 % dans les stades II [31,33].

La technique opératoire reste débattue encore actuellement, en particulier, concernant l'étendue du curage ganglionnaire.

Les options chirurgicales sont :

- l'œsophagectomie transhiatale,
- l'œsophagectomie transthoracique (type Lewis),
- l'œsophagectomie monobloc avec curage 2 champs,
- l'œsophagectomie monobloc avec curage 3 champs.

2.1.6.2 La radiothérapie

Elle représentait la seule alternative à la chirurgie jusqu'à la fin des années 80 chez des patients inopérables. Elle délivre classiquement des doses de 60 à 65 Gy en 7 semaines.

Actuellement, elle reste indiquée uniquement en cas de contre-indication chirurgicale ou bien encore en situation palliative. Son effet palliatif sur la dysphagie est observé dans 80 % des cas avec une durée moyenne de réponse de 6 à 10 mois.

Le taux de survie à 5 ans varie entre 3 et 6 % [12,33].

▪ RT préopératoire

Il existe 5 études contrôlées dont 4 portant sur des carcinomes épidermoïdes [1]. Une méta-analyse a montré un effet bénéfique marginal sur la survie ($p = 0,06$).

- **RT postopératoire**

Elle délivre des doses entre 45 et 55 Gy. Il existe 2 études contrôlées [38,148].

- **RT exclusive**

La durée totale du traitement est un facteur prédictif de réponse. La théorie de la repopulation tumorale qui s'établirait au bout de quelques semaines de traitement, expliquant en partie le faible taux de réponse à la RT conventionnelle. Dans une série rétrospective comparant une RT classique sur 7 semaines à raison de 1,7 à 2,0 Gy/fr, à une RT bifractionnée plus courte, il a été observé une amélioration du taux de contrôle local à 2 ans avec un schéma court. Ces données ont conduit plusieurs auteurs à proposer, dans des études récentes, une RT hyperfractionnée et/ou accélérée. Trois essais de RT hyperfractionnée et/ou accélérée ont été publiés [145,163] permettant de constater des taux de survie médiane entre 12 et 15 mois.

2.1.6.3 La chimiothérapie

Nous abordons dans ce chapitre uniquement la place de la chimiothérapie dans le cancer de l'œsophage non métastatique. La chimiothérapie préopératoire a été étudiée dans ce cas de figure dans 9 études contrôlées.

L'étude publiée par Kelsen [68], a comparé la chirurgie à 3 cures de CDDP – 5-FU (CDDP = 100 mg/m² à J1 ; 5-FU = 1g/m² de J1 à J4) avant chirurgie, sur 461 patients. Cette étude n'a pas démontré de différence en terme de survie après un recul de 55 mois. La CT d'induction a sans doute, dans cette étude, été trop longue entraînant un retard pour la prise en charge chirurgicale. Ce traitement a par ailleurs entraîné des toxicités sévères, contre-indiquant la chirurgie ultérieure. Quarante pour cent des patients dans le bras CT préopératoire n'ont pas pu bénéficier de la chirurgie versus 15 % dans le bras chirurgie seule.

Une autre étude publiée par le MRC [95] a comparé sur 802 malades, dont 67 % d'adénocarcinomes, une chirurgie seule à 2 cures de CDDP – 5-FU pré-opératoire. La chirurgie n'a pas été réalisée dans 17 % des cas dans le bras chirurgie versus 13 % dans le bras CT préopératoire avec des doses de CDDP inférieures (80 mg/m²). Après un recul de 37 mois, cette étude a montré la faisabilité de ce traitement avec une augmentation de la survie dans le bras CT préopératoire (p = 0,004).

On peut recommander, aux vues de cet essai, 2 cures de CT néoadjuvantes chez les patients porteurs d'un adénocarcinome de l'œsophage.

2.1.6.4 La radiochimiothérapie exclusive

Rationnel : les études de phase II de CTRT préopératoire réalisées ont montré des taux relativement élevés de réponse complète histologique, même après des faibles doses de RT, de l'ordre de 30 Gy.

Par ailleurs, de nombreux essais ont montré une supériorité de la CTRT sur la RT exclusive.

Les premiers essais de CTRT exclusive dans le cancer de l'œsophage ont été rapportés par Byfield, et par Steiger, dans les années 1980 et 1981 [19,143]. Ces premiers essais ont été menés avec une association à la RT de 5-FU et de Mitomycine C, sur le principe de traitement des carcinomes épidermoïdes du canal anal.

Le concept avait été transitoirement abandonné après la publication d'un essai négatif par l'ECOG en 1980, qui associait à la RT, une CT par Bléomycine.

Essais de phase II

L'expérience la plus longue reste celle du Fox Chase Cancer Center [25] qui a utilisé un protocole de 5-FU et Mitomycine les 1^{ère} et 5^e semaines, associé à une RT de 60 Gy en 6 semaines. Les résultats de cette étude portant sur 90 malades, ont montré 79 % de réponses complètes endoscopiques avec une survie moyenne de 18 mois dans les stades I et II. Un taux de contrôle local de 70 % a été observé à 3 ans et 5 ans. Trente trois patients présentant des stades III et IV ont bénéficié d'une RTCT semblable avec une dose totale de RT de 50 Gy en 5 semaines. La survie médiane était de 8 mois, 77 % de disparitions de la dysphagie ont été notés avec une dysphagie de grade 0 maintenue jusqu'au décès dans 60 % des cas.

Coia et al. ont publié des résultats intéressants sur la dysphagie, sur 120 malades traités entre 1980 et 1990 [26]. Ainsi, il montrait que le délai médian de régression de la dysphagie, quelle que soit l'histologie, survenait dans les 2 semaines après le début de traitement, avec toutefois un délai de régression plus marqué dans les tumeurs du tiers inférieur. Le taux de sténoses post-radiques chez les patients contrôlés à plus d'un an était de 12%.

Bosset et al. [16] ont pu mettre en évidence, à partir de 15 essais sélectionnés une régression de la dysphagie dans 93 % des cas avec une réponse endoscopique complète chez 55 % des patients.

Trois essais français se sont intéressés à la CTRT split course dont le but était de diminuer le temps de traitement des formes de mauvais pronostic [120,123]. Les résultats étaient similaires aux études comportant un étalement classique, à 2 périodes différentes. La survie moyenne variait entre 13 et 18 mois avec des taux de survie à 2 ans entre 30 et 40 %.

L'étude publiée par Seitz et al. [124], a montré que l'amélioration de la dysphagie était corrélée avec le stade (76 % dans les stades I/II versus 41 % dans les stades III). La dysphagie sévère au diagnostic entraînait à elle seule un risque relatif de décès dans l'année, multiplié par 3.

Trois autres essais publiés ont concernés exclusivement les adénocarcinomes. Ces essais ont montré des taux de réponse complète endoscopique et des survies moyennes similaires aux carcinomes épidermoïdes [25,52,122].

En conclusion, on peut retenir de ces essais des résultats encourageants avec des taux de réponse complète endoscopique et biopsies négatives variant de 55 à 80 %, une survie moyenne supérieure à 12 mois chez les patients non métastatiques et une survie à 2 ans entre 20 et 50 %, un décès par métastase entre 30 et 40 %. Ces résultats devaient donc conduire à des essais randomisés.

Essais de phase III

Un essai publié en 1980, a démontré la supériorité de la CTRT sur la CT exclusive par Bléomycine et/ou Adriamycine [70].

Une seule étude a comparé le CTRT à un traitement endoscopique, montrant la supériorité de la RTCT [47].

Six études ont comparé la CTRT à une RT exclusive. Parmi celles-ci, 2 études comportaient une monochimiothérapie par Bléomycine, Méthotrexate ou Cisplatine. Ces 2 études étaient négatives [118,119].

Quatre études utilisaient une polychimiothérapie :

La première étude publiée, est **l'étude brésilienne** qui comparait, chez 59 patients, 50 Gy en 5 semaines versus la même RT associée à 5-FU, Mitomycine, Bléomycine. Le taux de contrôle local était respectivement de 58 % versus 75 %, et la survie à 5 ans était de 6 % versus 16 %. Ces résultats n'étaient pas significatifs, mais la puissance de l'essai était sans doute trop faible [6].

L'essai publié par Herskovic et al. [63,93] a étudié chez 121 malades dont 95 patients T2 (UICC 1978) et 15 adénocarcinomes, une RT seule conventionnelle de 64 Gy en 6 semaines et demie versus 50 Gy en 5 semaines associés à 2 cures de Cisplatine et 5-FU concomitantes puis 2 cures adjuvantes. Les résultats à 1 an montraient une augmentation significative du contrôle local (38 % versus 56 %) ainsi qu'une augmentation significative de la survie à 2 ans (10 % versus 38 %). Le nombre de métastases à 1 an diminuait, variant de 22 % à 38 %. En regardant attentivement les résultats du bras CTRT, on peut noter que 80 % des patients n'avaient eu que 2 cures de CT concomitantes. Une actualisation de ces résultats a été publiée [2,28] confirmant le gain en survie à 3 ans (0 % versus 30 %) et à 5 ans (0 % versus 26 %). Cet essai avait été arrêté à 121 patients du fait de la différence entre les 2 bras, puis 69 patients supplémentaires ont eu une CTRT avec une survie à 3 ans de 30 %, confirmant la reproductibilité du traitement.

L'essai de l'ECOG a comparé chez 118 patients une RT de 60 Gy en 6 semaines à la même RT de 40 Gy en 4 semaines associée à 5-FU et Mitomycine [140]. La différence de survie à 2 ans était significative. Toutefois 37 % des patients dans cet essai ont finalement été opérés rendant l'analyse difficile. Les résultats définitifs n'ont jamais été publiés.

L'essai sud africain [138], a comparé chez 70 patients, une RT de 2x20 Gy en 5 semaines sur un mode split course, à la même RT associée à une CT par Cisplatine et 5-FU. Les résultats en terme de survie ne différaient pas. La survie à 2 ans était de 3 % dans les 2 bras. Cette étude incluait des maladies à un stade très avancé, ce qui explique sans doute les mauvais résultats sur la survie.

En conclusion, la radiochimiothérapie exclusive apparaissait supérieure dans les 2 études ayant une puissance suffisante.

Une enquête nationale américaine [27] sur les cancers de l'œsophage traités hors essais entre 1992 et 1994 retrouve un bénéfice significatif de la CTRT (survie à 2 ans : 39 %) sur la RT exclusive (survie à 2 ans : 20.6 %).

Deux études ont essayé de comparer deux schémas de CTRT différents.

Citons d'abord **l'essai français de la FNCLCC-FFCD 9305** qui a comparé, chez 202 patients, le schéma américain de l'Intergroup à un schéma en split délivrant 2 x 20 Gy en 5 fractions associé à une CT par Cisplatine et 5-FU. Le taux de contrôle local à 3 ans était respectivement de 58 % versus 29 % et la survie à 2 ans, de 36 % versus 25 %. Ces résultats significatifs confirmaient la reproductibilité du schéma américain et la non efficacité du schéma court [124].

L'essai américain de l'Intergroup 0123 [93] a comparé chez 230 malades porteurs de carcinomes épidermoïdes et d'adénocarcinomes, le schéma communément appelé depuis sa publication, « Herskovic » à la même CT avec une escalade de dose à 64 Gy en 6 semaines et demie. Le contrôle local n'a pas été étudié, mais l'analyse de la survie n'a pas démontré d'avantage à réaliser une escalade de dose (survies à 2 ans respectives : 33 % et 24 %). Le nombre de décès en cours de traitement était plus élevé dans le bras 64 Gy (2 % versus 9 %).

L'essai FFCD 91-02 [11] a inclus 259 patients randomisés, présentant des tumeurs T3T4, N0N1, M0, soit, des tumeurs localement avancées mais résécables. Tous les patients bénéficiaient de 2 cycles de CTRT (CDDP-5-FU associés à une RT de 46.5 Gy en 4.5 semaines ou 2 × 15 Gy en split course). Les répondeurs étaient randomisés entre chirurgie et poursuite de la CTRT (3 cycles complémentaires). Cet essai n'a pas démontré de différence en survie médiane (17,7 vs 19,3 mois) et en survie à 2 ans (34 % vs 40 %) permettant de conclure que la CTRT exclusive est une alternative à la chirurgie dans les cancers localement avancés de l'œsophage.

L'essai de Stahl et al [142] a inclus 172 patients présentant des tumeurs uT3T4, uN0N1, M0. Tous les patients recevaient 3 cycles de CT par CDDP-5-FU-Leucovorin-Etoposide, puis une CTRT de 40 Gy associés à CCDDP-Etoposide. Puis les patients étaient randomisés entre chirurgie et CTRT exclusive jusqu'à 65 Gy. Les résultats montrent une amélioration du contrôle local dans le bras chirurgie mais un taux de survie à 3 ans équivalent dans les 2 bras (31,3 % vs 24,4 % ; p=0,02). La réponse à la chimiothérapie d'induction était le seul facteur pronostique favorable identifié.

2.1.6.5 La radiochimiothérapie préopératoire

La CTRT a d'abord été évaluée dans les années 80 en préopératoire, sur les bases des résultats du traitement du cancer du canal anal. Le premier protocole utilisé était le protocole « FUMIR » associant 30 Gy en 3 semaines à une CT par 5-FU 1g/m² de J1 à J4 et de J29 à J32, et Mitomycine 10mg/m² à J1 (96). La chirurgie était réalisée à J56. Le taux de réponse complète histologique était de 26 % avec une survie médiane de 18 mois [43].

Essais de phase II

De nombreux essais de phase II, suite à cette étude, ont été réalisés avec un remplacement de la Mitomycine par du Cisplatine et une RT à hauteur de 45 Gy avec un fractionnement classique. Les principaux essais sont résumés dans le tableau 2-1 ci-dessous. En conclusion, les taux de réponse complète histologiques après CTRT préopératoire variaient entre 20 et 35 %, sans que l'on puisse conclure à un effet-dose visible [16].

Tableau 2-1: Essais de phase II de CTRT préopératoire des cancers de l'oesophage

auteurs	protocoles	n	pCR	survie moyenne	survie à 2 ans	survie à 5 ans
Franklin [43]	30 Gy/3sem+ 5-FU/MMC	30	≈ 20 %	76 sem.	-	-
Leichman [78]	5-FU/CDDP	21	-	18 mois	-	-
Poplin SWOG 8037 [106]	5-FU/CDDP	113	≈ 20 %	14 mois	28 %	14 %
Richmond [112]	5-FU/CDDP	15	-	13 mois	38 %	-
Ganem [45]	20 Gy × 2/10 fr CDDP/5-FU puis Hydréa	72	36 %	-	-	-
Raoul [108]	45 Gy B.I.D CDDP/FUFOL (Séquentiel)	-	56%	-	-	-
Forastière [39]	37.5 à 45 Gy CDDP/5-FU ±Velbé	43	26 à 38 %	36 mois	-	-
Gignoux [51]	18.5 Gy/5fr CDDP	-	20 %	-	-	-
Malhaire [88]	18.5 Gy/5fr CDDP/5-FU	-	37.5 %	-	-	30 %
Bedenne [13] FFCD 8804	30 Gy/split CDDP/5-FU	96 st.II/III	24 %	-	39 %	-
Meluch [92]	Carbo/5-FU/Paclitaxel	123	38 %	22 mois	47 %	-
Carter [20]	45 Gy CDDP/VP-16	-	42 %	-	-	-

pCR : réponse complète histologique

Essais de phase III

Deux essais randomisés ont comparé une RT préopératoire à une CTRT préopératoire :

- **l'essai scandinave** a comparé chez 133 patients, 35 Gy en 4 semaines à la même RT associée à une injection de Bléomycine avant chaque séance de RT. Les taux de résécabilité, survie moyenne et survie à 2 ans ne différaient pas significativement,

- **l'essai de l'ECOG** a comparé 40 Gy en 4 semaines à la même RT associée à une CT par 5-FU/Mitomycine. Le taux de résécabilité n'était pas différent mais la survie moyenne et à 2 ans

l'étaient ($p = 0.03$). Cet essai reste toutefois critiquable car il mélange patients opérés et non opérés.

Une méta-analyse [7] sur données individuelles a montré que la RT préopératoire était inefficace, ou bien son efficacité était marginale avec un gain en survie de 4% ($p = 0,06$).

Trois essais randomisés ont comparé une RTCT concomitante préopératoire à une chirurgie exclusive :

Tableau 2-2 : Essais de phase III de CTRT préopératoire des cancers de l'oesophage

auteurs	protocoles	n = (ADK)	survie moyenne	survie à 3 ans	survie à 5 ans
Apinop, 1994 [5]	40 Gy/4 sem CDDP/5-FU vs chirurgie	69	9.7 mois 7.4 mois	- -	24 % 10 %
Urba, 1997 [154]	45 Gy/3 sem CDDP/5-FU/Vinblastine vs chirurgie	100 (75)	17 mois 17.5 mois	32 % 15 %	- -
Walsh, 1996 [162]	40 Gy/4sem CDDP/5-FU vs chirurgie	113 (113)	6 mois 11 mois	32 % 6 %	- -

L'étude publiée par Apinop [5] est négative, mais sa puissance est sans doute trop faible.

L'étude publiée par Urba [154] était négative lors d'une 1^{ère} analyse avec un recul de 2 ans. Une 2^e analyse avec un recul de 5 ans montrait un taux de neutropénies fébriles élevé (39 %) pour un gain en survie à la limite de la significativité ($p = 0,04$). Cette étude par ailleurs réalisait une œsophagectomie transhiatale. L'analyse finale a conclut que cet essai était négatif.

L'étude publiée par Walsh [162] est la seule étude positive. La critique majeure de cet essai porte sur le bras chirurgie qui était normalement le bras de référence avec une survie médiocre de 6% à 3 ans alors qu'on attend habituellement 20 à 25 %.

Trois essais randomisés ont comparé une RTCT séquentielle préopératoire à une chirurgie exclusive :

- **l'essai publié par Nygaard et al.** [100] a comparé chez 186 patients une chirurgie seule à 3 autres bras comportant soit une CT préopératoire par CDDP/Bléomycine, une RT préopératoire ou une CTCT séquentielle préopératoire. La puissance de cet essai et le taux de résections curatives étaient faibles, mais lorsque l'on associait les 2 bras qui comportaient de la RT, la survie devenait significative.

- **l'essai publié par Le Prisé et al.** [76], a comparé chez 86 patients, une chirurgie exclusive à une CTRT séquentielle (2 cures de CDDP/5-FU puis 20 Gy/10 fr. puis les 2 mêmes cures de CT). Le taux de réponse complète histologique dans le bras RTCT était de 11 %. La différence de survie était non significative (14 % versus 19 % à 3 ans) mais le schéma de RT était sans doute non optimal.
- **l'essai publié par Bosset et al.** [17], a comparé chez 297 patients porteurs de carcinomes épidermoïdes, une chirurgie versus 2 × 18 Gy associés à du Cisplatine. Dans cet essai, la survie moyenne et la survie à 3 ans sont quasiment superposables. Par contre, on note une augmentation significative de la DFS ($p = 0,003$) dans le bras CTRT préopératoire, ainsi qu'une diminution du nombre de décès par cancer ($p = 0,002$). Cet essai a montré une surmortalité dans le bras CTRT (12,6 % versus 3,6 %) liée sans doute à des septicémies et à des insuffisances respiratoires aiguës avec des doses de 3,5 Gy/fr.

Actuellement, un nouvel essai européen FFCD/EORTC est en cours comparant une CTRT préopératoire qui délivre 45 Gy/25 fr/5 semaines associés à une CT par CDDP/5-FU en continu (2 cures), à une chirurgie. Un autre essai est en cours aux Etats-Unis (CALGB C9781) comparant une chirurgie à 50 Gy et une CT par CDDP/5-FU, 2 cures puis chirurgie. Les résultats de ces deux études sont attendus.

En conclusion, les données de la littérature suggèrent qu'une CTRT préopératoire améliore les résultats thérapeutiques par rapport à la chirurgie seule. Ces études portaient, cependant, le plus souvent sur des effectifs relativement faibles.

La CTRT préopératoire, à ce jour, ne doit pas être considérée comme un traitement standard. Elle doit être appliquée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

2.1.7 CONCLUSION

La CTRT représente donc le traitement de référence des cancers de l'oesophage localement évolués et inopérables. Son indication reste à définir en pré-opératoire. L'absence de bénéfice observé malgré une augmentation de dose de radiothérapie [93] doit remettre en cause les techniques d'irradiation utilisées et inciter à mener des études dans le but de les affiner. Notre étude portera donc sur des patients atteints d'un cancer de l'oesophage inopérable relevant d'une CTRT.

2.2 RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE

La radiothérapie conformationnelle est une technique au cours de laquelle le volume qui reçoit la dose d'irradiation prescrite se conforme le plus possible à la forme du volume cible tumoral en 3 dimensions tout en minimisant la dose reçue par les tissus sains en dehors du volume cible. Cette technique a 2 avantages potentiels : diminuer la dose aux organes sains et donc diminuer la toxicité, augmenter la dose au volume tumoral.

2.2.1 VOLUMES CIBLES

L'évolution des techniques de radiothérapie est associée à la délivrance de doses de plus en plus élevées aux volumes tumoraux. On cherche par ailleurs à réduire les dimensions autour du volume à traiter de manière à respecter la tolérance des tissus sains environnants.

Ces nouvelles techniques ont mis en évidence le besoin de définitions précises afin de décrire les traitements. Ces définitions reposent sur des critères objectifs et concernent en particulier les volumes cibles et les doses qui doivent être rapportées pour chaque patient.

L'ICRU a publié le rapport 50 [66] (1993), complété par le rapport 62 [67] (1999), tous les 2 consacrés à la prescription, l'enregistrement et le compte rendu de la radiothérapie externe par faisceaux de photons.

2.2.1.1 Recommandation pour la définition des volumes cibles

2.2.1.1.1 *Points de référence, système de coordonnées*

La définition des volumes cibles ne peut être dissociée de la localisation de ces volumes par rapport à des repères liés au patient, à l'appareil de radiothérapie, ou à l'appareil utilisé pour la quantification et l'enregistrement des données anatomiques.

On a pour cela recours aux systèmes classiques de coordonnées orthogonales x, y et z.

On distingue les points de référence internes généralement déterminés à partir de structures osseuses ou des cavités remplis d'air, et les points de référence externes, points visibles ou palpables à la surface ou près de la surface du corps, ou des points appartenant à des systèmes de contention ou des éléments des appareils liés au patient.

2.2.1.1.2 *Recommandations pour la définition des volumes tumoraux.*

2.2.1.1.2.1 **Volume tumoral macroscopique (Gross Tumor Volume, GTV)**

Il comprend l'ensemble des lésions tumorales, mesurables, palpables ou visibles avec les moyens actuels d'imagerie. Il correspond à ce qu'on appelle la tumeur en première approche.

2.2.1.1.2.2 **Volume cible anatomoclinique (Clinical Target Volume, CTV)**

Il comprend l'ensemble du volume anatomique dans lequel on veut éradiquer la maladie cancéreuse macroscopique et/ou microscopique. Il implique l'évaluation des risques

d'envahissement en fonction des connaissances cliniques, et la prise en compte de risques encourus éventuellement par les tissus sains inclus dans ce volume. Il est défini selon les mêmes principes que le volume tumoral macroscopique, avec une marge de sécurité définie autour du volume tumoral macroscopique, lorsqu'il existe, qui ne dépend que des incertitudes anatomocliniques. En cas de tumorectomie, il ne peut s'agir que du "lit tumoral". Le volume-cible anatomoclinique doit recevoir la dose adéquate, permettant la disparition des cellules tumorales pour obtenir le contrôle local.

2.2.1.1.2.3 Volume cible prévisionnel (planning target volume, PTV)

Il s'agit du volume le plus large, tenant compte de toutes les incertitudes, et sur lequel s'effectue l'étude dosimétrique permettant de définir le plan de traitement.

Concept géométrique, il est défini à partir du volume cible anatomoclinique, et d'une marge de sécurité prenant en compte toutes les incertitudes liées au patient, aux mouvements physiologiques des organes, à la mise en place du patient, et à l'équipement. Ce volume peut-être limité dans certaines directions à cause de la tolérance des organes à risque.

Il s'agit par essence d'un volume fixe par rapport au système de coordonnées de l'appareil d'irradiation et tel que, s'il est irradié conformément aux prévision, le volume cible anatomoclinique, qui reste en son sein, est correctement irradié.

L'évaluation de la marge de sécurité est encore souvent empirique, et peut varier selon la localisation anatomique et les moyens techniques dont on dispose.

Le rapport 62 de l'ICRU a défini les différents paramètres pris en compte pour la détermination de cette marge de sécurité.

2.2.1.1.2.4 La marge interne (internal margin, IM) et le volume cible interne (internal target volume, ITV)

La marge interne est ajoutée au volume cible anatomoclinique (CTV) pour prendre en compte les mouvements physiologiques des organes dans le patient, relevés par rapport au système de coordonnées internes liés au patient

Il s'agit par exemple des variations du volume cible anatomoclinique (position, forme, taille) résultant des mouvements respiratoires, du remplissage de la vessie ou du rectum, des battements cardiaques, ou de la déglutition. Cela conduit à la définition d'un volume intermédiaire, le volume cible interne (ITV), situé entre le volume cible prévisionnel (PTV) et le volume cible anatomoclinique (CTV), et qui représente le volume entourant le volume cible anatomoclinique et sa marge interne. Il est lié au système de coordonnées internes du patient, et dans ce patient, concept géométrique, représente la région de l'espace où se trouve toujours le volume cible anatomoclinique.

2.2.1.1.2.5 Marge de repositionnement (Set-Up margin, SM)

Cette marge correspond au décalage potentiel entre la zone irradiée (coordonnées de l'installation) et le volume interne (coordonnées du patient), lié aux incertitudes de réalisation du traitement ou à un manque de reproductibilité. Les paramètres concernés peuvent être des variations de mise en place du patient, des défauts de la géométrie de l'installation, des incertitudes sur les données dosimétriques, des erreurs de conversion de données géométriques entre la simulation et l'appareil de traitement, ou des facteurs humains. Cette marge se calcule par rapport au système de coordonnées externes du patient.

Le *volume cible prévisionnel (PTV)* s'obtient donc en "ajoutant" au volume cible interne la marge correspondant aux incertitudes de réalisation du traitement, de telle sorte qu'il représente effectivement, dans des coordonnées fixes par rapport à l'installation, le lieu où se trouve toujours le volume cible interne et, *a fortiori*, le volume cible anatomoclinique.

2.2.1.1.3 *Recommandations pour la définition des volumes d'organes à risque (Organ At Risk, OAR)*

Il s'agit des tissus normaux dont la sensibilité à l'irradiation peut conduire à modifier la prescription du plan de traitement.

Trois classes d'organes à risque ont été suggérées:

- La classe 1, correspond aux organes "critiques" car susceptibles, en cas de lésions graves, d'entraîner la mort ou une morbidité sévère;
- La classe 2, correspond aux organes à risque dont la lésion est susceptible d'entraîner une morbidité modérée à faible;
- La classe 3, correspond aux organes à risque dont la lésion conduit à une morbidité transitoire ou pas de morbidité.

Volume prévisionnel des organes à risque (Planning organ at Risk Volume, PRV)

Les notions géométriques précédentes ont été étendues aux organes à risque. Ce volume correspond à la définition, autour des organes à risque, de marge tenant compte de leurs mouvements ou déformations à l'intérieur du corps, et des conséquences des incertitudes de mise en place durant le traitement.

2.2.2 SYSTEME DE COORDONNEES DES DEPLACEMENTS

Il s'agit d'un système de coordonnées cartésien dans l'espace repris par l'ICRU [65] pour définir les déplacements liés aux appareils de traitement et au patient.

Les différents déplacements sont définis ainsi :

- Déplacement transversal : + x déplacement vers la gauche (G)
 - x déplacement vers la droite (D)
- Déplacement longitudinal : + y déplacement vers la tête (SUP)
 - y déplacement vers les pieds (INF)
- Déplacement sagittal : + z déplacement vers l'avant (ANT)
 -z déplacement vers l'arrière (POST).

2.2.3 PARAMETRES D'ANALYSE DOSIMETRIQUE

L'objectif de la radiothérapie conformationnelle est de délivrer de façon homogène 95 à 107% de la dose prescrite dans 100% du volume tumoral tout en maintenant au niveau le plus faible possible les doses reçues par les tissus sains avoisinants (Art. R. 43-57 du Décret n° 2003-270 du 24 mars 2003 relatif à la protection des personnes exposées à des rayonnements

ionisants à des fins médicales et médico-légales et modifiant le code de la santé publique). Après l'élaboration de différents plans de traitement, le radiothérapeute aura besoin de critères d'appréciation simples et objectifs lui permettant de privilégier un plan de traitement par rapport aux autres en quantifiant la dose reçue par les volumes cibles et les organes critiques.

La majorité de ces critères d'évaluation peuvent être déterminés à partir des Histogrammes Dose-Volume (HDV) proposés par les systèmes de planification de traitement et de calcul de dose (TPS).

2.2.3.1 Histogrammes dose-volume

L'HDV est un histogramme qui représente la distribution volumique de la dose dans une structure.

Il existe deux types d'histogrammes dose-volume :

- Les histogrammes dose-volume différentiels (figure 2-1)
- Les histogrammes dose-volume cumulatifs (figure 2-2)

2.2.3.1.1 L'histogramme dose-volume différentiel

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

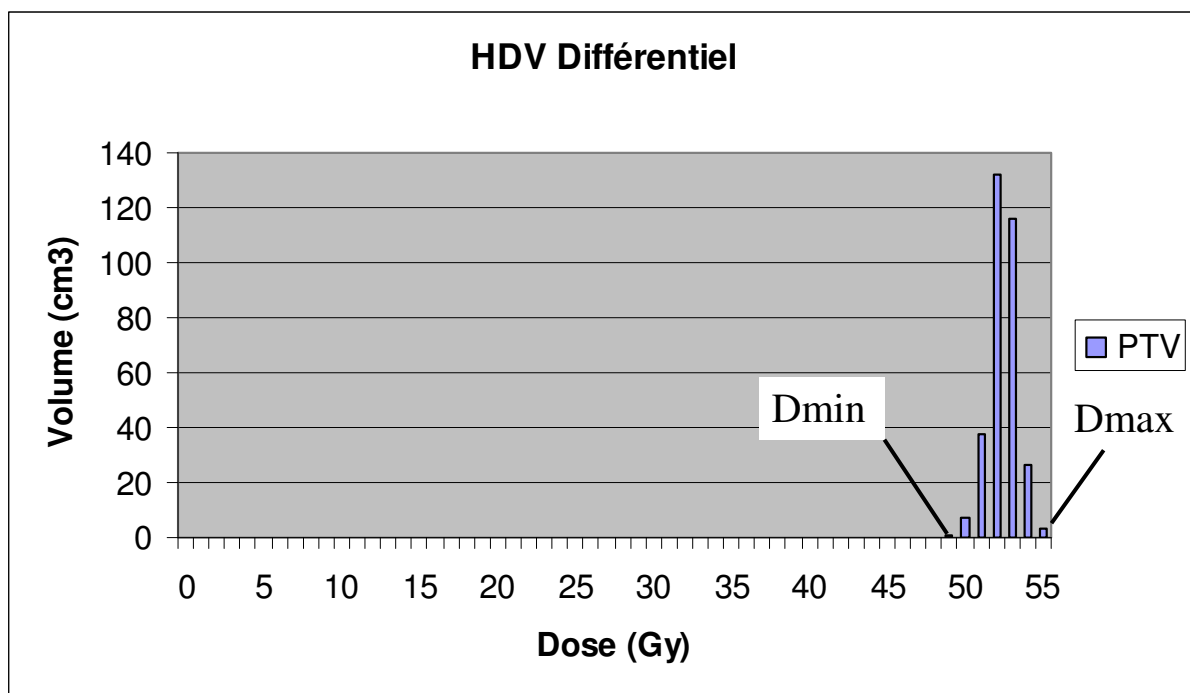


Figure 2-1: exemple d'HDV différentiel d'un PTV irradié à la dose de 50 Gy. La dose minimale (Dmin) est de 50 Gy et la dose maximale (Dmax) de 55 Gy.

2.2.3.1.2 L'histogramme dose-volume cumulatif

L'HDV cumulatif représente le volume de l'organe qui reçoit une dose égale ou plus grande que la dose donnée. On repère sur l'axe des y le pourcentage de volume considéré

recevant une dose égale ou supérieure à la dose correspondante portée sur l'axe des x. A chaque pas de dose correspond l'ensemble des voxels recevant au moins cette dose, exprimés en pourcentage de l'ensemble du volume. Au premier pas de dose correspond 100% du volume, le dernier pas correspond au volume recevant la dose maximale.

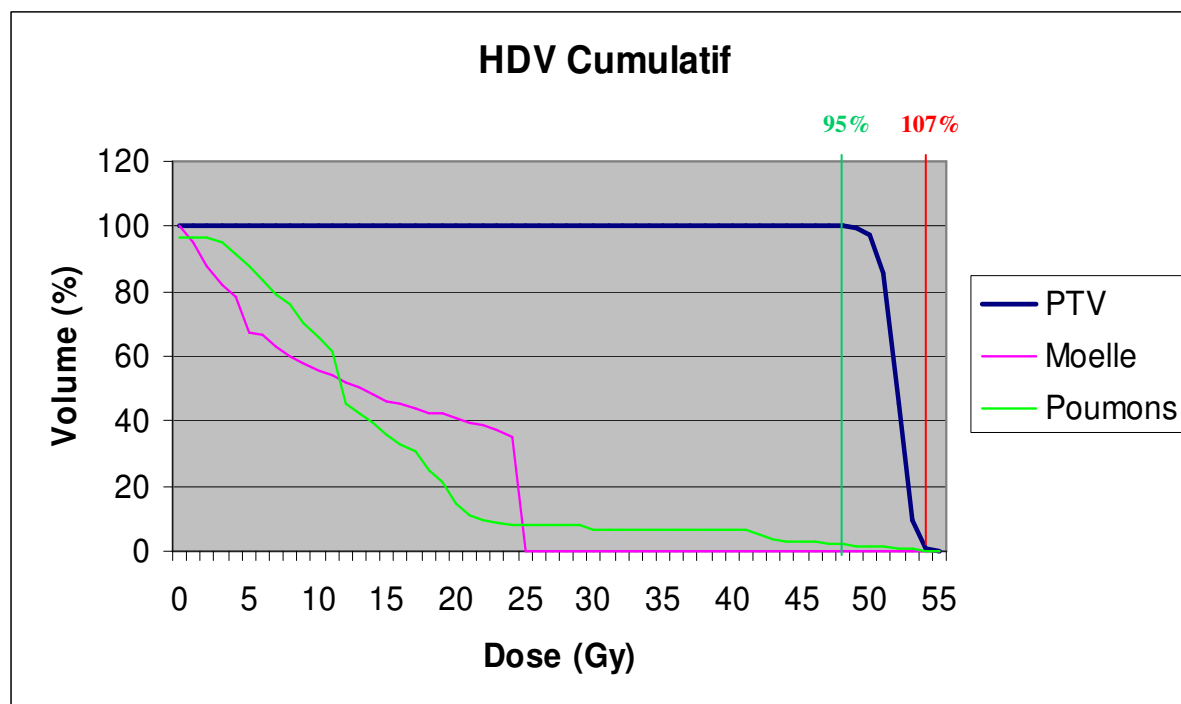
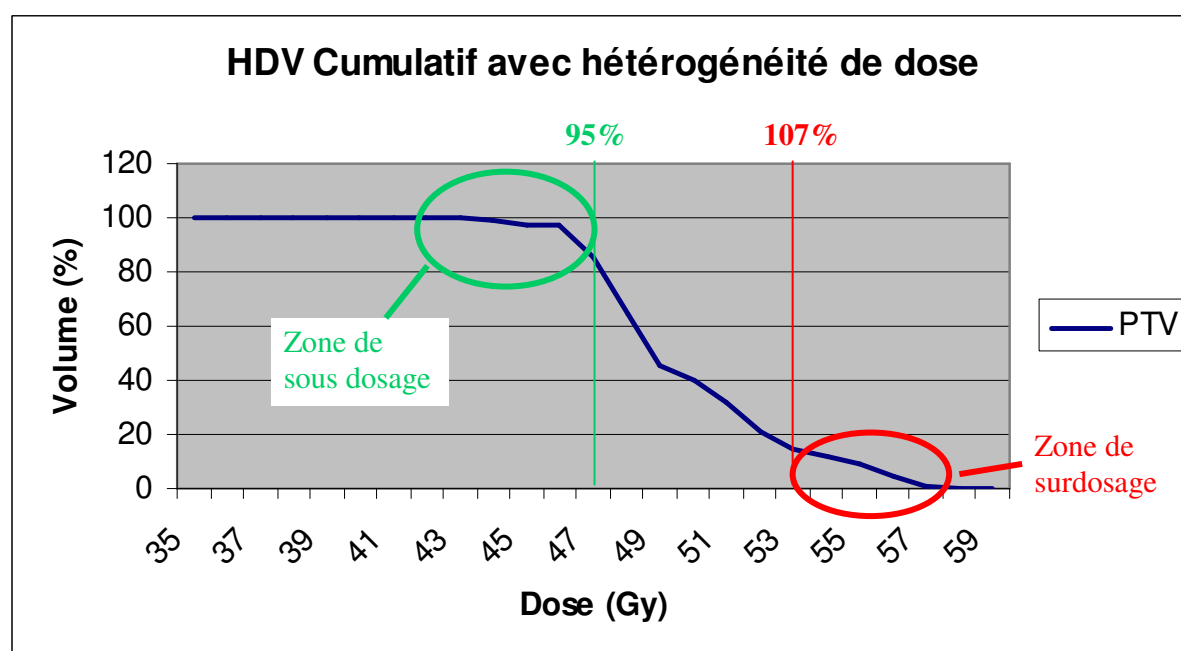


Figure 2-2: exemple d'HDV cumulatif d'un PTV irradié à 50 Gy et d'organes sains intra-thoraciques (poumons et moelle épinière)



Figures 2-3 : exemple d'HDV cumulatif ne satisfaisant pas aux règles de l'ICRU qui préconisent des gradients de dose variant entre 95% et 107% de la dose prescrite (50 Gy).

2.2.3.2 Points de doses

On peut définir 2 points de dose sur chaque HDV: le point de dose maximale (Dmax) et le point de dose minimale (Dmin).

Dmax correspond à la dose maximale reçue au sein du volume considéré alors que Dmin correspond à la dose minimale reçue par le volume considéré.

En radiothérapie tridimensionnelle, un volume est considéré cliniquement significatif si son diamètre excède 15 mm. Un volume plus petit peut être cependant pris en compte notamment pour des organes de petite taille tels que les yeux, le nerf optique, le larynx, etc... Quand le point de dose maximum est situé en dehors du PTV, il est identifié comme étant un point chaud ou « hot spot ».

Concernant la dose minimum, il n'existe pas de volume limite recommandé pour la définir. La dose minimum est la dose la plus petite reportée à l'intérieur du PTV

2.2.3.3 Paramètres dose-volume (V_{doses})

A partir des HDV, on peut déterminer un pourcentage de volume recevant une dose supérieure ou égale à la dose tolérable définie pour les organes à risque. Les volumes et les doses considérés sont tirés des expériences cliniques. Le volume s'exprime en pourcentage avec en indice la dose limite tolérée (en Gy). Par exemple, un des indices actuellement utilisé dans la radiothérapie des tumeurs thoraciques est la V_{20} pulmonaire telle que :

$$V_{20} \leq 30\%,$$

c.a.d que la fraction du volume pulmonaire total recevant plus de 20 Gy ne doit pas excéder 30 % (poumon droit + gauche).

2.2.3.4 Dose moyenne

La dose moyenne est la moyenne des doses reçues par chaque voxel de l'organe considéré. Il peut être exprimé par l'équation

$$D_{\text{mean}} = \frac{1}{N} \sum_v D_{i,j,k}$$

où N est le nombre de voxel,

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

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

Cette équation peut être exprimée sous la forme suivante

$$D_{\text{mean}} = \frac{\sum D_i \times V_i}{V_T}$$

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

V_i le volume de chaque élément de l'HDV,

V_T le volume total de l'organe

2.2.3.5 Probabilité de Contrôle Tumoral (TCP) et Probabilité de Complication d'un Tissu Normal (NTCP)

Les TCP et NTCP sont des modèles mathématiques de régression des histogrammes dose-volume qui vont convertir en modèles de probabilité de contrôle tumoral (TCP) et de probabilité de complications de tissu normal (NTCP) des informations issues de la réalisation des HDV.

2.2.3.5.1 TCP

Il existe 2 types de modélisation [98]. La première méthode considère une irradiation homogène du volume cible et la TCP correspond à l'équation :

$$TCP = \frac{1}{1 + (Dose / D_{50})^{-K}}$$

avec $K = 4 / \Gamma$ et Γ la pente de la courbe dose-réponse pour 50% de mort cellulaire

Le deuxième modèle s'applique aux distributions de dose hétérogènes. Le volume tumoral est segmenté en une multitude de sous-unités de type voxels pour lesquelles on considère que l'irradiation est uniforme. Les TCP sont calculées pour chaque élément de volume, pondérées en fonction de la fraction de volume puis additionnées selon l'équation suivante :

$$\ln TCP = \sum (\Delta V / V_0) \ln TCP(V_0, D(x, y, z))$$

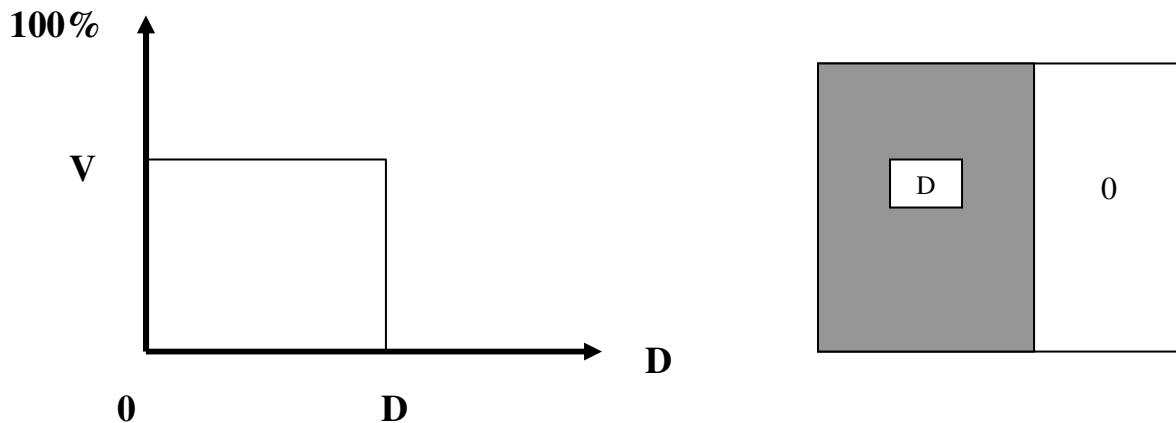
avec V_0 = volume tumoral total et ΔV l'unité de volume de dose D

De même que pour les NTCP, la représentation de la TCP en fonction de la dose est une sigmoïde.

2.2.3.5.2 NTCP

Il s'agit d'une méthode développée initialement par Lyman et Wolbarst [82,83] pour déterminer la probabilité de complication d'un tissu sain recevant une distribution de dose non-uniforme.

Considérant la fonction $C(D, V)$ définissant la probabilité qu'une complication interviendrait si la fraction V d'un organe sain est irradié uniformément à une dose D , l'HDV correspondant à cette distribution de dose est le suivant :



Lyman et Wolbarst ont proposé d'utiliser des fonctions $C(D,V)$ obtenues expérimentalement (c.a.d la réponse d'un organe lorsque la fraction V est soumise à une dose uniforme D et $(1-V)$ reçoit une dose négligeable ; HDV à 1 pas) pour déterminer la probabilité de complication d'un organe soumis à une irradiation inhomogène sur l'ensemble de son volume, correspondant à un HDV à plusieurs pas. La procédure consiste à remplacer un HDV cumulatif initial à n -pas par un autre HDV à $(n-1)$ pas correspondant à la même probabilité de complication. Ce processus est répété pour chaque pas de l'HDV jusqu'à obtention d'un HDV à 1 pas.

L'algorithme de réduction de l'HDV proposé par les auteurs est :

$$NTCP = C(D,V) = (2\pi)^{-1/2} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-t^2/2} dt$$

où $t = [D - TD_{50/5}(V)]/m$ représente la déviation standard du point (D,V) par rapport au $TD_{50/5}(V)$ qui est la dose de tolérance pour 50% de complication à 5 ans lors de l'irradiation uniforme de l'organe en totalité.

m caractérise la pente de la fonction dose-réponse pour la $TD_{50/5}$

$TD_{50/5}(V)$ varie avec V tel que :

$$TD_{50/5}(V) = TD_{50/5}(1)/V^n$$

n caractérise l'effet du volume (plus n est proche de 1, plus l'effet du volume est grand)

Au final, la représentation de la NTCP en fonction de la dose est une sigmoïde.

Il existe des adaptations de cette méthode à l'irradiation d'organes non uniforme. On peut extrapoler l'HDV de façon à ce que l'organe reçoive une dose effective (D_{eff}) qui est inférieure ou égale à la dose maximale de l'organe. Kutcher et Burman [74] modifient l'HDV de façon à ce qu'une fraction de l'organe (V_{eff}) reçoive une dose maximale.

2.2.3.6 Equivalent Uniform Dose (EUD)

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

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

Il existe 2 modèles, l'un permettant de tenir compte des éléments de volume (EUD volumique), l'autre de la dose par fraction (EUD Linéaire quadratique). En effet, dans une

distribution de dose hétérogène, la dose par fraction varie d'un voxel à l'autre. Il est donc intéressant d'utiliser également la version Linéaire Quadratique de l'EUD (EUD/LQ).

2.2.3.6.1 Modèle EUD volumique (EUD_{vol})

La forme la plus utilisée de l'EUD est la forme volumique [22,97,149-151]:

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

Où v_i et D_i sont les valeurs de volume et de dose de chaque élément de l'histogramme dose volume. Le paramètre « a » auquel nous nous sommes particulièrement intéressé, détermine la valeur de la radiosensibilité du volume étudié. Il peut être déterminé cliniquement. Il est négatif pour les tumeurs et positif pour les tissus sains. N est le nombre d'éléments de l'histogramme dose volume.

2.2.3.6.2 Modèle EUD linéaire quadratique (EUD_{LQ})

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

$$SF_2 = \exp\left(-\frac{D_{ref}}{D_0}\right) \quad (2)$$

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

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

$$SF(D) = (SF_2)^{\frac{D}{D_{ref}}} \quad (3)$$

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

Donc :

$$SF(D) = \sum_{i=1}^N v_i \cdot SF(D_i) \quad (4)$$

où N est le nombre de sous-volumes

et v_i est l'élément de volume recevant à la dose D_i .

Si l'on se réfère à l'équation (2), en prenant en compte le modèle linéaire quadratique, celle-ci équivaut à :

$$SF(D) = (SF_2)^{\left(\frac{D}{D_{ref}} \cdot \frac{\alpha/\beta + D/N_f}{\alpha/\beta + D_{ref}} \right)} \quad (5)$$

où N_f est le nombre de fractions.

La définition de l'EUD_{LQ}, telle qu'elle est définie par Niemierko et prenant en compte l'effet de la dose par fraction, s'écrit:

$$EUD_{LQ} = \frac{N_f}{d_{ref}} \cdot \left[-\frac{\alpha}{\beta} + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)^2 + 4 \cdot \frac{D_{ref}}{N_f} \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta} + d_{ref} \right) \cdot \frac{\ln A}{\ln(SF_2)}} \right] \quad (6)$$

$$A = \frac{\sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i \cdot (SF_2)^{\frac{D_i}{D_{ref}} \cdot \frac{\alpha/\beta + D_i/N_f}{\alpha/\beta + d_{ref}}}}{\sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i} \quad (7)$$

Avec

2.2.3.7 Index de Conformation [37]

L'index de conformation se présente comme un score dont le but recherché est d'exprimer la relation entre le volume de tissu tumoral irradié et le volume des tissus sains inclu dans le volume traité. Il quantifie le degré de congruence entre les isodoses, les contours tumoraux et ceux des tissus sains par des méthodes géométriques de type intersection d'ensembles. De nombreux index ont été élaborés notamment dans le cadre des irradiations stéréotaxiques. Nous développerons les plus utilisés et les plus pertinents.

2.2.3.7.1 Index du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [128,129]

En 1993, le RTOG a élaboré un index fondé sur les valeurs des isodoses de référence des plans de traitement : le volume de l'isodose de référence (V_{IR}) et le volume tumoral (V_T). Il est défini par l'équation

$$IC = \frac{V_{IR}}{V_T}$$

Selon les recommandations du rapport 50 de l'ICRU [66], l'isodose de référence est celle représentant 95% de la dose prescrite (V_{95}) et donc

$$IC = \frac{V_{95}}{V_T}$$

Si le rapport est égal à 1, la conformation idéale est obtenue. S'il est supérieur à 1, le volume traité excède le volume tumoral et inclut donc du tissu sain avoisinant. S'il est inférieur à 1, la tumeur est partiellement sous-dosée.

Selon les recommandations du RTOG, si la valeur se situe entre 1 et 2, les règles de réalisation du plan de traitement sont respectées ; si la valeur se situe entre 2 et 2.5, ou 0.9 et 1, une déviation mineure est retenue ; si la valeur est inférieure à 0.9 ou supérieure à 2.5, la déviation est majeure

Cependant, cet index présente un défaut : il ne prend pas en compte le degré d'intersection des 2 volumes ni leur forme. A l'extrême, l'index peut être égal à 1 même si les deux volumes sont séparés l'un de l'autre. Néanmoins, dans le cadre des bonnes pratiques guidées par les règles de l'ICRU, chaque plan de traitement doit s'astreindre à conformer au mieux l'isodose 95% à la forme du volume tumoral. On peut donc exclure ce genre de situation. Le problème devient plus complexe lorsqu'on essaie de comparer de faibles zones de sur et/ou sous-dosages aux limites du volume tumoral.

2.2.3.7.2 Paramètres du groupe St Anne – Lariboisière – Tenon (SALT) [32]

Dans le cadre des irradiations stéréotaxiques des malformations artério-veineuses, le groupe SALT a quantifié la qualité globale d'une planification par l'écart-type de l'histogramme dose-volume différentiel. L'écart-type représente alors la dispersion des données de doses autour de la dose moyenne, afin de représenter l'homogénéité de la dose intra lésionnelle. Il est défini par l'équation

$$IC = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{VL} (D(j) - D_{moy})^2}{VL}}$$

D(j) est la dose dans le voxel lésionnel j

Dmoy est la dose moyenne dans la lésion

VL est le volume lésionnel en nombre de voxel de 1 mm³

Dans cette approche, l'écart-type est dépendant de l'histogramme dose-volume différentiel : plus celui-ci sera étroit, plus l'écart-type sera petit et meilleure sera la qualité du traitement.

2.2.3.7.3 Index de conformation et volume tumoral

Il a été développé par Lomax et al [79] dans le cadre de l'irradiation des tumeurs cérébrales. Il représente le pourcentage de tumeur recevant la dose prescrite et est défini par l'équation

$$IC = \frac{VT_{IR}}{VT}$$

VT_{IR} est le volume tumoral couvert par l'isodose de référence

VT est le volume tumoral.

Cet index varie de 0 (toute la cible tumorale est en dehors de l'isodose de prescription) à 1 (tout le volume tumoral est irradié à la dose choisie).

Il possède comme inconvénient le fait que le volume de tissu sain de voisinage inclut dans l'isodose de référence n'est pas pris en compte. A l'extrême, un volume d'isodose de référence bien au-delà du volume tumoral se traduirait également par un index égal à 1.

2.2.3.7.4 *Index de conformation et tissus sains*

Il a été également développé par Lomax et al [79] et ne tient compte exclusivement que du volume de tissu sain irradié. Il est défini par l'équation

$$NC = \frac{VT_{IR}}{VT} \times \frac{VT_{IR}}{V_{IR}}$$

VT_{IR} est le volume tumoral couvert par l'isodose de référence

V_{IR} est le volume de l'isodose de référence.

Il mesure le volume de tissu sain compris au sein de l'isodose de référence ou la proportion du volume de l'isodose de référence incluant du tissu tumoral.

Il varie de 0 (aucune concordance spatiale entre les deux volumes et aucune protection de tissus sains dans l'isodose concernée) à 1 (conformation parfaite). Une valeur supérieure ou égale à 0,6 est le reflet d'une irradiation conformationnelle.

Il possède comme inconvénient le fait que le volume tumoral au-delà de l'isodose de référence n'est pas pris en compte. Un volume tumoral partiellement irradié pourrait donc se traduire par un score de 1 du moment que la totalité de l'isodose de référence est inclut dans le volume tumoral.

2.2.3.7.5 *Index de conformation global*

Les deux index précédents apportent des informations complémentaires. Van't Riet [155] et al ont repris ces deux index pour créer un index unique appelé « nombre de conformation », permettant de tenir compte en même temps de l'irradiation de la tumeur et des tissus sains. Il est défini par l'équation

$$NC = \frac{VT_{IR}}{VT} \times \frac{VT_{IR}}{V_{IR}}$$

VT_{IR} est le volume tumoral couvert par l'isodose de référence

VT est le volume tumoral.

V_{IR} est le volume de l'isodose de référence.

La première fraction de l'équation quantifie la qualité de couverture de la tumeur, et la deuxième fraction le volume de tissu sain recevant une dose égale ou supérieure à la dose de référence.

Un NC de 0 ou proche de 0 correspond à une absence totale de conformation ou à un volume d'irradiation bien au-delà du volume tumoral. Un NC de 1 correspond à une conformation parfaite respectant les tissus sains avoisinants.

L'index de conformation du RTOG est le plus simple et le plus utilisé dans les études de radiothérapie conformationnelle. Le respect des bonnes pratiques permet de s'affranchir des biais d'intersection posés par ce modèle. Nous le retiendrons donc comme index de conformation dans notre étude dosimétrique. Les autres index développés dans ce chapitre restent du domaine de la radiothérapie stéréotaxique et ne seront donc pas utilisés.

2.2.3.8 Implémentation clinique

Les paramètres d'analyse dosimétrique sont donc nombreux. En pratique, il convient d'identifier les plus performants notamment pour prédire la toxicité aux tissus sains. Plusieurs études ont tenté de corréler les toxicités survenues au cours du suivi des patients avec les données dosimétriques issues des plans de traitement. La pneumopathie et l'oesophagite radiques ont été les toxicités les plus étudiées.

2.2.3.8.1 Pneumopathie radique

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur les facteurs prédictifs dosimétriques de pneumopathies radiques chez les patients irradiés au niveau thoracique [114]. De nombreux paramètres sont utilisés notamment les V_{dose} , les D_{mean} et les NTCP. Néanmoins, quelques études concernant des patients porteurs de cancers pulmonaires ont montré que la survenue de pneumopathies radiques pouvait être corrélée aux V_{dose} pulmonaires et à la dose pulmonaire moyenne.

Dans l'étude de Claude et al [24], 90 patients étaient irradiés pour un CNPC. Le taux de pneumopathie radique est de 44 %. Il est significativement corrélé à des $V_{20}>18\%$, $V_{30}>13\%$ et $V_{40}>10\%$ ($p<0,05$) ainsi qu'à la dose moyenne ($p=0,01$) en analyse univariée. Seules les V_{20} , V_{30} et la dose moyenne sont significatifs concernant les taux de pneumopathies sévères. Hernando et al [62] rapportent 19 % de pneumopathies radiques chez 201 patients irradiés pour des CNPC. Les taux progressent de 6 % pour une V_{30} de 0 à 17,7, à 29 % pour une V_{30} de 32 à 60,2 % ($p=0,003$). La dose pulmonaire moyenne est également corrélée ($p=0,04$). Dans une étude d'escalade de dose, Yorke et al [174] rapportent 18 % de pneumopathies radiques sévères chez 49 patients irradiés pour des CNPC à des doses variant de 75 à 81 Gy. Il existe une association significative entre ce taux et la dose moyenne pulmonaire ($p=0,04$).

Malgré les résultats de ces études, ces données ne permettent pas de dresser de façon précise des contraintes dosimétriques au niveau pulmonaire. Il semble que le calcul de la dose moyenne soit le paramètre le plus fiable en terme de prédiction des pneumopathies radiques [114] mais aucune valeur n'a été proposée de façon consensuelle.

Actuellement, on dissocie les 2 poumons en tant qu'organe à risque en essayant de préciser les contraintes utilisables pour les poumons ipsi- et contro-latéral. Yorke et al [173] ont poursuivi leur analyse des facteurs dosimétriques prédictifs de la pneumopathie radique chez 78 patients inclus dans leur étude clinique d'escalade de dose. Les facteurs prédictifs les plus significatifs statistiquement sont les V_{doses} . Les résultats sont particulièrement probants pour des doses de 5 à 30 Gy pour le poumon homolatéral. D'autres facteurs tels que la D_{moy} , la f_{dam} , l'EUD et la NTCP sont significatifs pour le poumon ipsi- et/ou controlatéral. L'extrapolation de leurs résultats est résumée dans le **tableau 2-3** :

Tableau 2-3 :

	Poumon ipsilatéral		Poumon controlatéral	
	TD5	TD20	TD5	TD20
V5	40%	71%		58%
V13				
V20		56%		27%
V30		46%		37%
Dmoy			13 Gy	
f_{dam}			0.16	

Cette étude montre également que la présence de chimiothérapie, le volume du PTV et la dose de prescription ne seraient pas corrélés au risque de pneumopathie radique.

L'importance des faibles doses dans la survenue des pneumopathies radiques avait déjà été évoquée par Gergel et al [48] dans une étude prospective portant sur 20 patients atteints de cancer de l'œsophage et traités par chimio-radiothérapie exclusive. Les résultats des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) effectuées lors du suivi des patients étaient confrontés aux données des HDV. Les données de la V_7 et la V_{10} étaient fortement corrélées à une diminution de la fonction respiratoire (CPT, CV et DLCO).

Actuellement, l'EORTC recommande une V_{20} maximale de 35% notamment lors des chimio-radiothérapies concomitantes [125].

2.2.3.8.2 *Oesophagite radique*

Au cours d'une radiothérapie exclusive, Emami et al [35] rapportaient une $TD_{5/5}$ de l'œsophagite radique aiguë pour 60 Gy sur 1/3 du volume, 58 Gy sur 2/3 du volume et 55 Gy sur l'ensemble du volume œsophagien. Cependant, ces valeurs semblent ne pas être applicables aux chimio-radiothérapies concomitantes puisque l'adjonction des 2 traitements est pourvoyeuse d'un risque accru d'œsophagite radique. Dans une étude de phase I-II de CTRT concomitante pour des CNPC de stades IIIA-IIIB, Rosenman et Halle [115] rapportaient une augmentation significative du risque d'œsophagite aiguë pour des doses de 40 Gy et 60 Gy sur une longueur d'œsophage > 13,5 cm. L'importance de la longueur d'œsophage irradié n'était pas retrouvée par Werner-Wasik et al dans une étude rétrospective sur 277 patients [165]. Les facteurs prédictifs d'œsophagite radique étaient l'utilisation concomitante de chimiothérapie ou le nombre de séance par jour. La longueur d'œsophage irradié n'était pas significative. Pour Maguire et al [86], le risque d'œsophagite tardive était corrélé au volume global œsophagien recevant une dose de 50 Gy ou plus.

Dans une première analyse, Bradley et al [135] montraient que le risque d'œsophagite radique aiguë était corrélé à l'utilisation d'une chimiothérapie concomitante et à la D_{max} à l'œsophage. Au cours d'une étude rétrospective portant sur 166 patients traités par radiothérapie pour des CNPC de stade I-IIIB [18], les facteurs prédictifs les plus importants étaient la surface ($Area=A$) d'œsophage recevant une dose ≥ 55 Gy (A_{55} ; $p \leq 0,0005$), le volume œsophagien recevant une dose ≥ 60 Gy (V_{60} ; $p \leq 0,001$) ainsi que l'utilisation concomitante de la chimiothérapie.

Au final, il n'y a pas de consensus concernant les paramètres d'analyse dosimétrique permettant de prédire le risque d'œsophagite radique. L'EORTC [125] recommande de limiter au maximum la longueur d'œsophage irradiée lors d'une chimio-radiothérapie concomitante ou d'une radiothérapie accélérée d'un cancer broncho-pulmonaire. Le volume œsophagien recevant une dose supérieur à 50 Gy ou la portion recevant une dose supérieure à 80 Gy semblent corrélées à un risque de toxicité de haut grade.

2.3 RADIOTHERAPIE AVEC ASSERVISSEMENT RESPIRATOIRE (RAR)

Les mouvements tumoraux induits par la respiration nécessitent d'augmenter les marges autour du volume cible, notamment la marge interne (IM), afin d'assurer une bonne couverture de la tumeur et de ses expansions par le faisceau d'irradiation. Ceci induit une irradiation accrue des tissus sains de voisinage. Plus la position de la tumeur sera soumise aux variations de la respiration, plus cette marge sera importante. Sont concernés l'ensemble des tumeurs thoraciques (poumon, médiastin, œsophage, sein...) mais également des tumeurs situées en sous-diaphragmatique (foie, pancréas, prostate...). Parallèlement, la radiothérapie conformationnelle a permis de mieux cibler les volumes tumoraux et de réduire les champs d'irradiation par une amélioration de la précision du repositionnement permettant de diminuer la marge SM.

Le principe de la Radiothérapie Asservie à la Respiration (RAR), ou selon la terminologie anglo-saxonne *respiratory gating*, est de réduire encore les champs d'irradiation en s'affranchissant des mouvements respiratoires tumoraux et donc en réduisant la marge interne. Le faisceau d'irradiation ne sera délivré que lorsque la tumeur se situe à un moment précis du cycle respiratoire, déterminé au préalable.

Il convient donc de proposer des solutions techniques qui vont permettre cette synchronisation puis de les évaluer. Actuellement, 2 types de solutions existent et sont utilisées couramment : les systèmes spirométriques et les systèmes d'asservissement en respiration libre. Deux autres systèmes sont en cours d'évaluation et de perfectionnement : la radiothérapie 4D et le tracking.

2.3.1 SYSTEMES SPIROMETRIQUES

On distingue 2 techniques prépondérantes parmi les systèmes d'asservissement respiratoire en inspiration bloquée:

- une technique d'inspiration bloquée volontaire dite active
- une technique d'inspiration bloquée après occlusion d'une valve dite passive.

Ces deux techniques s'effectuent sous contrôle spirométrique afin d'assurer la reproductibilité du niveau respiratoire de référence.

2.3.1.1 Système d'inspiration bloquée volontaire [46,87]

En pratique, le patient est positionné en décubitus dorsal, en position de traitement. Le spiromètre est placé à la tête du patient. Le patient respire régulièrement à l'aide d'un embout buccal assurant le recueil des volumes respiratoires ainsi que d'un pince-nez qui empêche toute fuite d'air par voie nasale. Le spiromètre est relié par un câble de liaison à un micro-ordinateur placé sur le pupitre de commande du scanner ou de l'appareil de traitement. Un système d'exploration fonctionnel respiratoire spécifique permet d'établir la courbe ventilatoire du patient. Au préalable, le spiromètre est calibré à l'aide d'une seringue de référence qui permet une mesure en litre d'air.

Le patient peut suivre les variations de sa courbe respiratoire à l'aide de lunettes vidéo reliées au logiciel d'exploitation, ce qui lui permet de participer activement au bon déroulement du traitement.

L'utilisation de ce système d'inspiration bloquée et volontaire nécessite une à plusieurs séances d'entraînements respiratoires en présence soit du radiothérapeute, soit d'une manipulatrice. Les séances d'entraînement débutent généralement par l'apprentissage d'une respiration régulière suivie de séances d'apnée sans puis avec le système spirométrique. Les séances d'apnée augmentent progressivement de 15 à 30 secondes.

Ensuite, on détermine le niveau d'inspiration bloquée de référence qui se situera à environ 85% du niveau d'inspiration maximale, autour duquel on établit une « fenêtre » de +/- 100 ml. Ce niveau d'inspiration bloquée doit être assez confortable pour le patient pour qu'il puisse tenir une apnée d'environ 20 à 30 secondes permettant l'acquisition scannographique ou la délivrance d'un faisceau d'irradiation.

Le système spirométrique et le scanner simulateur et/ou l'accélérateur de particules peuvent être reliés par une carte de synchronisation. Cette synchronisation permet le début de l'acquisition scanner ou le déclenchement du faisceau d'irradiation dès que la courbe respiratoire du patient atteint la fenêtre d'inspiration bloquée de référence. L'acquisition scanner et/ou l'appareil de traitement s'interrompent dès que la courbe respiratoire du patient sort de la fenêtre inspiratoire de référence. En l'absence de carte de synchronisation la commande s'effectue manuellement depuis le pupitre de commande de l'appareil

L'inconvénient majeur de cette technique est le temps d'apnée imposé au patient, qui doit couvrir le temps de l'acquisition scanner ou le temps de traitement de chaque faisceau. Chaque interruption de faisceau augmente le temps passé en salle de traitement.

Dans une étude sur 415 séances de radiothérapie pour des tumeurs thoraciques, Garcia et al [46] ont rapportés 3 interruptions de faisceau, pour des temps d'apnée variant de 8 à 20 sec. Le système utilisé était le système SpyroDin de Dyn'R°.

Hanley et al [59] ont évalué la reproductibilité de l'asservissement respiratoire en DIBH (Blocage respiratoire en inspiration forcée = Deep Inspiration Breath Hold) à l'aide d'un système spirométrique dans une étude regroupant 5 patients porteurs de CNPC. Le temps d'apnée idéal se situait entre 12 et 16 sec.

2.3.1.2 Système de blocage respiratoire actif (système ABC d'Elekta°)

Le principe et la mise en place de la technique sont identiques au système de blocage respiratoire volontaire. Cependant, dans ce système, le spiromètre comporte une valve qui peut bloquer automatiquement la respiration à un niveau donné de l'amplitude respiratoire [169]. Le niveau de blocage ainsi que la durée sont préalablement déterminés conjointement avec le patient afin d'en assurer la reproductibilité.

Dans une étude de Remouchamps et al [110] concernant l'irradiation des cancers du sein, sur un total de 134 séances de traitement, le nombre moyen d'apnée par champ était de 2.5 (4-6 par traitement) avec une durée médiane de 22 sec par apnée (10-26 sec). Au final, le temps médian par séance était de 18 min (12-32 min) et diminuait avec l'expérience et l'habitude du patient. Dans une étude portant sur 5 patients traités pour une maladie de Hodgkin, Stromberg et al [144] ont rapporté des temps d'apnée oscillant entre 34 et 45 sec.

Signalons enfin que l'utilisation d'un spiromètre peut s'avérer aléatoire en cas d'utilisation en respiration libre. Zhang et al [175] ont montré qu'il pouvait exister une

variation aléatoire de la valeur de base pouvant atteindre 20% du volume courant malgré une méthode de calibration permettant de diminuer les variations du signal.

2.3.2 SYSTEME D'ASSERVISSEMENT RESPIRATOIRE EN RESPIRATION LIBRE

En 1989, Ohara et al [101] décrivaient un système d'asservissement respiratoire dérivé du radiodiagnostic. La ventilation était détectée à l'aide d'un masque et les différences de pression thoracique et abdominale étaient mesurées par un air-bag placé au dessus et au contact du patient. Ce système représente le prototype des systèmes élaborés par la suite. Actuellement, le système commercialisé le plus utilisé est le système Real-time Position Management (RPM) de VARIAN Medical Systems° [72,73].

Ce système permet au patient de respirer librement. Le déclenchement des différents appareils s'effectue automatiquement (est synchronisé) à un niveau respiratoire donné. Le patient est placé en décubitus dorsal en position de traitement. Une boîte plastique comportant deux réflecteurs infrarouges est placée soit sur la paroi thoracique du patient, soit sur son abdomen. Une caméra dédiée placée face à la boîte plastique va capter les mouvements de la boîte illuminée par une lumière infrarouge. Le premier réflecteur infrarouge situé à la partie supérieure de la boîte plastique sert à capter les mouvements respiratoires du patient alors que le réflecteur situé 3 cm plus bas sert à calibrer le système. Les mouvements respiratoires des réflecteurs infrarouges sont transmis à un logiciel d'exploitation spécifique. Au début de chaque session, le patient respire librement sur plusieurs cycles afin de déterminer les niveaux minimum et maximum d'excursion du réflecteur infrarouge. Dans le même temps, un filtre-algorithme s'assure que le mouvement respiratoire est régulier et périodique. Un fois obtenue une respiration stable et régulière, le système devient fonctionnel. Dès lors, on peut déterminer deux types d'asservissements respiratoires en respiration libre : l'asservissement en amplitude ou l'asservissement en phase (Figure 2-4).

Dans l'asservissement en amplitude, on détermine un niveau respiratoire de référence (inspiration ou expiration) en fonction des positions minimales et maximales des marqueurs relevés durant la phase de calibration. Durant le traitement, le faisceau n'est délivré que lorsque la courbe respiratoire pénètre dans la zone de référence. Dans le même temps, le filtre de périodicité peut interrompre le faisceau dès que la respiration devient irrégulière, par exemple lorsque le patient tousse.

Dans l'asservissement en phase, l'opérateur spécifie un intervalle de phase sur la courbe respiratoire calculé par l'algorithme de périodicité.

Lors de l'acquisition scanner, certains types de simulateurs scanners peuvent être synchronisés automatiquement au système RPM et donc déclencher l'acquisition scanner de façon automatique. Dans le cas contraire, l'acquisition scanner doit être déclenchée manuellement, soit en effectuant une coupe par cycle respiratoire, soit en demandant au patient de bloquer sa respiration au niveau respiratoire déterminé en cas d'asservissement d'amplitude.

Ce système, non invasif, permet une bonne compliance au traitement sous réserve d'un rythme respiratoire régulier. Dans l'expérience de Berson et al [14], 97 patients sur 108 ont pu

être traités en totalité par cette technique. Par contre, du fait de l'intermittence du faisceau, le temps d'irradiation a été multiplié par 4.

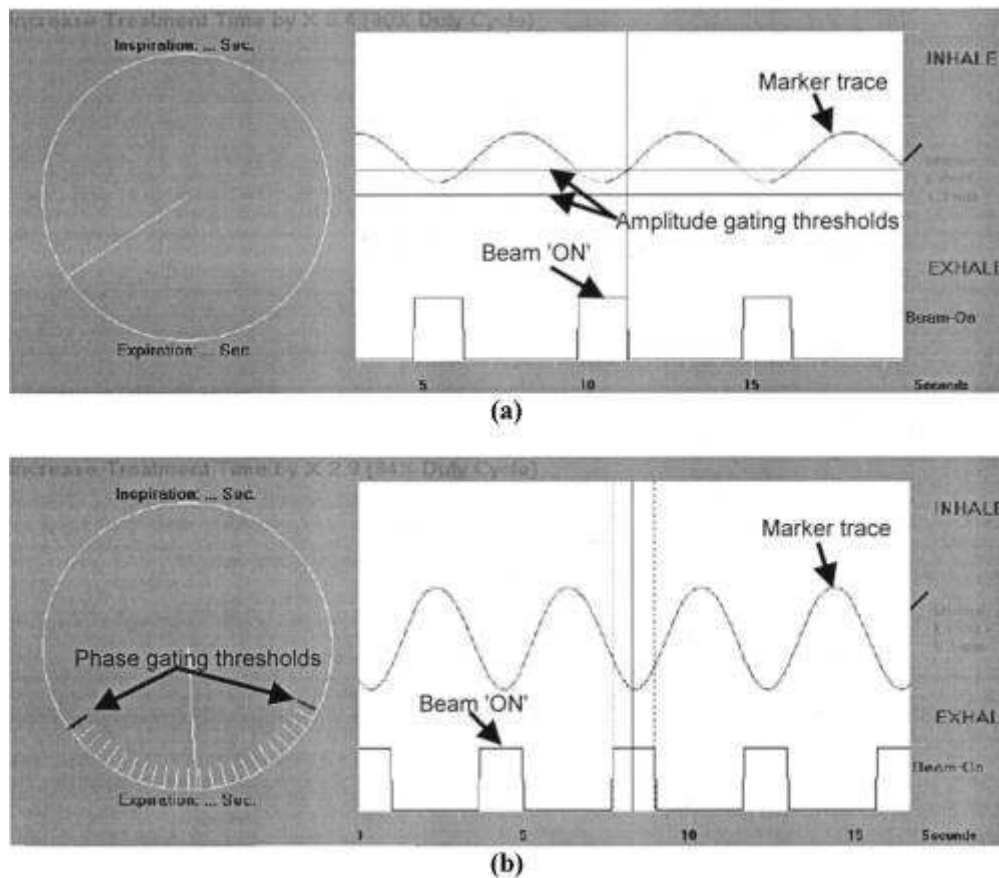


Figure 2-4: Asservissement d'amplitude (a) et de phase (b)

2.3.3 RADIOTHERAPIE 4 D

[113]

La tomodensitométrie corrélée à la respiration est un nouveau système de synchronisation respiratoire. Cette nouvelle stratégie consiste à associer à chaque coupe TDM une information indiquant sa situation dans le cycle respiratoire. Cet appareillage peut être utilisé de façon prospective ou rétrospective.

2.3.3.1 Technique rétrospective

En pratique, le patient respire librement et son cycle respiratoire est enregistré. Dans le même temps, on procède à l'acquisition spiralee d'une multitude de coupes scanographiques fines jointives en continu. Rétrospectivement, on peut ensuite replacer chaque coupe scanner à sa position dans le cycle. Puis, on sélectionne toutes les coupes scanners acquises au cours d'un temps respiratoire donné. Cette technique permet de reconstruire un examen complet pour chaque phase du cycle respiratoire. On peut dès lors comparer les plans dosimétriques effectués à différents temps. Le patient sera par la suite irradié au cours de la phase respiratoire optimale grâce à un des systèmes d'asservissement.

2.3.3.2 Technique prospective

Cette technique correspond au système d'asservissement en respiration libre. Le déclenchement de l'acquisition scanographique s'effectue à un moment prédéterminé du cycle respiratoire. On n'acquière donc qu'une seule série de coupes scanners.

2.3.4 « TRACKING »

Shirato et al [132] ont développé un système de repérage (tracking) tumoral en temps réel (Real Time Tumor Tracking). Ce système permet de localiser la position d'une tumeur toutes les 0,03 secondes avec une précision de 1 mm. La tumeur est au préalable marquée par un grain d'or de 2 mm implanté dans/ou au pourtour de la tumeur. Un système orthogonal de fluoroscopie va détecter la position du grain d'or durant la séance de radiothérapie. Les coordonnées du centre de la tumeur et du marqueur sont transférées au système de tracking en temps réel. L'accélérateur est synchronisé pour irradier la tumeur uniquement lorsque le grain d'or est localisé à une position prédéfinie [131,133,134].

Cette technique a déjà été utilisée dans le cadre de la radiothérapie pour des tumeurs pulmonaires. Harada et al [60] ont traité 18 patients porteurs de 20 tumeurs pulmonaires avec ce système. Les patients recevaient entre 35 et 48 Gy à raison de 4 à 8 fractions. L'implantation de grains d'or a pu être effectuée avec succès pour la plupart des tumeurs (88%) situées au niveau du parenchyme pulmonaire périphérique. Cette technique ne semble pas indiquée pour les tumeurs de localisation centrale. Soixante cinq pour cent des traitements ont pu être réalisés de façon satisfaisante. Au final, après 9 mois de suivi médian, l'ensemble des patients traités par cette technique sont en rémission complète au niveau local. Un patient a présenté une pneumopathie radique symptomatique. Ce système a également été évalué chez des patientes présentant des tumeurs gynécologiques. Chaque tumeur était repérée par 3 grains d'or. Ce système permettait essentiellement de réduire les erreurs de repositionnement et donc de diminuer les marges de PTV autour de la tumeur [170].

2.4 MOUVEMENT D'ORGANE ET APPORT DE LA RAR

En radiothérapie conformationnelle, la connaissance de l'amplitude des mouvements tumoraux permet au radiothérapeute d'optimiser la détermination de la marge interne des volumes cibles.

Les mouvements organiques induits par la respiration peuvent être mesurés de différentes façons. La technique la plus utilisée fut le contrôle fluoroscopique. Elle avait pour avantage un nombre élevé d'image par seconde (≈ 30) permettant une analyse fine des mouvements dans le temps mais pour inconvénient sa faible précision en terme de mesure de distance [107]. L'imagerie portale peut également être utilisée [96,156]. Tout comme la fluoroscopie, elle ne peut pas analyser les mouvements de tumeurs radio-ocultes à moins d'avoir recours à des systèmes de marquage radio-opaques (grains d'or ou d'argent, produits de contraste...). De plus, la qualité des clichés est encore en deçà de celle obtenue par des moyens radiographiques [99]. La technique de mesure la plus cohérente semble la tomodensitométrie. Elle offre l'avantage de fournir des images précises et de pouvoir analyser le mouvement de tumeurs radio-ocultes. Effectuée en position de traitement avec lasers de positionnement, elle permet également de référencer l'ensemble des déplacements par rapport à un système de coordonnées fixe. La tomodensitométrie peut désormais être corrélée à la respiration (*respiratory correlated tomodensitometry* ou scanner-4D) grâce aux systèmes de synchronisation respiratoire (cf chapitre RAR). Chaque coupe scanner étant replacée à un moment précis du cycle respiratoire de façon rétrospective, on peut dès lors analyser les mouvements organiques induits par la respiration en comparant deux séries obtenues à des temps respiratoires différents.

Nous étudierons dans ce chapitre les données concernant le mouvement d'organes intra-thoraciques, abdominaux, pelviens et le mouvement respiratoire des cancers du sein. Puis nous montrerons dans quelle mesure les systèmes d'asservissement respiratoire ont permis de réduire ces mouvements. Enfin, nous verrons quel gain dosimétrique ces systèmes permettent d'obtenir.

2.4.1 TUMEURS THORACIQUES

2.4.1.1 Mouvements organiques

Giraud et al [55] ont mesuré l'amplitude maximale du déplacement d'organes thoraciques, au cours de la respiration, chez 20 patients porteurs de CNPC. La mesure s'effectuait dans les 3 dimensions entre 2 scanners effectués en expiration forcée et inspiration forcée. Puis les données étaient comparées à un scanner effectué en respiration libre. Excepté pour le diaphragme, la position des différents organes en respiration libre se situait à mi distance des amplitudes extrêmes (inspiration et expiration forcées) lorsque les données étaient analysées globalement. Cette constatation n'était plus vraie lorsque l'on reprenait les données individuellement (patient par patient). Les auteurs concluaient donc que la position des organes sur le scanner en respiration libre n'est pas représentative d'une moyenne entre les positions extrêmes. De plus, les mouvements des organes intra thoraciques se font de façon indépendante les uns par rapport aux autres. Cette étude portant sur les mouvements extrêmes, il convient d'effectuer une étude évaluant les mouvements intra thoraciques au cours du volume courant.

Hanley et al [59] ont mesuré les mouvements tumoraux chez 3 patients porteurs de tumeur bronchique entre deux scanners effectués en fin d'expiration et fin d'inspiration à l'aide d'un spiromètre (Puritan Bennett^o). Cette équipe a utilisé la même technique chez 7 autres patients présentant un CNPC [87]. Puis ils ont étudié les caractéristiques des mouvements tumoraux de 6 patients atteints de CNPC à l'aide d'un scanner-4D [40,85]. Dans cette dernière étude, ils ont également estimé l'apport de l'asservissement respiratoire sur les mouvements intra- et inter-fractions. Les mouvements tumoraux respiratoires les plus importants sont retrouvés en longitudinal. Les mouvements résiduels lors de l'asservissement en expiration sont inférieurs à 6 mm. Néanmoins, pour 3 patients, les mouvements inter-fractions sont supérieurs à 10 mm.

Sixel et al [137] ont utilisé la fluoroscopie intégrée au scanner simulateur (FACTS, Philips Medical System) pour mesurer les déplacements tumoraux chez 10 patients porteurs de CNPC afin d'appliquer un PTV individuel. Il existait de fortes variabilités des mouvements tumoraux entre les patients et dans les différentes directions.

Ekberg et al [34] ont étudié les mouvements tumoraux de 20 patients porteurs de cancer du poumon par fluoroscopie. Ils ont également utilisé l'imagerie portale afin de déterminer les erreurs de repositionnement inter-fractions (Set-Up). Les erreurs de Set-up sont de 3,1 mm en latéral, 3,6 mm en cranio-caudal et 2,9 mm en sagittal. Au final, les auteurs proposent un PTV de 11 mm en transversal et 15 mm en cranio-caudal.

Seppenwoolde et al [126] ont utilisé un système de tracking tumoral en temps réel (real-time tumor tracking) pour étudier les mouvements tridimensionnels de 20 tumeurs bronchiques. Il ressort de cette étude que la position de la tumeur en expiration est plus stable qu'en inspiration et que la tumeur a une position prolongée en expiration par rapport à l'inspiration. Cette étude met également en évidence des mouvements de 1 à 4 mm induits par les battements cardiaques, essentiellement en latéral, pour des tumeurs situées proche du cœur ou de la crosse aortique.

Plathow et al [105] ont démontré que la mobilité tumorale dépendait également de son diamètre. Dans une étude regroupant 39 tumeurs bronchiques, les mouvements tumoraux ont été analysés par IRM dynamique. Les tumeurs de plus de 5 cm, situées dans les lobes inférieurs, avaient une mobilité réduite en longitudinal (cranio-caudal) par rapport à des tumeurs < 3 cm.

Nous rapportons dans le tableau 2-4 les résultats de ces différentes études ainsi que les données issues de revues de la littérature effectuées par Langen [75] et Giraud [53].

Tableau 2-4 : Amplitudes en mm (moy ou min-max) des organes intra-thoraciques en fonction de la respiration

Auteur	Localisation	Mesure	Mouvements		
			Lateral (x)	Longitudinal (y)	Sagittal (z)
Giraud [55]	Diaphragme	Scanner (DEBH-DIBH)		34.25	
	Apex		6	8	
	Carène		2.35	9.35	10.45
Sixel [137]	T. pulmonaire	Fluoroscopie	0-3.5	0-13	0-4.5
Ekberg [34]	T. pulmonaire	Fluoroscopie	2.4	3.9	2.4
Ross [117]	T. pulmonaire lobe supérieur	Scanner	1 à 5	2 à 6	1 à 3
	T. pulmonaire lobe moyen	Scanner	10.5		9.8
Hanley [59]	T. pulmonaire lobe moyen	Scanner	1	-1 - 20	0 - 13
	T. pulmonaire lobe inférieur	Scanner	0	15	3
Mah [87]	T. pulmonaire	Scanner	1	8	8
Mageras [85]	T. pulmonaire	Scanner 4D	< 2	10.5	3.7
Van de Steene [156]	T. pulmonaire lobe inférieur	Imagerie portale	5	15.6	
	Diaphragme	Imagerie portale		15.6	
Weiss [164]	Diaphragme	Fluoroscopie		13	
Korin	Diaphragme	IRM		13	
Hanley [59]	Diaphragme	Fluoroscopie		26.4	

2.4.1.2 Apport de la Radiothérapie Asservie à la Respiration

Hanley et al [59] ont évalué la reproductibilité de l'asservissement respiratoire en DIBH à l'aide d'un système spirométrique dans une étude regroupant 5 patients porteurs de CNPC. Les mouvements intra-fractions moyens, déterminés par l'amplitude des mouvements diaphragmatiques en fluoroscopie, était de 1 mm (0,3-2,6). Les mouvements inter-fractions étaient estimés 2,5 mm (0,5-4,9). Plus tard, pour 7 nouveaux patients, les mouvements intra-fractions et inter-fractions étaient respectivement de 1,8 +/-1,04 mm et 1,3 +/-5,3 mm [87].

Ford et al [41] ont évalués l'apport de l'asservissement respiratoire dans la réduction des mouvements inter- et intra-fraction à l'aide du système RPM. Un scanner de simulation asservi en inspiration ou expiration a été effectué pour 4 tumeurs bronchiques et 4 tumeurs hépatiques. Dans le même temps, une fluoroscopie dynamique a été effectuée afin d'analyser les mouvements du diaphragme en respiration libre. En cours de traitement, des contrôles radiographiques asservis ont permis d'évaluer les positions du diaphragme par rapport à un repère osseux (corps vertébraux) et de les comparer aux images digitales reconstruites (DRR) obtenues à partir du scanner de simulation afin d'évaluer les mouvements intra-fractions. De même, des images portales effectuées pour 2 patients de l'étude ont permis d'évaluer les mouvements inter-fractions. L'asservissement respiratoire permettait de réduire les mouvements intra-fractions de 6,9 +/-2,1 mm à 2,6 +/-1,7 mm. Les mouvements moyens inter-fractions se situaient entre 2,6 et 5,7 mm. Dans une étude de Yorke et al [172] utilisant la même méthodologie et portant sur 21 tumeurs bronchiques et 10 tumeurs hépatiques, les mouvements intra-fractions diaphragmatiques étaient réduits de 10-50 mm à 5-10 mm grâce à l'asservissement respiratoire.

E. Wilson et al [168] ont évalué la reproductibilité inter et intra-fraction de l'immobilisation thoracique avec le système ABC chez 10 patients atteints de CNPC pulmonaire. Ils effectuaient 1 scanner en respiration libre (FB) puis 2 scanners en DIBH (ABC 1 et 2), et un 3^{ème} scanner quelques semaines plus tard. Les variations intra et inter-fractions en volumes pulmonaires étaient non significatives.

Cheung et al [21] ont effectué une étude similaire afin d'évaluer la reproductibilité inter-fraction de l'immobilisation d'une tumeur thoracique périphérique avec le système ABC. Il existait d'importantes variabilités inter-fractions ($2 \times \text{SD}$) du GTV qui étaient de 1,2 +/-2,3 mm en APPA, 0,3 +/-1,8 mm en LAT et 1,1 +/-3,5 mm en SUP-INF.

Nous exposons dans le tableau 2-5 les mouvements résiduels existants avec les systèmes d'asservissement.

Tableau 2-5 : variabilité intra- et inter-fraction (en mm) avec asservissement respiratoire pour les tumeurs thoraciques.

	Tumeur	Système d'AR	Intra-fraction	Inter-fraction
Hanley [59]	CNPC	DIBH	1 (0.3-2.6)	2.5 (0.5-4.9)
Mah [87]	CNPC	DIBH	1.8 +/-1.04	1.3 +/-5.3
Ford [41]	CNPC (+ foie)	RPM	2.6 +/-1.7	2.6-5.7
Yorke [172]	CNPC	RPM	5-10	
Cheung [21]	CNPC	ABC		1.1

Au final, l'asservissement respiratoire permet de limiter les mouvements des tumeurs bronchiques et du diaphragme. En respiration libre, l'amplitude de ces mouvements varie de 0 à 26 mm. En RAR, les mouvements résiduels sont de l'ordre de 10 mm au maximum. Reste les mouvements résiduels inter-fractions déterminant la SM qui peuvent atteindre 5.7 cm dans l'étude de Ford et al.

2.4.1.3 Conséquences dosimétriques

Dès 1987, Willet et al [167] ont étudié l'intérêt de l'inspiration forcée lors de la radiothérapie sus diaphragmatique de 12 patients présentant une maladie de Hodgkin. Il était noté une augmentation de 8% du volume de poumon protégé sur les scanners en DIBH comparé au FB. Cet avantage était plus marqué chez les patients ayant une extension ganglionnaire médiastinale massive. Stromberg et al [144] ont rapportés une diminution du volume cardiaque irradié de 26% à 5% par des champs sous-diaphragmatiques de Maladie de Hodgkin, en expiration bloquée par le système ABC.

Hanley et al [59] ont évalué les bénéfices dosimétriques du blocage en inspiration forcé (DIBH) chez 5 patients porteurs de CNPC. Quatre scanners étaient effectués en respiration libre (FB), DIBH, blocage expiratoire (EBH) et blocage inspiratoire (IBH). Le DIBH permet une diminution de la V_{25} pulmonaire de 30% comparé à la respiration libre. Du fait de la diminution de la NTCP pulmonaire obtenue grâce au DIBH, la dose à laquelle les patients pourrait être traités était augmentée de 69,4 Gy à 87,9 Gy sans augmenter le risque de toxicité [116].

Dans l'étude de Barnes et al [10], portant sur 8 patients irradiés pour des CNPC à la dose de 70 Gy, le blocage en inspiration forcée permet de diminuer la V_{20} pulmonaire de 32,5% (12,8% à 8,8%).

E. Wilson et al [168] ont comparé les dosimétries en FB et en DIBH avec le système ABC chez 10 patients porteurs de CNPC. Dans un premier temps, ils ont montré que les contourages des volumes cibles et des organes à risque étaient plus aisés en DIBH. Ils observaient une réduction du volume du PTV 2 (boost) de 9,2% ($p=0,03$), une réduction non significative de l'isodose 95%, une diminution de la V_{20} pulmonaire de 6,4% ($p=0,005$) et une diminution médiane de la dose à la moelle épinière de 1,03 Gy ($p=0,02$) en DIBH.

Dans une étude similaire de Cheung et al [21], l'augmentation du volume pulmonaire était de 42% ($p<0,05$), la diminution du volume pulmonaire intra-PTV de 18% ($p<0,05$) et la diminution de la V_{20} pulmonaire de 13% ($p=0,002$) en DIBH.

Underberg et al [153] [153] ont analysé rétrospectivement des dosimétries effectuées après 4D-TDM chez 31 patients présentant des CNPC de stade I. Trois PTV ont été déterminés : un PTV_{10bins} couvrant l'ensemble des PTV de toutes les phases respiratoires, un PTV_{gating} couvrant l'ensemble des PTV sur 3 phases successives et un PTV_{1cm} dit « conventionnel » avec une expansion de 1 cm à partir du GTV intermédiaire des 3 phases

sélectionnées pour le PTV_{gating} . Ils ont montré que les volumes de $PTV_{10\text{ bins}}$ et PTV_{gating} représentaient respectivement 48,2% et 33,3% du PTV_{1cm} . De même, les volumes de tissus sains irradiés représentaient respectivement 57,1% et 39,1% des valeurs retrouvées avec le PTV_{1cm} conventionnel.

Au final, la RAR permet essentiellement de diminuer la dose aux poumons lors de l'irradiation thoracique. Ce bénéfice semble également intéresser le cœur et la moelle épinière. Dans une étude du MSKCC [116], cet avantage s'est traduit par une augmentation de dose théorique.

2.4.2 CANCERS DU SEIN

2.4.2.1 Mouvements organiques

La radiothérapie adjuvante des cancers du sein par des faisceaux tangentiels est la technique de référence. Elle entraîne une irradiation du parenchyme pulmonaire et du cœur (lorsque le sein traité est à gauche) qui sont des organes pouvant être le siège de complications tardives telles que la fibrose pulmonaire ou l'infarctus du myocarde. Ce risque est majoré lorsque les champs traités sont plus importants notamment dans le cadre de l'irradiation ganglionnaire régionale sus-claviculaire et/ou mammaire interne. Dans ce dernier cas, il existe en plus un risque de toxicité tardive oesophagienne.

Pedersen et al [103] ont étudié la mobilité de la paroi thoracique, à l'aide du système RPM de Varian°, chez 16 patientes traitées pour un cancer du sein. Chaque patiente a effectué un scanner en respiration libre (FB), un scanner en inspiration profonde (DIBH) et un scanner en fin d'expiration (EBH). La corrélation et le synchronisme entre la mobilité de la boîte plastique de réflecteurs infrarouges située sur l'appendice xiphoïde et les mouvements de la cage thoracique ont été vérifiés visuellement. L'amplitude moyenne des mouvements antéro-postérieurs était de 2,5 mm (1-4 mm). Cette amplitude était de 4,1 mm (1-11 mm) en DIBH. Dans une étude de Frazier et al [44], les mouvements antéro-postérieurs et latéraux des limites internes et externes de champs tangentiels ont été analysés sur des scanners en EBH et IBH et comparés à un scanner en FB. Cette étude comportait 10 patientes. Par sommation, on peut estimer les mouvements de la paroi thoracique à une valeur moyenne de 9 mm (0-11 mm) en sagittal et 6 mm en latéral (0-9 mm).

Deux études ont analysé les mouvements intra- et inter-fractions dans le cadre de la radiothérapie des cancers du sein. Dans ces deux études, l'amplitude des mouvements inter-fractions était plus importante que l'amplitude intra-fraction. Smith et al [139] ont revus 1709 images portales de 8 patientes en cours de traitement. Ils ont mesuré les variations d'épaisseur pulmonaire sur l'axe (Central Lung Distance – CLD) en cours de traitement et entre les séances de radiothérapie. L'amplitude maximale de la variation intra-fraction était de 2,5 mm. Les valeurs d'amplitude inter-fraction étaient plus importantes, comprises entre 5,9 et 29,4 mm pour les maximums. Kron et al [71] ont mesuré l'épaisseur de poumon incluse dans les champs d'irradiation et la distance entre le plan cutané et le bord externe du faisceau. Les variations moyennes de déplacement du plan cutané étaient de 1,3 mm +/-0,4 mm en intra-fraction et de 2,6 mm +/-1,3 mm en inter-fraction. Parallèlement, l'épaisseur pulmonaire variait en moyenne de 1,1 mm +/-0,2 mm en intra-fraction et 1,8 mm +/-0,6 mm en inter-fraction.

Tableau 2-6 Evaluation des marges interne (IM) et de repositionnement (SM) lors de la radiothérapie des cancers du sein par faisceaux tangentiels.

	Internal Margin (IM)	Set-up variation (SM)
	Intra-fraction	Inter-fraction
Pedersen [103]	2.5 mm ANT-POST (moy; 1-4 mm)	
Frazier [44]	9 mm ANT-POST (moy; 0-11 mm) 6 mm LAT (moy; 0-9 mm)	
Smith [139]	2.5 mm sur l'axe (max)	29.4 mm sur l'axe (max)
Kron [71]	1.3 mm SUP-INF (SD=0.4mm)	2.6 mm SUP-INF (SD=1.3mm)

2.4.2.2 Apport de la RAR

Remouchamps et al [111] ont montré que l'utilisation de l'asservissement respiratoire en DIBH permettait de diminuer ces marges intra- et inter-fraction. Dans une étude portant sur 30 patientes, des scanners en DIBH étaient effectués en double soit lors d'une même acquisition, soit 1 à 4 semaines plus tard. Vingt-trois patientes ont utilisé un système de contention de type α -cradle. Le blocage respiratoire s'effectuait avec le système ABC d'Elekta°. Les distances mesurées étaient celles existant au niveau de la surface pulmonaire (Distance-To-Agreement = DTA) entre les 2 scanners après fusion et reconstruction tridimensionnelle. Les valeurs moyennes intra-fractions de DTA étaient de 1,5 mm +/-1,4mm pour le poumon gauche et de 1,0 mm +/-1,4mm pour le poumon droit avec l'utilisation de l' α -cradle. En l'absence de système de contention, ces valeurs s'accroissaient de 1,9 mm +/-2,1mm pour le poumon gauche ($p<0,005$) et de 2,2 mm +/-2,2mm pour le poumon droit ($p<0,0003$). Les valeurs moyennes inter-fractions de DTA étaient de 1,4 mm +/-1,7mm pour le poumon gauche et de 1,4 mm +/-1,6mm pour le poumon droit.

2.4.2.3 Conséquences dosimétriques

Dans l'étude de Pedersen et al [103], pour les cancers du sein gauche, le volume cardiaque médian recevant plus de 50% de la dose prescrite est réduit de 8 à 1% sur une dosimétrie en DIBH comparé à une dosimétrie en FB. De même, le volume médian de l'artère ventriculaire antérieure est réduit de 54 à 5%. Concernant les volumes pulmonaires, le volume recevant plus de 50% de la dose prescrite est diminué de 39 à 32% pour les cancers du sein droit et de 37 à 31% pour les cancers du sein gauche. Enfin, le volume hépatique est réduit de 5 à $\approx 0\%$ lors de l'irradiation des cancers du sein droit. Cet avantage n'est pas retrouvé avec l'asservissement respiratoire en fin d'expiration. L'asservissement respiratoire en EBH et DIBH permet par ailleurs une diminution des artefacts de scannographies se traduisant par une délimitation plus précise des différents volumes.

Dans une étude portant sur 5 patientes traitées par RCMI pour des cancers du sein gauche, Remouchamps et al [110] ont montré que l'asservissement respiratoire en DIBH permettait de réduire la V_{30} cardiaque de 3,6% en moyenne par rapport à un traitement en FB. Dans une étude plus complète de la même équipe [109] concernant 15 patientes recevant une radiothérapie loco-régionale (sein + CMI) par 2 faisceaux tangentiels en RCMI, l'asservissement respiratoire en DIBH permet de réduire la V_{30} cardiaque de 81%, à une moyenne de 3,1% ($p<0,0004$). La V_{20} pulmonaire moyenne est réduite de 20,4 à 15,2% ($p<0,00007$).

Pour Sixel et al [136], l'influence du système ABC sur les volumes de cœur irradiés varie considérablement parmi 5 patients irradiés pour des tumeurs du sein. Seules 3 patientes présentent une réduction significative de la V_{25} cardiaque.

Au final, de même que pour les tumeurs intra-thoraciques, la RAR permet de diminuer l'irradiation pulmonaire. De plus, les avantages concernant l'irradiation cardiaque sont plus probants.

2.4.3 TUMEURS ABDOMINALES ET PELVIENNES

2.4.3.1 Mouvements organiques

Gierga et al [49] ont analysé par fluoroscopie les mouvements de 6 tumeurs pancréatiques et 1 cholangiocarcinome hépatique repérées par un clip radio-délectable. L'amplitude moyenne des mouvements induits par la respiration était de 7,4 mm en longitudinal et 3,8 mm en sagittal.

Nous rapportons par ailleurs les mouvements de tumeurs issues d'une revue de la littérature effectuée par Langen (tableau 2-7)[75].

2.4.3.2 Apport de la RAR

Dans une étude regroupant 12 patients porteurs de tumeur intra-hépatique, Balter et al [9,80] ont montré que l'asservissement respiratoire en expiration avec le système ABC permettait de diminuer les marges d'expansion de 38 mm (sup-inf) à 29 mm comparé à la respiration libre. Plus tard, la même équipe a évalué la reproductibilité intra et inter-fraction de ce système chez 8 patients porteurs de tumeur intra-hépatique dans lesquelles étaient implantés des grains de repérage radio-opaques [30]. La variabilité moyenne intra-fraction était de 2,3 mm en cranio-caudal et de 4,3 mm en inter-fraction. Les auteurs soulignaient la nécessité d'effectuer des clichés de contrôle et des repositionnements quotidiens du fait de cette variabilité inter-fraction importante.

2.4.3.3 Conséquences dosimétriques

Dans une étude regroupant 12 patients porteurs de tumeur intra-hépatique, Balter et al [9,80] ont montré que, sur le plan dosimétrique, le V_{eff} était diminué de 63,9 à 60,3%. Ceci permettait d'augmenter la dose d'irradiation chez 7 patients. Kini et al [69] ont montré que l'inspiration bloquée à l'aide du système ABC permettait une augmentation de dose de 15 à 40% chez 5 patients présentant des tumeurs hépatiques, tout en maintenant une NTCP de 5% sur le foie pour tous les plans de traitement. Enfin, Wagman et al [161] ont utilisé le système RPM pour réduire leur ITV chez 8 patients. Ce qui permettait d'augmenter la dose de 7 à 27% pour 6 patients (médiane 21,3%) et d'autoriser le traitement pour les 2 patients restant.

Tableau 2-7 : Amplitudes en mm (moy ou min-max) des organes abdominaux et/ou pelviens en fonction de la respiration

Auteur	Localisation	Mesure	Mouvements		
			Lateral (x)	Longitudinal (y)	Sagittal (z)
Gierga [49]	Tumeur du pancréas	Fluoroscopie		7.4	3.8
Suramo [146]	Pancréas	Echographie		20	
Weiss [164]	Foie	Scintigraphie Tc-99		11	
Harausz [61]	Foie	Scintigraphie Tc-99		14	
Balter [8]	Foie	Scanner		17	
Davies [29]	Foie	Echographie		10	
	Rein	Echographie		11	
Suramo [146]	Rein	Echographie		19	
Balter [8]	Rein	Scanner		18	
Malone [89]	Prostate	Fluoroscopie		2.9	1.6

2.5 CONCLUSION ET PROBLEMATIQUE SCIENTIFIQUE

La CTRT est le traitement des cancers de l'œsophage localement évolués et inopérables. Cependant, le pronostic reste péjoratif et les évolutions thérapeutiques, telle que l'augmentation de dose de radiothérapie, n'ont pas amélioré le devenir de ces patients. Il convient donc d'essayer d'affiner ces techniques de radiothérapie.

A l'initiation de ce travail, la radiothérapie conformationnelle est utilisée couramment dans cette indication. Nous en avons rappelé les différentes modalités et règles édictées par l'ICRU.

La première voie de recherche concernant l'amélioration des techniques de radiothérapie est l'optimisation de la définition des volumes cibles et notamment de la marge interne (IM). En effet, il convient de s'affranchir des défauts de couverture géographique du volume cible par le champ d'irradiation qui pourrait être induit par une sous-estimation de l'amplitude des mouvements tumoraux. Nous proposons donc d'étudier les mouvements tumoraux oesophagiens au cours de la respiration. Conformément à ce que nous avons rappelé dans le chapitre « Etat de l'art », le moyen le plus précis pour déterminer ces mouvements est d'utiliser des coupes scanographiques effectuées à des niveaux respiratoires différents : EBH, IBH (et DIBH) afin de définir l'amplitude de ces mouvements dans les 3 plans de l'espace. La tomодensitométrie 4D n'étant pas développée au départ de l'étude, nous avons utilisé un système spirométrique afin de définir les niveaux de blocage respiratoire de façon rigoureuse.

Plusieurs équipes ont montré l'intérêt d'utiliser la RAR, notamment dans le traitement des cancers pulmonaires, mammaires et hépatiques. L'asservissement respiratoire permet de diminuer le mouvement tumoral et donc de diminuer le champ d'irradiation en réduisant l'ITV. Au final, l'ensemble de ces études montre que les différents systèmes d'asservissement respiratoire permettent de diminuer la dose aux organes à risques (poumons, cœur, moelle épinière), que ce soit au niveau abdominal ou thoracique. Ceci se traduit parfois par des essais d'augmentation de dose afin d'améliorer le contrôle local.

La deuxième voie de recherche est donc d'évaluer la faisabilité et l'apport de la RAR dans le traitement des cancers de l'œsophage. Nous étudierons la corrélation existant entre les mouvements tumoraux et les mouvements de la paroi thoracique afin de montrer que le mouvement des tumeurs oesophagiennes est induit par la respiration, pré-requis indispensable à l'utilisation des systèmes d'asservissement en respiration libre. Nous compléterons donc notre analyse scanographique par des coupes multiples effectuées au même offset afin de décrire les mouvements de la paroi thoracique et de la tumeur en fonction du temps. De là, nous rechercherons la présence de la fréquence respiratoire par Transformée de Fourier.

Nous avons rappelé les différents paramètres d'analyse dosimétrique actuellement disponibles pour comparer les plans de traitement et pour prédire la toxicité radio-induite. Les plus utilisés sont le calcul de la D_{moy} , les points de dose (D_{max}) et les V_{doses} . Les index de conformation permettent de plus d'évaluer le degré de congruence entre le volume traité et le volume cible. Nous utiliserons l'index du RTOG qui est le plus simple et le plus utilisé. Sous réserve de la bonne observance des règles de l'ICRU qui imposent la couverture du PTV par des isodoses variant de 95 à 107% de la dose prescrite, et qui permettent donc de s'affranchir des biais d'intersection entre les volumes, il rend compte de façon satisfaisante et claire de la qualité d'une conformation. Nous utiliserons ces différents outils d'analyse dosimétrique pour évaluer l'apport de la RAR dans le traitement des cancers de l'œsophage. Nous comparerons les plans dosimétriques effectuées aux différents temps respiratoires (EBH, IBH et DIBH)

avec le plan dosimétrique effectué en respiration libre pour la même tumeur. Ceci nous permettra de quantifier le gain obtenu par la RAR et de déterminer la meilleure « fenêtre » de traitement au cours du cycle respiratoire en fonction des différents systèmes d'asservissement disponibles.

Le concept de l'EUD semble intéressant afin d'estimer le résultat biologique d'une irradiation inhomogène au niveau tumoral et des tissus sains. Il pourrait compléter idéalement les outils d'analyse dosimétrique cités ci-dessus. Cependant, ses paramètres et ses conditions d'utilisation doivent être mieux défini avant d'être utilisé et validé en pratique clinique. A partir de la définition des 2 modèles existants (EUD_{LQ} et EUD_{vol}), nous montrerons quelles informations peut apporter le calcul des EUD dans l'analyse des HDV. Dans un premier temps, nous déterminerons les différents paramètres utilisés dans les équations de calcul à partir d'une revue de la littérature. Puis nous élaborerons des HDV théoriques d'irradiation de tumeurs oesophagiennes et de tissus sains intra thoraciques, en les dégradant progressivement, afin d'analyser la répercussion de ces dégradations sur le calcul des EUD. Nous comparerons les résultats obtenus avec les valeurs de la D_{moy} qui sera notre critère d'analyse dosimétrique de référence. Enfin, nous utiliserons le modèle EUD qui nous semble le plus pertinent dans notre étude sur l'impact dosimétrique de la RAR chez les patients présentant un cancer de l'œsophage.

3. ETUDE THEORIQUE D'EVALUATION DU CONCEPT DE L'EUD

3.1 INTRODUCTION

Le concept ainsi que les différents modèles de calcul de l'EUD ont été développés dans le chapitre 2.2.3.6. Ils permettent d'évaluer l'effet biologique attendu résultant de l'homogénéité (ou de l'inhomogénéité) dans le volume tumoral et les organes à risque.

Le but de notre étude est de comparer les résultats des différents EUD pour plusieurs modèles d'organes à risque et pour le cancer de l'œsophage. Ces EUD seront calculés à partir d'HDV théoriques élaboré à partir des recommandations de l'ICRU et des contraintes dosimétriques connues. Puis nous étudierions les variations des valeurs des EUD après modification de l'aspect des HDV par l'introduction d'altérations du fractionnement, de la dose ou l'apparition de zones de sur- et sous-dosages. Ces résultats seront comparés au calcul de la dose moyenne dans chaque situation.

Concernant l'œsophage, il sera abordé en tant que tissu tumoral et en tant qu'organe sain dans l'hypothèse d'une application plus générale de cette étude à l'ensemble des tumeurs thoraciques.

3.2 MATERIEL ET METHODE

3.2.1 Calcul des EUD

Nous rappelons les 2 modèles d'EUD ainsi que leurs équations.

3.2.1.1 Modèle EUD volumique (EUD_{vol})

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

Où v_i et D_i sont les valeurs de volume et de dose de chaque élément de l'histogramme dose volume.

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

3.2.1.2 Modèle EUD linéaire quadratique (EUD_{LQ})

La définition de l'EUD_{LQ} prenant en compte l'effet de la dose par fraction, s'écrit:

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

$$\text{Avec } A = \frac{\sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i \cdot (SF2)^{\frac{D_i}{D_{ref}} \cdot \frac{\frac{\alpha}{\beta} + \frac{D_i}{Nf}}{\frac{\alpha}{\beta} + d_{ref}}}}{\sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i} \quad (3)$$

3.2.1.3 Données radiobiologiques utilisées dans le calcul des EUD

3.2.1.3.1 Données radiobiologiques pour les tumeurs

Pour les tumeurs, les paramètres radiobiologiques de base peuvent être retrouvés dans la littérature. Les valeurs de SF₂ et α/β ont été étudiées in vitro et validées in vivo. La valeur de SF₂ provient des travaux de Churn et al [23]: 0,844, avec α/β=10. Nous avons utilisé a=16 dans l'équation 1 considérant les tumeurs de l'œsophage comme étant radiobiologiquement proche des tumeurs de l'oropharynx étudiées par Yang et al [171].

3.2.1.3.2 Données radiobiologiques pour les tissus sains

Les données radiobiologiques disponibles dans la littérature pour la SF₂ des tissus sains sont rares. De fait, elle doit être calculée à partir de données cliniques. Dans un premier temps, des HDV simples ont été construits à partir des contraintes dosimétriques classiques tirés de la pratique clinique en radiothérapie conformationnelle (V_{doses}, D_{max}), permettant de calculer facilement l'EUD volumique et d'en déduire les valeurs de a. Puis nous avons émis l'hypothèse que pour ces HDV simples à 1 ou 2 pas, les valeurs LQ et volumiques des EUD sont identiques, ce qui nous permet de déduire les valeurs de SF₂ pour les différents tissus sains. Par ailleurs, nous avons utilisé les valeurs de α/β existantes dans la littérature {Cox, 1995 #244

Pour le **poumon**, les valeurs de a=1.2 et α/β=3.5 ont été trouvées dans la littérature {Kwa, 1998 #249; Song, 2004 #255}. Les doses limites cliniques utilisées sont 11 Gy à l'ensemble du poumon, V₂₀ < 30% et V₃₀ < 20% du volume [57,66,127]. Une SF₂ de 0.23 a été calculée à partir des résultats des études cliniques et des données de la littérature.

Pour l'**œsophage**, après analyse des données de la littérature, nous avons pu synthétiser les contraintes tel que : V₅₀ < 25% (ou 32% si L₅₀ < 3.2 cm), V₃₄ < 100% [58,86,135]. Nous avons utilisé un α/β=3 et nous avons calculé un SF₂ théorique de 0.2. Pour l'EUD volumique, nous avons retrouvé a=17.7 dans la littérature [141].

Le cas de la **moelle épinière** est particulier puisqu'il s'agit d'un organe sériel dont la réaction n'est pas volume-dépendant comme pour le poumon. Cependant, certaines études ont montré que le volume pouvait être pris en compte pour la toxicité médullaire. Nous avons utilisé un α/β=2 [166] et une dose de 44Gy correspondant à 0.2% de complications.

Pour le **cœur**, nous avons retenu de la littérature les contraintes suivantes: V₃₀ ≤ 100%, V₄₀ ≤ 30% [56,81], a = 3 [141] et α/β = 2,5. La SF₂ calculée était 0,7.

Les valeurs de SF₂ et de α/β sont résumées dans le tableau 3-1.

Tableau 3-1 : données radiobiologiques utilisées dans l'étude pour les calculs de l'EUD.

	Tumeur Œsophage	Poumon	Oesophage sain	Moelle épinière	Coeur
a	-16	1.2	17.7	7.4	3
SF2	0.844	0.23	0.2	0.5	0.7
α/β	10	3.5	3	2	2.5
Contraintes de Dose	-	V(20)<30% V(30)<20%	V50<25% V34<100%	Dmax<=44Gy	V40<30% V30<100%

3.2.1.4 Etude de la variation des EUD

Cette étude repose dans un premier temps sur des histogrammes dose volume (HDV) théoriques élaborés à partir de recommandations de l'ICRU sur l'irradiation des volumes cibles (isodoses 95 à 107% de la dose prescrite) et de contraintes dosimétriques classiques pour différents organes sains (Dmax, Vdoses...). Il s'agit des HDV dits de « références ». Ils sont signalés en soulignant dans les tableaux de résultats leur n° d'identification.

Puis nous élaborerons des HDV plus complexes en introduisant des dégradations qualitatives à type de modifications de fractionnement, de zones de sur- et sous-dosages, afin d'évaluer et quantifier l'impact des différentes altérations des HDV sur les valeurs des EUD (et de la dose moyenne à titre comparatif).

D'autre part, nous analyserons les différences entre les HDV en calculant l'aire sous la courbe pour chacun d'entre eux et en effectuant la comparaison avec l'HDV de référence pour chaque situation selon l'équation :

$$\Delta = (\text{HDVi} - \text{HDVref}) (\% \text{ vol} \cdot \text{Gy})$$

où HDVi est l'aire sous la courbe de l'HDV étudié
et HDVref est l'aire sous la courbe de l'HDV de référence.

3.2.1.4.1 Réponse tumorale

Le rapport ICRU 62 suggère d'utiliser des limites de la dose délivrée au volume cible de la façon suivante: 95 % de la dose prescrite sur 100 % du volume (PTV) et un maximum égal à 107 % de la dose prescrite au centre du PTV (point ICRU)[67].

Nous avons effectué 3 études théoriques :

- La première étude compare 5 schémas d'irradiation (1 à 5). Le volume-cible est irradié à la dose de 50 Gy en considérant des distributions $\pm$ homogène mais respectant tous les critères ICRU. L'influence des fractionnements différents a été étudiée.
- La deuxième étude de 6 schémas d'irradiation (6 à 12) représente des HDV correspondant à des distributions de dose hétérogènes, hors critères ICRU, pour lesquelles nous avons choisi une dose moyenne identique et égale à 48,8 Gy.
- La troisième étude de 4 schémas d'irradiation (12 à 15) est légèrement en dehors des critères ICRU, car 95% de la dose prescrite est délivré sur 96% du volume cible.

3.2.1.4.2 Organes sains

3.2.1.4.2.1 Poumon

Nous avons étudié des HDV théoriques correspondant à une dose totale de 20Gy délivrée en 10 fractions, sauf pour le cas 2 où l'on n'a que 5 fractions. Les HDV 1 à 7 correspondent à une augmentation de la dose à l'organe sain « poumon » comme en témoigne l'augmentation de la Dmax.

3.2.1.4.2.2 Oesophage

Nous avons étudié l'exemple d'une irradiation de 50 Gy en 25 fractions, excepté pour le cas 8 où la dose est de 50 Gy en 20 fractions.

3.2.1.4.2.3 Moelle épinière

Notre étude théorique était basée sur un volume limite de moelle égale à 7 cm³, correspondant à 2 cm de long pour 1.5 cm de diamètre recevant 44 Gy, en 22 fractions de 2 Gy [42,90]. Nous avons également intégré une Dmax de 46 Gy. La SF₂ calculé était de 0.5. Pour le calcul de l'EUD volumique, nous avons utilisé $a = 7.4$ [141,150].

3.2.1.4.2.4 Cœur

Les cas 1, 3, 4, 5, 6, 7 et 10 correspondent à une dose de 40 Gy en 20 fractions; le cas 8 à 30 Gy en 15 fractions, le cas 9 à 30 Gy en 10 fractions et le cas 2 à 40 Gy en 10 fractions.

3.3 RESULTATS

3.3.1 Réponse tumorale

Etude n°1 :

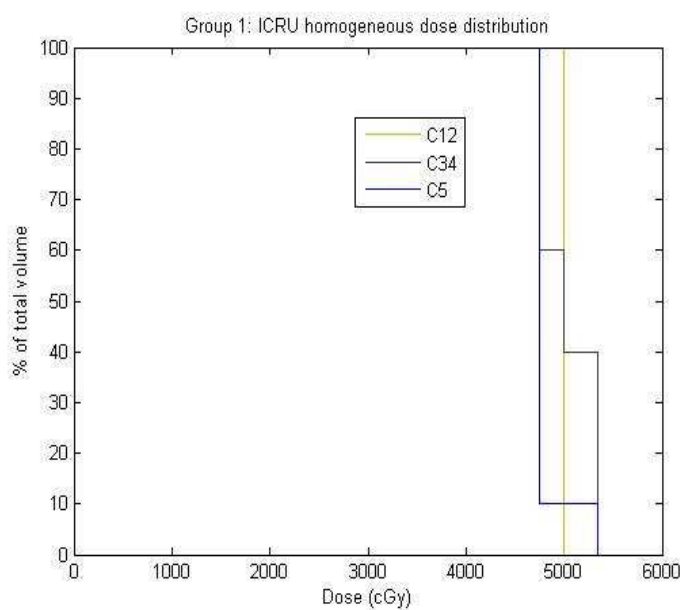


Schéma Irradiation	<u>1</u>	<u>2</u>	3	4	5
Prescription	50 / 25	50 / 10	50 / 25	50 / 10	50 / 25
Dmoy	50	50	49.9	49.9	48.1
EUD _{vol}	50	50	49.9	49.9	48.04
EUD _{LQ}	50	62.4	49.85	62.8	48.1
$\Delta = (HDV_i - HDV_{ref})$ (% vol . Gy)	-	-	236.62	236.62	271.36

Figure 3-1 : HDV respectant les critères ICRU

Les 5 HDV résultants des distributions de dose de l'étude 1 (Schéma d'irradiation de 1 à 5) sont présentés (figure 3-1). Les HDV des cas 1 et 2 sont identiques et constituent la référence (50 Gy homogène dans l'ensemble du volume cible). Les HDV des cas 3 et 4 sont également identiques mais 1, 3 et 5 correspondent à 50 Gy délivrés en 25 fractions et 2 et 4 en 10 fractions.

Les valeurs de chaque paramètre restent relativement proches. Les valeurs de Dmoy sont proches des valeurs de l'EUD volumique puisque nous sommes dans des conditions théoriques d'irradiation respectant les recommandations de l'ICRU. Les résultats de l'EUD_{LQ} diffèrent grandement entre les cas 1 et 2 avec des valeurs de 50 et 62,4 respectivement, et

entre les cas 3 et 4, 49,85 et 62,8 respectivement pour des profils d'HDV identiques, ce qui montre l'intérêt de tenir compte de la dose par fraction.

Etude n°2 :

Dans la deuxième étude (figure 3-2), nous présentons les résultats de 6 schémas d'irradiation (6 à 11) avec une distribution de dose de plus en plus hétérogène. Cependant, les doses moyennes ont été volontairement fixées à la même valeur de $\approx 48,10$ Gy pour tous les cas.

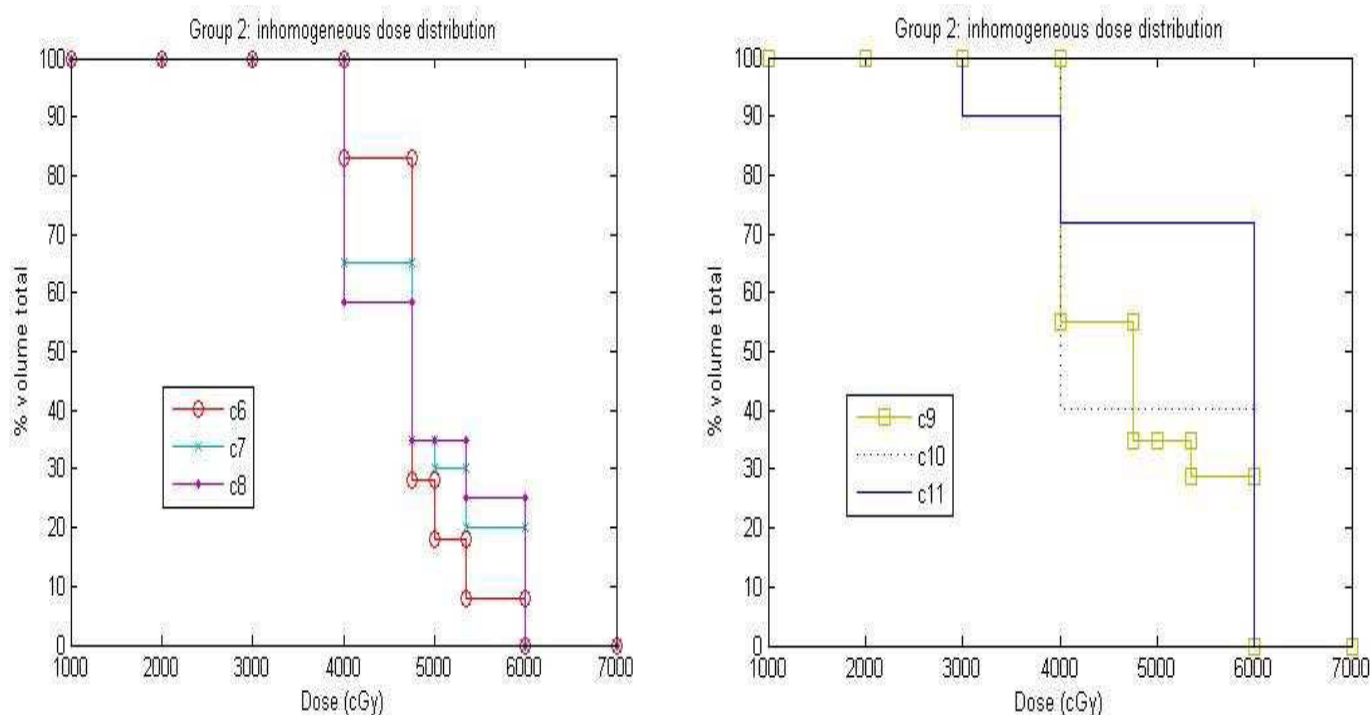


Schéma Irradiation	6	7	8	9	10	11
Dmoy	48.08	48.1	48.11	48.1	48.08	48.06
EUD _{vol}	47.55	47.02	46.82	46.69	46.22	50.42
EUD _{LQ}	47.95	47.83	47.79	47.74	47.6	47.09
$\Delta=(\text{HDVi} - \text{HDVref})$ (% vol . Gy)	504.19	775.21	884.6	836.89	1170	1278.16

Figure 3-2 : distributions de dose hétérogènes ne respectant les critères ICRU pour une dose moyenne identique de 48,1 Gy.

Les valeurs de l'EUD_{vol} diminuent de 47,55 à 46,2 Gy en même temps que l'hétérogénéité des HDV augmente. Par contre, les valeurs de l'EUD_{LQ} restent stables, entre 47,1 et 47,9 Gy témoignant d'une compensation des surdosages et des sous-dosages dans les calculs effectués avec ce modèle [151]. Pour le cas 11, l'EUD_{vol} augmente à 50,4 Gy du fait de l'augmentation du volume traité. On assiste néanmoins à une compensation du fort sous-dosage dans le calcul de l'EUD_{LQ}.

Etude n°3 :

Le groupe 3 (figure 3-3) permet de voir l'effet de l'augmentation d'un faible volume (schémas d'irradiation de 12 à 15) sous-dosé de 5% sur le calcul de l'EUD sur l'ensemble du volume cible. La dose prescrite est dans tous les cas égale à 48 Gy .

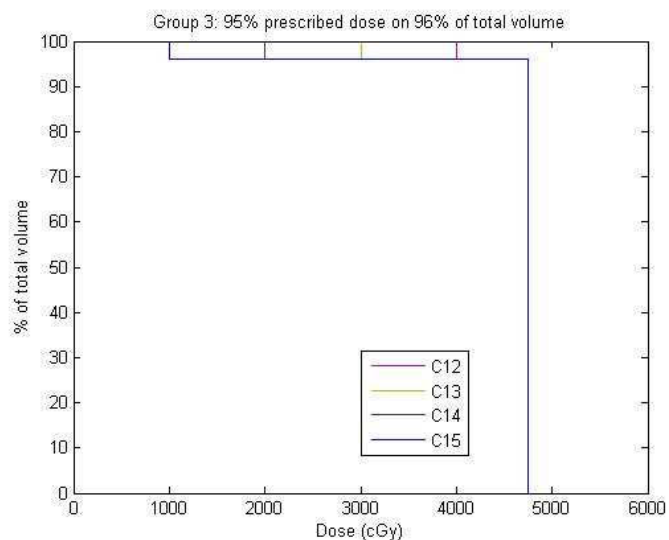


Schéma d'irradiation	12	13	14	15
Dmoy	47.2	46.8	46.4	46
EUD _{vol}	47.15	46.42	45.02	41.3
EUD _{LQ}	47.19	46.75	45.81	45.81
$\Delta=(HDVi - HDV_{ref})$ (% vol . Gy)	295.3	337.9	379.1	420.3

Figure 3-3 : sous dosage de faible volume, d'augmentation croissante entre les schémas d'irradiation 12 à 15.

L'EUD_{vol} diminue de 47,2 à 41,3 Gy quand le volume sous dosé de 5% augmente alors que la variation de l'EUD_{LQ} est limitée (de 47,2 à 45,8). L'EUD_{vol} est donc plus sensible que l'EUD_{LQ} pour rendre compte de la présence d'un faible sous dosage au sein du volume-cible. Cette variation se fait cependant parallèlement à celle de la Dmoy.

3.3.2 Cas du poumon

La figure 3-4 rassemble les résultats des HDV avec augmentation de dose au poumon pour une dose de 20 Gy en 10 fractions hormis pour le cas 2 ne comportant que 5 fractions.

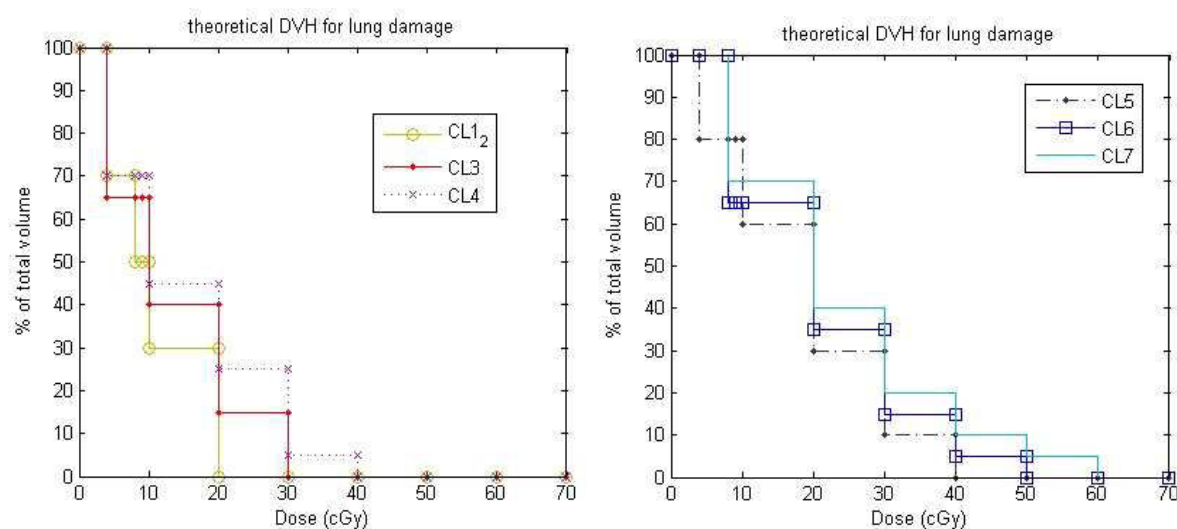
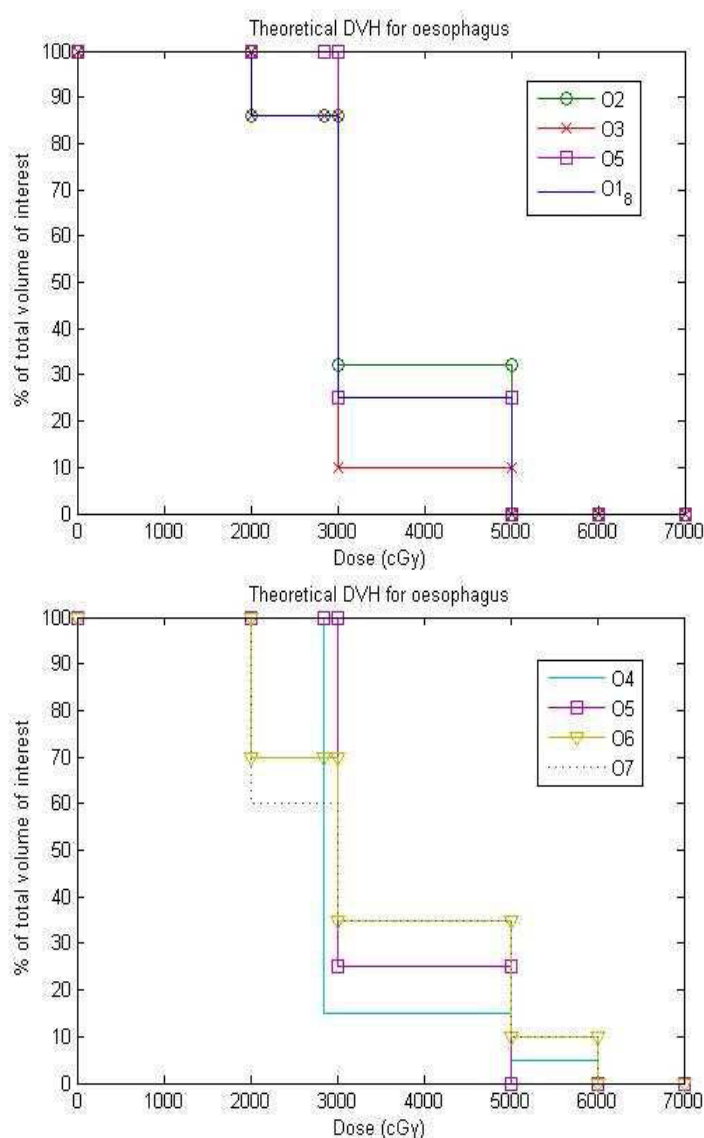


Schéma Irradiation	1	2	3	4	5	6	7
Prescription (Gy/fr)	20/10	20/5	20/10	20/10	20/10	20/10	20/10
Dmoy	11	11	13.15	15.45	18.6	21.3	20.9
LQ(Dmax)	20	28.8	36.9	57.5	57.5	81.8	81.8
EUD _{vol}	11.36	11.36	13.8	16.25	19.34	22	21.74
EUD _{LQ}	10.2	14.3	11.22	12.49	15.04	17	18.16
Δ =(HDVi - HDVref) (% vol . Gy)	-	-	301.88	384.93	789.38	1077.02	1357.81

Figure 3-4 : Poumon. Schémas d'irradiation de 20 Gy en 10 fractions (cas 1, 3-7) ou 5 fractions (cas 2) avec augmentation de dose au poumon.

Nous voyons que l'EUD_{vol} varie de 11,36 à 21,74 alors que la variation est plus limitée de 10,2 à 18,16 pour l'EUD_{LQ} témoignant d'une compensation des sur et sous-dosages. L'EUD_{vol} se comporte comme la Dmoy. De plus, nous retrouvons l'importance de la dose par séance dans le calcul de l'EUD_{LQ} avec un EUD_{LQ} qui augmente de 10,2 à 14,3 entre les cas 1 et 2 alors que l'EUD_{vol} reste identique.

3.3.3 Cas de l'œsophage

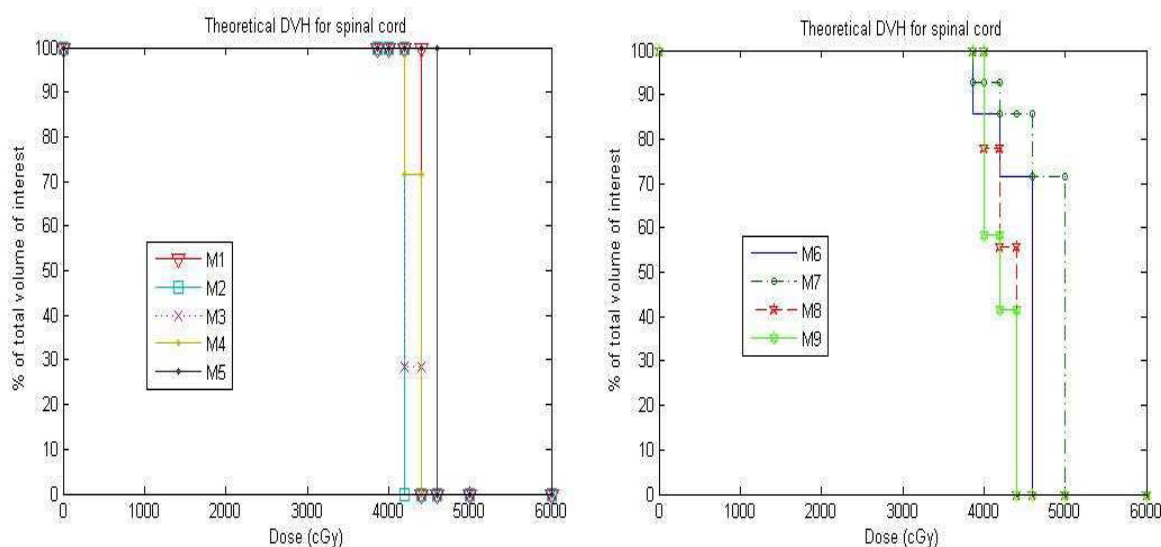


Schémas d'irradiation	1	2	3	4	5	6	7	8
Prescription	50/25	50/25	50/25	50/25	50/25	50/25	50/25	50/20
Dmoy	33.6	35	30.6	32.23	35	35	28	33.6
LQ(Dmax)	50	50	50	66.3	50	66.3	66.3	56.5
EUD _{vol}	60	60.81	59.95	66	60	68.7	68.7	60
EUD _{LQ}	31.78	32.81	29.69	30.88	33.61	31.52	30.3	39.5
$\Delta=(\text{HDVi} - \text{HDVref})$ (% vol . Gy)	139.86	279.72	447.55	344.52	-	594.40	692.31	139.86

Figure 3-5 : Oesophage; schémas d'irradiation de 50 Gy en 25 fractions, excepté pour le cas 8 où la dose est de 50 Gy en 20 fractions

Nous avons étudié l'exemple d'une irradiation de 50 Gy en 25 fractions, excepté pour le cas 8 où la dose est de 50 Gy en 20 fractions. Le cas 5 est l'HDV référence qui respecte les contraintes tissulaires habituelles. Les valeurs des EUD varient quasiment du simple au double en fonction du modèle. L'EUD_{LQ} varie de 29,69 à 32,81 en fonction des HDV, l'EUD_{LQ} rend compte de façon plus importante de la différence existant entre les HDVs. Dans le second groupe (4 à 7), l'EUD_{vol} montre la compensation des sous et sur-dosages. Il existe une augmentation du sous-dosage entre les cas 6 et 7 se traduisant par une diminution de la valeur de l'EUD_{LQ}.

3.3.4 Cas de la moelle épinière



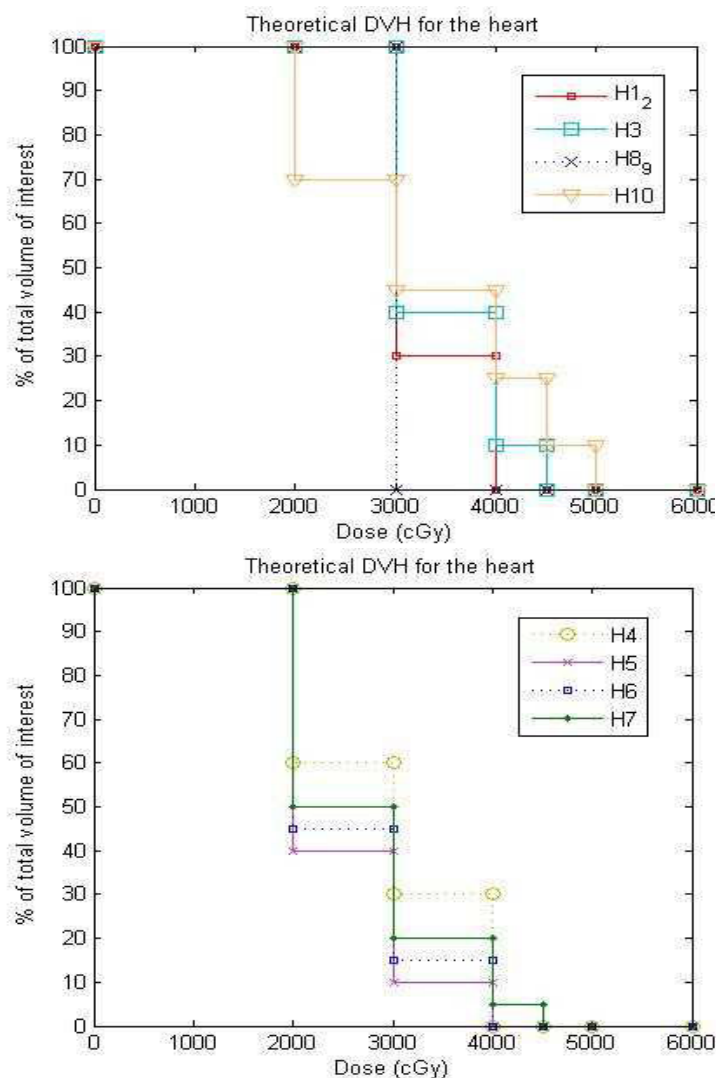
Schémas d'irradiation	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dmax	44	42	44	44	46	46	50	44	44
LQ(max)	44	41.16	44	44	46.92	46.92	53.5	44	44
EUD _{vol}	62.85	60	60.9	62.12	65.71	64.04	69.55	63.33	64.91
EUD _{LQ}	44	42	42.57	43.42	50.03	48.25	52.16	42.66	41.99
$\Delta=(\text{HDVi} - \text{HDVref})$ (% vol . Gy)	-	200.0	142.66	55.94	200.0	246.55	365.23	131.47	212.59

Figure 3-6 : Moelle épinière.

Nous avons étudié 9 schémas d'irradiation avec variation de la Dmax et du volume irradié.

Le cas 1 correspond à l'HDV de référence. L'EUD_{vol} était de 62,85 Gy. Le volume irradié est identique du cas 1 au cas 7 : 14 cm³. Les cas 2 et 5 correspondent à des HDV à 1 marche, répartis de part et d'autre de l'HDV de référence et à la même distance. Il n'y a donc pas de compensation des sous-dosage par des sur-dosages. L'augmentation de l'EUD_{LQ} entre ces 2 cas reflète l'augmentation de la dose par séance. Celle de l'EUD_{vol} reflète l'augmentation de la dose au volume irradié. Les cas 8 et 9 montrent une limite ou une caractéristique du modèle EUD_{LQ}. Un sous-dosage compense un surdosage alors que le volume absolu augmente entre le cas 8 (18 cm³) et le cas 9 (22 cm³). Une solution serait de dissocier le volume total irradié en fractions de 7 cm³ recevant la dose maximale avant de calculer l'EUD_{LQ}.

3.3.5 Cas du coeur



Coeur	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Prescription	40/20	40/10	40/20	40/20	40/20	40/20	40/20	30/15	30/10	40/20
Dmax	40	40	45	40	40	40	45	30	30	50
LQmax	40	61	48.85	40	40	40	48.85	30	38.77	57.65
EUD _{vol}	33.65	33.65	35.44	31.24	26.82	28.06	29.72	30	30	36.37
EUD _{LQ}	33.05	50.39	34.57	29.26	25.2	26.23	27.52	30	38.8	40.39
Dmoy	33	33	34.5	29	25	26	27.25	30	30	33.25
$\Delta(\text{HDVi} - \text{HDVref})$ (% vol .Gy)	297.5	297.5	446.03	714.8	707.73	707.72	732.5	-	-	921.5

Figure 3-7 : Cœur.

Les HDV de référence sont les cas 8 et 9, avec une modification du fractionnement. Les cas 1 et 3 sont caractérisés par une augmentation des surdosages. Le cas 10 présente des sous et sur-dosages. Les cas 4 à 7 présentent des variations de l'hétérogénéité de dose à prescription identique. L'augmentation de l'hétérogénéité des HDVs se traduit par une augmentation des différents EUD de même que de la Dmoy. Il persiste le phénomène de compensation des points chauds par les points froids. L'EUD_{LQ} intègre les modifications du fractionnement comme le montre l'augmentation entre les cas 8 et 9 avec l'augmentation de la dose par séance.

3.4 DISCUSSION

Cette étude théorique a pour but d'étudier les variations des valeurs des EUD en fonction des modifications apportées sur des HDV de référence correspondant à des règles pratiques suggérées par l'ICRU et soumis à des contraintes dosimétriques tirées de la pratique clinique. Cette étude a porté sur le cancer de l'œsophage et les organes sains intra-thoraciques.

Pour la **tumeur oesophagienne**, les cas 1 et 2 étaient les HDV de référence correspondant aux doses de 50 Gy sur 100% du volume cible, avec un fractionnement différent. Les cas 3 à 5 montrent une dégradation progressive des HDV.

Sur la figure 3-5, la différence entre HDV(C1_2) et HDV(C3_4) est $\Delta = 236 \text{ \%vol.Gy}$. Ce qui correspond à une diminution de 0.1 Gy en Dmoy ou EUD_{vol}. Entre HDV(C1_2) et HDV(C5), $\Delta = 271,36 \text{ \% vol.Gy}$. Cette progression est la traduction de l'augmentation de l'hétérogénéité entre les 2 HDV. Elle est corrélée à une diminution d'environ 2 Gy en Dmoy et EUD_{vol} entre le cas 5 et les précédents. Donc, même si le Δ est petit, l'homogénéité de la dose est importante dans le résultat de l'EUD_{vol}, de même que pour la Dmoy.

Dans l'étude n°2, les différences d'aire sous la courbe augmentent avec l'inhomogénéité, se traduisant par une diminution de l'EUD_{vol}. Cet exemple montre les différences pouvant apparaître entre le calcul de l'EUD_{vol} et la Dmoy. Dans le cas 11, le fait que 70% du volume reçoit 60 Gy compense le sous-dosage observé entre 30 et 40 Gy.

Dans l'étude n°3, les zones de sous-dosages sont mieux révélées par les EUD, notamment l'EUD_{vol}, que par la valeur de la Dmoy. Dans ce cas, il n'y a pas de phénomène de compensation du fait de l'absence de points chauds. Seul intervient l'effet différentiel de la dose par séance sur la fraction de volume concernée.

Pour le **poumon**, nous avons pris les cas 1 et 2 en référence (CL1_2) pour calculer la SF2. Nous avons vérifié les paramètres utilisés à partir d'un cas simple équivalent à des contraintes de dose $V_{20} = 30\%$ et $V_{30} = 20\%$. La Dmoy calculée était 13,6 Gy, l'EUD_{vol} 14,5 Gy et l'EUD_{LQ} 11 Gy. Les HDV des cas 1, 2 et 3 avait $V_{20}=30\%$ comme point commun, et les résultats de Dmoy, EUD_{vol} et EUD_{LQ} sont bien corrélés. Dans le cas 3, l'augmentation du volume total irradié se traduit par une augmentation de l'EUD_{vol}. Les sous-dosages sont compensés par les sur-dosages dans le calcul de l'EUD_{LQ}. Les cas 4 à 7 suivent la même conclusion. Les valeurs de Dmoy sont différentes des EUD.

Pour l'**œsophage** en tant que tissu sain, nous avons constitué 2 groupes et pris le cas 5 en référence, correspondant à l'HDV le plus proche des contraintes de dose choisies. Le premier groupe (cas 1 à 3 et 8) correspond à de faibles variations autour de l'HDV de référence. Le deuxième groupe étudie l'effet d'un sur-dosage à 60 Gy.

Les cas 1 et 3 montrent un léger sous-dosage, non compensé par des sur-dosages, par rapport au cas 5. Cet effet est apprécié de façon plus satisfaisante par l'EUD_{LQ}. Dans le second groupe, les effets de compensation masquent ce résultat.

Pour la **moelle épinière**, nous avons élaboré le cas 1 comme référence et pour calculer nos paramètres.

Nous avons basé notre évaluation sur le volume absolu irradié et séparé l'étude en 2 groupes: un 1er présentant des HDVs proches du cas 1, et un second avec une augmentation régulière de la dose (cas 6 et 7) et du volume irradié (cas 8 et 9). Pour le cas 5, la différence d'aire sous la courbe Δ est identique au cas 2, mais pour une augmentation au lieu d'une diminution. Nous observons ici que l'impact d'un sur-dosage est plus important que celui d'un « trou » de dose sur les valeurs de l'EUD_{vol} et de l'EUD_{LQ}, notamment pour l'EUD_{LQ} où les phénomènes de compensation n'existent pas dans ce cas. Le sur-dosage des cas 6 et 7 est plus visible avec l'EUD_{LQ}. Inversement, le gap existant entre les cas 8 et 9 et le cas 1 est mieux apprécié par l'EUD_{vol}.

Pour le **cœur**, les cas 1 et 8 représentent les HDV répondant aux contraintes dosimétriques maximum. Nous avons choisi le cas 8 comme référence puisqu'il répond à une contrainte sur l'ensemble du volume. Le cas 1 représente les contraintes de dose limites : $V_{40}=30\%$ et $V_{30}=100\%$.

Les cas 2 et 8 diffèrent respectivement des cas 1 et 9 par le fractionnement. Ces exemples montrent la nécessité de prendre en compte la dose par fraction et donc l'EUD_{LQ} dans l'évaluation des plans de traitement. Le cas 3 correspond à un sur-dosage sans compensation, ce qui se traduit par une augmentation des valeurs de chaque paramètre.

Les cas 4, 5 et 6 présentent un gap sans hétérogénéité de distribution qui est corrélé aux valeurs des EUD. Nous observons un phénomène de compensation pour les cas 5 et 6.

Les cas 3, 7 et 10 présentent des points chauds. La compensation par des points froids est effective dans les cas 7 et 10. Le résultat est intéressant pour le cas 10 puisque l'EUD_{LQ} possède une valeur qui reste élevée.

Au final, l'EUD volumique permet d'estimer l'importance d'un sous-dosage de faible volume dans la tumeur au même titre que la Dmoy. L'EUD linéaire quadratique tient compte de la dose par séance et des paramètres radio-biologiques en relation avec le fractionnement. Il a la particularité d'effectuer une compensation des surdosages et des sous-dosages. Le modèle de l'EUD_{LQ} permet de mieux rendre compte des **différences de fractionnement** entre 2 plans de traitement et **au sein même des éléments du volume irradié**. Dans des conditions respectueuses des règles de l'ICRU, les variations de l'EUD_{vol} suivent les **variations de la Dmoy** et n'apportent pas réellement de complément d'information. Au final, l'EUD que nous avons retenu pour notre étude est le modèle linéaire quadratique

4. ETUDE DE MOBILITE ORGANIQUE ET IMPACT DOSIMETRIQUE DE L'ASSERVISSEMENT RESPIRATOIRE

4.1 INTRODUCTION

A l'initiation de notre étude, la RAR fait l'objet d'un intérêt croissant dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires, notamment ceux situés près du diaphragme et soumis à de fortes amplitudes de mouvement respiratoire. Les systèmes les plus utilisés et les plus reproductibles sont les systèmes spirométriques. Nous utiliserons donc le système Dyn'R° commercialisé en France et qui équipe la majorité des centres français de radiothérapie pratiquant la RAR. Ce système permettra des acquisitions scanners aux extrémités du volume courant (fin d'expiration et fin d'inspiration) nous permettant d'évaluer l'amplitude des mouvements tumoraux et des organes sains en fonction de la respiration.

Parallèlement aux systèmes spirométriques, les systèmes de RAR en respiration libre se développent, permettant au patient de continuer à respirer physiologiquement lors de l'irradiation. Ces systèmes nécessitent néanmoins que la mobilité tumorale soit synchronisée au rythme respiratoire. Afin d'éprouver l'utilisation de ces systèmes de RAR en respiration libre, nous tenterons d'établir une corrélation entre les mouvements tumoraux et les mouvements respiratoires. Nous analyserons les mouvements ANT-POST de points fixes situés sur la paroi thoracique (sensés reproduire le rythme respiratoire) et sur la tumeur, repérés sur des coupes scanners effectuées au même off-set toutes les 0,8 sec. Les courbes de mouvements seront traitées par Transformée de Fourier afin de vérifier la présence d'une fréquence de mouvement correspondant à la fréquence respiratoire pour chacun des 2 points fixes. Cette étude ne concerne que les mouvements ANT-POST, étant entendu qu'une corrélation dans un plan est un pré-requis indispensable avant d'étudier les mouvements dans les 3 plans de l'espace.

4.2 MATERIEL ET METHODE

4.2.1 Patients

4.2.1.1 Critères d'inclusion

- Age $\geq$ 18 ans
- Performance status 0-2
- Carcinome épidermoïde ou adénocarcinome de l'œsophage prouvé histologiquement.
- Stades T3-T4 NX ou TX N1-selon la classification de l'UICC 1997, non accessibles à un traitement chirurgical et potentiellement curable par radiothérapie.
- Patients non métastatiques au scanner.
- Information éclairée délivrée aux patients avant l'étude.
- Les femmes en période d'activité sexuelle doivent avoir une contraception efficace.

4.2.1.2 Critères d'exclusion

- Existence d'adénopathies sus-claviculaires et/ou d'un épanchement pleural et/ou péricardique, et/ou métastases à distance.
- Carcinome autre que ceux pré-cités.
- Espérance de vie estimée $\leq$ 3 ans.
- Patients insuffisant respiratoire chronique et cardiaque sévère.
- Antécédent de cancer dans les 5 ans précédant l'inclusion à l'exclusion des cancers baso-cellulaires et des carcinomes in situ du col utérin.
- Non compliance au protocole

4.2.2 Bilan pré-inclusion

Clinique :

- Poids habituel, actuel, taille, surface corporelle.
- Etat général, status OMS, Grade de la dysphagie.

Biologie :

NFP, ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie, TP, albumine, bilirubine, transaminases.

Bilan d'extension :

- Endoscopie oesophagienne + biopsies
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- Transit oesophagien
- +/- Echo-endoscopie oesophagienne
- Fibroscopie bronchique
- Examen ORL

4.2.3 Traitement

Radiothérapie :

- 50 Gy en 5 semaines.
- 1 séance par jour de 2 Gy.
- Photons de 6 à 23 MV.

Chimiothérapie :

4 cures étaient réalisées (semaines 1, 5, 9 et 13)

Chaque cure associait :

- 5-FU (fluorouracile) : 800 mg/m²/24h en perfusion continue pendant 4 jours (de J1 à J4)
- Cisplatine : 75 mg/m² en perfusion (1 mg/min) à J1.

4.2.4 Contrôle spirométrique

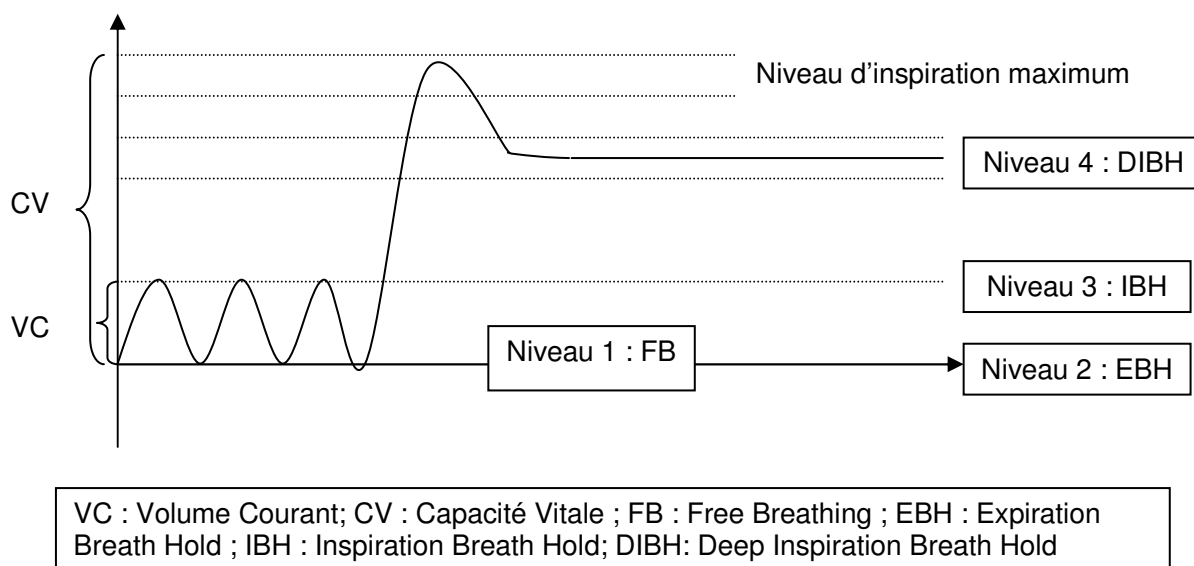
L'ensemble des acquisitions scanners s'effectuait sous contrôle d'un spiromètre SPIRODYN° (Dyn'R° – Muret ; France) avec logiciel d'exploitation spécifique d'exploration fonctionnelle respiratoire. Le spiromètre était placé à la tête du patient. Un pince-nez évitait toute fuite d'air au niveau nasal. Un embout buccal adapté permettait le recueil des volumes respiratoires.

Au préalable, le patient était familiarisé avec le système de spirométrie au cours d'une séance d'entraînement effectuée en présence du radiothérapeute (F.L.). Après calibration du spiromètre, la séance débutait par l'apprentissage d'une respiration libre homogène et de séances d'apnées de 25 sec, sans, puis avec contrôle spirométrique. Le patient pouvait suivre l'évolution de ses courbes ventilatoires en fonction du temps grâce à des lunettes vidéo Cy-Visor° (DAEYANG E&C – Séoul – Korea). A l'issue de la séance, 4 niveaux de référence étaient déterminés (figure 4-1):

- Un niveau de respiration libre situé dans l'amplitude du volume courant du patient = FB (niveau 1)
- Un niveau de blocage en fin d'expiration = EBH (niveau 2)
- Un niveau de blocage en fin d'inspiration = IBH (niveau 3)
- Un niveau de blocage en inspiration forcée en deçà du niveau de la capacité vitale (CV) afin de pouvoir maintenir une apnée confortable = DIBH (niveau 4)

Ces 4 niveaux étaient déterminés conjointement avec le patient afin qu'ils soient facilement reproductibles lors du scanner dosimétrique.

Figure 4-1: Niveaux respiratoires déterminés pour les acquisitions scanographiques.



4.2.5 Scanners dosimétriques

Un coussin sous vide pour POSIFIX 2 (MCP France^o - Paris) permettait une contention du thorax et des épaules. L'épaisseur nominale de coupe était de 5 mm tous les 3 mm. Sous contrôle spirométrique, on procédait à l'acquisition de : 1 spirale en respiration libre (niveau 1), 1 spirale en fin d'expiration bloquée (niveau 2), 1 spirale en fin d'inspiration bloquée (niveau 3), 1 spirale en inspiration forcée (niveau 4).

Les images étaient ensuite transférées sous format DICOM sur une station dosimétrique utilisant un logiciel de calcul de dose THERAPLAN Plus (MDS Nordion^o).

4.2.6 Détermination des volumes cibles

Le contourage des volumes cibles s'effectuait sur console utilisant les logiciels OTP et Theraplan (MDS Nordion^o). L'ensemble des contourages était effectué par le même radiothérapeute (F.L.) afin de limiter la variabilité inter-opérateurs [147].

Gross Target Volume

Il correspondait à l'ensemble de la tumeur et des adénopathies visible au scanner, aidé du transit oesophagien. Un ganglion était considéré comme positif au scanner s'il était supérieur ou égal à 1 cm dans au moins un plan

Clinical Target Volume

Le CTV incluait la tumeur et les ganglions envahis, une marge de 5 cm dans le sens cranio-caudal couvrant l'extension microscopique éventuelle, ainsi que les territoires ganglionnaires de drainage (pour les tumeurs de l'œsophage cervical : les territoires

ganglionnaires jugulaires internes, sus-claviculaires et peri-oesophagiens ; pour les tumeurs de l'oesophage thoracique (1/3 supérieur) : les territoires ganglionnaires sus-claviculaires, peri-oesophagiens et la fenêtre aorto-pulmonaire ; pour les tumeurs de l'oesophage thoracique (1/3 moyen) : les territoires ganglionnaires peri-oesophagiens et sous-carénaire ; pour les tumeurs de l'oesophage thoracique 1/3 inférieur : les territoires ganglionnaires sous-carénaire, peri-oesophagiens et le groupe du tronc coeliaque).

Internal Target Volume et Set-up Margin

Pour le scanner en respiration libre, une marge IM de 3 mm était appliqué. Pour les scanners en blocage respiratoire (niveaux 2-3-4), par définition, du fait de l'immobilité tumorale induite par l'apnée, aucune marge n'était appliquée conduisant à un ITV égal au CTV. Pour tous les scanners une marge SM (set-up margin) de 5 mm était appliquée.

Organes à risque

Nous faisons le contourage complet des deux volumes pulmonaires, à l'aide de la fonction de contour automatique, le contourage complet du volume cardiaque, de la moelle épinière à l'aide de la fonction d'interpolation tous les 2 cm, de la carène sur 1 cm (3 coupes) de part et d'autre de la bifurcation, des 2 reins.

L'appendice xiphoïde était repérée et contournée sur 5 coupes

4.2.7 Dosimétrie prévisionnelle

La balistique de référence était une technique classique associant 4 faisceaux : 2 antéro-postérieur et 2 latéraux pouvant être légèrement obliques. Elle était déterminée sur le scanner en respiration libre puis appliquée aux autres scanners pour chaque patient. Chaque champ était optimisé en accordant la forme du MLC aux contours des volumes cibles.

La dose totale était de 50 Gy délivrée en 5 semaines à raison de 1 fraction par jour de 2 Gy, 5 fractions / semaine, aux photons ≥ 6 MV.

La dose était prescrite au point ICRU situé à l'intersection des axes. Les calculs étaient effectués sur le logiciel de dosimétrie Theraplan plus, version 3.8 (Nucletron°), avec correction d'hétérogénéité. Conformément aux recommandations de l'ICRU 62, la dose au PTV était comprise entre 95% et 107% de la dose prescrite.

La réalisation d'histogrammes dose-volume permettait de vérifier le respect des contraintes de dose appliquées aux organes sains qui étaient :

Poumons :

- 2pm: $V_{20} \leq 30\%$

c.a.d que le volume pulmonaire total recevant plus de 20 Gy ne doit pas excéder 30 % (poumon droit + gauche).

- Dose max = 58 Gy

Cœur :

- $V_{40} \leq 30\%$

c.a.d que le volume cardiaque recevant plus de 40 Gy ne doit pas excéder 30 %.

- Dose max = 65 Gy ponctuel

Moelle épinière : dose maximale ≤ 40 Gy

4.2.8 Etude de mouvements d'organes

Le point de référence était l'isocentre de la planification en respiration libre. Il correspondait au point à partir duquel les distances étaient évaluées, sur chaque scanner aux différents temps respiratoires. Les déplacements étaient évalués en mm en définissant le système des coordonnées selon les recommandations du rapport 42 de l'ICRU [65]:

Déplacement transversal :	+x	déplacement vers la gauche (G)
	-x	déplacement vers la droite (D).
Déplacement longitudinal :	+y	déplacement vers la tête (SUP)
	-y	déplacement vers les pieds (INF).
Déplacement sagittal :	+z	déplacement vers l'avant (ANT)
	-z	déplacement vers l'arrière (POST).

GTV, CTV

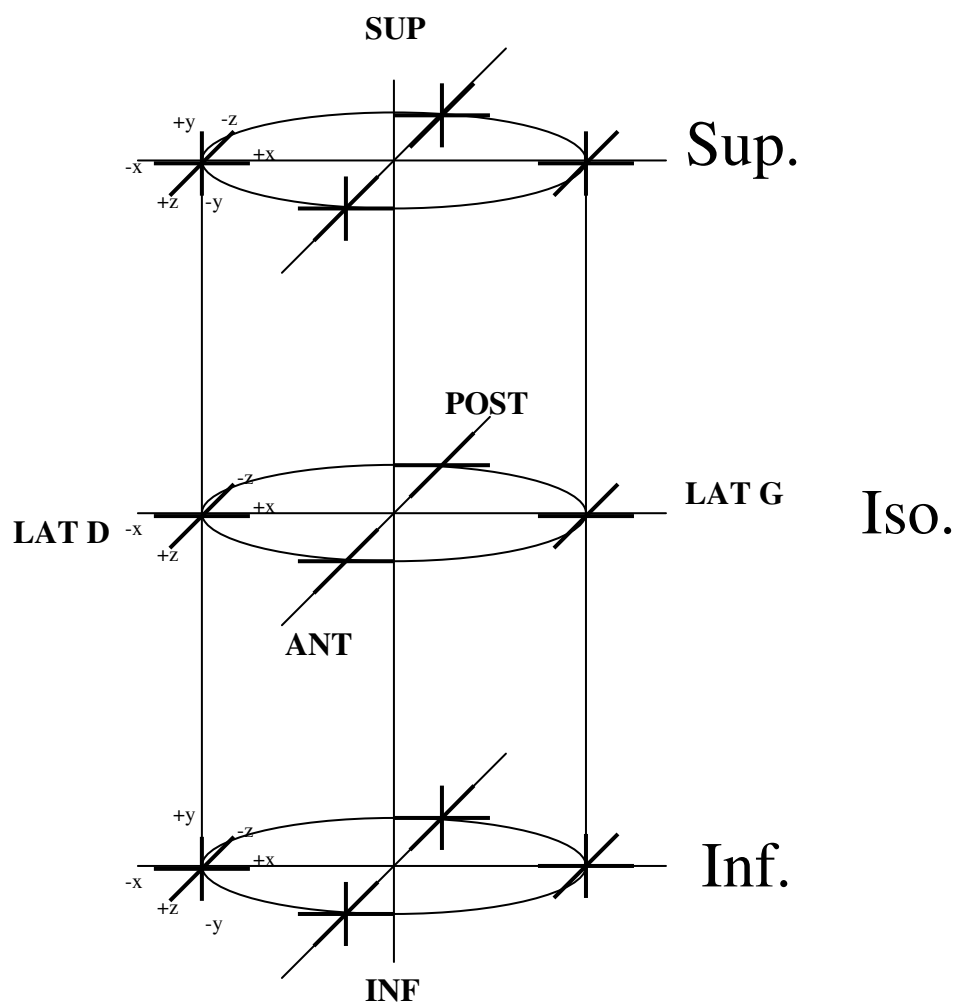
Les mouvements étaient analysés pour 4 points (antérieur, postérieur, latéral droit et latéral gauche) à 3 niveaux de coupe (coupe supérieure du volume, coupe inférieure du volume et coupe à l'isocentre) (Figure 4-2).

Organes à risque

Les déplacements de la carène étaient évalués à partir de la bifurcation trachéale sur la coupe au centre du volume. Pour la moelle épinière, les déplacements étaient évalués sur 3 coupes (à l'isocentre, à la partie supérieure du PTV, à la partie inférieure du PTV) à partir du point le plus antérieur. Les déplacements des reins étaient évalués à partir du hile.

Seuls les mouvements cranio-caudaux des coupes diaphragmatiques et des apex pulmonaires étaient évalués en déterminant : la coupe où apparaissait le dôme hépatique pour la coupole droite et le dôme splénique pour la coupole gauche, la coupe où apparaissaient chaque apex en fenêtre parenchymateuse.

Figure 4-2 : Mesure des mouvements organiques selon l'ICRU 42 au niveau supérieur (sup), à l'isocentre (iso) et inférieur des volumes cibles (GTV, CTV).



4.2.9 Etude de corrélation

Afin de déterminer une corrélation entre les mouvements de la tumeur et le rythme respiratoire (mouvements de la paroi thoracique), une acquisition scanner était effectuée à l'isocentre, sans déplacement de la table, à raison d'1 coupe toutes les 0.8 sec pendant 20 à 40 secondes. Les coordonnées (x,y,z) du point de paroi (repère plombé sur l'axe sagittal) et du point ANT du GTV étaient recueillies sur chaque coupe dans le plan sagittal z. On définissait ainsi une série de données pour chaque patient, indiquant les positions de la tumeur et de la paroi thoracique en fonction du temps dans le sens ANT-POST.

4.2.9.1 Principe de l'algorithme utilisé

L'objectif de l'étude était de mettre en évidence une fréquence de mouvement de la tumeur correspondant à la fréquence respiratoire.

L'analyse fréquentielle se fait avec un outil classique : la Transformée de Fourier. Cette analyse nécessite une certaine périodicité des signaux s'apparentant à des sinusoïdes. L'équation d'une fonction traduisant un mouvement complexe se simplifie en effet considérablement si on l'écrit comme la superposition de sinusoïdes de différentes amplitudes et dont les fréquences sont toutes multiples d'une fréquence fondamentale. Cette méthode de décomposition, généralisée en 1807 par Joseph Fourier, permet de connaître les différentes fréquences excitées dans un signal, c'est-à-dire son spectre.

Le rythme d'acquisition des données était d'1 image toutes les 0.8 sec (temps de rotation du scanner), le nombre de point recueilli était donc limité. L'analyse nécessitait dans un premier temps d'augmenter le nombre de point analysable pour les 2 courbes traduisant les mouvements tumoraux et de la paroi thoracique. Pour ce faire, une interpolation des données était effectuée à l'aide de la fonction *Interpft (via Fourier)* du Logiciel MATLAB[®] permettant d'augmenter le nombre de points analysables.

Cette interpolation permettait de réaliser plusieurs manipulations :

- Un recalage du signal (Figure 4-3)

Cette manipulation est indispensable pour obtenir des résultats exploitables. En effet, la durée totale du signal initial (T) (Figure 4-3A) proposé à l'algorithme de FFT va induire la plus petite fréquence exploitable du signal (1/T) (Figure 4-3B). Hors, les autres fréquences calculées vont être des multiples de cette première fréquence (2/T, etc...). Si on se place en dehors d'un multiple de la fréquence respiratoire, il se peut que la fréquence principale respiratoire soit masquée. Il faut donc recalculer le signal obtenu sur un multiple de la fréquence respiratoire observée (Figure 4-3B).

Ce recalage est possible grâce à l'interpolation des données par la fonction *interpft* du logiciel Matlab[®]. Cette fonction utilise un principe basé sur des Transformées de Fourier et considère donc le signal d'entrée comme périodique (Figure 4-4). Ceci nous permet d'avoir un signal parfaitement périodique sur la durée donnée (la fin du signal retrouve l'amplitude du temps zéro du signal).

Figure 4-3: Les échelles lors des transformées de Fourier discrètes, vu par Matlab®
 T : durée totale du signal, $1/T$: fréquence minimale exploitable

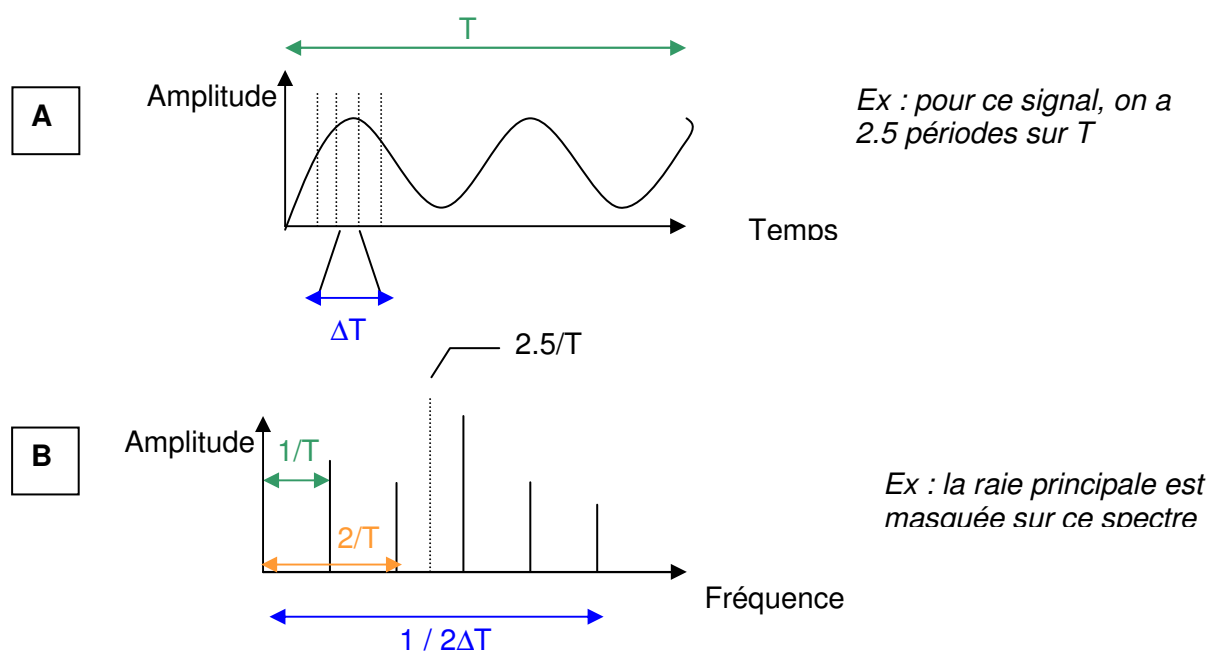
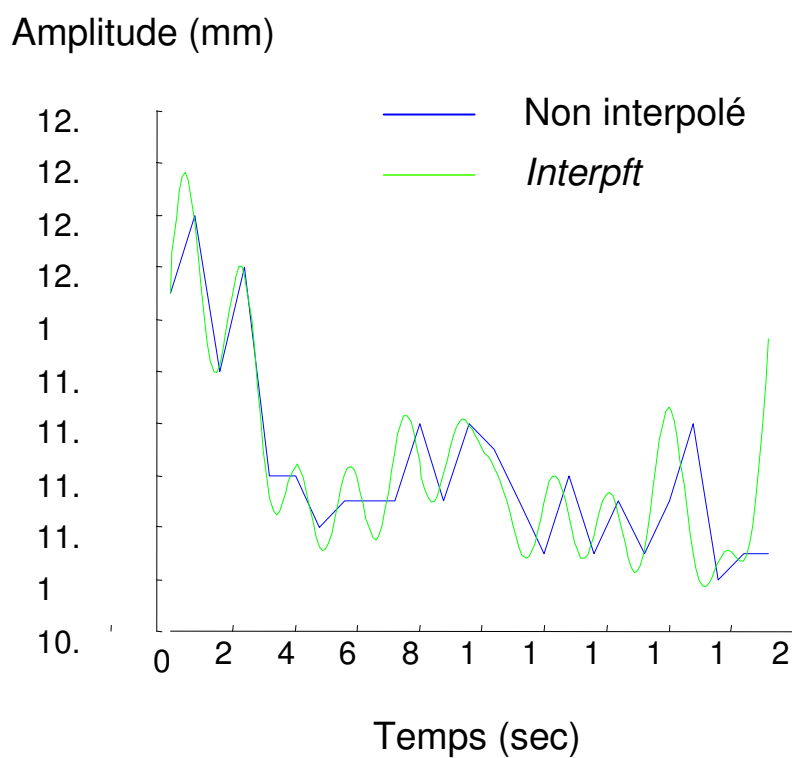


Figure 4-4 : Interpolation des données selon la fonction *Interpft* de Matlab®



- Une amélioration des valeurs des amplitudes obtenues sur le spectre

Le fait que l'on affine le signal en augmentant le nombre de ses points permettra, lors des transformations de Fourier, d'obtenir une meilleure approximation des valeurs des amplitudes pour les signaux.

4.2.9.2 Transformée de Fourier

Les séries de données étaient ensuite soumises à une transformée de Fourier en utilisant la fonction *fft* (*Fast Fourier Transform*) du logiciel MATLAB°. Pour chaque patient, on obtenait alors des spectres de fréquence, en amplitude et en phase, des mouvements tumoraux et thoraciques.

Après avoir appliqué la fonction *fft* proposée par Matlab®, on sépare la partie réelle et la partie imaginaire des nombres complexes obtenus. Ceci nous permet d'afficher, d'une part l'amplitude des fréquences retenues, et d'autre part les phases.

4.2.9.3 Les limites de l'étude

- Les fréquences exploitables

Elles sont comprises entre 0,05 Hz et 0,625 Hz pour le cas où nous avons des données prises toutes les 0,8 secondes, sur une durée de 20 secondes.

Pour le cas où les mesures sont faites sur 40 secondes, la fourchette des fréquences commence à 0,025 mais sa limite supérieure est toujours de 0,625 Hz. Par contre, le pas de fréquence est plus petit, ce qui permet d'avoir plus de détails.

Par conséquent, la fréquence respiratoire, physiologiquement comprise entre 0,2 et 0,5 Hz, va être théoriquement comprise dans le spectre obtenu. Par contre, la fréquence cardiaque, qui elle est comprise entre 1,2 et 1,5 Hz ne pourra en aucun être mise en évidence dans cette étude.

- La fréquence respiratoire

La fréquence respiratoire est déterminée sur les courbes correspondant aux mouvements du point de paroi ANT.

D'autre part, le recalage effectué en première partie d'étude se fait autant que possible sur ces courbes du point de paroi ANT. Cependant, pour certains patients, cela n'a pas été possible en raison de la mauvaise qualité visuelle de la courbe. Dans ce cas, on se base sur la courbe du mouvement du GTV pour le recalage (indiqué près de la courbe).

4.2.9.4 Coefficient de Corrélation (CF)

Enfin, pour chaque patient, nous avons complété cette étude en calculant le coefficient de corrélation entre les mouvements de la paroi thoracique et les mouvements tumoraux grâce à des fonctions spécifiques aux logiciels EXCEL° et MATLAB° (méthode non précisée).

Ce coefficient de corrélation est compris entre 0 et 1 ; 0 correspondant à une corrélation nulle et 1 indiquant que les deux séries de données sont parfaitement corrélées.

4.2.10 Analyse dosimétrique

Les histogrammes dose-volume permettaient la comparaison dosimétrique des différents plans de traitement. Afin d'évaluer la qualité des plans de traitement, nous avons établi leur Index de Conformité (IC) établi par le Radiation Therapy Oncology Group selon l'équation :

$$IC = \frac{V_{95}}{VT}$$

où V_{95} est le volume de l'isodose 95% et VT le volume du PTV. Un IC élevé témoigne d'une mauvaise conformation avec un important volume de dose prescrite au-delà du PTV.

Cette comparaison était complétée par le calcul de la dose moyenne (D_{mean}) (équation 1) [97] et l'Equivalent Uniform Dose linéaire quadratique (EUD_{LQ}) selon le modèle de Niemierko (équation 2) [97] pour le PTV, les poumons, le cœur et la moelle épinière. Pour la moelle épinière, le calcul de la dose moyenne et de l'EUD s'effectuait uniquement sur les coupes comprises dans le faisceau d'irradiation.

Equation 1 :

$$D_{mean} = \frac{\sum D_i \times V_i}{V_T}$$

où D_i est la dose pour chaque élément de volume de l'HDV,
 V_i le volume de chaque élément de l'HDV,
 V_T le volume total de l'organe

Equation 2 :

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

$$\text{avec } A = \sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i \cdot (SF2)^{\frac{D_i \cdot \frac{\alpha + D_i}{\beta + N_f}}{D_{ref} \cdot \frac{\alpha}{\beta} + d_{ref}}} \bigg/ \sum_{i=1}^N V_i \cdot \rho_i$$

où $SF2$ est la fraction de survie à 2 Gy

N_f est le nombre de fractions.

D_{ref} est égal à 2 Gy.

N est le nombre de sous-volume,

V_i est l'élément de volume correspondant à la dose D_i .

4.3 RESULTATS

4.3.1 Caractéristiques des patients

Huit patients répondant aux critères de sélection ont été inclus dans l'étude. L'âge médian était de 70 ans (range 46,3 – 78). Il s'agissait pour la plupart de tumeurs T3 (87,5%), souvent situés au niveau du moyen œsophage (50%). Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 4-1.

Tableau 4-1 : caractéristiques des patients et des tumeurs - 8 patients

Variable	Stratification	n	%
OMS	0	4	50%
	1	2	25%
	2	2	25%
Age (années)	Médiane (Min - Max)	69.9 (46.3 – 78)	
Dysphagie	2	2	25%
	3	5	62.5%
	4	1	12.5%
Histologie	Adénocarcinome	2	25%
	Carcinome épidermoïde	6	75%
Localisation	Cervicale	1	12.5%
	1/3 supérieur	1	12.5%
	1/3 moyen	4	50%
	1/3 inférieur	2	25%
T	2	1	12.5%
	3	7	87.5%
N	0	5	62.5%
	1	3	37.5%

La totalité des procédures sous contrôle spirométrique (entraînement et scanner dosimétrique) ont été parfaitement suivies et réalisées par les patients, même chez ceux présentant un état général précaire (satus OMS 2), témoignant d'une bonne reproductibilité de la technique.

4.3.2 Etude de mouvements d'organe

4.3.2.1 GTV et CTV

Les déplacements moyens (+/- SD) tridimensionnels du GTV et du CTV, à l'extrémité supérieure, inférieure et à l'isocentre de chaque volume cible, sont résumés dans le tableau 4-2. Les valeurs représentent le déplacement entre l'inspiration et l'expiration.

Pour le GTV, le mouvement global se fait vers l'avant, en bas et à droite. Les données moyennes varient de 0,00 à 0,38 cm en valeur absolue.

Pour le CTV, le mouvement global se fait vers le bas et l'avant principalement. Les données moyennes varient de 0,01 à 0,44 cm en valeur absolue dans le volume courant. Cette tendance est plus marquée en DIBH. Les mouvements transversaux et sagittaux sont inhomogènes en fonction de la phase respiratoire (figure 4-5).

Tableau 4-2: Moyenne des déplacements 3D en cm (+/- SD) du GTV et du CTV entre l'expiration et l'inspiration repérés sur la coupe supérieure, à l'isocentre et la coupe inférieure de chaque volume cible.

Déplacements (cm)	GTV			CTV		
	Sup	Isocentre	Inf	Sup	Isocentre	Inf
ANT	0.15 +/-0.63	0.19 +/-0.17	0.25 +/-0.34	-0.16 +/-0.24	0.18 +/-0.51	0.05 +/-0.5
POST	0.09 +/-0.3	0.14 +/-0.13	0.18 +/-0.33	-0.1 +/-0.41	0.15 +/-0.19	0.35 +/-0.44
LAT R	0.00 +/-0.19	-0.15 +/-0.17	-0.14 +/-0.31	-0.01 +/-0.45	-0.05 +/-0.34	0.06 +/-0.42
LAT L	-0.13 +/-0.22	-0.24 +/-0.27	-0.2 +/-0.48	-0.08 +/-0.23	0.09 +/-0.59	0.08 +/-0.54
SUP	-0.38 +/-0.41			-0.44 +/-0.39		
INF			-0.13 +/-0.22			-0.06 +/-0.3

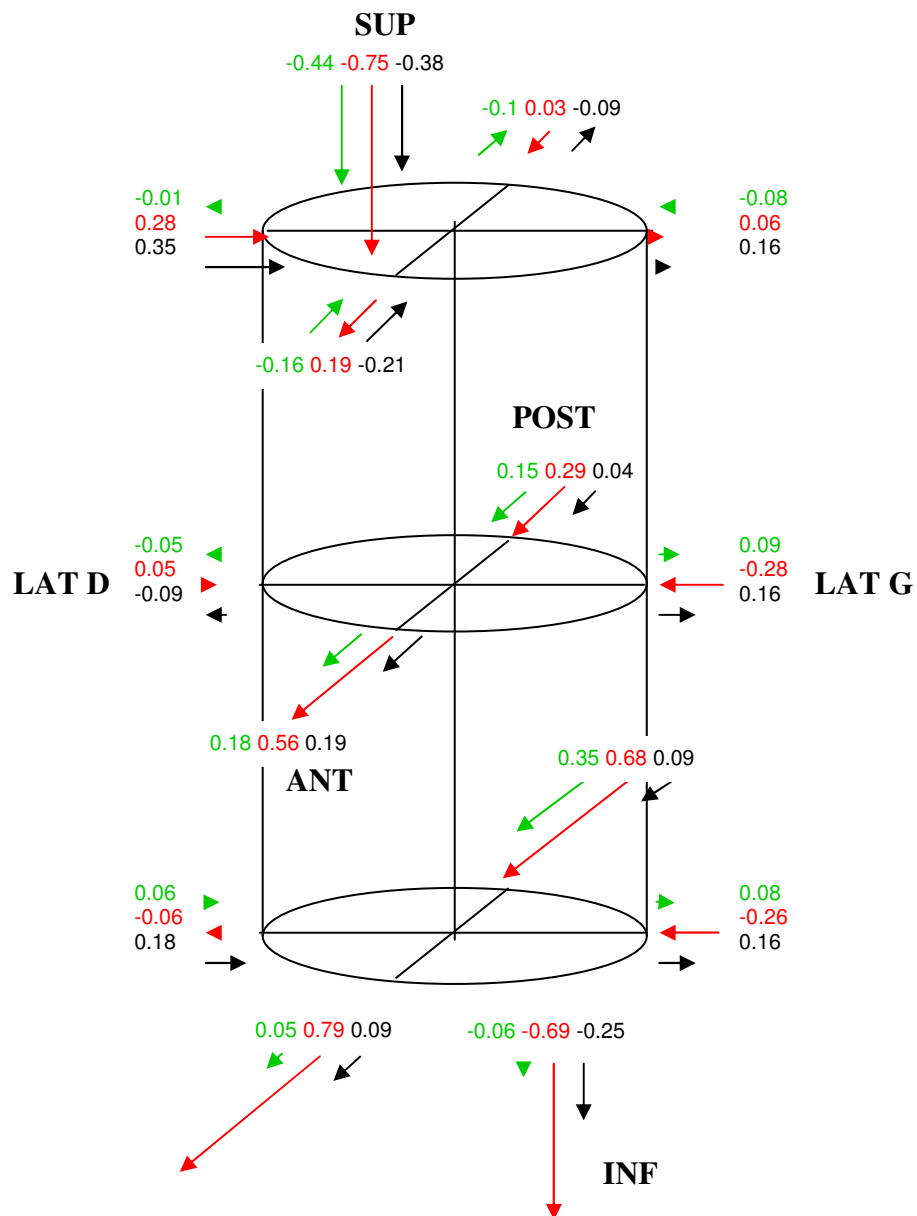


Figure 4-5: Moyennes des déplacements du CTV à 3 niveaux (supérieur, isocentre et inférieur) dans les 3 directions à partir de l'EBH en fonction des niveaux respiratoires ;

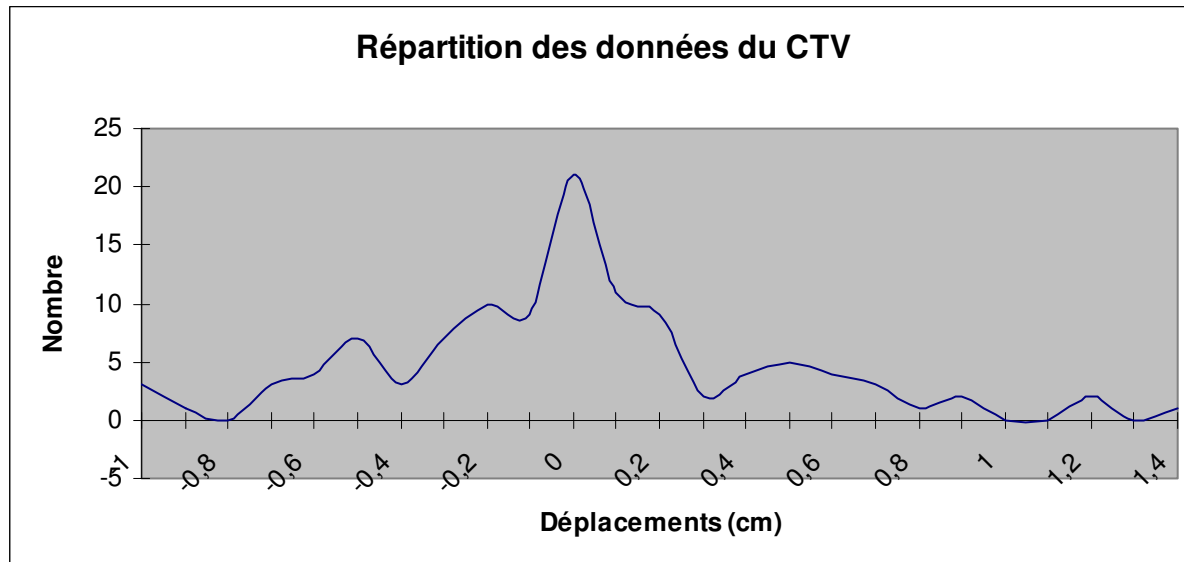
→ IBH

→ DIBH

→ FB

La figure 4-6 illustre la répartition de l'amplitude des déplacements du CTV. Cette répartition est non Gaussienne, centrée sur la valeur 0, et présentant des pics pour les valeurs +0,5, -0,5 et -1 cm.

Figure 4-6 : Répartition de l'amplitude des déplacements du CTV



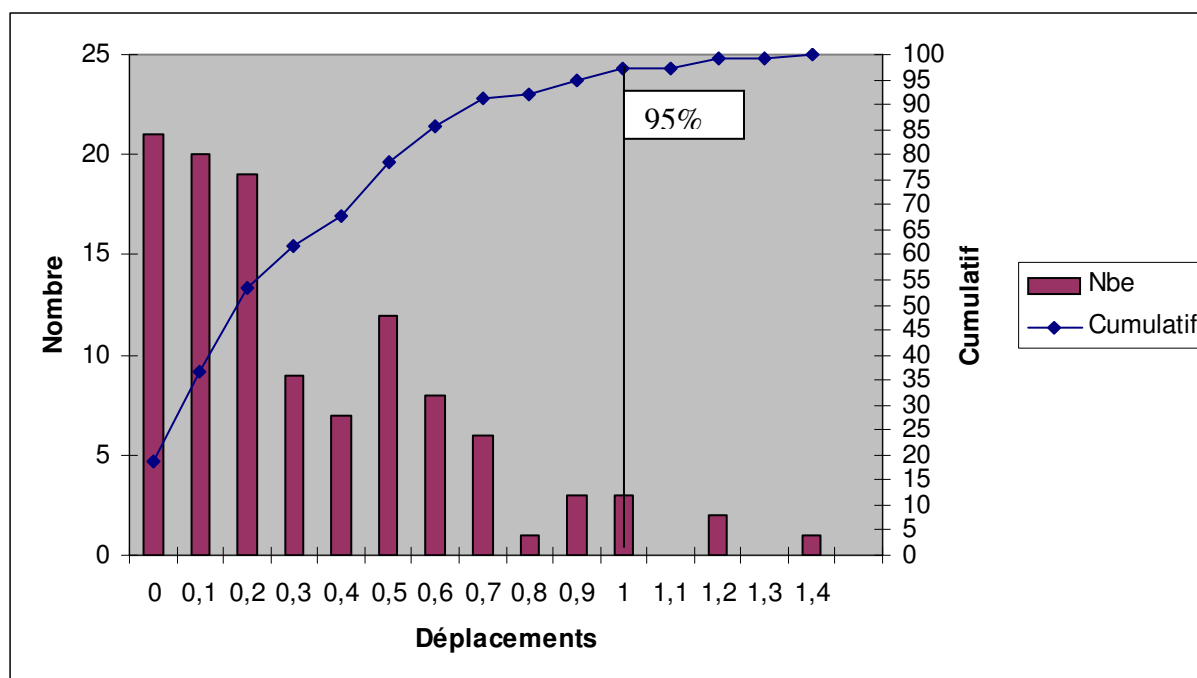
Si l'on considère l'ensemble des mouvements du CTV dans les 3 directions, nous obtenons une valeur moyenne de 0,00 cm +/-0,45 (IC=0,08) en valeur réelle, et 0,33 cm +/-0,31 (IC=0,06) en valeur absolue. La distribution cumulative des mouvements du CTV indique que 95% des valeurs se situent entre 0 et 1 cm (figure 4-7 et tableau 4-3). Donc, une marge IM de 1 cm peut être proposée pour déterminer l'ITV pour les cancers de l'œsophage.

Pour le GTV, nous obtenons une valeur moyenne de -0,03 cm +/-0,37 (IC=0,07) en valeur réelle et 0,26 cm +/-0,27 (IC=0,05) en valeur absolue. La distribution cumulative des mouvements du GTV indique que 95% des valeurs se situent entre 0 et 0,8 cm. Donc, une marge de 0,8 cm peut être proposée en tant que PRV pour l'œsophage en tant qu'organe à risque.

Tableau 4-3 : Distribution cumulative des valeurs du déplacement du CTV dans les 3 directions (SUP-INF; ANT-SUP; LAT D – LAT G)

Déplacements	Nombre	Cumulatif	%
0	21	21	18,75
0,1	20	41	36,61
0,2	19	60	53,57
0,3	9	69	61,61
0,4	7	76	67,86
0,5	12	88	78,57
0,6	8	96	85,71
0,7	6	102	91,07
0,8	1	103	91,96
0,9	3	106	94,64
1	3	109	97,32
1,1	0	109	97,32
1,2	2	111	99,11
1,3	0	111	99,11
1,4	1	112	100

Figure 4-7 : Distribution cumulative des déplacements du CTV (cm) dans les 3 directions (SUP-INF; ANT-SUP; LAT D – LAT G)



4.3.2.2 Organes à risque

Les données pour la moelle épinière, les apex pulmonaires, les reins et le diaphragme sont résumés dans les tableaux 4-4 et 4-5, et illustrées sur la figure 4-8.

Pour la moelle épinière, les déplacements moyens sont très limités entre l'EBH et l'IBH, proche de 0,1 cm aux trois niveaux d'analyse. Ils augmentent à 0,16 cm en DIBH. De façon logique, les valeurs en FB se situent entre les valeurs de l'EBH et de l'IBH. Nous pouvons donc proposer pour déterminer le PRV une marge de 0,1 cm pour la moelle épinière.

Concernant les reins, nous observons un déplacement moyen de 0,7 cm vers le bas dans le volume courant. Cette valeur peut être proposée en tant que PRV pour les reins droit et gauche. En DIBH, les valeurs sont de 1 cm pour le rein droit et de 1,67 cm pour le rein gauche.

Les mouvements moyens des diaphragmes sont de 1,31 à 1,56 cm vers le bas et sont quasiment identiques pour les diaphragmes droit et gauche. En DIBH, ils augmentent à 2,94 cm et 3,44 cm pour les diaphragmes droit et gauche respectivement. Cette différence d'amplitude pour les diaphragmes pourrait expliquer celle retrouvée en DIBH pour les reins. Cependant, nous ne pouvons pas exclure un « amortissement » hépatique qui diminuerait l'amplitude du mouvement du rein droit.

Les déplacements moyens de la carène entre l'EBH et l'IBH sont de -0,04 +/-0,18 cm en transversal, -0,4 +/-0,33 cm en longitudinal et 0,1 +/-0,2 cm en sagittal.

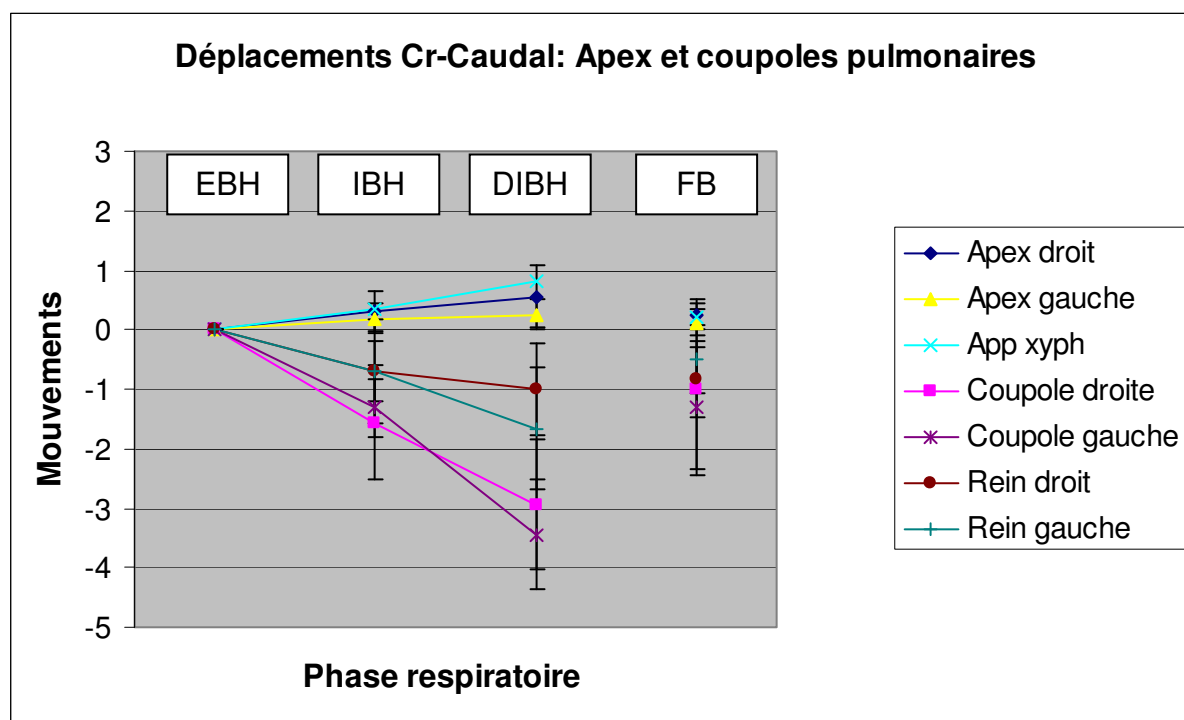
Tableau 4-4 : Déplacements sagittaux de la moelle épinière en cm (moyenne et Déviation Standard=SD) au cours du cycle respiratoire à 3 niveaux du CTV (coupe supérieur, isocentre et coupe inférieure)

	EBH		IBH		DIBH		FB	
	Moy	SD	Moy	SD	Moy	SD	Moy	SD
Sup	0	0	-0,10	0,32	-0,16	0,52	-0,01	0,51
Isocentre	0	0	0,10	0,13	0,04	0,11	0,04	0,13
Inf	0	0	0,09	0,21	0,14	0,22	0,05	0,15

Tableau 4-5 : Déplacements longitudinaux des reins, des apex pulmonaires et des diaphragmes en cm (moyenne et Déviation Standard=SD) au cours du cycle respiratoire.

	EBH		IBH		DIBH		FB	
	Moy	SD	Moy	SD	Moy	SD	Moy	SD
Rein D	0	0	-0,70	0,87	-1,00	0,76	-0,83	0,62
Rein G	0	0	-0,70	0,51	-1,67	1,03	-0,50	0,58
Apex D	0	0	0,31	0,35	0,56	0,53	0,25	0,25
Apex G	0	0	0,19	0,24	0,25	0,25	0,13	0,22
Diaphragme D	0	0	-1,56	0,95	-2,94	1,10	-1,00	1,46
Diaphragme G	0	0	-1,31	0,50	-3,44	0,92	-1,31	1,03

Figure 4-8 : Déplacements longitudinaux des reins, des apex pulmonaires et des diaphragmes en cm (moyenne) au cours du cycle respiratoire.



4.3.3 Etude de Corrélation

Nous avons pu étudier la corrélation existant entre les mouvements tumoraux et ceux de la paroi thoracique pour 7 des 9 patients inclus dans l'étude. Pour chacun de ces patients, un facteur de corrélation a été calculé.

Dans la figure 4-9, nous opposons 2 exemples de patient: le patient 2 qui présente un cycle respiratoire irrégulier, et le patient 7 pour lequel le cycle respiratoire est régulier. Pour le patient 2, la fréquence respiratoire est facilement détectable après transformée de Fourier, elle correspond au pic le plus ample sur le spectre en amplitude de la paroi thoracique. Ce pic est également corrélé au pic le plus ample des mouvements tumoraux. Nous pouvons également noter que l'amplitude des mouvements tumoraux est importante aux harmoniques de la fréquence respiratoire. De plus, les phases sont identiques aux harmoniques de la fréquence respiratoire pour les mouvements tumoraux et ceux de la paroi thoracique sur le spectre de phase. Nous pouvons donc conclure qu'il existe une corrélation entre les mouvements tumoraux et ceux de la paroi thoracique pour le patient 2. Cependant, le facteur de corrélation calculé sous Excel et Matlab n'est que de 0,4.

Pour le patient 7, le temps d'acquisition est plus long (50 sec). Le pic de fréquence respiratoire est visible pour la paroi thoracique mais pas pour les mouvements tumoraux. Les fréquences prépondérantes pour la paroi thoracique ne correspondent pas à celles de la tumeur, ni les phases. De plus, le facteur de corrélation est très bas à 0,1. Nous pouvons donc conclure qu'il n'existe pas de corrélation entre les mouvements de la paroi thoracique et ceux de la tumeur pour le patient 7.

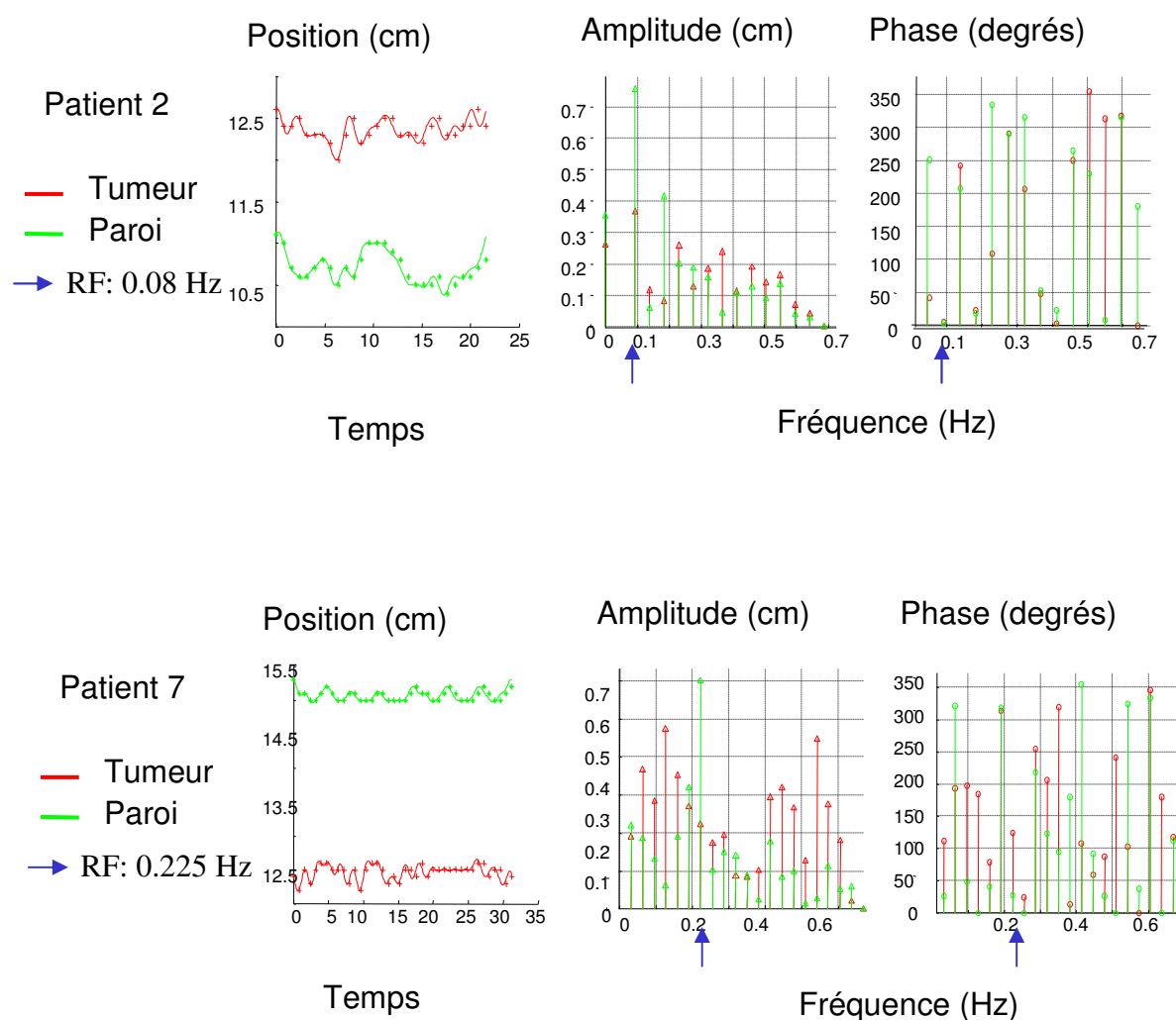
Parmi les 6 patients inclus dans l'analyse, la fréquence respiratoire était prépondérante pour la paroi thoracique et la tumeur chez 2 d'entre eux. Pour les autres, la fréquence respiratoire a pu être retrouvée sur les spectres. D'autre part, il existe des pics de fréquence qui n'ont pas été identifiés.

Les facteurs de corrélation sont résumés dans le tableau 4-6 pour les différents patients. Les valeurs sont basses, comprises entre -0,71 et 0,64, inférieures à 75% pour l'ensemble des patients. Cependant, les valeurs calculées sous Excel[°] et sous MATLAB[°] sont concordantes (moyenne : 0,566 sous Excel[°] et 0,597 sous MATLAB[°]).

Tableau 4-6 : Etude de corrélation – Facteur de corrélation (CF) entre la paroi thoracique et la tumeur calculé sous MATLAB[®] et EXCEL[®].

Patient	MATLAB [®]	EXCEL
1	0,54	0,52
2	0,41	0,43
3	-0,69	-0,60
4	0,64	0,59
5	-0,71	-0,70
7	0.10	0.14

Figure 4-9 : Etude de corrélation – Le 1^{er} graphe représente l’amplitude des variations de positionnement de la tumeur et de la paroi thoracique en fonction du temps. Les 2^{ème} et 3^{ème} graphe représentent leurs spectres en amplitude et en phase après transformées de Fourier.
RF : Fréquence Respiratoire



DETAIL DE L'ANALYSE POUR LES 7 PATIENTS

Pour les spectres en amplitude :

□ Tumeur

◇ Paroi

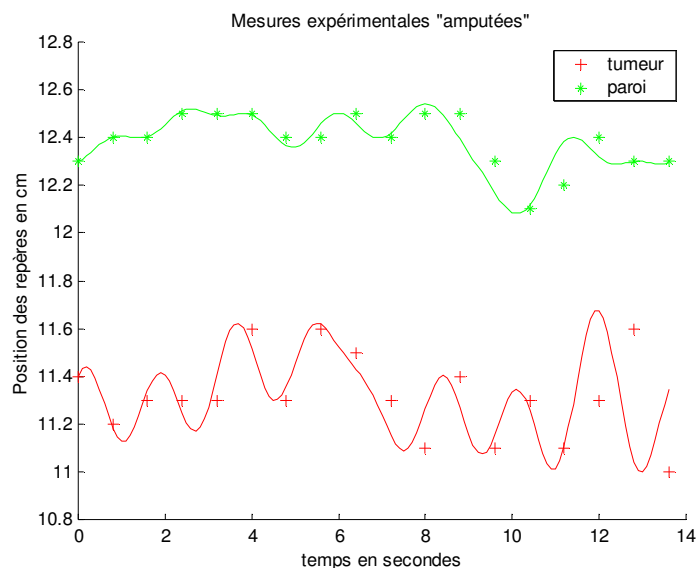
Pour les spectres en phase :

— Tumeur

— Paroi

4.3.3.1 Patient 1

Mesures expérimentales (certaines valeurs ont été supprimées pour le recalage, interpolation effectuée)



Période respiratoire: 1.9 secondes

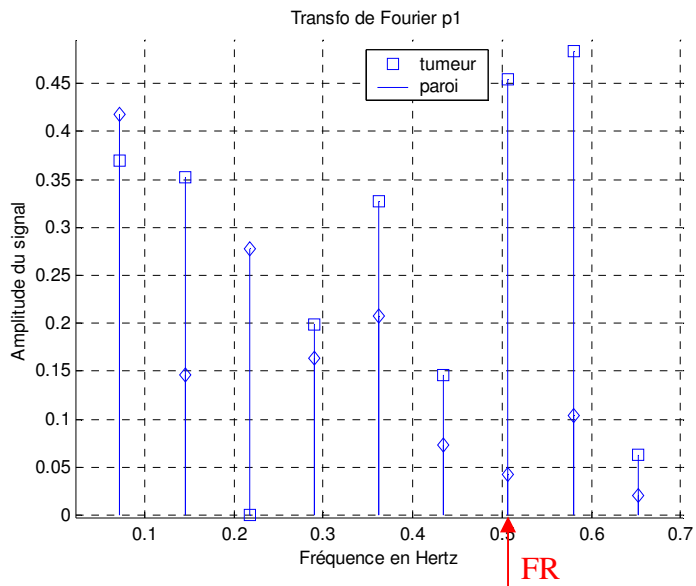
Fréquence respiratoire (FR) : 0.51 Hz

Amplitudes maximales des mouvements :

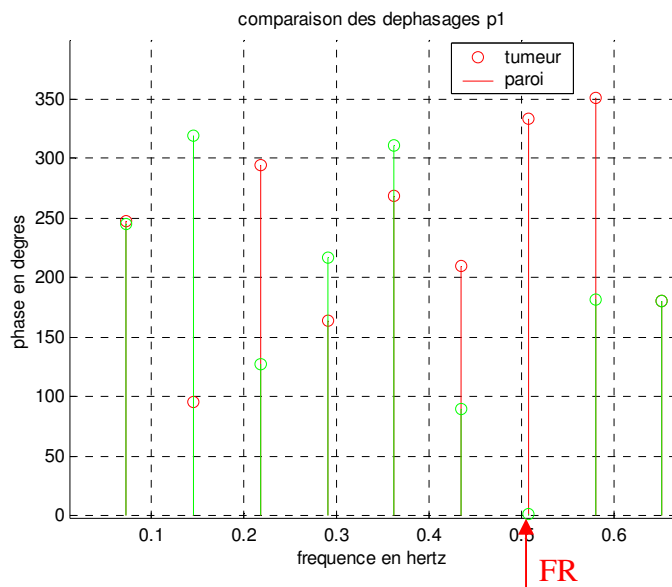
Tumeur : 0.6 cm

Paroi : 0.4 cm

Spectre obtenu par transformée de Fourier, en amplitude :



Spectre obtenu par transformée de Fourier, en phase :

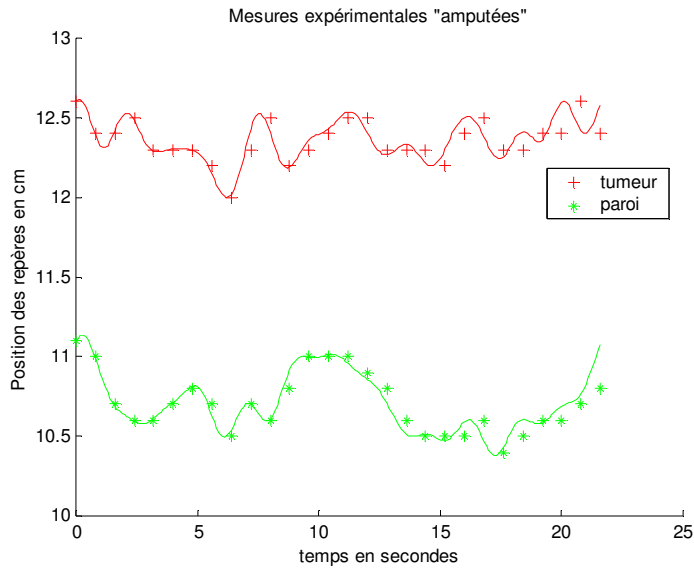


Interprétation :

Dans le spectre en amplitude, on observe de fortes amplitudes de mouvement de la tumeur à la FR considérée. Pour cette même fréquence, les mouvement de la tumeur et de la paroi sont quasiment en phase (30° de déphasage seulement).

4.3.3.2 Patient 2

Mesures expérimentales (certaines valeurs ont été supprimées pour le recalage, interpolation effectuée)



Période respiratoire: 11.2 secondes

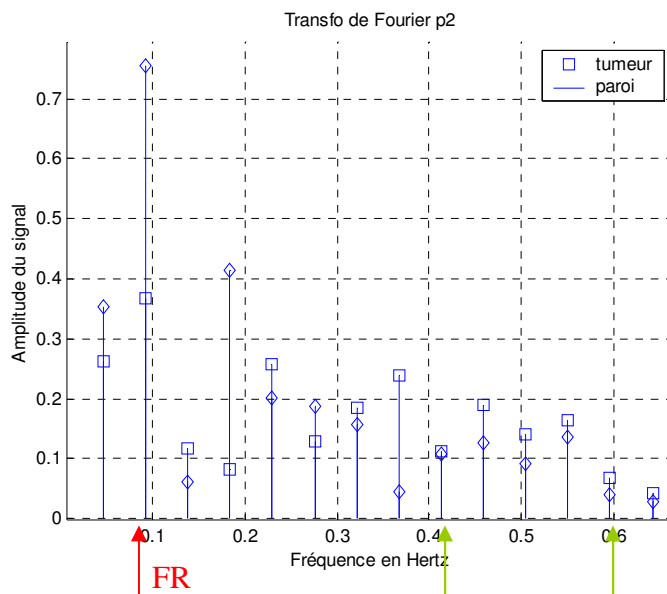
Fréquence respiratoire FR : 0.08 Hz

Amplitudes maximales des mouvements :

Tumeur : 0.6 cm

Paroi : 0.7 cm

Spectre obtenu par transformée de Fourier, en amplitude

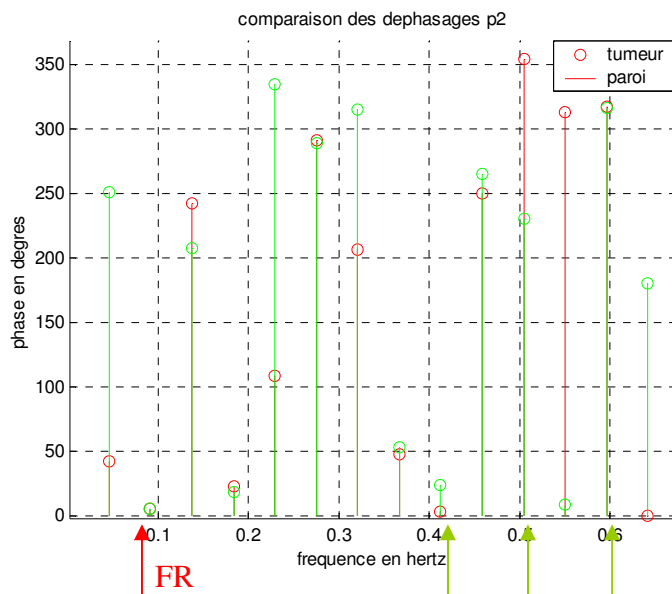


Interprétation :

La fréquence respiratoire est parfaitement visible sur le spectre du mouvement de la paroi thoracique, de même que les harmoniques de cette fréquence. Concernant le mouvement de la tumeur, les pics sont souvent proches des pics de fréquence de la paroi. Curieusement, pour les harmoniques respiratoires (flèches vertes) le mouvement de la tumeur devient plus important que le mouvement de la paroi.

Les amplitudes que nous pouvons lire sur la transformée de Fourier en amplitude sont cohérentes avec celles observées sur les graphes des données expérimentales.

Spectre obtenu par transformée de Fourier, en phase

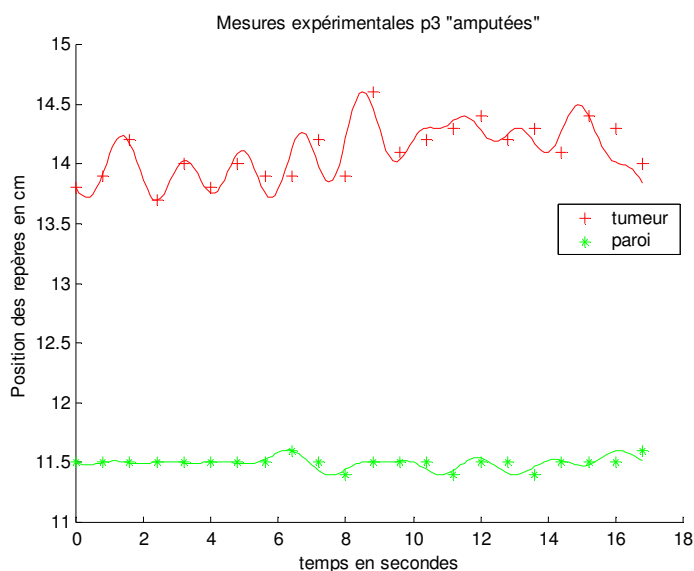


Interprétation :

On retrouve, pour la fréquence respiratoire et toutes ses harmoniques, des phases très proches entre les mouvements tumoraux et les mouvements de la paroi thoracique.

4.3.3.3 Patient 3

Mesures expérimentales (certaines valeurs ont été supprimées pour le recalage, interpolation effectuée)



Période respiratoire: 2.4 secondes

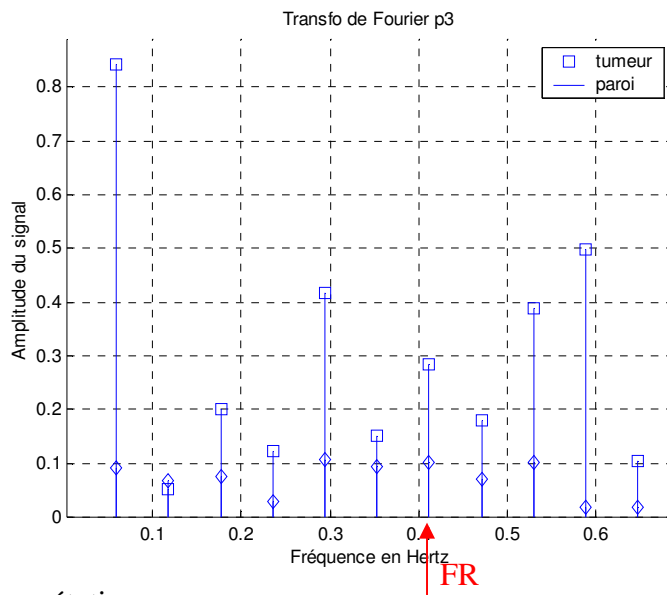
Fréquence respiratoire (FR) : 0.41 Hz

Amplitudes maximales des mouvements :

Tumeur : 0.9 cm

Paroi : 0.2 cm

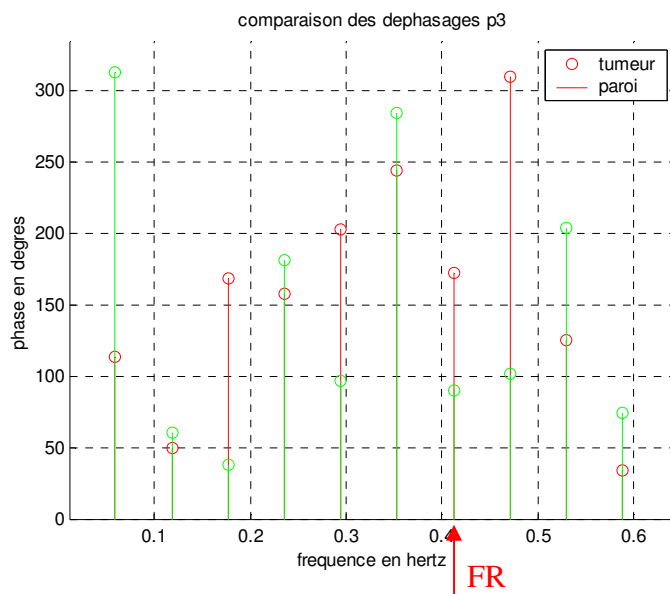
Spectre obtenu par transformée de Fourier, en amplitude :



Interprétation :

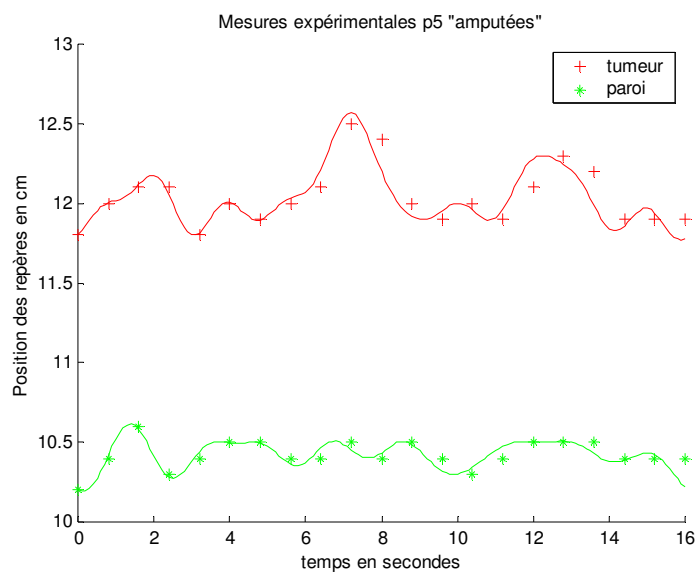
On peut considérer le premier pic de fréquence comme un artefact lié au problème de la période totale du signal (0,0625 Hz correspond à une période de la durée totale de l'échantillon). Les harmoniques respiratoires ne sont pas visibles car ce sont de trop hautes fréquences ($>0,625$ Hz). Il n'est pas retrouvé de corrélation entre les mouvements tumoraux et pariétaux que ce soit en amplitude ou en phase.

Spectre obtenu par transformée de Fourier, en phase :



4.3.3.4 Patient 5

Mesures expérimentales (certaines valeurs ont été supprimées pour le recalage, interpolation effectuée)



Période respiratoire : 5.4 secondes

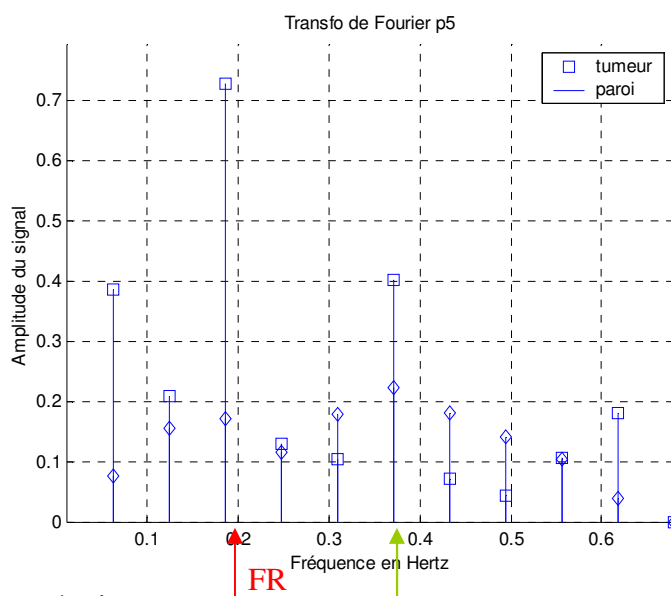
Fréquence respiratoire (FR) : 0.18 Hz

Amplitudes maximales des mouvements :

Tumeur : 0.7 cm

Paroi : 0.4 cm

Spectre obtenu par transformée de Fourier, en amplitude :

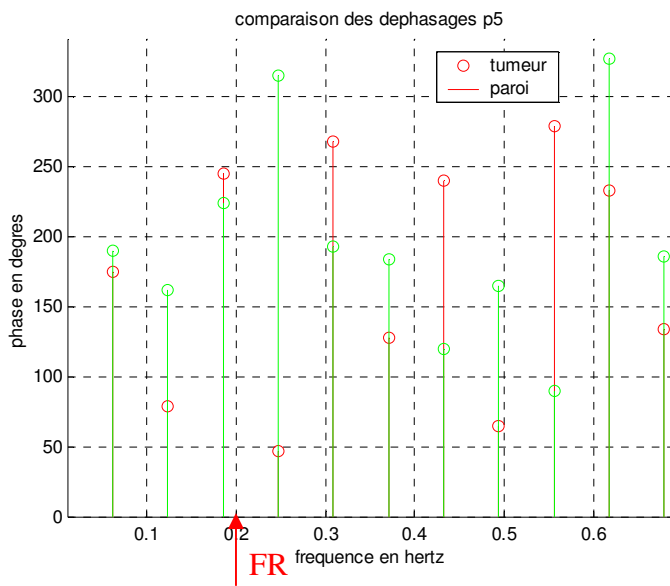


Interprétation :

Les pics les plus importants, pour la paroi, comme pour la tumeur se trouvent exactement sur la fréquence respiratoire et sur son harmonique.

Les valeurs des amplitudes correspondent aux amplitudes relevées dans les valeurs expérimentales.

Spectre obtenu par transformée de Fourier, en phase

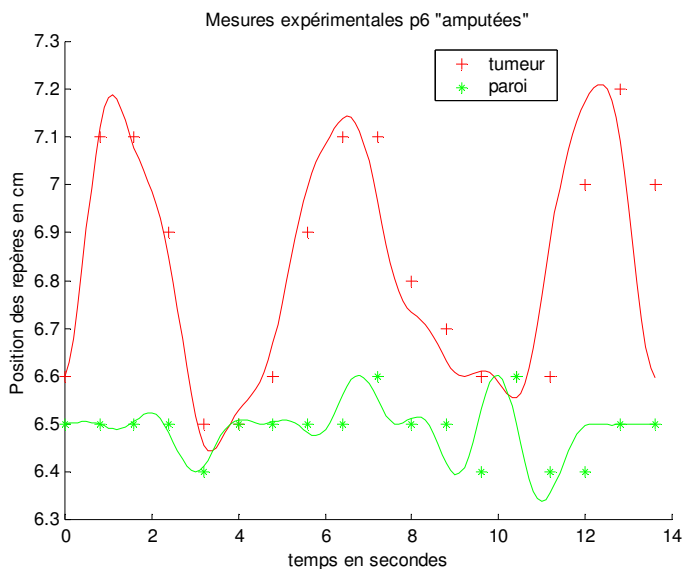


Les mouvements oscillants à la fréquence respiratoire sont en phase.

4.3.3.5 Patient 6

Mesures expérimentales (certaines valeurs ont été supprimées pour le recalage, interpolation effectuée)

Remarque : le recalage a été fait en se basant sur les mouvements de la tumeur.



Période respiratoire lue : 4.5 secondes

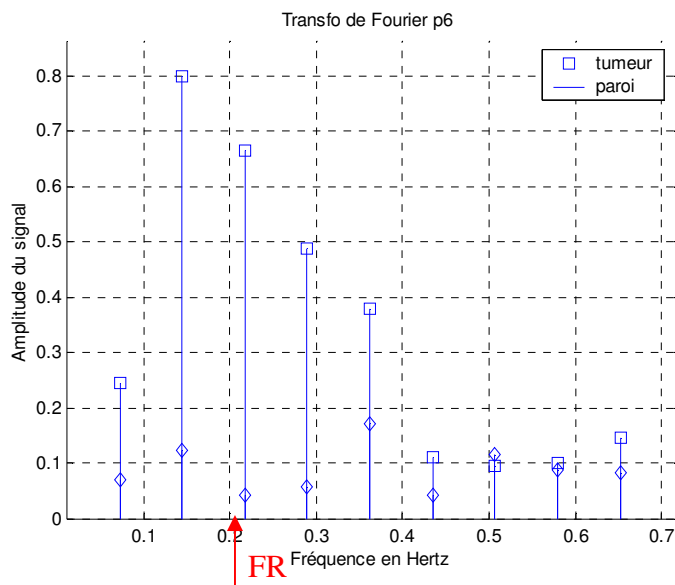
Fréquence respiratoire (FR) : 0.2 Hz

Amplitudes maximales des mouvements :

Tumeur : 0.7 cm

Paroi : 0.2 cm

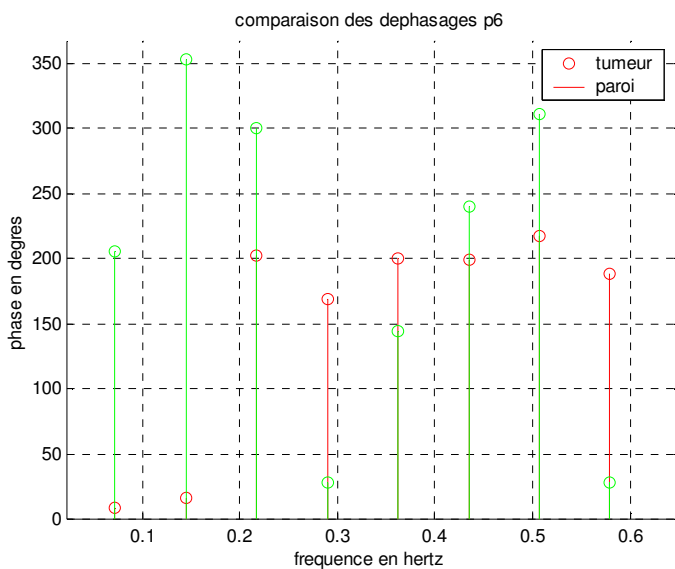
Spectre obtenu par transformée de Fourier, en amplitude :



Interprétation :

Etant donné la très faible amplitude de mouvement de la paroi, il est difficile d'interpréter ces données. On remarque des pics de grandes amplitudes aux alentours de la FR.

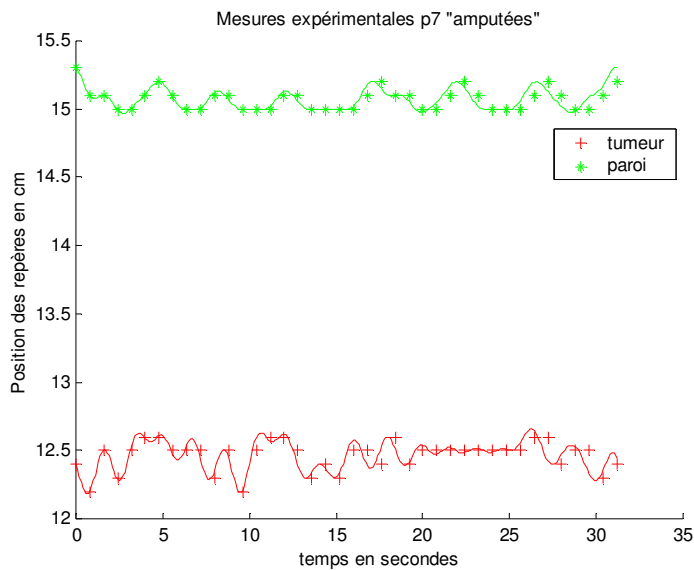
Spectre obtenu par transformée de Fourier, en phase :



Il existe une déphasage quasi-nul pour la deuxième fréquence retenue (environ 1,4 Hz). Il n'est pas retrouvé de corrélation entre les mouvements tumoraux et pariétaux.

4.3.3.6 Patient 7

Mesures expérimentales (certaines valeurs ont été supprimées pour le recalage, interpolation effectuée)



Période respiratoire : 4.44 secondes

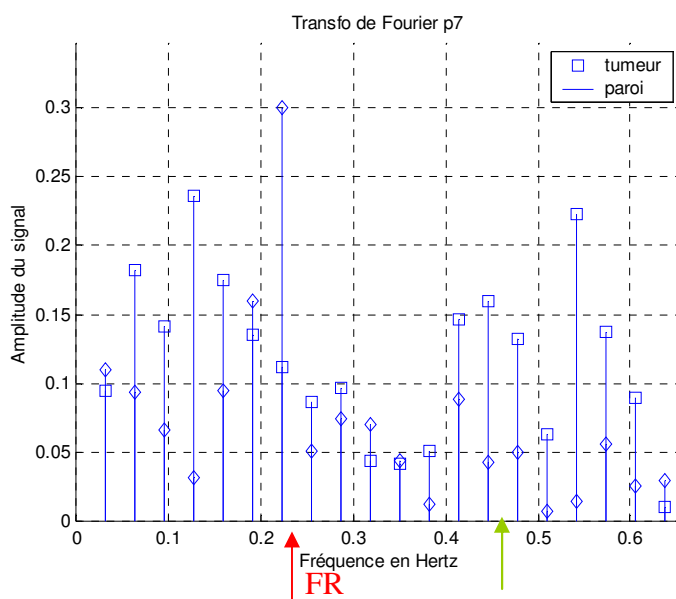
Fréquence respiratoire (FR) : 0.225 Hz

Amplitudes maximales des mouvements :

Tumeur : 0.4

Paroi : 0.3

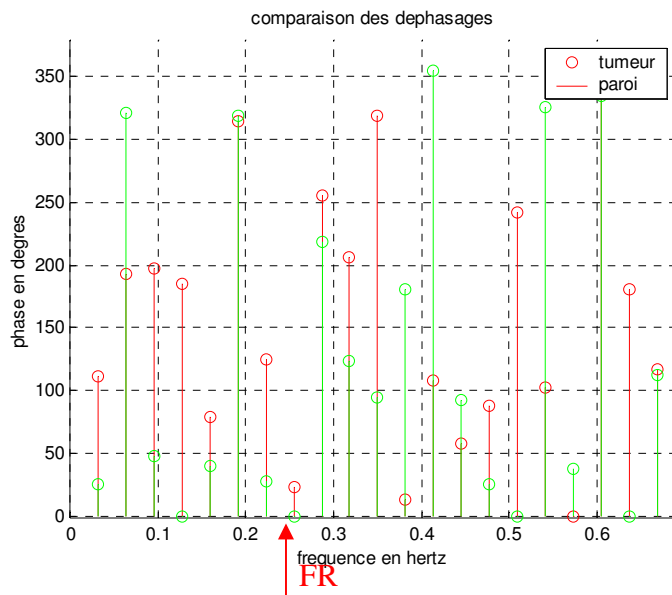
Spectre obtenu par transformée de Fourier, en amplitude



Interprétation :

On observe un pic correspondant à la FR pour la paroi, il n'y a cependant pas de corrélation avec les fréquences du mouvement de la tumeur.

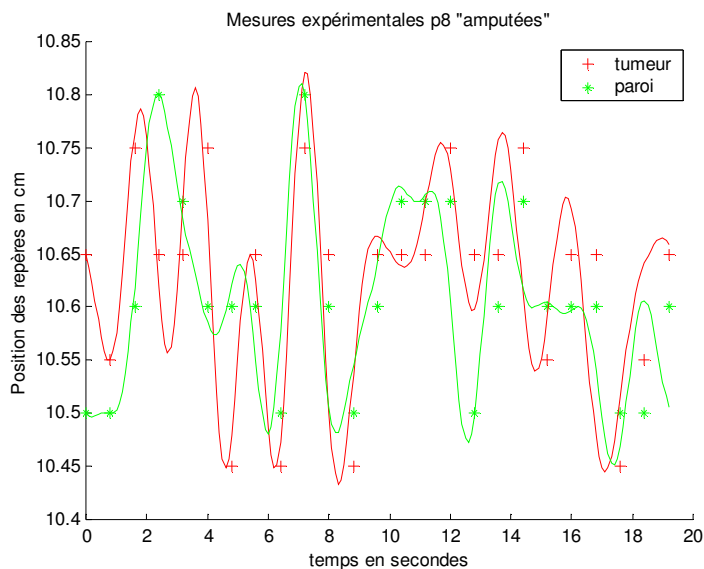
Spectre obtenu par transformée de Fourier, en phase :



Il existe une opposition de phase à 1,25 Hz environ (quatrième raie du spectre). On ne retrouve pas de pic d'amplitude à la FR. Il n'y a pas de corrélation entre les mouvements tumoraux et pariétaux.

4.3.3.7 Patient 8

Mesures expérimentales (certaines valeurs ont été supprimées pour le recalage, données interpolées)



Période respiratoire : $3.3 < T < 4$ secondes par cycle

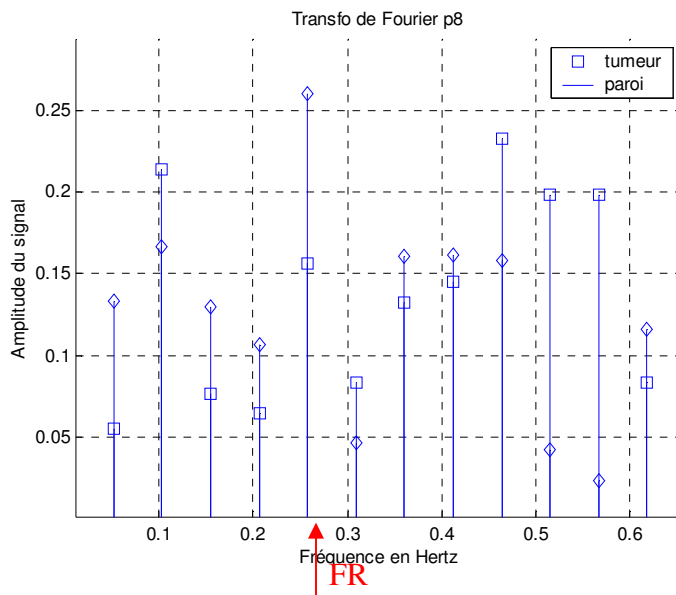
Fréquence respiratoire : $0.25 < FR < 0.30$ Hz

Amplitudes maximales des mouvements :

Tumeur : 0.3 cm

Paroi : 0.3 cm

Spectre obtenu par transformée de Fourier, en amplitude :

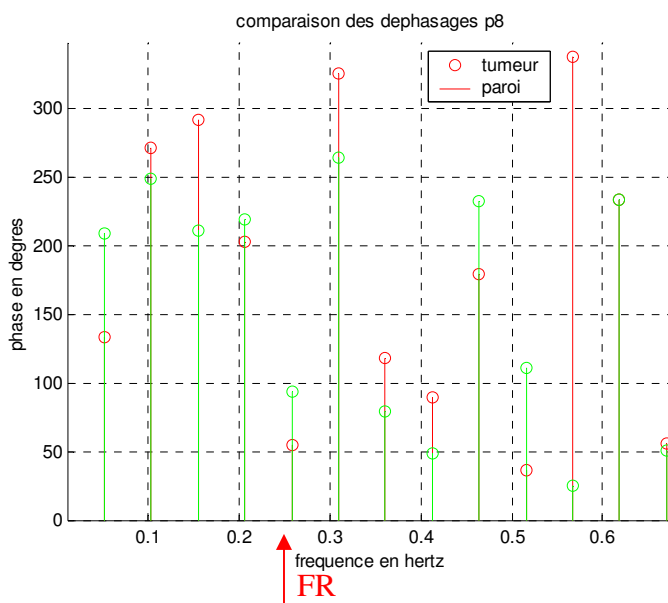


Interprétation :

Malgré beaucoup de disparité dans les fréquences, on observe un pic plus important que les autres, que l'on considère donc comme fréquence respiratoire.

Dans ce cas, la tumeur bouge à d'autres fréquences que la paroi (0,1 et 0,46 Hz)

Spectre obtenu par transformée de Fourier, en phase :



On observe un faible déphasage au niveau de la fréquence respiratoire

4.3.3.8 Synthèse et conclusion

Les mouvements d'une tumeur œsophagienne ne peuvent pas être reliés aux mouvements de la paroi thoracique de la même manière pour tous les patients.

Pour certains patients, on voit clairement que la fréquence respiratoire est une dominante pour les deux repères en mouvement. Patient 2 et patient 5.

Pour tous les autres patients, la FR est repérable pour l'une ou l'autre des séries de mesures. Cependant, on ne la retrouve pas sur la seconde.

Pour le patient 3, on trouve la FR au niveau thoracique (pic le plus important), mais la tumeur oscille à d'autres fréquences.

A l'inverse, pour le patient 6, une raie de fréquence pouvant correspondre à la FR est détectée, mais rien n'est perceptible au niveau thoracique.

D'autre part, il y a d'autres fréquences non négligeables qui viennent interférer sur le déplacement tumoral. Voir patient 7.

Cette étude permet de dire que POUR CERTAINS PATIENTS, le mouvement thoracique provoqué par la respiration influe sur le mouvement de la tumeur œsophagienne. Dans la majeure partie des cas, un grand nombre d'autres paramètres (possédant des fréquences différentes) viennent modifier le mouvement.

Cette conclusion n'exclue pas l'hypothèse d'une corrélation entre les deux mouvements, mais elle n'apparaît pas être une corrélation simple en fréquence. Ce résultat ne permet pas de sélectionner le patient *a priori*. Dans la mesure où l'adaptation personnalisée du traitement de radiothérapie va devenir de plus en plus fréquente, il y aura donc l'obligation de déterminer la corrélation avant l'étape de planification du traitement pour chaque patient.

4.3.4 Impact dosimétrique de l'asservissement respiratoire

4.3.4.1 Volumes tumoraux

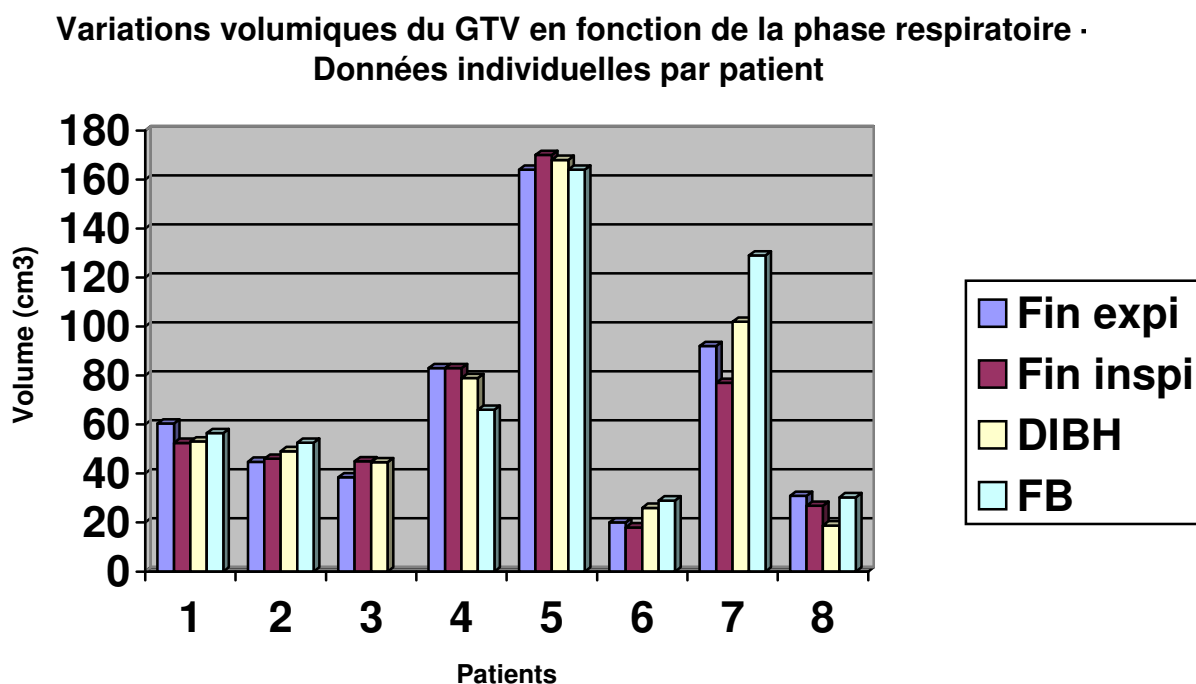
Les données individuelles par patient sont exprimées dans la figure 4-10. Pour l'ensemble des patients, on observe une augmentation du volume du GTV d'environ 8 cm³ (12%) sur le scanner en respiration libre par rapport aux scanners réalisés en blocage respiratoire (tableau 4-7). Le volume le plus bas est retrouvé lors du scanner en fin d'inspiration. Il existe une différence significative des valeurs entre chaque patient ($p < 0,0001$; ANOVA Test). Par contre, cette différence est non significative entre les différents temps respiratoire (Test non-paramétrique de Friedman).

Concernant le CTV, le volume le plus important est retrouvé en fin d'expiration avec une augmentation d'environ 10 cm³ (4%) par rapport aux autres scanners.

La valeur maximale de volume est retrouvée pour le PTV en respiration libre puisque, lors de ce scanner, une marge interne, IM de 3 mm était rajoutée au CTV au titre de l'ITV. On observe une augmentation de volume de 37 % par rapport au volume courant, et de 42 % par rapport au DIBH.

Globalement, les volumes cibles tumoraux minimums sont retrouvés en inspiration.

Figure 4-10 : Variations volumiques du GTV en fonction de la phase respiratoire –Données individuelles par patients



4.3.4.2 Volumes des organes à risque

- Volumes pulmonaires (tableau 4-7)

Le volume additionné des 2 poumons (2pm) le plus important est retrouvé en inspiration forcée. Le volume obtenu en respiration libre se situe entre l'expiration et l'inspiration.

- Volume cardiaque (tableau 4-7)

Concernant le cœur, le volume le plus important est retrouvé en fin d'inspiration et le plus faible en inspiration forcée. On ne retrouve pas de corrélation avec le cycle respiratoire.

4.3.4.3 Index de conformité (tableau 4-7)

L'index de conformité le plus bas est retrouvé sur l'examen en respiration libre (1,68). Le plus haut étant celui de l'examen en inspiration forcée (1,93). Les valeurs en fin d'expiration et fin d'inspiration sont identiques, respectivement de 1,80 et 1,81. Les données individuelles par patients sont exprimées dans la figure 4-11. On remarquera que pour chaque patient, l'IC le plus bas est celui retrouvé en respiration libre.

Tableau 4-7 : Volumes moyens en cm³ (min-max) en fonction du cycle respiratoire et Index de Conformité (moyenne)

	EBH	IBH	DIBH	FB
GTV	66.6 (20-164)	65.8 (18-170)	67.6 (18.8-168)	74.8 (27-164)
CTV	277.8 (169-462)	266.4 (150-495)	269 (143-467)	267 (157-449)
PTV	458.8 (311-696)	445 (269-739)	433.3 (260-713)	615.6 (281-914)
2pm	3731 (2561-5519)	4554 (3471-5981)	6215 (4673-9405)	4390 (3171-6637)
Coeur	742 (622-951)	763 (661-998)	686 (556-815)	753 (588-1009)
Iso 95%	827 (579-1271)	806 (501-1445)	838 (514-1549)	1037 (537-1599)
IC	1.80	1.81	1.93	1.68

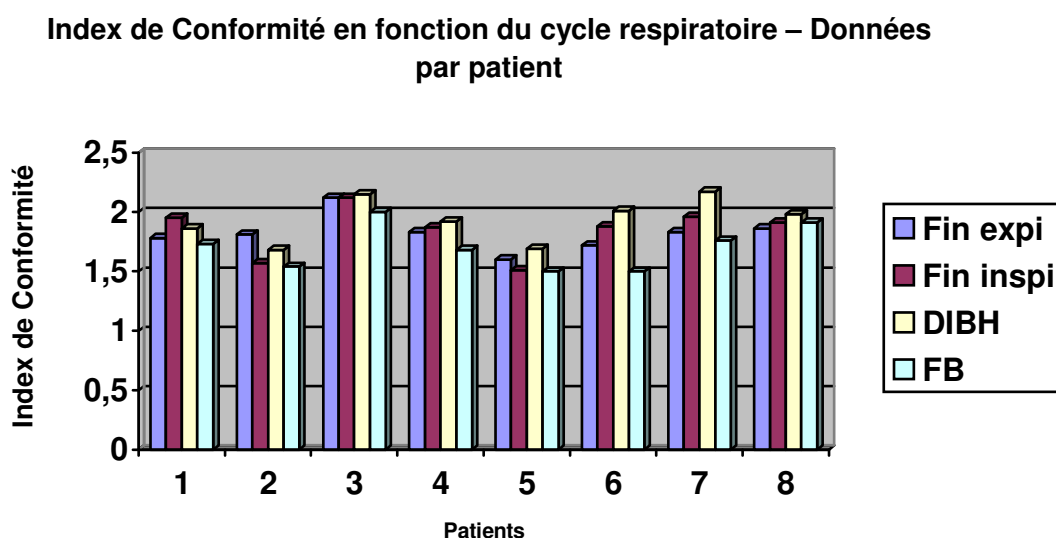
EBH = Expiration Breath Hold

IBH = Inspiration Breath Hold

DIBH = Deep Inspiration Breath-Hold

FB = Free Breathing

Figure 4-11 : Indice de Conformité en fonction du cycle respiratoire – Données par patient



Variation de l'index de conformité

Le fait que l'IC soit meilleur en FB qu'en asservissement respiratoire nous a incité à rechercher quel était le paramètre influant le plus sur sa valeur : la densité des tissus, la grandeur des différents volumes et notamment l'augmentation du volume pulmonaire en DIBH, les différences de fraction de volumes entre les différents tissus ?

Nous avons effectué des tests dosimétriques sur fantômes virtuels pour chaque phase respiratoire : EBH, IBH, DIBH et FB (figure 4-12). Pour cela, nous avons construit un PTV imaginaire de même volume pour EBH, IBH et DIBH (9600 cm³), en FB le volume était porté à 10455 cm³ pour prendre en compte la marge de l'ITV. La portion de PTV intra-pulmonaire (c.a.d l'expansion dans un tissu de faible densité) était identique dans ces 4 situations. Puis nous avons effectué un test en condition intermédiaire entre EBH et IBH, mais en déplaçant le PTV dans le poumon (int-pulm) c.a.d en augmentant la fraction d'expansion dans un tissu de faible densité. Enfin, le dernier test a été effectué avec un PTV agrandi dans sa portion pulmonaire et poumon expansé type DIBH (PTV agrandi).

Les résultats sont exprimés dans le tableau 4-8.

Pour les tests en EBH, IBH et DIBH, ainsi qu'en FB, l'IC est considéré comme équivalent. On ne retrouve pas d'influence de l'expansion pulmonaire. Le volume de l'isodose 95% variant avec le volume du PTV, l'IC en FB reste quasiment équivalent à celui obtenu en inspiration bloquée (EBH, IBH et DIBH).

On notera que l'expansion pulmonaire en DIBH a nécessité une augmentation de la normalisation afin d'obtenir une bonne couverture du PTV par l'isodose 95%, la normalisation variant avec le volume pulmonaire pour ces premiers tests.

Lorsque l'on déplace le PTV vers le poumon (int-poumon), on augmente logiquement la fraction pulmonaire du PTV sur le PTV total (PTVpulm/total). Ce déplacement se traduit par une diminution du volume de l'isodose 95% et de la normalisation.

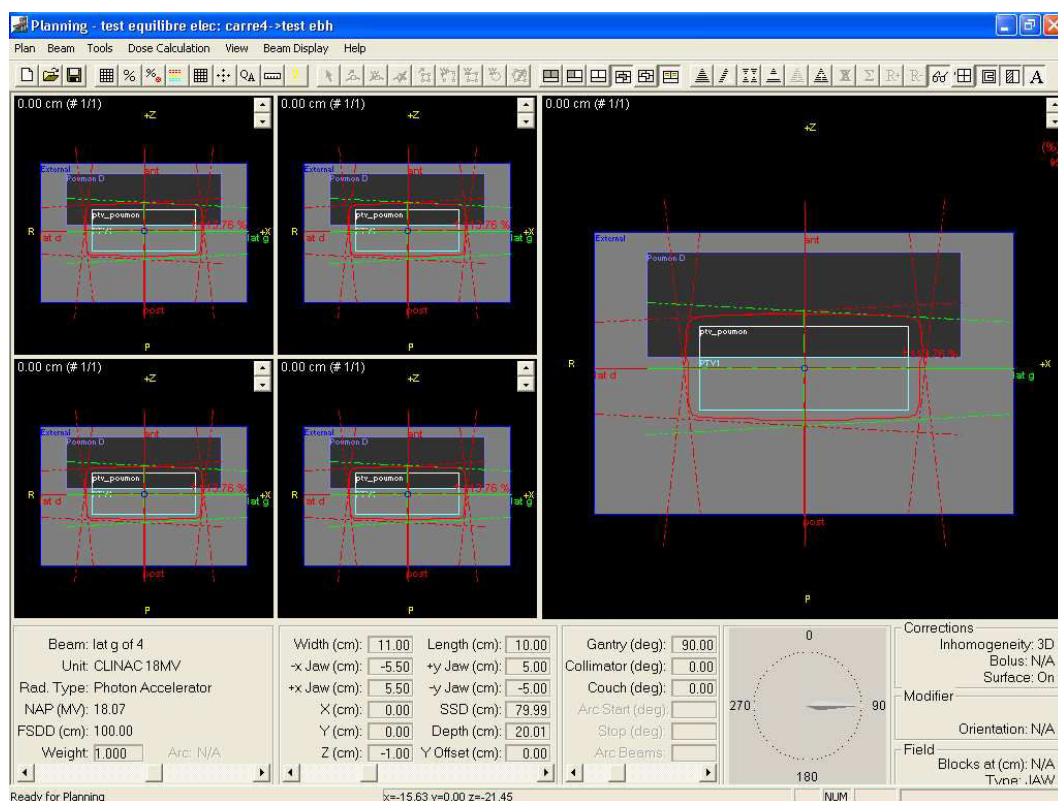
Lorsqu'on agrandi le PTV uniquement dans sa portion pulmonaire (PTV agrandi), on obtient l'IC le plus faible. La normalisation est comparable à celle obtenue en EBH, IBH et DIBH. Globalement, il semble exister une variation de l'IC inverse à celle du rapport PTVpulm/total. Ce qui pourrait signifier que plus la quantité de PTV pulmonaire est importante, plus l'IC est bas.

Dans notre étude, lorsqu'en FB on applique au CTV une marge supplémentaire correspondant à l'ITV pour obtenir le PTV, cette expansion se fait principalement dans le poumon, ce qui pourrait expliquer que les meilleurs résultats pour l'IC sont obtenus en FB.

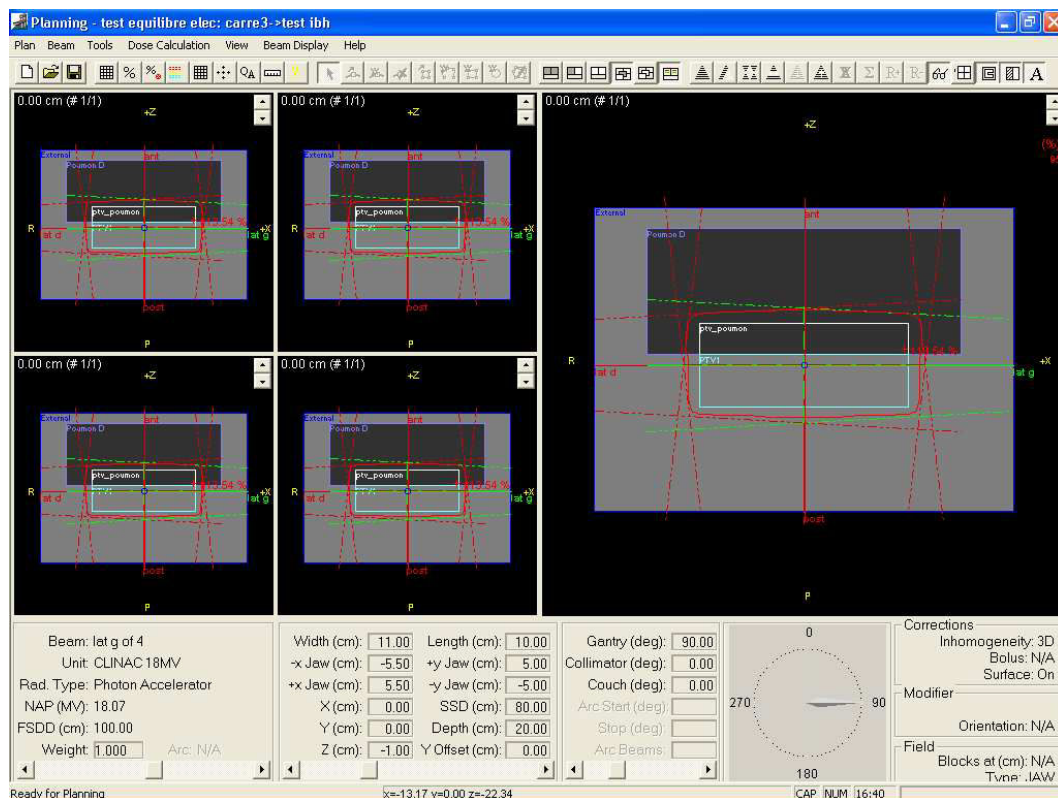
Tableau 4-8 : étude théorique de variation de l'IC en fonction des phases respiratoires, de la portion pulmonaire du PTV et de l'expansion pulmonaire du PTV.

	EBH	IBH	DIBH	FB	int-pulm	PTV Agrandi
Iso 95 %	11415	11475	11475	12645	11205	12570
PTV med	6000	6000	6000	6765	4800	6000
PTV pulm	3600	3600	3600	3690	4800	4925
PTV total	9600	9600	9600	10455	9600	10920
Poumon	18300	21960	23400	19905	19905	23400
Normalisation	412,71	416,32	417,41	415,7	409,7	417,28
PTVpulm/total	0,375	0,375	0,375	0,352	0,5	0,45
IC	1,19	1,20	1,20	1,21	1,17	1,15

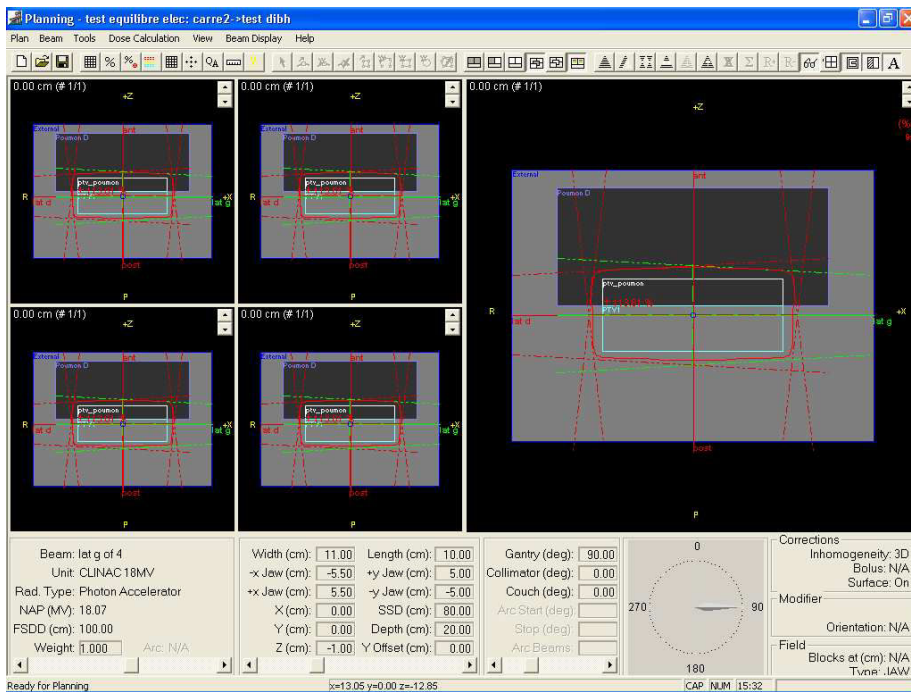
Figure 4-12 : Etude de la variation de l'Index de Conformité sur fantomes virtuels.



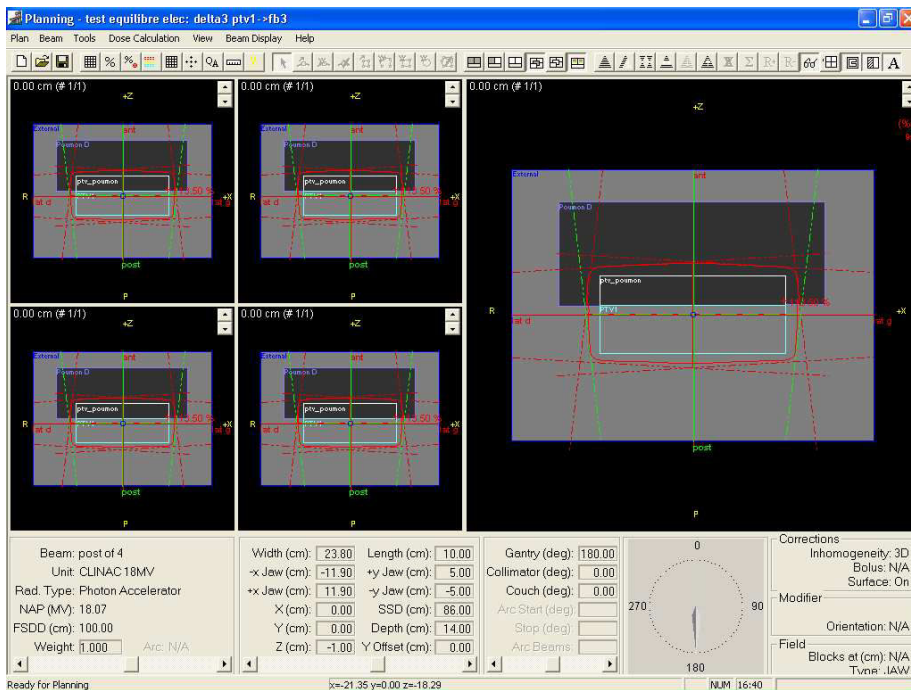
EBH



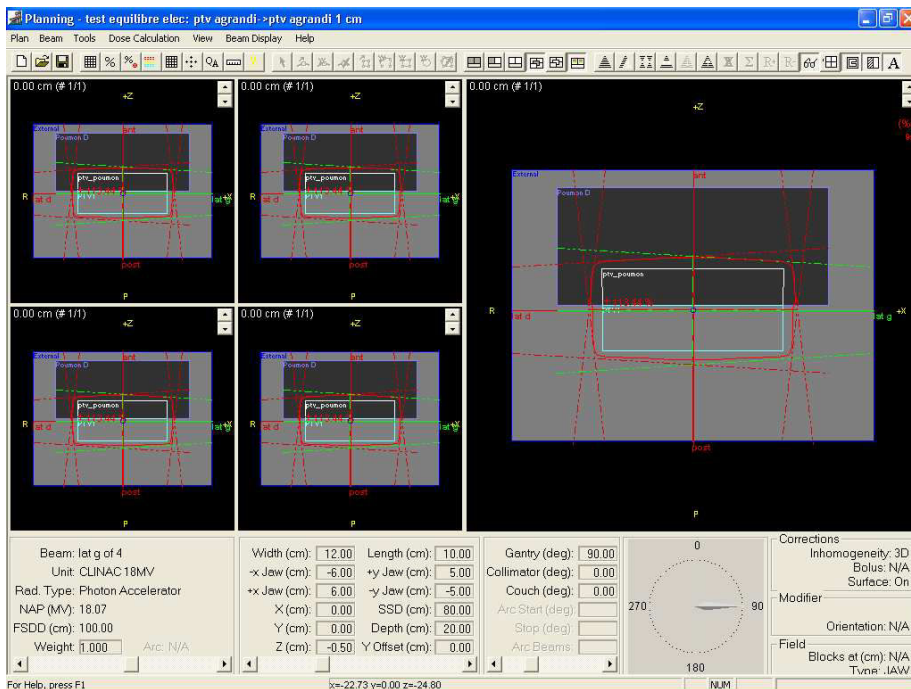
IBH



DIBH



FB



PTV agrandi

4.3.4.4 Contraintes dosimétriques

4.3.4.4.1 Poumon

L'ensemble des données est exposé dans le tableau 4-9.

Les valeurs moyennes des V_{20} , V_{25} et V_{37} les plus faibles, concernant les 2 poumons, sont retrouvées en inspiration forcée. Les valeurs les plus élevées sont retrouvées en respiration libre. Dans le volume courant, les différences sont minimales concernant les valeurs obtenues en expiration et inspiration, respectivement 1,2 %, 0,5 % et 0,2 % pour les V_{20} , V_{25} et V_{37} . Elles restent cependant en faveur de l'inspiration. Au final, la DIBH et l'IBH permettent de diminuer la V_{20} de 32 % ($p=0,77$) et 20 % ($p=0,52$) par rapport à la respiration libre (13,5 % et 15,6 % respectivement versus 19,9 %).

Ces résultats sont corroborés par les valeurs de l'EUD et de la dose moyenne qui sont maximales en respiration libre et minimales en inspiration forcée. Les valeurs obtenues dans le volume courant sont meilleures en inspiration qu'en expiration (11,2 Gy versus 11,8 Gy pour l'EUD ; 9,7 Gy versus 10,9 Gy pour la dose moyenne).

Tableau 4-9 : doses pulmonaires – V_{20} , V_{25} et V_{37} (%), EUD et Dmoy (Gy) en fonction du cycle respiratoire

	EBH	IBH	DIBH	FB
V_{20}	16.8	15.6	13.5	19.9
V_{25}	11.3	10.8	9.1	13.5
V_{37}	5.1	5.3	4	6.8
EUD	11.8	11.2	10.3	12.2
Dmoy	10.9	9.7	8.9	11.8

EBH = Expiration Breath Hold

IBH = Inspiration Breath Hold

DIBH = Deep Inspiration Breath-Hold

FB = Free Breathing

4.3.4.4.2 Cœur

L'ensemble des données est exposé dans le tableau 4-10.

Les valeurs observées de la V_{40} sont toutes très inférieures à la contrainte de 30 % fixée par le protocole. La valeur la plus satisfaisante est obtenue en DIBH. Dans le volume courant, les résultats obtenus en inspiration sont meilleurs qu'en expiration.

Au final, la DIBH et l'IBH permettent de diminuer la V_{40} de 25 % ($p=0,25$) et 17 % ($p=0,39$) par rapport à la respiration libre (16,9 % et 18,9 % respectivement versus 22,7 %).

Les valeurs de l'EUD et de la Dmoy diffèrent puisque la valeur la plus basse est de 23,7 Gy en DIBH pour la Dmoy, alors qu'elle est de 21,8 Gy en inspiration pour l'EUD. Cependant, les valeurs inspiratoires sont les plus favorables.

Tableau 4-10 : doses cardiaques – V_{40} (%), EUD et Dmoy (Gy) en fonction du cycle respiratoire

	EBH	IBH	DIBH	FB
V_{40}	18.9	18.9	16.9	22.7
EUD	25.2	21.8	24.4	25.8
Dmoy	24.5	24	23.7	25.3

EBH = Expiration Breath Hold

IBH = Inspiration Breath Hold

DIBH = Deep Inspiration Breath-Hold

FB = Free Breathing

4.3.4.4.3 Moelle épinière

L'ensemble des données est exposé dans le tableau 4-11.

Les Dmax obtenues sont bien en deçà de la dose limite de 40 Gy. La valeur la plus favorable est obtenue en fin d'inspiration (36,5 Gy). Les variations entre les différents temps respiratoire sont néanmoins faibles, au maximum de 1,2 Gy avec l'expiration.

L'EUD et la Dmoy sont minimales en DIBH, respectivement à 28,2 Gy et 29,1 Gy, avec une variation maximale de 1,2 Gy avec la respiration libre.

Dans le volume courant, les valeurs les plus favorables sont obtenues en inspiration.

Tableau 4-11 : doses à la moelle épinière– Dmax, Dmoy et EUD en fonction du cycle respiratoire

	EBH	IBH	DIBH	FB
Dmax	37.7	36.5	37	37.2
EUD	28.6	28.4	28.2	29.4
Dmoy	29.5	29.2	29.1	30.3

EBH = Expiration Breath Hold

IBH = Inspiration Breath Hold

DIBH = Deep Inspiration Breath-Hold

FB = Free Breathing

4.4 DISCUSSION

4.4.1 Mouvement d'organe

Notre étude montre que pour couvrir 95% des déplacements respiratoires du CTV, une marge de 1 cm est nécessaire. Nous avons choisi cette méthode de détermination de l'ITV qui nous semble se conformer aux critères d'assurance qualité des spécifications de l'ICRU. Cette méthode avait déjà été utilisée par Giraud et al [54] dans leur expression du CTV des CNPC après analyse anatomopathologique de l'envahissement parenchymateux microscopique. Cependant, la méthode pour déterminer une marge (CTV, ITV ou PTV) à partir d'un volume de référence, tenant compte des mouvements respiratoires, n'est actuellement pas standardisée.

Dans le but d'établir un PTV, Antolak et Rosen ont suggéré d'ajouter au CTV une marge correspondant à 1,65 fois la valeur de la déviation standard (SD) de la marge d'erreur afin d'assurer dans 95% du temps que chaque point à la surface du CTV se retrouve au sein du PTV [4]. Ils émettaient l'hypothèse préalable que les mouvements respiratoires du CTV (IM) et les valeurs des erreurs de repositionnement (Set-Up) se répartissaient selon une distribution Gaussienne dans les 3 plans de l'espace. Ils considéraient également que les erreurs de repositionnement pouvaient être négligées si les mesures d'assurance qualité des traitements les corrigeaient systématiquement. Nous pouvons donc en déduire que l'IM correspond à 1,65 SD des mouvements respiratoires. Nous montrons dans notre étude que la répartition des données n'est pas Gaussienne mais plutôt centrée sur des valeurs multiples de 0,5 cm qui correspond à notre épaisseur de coupe scanographique. Si l'on considère la définition d'Antolak et Rosen, notre IM serait de 0,75 cm en valeur réelle et 0,5 cm en valeur absolue; ce qui est différent de nos résultats et pourrait engendrer des défauts géographiques de couverture des volumes cibles par le champ d'irradiation. Ekberg et al [34] ont repris la définition d'Antolak et Rosen pour calculer le PTV chez 20 patients atteints d'un cancer des poumons. Ils ont analysé les mouvements du CTV par fluoroscopie afin d'établir leur ITV, et les défauts de repositionnement à partir de l'imagerie portale pour définir leur PTV. En reprenant l'équation d'Antolak et Rosen, nous pouvons extrapoler un ITV de leurs données : 0,23 cm en transversal, 0,43 cm en longitudinal et 0,2 cm en sagittal. Nous devons considérer ces résultats avec prudence puisqu'ils se situent à des valeurs proches des limites inférieures de l'ensemble des résultats rapportés dans la littérature ; lesquels se situent entre 0 et 1,05 cm en transversal, entre 0 et 2 cm en longitudinal et entre 0 et 1,03 cm en sagittal [53,87,137,156]. Cette méthode pourrait donc sous-estimer les mouvements des volumes cibles induits par la respiration et entraîner des erreurs de planification. De fait, si l'on veut utiliser la formule d'Antolak et Rosen pour calculer un ITV, une étude pré-thérapeutique doit vérifier que la répartition des valeurs des mouvements se fait selon une distribution Gaussienne [4,91].

Van Sörnsen de Koste et al [157] ont proposé d'effectuer un scanner dosimétrique en acquisition rapide sur l'ensemble du thorax et un scanner en acquisition lente centré sur le volume tumoral. Dans leur étude regroupant 7 patients atteints de CNPC, une marge 3D de 5 mm au-delà du PTV déterminé sur le scanner en acquisition lente permettait de couvrir, dans 99% des cas, un PTV « optimal » résultant de la fusion des PTV de 6 scanners en acquisition rapide. Shih et al [130] ont fusionné, chez 14 patients porteurs de cancer bronchique, un scanner hélicoïdal rapide, effectué en respiration libre modérée, et 2 scanners en blocage respiratoire, autour du volume courant, en fin d'expiration et en fin d'inspiration. L'ITV était défini par la réunion des GTV issus des 3 scanners. Ils ont calculé, à partir de chaque GTV,

les marges d'expansion nécessaires pour couvrir l'ITV. Les valeurs de la marge interne différaient de façon importante en fonction de la méthode d'acquisition scanner. La marge interne la plus grande était obtenue pour le scanner rapide en respiration libre (moy 0,35 cm, SD=0,42 cm) à partir duquel une marge de 13 mm était nécessaire pour couvrir l'ITV dans 95% des cas. De même, une marge interne de 0,5 cm était nécessaire pour les scanners en blocage respiratoire (moy 0,11 cm, SD=0,19 cm). Ceci suggère que la combinaison de 2 scanners en blocage respiratoire effectués en fin d'expiration et fin d'inspiration pourraient sous-estimer l'extension réelle de l'ITV. Allen et al [3] ont effectué la même étude chez 16 patients porteurs de cancer du poumon. Ils ont ensuite comparé l'ITV (obtenu à partir de la réunion des GTV) à un GTV étendu de 1 cm. Cette extension ne permettait pas de couvrir l'ensemble de l'ITV. De plus, ils n'ont pu établir un modèle systématique d'expansion, spécialement du fait d'une variation importante des extensions 3D entre chaque patient.

Au final, il semble que la combinaison de 2 scanners en blocage respiratoire autour du volume courant soit la méthode la plus sûre et la plus précise rendant compte de la marge interne des mouvements respiratoires des volumes cibles (bien qu'elle puisse sous-estimer dans certains cas). Particulièrement si une détermination individuelle par patient est requise. Ceci implique néanmoins que la reproductibilité du blocage respiratoire soit certaine. Néanmoins, l'utilisation de scanner 4D devrait désormais permettre une détermination plus précise de l'ITV.

La situation pour le cancer de l'œsophage est différente de celle des tumeurs bronchiques du fait de sa localisation dans le médiastin. Nous avons échoué dans notre tentative d'établir une corrélation entre les mouvements de la tumeur œsophagienne et les mouvements respiratoires. De plus, nous avons observé que les mouvements du CTV n'étaient pas dépendants de ceux du GTV puisque les mouvements globaux sont différents. Au final, on pourrait comparer le GTV à un organe rigide se déplaçant dans un tissu gras "flasque" (graisse péri-œsophagienne) sans transmission des mouvements entre les différents volumes.

Van Sörnsen de Koste et al [158] ont étudié la mobilité des ganglions médiastinaux au sein d'une population de 8 patients atteints de CNPC et soumis à plusieurs scanners de simulation. Le volume recouvrant l'ensemble des tracés ganglionnaires a été défini manuellement (encompassing nodal volume = ENV). L'addition d'une marge supplémentaire de 5 mm à chaque tracé ganglionnaire permet de couvrir plus de 95% de l'ENV. Cette marge de 5 mm peut donc être considérée comme suffisante pour tenir compte des variations de contourage et de la mobilité ganglionnaire. Dans notre étude, l'addition d'une marge de 5 mm ne permettrait de couvrir que 78% des déplacements du CTV.

L'épaisseur de coupe de nos scanners dosimétriques était de 0,5 cm. Cette technique pourrait être considérée comme étant moins précise que les études fluoroscopiques dynamiques (vidéo) pour rendre compte des mouvements longitudinaux. Nous avons voulu savoir si l'épaisseur de coupe pouvait influencer la valeur globale de l'ITV. Nous avons donc complété notre étude par une analyse excluant les déplacements longitudinaux. En valeur absolue, nous obtenons une marge interne de 0,33 cm +/-0,3 (IC=0,06) pour le CTV et 0,27 cm +/-0,25 (IC=0,05) pour le GTV, ce qui est équivalent aux valeurs obtenues avec l'ensemble des mouvements dans les 3 directions. Cela signifie que l'épaisseur de coupe que nous avons utilisée n'a pas d'influence sur les résultats trouvés.

4.4.2 Étude de corrélation

Les systèmes d'asservissement en respiration libre utilisent des marqueurs externes (ou internes) qui doivent rendre compte des mouvements et de la position intra-organiques de la tumeur. Ceci suppose qu'il existe une relation spatiale et temporelle entre les marqueurs et la tumeur.

Hoisak et al [64] ont étudié la relation existant entre les déplacements respiratoires de tumeurs pulmonaires et des marqueurs externes situés sur la paroi abdominale des patients. Afin d'établir cette relation, ils ont calculé un facteur de corrélation linéaire. Le décalage de phase était apprécié par une « cross-correlation delay analysis ». De plus, la mesure des différents volumes respiratoires était effectuée à l'aide d'un spiromètre. Cette étude a montré que la corrélation existant entre les volumes respiratoires et les mouvements tumoraux était plus importante et plus reproductible que celle existant entre les déplacements tumoraux et les mouvements des marqueurs externes abdominaux. Ozhasoglu et Murphy [102] ont observé des mouvements respiratoires variables, complexes et individualisés dans une étude sur des tumeurs pancréatiques et bronchiques. Ils ont montré que l'amplitude respiratoire n'était pas stable au cours du temps, et que les mouvements externes et le cycle respiratoires devenaient en phase après 1 à 2 minutes de respiration (non contrôlée). Aucune corrélation spatiale et/ou temporelle n'a pu être démontré entre les mouvements tumoraux et des marqueurs externes thoraciques ou abdominaux, excepté pour un patient ayant une tumeur pancréatique pour laquelle une relation existait entre les mouvements longitudinaux de la tumeur et les mouvements sagittaux des marqueurs externes thoraciques. Les mesures étaient effectuées par fluoroscopie sur une période respiratoire d'une minute. Vedam et al [159] ont développé une méthode permettant de prendre en compte les décalages de phase existant entre les déplacements de la tumeur et des marqueurs externes. Le mouvement périodique des marqueurs était enregistré simultanément à une étude fluoroscopique des mouvements tumoraux au simulateur. Ces données permettaient par la suite d'établir une marge d'expansion au-delà du CTV pour déterminer le PTV dans l'utilisation du système RPM. Néanmoins, cette méthode n'est applicable qu'à des tumeurs se déplaçant avec la même amplitude et en phase avec le diaphragme: les tumeurs des lobes inférieurs, les tumeurs hépatiques et, dans une moindre proportion, les tumeurs du sein. Dans une application clinique sur 5 patients [160], ils ont montré qu'il existait une relation linéaire entre les mouvements du diaphragme et le signal du cycle respiratoire ($p < 0,001$). Mageras et al [84] ont également retrouvé une forte corrélation entre les mouvements tumoraux et les déplacements de marqueurs externes chez 4 patients, dans une étude utilisant le système RPM et regroupant 6 patients ayant des tumeurs bronchiques (CF moy=0,97, 0,95 à 0,99). A l'aide de mesures fluoroscopiques sur 30 sec, Gierga et al [50] ont analysé la corrélation entre les mouvements de clips intra-tumoraux et des marqueurs externes abdominaux chez 4 patients ayant des tumeurs hépatiques. Puis une Transformée de Fourier transcrivait les données dans le domaine fréquentiel. Les spectres pour les tumeurs et les marqueurs externes étaient identiques et correspondaient à la fréquence respiratoire. Tsunashima et al [152] ont étudié la corrélation existant entre les mouvements tridimensionnels tumoraux et respiratoires de 26 patients porteurs de tumeurs pulmonaires (10), hépatiques (12) et oesophagiennes (10). Les mouvements respiratoires de la paroi thoracique étaient détectés à l'aide d'un système laser (LDS : KEYENCE LB-300) situé au dessus du patient. Les mouvements tumoraux étaient déterminés par un système radiographique orthogonal digital utilisé initialement pour mesurer les défauts de repositionnement en début de séance. Au niveau pulmonaire, la tumeur était directement visible en radiographie. Concernant les tumeurs hépatiques et oesophagiennes, les mouvements tumoraux étaient repérés à l'aide de grains radio-opaques placés dans la tumeur

ou dans la prothèse oesophagienne. Après Transformée de Fourier, les auteurs retrouvent une bonne corrélation entre les mouvements respiratoires et tumoraux avec des pics de fréquence concordants. Par ailleurs, pour les tumeurs du bas oesophage et du lobe inférieur gauche pulmonaire, des mouvements sont détectés à une fréquence correspondant au rythme cardiaque. Néanmoins, malgré ces résultats convaincants, des décalages de phase de l'ordre de 1 sec sont retrouvés entre les 2 mouvements.

Il existe donc une corrélation clairement établie entre les mouvements de tumeurs proches du diaphragme (pulmonaire et hépatique) et les déplacements respiratoires de marqueurs externes. Les systèmes d'asservissement en respiration libre, tel que le système RPM°, peuvent donc être utilisés dans ces situations.

Nous montrons l'exemple de 2 patients dans notre étude de corrélation. Malgré des graphes apparemment plus cohérents pour le patient 7, la meilleure corrélation entre les mouvements tumoraux et thoraciques est retrouvée pour le patient 2 après une Transformée de Fourier. Cependant, le Facteur de Corrélation calculé pour les 2 patients reste faible. Nous pensons donc qu'il est indispensable de s'assurer d'une bonne corrélation avant d'envisager l'utilisation du système RPM° dans la radiothérapie des cancers de l'oesophage. Parmi les 6 patients inclus dans l'étude, seuls 3 présentent une corrélation pour la fréquence respiratoire. Ceci implique qu'une étude de corrélation préliminaire avec Transformée de Fourier doit être effectuée pour chaque patient traité avec le système RPM°.

4.4.3 Impact dosimétrique de l'asservissement respiratoire

Notre étude a montré que l'asservissement respiratoire de la radiothérapie conformationnelle des cancers de l'œsophage localement évolués entraîne une diminution des volumes cibles tumoraux et diminue l'irradiation des organes sains par rapport à la respiration libre. Les résultats optimaux sont obtenus en DIBH. Dans le volume courant, ils sont obtenus en IBH.

L'augmentation apparente de volume du GTV retrouvée en respiration libre est probablement le témoin d'une meilleure définition des structures sur les scanners réalisés en blocage respiratoire. En effet, les effets de volume partiel sont majorés en respiration libre, amenant à une délimitation moins précise des volumes cibles. Néanmoins, l'analyse individuelle par patient semble indiquer que ce résultat moyen peut être influencé essentiellement par les résultats obtenus chez le patient 7 (figure 3-17). En effet, chez ce patient, l'augmentation de volume entre le scanner en fin d'inspiration et en respiration libre est de 67 %.

Cette augmentation de volume au niveau du GTV ne se retrouve pas au niveau du CTV. Ceci est dû au fait que le CTV n'est pas une expansion géométrique à partir du GTV. Dans le protocole, sa définition est anatomique et prend en compte la graisse péri-oesophagienne jusqu'aux interfaces médiastinales au niveau de la tumeur, l'expansion supposée intramurale et les relais ganglionnaires. Ainsi, le GTV peut être assimilé à une structure rigide dans un organe tubulaire dense, en mouvement au sein de la graisse médiastinale, de densité moindre, sans qu'il y ait de transmission d'amplitude des mouvements organiques de l'un à l'autre en fonction de la respiration. La délimitation du CTV est dès lors plus aléatoire et son volume va dépendre non seulement du volume du GTV mais également de la déformation médiastinale induite par la respiration.

L'index de conformité le moins bon est retrouvé sur la dosimétrie effectuée sur le scanner en inspiration forcée. Ceci pourrait témoigner d'une moindre qualité de traitement dans cette situation. Cependant, l'ensemble des dosimétries ont été effectuées de façon systématique avec une correction d'hétérogénéité. Le manque d'équilibre électronique induit par l'augmentation de volume des poumons en inspiration forcée a influé sur l'index de conformité en nous obligeant à augmenter la normalisation des plans de traitement afin de répondre aux critères ICRU de dosimétrie. Néanmoins, en effectuant des tests dosimétriques simples sur fantôme virtuel, nous avons montré que le facteur influant le plus sur l'index de conformité était l'augmentation de volume du PTV au sein du parenchyme pulmonaire. Ceci explique que la valeur optimale soit obtenue en respiration libre puisque le volume du PTV était plus important, notamment dans sa partie intra-pulmonaire.

Notre étude montre que la dose aux organes critiques (poumon, cœur et moelle épinière) est diminuée par l'asservissement respiratoire. Cet effet est optimal en DIBH puis en IBH dans le volume courant. Les différences ne sont pas statistiquement significatives mais le nombre de patient est limité.

Ce bénéfice de l'asservissement respiratoire a déjà été démontré dans les cancers bronchiques non à petites cellules (NSCLC) et les cancers du sein.

Dans l'étude de Barnes et al [10], portant sur 8 patients irradiés pour des CNPC à la dose 70 Gy, le blocage en inspiration forcée permet de diminuer la V_{20} pulmonaire de 32,5 % (12,8 % à 8,8 %). Hanley et al [59] ont évalués l'impact dosimétrique du blocage respiratoire chez 5 patients porteurs de CNPC pour lesquels un traitement de radiothérapie externe de 75 Gy

avait été retenu. Par rapport à la respiration libre, le blocage respiratoire permet de diminuer la V_{25} de 18 % dans le volume courant, et de 30 % en DIBH. Dans l'étude de Wilson et al [168], chez 11 patients traités par RT externe à 60 Gy pour des NSCLC, la DIBH avec le système ABC permet une diminution moyenne de 6,4 % de la V_{20} . De même, la dose maximale à la moelle épinière est réduite de 1,03 Gy (dose médiane).

Dans l'étude de Pedersen et al [103], utilisant le système RPM et comportant 16 patientes irradiées à 48 Gy pour un cancer du sein, la DIBH entraîne une diminution du volume relatif pulmonaire recevant plus de 50 % de la dose (i.e. V_{24}) de 22 % par rapport à la respiration libre. Le bénéfice le plus important est obtenu sur les doses cardiaques avec une V_{24} réduite de 8 % à 1 % pour le volume cardiaque global et de 54 % à 5 % pour la LADCA (Left Anterior Descending Coronary Artery volume) chez les patientes présentant une tumeur mammaire gauche. Pour Sixel et al [136], l'influence du système ABC sur les volumes de cœur irradiés varie considérablement parmi 5 patients irradiés pour des tumeurs du sein. Seule 3 patientes présentent une réduction significative de la V_{25} cardiaque. Enfin, dans l'étude de Remouchamps et al [109], la DIBH induit une diminution de 81 % en valeur absolue de la V_{30} cardiaque ($p < 0,0004$) et de 20,4 à 15,2 % de la V_{20} pulmonaire ($p < 0,00007$). Cette étude portait sur 15 patientes traitées par IMRT pour un cancer du sein.

Nos données sont donc concordantes avec celles de la littérature et permettent d'envisager un bénéfice de l'asservissement respiratoire en terme de tolérance des organes sains.

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur les facteurs prédictifs dosimétriques de pneumopathies radiques chez les patients irradiés au niveau thoracique [114]. De nombreux paramètres sont utilisés notamment les V_{dose} , les Dmean et les NTCP. Néanmoins, quelques études concernant des patients porteurs de cancers pulmonaires ont montré que la survenue de pneumopathies radiques pouvait être corrélée aux V_{dose} pulmonaires et à la dose pulmonaire moyenne.

Dans l'étude de Claude et al [24], 90 patients sont irradiés pour un CNPC. Le taux de pneumopathie radique est de 44 %. Il est significativement corrélé à des $V_{20} > 18$ %, $V_{30} > 13$ % et $V_{40} > 10$ % ($p < 0,05$) ainsi qu'à la dose moyenne ($p = 0,01$) en analyse univariée. Seules les V_{20} , V_{30} et la dose moyenne sont significatifs concernant les taux de pneumopathies sévères. Hernando et al [62] rapportent 19 % de pneumopathies radiques chez 201 patients irradiés pour des CNPC. Les taux progressent de 6 % pour une V_{30} de 0 à 17,7, à 29 % pour une V_{30} de 32 à 60,2 % ($p = 0,003$). La dose pulmonaire moyenne est également corrélée ($p = 0,04$). Dans une étude d'escalade de dose, Yorke et al [174] rapportent 18 % de pneumopathies radiques sévères chez 49 patients irradiés pour des CNPC à des doses variant de 75 à 81 Gy. Il existe une association significative entre ce taux et la dose moyenne pulmonaire ($p = 0,04$).

Malgré les résultats de ces études, ces données ne permettent pas de dresser de façon précise des contraintes dosimétriques au niveau pulmonaire. Il semble que le calcul de la dose moyenne soit le paramètre le plus fiable en terme de prédiction des pneumopathies radiques [114] mais aucune valeur n'a été proposée de façon consensuelle. Les valeurs des V_{dose} et Dmean obtenues dans notre étude grâce à l'asservissement respiratoire nous permettent d'envisager une meilleure tolérance pulmonaire de la radiothérapie des cancers oesophagiens. Ces données pourraient être intéressantes dans l'éventualité d'une escalade de dose.

Nous remarquons par ailleurs que, dans notre étude, les variations des valeurs des Dmean et EUD en fonction des phases respiratoires sont globalement corrélées. Il semble donc exister une relation entre ces 2 paramètres. Des études ultérieures sont nécessaires afin de déterminer quel est le paramètre d'influence le plus fiable en terme de prédictibilité des toxicités.

Notre étude concernait des patients pour lesquels un traitement par chimioradiothérapie exclusive était retenu. La technique d'asservissement respiratoire peut néanmoins s'appliquer

aux patients traités par chimioradiothérapie pré-opératoire, notamment afin de minimiser les complications pulmonaires post-opératoires. En effet, dans une étude de Lee et al [77] concernant 61 patients traités par chimioradiothérapie pré-opératoire à la dose de 45 Gy, l'incidence des complications pulmonaires était augmentée lorsque la V_{10} pulmonaire était de 40 % ou plus ($p=0,014$) et la V_{15} pulmonaire de 30 % ou plus ($p=0,036$). Par ailleurs, dans l'étude de phase III de Bosset et al [17], comparant chimioradiothérapie pré-opératoire versus chirurgie seule dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage, l'amélioration de la survie sans récurrence obtenue avec la CTRT ne s'était pas traduit par une augmentation de la survie globale du fait d'une surmortalité post-opératoire notamment due aux complications pulmonaires. Du fait de sa propension à diminuer les doses pulmonaires, la radiothérapie par asservissement respiratoire pourrait être indiquée dans cette situation.

La radiothérapie conformationnelle avec asservissement respiratoire des cancers oesophagiens permet de diminuer la dose reçue par les organes sains thoraciques (poumons, cœur, moelle épinière). Les résultats optimaux sont obtenus en inspiration (DIBH et IBH). La technique en DIBH doit être retenue en cas de RAR utilisant un système spirométrique. Dans le volume courant, la phase optimale est la phase inspiratoire. Elle doit donc être recommandée en cas d'utilisation du système RPM de Varian- Medical Systems°.

5. CONCLUSION GENERALE

L'œsophage, dont la position anatomique se situe juste en avant de la colonne vertébrale, est généralement considéré comme un organe « rigide » et peu soumis aux mouvements induits par la respiration. Classiquement, une marge empirique de 0,5 cm est ajoutée en guise d'ITV et 0,5 cm en guise de Set-Up, ce qui équivaut à une marge pour le PTV de 1 cm. Notre étude montre que les mouvements de l'œsophage tumoral sont plus importants et qu'une marge interne de 1 cm est requise au titre de l'ITV si l'on considère 95% des déplacements du CTV.

D'autre part, les mouvements du GTV et du CTV sont différents en terme d'amplitude. Pour le GTV, 95% des déplacements se situent entre 0 et 0,8 cm. L'oesophagite radique est une complication classique de la radiothérapie effectuée au niveau thoracique, notamment dans le cadre des traitements des tumeurs broncho-pulmonaires. Lors de l'élaboration d'un plan de radiothérapie conformationnelle, l'œsophage doit donc être contourné afin de quantifier la dose qui lui est délivré ; et s'il peut être évité, une marge prenant en compte sa mobilité doit être ajoutée (PRV). Aux vues de nos résultats, nous proposons une marge de 0,8 cm en guise de PRV pour l'œsophage « sain ».

Concernant les organes à risque, la mobilité de la moelle épinière est très limitée et un PRV de 0,1 cm semble suffisant. Pour l'ensemble des équipes qui ont choisi de contourer directement le canal médullaire, ces résultats ne doivent pas modifier leur pratique. Les reins ont un déplacement moyen de 0,7 cm vers le bas entre l'expiration et l'inspiration. Enfin, conformément aux publications antérieures, les mouvements moyens des apex pulmonaires sont entre 0,2 et 0,3 cm, alors que pour les diaphragmes, les mouvements sont situés entre 1,3 et 1,6 cm.

Ces données ont été obtenues à partir de scanners réalisés en blocage respiratoire sous contrôle spirométrique. L'émergence des scanners 4D pourrait permettre de confirmer ces données tout en s'affranchissant du spiromètre. L'analyse rétrospective de 2 séries d'images obtenues aux extrémités du volume courant permettrait d'évaluer au mieux l'amplitude des mouvements tumoraux et d'adapter une MI spécifique à chaque patient.

L'utilisation de la radiothérapie asservie à la respiration permettrait théoriquement de s'affranchir de ces mouvements et donc de diminuer l'ITV et, par la même, l'irradiation des tissus sains. Si le système d'asservissement choisi est en respiration libre, une étude de corrélation doit être effectuée au préalable afin de s'assurer que les mouvements de la tumeur oesophagienne sont bien induits par la respiration. En effet, notre étude montre que certaines tumeurs bougent indépendamment de la respiration et que synchroniser le faisceau d'irradiation uniquement sur les mouvements respiratoires de la cage thoracique peut induire des erreurs balistiques et des sous-dosages dans les volumes cibles. Ces constatations concernent les systèmes RPM ainsi que la radiothérapie 4D.

Notre étude a probablement été limitée par une acquisition « maximale » de 1 image toutes les 0,8 sec. Malgré une interpolation des données, nos résultats peuvent prêter à discussion. Cette étude de corrélation, nécessaire pour chaque patient, peut être optimisée grâce aux scanners de nouvelle génération dont les temps d'acquisition sont plus rapides. Un scanner 4D permettrait de plus d'effectuer un enregistrement distinct du cycle respiratoire et de replacer chaque coupe à son emplacement dans le cycle. Dès lors, il n'y aurait plus besoin

d'interpoler les données. Il conviendrait uniquement de s'assurer que la position de la tumeur est identique sur des images obtenues au même moment dans le cycle.

Notre étude montre également que la radiothérapie asservie à la respiration peut diminuer l'irradiation des tissus sains, notamment les poumons, le cœur et la moelle épinière. La technique en DIBH doit être retenue en cas de RAR utilisant un système spirométrique. Dans le volume courant, la phase optimale est la phase inspiratoire. Elle doit donc être recommandée en cas d'utilisation d'un système d'asservissement en respiration libre. Ces résultats pourraient permettre d'envisager une étude d'augmentation de dose en cas d'irradiation exclusive ou de diminuer la toxicité des irradiations néo-adjuvantes.

Actuellement, les systèmes d'imagerie embarquée développés par les différents constructeurs permettent d'optimiser le repositionnement inter-fraction du patient ou de la tumeur. Ceci pour diminuer la Set-up Margin. L'utilisation concomitante de la RAR et de l'imagerie embarquée pourrait donc minimiser encore plus le PTV et réduire l'irradiation des tissus sains.

Les constatations dosimétriques de notre étude sont cohérentes entre plusieurs facteurs d'analyse tels que les V_{doses} , la D_{moy} , la D_{max} ou l'EUD. Concernant ce dernier facteur, notre étude a précisé ses conditions d'utilisation entre les modèles linéaire quadratique et volumique. L'EUD linéaire quadratique tient compte de la dose par séance et des paramètres radio-biologiques en relation avec le fractionnement. Il apporte un complément d'information qui nous semble plus intéressant que l'EUD volumique dont les variations se rapprochent de celles de la D_{moy} si l'élaboration des plans de traitement respecte au mieux les recommandations de l'ICRU. L'EUD_{LQ} permet d'effectuer la meilleure synthèse de la dose reçue par un volume particulier, en incluant la différence de dose par fraction en chaque point de ce volume.

L'utilisation de ce modèle nécessite une validation clinique. Celle-ci est en cours dans le cadre d'une étude menée conjointement avec l'Institut Curie (L. Simon). Le calcul de l'EUD_{LQ} et des TCP-NTCP est effectué pour l'ensemble des volumes irradiés chez les patients inclus dans le protocole RAR financé par le programme de Soutien des Innovations Diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses (STIC 2003). Le suivi clinique et fonctionnel de l'ensemble des patients permettra de corréler les toxicités observées aux valeurs de ces différents modèles d'analyse dosimétrique.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Ajani JA. Contributions of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus: results and commentary. *Semin Oncol* 1994;21:474-82.
2. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277-84.
3. Allen AM, Siracuse KM, Hayman JA, Balter JM. Evaluation of the influence of breathing on the movement and modeling of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1251-7.
4. Antolak JA, Rosen, II. Planning target volumes for radiotherapy: how much margin is needed? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1165-70.
5. Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 1994;41:391-3.
6. Araujo CM, Souhami L, Gil RA et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991;67:2258-61.
7. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:579-83.
8. Balter JM, Ten Haken RK, Lawrence TS et al. Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment planning associated with patient breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:167-74.
9. Balter JM, Lam KL, McGinn CJ et al. Improvement of CT-based treatment-planning models of abdominal targets using static exhale imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:939-43.
10. Barnes EA, Murray BR, Robinson DM et al. Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1091-8.
11. Bedenne L, Michel P, O B. Randomized phase III trial in locally advanced oesophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102) *Proc Am Soc Clin Oncol: ASCO*, 2002: 519.
12. Bedenne L, Faivre J, Boutron MC et al. [Cancer of the esophagus in the department of Cote-d'Or]. *Bull Cancer* 1986;73:526-34.
13. Bedenne L, Seitz JF, Milan C et al. [Cisplatin, 5-FU and preoperative radiotherapy in esophageal epidermoid cancer. Multicenter phase II FFCD 8804 study]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:273-81.
14. Berson AM, Emery R, Rodriguez L et al. Clinical experience using respiratory gated radiation therapy: comparison of free-breathing and breath-hold techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:419-26.
15. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Jama* 1991;265:1287-9.
16. Bosset JF, Gignoux M, Manton G et al. [Combined radiochemotherapy in treatment of esophageal cancers]. *Ann Chir* 1998;52:185-91.
17. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-7.

18. Bradley J, Deasy JO, Bentzen S, El-Naqa I. Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1106-13.
19. Byfield JE, Barone R, Mendelsohn J et al. Infusional 5-fluorouracil and X-ray therapy for non-resectable esophageal cancer. *Cancer* 1980;45:703-8.
20. Carter P, Burton G, Wolfe W et al. Squamous cell carcinoma of the esophagus: effective multimodal therapy *Proc Am Soc Clin Oncol: ASCO*, 1989: 104.
21. Cheung PC, Sixel KE, Tirona R, Ung YC. Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass within the planning target volume using active breathing control (ABC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1437-42.
22. Cho BC, van Herk M, Mijnheer BJ, Bartelink H. The effect of set-up uncertainties, contour changes, and tissue inhomogeneities on target dose-volume histograms. *Med Phys* 2002;29:2305-18.
23. Churn M, Jones B, Myint AS. Radical radiotherapy incorporating a brachytherapy boost for the treatment of carcinoma of the thoracic oesophagus: results from a cohort of patients and review of the literature. 2002;14:117-22.
24. Claude L, Perol D, Ginestet C et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother Oncol* 2004;71:175-81.
25. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR et al. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:29-36.
26. Coia LR, Soffen EM, Schultheiss TE et al. Swallowing function in patients with esophageal cancer treated with concurrent radiation and chemotherapy. *Cancer* 1993;71:281-6.
27. Coia LR, Minsky BD, Berkey BA et al. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 Patterns of Care Study. *J Clin Oncol* 2000;18:455-62.
28. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *Jama* 1999;281:1623-7.
29. Davies SC, Hill AL, Holmes RB et al. Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen. *Br J Radiol* 1994;67:1096-102.
30. Dawson LA, Brock KK, Kazanjian S et al. The reproducibility of organ position using active breathing control (ABC) during liver radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1410-21.
31. De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA. Principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, 2001.
32. Dejean C, Lefkopoulos D, Foulquier JN et al. [Automatic definition of prescription isodose for stereotaxic radiation of arteriovenous malformations]. *Cancer Radiother* 2001;5:138-49.
33. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoms: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg* 1980;67:457-61.
34. Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L et al. What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiother Oncol* 1998;48:71-7.
35. 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.
36. Faivre J, Forman D, Esteve J, Gatta G. Survival of patients with oesophageal and gastric cancers in Europe. *Eur J Cancer* 1998;34:2167-75.

37. Feuvret L, Noel G, Nauraye C et al. [Conformal index and radiotherapy]. *Cancer Radiother* 2004;8:108-19.
38. Fok M, Sham JS, Choy D et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993;113:138-47.
39. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C et al. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993;11:1118-23.
40. Ford EC, Mageras GS, Yorke E, Ling CC. Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Med Phys* 2003;30:88-97.
41. Ford EC, Mageras GS, Yorke E et al. Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:522-31.
42. Fowler JF, Bentzen SM, Bond SJ et al. Clinical radiation doses for spinal cord: the 1998 international questionnaire. *Radiother Oncol* 2000;55:295-300.
43. Franklin R, Steiger Z, Vaishampayan G et al. Combined modality therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1983;51:1062-71.
44. Frazier RC, Vicini FA, Sharpe MB et al. Impact of breathing motion on whole breast radiotherapy: a dosimetric analysis using active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1041-7.
45. Ganem G, Dubray B, Raoul Y et al. Concomitant chemoradiotherapy followed, where feasible, by surgery for cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1997;15:701-11.
46. Garcia R, Oozeer R, Le Thanh H et al. [Radiotherapy of lung cancer: the inspiration breath hold with spirometric monitoring]. *Cancer Radiother* 2002;6:30-8.
47. Gayet B, Gisselbrecht C, Maylin C, Fekete F. Etude prospective randomisée de la chimio-radiothérapie sur la survie des cancers non résécables de l'œsophage. In: *Biol GC ed.*, 1986: 63A.
48. Gergel TJ, Leichman L, Nava HR et al. Effect of concurrent radiation therapy and chemotherapy on pulmonary function in patients with esophageal cancer: dose-volume histogram analysis. *Cancer J* 2002;8:451-60.
49. Gierga DP, Chen GT, Kung JH et al. Quantification of respiration-induced abdominal tumor motion and its impact on IMRT dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1584-95.
50. Gierga DP, Brewer J, Sharp GC et al. The correlation between internal and external markers for abdominal tumors: implications for respiratory gating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1551-8.
51. Gignoux M, Bosset JF, Apoil B et al. [Adjuvant radiochemotherapy in operable cancers of the thoracic esophagus. Preliminary results of a multicenter study. A study of 119 cases]. *Ann Chir* 1989;43:269-74.
52. Gill PG, Jamieson GG, Denham J et al. Treatment of adenocarcinoma of the cardia with synchronous chemotherapy and radiotherapy. *Br J Surg* 1990;77:1020-3.
53. Giraud P, Reboul F, Clippe S et al. [Respiration-gated radiotherapy: current techniques and potential benefits]. *Cancer Radiother* 2003;7 Suppl 1:15s-25s.
54. Giraud P, Antoine M, Larrouy A et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1015-24.
55. Giraud P, De Rycke Y, Dubray B et al. Conformal radiotherapy (CRT) planning for lung cancer: analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1081-92.

56. Girinsky T, Cosset JM. [Pulmonary and cardiac late effects of ionizing radiations alone or combined with chemotherapy]. *Cancer Radiother* 1997;1:735-43.
57. Graham MV, Purdy JA, Emami B et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-9.
58. Grills IS, Yan D, Martinez AA et al. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:875-90.
59. Hanley J, Debois MM, Mah D et al. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:603-11.
60. Harada T, Shirato H, Ogura S et al. Real-time tumor-tracking radiation therapy for lung carcinoma by the aid of insertion of a gold marker using bronchofiberscopy. *Cancer* 2002;95:1720-7.
61. Harauz G, Bronskill MJ. Comparison of the liver's respiratory motion in the supine and upright positions: concise communication. *J Nucl Med* 1979;20:733-5.
62. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:650-9.
63. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8.
64. Hoisak JD, Sixel KE, Tirona R et al. Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1298-306.
65. ICRU. ICRU Report 42: Use of computers in external beam radiotherapy procedures with high-energy photons and electrons. In: ICRU ed. Bethesda, MD, 1987.
66. ICRU. ICRU Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. In: ICRU ed. Bethesda, MD, 1993.
67. ICRU. ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). In: ICRU ed. Bethesda, MD, 1999.
68. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-84.
69. Kini VR, Sharpe MB, Jaffray DA et al. Potential for dose escalation in the radiotherapy of hepatic tumours using active breathing control (ABC): a planning study. In: ASTRO ed. ASTRO. Phoenix, 1998.
70. Kolaric K, Maricic Z, Roth A, Dujmovic I. Combination of bleomycin and adriamycin with and without radiation on the treatment of inoperable esophageal cancer. A randomized study. *Cancer* 1980;45:2265-73.
71. Kron T, Lee C, Perera F, Yu E. Evaluation of intra- and inter-fraction motion in breast radiotherapy using electronic portal cine imaging. *Technol Cancer Res Treat* 2004;3:443-9.
72. Kubo HD, Wang L. Introduction of audio gating to further reduce organ motion in breathing synchronized radiotherapy. *Med Phys* 2002;29:345-50.
73. Kubo HD, Len PM, Minohara S, Mostafavi H. Breathing-synchronized radiotherapy program at the University of California Davis Cancer Center. *Med Phys* 2000;27:346-53.
74. Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1623-30.

75. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:265-78.
76. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994;73:1779-84.
77. Lee HK, Vaporciyan AA, Cox JD et al. Postoperative pulmonary complications after preoperative chemoradiation for esophageal carcinoma: correlation with pulmonary dose-volume histogram parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1317-22.
78. Leichman L, Steiger Z, Seydel HG et al. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: a potentially curative approach. *J Clin Oncol* 1984;2:75-9.
79. Lomax NJ, Scheib SG. Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1409-19.
80. Lujan AE, Larsen EW, Balter JM, Ten Haken RK. A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations. *Med Phys* 1999;26:715-20.
81. Lyman JT. Normal tissue complication probabilities: variable dose per fraction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:247-50.
82. Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:103-9.
83. Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy, IV: A dose-volume histogram reduction algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:433-6.
84. Mageras GS, Yorke E, Rosenzweig K et al. Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system. *J Appl Clin Med Phys* 2001;2:191-200.
85. Mageras GS, Pevsner A, Yorke ED et al. Measurement of lung tumor motion using respiration-correlated CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:933-41.
86. Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:97-103.
87. Mah D, Hanley J, Rosenzweig KE et al. Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1175-85.
88. Malhaire JP, Lozac'h P, Simon H et al. [Split-course concomitant radiochemotherapy plus surgery vs. surgery alone in squamous cell carcinoma of the esophagus. A non-randomized retrospective study of 184 patients]. *Bull Cancer* 1997;84:357-67.
89. Malone S, Crook JM, Kendal WS, Szanto J. Respiratory-induced prostate motion: quantification and characterization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:105-9.
90. Marucci L, Niemierko A, Liebsch NJ et al. Spinal cord tolerance to high-dose fractionated 3D conformal proton-photon irradiation as evaluated by equivalent uniform dose and dose volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:551-5.
91. McKenzie A, van Herk M, Mijnheer B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;62:299-307.
92. Meluch AA, Greco FA, Gray JR et al. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J* 2003;9:251-60.
93. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-74.

94. Morère JF, Mornex F, Piccart M, Nabholz JM. *Thérapeutique du cancer* Paris: Springer, 2001.
95. MRC MRCOCWP. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33.
96. Munro P. Portal Imaging Technology: Past, Present, and Future. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:115-33.
97. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103-10.
98. Niemierko A, Goitein M. Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor. *Radiother Oncol* 1993;29:140-7.
99. Noel G, Sarrazin T, Mirabel X, Prevost B. [Use of real-time system of portal imaging in the daily monitoring of patients treated by radiotherapy for thoracic cancer]. *Cancer Radiother* 1997;1:249-57.
100. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992;16:1104-9; discussion 10.
101. Ohara K, Okumura T, Akisada M et al. Irradiation synchronized with respiration gate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:853-7.
102. Ozhasoglu C, Murphy MJ. Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1389-99.
103. Pedersen AN, Korreman S, Nystrom H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 2004;72:53-60.
104. Pera M. Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. In: Lange J, Siewert JR, eds. *Recent results in cancer research: esophageal carcinoma. State of the art* Berlin: Springer-Verlag, 2000:1-14.
105. Plathow C, Fink C, Ley S et al. Measurement of tumor diameter-dependent mobility of lung tumors by dynamic MRI. *Radiother Oncol* 2004;73:349-54.
106. Poplin E, Fleming T, Leichman L et al. Combined therapies for squamous-cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). *J Clin Oncol* 1987;5:622-8.
107. Rabinowitz I, Broomberg J, Goitein M et al. Accuracy of radiation field alignment in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1857-67.
108. Raoul JL, Le Prise E, Meunier B et al. Neoadjuvant chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy with concurrent low-dose chemotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:29-34.
109. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB et al. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:392-406.
110. Remouchamps VM, Letts N, Vicini FA et al. Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:704-15.
111. Remouchamps VM, Letts N, Yan D et al. Three-dimensional evaluation of intra- and interfraction immobilization of lung and chest wall using active breathing control: a reproducibility study with breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:968-78.

112. Richmond J, Seydel HG, Bae Y et al. Comparison of three treatment strategies for esophageal cancer within a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1617-20.
113. Rietzel E, Chen GT, Choi NC, Willet CG. Four-dimensional image-based treatment planning: Target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1535-50.
114. Rodrigues G, Lock M, D'Souza D et al. Prediction of radiation pneumonitis by dose - volume histogram parameters in lung cancer--a systematic review. *Radiother Oncol* 2004;71:127-38.
115. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:348-56.
116. Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D et al. The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:81-7.
117. Ross CS, Hussey DH, Pennington EC et al. Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:671-7.
118. Roussel A, Gignoux M. Controlled clinical trial for the treatment of patients with inoperable esophageal carcinoma. In: Gérard A, ed. *Progress and perspectives in the treatment of gastrointestinal tumor*: Pergamon Press, 1981:24-30.
119. Roussel A, Haegele P, Paillot B. Results of the EORTC-GTCCG phase III trial of irradiation vs irradiation and CDDP in inoperable esophageal cancer. In: ASCO ed. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1994: 583.
120. Roussel A, Jacob JH, Ollivier JM et al. Radiochimiothérapie concomitante dans le traitement du cancer de l'œsophage:143 cas. *Bull Cancer Radiother* 1993;80:342.
121. Rouvière H, Delmas A. *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle*. Paris: Masson, 1985.
122. Seitz JF, Giovannini M, Padaut-Cesana J. Concomitant chemoradiation therapy as palliative or neoadjuvant treatment of adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction *Proc Am Soc Clin Oncol*: ASCO, 1992: 172A.
123. Seitz JF, Giovannini M, Padaut-Cesana J et al. Inoperable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by concomitant chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy. *Cancer* 1990;66:214-9.
124. Seitz JF, Milan C, Giovannini M et al. [Concurrent concentrated radio-chemotherapy of epidermoid cancer of the esophagus. Long-term results of a phase II national multicenter trial in 122 non-operable patients (FFCD 8803)]. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:201-10.
125. Senan S, De Ruysscher D, Giraud P et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:139-46.
126. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:822-34.
127. Seppenwoolde Y, Lebesque JV, de Jaeger K et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:724-35.
128. Shaw E, Kline R, Gillin M et al. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1231-9.

129. Shaw E, Scott C, Souhami L et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:291-8.
130. Shih HA, Jiang SB, Aljarrah KM et al. Internal target volume determined with expansion margins beyond composite gross tumor volume in three-dimensional conformal radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:613-22.
131. Shimizu S, Shirato H, Ogura S et al. Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:304-10.
132. Shirato H, Shimizu S, Shimizu T et al. Real-time tumour-tracking radiotherapy. *Lancet* 1999;353:1331-2.
133. Shirato H, Shimizu S, Kitamura K et al. Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:435-42.
134. Shirato H, Shimizu S, Kunieda T et al. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1187-95.
135. Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:337-41.
136. Sixel KE, Aznar MC, Ung YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:199-204.
137. Sixel KE, Ruschin M, Tirona R, Cheung PC. Digital fluoroscopy to quantify lung tumor motion: potential for patient-specific planning target volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:717-23.
138. Slabber CF, Nel JS, Schoeman L et al. A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1998;21:462-5.
139. Smith RP, Bloch P, Harris EE et al. Analysis of interfraction and intrafraction variation during tangential breast irradiation with an electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:373-8.
140. Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO, Jr. et al. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:269-76.
141. Song W, Dunscombe P. EUD-based margin selection in the presence of set-up uncertainties. *Med Phys* 2004;31:849-59.
142. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310-7.
143. Steiger Z, Franklin R, Wilson RF et al. Complete eradication of squamous cell carcinoma of the esophagus with combined chemotherapy and radiotherapy. *Am Surg* 1981;47:95-8.
144. Stromberg JS, Sharpe MB, Kim LH et al. Active breathing control (ABC) for Hodgkin's disease: reduction in normal tissue irradiation with deep inspiration and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:797-806.
145. Sule-Suso J, Brunt AM, Lindup R, Scoble JE. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for carcinoma of the oesophagus. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991;3:209-13.
146. Suramo I, Paivansalo M, Myllyla V. Cranio-caudal movements of the liver, pancreas and kidneys in respiration. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1984;25:129-31.

147. Tai P, Van Dyk J, Battista J et al. Improving the consistency in cervical esophageal target volume definition by special training. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:766-74.
148. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet* 1991;173:123-30.
149. Terahara A, Niemierko A, Goitein M et al. Analysis of the relationship between tumor dose inhomogeneity and local control in patients with skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:351-8.
150. Thieke C, Bortfeld T, Niemierko A, Nill S. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning. *Med Phys* 2003;30:2332-9.
151. Tome WA, Fowler JF. On cold spots in tumor subvolumes. *Med Phys* 2002;29:1590-8.
152. Tsunashima Y, Sakae T, Shioyama Y et al. Correlation between the respiratory waveform measured using a respiratory sensor and 3D tumor motion in gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:951-8.
153. Underberg RW, Lagerwaard FJ, Slotman BJ et al. Benefit of respiration-gated stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer: an analysis of 4DCT datasets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:554-60.
154. Urba S, Orringer M, Turrisi A. A randomized trial comparing surgery (S) to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients (pts) with resectable esophageal cancer *Proc Am Soc Clin Oncol: ASCO*, 1997: 277.
155. van't Riet A, Mak AC, Moerland MA et al. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:731-6.
156. Van de Steene J, Van den Heuvel F, Bel A et al. Electronic portal imaging with on-line correction of setup error in thoracic irradiation: clinical evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:967-76.
157. van Sornsens de Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen-Visser MR et al. Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors: a 3D analysis of data generated from multiple CT scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:348-54.
158. van Sornsens de Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen-Visser MR et al. What margins are necessary for incorporating mediastinal nodal mobility into involved-field radiotherapy for lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1211-5.
159. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys* 2001;28:2139-46.
160. Vedam SS, Kini VR, Keall PJ et al. Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker. *Med Phys* 2003;30:505-13.
161. Wagman R, Yorke E, Ford E et al. Respiratory gating for liver tumors: use in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:659-68.
162. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-7.
163. Wang Y, Shi XH, He SQ et al. Comparison between continuous accelerated hyperfractionated and late-course accelerated hyperfractionated radiotherapy for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:131-6.
164. Weiss PH, Baker JM, Potchen EJ. Assessment of hepatic respiratory excursion. *J Nucl Med* 1972;13:758-9.

165. Werner-Wasik M, Pequignot E, Leeper D et al. Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of irradiated esophagus: a multivariate analysis of patients with lung cancer treated with nonoperative therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:689-96.
166. Whithers HR. Biological basis of radiation therapy. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology* Philadelphia: Lippincott, 1987:67-98.
167. Willett CG, Linggood RM, Stracher MA et al. The effect of the respiratory cycle on mediastinal and lung dimensions in Hodgkin's disease. Implications for radiotherapy gated to respiration. *Cancer* 1987;60:1232-7.
168. Wilson EM, Williams FJ, Lyn BE et al. Validation of active breathing control in patients with non-small-cell lung cancer to be treated with CHARTWEL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:864-74.
169. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911-9.
170. Yamamoto R, Yonesaka A, Nishioka S et al. High dose three-dimensional conformal boost (3DCB) using an orthogonal diagnostic X-ray set-up for patients with gynecological malignancy: a new application of real-time tumor-tracking system. *Radiother Oncol* 2004;73:219-22.
171. Yang J, Mageras GS, Spirou SV et al. A new method of incorporating systematic uncertainties in intensity-modulated radiotherapy optimization. *Med Phys* 2005;32:2567-79.
172. Yorke E, Rosenzweig KE, Wagman R, Mageras GS. Interfractional anatomic variation in patients treated with respiration-gated radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2005;6:19-32.
173. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE et al. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;In press.
174. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE et al. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:329-39.
175. Zhang T, Keller H, O'Brien MJ et al. Application of the spirometer in respiratory gated radiotherapy. *Med Phys* 2003;30:3165-71.

7. ANNEXES

COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS ISSUES DE CETTE THESE :

Communications - Posters:

Radiothérapie des cancers oesophagiens inopérables : étude des mouvements d'organe intra-thoraciques en fonction du cycle respiratoire

F. Lorchel, J.L. Dumas, A. Noël, D. Wolf, JF. Bosset, P. Aletti
Congrès SFRO – Paris 2003

Correlation between the movement of the chest wall and the movement of the target volume in 3D-radiotherapy of the oesophagus cancer using the gating technique.

J.L. Dumas, F. Lorchel, C. Gaffard, C. Poirot, A. Noël, JF. Bosset, P. Aletti, D. Wolf
Congrès ESTRO – Amsterdam 2004

Internal target volume for oesophagus carcinoma.

F. Lorchel, J.L. Dumas, A. Noël, D. Wolf, JF. Bosset, P. Aletti
Congrès ESTRO – Amsterdam 2004

Evaluation clinique de l'équivalent de dose uniforme (EUD) à partir d'histogrammes dose-volumes théoriques : cas des irradiations thoraciques.

J.L. Dumas, F. Lorchel, P. Courvoisier, P. Aletti, A. Noël, D. Wolf, JF. Bosset
Congrès SFPM - Avignon 2005

Publications:

Esophageal cancer : determination of internal target volume for conformal radiotherapy.

Lorchel F, Dumas JL, Noël A, Wolf D, Bosset JF, Aletti P.
Radiother Oncol 2006; 80:327-332 .

Equivalent Uniform Dose concept evaluated by theoretical dose volume histograms for thoracic irradiation.

J.L. Dumas, F. Lorchel, Y. Perrot, P. Aletti, A. Noël, D. Wolf, P. Courvoisier, J.F. Bosset
Accepté pour publication par *Physica Medica*, in press

Dosimetric consequences of breath-hold respiration in conformal radiotherapy of esophageal cancer.

Lorchel F, Dumas J.L. , Noël A. , Wolf D. , Bosset JF. , Puyraveau M, Aletti P.
Accepté pour publication par *Physica Medica*, in press

Bonnes pratiques pour la radiothérapie asservie à la respiration.

Groupe français de radiothérapie asservie à la respiration
En cours de rédaction – à soumettre à *Cancer Radiothérapie*

INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS

Madame, Monsieur,

Le traitement de votre tumeur nécessite une radiothérapie, éventuellement couplée à la chimiothérapie.

Nous vous proposons de participer à une étude dont le but est d'améliorer a terme cette radiothérapie et d'en diminuer la toxicité.

But de l'étude :

Depuis le début des années 1990, notre service de radiothérapie s'est investi dans la recherche clinique sur les cancers de l'œsophage. Actuellement, le traitement des cancers oesophagiens consiste en une radiothérapie couplée à la chimiothérapie, parfois en pré-opératoire. Cette radiothérapie repose sur la détermination des volumes à traiter par le radiothérapeute sur des coupes scanners effectuées en position de traitement.

L'objectif principal de notre étude est la maîtrise des mouvements respiratoires au cours de l'irradiation. En effet, les tumeurs situées dans le thorax sont soumises aux variations de positionnement résultant de la respiration. De fait, le volume à traiter est important, ce qui résulte en une irradiation accrue des tissus sains tels que les poumons ou le cœur.

Conduite de l'étude :

Le **gating** est une technique qui prend en compte les mouvements respiratoires du patient afin de diminuer les volumes irradiés.

La mise en œuvre de cette technique nécessite d'effectuer une étude de la mobilité des organes en fonction de la respiration. Cette détermination nécessite la réalisation d'un **scanner** analysant les positions des différents volumes d'intérêt **à différents moments de votre cycle respiratoire**.

L'appareil utilisé à ces fins est un spiromètre (pour la mesure du débit respiratoire) et des lunettes vidéo pour vous permettre de suivre le déroulement de l'examen et de participer consciemment à sa qualité.

Participation :

Votre participation à cette étude nécessite une séance d'entraînement afin de maîtriser au mieux votre rythme respiratoire à l'aide des lunettes vidéo.

Puis le dispositif sera transféré en salle de scanner ou nous effectuerons 4 examens à différents moments du cycle respiratoire (1 examen = 20 secondes).

Cette technique est sans risque direct pour le patient.

Votre participation est totalement volontaire et vous disposez de suffisamment de temps pour en décider.

Si votre décision est de ne pas participer à cette étude, ceci n'affectera en aucune manière votre traitement, ni vos relations avec l'équipe médicale.

Vous pourrez à tout moment contacter le Dr LORCHEL, aux coordonnées suivantes :

Service de Radiothérapie
Hôpital Jean Minjoz
Bd Fleming
25000 Besançon

Tel : 03 81 66 82 40

NB : Cette étude a reçu le soutien financier du Comité du Doubs de la Ligue contre le cancer.

Etude sur la réalisation du Gating dans le traitement des tumeurs thoraciques

Consentement informé

Je soussigné(e), Madame, Monsieur :

Nom :

Adresse :

Code Postal :

Ville :

Téléphone :

Date de naissance :

Déclare accepter de participer à cette étude. J'ai reçu toute l'information que je souhaitais concernant le but et le déroulement de cette étude, oralement et par écrit.

Ma participation à cette étude pourra être interrompue à tout moment à ma demande directe ou par l'intermédiaire de mon médecin traitant.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé en préservant strictement mon anonymat. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » (article 40), j'ai bien noté que mon droit d'accès et de rectification pourra s'exercer à tout moment par l'intermédiaire du Dr LORCHEL.

A

Le

Nom et signature
Du Médecin Investigateur

Signature du patient.

Etude de mobilité organique et impact dosimétrique de l'asservissement respiratoire dans la radiothérapie des cancers de l'œsophage

Résumé :

La chimioradiothérapie est le traitement des cancers de l'œsophage localement évolués et inopérables. Dans cette indication, la radiothérapie conformationnelle est utilisée couramment. Cependant, le pronostic de ces patients reste sombre.

L'intérêt de la radiothérapie asservie à la respiration (RAR) a déjà été montré notamment dans le traitement des cancers pulmonaires, mammaires et hépatiques : elle permet de diminuer l'irradiation des tissus sains, et d'envisager une augmentation de dose au volume tumoral. Afin d'améliorer la prise en charge radiothérapique, nous proposons d'étudier la faisabilité de la RAR dans le traitement des cancers de l'œsophage.

Nous étudierons la mobilité des cancers œsophagiens au cours de la respiration pour optimiser la définition des volumes cibles et notamment de la marge interne (IM).

Nous analyserons la corrélation existant entre les mouvements tumoraux et les mouvements de la paroi thoracique afin de montrer que le mouvement des tumeurs œsophagiennes est induit par la respiration, pré-requis indispensable à l'utilisation des systèmes d'asservissement en respiration libre.

Nous utiliserons différents outils d'analyse dosimétrique pour évaluer l'apport de la RAR dans le traitement des cancers de l'œsophage en comparant les plans dosimétriques effectués à différents temps respiratoires (fin d'expiration, fin d'inspiration et inspiration forcée) avec le plan dosimétrique effectué en respiration libre pour la même tumeur. Ceci nous permettra de quantifier le gain obtenu par la RAR et de déterminer la meilleure « fenêtre » de traitement au cours du cycle respiratoire en fonction des différents systèmes d'asservissement disponibles.

Cette analyse dosimétrique sera complétée par un calcul de l'Equivalent de Dose Uniforme (EUD), dans sa forme linéaire quadratique, pour les différents volumes d'intérêt. Nous déterminerons au préalable ses conditions d'utilisation dans une étude théorique de dégradation des HDV.

Mots-clés : Cancer de l'œsophage – Mobilité organique – Radiothérapie asservie à la respiration – Equivalent de dose uniforme.

Organ motion study and dosimetric impact of respiratory gating radiotherapy for esophageal cancer.

Summary:

Chemoradiotherapy is now the standard treatment for locally advanced or inoperable esophageal carcinoma. In this indication, conformal radiotherapy is generally used. However, prognosis remains poor for these patients.

Respiratory gating radiotherapy can decrease healthy tissue irradiation and allows escalation dose in lung, liver and breast cancer. In order to improve radiotherapy technique, we propose to study the feasibility of respiratory gating for esophageal cancer.

We will study the respiratory motions of esophageal cancer to optimize target volume delineation, especially the internal margin (IM).

We will test the correlation between tumour and chest wall displacements to prove that esophageal cancer motions are induced by respiration. This is essential before using free breathing respiratory gating systems.

We will work out the dosimetric impact of respiratory gating using various dosimetric analysis parameters. We will compare dosimetric plans at end expiration, end inspiration and deep inspiration with dosimetric plan in free-breathing condition. This will allow us to establish the best respiratory phase to irradiate for each gating system.

This dosimetric study will be completed with linear quadratic equivalent uniform dose (EUD) calculation for each volume of interest. Previously, we will do a theoretical study of histogram dose volume gradation to point up its use.

Key-words: Esophageal cancer – Organ motion – Respiratory gating radiotherapy – Equivalent uniform dose

Discipline: Imagerie et Rayonnements en Médecine

Laboratoires :

- Centre Alexis Vautrin - Unité de Radiophysique, avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy
- C.R.A.N – C.N.R.S UMR 7039, 2 avenue de la Forêt de Haye, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy
- Service de Radiothérapie – CHU Jean Minjoz – Boulevard Fleming – 25030 Besançon cedex

AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE
DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL
POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

o0o

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :

Madame Françoise MORNEX, Professeur, CHU de Lyon Sud, Pierre Benite

Monsieur Jean-Claude ROSENWALD, Radiophysicien, Institut Curie, Paris

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

Monsieur LORCHEL Fabrice

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE,
une thèse intitulée :

**"Etude de mobilité organique et impact dosimétrique de l'asservissement respiratoire
dans la radiothérapie des cancers de l'œsophage"**

NANCY BRABOIS
2, AVENUE DE LA
FORET-DE-HAYE
BOITE POSTALE 3
F - 5 4 5 0 1
VANDŒUVRE CEDEX

en vue de l'obtention du titre de :

DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : « **Rayonnement et Imagerie en Médecine** »

Fait à Vandoeuvre, le 16 avril 2007

Le Président de l'I.N.P.J.,

F. LAURENT

