



*Université Lille 2*  
*Droit et Santé*

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Comparaison dosimétrique de 3 techniques de radiothérapie  
(radiothérapie conformationnelle, tomothérapie et protonthérapie)  
pour le traitement de lymphomes de Hodgkin localisés.**

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 2014 à 14h00  
Au Pôle Recherche  
**Par Samy Horn**

---

**JURY**

**Président :** Monsieur le Professeur Morschhauser

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Huglo  
Monsieur le Professeur Habrand  
Monsieur le Professeur Bouscary  
Monsieur le Docteur Mirabel

**Directeur de Thèse :** Madame le Docteur Kirova

# **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Table des matières

---

## **INTRODUCTION**

<b>Table des matières.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Généralités.....</b>	<b>13</b>
a. Epidémiologie.....	13
b. Facteurs de risque.....	14
<b>2. Présentation clinique.....</b>	<b>15</b>
a. Histoire naturelle.....	15
b. Bilan préthérapeutique.....	16
c. Types histologiques.....	17
d. Classifications.....	18
<b>3. Rationnel des traitements.....</b>	<b>20</b>
a. Chimiothérapies.....	20
b. Radiothérapie.....	23
c. Formes localisées - bas risque : principe général.....	28
d. Formes localisées – haut risque : principe général.....	28
<b>4. Complications à long terme de la radiothérapie du lymphome de Hodgkin.....</b>	<b>29</b>
a. Cancers secondaires liés aux radiations ionisantes.....	32
i. Cancer du sein secondaire.....	33
ii. Cancer bronchique secondaire.....	36
iii. Cancer de la thyroïde.....	37
b. Toxicités d'organes.....	39
i. Toxicités cardiaques.....	39
ii. Toxicité pulmonaire.....	44
iii. Toxicité thyroïdienne.....	45

<b>5.</b>	<b><i>Apport des nouvelles techniques de radiothérapie</i></b> .....	<b>46</b>
a.	Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité .....	46
b.	Protonthérapie.....	50

## **MATERIEL ET METHODE**

<b>1.</b>	<b><i>Patients</i></b> .....	<b>53</b>
<b>2.</b>	<b><i>Radiothérapie</i></b> .....	<b>54</b>
a.	Simulation et scanner en position de traitement.....	54
b.	Contourage .....	55
c.	Prescription.....	57
d.	Choix des indices de comparaison .....	60
e.	Analyse statistique des paramètres dosimétriques :.....	61

## **RESULTATS**

<b>1.</b>	<b><i>Concernant le PTV (cf. Fig. 5 et tableau 9)</i></b> .....	<b>62</b>
<b>2.</b>	<b><i>Dose globale : Tissu sain – PTV (cf. Fig. 6 et tableau 10)</i></b> .....	<b>66</b>
<b>3.</b>	<b><i>Dose aux organes à risque</i></b> .....	<b>68</b>
a.	Concernant la dose au cœur (cf. Fig. 7, 8, 9 et tableaux 11, 12, 13).....	68
b.	Dose aux poumons (cf. Fig. 10 et tableau 14) .....	73
c.	Dose aux seins (cf. Fig. 11, tableau 15).....	75
d.	Dose au canal médullaire (cf. Fig. 12, tableau 16).....	77
e.	Dose à la thyroïde (cf. Fig. 13, tableau 17).....	78
f.	Dose délivrée à l'œsophage (cf. Fig. 14, tableau 18) .....	80

## **DISCUSSION**

<b>1.</b>	<b><i>Résultats de l'étude dosimétrique, comparaison aux résultats de la littérature</i></b> <b>83</b>	
a.	Couverture du PTV.....	83
b.	Tomothérapie vs. RTC3D.....	84
a.	Protonthérapie vs RTC et Tomothérapie : .....	87
<b>2.</b>	<b><i>Discussion : risques de complications tardives</i></b> .....	<b>89</b>

a.	Risque de cancer secondaire .....	89
i.	Pour le sein.....	90
ii.	Pour le poumon.....	91
iii.	Pour la thyroïde .....	92
iv.	Pour l'œsophage.....	93
b.	Toxicités d'organes.....	94
i.	Dose au cœur.....	94
ii.	Dose aux poumons.....	96
iii.	Dose au canal médullaire .....	96
<b>3.</b>	<b><i>Synthèse : limites de ce travail, avantages et inconvénients de chaque technique.....</i></b>	<b>97</b>
a.	Limites de notre travail.....	97
b.	Tomothérapie .....	100
c.	Protonthérapie.....	105
<b>4.</b>	<b><i>Conclusion Générale .....</i></b>	<b>108</b>

# Abréviations et unités

---

3DCRT : radiothérapie conformationnelle 3D  
CIPR : Comité International de Protection Radiologique  
 $D_{\text{mean}}$  (dose moyenne),  $D_{\text{max}}$  (dose maximale)  $V_x$ ,  $D_x$  : cf. p. 54  
EBV : Epstein-Barr Virus (virus Epstein-Barr)  
EFRT : Extended-Field Radiation Therapy  
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer  
ERA : Excès de risque absolu  
ERR : Excès de risque relatif  
FdR : facteur de risqué  
GB : globules blancs  
GHSG : German Hodgkin Study Group  
Gy : Gray  
HAS : Haute Autorité de Santé  
Hb : hémoglobinémie  
HDV : histogramme dose-volume  
HLA : Human Leucocyte Antigen (antigène leucocytaire humain)  
IFRT : Involved-Field Radiation Therapy  
IGR : Institut Gustave Roussy  
INCA : Institut National du Cancer  
INRT : Involved-Node Radiation Therapy  
IPS : International Prognostic Score  
LNH : lymphoma non-hodgkinien  
Ly : lymphocytes  
MV : MegaVolt  
NTCP : Normal tissue complication probability  
OACG : origine de l'artère coronaire gauche

OACD : origine de l'artère coronaire droite

OAR : organes à risque

PET/CT : TEP-FDG couplée à un scanner conventionnel

Qsp : quantité suffisante pour...

RCMI : radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

RTC ou RTC3D : radiothérapie conformationnelle 3D

RR : risqué relatif

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

SD : Standard Deviation (écart type)

STNI : Sub-totale Node Irradiation (irradiation ganglionnaire sub-totale)

Sv : Sievert

TEP-FDG : tomographie par émission de positons au 18-fluoro-déoxyglucose

VS : vitesse de sédimentation

PTV : Planning Target Volume (volume cible prévisionnel)

CTV : Clinical Target Volume (volume cible anatomoclinique)

GTV : Gross Target Volume (volume cible macroscopique)

VMAT : Volumetric Arc Therapy (Arcthérapie)

# I – Introduction

---

## 1. Généralités

La maladie de Hodgkin fut décrite la première fois par Thomas Hodgkin dès 1832 [1]. Elle est aujourd'hui considérée comme un lymphome B de type particulier, et est caractérisée par la multiplication incontrôlée de lymphocytes B anormaux dans les ganglions lymphatiques, la rate, puis éventuellement dans la moelle osseuse et les autres organes viscéraux, au sein d'un tissu lymphoïde réactionnel d'architecture caractéristique. Ces cellules sont appelées cellules de Reed-Sternberg, d'après leur description en 1900 par Dorothy Reed et Carl Sternberg [2].

Bien que touchant plutôt des sujets jeunes, le lymphome de Hodgkin fait aujourd'hui partie des tumeurs malignes avec un taux de curabilité élevé. Grâce aux progrès dans la prise en charge de cette maladie, dus au développement de la chimiothérapie, et aux progrès techniques de la radiothérapie, le taux de curabilité est à l'heure actuelle supérieur à 80% tous stades confondus, pour être même supérieur à 95% pour les stades localisés [2,3].

La problématique actuelle de cette maladie est l'émergence, avec l'allongement de l'espérance de vie de ces malades [4], de toxicités à long terme des traitements, principalement des cancers secondaires et des toxicités de nature cardiovasculaires [5,6], qui, bien que rares, viennent contrebalancer l'excellent pronostic de ces patients.

### a. Epidémiologie

Le lymphome de Hodgkin est relativement peu fréquente, avec 1400 nouveaux cas/an en France environ, soit 2,4 cas/100 000 habitants par an en 2000 ce qui correspond à 0,5% de l'ensemble des nouveaux cancers [2,4]. L'incidence est plus fréquente chez l'homme (2 à 5 cas pour 100 000 habitants par an) que chez la femme (1 à 2 cas pour 100 000 habitants par an). Son incidence paraît globalement stable ou en légère diminution sur les 20 dernières années, passant ainsi de 2,9 cas pour 100000 habitants en 1980 à 2,4 cas pour 100000 habitants en 2000. La mortalité a également baissé, avec actuellement 200 décès par an en France [4].

## b. Facteurs de risque

On distingue deux pics d'incidence dans les pays industrialisés : le premier survient chez l'adulte jeune, entre 20 et 30 ans, le second vers 75 ans. La présence de ce double pic d'incidence du lymphome de Hodgkin soulève l'hypothèse que cette pathologie serait la résultante de deux processus : d'une part un facteur environnemental, probablement un agent infectieux à faible pathogénicité, comme par exemple le virus Epstein Barr (EBV) responsable de la mononucléose infectieuse, qui serait plus particulièrement responsable du pic d'incidence chez l'adulte jeune, et d'autre part, des mécanismes qui seraient partagés avec le reste des lymphomes (susceptibilités individuelles) et qui seraient responsables du pic d'incidence chez la personne plus âgée [2,7].

Dans les pays en voie de développement, il est intéressant de constater que si l'incidence globale du lymphome de Hodgkin est inférieure à celle des pays développés, elle est plus élevée à âge égal chez les enfants de moins de 15 ans, faisant suspecter un ou plusieurs facteurs environnementaux. On constate également une différence dans la distribution des sous-types histologiques, puisque le sous-type le plus courant, ou type « nodulaire sclérosant » est plus fréquent dans les pays développés, et à l'inverse, sous-représenté dans les pays en voie de développement [2].

Ainsi, le génome du virus Epstein–Barr (EBV) a été détecté dans un tiers à la moitié des patients atteints de lymphomes de Hodgkin. Les antigènes LMP-1 et -2 (Latent Membrane Protein), EBERs (Epstein–Barr Encoded RNAs), et EBNA 1 (Epstein–Barr Nuclear Antigène 1) sont retrouvés dans 30-50% des tumeurs [4].

Il semble exister une agrégation familiale, avec près de 40% des patients atteints de lymphomes de Hodgkin rapportant un antécédent familial au premier degré de cancer solide ou d'hémopathie maligne, bien que les mécanismes exacts ne soient pas élucidés à ce jour. Sa fréquence est multipliée par 100 chez le jumeau monozygote d'un malade [4]. Les patients portant le marqueur HLA-A\*01 sont plus à risque de développer un lymphome de Hodgkin associé à l'EBV tandis que le marqueur HLA-A\*02 serait protecteur [8]. Le reste des lymphomes de Hodgkin pourraient être liés à un agent infectieux non encore identifié [2].

## 2. Présentation clinique

### a. Histoire naturelle

Le diagnostic de lymphome de Hodgkin est le plus souvent évoqué devant un tableau de poly-adénopathies superficielles qui sont par ailleurs asymptomatiques. Dans 80% des cas, elle est révélée par une ou des adénopathies indolores, molles, et localisées au niveau cervical ou sus-claviculaire. Dans 10% des cas, elle est découverte de manière fortuite, comme par exemple lors de la découverte d'un élargissement du médiastin au décours d'une radiographie de thorax ou à l'occasion de signes compressifs (toux, dyspnée, douleurs). Enfin dans 10 à 20% des cas, la maladie est révélée par des signes généraux, tels que la fièvre, un amaigrissement, des sueurs nocturnes ou un prurit [4].

Dans la majorité des cas, l'extension de la maladie de Hodgkin s'effectue par contiguïté au sein du tissu lymphatique, envahissant les aires ganglionnaires de proche en proche. Les études menées par Kaplan à Stanford, puis Teillet à l'hôpital Saint Louis à Paris valident le concept d'un début ganglionnaire unifocal puis d'une extension de proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacents par voies lymphatiques [4,9,10]. Plus tardivement, la maladie acquiert la faculté de s'étendre aux viscères adjacents, et à la rate, au foie, à l'os et à la moelle osseuse, de manière assez similaire aux métastases des cancers solides, probablement par voie hématogène [2,4].

Les localisations les plus fréquentes sont les aires ganglionnaires cervicales, sus-claviculaires et médiastinales (50% des présentations). L'atteinte des aires cervicales gauches est plus fréquente qu'à droite, et plus volontiers associée à une atteinte ganglionnaire retro-péritonéale. 15% des Lymphomes de Hodgkin avec atteinte cervicale gauche et atteinte retro-péritonéale ne présentent d'ailleurs pas d'atteinte médiastinale [2,4], suggérant la possibilité que l'extension ne soit pas exclusivement par contiguïté. La diffusion à la rate est en général concomitante à une atteinte hépatique et à des signes systémiques, mais bien que se faisant par voie hématogène, elle semble se faire par un mécanisme à part, et n'est pas forcément révélatrice d'une diffusion étendue de la maladie : historiquement, la splénectomie associée à l'irradiation régionale permettait ainsi d'obtenir des guérisons [2,4]. Les

localisations plus inhabituelles sont les aires ganglionnaires sous-diaphragmatiques, épitrochléaires, l'anneau de Waldeyer, les atteintes testiculaires ou gastro-intestinales. Les atteintes abdominales sont plus fréquentes chez les sujets âgés, de même que la présence d'une hyperthermie ou de sueurs nocturnes. Les atteintes hépatiques et médullaires sont inhabituelles [2,4].

Les symptômes systémiques sont présents au diagnostic dans environ un tiers des cas. Il s'agit de fièvre, de sueurs nocturnes et de perte de poids. Le prurit, rare, ne constitue pas un signe systémique mais mérite d'être recherché. La douleur à l'ingestion d'alcool est plus rare encore mais quasi pathognomonique.

Les autres présentations cliniques plus rares, associées à des lymphomes de Hodgkin avancés sont le syndrome cave supérieur, la compression médullaire, une lésion solitaire du système nerveux central, une atteinte de l'anneau de Waldeyer, une masse testiculaire, ou encore une occlusion intestinale aiguë [2].

## **b. Bilan préthérapeutique**

Le diagnostic doit être établi sur un examen histologique, porté sur une biopsie ganglionnaire. L'analyse histologique du ganglion met en évidence la présence de rares cellules tumorales appelées cellules de Reed-Sternberg, très évocatrices, au sein d'un tissu d'architecture lymphoïde réactionnel caractéristique. La présence de cellules de Reed-Sternberg seules n'est pas pathognomonique et une cytoponction ne suffit ainsi pas au diagnostic. Dans les très rares formes sans atteinte ganglionnaire, le diagnostic peut être porté sur une biopsie médullaire ou la pièce de splénectomie [2].

Le bilan d'évaluation tumoral complet comprend un examen clinique avec anamnèse exhaustive des possibles symptômes systémiques, un bilan biologique (NFS, un ionogramme sanguin avec calcémie, VS, PAL, fonctions rénale et hépatique), une radiographie de thorax, et un scanner thoraco-abdominopelvien à la recherche d'adénopathies profondes. Une biopsie ostéoméduleaire est utile en cas de signes systémiques (signes B), de stade avancé, de présentation sous-diaphragmatique, de

lésions osseuses, de douleurs osseuses, d'hypercalcémie, ou de PAL élevées. La cytoponction médullaire n'est pas contributive [2].

La sensibilité de la tomographie par émissions de positons au 18-fluoro-déoxyglucose (TEP-FDG) et du PET/CT (TEP-FDG couplé à un scanner) est plus élevée que celle du scanner seul pour l'identification d'atteintes initiales nodales comme extra-nodales. La supériorité de la TEP-FDG ou du PET/CT sur le scanner conventionnel est plus évidente pour l'évaluation de l'atteinte extra-nodale. Elle permet de changer le stade de la maladie chez approximativement 20% des patients [11,12]. Le taux de faux positifs de la TEP-FDG au diagnostic est de l'ordre de 2%, et de fait, le risque de sur diagnostic et de surstaging de la maladie à l'aide de la TEP-FDG est à considérer. Bien que la TEP-FDG semble supérieure au scanner conventionnel pour l'évaluation initiale, elle ne peut être actuellement considérée comme le standard et fait toujours l'objet d'évaluations prospectives [13]. En particulier, l'essai H10 conditionne le choix de la séquence thérapeutique (chimiothérapie ou radio-chimiothérapie) à la réponse en TEP-FDG après 2 cycles initiaux de chimiothérapie [14].

### c. Types histologiques

La classification OMS distingue d'une part la forme classique du lymphome de Hodgkin (95%) et d'autre part le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire, aussi appelé paraganulome de Poppema, qui est considéré comme un lymphome indolent [4].

La forme classique est composée de 4 entités distinctes [4] :

- La forme scléronodulaire (70 %), la plus fréquente,
- La forme à cellularité mixte (20-25 %),
- La forme riche en lymphocytes (5 %),
- et la forme à déplétion lymphocytaire, la plus rare (moins de 5 %).

## d. Classifications

Le lymphome de Hodgkin est un des premiers cancers pour lequel des cas de guérison ont pu être rapportés, d'abord par l'utilisation de la radiothérapie avec de large champs, puis par la chimiothérapie, puis enfin l'association des deux modalités. Il est toutefois assez vite apparu que ces thérapeutiques exposaient à des complications immédiates et à long terme, et qu'elles devaient faire l'objet d'une utilisation optimale. C'est pourquoi le choix du traitement des lymphomes de Hodgkin est aujourd'hui fondé sur une stadification très précise des patients afin d'utiliser au mieux ces armes thérapeutiques.

La principale classification utilisée est la classification d'Ann Arbor (cf. tableau 1), datant de 1970, modifiée lors de la conférence de Bethesda II, qui tient compte des sites envahis au diagnostic.

<b>CS : Clinical staging ; PS : Pathological staging</b>	
<b>Stade I</b>	atteinte d'une seule aire ganglionnaire, sus- ou sous-diaphragmatique
<b>Stade II</b>	atteinte d'au moins 2 aires ganglionnaires d'un même coté du diaphragme
<b>Stade III</b>	atteintes ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme (la rate correspondant à un groupe ganglionnaire)
<b>Stade IV</b>	atteinte viscérale à distance d'une aire ganglionnaire atteinte (médullaire, hépatique, pulmonaire)
<b>+ E</b>	atteinte viscérale contiguë à une aire ganglionnaire atteinte
<b>+ A/B</b>	absence/présence de signes généraux
<b>+ X (Bulky)</b>	pour les masses > 10 cm ou un index cardio-thoracique > 0,33

**Tableau 1 :** Classification d'Ann Arbor modifiée par la conférence de Bethesda II. Elle permet de classer les lymphomes de Hodgkin en 3 principaux groupes pronostics et thérapeutiques : celui des maladies dites localisées (stades I et II d'Ann Arbor), au sein desquelles on distingue les formes de bon pronostic (Early stage favorable) et de mauvais pronostic (Early stage unfavorable), et celui des maladies dites avancées/étendues (Advanced stage) (cf. tableau2).

	Critères de l'EORTC	Critères du GHSG
<b>FORMES LOCALISEES</b>		
<b>Groupe favorable</b> <b>(Early Stage Favorable)</b>	Stade I ou II sus-diaphragmatique sans FdR	Stade I ou II sans FdR
<b>Groupe intermédiaire ou défavorable</b> <b>(Early Stage Unfavorable)</b>	Stade I ou II sus-diaphragmatique ≥ 1 FdR <ul style="list-style-type: none"> <li>- Masse ganglionnaire volumineuse (Bulky)</li> <li>- Signes B et VS ≥ 30 mm la première heure</li> <li>- Ou absence de signes B mais VS ≥ 50 mm la première heure</li> <li>- ≥ 4 aires ganglionnaires envahies</li> <li>- Age ≥ 50 ans</li> </ul>	Stade I ou IIA ≥ 1 FdR <ul style="list-style-type: none"> <li>- Masse médiastinale volumineuse (index cardio-thoracique &gt; 0,33)</li> <li>- Signes B et VS ≥ 30 mm la première heure</li> <li>- Ou absence de signes B mais VS ≥ 50 mm la première heure</li> <li>- ≥ 3 aires ganglionnaires envahies</li> <li>- Atteinte extra-ganglionnaire</li> </ul> Stade IIB ≥ 1 FdR (sauf masse médiastinale volumineuse ou atteinte extraganglionnaire)
<b>FORMES DISSEMINÉES (OU AVANCÉES)</b>		
<b>Advanced stage</b>	Stades I ou II sous-diaphragmatiques Stades III ou IV	Stade IIB avec masse médiastinale volumineuse et/ou atteinte ganglionnaire  Stades III ou IV
	<b>Bas risque</b> : < 3 FdR (score IPS) <b>Haut risque</b> : ≥ 3 FdR Facteurs de risque (FdR) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 45 ans</li> <li>- Stade IV</li> <li>- Hb &lt; 10,5 g/l ; GB &gt; 15000/mm<sup>3</sup> ; Ly &lt; 600/mm<sup>3</sup> ou &lt; 8% des GB</li> <li>- Albuminémie &lt; 4 g/dl</li> </ul>	

**Tableau 2** : classification pronostique et thérapeutique des lymphomes de Hodgkin selon l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) et le GHSG (German Hodgkin Study Group). FdR : facteur de risque. IPS : International Prognostic Score.

### 3. Rationnel des traitements

Nous nous intéressons dans ce travail aux formes localisées, dont la prise en charge thérapeutique repose aujourd'hui sur des modalités de traitement combinées, associant poly-chimiothérapies et radiothérapie. Ces associations thérapeutiques ont permis au fil des évolutions d'améliorer le pronostic de ces maladies. Avec les standards actuels, la survie sans maladie à 5 ans est de jusqu'à 65-95% tous stades confondus, selon les facteurs pronostics, et même > 95% lorsque la maladie est localisée et de bon pronostic [2, 4].

On distingue classiquement 3 groupes pronostics et thérapeutiques : les groupes « maladie débutante de pronostic favorable » (Early Favourable), « maladie débutante de pronostic défavorable » (Early Unfavourable) et « maladie avancée » (Advanced Stage) (cf. tableau 2). Nous ne parlerons que des formes localisées (Early stage) et pas des maladies avancées pour lesquelles le traitement repose avant tout sur la chimiothérapie.

#### a. Chimiothérapies

Les premières observations de l'efficacité de la chimiothérapie dans le lymphome de Hodgkin datent de 1948, avec l'introduction des moutardes azotées par Albert et Petersen qui publient les premiers une réduction tumorale significative dans le lymphome de Hodgkin. De Vita [15,16] démontre dans les années 60 l'efficacité du schéma **MOPP** à base de ces moutardes azotées par méchlortamine, vincristine, procarbazine et prednisone, et rapporte des taux de rémission complète de 84% et une survie à 10 ans de 50%. Toutefois son efficacité était contrebalancée par des toxicités à court terme (nausées/vomissements, asthénie, alopecie, cytopénies), mais surtout à long terme (infertilité féminine et masculine, syndromes myélodysplasiques, leucémies) relativement importantes.

Bonadonna *et al* ont par la suite développé le schéma **ABVD** composé d'adriamycine, de bléomycine, de vinblastine, et de dacarbazine [17,18], d'abord en seconde ligne, puis en première ligne, avec des effets secondaires aigus (nausées/vomissement, asthénie, alopecie modérée, myélosuppression,

constipation, etc...) et tardifs (rares infertilités et néoplasies secondaires) plus modérés qu'avec le schéma MOPP. L'essai du CALGB par Canellos *et al* [18,19,20] a en premier montré pour les lymphomes de Hodgkin avancés que le schéma ABVD pendant 6-8 mois était équivalent en termes de réponse et de survie à une alternance ABVD/MOPP et était supérieur au schéma MOPP seul. Le schéma ABVD s'est progressivement imposé comme le schéma principal à la fois pour les maladies avancées et localisées [18]. Les essais H6-F et H6-U chez les lymphomes de Hodgkin localisés favorables et défavorables ont montré l'avantage de l'association radiothérapie et ABVD sur la radiothérapie et le MOPP, avec une amélioration de la survie sans progression pour l'essai H6-F, mais surtout une moindre toxicité du schéma ABVD [21].

Plus récemment, le groupe Allemand GHSG a développé les schémas **BEACOPP** et **BEACOPP escaladé**, tous deux composés de cyclophosphamide, d'adrimaycine, d'etoposide, de vincristine, de bléomycine, de procarbazine, et de prednisone (les doses de cyclophosphamide, d'etoposide, et de doxorubicine étant majorées dans le schéma escaladé). Ces protocoles permettent des taux de survie plus élevés particulièrement pour les maladies de Hodgkin avancées [22]. Dans l'essai HD9 [23,24], 1201 patients atteints de MH de stade IIB, III ou IV défavorables étaient traités par COPP-ABVD, ou BEACOPP ou BEACOPP escaladé, suivi de radiothérapie en cas de maladie Bulky initiale ou de maladie résiduelle après la chimiothérapie. Les taux de réponse incomplète étaient meilleurs avec le schéma BEACOPP escaladé qu'avec les schémas BEACOPP et COPP-ABVD (2% vs 8% vs 10% respectivement), de même que les taux de survie sans récurrence (87%, vs 76% vs 69% respectivement) et les taux de survie globale à 5 ans (91% vs 88% vs 83% respectivement). En termes d'effets secondaires, le schéma BEACOPP est marqué par des effets secondaires aigus assez équivalents aux schémas ABVD et MOPP, avec plus d'anémies et de leucopénies (rendant le recours aux facteurs de croissance plus fréquent, avec le surcout que cela implique), moins de thrombopénies, et moins de nausées. Il est occasionnellement responsable de cystites hémorragiques. Les effets secondaires à long terme sont des problèmes d'infertilité ainsi que des néoplasies secondaires (syndrome myélodysplasique et leucémies aigues myéloïdes). Les taux de seconds cancers sont de 6,8%, 8,9% et

6,7% respectivement pour les schémas BEACOPP, BEACOPP escaladé et COPP-ABV.

Le schéma **Stanford V** est un schéma dose-intense composé de doxorubicine, de vinblastine, de méchlorethamine, de vincristine, de bléomycine, d'étoposide et de prednisone. L'essai par Horning *et al* a montré une efficacité en association à la radiothérapie à la dose de 36 Gy dans les lymphomes de Hodgkin de stades III et IV ou de stades I et II extensifs, Bulky ou avec une atteinte splénique, avec une survie sans progression de 89% et un taux de survie globale de 96% [25]. Toutefois cet essai ne parvient pas à prouver sa supériorité par rapport au schéma ABVD. Un essai de phase III par Gordon *et al* comparant schémas ABVD et Stanford V pour des lymphomes de Hodgkin avancés ne retrouve pas de différence en termes de taux de réponse et de survie sans récurrence [26].

	<b>Composition</b>	<b>Dose (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Cycle (J)</b>
<b>ABVD</b>	<i>Doxorubicine</i>	25	Tous les 28 jours 1, 15
	<i>Bléomycine</i>	10	1, 15
	<i>Vinblastine</i>	6	1, 15
	<i>Dacarbazine</i>	375	1, 15
<b>BEACOPP</b> <i>Basique</i> <i>(escaladé)</i>		<i>Basique (escaladé)</i>	Tous les 21 jours
	<i>Blémomycine</i>	10	8
	<i>Etoposide</i>	100 (200)	1-3
	<i>Doxorubicine</i>	25 (35)	1
	<i>Cyclophosphamide</i>	650 (1250)	1
	<i>Vincristine</i>	1,4	8
	<i>Procarbazine</i>	100	1-7 (per os)
	<i>Prednisone</i>	40	1-14 (per os)
<b>Stanford V</b>	<i>Doxorubicine</i>	25	1, 15, 29, 43, 57, 71
	<i>Vinblastine</i>	6	1, 15, 29, 43, 57, 71
	<i>Mechlorethamine</i>	6	1, 29, 57
	<i>Vincristine</i>	1,4	8, 22, 36, 50, 64, 78
	<i>Bléomycine</i>	5	8, 22, 36, 50, 64, 78
	<i>Etoposide</i>	60	15, 43, 71
	<i>Predisone</i>	40	Qsp 12 semaines (per os)

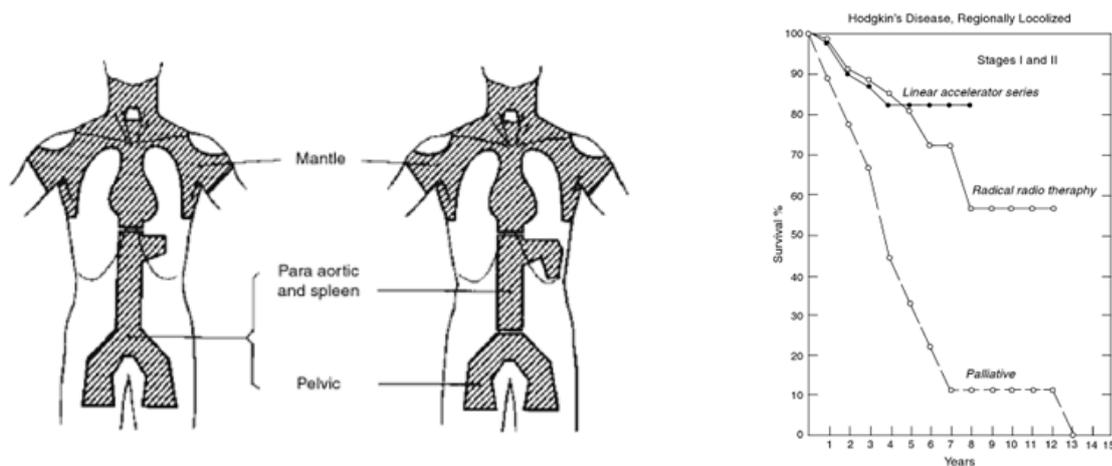
**Tableau 3** : principaux protocoles de chimiothérapie actuellement utilisés.

## b. Radiothérapie

En 1902, Pusey [27,28] publie ce qui apparaît comme le premier cas documenté de radiothérapie pour cette maladie, 7 ans à peine après la découverte des rayons X par Wilhelm Conrad Röntgen. Il démontre son efficacité, en mettant en évidence la diminution de taille d'adénopathies irradiées chez un garçon de 4 ans diagnostiqué avec une maladie de Hodgkin.

En 1950, Vera Peters à Toronto présente le premier cas de guérison d'un lymphome de Hodgkin à un stade débutant grâce à la radiothérapie, ce qui est ensuite confirmé par les observations d'Easson à Manchester [16,28]. L'irradiation est alors délivrée en utilisant des champs d'irradiation étendus, en kilovolts, à des doses de l'ordre de 20-27 Gy, et permet des taux de survie supérieurs à 80% [29] pour des lymphomes de Hodgkin de stades limités.

Dans les années 60 puis 70, la mise au point des premiers accélérateurs linéaires et des irradiations en MegaVolts, par Henry Kaplan à Stanford, permet de traiter les patients avec des doses plus élevées, jusqu'à 40-44 Gy [30], et d'améliorer le pronostic de patients jusque-là considérés comme palliatifs. Le postulat est alors que les ganglions adjacents à un site ganglionnaire envahi sont à haut risque d'envahissement ultérieur en l'absence de traitement. L'irradiation lymphoïde totale ou subtotale devient le traitement de référence de ces maladies et consiste à traiter les chaînes ganglionnaires en continuité, par un champ dit « en mantelet » au niveau sus-diaphragmatique et par un champ dit « en Y inversé » au niveau sous-diaphragmatique (aires ganglionnaires abdominales, ± pelviennes et inguinales) (cf. fig. 1).



**Fig. 1** : à gauche : diagrammes représentant une irradiation lymphoïde totale de la maladie de Hodgkin pour les patients splénectomisés (gauche) ou non-splénectomisés (droite), développée par Henry Kaplan à Stanford [31]. A droite : résultats de l'irradiation de maladies de Hodgkin de stades I et II par différentes méthodes de radiothérapie (accélérateur linéaire, radiothérapie kilovoltée, radiothérapie palliative kilovoltée).

Par la suite, l'avènement de la chimiothérapie entraîne l'apparition de traitements combinés radio-chimiothérapeutiques. Maurice Tubiana à l'IGR à Paris développe l'association de la vinblastine en monochimiothérapie et d'une radiothérapie type « Extended Field » [32], et démontre une meilleure survie sans récurrence. Puis de nouveaux essais randomisés, conduits initialement à Stanford, démontrent la supériorité en survie sans récurrence de schémas associant des polychimiothérapies à l'irradiation. Cependant, ces essais ne démontrent pas jusque-là d'amélioration de la survie globale [33]. Il faut attendre l'établissement des polychimiothérapies comme un standard en association avec la radiothérapie pour voir le recours à une irradiation étendue devenir moins pertinente. Le suivi à long terme des patients irradiés sur de grands volumes commence en effet à faire apparaître un déséquilibre entre amélioration significative de la survie globale initiale des patients - donc l'apparition de longs survivants - et séquelles à long terme non négligeables [6,34-37], en particulier la survenue de seconds cancers [38-48] et de toxicités cardiovasculaires, impactant significativement la survie spécifique des patients [38,49-55]. En effet 10-15% des patients développeront des effets secondaires sérieux incluant cancers secondaires et complications cardio-vasculaires létales,

principalement attribuables à l'irradiation, et indépendamment de la chimiothérapie. Il convient toutefois d'insister sur le fait que ces données de toxicités sont à modérer par rapport au fait qu'elles proviennent d'essais utilisant des techniques anciennes, datant des années 60 [41-48], faisant appel à des champs bien plus larges et des doses plus élevées qu'à ce jour.

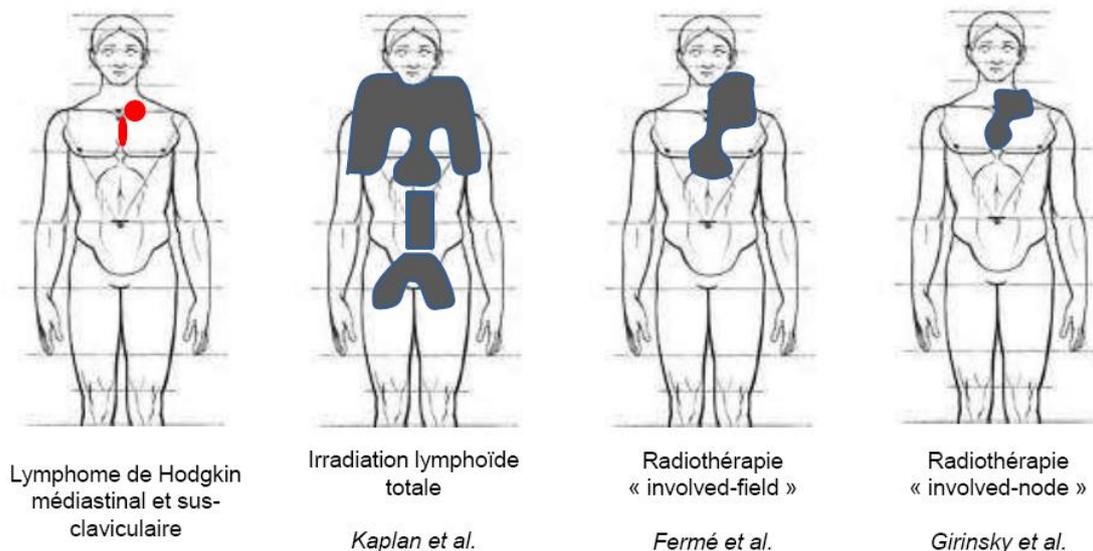
La diminution des volumes d'irradiation est soutenue par le constat que dans les cas de lymphomes de Hodgkin de stade I et II, les sites de rechute après chimiothérapie seule étaient localisés le plus souvent (dans plus de 80 % des cas) au niveau des ganglions initialement envahis [56]. On assiste à une diminution progressive mais néanmoins drastique des volumes irradiés, ce qui permet de passer d'une irradiation lymphoïde totale ou subtotale, en « mantelet » (« Sub-Total Node Irradiation », STNI, ou parfois « Extended Field Radiation Therapy », EFRT) à la fin des années 80, à une irradiation impliquant uniquement les aires ganglionnaires envahies, de type « Involved Field » (IFRT) [57] à la fin des années 90, appuyée par plusieurs essais randomisés [58-60] montrant des taux de survie équivalents à ceux d'irradiations plus larges par irradiation extensive ou subtotale. Les résultats des essais H8-F et H8-U ayant randomisé 1538 patients entre 1993 et 1999 entre une irradiation ganglionnaire subtotale (à la dose de 36 Gy avec un complément de 6 Gy au niveau des ganglions initialement envahis) et une association séquentielle de chimiothérapie et de radiothérapie IF (à la dose de 36 Gy en cas de rémission complète et à la dose de 40 Gy en cas de rémission partielle) ont définitivement démontré l'avantage de l'association séquentielle avec une amélioration significative de la survie globale à 10 ans [60].

Toujours dans la même optique de désescalade thérapeutique, deux essais, H9-F et H9-U [59,61,62] ont démontré l'intérêt d'une réduction des doses d'irradiation. L'essai randomisé H9-F comparait chez des patients de stade I-II de bon pronostic en rémission complète après la chimiothérapie une radiothérapie IF à la dose totale de 36 Gy, une IFRT à la dose de 20 Gy et l'absence de radiothérapie. Le bras omettant la radiothérapie était responsable de taux de rechute locale inacceptables tandis que, après 4 ans de suivi, les résultats étaient équivalents entre une dose de 20 Gy et une dose de 36 Gy en IFRT [63]. L'essai H9-U comparait trois bras de chimiothérapie, ABVD six cycles, ABVD 4 cycles et BEACOPP, associés à une IFRT

à la dose de 30 Gy. Les 3 bras étaient équivalents en termes de survie globale et de survie sans progression, tandis que le bras le moins toxique était celui comportant le schéma ABVD 4 cycles, validant ce protocole.

Le concept d'irradiation dit « Involved Node » apparaît grâce à l'amélioration des techniques de radiothérapie, essentiellement l'introduction de l'imagerie tridimensionnelle, la planification inverse, et le repositionnement guidé par l'image. La radiothérapie « Involved Node » est définie comme l'irradiation uniquement des ganglions initialement atteints définis par le PET/CT, avec une marge géométrique minimale (1 à 2 cm en général). Comparativement à la radiothérapie « Involved Field », la réduction des champs d'irradiation par radiothérapie INRT conduit à une meilleure épargne des tissus normaux (parotide, thyroïde, poumon, cœur, coronaires, seins) [64,65], avec comme finalité de diminuer les complications tardives du traitement. La contrepartie est que la radiothérapie INRT nécessite une plus grande précision dans la définition des volumes cibles. A cet effet, l'utilisation de techniques d'imagerie telles que la TEP-FDG en position de traitement avant la chimiothérapie est recommandée, afin de pouvoir fusionner ces images avec celles du scanner de simulation de la radiothérapie, de même que l'utilisation de techniques d'asservissement respiratoire (« gating ») [66]. Les résultats préliminaires sont encourageants. Paumier *et al* rapportent, chez 50 patients suivis pour lymphome de Hodgkin localisés, traités par 3 à 6 cycles d'ABVD et une radiothérapie INRT, éventuellement avec asservissement respiratoire, des taux de survie globale et de survie sans progression à 5 ans de 94 et 92% respectivement. L'essai prospectif H10 évalue les bénéfices potentiels de la radiothérapie IN chez des patients atteints de lymphome de Hodgkin localisé, et est actuellement en cours de surveillance des patients inclus [14,67]. Il s'agit d'un essai de phase 3 randomisé comparant un traitement par chimiothérapie ou radiochimiothérapie adapté au résultat d'une TEP-FDG, et une radiochimiothérapie standard, chez des patients ayant un lymphome de Hodgkin de stade I à II. Le traitement par radiothérapie dans cet essai repose sur une irradiation « Involved-Node » à la dose de 30 Gy en 15 fractions avec un complément de 6 Gy en cas de résidu tumoral. Les bras chimiothérapie seuls ont été fermés précocement en raison de taux de rechute inacceptables dans les deux groupes, favorable et défavorable.

En parallèle, le GHSG a mené avec des critères d'inclusion des patients légèrement différents des essais assez similaires. Chez les patients atteints de formes favorables, l'essai randomisé HD10 [29,68] incluait 1370 patients avec un recul de 7,5 ans. Cet essai comparait 2 à 4 cycles d'ABVD, associés à une radiothérapie IFRT à la dose soit de 20 soit de 30 Gy, ne montrait pas de différence significative entre les 4 bras, mais trouvait une moindre toxicité dans le bras comportant 2 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie IFRT à la dose de 20 Gy. Chez les patients atteints de formes défavorables, l'essai HD11 [68] randomisait 1395 patients entre 4 cycles d'ABVD ou 4 cycles de BEACOPP suivis d'une radiothérapie IFRT à la dose de 20 ou 30 Gy, sans montrer de différence en survie entre les 4 groupes. Puis l'essai HD14 randomisait 1127 patients entre 4 cycles d'ABVD et 2 cycles de BEACOPP escaladé suivis de 2 cycles d'ABVD, les 2 bras étant complétés d'une radiothérapie de type IFRT à la dose de 30 Gy. Les taux de survie sans progression étaient de 97% vs. 91% à la dernière analyse intermédiaire, en faveur du bras 2 BEACOPP + 2 ABVD, mais avec plus de toxicités [69], faisant de ce protocole une alternative crédible. Elle reste à ce jour recommandée dans le cadre d'essais cliniques.



**Fig. 2** : schémas représentant l'évolution des volumes d'irradiation. A **gauche** : ganglions envahis ; **puis de gauche à droite** : Irradiation lymphoïde totale (le « mantelet » en est la portion sus-diaphragmatique) ; radiothérapie IFRT ; radiothérapie INRT.

### **c. Formes localisées - bas risque : principe général**

En résumé, et d'après l'INCA (Institut National du Cancer), le traitement de référence actuel pour les formes localisées sus-diaphragmatiques sans facteurs de risque définies selon les critères de l'EORTC est une association d'une chimiothérapie composée de 3 cycles d'ABVD et d'une irradiation des territoires initialement atteints, de type « Involved-Field » (IFRT), à la dose de 30 Gy, avec un complément de 6 Gy en cas de résidu tumoral après la chimiothérapie. L'omission de la radiothérapie n'est pas recommandée, ni d'ailleurs l'emploi de la radiothérapie seule, associés à des taux de rechute inacceptables [60].

En cas d'utilisation des critères du GHSO, une alternative consiste en une chimiothérapie par deux cycles d'ABVD suivie d'irradiation à la dose de 20 Gy sur les territoires initialement envahis, uniquement en cas de formes localisées sans facteurs de risque telles que définies par les critères du GHSO (ce protocole n'est à ce jour pas validé dans les formes localisées sans facteur de risque telles que définies par l'EORTC) [13].

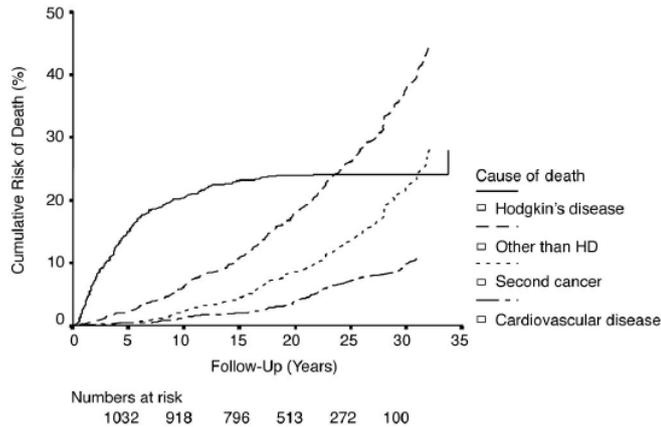
### **d. Formes localisées – haut risque : principe général**

Toujours d'après l'INCA, pour les formes localisées sus-diaphragmatiques présentant au moins un facteur de risque, le traitement recommandé est une association d'une chimiothérapie composée de 4 cycles d'ABVD et d'une irradiation à la dose de 30 Gy des aires ganglionnaires initialement atteintes [59,70]. Dans cette situation une chimiothérapie par 4 cycles de BEACOPP standard s'avère plus toxique.

En alternative, en cas d'utilisation des critères du GSHG, il est possible de proposer une chimiothérapie associant 2 cycles de BEACOPP renforcés suivis de 2 cycles d'ABVD, avec une meilleure survie sans échec au traitement et une meilleure survie sans progression à 5 ans, mais au détriment de toxicités aiguës plus importantes [13,68,69].

#### 4. Complications à long terme de la radiothérapie du lymphome de Hodgkin

Les progrès thérapeutiques des 30 dernières années dans le lymphome de Hodgkin en ont donc fait une des pathologies malignes avec le taux de curabilité le plus élevé. L'âge moyen jeune des patients combiné à l'efficacité accrue des thérapeutiques a conduit progressivement à des survies prolongées, avec pour conséquence l'apparition de toxicités radio et chimio induites tardive non observées jusque-là. L'excès de mortalité après traitement pour les lymphomes de Hodgkin est quantifié dans plusieurs essais : à 10 ans, 70 à 85% des décès sont alors directement liés à la maladie de Hodgkin elle-même, tandis que le reste est lié aux effets tardifs des traitements [71]. La mortalité spécifique de la maladie de Hodgkin est dépassée par la mortalité spécifique liée à la thérapeutique après 12 à 15 ans de suivi, puis tend à disparaître au-delà de 20 ans, tandis que le risque de décès par toxicité cardiovasculaire ou par second cancer, continue à augmenter au-delà de 10-15 ans, voire au-delà de 25 ans [5,37,42,43,71]. Environ 1 patient sur 6 décèdera d'un effet tardif des thérapeutiques, et la réduction de leur incidence semble la meilleure piste pour obtenir un gain en survie de ces patients [5]. Aleman *et al* rapportent dans une cohorte de 1261 patients, avec une médiane de suivi supérieure à 15 ans, un risque actuariel de décès à 25 ans par autre cause que le lymphome de Hodgkin lui-même de 13,5% pour les seconds cancers, avec un risque relatif de décès de 6,6, et de 6,9% pour les causes cardiovasculaires, avec un risque relatif de décès de 6,3 [6].



**Fig. 3 :** Risque actuariel de décès par grande catégorie de pathologies après traitement pour lymphome de Hodgkin (tiré d'Aleman et al. [6]).

L'évidence de l'impact des traitements du lymphome de Hodgkin sur le risque de seconds cancers est apportée par de très nombreuses séries rétrospectives [38]. Le risque le plus évident est pour les cancers épithéliaux dans ou en limite de champs d'irradiation, d'une latence de 3 ans environ [39]. Les principaux cancers secondaires observés sont les leucémies, les lymphomes non Hodgkiniens, puis les cancers solides, dont le cancer du sein, les cancers bronchiques et pleuraux, les sarcomes, les mélanomes, les cancers de la thyroïde, de l'estomac [37]. Dans une étude ayant inclus plus de 32 000 patients traités pour un lymphome de Hodgkin, le risque de développer un cancer solide 25 ans après le diagnostic était doublé comparativement au groupe contrôle [40].

La part respective des différents traitements dans l'incidence de ces seconds cancers est impossible à parfaitement établir, ce d'autant que les études les plus longues évaluent les traitements les plus anciens, souvent plus toxiques (protocoles MOPP, radiothérapie extensive, mantelet). L'exemple type est le risque accru de myélodysplasie et de leucémie aigüe myéloïde avec l'irradiation extensive, car les agents alkylants utilisés dans les chimiothérapies sont connus pour présenter également ce risque [39]. Il semble toutefois, dans une méta-analyse randomisée par Franklin *et al*, que le risque de second cancer est augmenté avec l'utilisation de radiations ionisantes seules par rapport à la chimiothérapie seule, même si de nombreux biais pouvaient exister (facteurs individuels, traitements de rattrapage notamment) [38].

	Hancock [37]		Van Leeuwen [45]	
<b>Nombre de patients</b>	1440		1253	
<b>Suivi médian</b>	15,7 ans		14,1 ans	
<b>Type de cancer</b>	ERA	RR	ERA	RR
<b>Tous cancers confondus</b>	84,4	6,4	72,3	7,0
<i>Risque de décès</i>	43,5			
<b>Leucémies</b>	18,4	37,7	10,8	37,5
<i>Leucémies aiguës myéloïdes</i>			9,1	67,7
<b>LNH</b>	16,0	33	9,4	21,5
<b>Cancers solides</b>	48,8	4,3	54,5	6,1
<i>Sein</i>	21,5	4,1	29,4	5,2
<i>Pleuropulmonaires</i>	16,2	10,3	6,9	7,0
<i>Mélanomes</i>	4,1	11,6	3,5	5,5
<i>Sarcomes</i>	3,8	24,3	1,7	12,1
<i>Estomac</i>	3,2	4,9	3,9	10,9
<i>Glandes salivaires</i>	2,4	37,9	2,8	9,8
<i>Thyroïde</i>	2,3	10,6	2,3	15,2
<i>œsophage</i>	-	-	3,0	30,6

**Tableau 4** : Principaux cancers secondaires après traitement pour lymphome de Hodgkin [37,45]. LNH : Lymphome non Hodgkinien ; ERA : Excès de risque absolu, pour 10000 patients/an ; RR : risque relatif

Les toxicités d'organe sont en premier lieu de nature cardio-vasculaire (péricardite, coronaropathie, valvulopathie, insuffisance cardiaque), puis pulmonaires. On note également des problèmes de xérostomie en cas d'irradiation de l'anneau de Waldeyer ou de la parotide, d'infertilité en cas d'irradiation sous-diaphragmatique, et d'hypothyroïdie (30 % des longs survivants à un lymphome de Hodgkin traité par un faisceau en mantelet), qui peuvent être supplémentés par L-

thyroxine. Ces toxicités tardives sont en général prévisibles, dose-dépendantes, mais irréversibles [5,72].

Toutefois, la complexité d'obtenir des informations sur ces toxicités réside dans la difficulté à avoir un suivi à très long terme, car rarement effectué, et les études à même de présenter ce suivi font état de techniques de radiothérapie forcément anciennes, pour lesquelles les doses de radiothérapie étaient plus importantes, de l'ordre de 40 Gy, pour lesquelles les champs de radiothérapie étaient étendus aux territoires ganglionnaires non envahis, et pour lesquelles les techniques de radiothérapie étaient différentes (cobalt, accélérateurs linéaires sans collimateurs multilames par exemple). Ainsi, la radiothérapie de type IFRT, qui permet une meilleure épargne des organes à risque, entraîne possiblement moins d'effets secondaires tardifs. Avant l'introduction de l'ABVD en 1970, les protocoles de chimiothérapie étaient également plus toxiques [73,74].

#### **a. Cancers secondaires liés aux radiations ionisantes**

Le risque carcinogène des radiations ionisantes est très largement démontré. Historiquement, il est mis en évidence dès les années 20 et la relation de cause à effet est admise en 1928 par la CIPR (commission internationale de protection radiologique). Il existe une littérature abondante à ce sujet. Les études les plus importantes portent sur les survivants des bombes A d'Hiroshima et Nagasaki [75], sur les travailleurs du nucléaire [76,77], les « liquidateurs » de l'accident de Tchernobyl [78], et les longs survivants de patients traités par radiations ionisantes, notamment les séries de cancer du sein [51,79,80] et de lymphomes de Hodgkin [35-50,81]. Ces études, bien que comportant de nombreuses données incomplètes démontrent un effet-dose du risque carcinogène et prouvent que le risque lié aux radiations peut être quantifié. De plus, il faut distinguer parmi les seconds cancers ceux qui sont dus au traitement initial de ceux qui apparaissent normalement dans la population. Les seconds cancers observés peuvent en effet être provoqués par des facteurs génétiques qui auraient déjà induit le premier cancer, ou bien par le mode de vie (tabac, alcool, surpoids et insuffisance d'exercice physique) [34].

La relation entre risque de survenue d'un cancer radio-induit et dose d'irradiation semble linéaire pour la majorité des cancers radio-induits (à l'exception du cancer de la thyroïde). Il est débattu de l'existence d'un seuil minimal en dessous duquel le risque serait nul, ainsi que de la valeur de ce seuil. Il apparaît au vu des études épidémiologiques qu'il existerait un seuil de 0,1 Gy pour la thyroïde [82] ; ce seuil serait plutôt de 0,2-0,5 Gy pour les autres tissus, encore que certains retrouvent un seuil à 0,1 Gy/100 mSv pour tous les types de cancers [76,77]. A ce jour il ne semble pas possible d'extrapoler le risque de cancérogénèse pour des dose inférieures à ces seuils.

### **i. Cancer du sein secondaire**

L'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par radiothérapie sus-diaphragmatique pour un lymphome de Hodgkin a été retrouvée dans de nombreuses études rétrospectives [45-48,81,83-86]. L'incidence cumulative de survenue d'un cancer du sein après traitement pour lymphome de Hodgkin est retrouvée par Van Leeuwen *et al* à 19%, 30 après les thérapeutiques, mais pourrait être plus élevée selon les facteurs individuels [83,87,88]. L'âge au moment du traitement initial, l'association à une chimiothérapie, la dose d'irradiation, la taille des champs de radiothérapie voire l'irradiation pelvienne ont tous été identifiés comme susceptibles de modifier ce risque [81,83,89]. Globalement, l'incidence des cancers du sein représente au total de 6,3 à 9% des seconds cancers après maladie de Hodgkin [90]. Le délai minimal entre le traitement de la maladie de Hodgkin et l'apparition d'un cancer du sein est en général d'au moins 5 à 10 ans mais le risque devient plus important encore 15 ans après l'irradiation [34,37].

#### ***Influence de la dose et du volume d'irradiation.***

La dose totale d'irradiation est un facteur de risque de cancer du sein secondaire clairement établi par de multiples études cas-témoin [46,83,89,91-95] mais les différentes études fournissent des données contradictoires, notamment quant au caractère linéaire ou non de la relation entre dose et risque de cancer du sein secondaire, en particulier pour les fortes doses, où l'effet létal des radiations pour les cellules serait plus prépondérant. Inskip *et al* montrent dans une cohorte pédiatrique de 6647 jeunes femmes un risque accru de cancer avec la dose moyenne reçue par

le sein, avec un risque majoré au-delà de 11 Gy, et surtout au-delà de 30 Gy [89]. Van Leeuwen *et al* suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein avec la dose reçue sans élément en faveur d'une réduction du risque avec les fortes doses. Ils retrouvent ainsi une augmentation significative du taux de cancers du sein au-delà de 24 Gy chez des patientes ayant reçu de la radiothérapie seule [45,83]. Alternativement, Bahtia *et al* ont montré que des patientes jeunes recevant moins de 20 Gy aux glandes mammaires ne présentaient pas un risque significativement plus élevé de développer un cancer du sein par rapport aux cas contrôles [85].

La diminution progressive des volumes nécessaires au contrôle tumoral, avec le passage de l'irradiation en mantelet à l'IFRT [58-60], puis peut-être à l'INRT [64-67] doit théoriquement réduire le taux de cancers du sein chez les patientes survivantes d'un lymphome de Hodgkin, mais seul un suivi à très long terme permettra de quantifier ce bénéfice [91]. Plusieurs équipes ont toutefois essayé de modéliser le risque individuel de cancer du sein secondaire, comme dans cette étude du Princess Margaret Hospital à Toronto sur 41 patientes : le passage de l'irradiation en mantelet à la radiothérapie IF permettrait de diminuer l'excès de risque relatif de cancer du sein radio-induit à 20 ans de 65%, et la réduction de la dose totale de 35 Gy à 20 Gy permettrait de réduire ce risque de 77% [91,92]. De Bruin *et al* à Eindhoven, retrouvait dans une série rétrospective sur 1122 patientes avec un suivi de 17,8 ans un risque relatif de 2,7 de développer un cancer du sein avec une irradiation en mantelet comparé à une irradiation médiastinale seule, mais le recul était insuffisant pour les patientes traitées par irradiation médiastinale seule [88]. Néanmoins, ces résultats doivent être confirmés par des données cliniques issues d'études prospectives.

### ***Influence de l'âge au moment du traitement.***

Le risque relatif de développer un cancer du sein semble maximal autour de l'âge de la puberté, puis décroît progressivement lorsque les thérapeutiques surviennent à un âge plus élevé, quand bien même l'incidence accrue naturelle des cancers du sein dans les groupes de patients plus âgés limite l'excès de risque absolu. L'excès de risque absolu tend ainsi vers zéro pour les patientes irradiées après l'âge de 40 ans, mais les résultats sont moins clairs pour les patients irradiés entre 30 et 40 ans, au

moment du pic d'incidence de la maladie de Hodgkin chez l'adulte, avec certaines séries qui montrent un risque significativement accru entre 30 et 35 ans [93]. Les principales études de cohorte retrouvent ainsi un risque relatif compris entre 3 et 10 pour des femmes traitées vers l'âge de 20 ans [91-93]. Swerdlow *et al* [81] trouvent un risque de développer un cancer du sein pour des patientes jeunes ayant reçu une irradiation en mantelet à une dose  $\geq 40$  Gy de 48% à 40 ans [81]. Veit-Rubin *et al* dans une étude sur la base de données américaine SEER retrouvent un risque relatif compris entre 2 et 4,4 avant 40 ans, mais surtout un RR à 13,4 avant 20 ans [93]. Dans une étude réalisée en Angleterre et aux Pays de Galles chez 5002 patientes traitées par une radiothérapie sus-diaphragmatique pour un lymphome de Hodgkin avant l'âge de 36 ans entre 1956 et 2003, Cooke *et al* retrouvaient un risque accru de cancer du sein radio-induit avec la proximité des ménarches (< 6 mois) bien que ce facteur de risque restait à confirmer [87]. Le seuil se situe à la jeune adolescence pour certains [81,85,89,95], avant 20 ans pour d'autres [37,88].

L'âge au traitement semble également influencer le pronostic de la maladie, avec des temps de latence de 10-14 ans chez les patientes irradiées avant l'âge de 20 ans, et entre 15 et 19 ans pour les patientes plus âgées. Dans les deux groupes, toutefois, l'excès de risque absolu reste plus élevé pour les deux groupes après plus de 30 ans de suivi. Pour Swerdlow *et al*, le risque cumulatif après 40 ans de suivi atteignait près de 50% pour des patientes traitées avant l'âge de 20 ans à la dose de 40 Gy. La plupart des cancers du sein survenaient alors après plus de 20 ans de suivi [81].

### ***Influence de la chimiothérapie.***

De nombreuses études avec des résultats contradictoires ont retrouvé un effet de la chimiothérapie sur le risque de cancer du sein chez des patientes également traitées par radiothérapie pour un lymphome de Hodgkin. Des auteurs ont mis en évidence une réduction du risque de cancer du sein de jusqu'à 40% en cas d'administration d'agents alkylants ou même de molécules d'hormonothérapie [44,45,95,97,98]. La principale hypothèse serait l'induction d'une ménopause précoce par ces agents et une diminution de l'exposition des glandes mammaires aux œstrogènes [44,45]. Un argument en ce sens est l'effet protecteur d'une irradiation ovarienne supérieure à 5 Gy (RR = 0,5) [95]. Pour certains, les traitements combinés pourraient même

éliminer, au moins partiellement, l'effet dose entre radiations et cancers secondaires, du fait des conséquences de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne [99].

### ***Pronostic des cancers du sein secondaires***

Une autre étude sur la base de données SEER réalisée chez 9620 femmes atteintes d'un cancer du sein entre 1973 et 2007 et ayant été traitées antérieurement pour un lymphome de Hodgkin a cherché à déterminer le pronostic de leur cancer du sein comparativement à une population de cancer du sein sans antécédent d'irradiation durant la même période. Les patientes ayant présenté un lymphome de Hodgkin avaient une maladie plus agressive avec un risque plus important de survenue de second cancer du sein et un moins bon pronostic. Le hazard-ratio pour la mortalité par cancer du sein était de 1,36 [IC<sub>95%</sub> = 1,05 – 1,76] [93]. Une autre étude sur 147 patientes suivies entre 1966 et 1999, retrouvait plus de cancers du sein triple négatifs à âge équivalent, donc des cancers de plus mauvais pronostic [100].

### **ii. Cancer bronchique secondaire**

L'excès de risque de cancer bronchique après traitement pour lymphome de Hodgkin a été démontré dans de nombreuses cohortes institutionnelles, avec une période de latence de 5 ans environ, et un excès de risque qui perdure jusqu'à plus de 20 ans après les traitements. Dans une meta-analyse sur 74831 patients traités par radiothérapie pour des lymphomes de Hodgkin, Ibrahim *et al* [101] retrouvent un risque relatif de développer un second cancer bronchique de 4,62, avec un excès de risque absolu de 10,4 patients/10000/an. Le temps de latence moyen était de 11,5 ans pour un âge au diagnostic de 45 ans. Le RR était corrélé à l'âge jeune lors du traitement initial, ainsi qu'à l'utilisation de radiothérapie ou de traitements combinés. L'additivité restait discutée.

### ***Influence de la dose***

Il n'est pas clairement mis en évidence de relation dose-effet : certaines études montrent une relation entre doses et risque de cancer bronchique [44,45,48]. C'est le cas pour Van Leeuwen *et al* qui trouvent un seuil de 9 Gy, au-delà duquel le risque relatif de développer un cancer du poumon par rapport à des doses < 1 Gy est de

9,6. Il semblerait toutefois pour cette équipe que l'excès de risque diminue pour des doses supérieures à 15 Gy [44]. C'est également le cas pour Gilbert *et al* qui retrouvent une relation linéaire dès les faibles doses, jusqu'à 30 Gy uniquement [102]. Toutefois d'autres études ne retrouvent pas cette corrélation. Une des conséquences d'un modèle non linéaire aux fortes doses est la complexité à modéliser le risque de cancer secondaire à partir des doses reçues par les poumons. Par ailleurs, il faut tenir compte des facteurs confondants, principalement le tabagisme, qui semble ainsi multiplier le risque lié à la chimiothérapie et à la radiothérapie, mais aussi la possibilité que les patients atteints de maladie de Hodgkin soient naturellement plus à risque de second cancer, l'immunodépression après splénectomie [103], ou à l'inverse, le fait que nombre de ces patients ont été traités par des techniques anciennes, ou encore le risque de surdiagnostic lié au suivi de ces patients. La surveillance de ces patients par des scanners thoraciques faibles doses représente d'ailleurs une perspective de recherche intéressante [103].

### ***Influence de l'âge***

Comme pour le cancer du sein, il se dégage une tendance à ce que l'irradiation à un âge jeune soit responsable de cancers bronchiques et de mésothéliomes plus fréquents, et d'installation plus rapide [44].

### **iii. Cancer de la thyroïde**

Le risque de cancer de la thyroïde est bien démontré par les études chez les survivants des bombardements atomiques de 1945 à Hiroshima et Nagasaki, ainsi que chez les personnes précédemment exposées aux radiations ionisantes pour un premier cancer ou pour des affections bénignes (teigne du cuir chevelu, angiome, hypertrophie thymique, ADP cervicales, hypertrophie des amygdales et des végétations, otites) [104,105,106,107].

### ***Influence de l'âge et du sexe***

Pour ces différentes études, la constante est que le risque relatif est maximal lorsque l'exposition a eu lieu à un âge jeune, diminue avec l'augmentation de l'âge au traitement, et n'est plus ou peu significatif au-delà de 25-30 ans. Dans une analyse

poolée, Ron *et al* [108] retrouvent ainsi un ERR/Gy de 7,7 (IC95% 2.1 – 28.7) et un EAR/Gy de 4,4/10000 personnes-années avant l'âge de 15 ans. La thyroïde chez l'enfant est ainsi reconnue comme un des organes les plus radiosensibles. Le risque est plus élevé chez la fille que le garçon, comme c'est le cas pour l'incidence des cancers de la thyroïde survenus hors irradiation ionisante.

### ***Influence de la dose***

Les différentes études épidémiologiques mettent en évidence une relation entre dose et effet carcinogène complexe. Les études des survivants des bombes atomiques mettent en évidence un risque de cancer de la thyroïde radio-induit dès 100 mSv, soit 0,1 Gy [106]. Plusieurs cohortes pédiatriques rétrospectives [107,109] ont observé une augmentation du RR linéaire jusqu'à des niveaux de dose compris entre 10 [109,110] et 20 Gy [107], mais que par la suite, la courbe dose-effet plafonnait puis s'inversait, le risque relatif diminuant pour des doses plus élevées, à partir de 20 [107,110] voire 30 Gy [109] selon les études. Le risque individuel de cancer secondaire est ainsi complexe à modéliser pour les cancers de la thyroïde, même si certains modèles mathématiques se rapprochent des observations cliniques (modèle linéaire exponentiel quadratique en particulier) [107]. Pour les doses inférieures à 10 Gy il existe une augmentation du risque relatif selon un facteur 4 à 10 par Gy reçu par la thyroïde. De plus le risque de cancer de la thyroïde continue à augmenter après un suivi supérieur à 20 ans, ce qui implique que la surveillance doit être prolongée [110].

### ***Incidence et pronostic***

Après exposition, l'incidence du cancer de la thyroïde augmente ainsi à partir de 5 à 10 ans de suivi, puis diminue au-delà de 30 ans pour rester plus élevée que dans la population générale. Toutefois, il n'est pas évident qu'elle se traduise par un excès de mortalité : par exemple le suivi des patients exposés à l'I<sup>131</sup> après l'accident de Tchernobyl ne met pas en évidence d'augmentation de la mortalité grâce au dépistage systématique des personnes irradiées, ce doit faire relativiser les chiffres présentés [106].

## b. Toxicités d'organes

### i. Toxicités cardiaques

Les maladies cardiovasculaires sont la deuxième cause de décès liée aux traitements du lymphome de Hodgkin, derrière les seconds cancers, à raison de 2 à 5% de la mortalité globale dans cette population, et 12 à 16% de la mortalité spécifique [55,111], soit un RR de 2,2 à 7,2 selon les séries. L'irradiation médiastinale quasi systématique, et le recours à des chimiothérapies cardiotoxiques (anthracyclines) sont responsables de complications pouvant toucher tous les tissus cardiaques : le péricarde, les coronaires, le myocarde, les valves, le tissu conducteur [111]. Au plan anatomopathologique, l'irradiation est susceptible de causer une atteinte des capillaires sanguins à l'origine de fibrose radio-induite [112] et une atteinte des artères coronaires favorisant l'athérosclérose [51]. Lee *et al* [55] rapportent ainsi que 96% des patients irradiés au niveau du médiastin présenteront des complications cardiaques, même si asymptomatiques, dont les principales sont, en phase aiguë, l'atteinte péricardique, fréquente, mais souvent mineure et asymptomatique, non prédictive du risque futur de péricardite chronique constrictive.

En phase tardive, la péricardite chronique constrictive est retrouvée lorsqu'elle est cherchée, dans 5 à 10% des cas avec une mortalité estimée à 0,7% des patients traités pour lymphome de Hodgkin [113]. L'incidence de la myocardite est difficile à estimer, mais une série autopsique retrouve jusqu'à 50% de myocardites pour des patients irradiés à un âge jeune [113]. Une baisse de la FEVG est retrouvée dans 30 à 50% des cas. Il semble que les patients traités avec des techniques plus modernes semblent garder une fonction cardiaque normale et la conserver au cours du temps. La toxicité myocardique est souvent corrélée à l'utilisation d'anthracyclines. Le problème reste son interprétation parfois subjective. Les atteintes coronariennes sont plus rares, mais possiblement sous estimées car souvent asymptomatiques, au moins initialement [113]. Boivin *et al* rapportent un RR d'infarctus du myocarde de l'ordre de 2,5 après irradiation médiastinale, indépendamment d'une éventuelle chimiothérapie [114]. Les coronaropathies pourraient ainsi être responsables de plus de 2/3 de la mortalité spécifique chez ces patients irradiés [111].

	Hull et al. [115]	Aleman et al. [116]		Myrehaug et al. [53]		Galper et al. [54]	
	RR	RR	ERA	RR	ERA	RR	ERA
Pontage coronarien	1,6	–	–	–	–	3,2	18
Angioplastie	–	–	–	–	–	1,6	18
Chirurgie valvulaire	8,4	–	–	–	–	9,2	14
Pacemaker	–	–	–	–	–	1,9	9
Angor	–	3,2	61,7	–	–	–	–
Insuffisance cardiaque	–	4,9	25,6	–	–	–	–
Hospitalisation pour maladie cardiaque	–	–	–	1,9	35,6	–	–

**Tableau 5** : Récapitulatif des principales études rétrospectives de la morbidité cardiaque après traitement d'un lymphome de Hodgkin. RR : risque relatif ERA : excès de risque absolu.

Les principaux facteurs de risque identifiés sont la dose d'irradiation (en particulier les fortes doses > 35-40 Gy) le fractionnement (les doses par fraction > 2 Gy), le volume de cœur irradié, l'âge jeune au moment de l'irradiation, l'utilisation de chimiothérapie cardiotoxique, les facteurs de risque cardio-vasculaires habituels.

### ***Influence de la dose***

De nombreuses études pointent vers un risque de complications cardiaques de l'irradiation dès les faibles doses. Les études de survivants des bombes atomiques au Japon montrent déjà l'apparition de complications cardiaques dès 0,5 Gy, avec une relation dose-effet qui semble linéaire [117]. Le suivi de patientes irradiées pour un cancer du sein, recevant en général des doses cardiaques de 3 à 17 Gy, met également en évidence les toxicités cardiaques dès les faibles doses, devant faire limiter au maximum l'irradiation cardiaque [51]. Le risque est plus marqué pour les patientes irradiées pour un cancer du sein droit, avec des doses au cœur plus importantes (0,9-14 Gy vs 0,4-6 Gy) [55]. Par exemple, Darby *et al* rapportent les

résultats d'une série de 2183 patientes irradiées pour un cancer du sein et trouvent une relation linéaire dès les faibles doses entre dose moyenne au cœur et complications cardiovasculaire, avec un excès de risque absolu de 7,4% /Gray délivré au cœur (IC95% 2,9 - 14,5), indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires [51]. Leur risque d'apparaître semble augmenter avec la dose reçue et la durée de suivi, mais débute en général au-delà dès 5 ans après la fin de l'irradiation et continue à apparaître après plus de 20 ans de suivi [51,55].

La mortalité des complications cardiovasculaires semble toutefois liée aux doses supérieures à 30 Gy [55,113]. Deux études chez l'enfant [119,120] s'intéressant spécifiquement à la mortalité cardiaque après radiothérapie médiastinale pour lymphome de Hodgkin ont montré que les décès survenaient chez les patients ayant reçu plus de 30 Gy au médiastin [119]. Pour certains auteurs, les atteintes coronaires et valvulaires ne surviendraient que pour des doses supérieures à 30 Gy, alors sous forme de fibroses myocardiques [112] et valvulaires parfois sévères [121,122]. A 40 Gy, l'incidence des atteintes latentes ou patentes des coronaires est de 37 % dans une série autopsique [113]. Toutefois, à ces doses la toxicité cardiaque, une fois présente, est définitive, irréversible et dégrade la qualité de vie. L'ajout de caches carinaires à 15 Gy [119], puis l'avènement de la radiothérapie conformationnelle a historiquement permis de limiter cette toxicité sévère, sans toutefois éliminer complètement les atteintes coronaires, car les ostiums sont plus difficiles à protéger lorsque le médiastin moyen est impliqué. Pour une équipe, par exemple, le RR de décès par pathologie cardiaque autre que coronaire était ainsi passé de 5,3 à 1,4 avec l'introduction du blocage sous carinaire [119].

### ***Influence du volume cardiaque***

Il a été montré dans le cancer du sein que l'irradiation d'une partie seulement du cœur était responsable d'un moindre excès de toxicités cardiaques [49,123].

Rutqvist *et al* [124] ont randomisé 960 patients entre radiothérapie pré et post-opératoire, incluant les aires ganglionnaires, chez des patients n'ayant pas eu de chimiothérapie. La reconstruction de la dose au cœur avait montré, après plus de 20 ans de suivi, que les patients ayant reçu la dose/le volume d'irradiation les plus

élevés étaient également les patients avec le risque relatif de mortalité le plus élevé, de 3,2 pour des patientes irradiés pour le sein gauche. Un facteur confondant est que le volume cardiaque est souvent corrélé à la dose reçue.

### ***Facteurs de risque spécifiques aux patients***

Plusieurs séries rétrospectives ont étudié l'effet des facteurs cliniques sur le risque de développer des pathologies cardiaques radio-induites [114,119,125,126] : les facteurs de risque cardio-vasculaires habituels que sont le sexe masculin, l'hypertension, le diabète, l'hypercholestérolémie, le diabète, les antécédents de pathologie cardiaque, et le tabagisme étaient associés à un risque accru, souvent indépendant, de présenter des événements cardiaques après irradiation. Myrehaug *et al*, dans une population de patients suivis après lymphome de Hodgkin avec antécédents cardiaques, a montré qu'une pathologie cardiaque préexistante était le facteur prédictif le plus puissant de de toxicité cardiaque de l'irradiation [53].

L'âge au moment de l'irradiation semble également un facteur de risque majeur pour le développement de toxicités cardiaques. L'étude de Stanford [119] retrouve un RR de 44 de décès par infarctus, et un RR de 21 de décès par pathologie cardiaque par rapport à la population générale en cas d'irradiation avant l'âge de 20 ans. D'autres études ont retrouvé des résultats similaires, et l'hypothèse alors évoquée était une vulnérabilité accrue à l'irradiation des tissus cardiovasculaires immatures [125].

### ***Influence de la chimiothérapie***

Spécifiquement au lymphome de Hodgkin, et comparativement à la population générale, la morbidité cardiaque des longs survivants ayant reçu une chimiothérapie à base de doxorubicine et une radiothérapie médiastinale est augmentée de 3 à 5 fois [50,52,121]. Dans des études récentes, en plus des effets de la radiothérapie, l'impact de la chimiothérapie à base d'anthracyclines sur la mortalité cardiaque a été évaluée ; ainsi Swerdlow *et al* ont retrouvé une augmentation du risque de décès par infarctus du myocarde de 7 à 8 chez les patients ayant reçu une chimiothérapie de type ABVD sans radiothérapie supra-diaphragmatique comparativement à la population générale [81].

### ***Influence de la durée de suivi***

Dans la série de Aleman *et al* chez 1474 patients survivants à un lymphome de Hodgkin, âgés de moins de 41 ans au moment du traitement, avec un suivi médian de 18,7 ans, le risque relatif d'infarctus du myocarde était significativement plus élevé après 10 ans de suivi et continuait à être élevé 25 ans après l'irradiation [50]. En analyse multi-variée, la radiothérapie médiastinale était associée à un risque accru de valvulopathie, de coronaropathie et d'insuffisance cardiaque ; par ailleurs, le risque de valvulopathie et d'insuffisance cardiaque était augmenté lorsque la radiothérapie médiastinale était associée à une chimiothérapie à base d'anthracyclines. Le tableau 6 résume les études ayant retrouvé un excès de risque de morbidité cardiaque chez les survivants de maladie de Hodgkin comparativement à la population normale.

	Hoppe [121]		Ng et al. [52]		Aleman et al. [50]		Swerdlow et al. [81]		Castellino et al. [120]
	RR	RA	RR	RA	RR	RA	RR	RA	RA
0-5 ans	2	6,4	4,4	6,3	7,6	6,1	1,7	4,6	–
5-10 ans	3,6	20,1	2,7	5,3	7	10,6	2,3	10,9	5,1
10-15 ans	3	20,5	2,5	7,2	4,5	10,7	1,9	8,5	12,3
15-20 ans	5	54,2	2,8	13,9	6,8	28,7	4,1	28,9	12,3
> 20 ans	5,6	70,6	4,5	41,1	8,3	53,9	3,1	22,2	25

**Tableau 6** : Récapitulatif des principales études de la Mortalité cardiaque après traitement pour un lymphome de Hodgkin Extrait de Ng [52] RR : risque relatif RA : risque absolu.

Ces études ont pour principales limites l'hétérogénéité des patients étudiés et l'utilisation de techniques anciennes et imprécises (radiothérapie bidimensionnelle, volumes d'irradiation larges, doses par séance élevées, cobalt), ainsi que l'association plus ou moins systématique à une chimiothérapie cardiotoxique. Elles

posent des problèmes méthodologiques rendant difficile l'analyse des facteurs de risque de cardiotoxicité radique.

La diminution des volumes d'irradiation avec la radiothérapie IF [60], la diminution des doses d'irradiation pour les maladies de Hodgkin de bon pronostic [63] et la meilleure protection des organes à risque (RTC-3D, RCMI, tomothérapie) [126,127,128] rendent difficile la conceptualisation des risques cardiovasculaire avec les techniques actuelles. Il sera nécessaire d'attendre le suivi à long terme des patients actuels pour observer une baisse des toxicités cardiaques à long terme.

## ii. Toxicité pulmonaire

Les toxicités pulmonaires tardives radio-induites ont une incidence de 1% à 3% et les principaux signes à l'origine du diagnostic de pneumopathie radio-induite sont la dyspnée, éventuellement la découverte de lésions de fibrose à l'imagerie pulmonaire [129-131] ; ces signes peuvent, en outre, s'accompagner d'une réduction limitée mais irréversible de la fonction respiratoire avec un syndrome restrictif et une réduction du coefficient de transfert du monoxyde de carbone. Les principaux facteurs favorisants sont les dysfonctions respiratoires avant la radiothérapie, les antécédents de chimiothérapie et surtout la dose et le volume de poumon irradié.

Les facteurs dosimétriques classiquement rapportés sont la dose moyenne, le  $V_{20Gy}$  et le  $V_{30Gy}$ . Hernando *et al* [132], dans une étude portant sur 201 patients irradiés pour des cancers pulmonaires, mettaient en avant que les paramètres dosimétriques les plus puissamment prédictifs de pneumopathie radique étaient la dose moyenne aux poumons ainsi que le  $V_{30Gy}$ . Un  $V_{30Gy} < 18\%$  entraînait un risque de pneumopathie radio-induite de 6%, contre 24% au-delà. De manière inattendue, ils mettaient en évidence un rôle protecteur du tabagisme actif (qu'ils rapportaient possiblement à l'hypoxie, ou à la suppression immunitaire liée au tabagisme). Kwa *et al* [133, 134] rapportaient la dose moyenne comme facteur prédictif le plus évident, dans une analyse portant sur 540 patients, avec des risques de pneumopathie radio-induite de 5, 11, 18 et 43% pour des doses moyennes comprises entre 0-8, 8-16, 16-24 et 24-36 Gy respectivement. Graham *et al* [135], dans une analyse dosimétrique

de 99 patients traités pour cancer du poumon, ne retrouvent pas de pneumopathie pour une  $V_{20Gy} < 22\%$ , et 7% de pneumopathies pour une  $V_{20Gy}$  comprise entre 22 et 31%. Les auteurs ne retrouvaient pas de pneumopathie radique si la dose moyenne était  $< 10$  Gy, retrouvaient un risque de 24% au-delà de 20 Gy, et un risque de plus de 36% pour une dose moyenne  $> 40$  Gy.

La chimiothérapie par ABVD, essentiellement la bléomycine est susceptible d'induire une toxicité pulmonaire [136]. Néanmoins, on note une incidence peu élevée des toxicités pulmonaires tardives chez les survivants de lymphome de Hodgkin traités par chimiothérapie seule [137]. Toutefois, lorsqu'il existe une toxicité pulmonaire induite par la bléomycine, cela a un impact sur la survie spécifique par origine pulmonaire des patients traités pour une maladie de Hodgkin, surtout si l'âge au moment du traitement était supérieur à 40 ans [138]. Il est difficile de différencier les effets pulmonaires de la radiothérapie et de la chimiothérapie après traitement d'un lymphome de Hodgkin médiastinal. De plus, les études ayant évalué les toxicités des traitements n'utilisaient que peu de modalités de test fonctionnel.

### iii. Toxicité thyroïdienne

Comparativement à la population générale, les enfants survivants à long terme de maladie de Hodgkin ont une incidence plus élevée d'anomalies thyroïdiennes, incluant des hypothyroïdies, des hyperthyroïdies et des tumeurs thyroïdiennes, bénignes ou malignes ; les anomalies thyroïdiennes concernent ainsi plus de 40% des patients après traitement par chimiothérapie et radiothérapie [110,139]. Dans la plupart des études, la dose médiane délivrée à la glande thyroïde était  $\geq 35$  Gy. Bien que l'hyperthyroïdie puisse survenir après la radiothérapie cervicale de la maladie de Hodgkin, l'incidence de l'hypothyroïdie est plus élevée [110]. Chez les jeunes patients ayant moins de 17 ans, la dose d'irradiation est le facteur de risque le plus important de développer une hypothyroïdie [140]. Le sexe féminin et un âge plus élevé ont également été retrouvés comme facteur indépendant d'augmentation du risque d'hypothyroïdie [110]. Par contre, chez les enfants survivants à long terme de maladie de Hodgkin n'ayant reçu qu'un traitement

à base de chimiothérapie, le risque d'hypothyroïdie ne semble pas augmenter [141]. L'hypothyroïdie est aisément supplémentée par L-thyroxine [36].

## **5. Apport des nouvelles techniques de radiothérapie**

La technique de radiothérapie de référence pour le traitement des lymphomes de Hodgkin localisés reste à ce jour l'irradiation de type « Involved Field », réalisée à l'aide d'un accélérateur linéaire, à la dose moyenne de 30 Gy en fractions de 2 Gy sur les aires ganglionnaires initialement envahies

### **a. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité**

La RCMI (radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité) se définit par la variation au cours de l'irradiation de l'intensité des faisceaux à l'intérieur du champ d'irradiation. Sa définition précise par l'HAS est une radiothérapie conformationnelle 3D dans laquelle on module la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux en cours de séance.

La RCMI permet d'améliorer l'adéquation de la distribution de dose aux volumes cibles par une capacité d'adaptation à des volumes plus complexes, et de mieux maîtriser l'homogénéité de la distribution de dose, soit par une homogénéité plus grande soit par une inhomogénéité prédéfinie au niveau du volume cible anatomoclinique. La RCMI dispose ainsi de deux avantages prépondérants par rapport à la radiothérapie conformationnelle : d'une part la possibilité d'augmenter la dose dans la zone tumorale entraînant ainsi un gain potentiel en termes de contrôle tumoral, d'autre part la possibilité de diminuer la dose dans les tissus sains proches de la tumeur permettant donc de limiter la morbidité associée [142,143].

Il s'agit d'une technique seulement relativement récente, au sens où le concept est ancien, mais elle a été très améliorée grâce aux progrès techniques de la radiothérapie des 20 dernières années. Il était déjà possible en soi de délivrer une irradiation inhomogène à l'aide des accélérateurs multilames « classiques » en multipliant les incidences et en modifiant la fluence du faisceau à l'aide de caches ou de champs réduits. On parlera alors de RCMI statique, et de sa variante, la RCMI « Step and Shoot ». L'irradiation se fait de manière séquentielle, les lames du

collimateur se déplacent entre chaque incidence, et le champ d'irradiation est décomposé en segments d'irradiation de taille différente. Une autre variante est la technique « Sliding Window » pour laquelle les lames du collimateur se déplacent simultanément à l'irradiation, de manière dynamique. Cependant, deux progrès majeurs permettent de démocratiser cette technique : d'une part la planification inverse, et d'autre part la RCMI dite « rotationnelle » : la forme du faisceau est modulée de manière simultanée à l'irradiation par des collimateurs multilames dynamiques, tandis que la source d'irradiation (la « gantry » de l'accélérateur linéaire) se déplace autour du patient [143].

À l'heure actuelle, la mise en œuvre de cette technique doit nécessairement faire appel aux outils de la RTC3D, à un logiciel de planification inverse (optimisation de la fluence des faisceaux à partir des contraintes prescrites), à des outils de transfert (logiciels et réseaux) et d'automatisation des traitements, ainsi qu'à un contrôle de qualité renforcé.

Un nombre croissant de machines dédiées permettent de mettre en œuvre la RCMI : l'Arcthérapie/VMAT délivre l'irradiation selon un ou plusieurs arcs de cercles avec des faisceaux de taille classique [143]. La Tomothérapie délivre l'irradiation de manière hélicoïdale, spiralee, c.à.d. permet de délivrer les rayons en bandes très étroites tandis que le patient avance dans l'anneau et que la forme du collimateur multilames s'adapte en continu grâce à un système de mâchoires mobiles, sur le principe du scanner [144].

Spécifiquement au lymphome de Hodgkin, de nombreuses données dosimétriques ont montré que la RCMI était susceptible d'améliorer la couverture du volume cible, l'homogénéité de l'irradiation, et l'épargne des organes à risque inclus dans les champs d'irradiation [145-149]. Toutefois, il s'avère que les études les plus anciennes s'intéressant à des volumes de type IFRT comparaient des techniques de RCMI anciennes, employant des faisceaux fixes et une planification antérograde non optimale au vu des connaissances actuelles. C'est le cas pour Goodman *et al* ainsi que dans une moindre mesure pour Weber *et al* bien que pour ces derniers la comparaison soit tout de même entre une RCMI statique et un traitement par VMAT [145].

Goodman *et al* [145] ont comparé les plans de traitement de 16 patients présentant un lymphome de Hodgkin ou un lymphome malin non hodgkinien médiastinal traités par RCMI, par RTC3D et par radiothérapie par deux faisceaux opposés. La dose moyenne aux poumons était diminuée de 12% en RCMI par rapport à la radiothérapie par deux champs opposés et de 14% par rapport à la RTC3D. La couverture du volume cible était également améliorée en RCMI comparativement à la radiothérapie par deux champs opposés sans différence avec la RTC-3D.

Weber *et al* [146] ont comparé les plans de traitement de 10 patientes prises en charge pour un lymphome de Hodgkin localisé. Ils ont comparé une RCMI faisant appel à 9 faisceaux fixes, avec une modulation d'intensité de type « sliding window » à une RCMI par RapidArc®. Ils comparaient des plans de type IFRT mais également des plans de type INRT. Ils mettaient en évidence une amélioration de la couverture du PTV avec le RapidArc® pour les volumes de type IFRT mais pas INRT. Il n'y avait pas de différence majeure pour les doses aux organes à risque entre les deux machines pour les volumes IFRT. En revanche, il existait un bénéfice net en termes de couverture du PTV et de dose aux organes à risque, avec un gain de l'ordre de 20 à 50 % de dose entre les volumes IFRT et INRT.

Lu *et al* [147] ont étudié rétrospectivement les dosimétries et le devenir de 52 patients traités par RCMI et IFRT à une dose de 30-40 Gy après chimiothérapie. La couverture des volumes cibles était satisfaisante. La dose moyenne médiane aux poumons était de 13,8 Gy et le  $V_{20Gy}$  aux poumons était de 25,9%. La survie globale, le contrôle local et la survie sans progression à 3 ans étaient respectivement de 100%, 97,9% et 96%.

Girinsky *et al* [148] ont réalisé une étude dosimétrique chez 12 patients atteints d'un lymphome de Hodgkin médiastinal en comparant différents plans de RCMI aux plans de RTC-3D pour chaque patient, avec des contraintes spécifiques pour chaque plan. La dose prescrite était de 40 Gy. La conformation de dose au PTV était meilleure avec les plans de RCMI avec une protection plus importante du cœur, des artères coronaires, de l'œsophage, du canal médullaire. Par contre, les poumons, les seins, et les tissus sains dans leur ensemble recevaient une dose d'irradiation supérieure comparativement à la RTC-3D.

Fiandra *et al* [126] ont étudié les dosimétries de 10 patientes suivies pour des lymphomes de hodgkin médiastinaux traités à la dose de 30 Gy en involved Node. Ils ont comparé 5 plans de traitement avec 5 techniques différentes : RTC-3D, VMAT (arc simple) B-VMAT (Butterfly-VMAT, arcs multiples), Tomothérapie hélicoïdale, Tomodirect. Les meilleures couvertures du PTV et index d'homogénéité étaient obtenus par Tomothérapie et par VMAT, puis par B-VMAT. Concernant les OAR, les seins étaient les mieux épargnés par VMAT, et le plus irradiés par tomothérapie, bien qu'il ne s'agisse là que d'une tendance, non significative. La  $D_{\text{mean}}$  aux poumons était identique pour les 4 techniques de RCMI mais était meilleure qu'avec la RTC-3D.

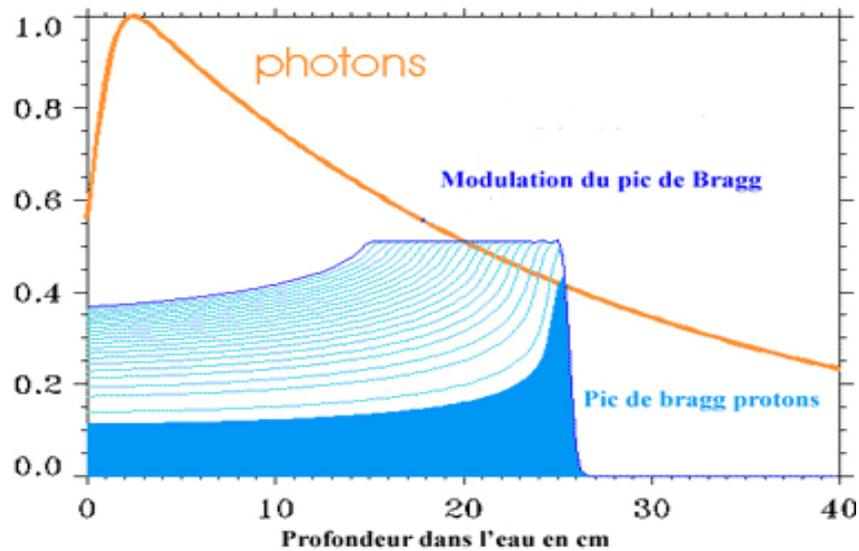
Enfin Antoni *et al* [149] ont comparé les plans RTC-3D et RCMI de 13 femmes traitées par technique INRT pour des lymphomes de Hodgkin localisés Bulky. Les plans étaient comparés a priori, et au final, la majorité des patientes ont été traitées par RCMI. La RCMI a permis d'améliorer l'index de conformité (1,2 vs 2,4), et il était obtenu une amélioration dosimétrique sensible sur les doses « élevées ». Pour les seins, les  $V_{20\text{Gy}}$ ,  $V_{25\text{Gy}}$  et  $V_{30\text{Gy}}$  étaient 1,5, 2,5 et 3,5 fois moindre respectivement qu'avec la RTC-3D. Pour les poumons, les  $V_{20\text{Gy}}$  et  $V_{30\text{Gy}}$  étaient divisées par 2 et 4.5 respectivement. Pour le cœur, la  $V_{20\text{Gy}}$  et la  $V_{30\text{Gy}}$  étaient 1,4 et 2 fois moindre respectivement. Pour l'œsophage, la  $V_{35\text{Gy}}$  était 1,7 fois moindre. Pour la thyroïde, la  $V_{30\text{Gy}}$  était 1,2 fois moindre.

En conclusion nous ne retrouvons pas dans la littérature de travail comparant les techniques de RCMI les plus modernes avec la technique de référence qu'est l'irradiation de type IFRT. Les rares publications utilisent alors des techniques de RCMI obsolètes. Plusieurs travaux ont en revanche analysé l'irradiation de type INRT pour différentes techniques de RCMI et mettent en avant une amélioration systématique de la couverture du PTV, de l'homogénéité de dose et de la dose aux organes à risque (poumons et seins notamment) avec la RCMI comparativement à la RTC-3D. Les meilleurs index de couverture sont obtenus avec la tomothérapie, y compris en comparaison à l'Arcthérapie, avec toutefois un effet détrimetiel au dépend des OAR les plus à distance (seins ...) en raison des faibles doses. Il est probable que notre travail avec l'IFRT met en évidence des différences absolues plus notables encore que dans ces études en raison de volumes considérés plus importants.

## b. Protonthérapie

La protonthérapie est une technique particulière de radiothérapie. On parle parfois également d'hadronthérapie, qui décrit plus généralement l'irradiation par des faisceaux de particules chargés à haut TEL (transfert d'énergie linéique), qui comprend les protons mais également d'autres particules chargées (neutrons, ions carbone, ions hélium notamment). C'est une technique de radiothérapie dont l'accès reste à ce jour limité en raison de la taille des infrastructures nécessaires à sa mise œuvre, et de son coût [150-152]. Historiquement, la protonthérapie a été initialement mise au point en 1975 à Boston. Deux machines existent en France, depuis 1991, à Orsay, et à Nice. Par ailleurs, plusieurs projets d'Hadronthérapie, par ions carbone notamment, sont en cours en France (Lyon, Caen,...).

La spécificité de la protonthérapie, mais aussi de l'hadronthérapie en général, réside dans la balistique très particulière des particules émises, avec un profil de distribution de dose caractérisé par un rendement en profondeur maximal au niveau du « pic de Bragg ». Les protons vont traverser la matière pour déposer quasiment toute leur énergie à une profondeur donnée, puis s'arrêter net. Le pic de Bragg peut être étalé en profondeur par un système de compensateurs rotatifs (on parle alors de « pic de Bragg étalé ») afin de pouvoir traiter des volumes conséquents de manière homogène. L'énergie initiale des protons détermine la profondeur atteinte [150].



**Fig. 4 :** Rendement en profondeur : comparaison entre photons (orange) et protons (bleu). Proportion de la dose déposée fonction de l'épaisseur des tissus traversés.

Le pic de Bragg peut être étalé par un système de compensateurs rotationnels afin de couvrir des volumes plus importants de manière simple et homogène. On parle alors de « passive scattering ». Une des conséquences de ce dispositif est la production de neutrons secondaires, dont le TEL est plus élevé, et dont les effets cancérogènes seraient plus importants qu'avec d'autres types de rayonnement, ce qui a son importance ici.

Une technique alternative pour « étaler » le pic de Bragg, actuellement en développement est le « Pencil-Beam scattering », ou « spot-scanning », qui permettra d'étaler le pic de Bragg sans avoir recours à des compensateurs, améliorera le gradient de dose, la pénombre latérale, et limitera la quantité de neutrons secondaires émis. Pour certains, les neutrons seraient en effet une source de préoccupation en raison de leur effet biologique plus important, et surtout de leur risque carcinogène plus important. Cet outil sera disponible au centre de protonthérapie d'Orsay et il sera intéressant d'évaluer le bénéfice alors apporté [151].

Nous retrouvons dans la littérature deux études comparant la protonthérapie à la radiothérapie conformationnelle avec des volumes IFRT [153,154], et deux autres études comparant protonthérapie, RTC-3D ainsi que RCMI rotationnelle, mais pour des volumes de type INRT [127,155-157].

Andolino *et al* [153] ainsi que Li *et al* [154] comparent chacun 10 plans de traitement de type IFRT par protons (« passive scattering » tous les deux) à une RTC-3D. Une des problématiques spécifique aux protons et à leur balistique caractéristique est l'absence de planification inverse à ce jour. Le choix de l'incidence des faisceaux et le type d'optimisation reste sujet à discussion. Par exemple Andolino *et al* [153] ont choisi de protéger en priorité les glandes mammaires, par l'emploi de faisceaux d'incidences postérieures, et obtiennent des doses moyennes aux seins de 0,95 Gy, contre 4,70 Gy en RTC-3D. Cela se fait cependant au détriment du médiastin postérieur avec des doses moyennes au cœur de 17,01 Gy contre 14,16 Gy en RTC. A l'inverse, Li *et al* [154] optent pour des faisceaux antérieurs afin de mieux protéger les structures cardiovasculaires, au dépend de doses accrues aux glandes mammaires. Les doses moyennes au cœur, aux poumons et à l'œsophage sont ainsi de 6,2 Gy (vs. 9,5 Gy en RTC), 9,5 Gy (vs. 22,3 Gy en RTC), et 8,8 Gy respectivement (vs. 17,7 Gy en RTC), mais avec des doses équivalentes à la RTC au niveau des seins. Leur travail concernait toutefois spécifiquement des tumeurs du médiastin anterosupérieur.

## But

---

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'apport dosimétrique, puis éventuellement clinique de deux techniques innovantes d'irradiation, la tomothérapie et la protonthérapie, pour le traitement de lymphomes de Hodgkin localisés médiastinaux. Le traitement de référence est l'irradiation de type Involved Field en radiothérapie conformationnelle 3D sur les aires ganglionnaires initialement considérées comme atteintes en TEP-FDG et PET/CT. Il s'agit d'un travail essentiellement dosimétrique.

# II - Matériel et méthodes

---

## 1. Patients

Ce travail dosimétrique a porté sur 14 patientes, traitées à l'institut Curie entre octobre 2007 et avril 2013 pour des lymphomes de Hodgkin de type scléro-nodulaire, de stade II, sus-diaphragmatiques, et relevant d'un traitement séquentiel par une chimiothérapie puis une irradiation de clôture un mois après la fin de la chimiothérapie. Les volumes moyens des CTV et PTV sont respectivement de 330,75 cm<sup>3</sup> (SD = 261,08) et 621,30 cm<sup>3</sup> (SD = 330,5).

Les caractéristiques des patientes sont résumées dans le tableau 7. Elles sont toutefois données à titre indicatif, l'objectif de ce travail ne portant pas sur les résultats cliniques des traitements.

Conformément aux recommandations, chacune des patientes a bénéficié d'une chimiothérapie première de type ABVD et/ou BEACOPP, suivi d'une radiothérapie de clôture de type « Involved-Field ». Chacune des patientes a bénéficié d'une TEP-FDG avant chimiothérapie, puis après 2 cycles, puis à la fin de la chimiothérapie. La TEP-FDG initiale était prise en compte pour la définition des volumes cibles selon les recommandations. Concernant le détail des chimiothérapies, 11 patientes étaient traitées par ABVD, parmi lesquelles 7 patientes ont pu bénéficier de la totalité des 4 cycles de chimiothérapie, et 4 patientes n'ont bénéficié que de 3 cycles. 3 patientes additionnelles ont été traitées par une association de 2 cycles de BEACOPP suivi de 2 cycles d'ABVD. La moitié des patientes (7 patientes - 50%) étaient en réponse complète à l'issue de la chimiothérapie et a donc été irradiée à une dose totale de 30 Gy. Conformément aux recommandations, en cas de réponse incomplète les patientes devaient recevoir un complément d'irradiation de 6 Gy au niveau du résidu tumoral.

En pratique, les patientes ont été traitées par radiothérapie conformationnelle 3D ou tomothérapie au choix du médecin référent et en fonction des disponibilités de machines, la tomothérapie ayant été installée dans le service plus tardivement que

les accélérateurs linéaires. Les dosimétries protons sont purement expérimentales, réalisées pour les besoins d'étude.

<i>Caractéristiques</i>	<i>N (%)</i>
Age Moyenne	23 ans
Sexe Féminin	14 (100%)
Histologie scléronodulaire	14 (100%)
Classification d'Ann Arbor Stade II	14 (100%)
Chimiothérapie	..
3 cycles d'ABVD	4 (29%)
4 cycles d'ABVD	7 (50%)
2 cycles de BEACOPP + 2 cycles d'ABVD	3 (21%)
Volumes PTV <i>Moyen</i> CTV <i>Moyen</i>	621,30 cm <sup>3</sup> (SD = 330,5) 330,75 cm <sup>3</sup> (SD = 261,08)
Irradiation	
<i>Médiastinale seule</i>	5 (36 %)
<i>Médiastinale et cervicale</i>	5 (36 %)
<i>Médiastinale et péricardique antérieure</i>	1 (7 %)
<i>Médiastinale, péricardique antérieure et cervicale</i>	1 (7 %)
<i>Médiastinale, axillaire et cervicale</i>	2 (14 %)

**Tableau 7** : Résumé des caractéristiques cliniques des patients.

## 2. Radiothérapie

### a. Simulation et scanner en position de traitement

La simulation du traitement de radiothérapie a reposé sur deux scanners en position de traitement (PTT) en coupes de 3 mm, l'un sans et l'autre avec injection de produit de contraste iodé, réalisés 15-20 jours environ avant le début de la radiothérapie.

Les patientes étaient positionnées en décubitus dorsal, les bras au-dessus de la tête (ou sur les hanche, avec un masque de contention personnalisé pour chacune des

patientes afin d'améliorer la reproductibilité. L'acquisition était réalisée en respiration libre.

## b. Contourage

Le contourage a été réalisé à l'aide du logiciel Eclipse® (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) pour tous les patients. Les mêmes PTV et les mêmes organes à risque ont été utilisés pour les plans de traitement en RTC, en tomothérapie et en protonthérapie. Les volumes cibles ont été définis pour un traitement selon la technique dite « Involved-Field » suite à une fusion d'images entre la TEP-FDG initial et le PTT :

1. le **GTV** (Gross Target Volume – volume cible macroscopique) correspondait aux ganglions initialement atteints, définis sur un scanner avec injection et à l'aide de la TEP-FDG.
2. Le **CTV** (Clinical Target volume - volume cible anatomo-clinique) traité à la dose de 30 Gy, nommé CTV<sub>30</sub> correspond aux aires ganglionnaires initialement envahies selon le concept d'Involved-Field. Si besoin, ce volume pouvait être scindé en plusieurs sous-volumes afin de faciliter le contourage. En pratique, les recommandations de contourage pour les volumes IFRT datent d'avant la généralisation du scanner pour le contourage, et subissaient les modifications suivantes (on parle parfois de radiothérapie « Involved-Site » ) :
  - a. Limites du **champ cervical unilatéral** (aires ganglionnaires sus-claviculaire et cervicale unilatérale) :
    - *bord supérieur* : 1 à 2 cm en dessous du processus mastoïde et à mi-distance de la mandibule
    - *bord inférieur* : 1 à 2 cm sous la clavicule
    - *bord médial* : processus transverse vertébrale en l'absence d'envahissement ganglionnaire sus-claviculaire ou cervical ; bord du corps vertébral controlatéral en cas d'envahissement ganglionnaire cervical sans envahissement sus-claviculaire ; processus transverse vertébral controlatéral en cas d'envahissement sus-claviculaire
    - *bord latéral* : deux tiers médial de la clavicule
    - *caches* : cache de la cavité buccale ; cache laryngée à partir de 20 Gy, en l'absence de maladie en regard ; cache médullaire si la dose dépasse 40 Gy.

- Les *aires ganglionnaires cervicales* situées au-dessus du larynx ont été irradiées seulement si elles étaient initialement envahies
- les *aires ganglionnaires sus-claviculaires droite et gauche* ont été irradiées si seul le médiastin était initialement envahi

b. Limites du **champ axillaire unilatéral** :

- *bord supérieur* : espace intervertébral des vertèbres cervicales C5/C6
- *bord inférieur* : 2 cm sous la tumeur ou 5-6<sup>eme</sup> côtes
- *bord médial* : processus transverse vertébrale homolatérale ; si l'aire ganglionnaire sus-claviculaire est envahie, inclusion du corps vertébral en entier
- *bord latéral* : bord médial de la tête huméral
- *cache* : cache de la tête humérale et du poumon.

c. Limites du **champ médiastinal** :

- *bord supérieur* : espace intervertébral des vertèbres cervicales C5/C6. si les aires ganglionnaires sus-claviculaires sont également envahies, le *bord supérieur du faisceau* est au-dessus du larynx avec comme bord latéral les deux tiers médial de la clavicule.
- *bord inférieur* : 5 cm sous la carène ou 2-4 cm sous le volume tumoral pré-chimiothérapie. Le *bord inférieur* du champ médiastinal ne s'étendait pas au-delà du niveau des aires ganglionnaires initialement envahies.
- *bords hilaires* : hiles pulmonaires avec une marge de 1 cm ; si les hiles pulmonaires sont initialement envahis, une marge de 1,5 cm est ajoutée.
- *bord médiastinal* : volume tumoral post-chimiothérapie, avec une marge géométrique de 1,5 cm.

3. Le **PTV** (Planning Target volume – Volume cible prévisionnel) est le volume effectivement traité, et correspond à l'union des différents CTV auquel il est ajouté une marge géométrique de 10mm, pour tenir compte des incertitudes de positionnement.

4. Les **organes à risque** (OAR) suivants étaient délinés sur le scanner de centrage :

- Pour le **canal médullaire**, le **cœur**, l'**œsophage**, les **seins droit et gauche**, la **thyroïde** : l'ensemble de ces organes étaient segmentés de manière manuelle, en fenêtre scannographique médiastinale (50 UH – fenêtre de 500).

- Pour les **poumons droit et gauche** : ils étaient définis par segmentation automatique à l'aide du logiciel Eclipse. Les coupes scannographiques étaient paramétrées en fenêtre parenchymateuse, les contours étaient ensuite vérifiés manuellement.
- Pour l'**artère coronaire gauche** ainsi que les **origines des artères coronaires droite et gauche (Oacd et Oacg)** : elles ont été contourées manuellement conformément aux recommandations de Feng et al. et Vennarini et al [158,159]. Dans la mesure du possible, les contours étaient définis sur un scanner avec injection de produit de contraste IV, et les paramètres suivants étaient utilisés : 50 UH, avec une fenêtre de 150. Il était appliqué un **PRV**, ou « Planning Risk Volume », qui correspond à une marge géométrique afin de tenir compte des battements cardiaques. D'après Hayden et Topolnjak [160,161], nous avons utilisé une marge géométrique de 2 mm.
- La dose aux **tissus sains** a également été étudiée en relevant les doses délivrées au contour externe (qui s'étendaient jusqu'à 5 cm de part et d'autre du PTV) sans le PTV (Tissu sain – PTV). Le contour externe était segmenté de manière automatisée par le TPS Eclipse®.

### c. Prescription

En pratique, certaines patientes ont été traitées avec un complément de 6 Gy sur le résidu tumoral visible sur le PTT avec injection si elles n'étaient pas en réponse complète. Le complément de dose était en général délivré sur l'atteinte résiduelle sur la TEP-FDG après 2 cures de traitement. Les 7 patientes en réponse complète après la chimiothérapie ont été traitées à la dose de 30 Gy en 15 fractions, tandis que les 7 patientes en réponse partielle ont été traitées à la dose de 30 Gy en 15 fractions avec un complément de 6 Gy sur le résidu tumoral. Les dosimétries protons sont purement expérimentales, réalisées pour les besoins d'étude.

Toujours pour les besoins de l'étude dosimétrique, nous n'avons considéré que les volumes irradiés à 30 Gy. Nous avons estimé que ce choix était nécessaire, car il nous permettait d'uniformiser les plans de traitement afin d'être mieux comparables,

en particulier vis-à-vis de la tomothérapie. En effet, le complément de dose était donné de manière séquentielle pour la RTC-3D, mais était donné de manière concomitante aux 15 fractions initiales pour la tomothérapie. Ce procédé appelé « Simultaneous Integrated Boost » (SIB) soulevait des interrogations quant aux conséquences potentiellement délétères de la dose par séance plus élevée (alors > 2 Gy sur le volume résiduel) [162]. Un autre avantage pragmatique était d'éviter de multiplier les comparaisons, pour les plans à 30 Gy entre eux, pour les plans à 36 Gy entre eux, et entre chacune des techniques d'irradiation, ce qui aurait entraîné un risque de dispersion importante des résultats.

Les plans de traitement étaient réalisés avec le logiciel Eclipse® pour les plans de radiothérapie conformationnelle, par le logiciel Tomotherapy® (Tomotherapy Incorporated, Madison, WI, USA) pour les plans en tomothérapie, et par le logiciel Isogray® (Dosisoft, Cachan, France) pour les plans de protonthérapie. Les contraintes de dose sont présentées dans le tableau 8.

### ***Traitement par RTC-3D***

Les plans de traitement pour la radiothérapie conformationnelle prévoyaient le traitement sur un accélérateur linéaire de type LINAC, avec des faisceaux de photons de 6 ou 20 MV. Les contraintes de dose aux volumes cibles et aux organes à risque sont rapportées dans le tableau 8.

### ***Traitement par tomothérapie***

Les paramètres des plans de traitement de tomothérapie (Hi-Art®) ont consisté en des champs de 2,5 cm de largeur, un pitch de 0,287 et un facteur de modulation de 3. L'énergie des faisceaux de tomothérapie était de 6 MV. Les contraintes de dose aux volumes cibles et aux organes à risque étaient identiques à celles utilisées en RTC-3D (Tableau 8).

Pour la planification de la tomothérapie, une hiérarchie pour les contraintes aux OAR a été instaurée :

1. en cas de lésion latéralisée : poumon controlatéral au volume cible > poumon homolatéral > Cœur > sein homolatéral > sein controlatéral > parotides > canal médullaire ;

2. en cas de lésion centrale : poumon gauche > poumon droit > cœur > sein gauche > sein droit > parotides > canal médullaire

### **Traitement par protons**

Pour les plans de traitement en protons, nous avons choisi de proposer pour tous les patients un plan de traitement par 2 faisceaux, avec une contribution de 2/3 (20 Gy) pour le faisceau antérieur, et une contribution de 1/3 (10 Gy) pour un faisceau opposé, postérieur. Les plans de traitement en protonthérapie permettaient d'utiliser des faisceaux de 22 cm maximum, correspondant à un CTV de 19 cm de taille maximale. Si les volumes à traiter dépassaient cette taille, il fallait prévoir plusieurs faisceaux et des jonctions de champ. La jonction de champ était positionnée systématiquement au niveau des têtes claviculaires (limite inférieure des aires ganglionnaires sus-claviculaires). Les paramètres étaient adaptés pour un traitement sur le centre de protonthérapie d'Orsay, avec un faisceau de 230 MV.

<i>Paramètre</i>	<i>Contraintes</i>
PTV	
$V_{95\%}$	95 %
Poumons	
$V_{20Gy}$	35 %
$V_{30Gy}$	20 %
Cœur	
$V_{30Gy}$	40 %
$D_{mean}$	20 Gy
Canal médullaire	
$D_{max}$	30 Gy
Parotides (irradiation cervicale)	
$V_{26Gy}$	50 %

**Tableau 8 : contraintes aux volumes cibles et aux organes à risque** : La dose de tolérance s'exprime de la façon suivante :  $V_x < Y \%$  ; La dose X (spécifiée en Gy ou en % de la dose de référence 30 Gy) ne doit pas être délivrée dans plus d'Y % de l'organe à risque. Ex :  $V_{20Gy} < 30\% = 20 \text{ Gy}$  ne doivent pas être délivrés dans plus de 30% de l'organe.  $D_{mean}$  ou  $D_{max} < Z \text{ Gy}$ , la dose spécifiée ne doit pas dépasser Z gy.

#### d. Choix des indices de comparaison

La comparaison dosimétrique a porté sur différents paramètres à la fois dosimétriques et radiobiologiques.

Pour la couverture du volume cible prévisionnel, PTV, nous retenons les indices habituellement retenus par l'ICRU 83 [163]:

- Le  $V_{95\%}$  correspondant au volume recevant 95% ou plus de la dose prescrite. Il doit être supérieur à 95% du volume du PTV.
- La  $D_{98\%}$  (ou  $D_{nearmin}$ ) correspondant à la dose minimum délivrée dans 98% du PTV. C'est l'indice utilisé pour attester de la couverture du volume cible pour les traitements hautement conformationnels. Cet indice rapporte les « points froids ».
- La  $D_{2\%}$  (ou  $D_{nearmax}$ ) correspondant à la dose maximum délivrée dans 2% du PTV. Il atteste de la dose maximale significative délivrée. C'est un indice plus fiable que la  $D_{max}$ , pour laquelle existent plus d'incertitudes.
- Le  $V_{107\%}$  qui correspond au volume de PTV recevant au moins 107% de la dose prescrite (ici il s'agira donc du volume recevant au minimum 32,1 Gy). Cet indice atteste de la quantité de « points chauds ».

Concernant la dose aux organes à risque, nous retenons les indices suivants :

- La  $D_{mean}$  : c'est la dose moyenne délivrée à l'organe
- La  $D_{2\%}$  : cf. ci-dessus
- Les  $V_{4Gy}$ ,  $V_{10Gy}$ ,  $V_{20Gy}$ ,  $V_{24Gy}$ ,  $V_{30Gy}$  : volumes recevant au minimum 4, 10, 15, 20, 24 et 30 Gy respectivement.

### e. Analyse statistique des paramètres dosimétriques :

Les données des plans de traitement de la RTC-3D, de la tomothérapie et de la protonthérapie ont été comparées par un test non paramétrique pour mesures appariées (test T de Student pour échantillons appariés). Ce test permet de comparer deux mesures d'une variable quantitative effectuées sur les mêmes sujets (mesures définies par les modalités de la variable qualitative). En fait ce test traite les deux échantillons appariés comme un seul sur lequel on aurait mesuré la différence  $\bar{d}$  entre les deux mesures.

L'hypothèse nulle est définie comme la différence moyenne  $\bar{d}$  entre les deux mesures étant nulle.

Les calculs ont été réalisés sur le logiciel PSPP® (GNU PSPP Statistical Analysis Software Release 0.8.3, GNU project, Free Software Foundation, Inc), qui est une version libre du logiciel SPSS d'IBM (SPSS Software, IBM). Il s'agissait d'un test ouvert, et nous avons pris comme valeur de significativité une valeur de  $p < 0,05$ .

Nous avons réalisé de fait trois études dosimétrique comparatives : l'une comparant la RTC-3D et la tomothérapie, l'autre comparant la RTC-3D et la protonthérapie, et enfin la dernière comparant la tomothérapie et la protonthérapie.

# III - Résultats

---

Les plans dosimétriques ont pu être obtenus de manière satisfaisante pour la plupart des patientes. Toutefois :

Pour une patiente, traitée en tomothérapie, l'optimisation n'était pas satisfaisante, et le plan de traitement n'a pas été retenu. Dans les faits, cette patiente a été traitée en radiothérapie conformationnelle. Par conséquent, les comparaisons dosimétriques ont été faites sur 13 patientes lorsqu'il s'agissait de comparer la tomothérapie soit à la radiothérapie conformationnelle soit à la protonthérapie. Les comparaisons dosimétriques entre radiothérapie conformationnelle et protonthérapie ont, elles, bien été effectuées sur 14 patientes.

## 1. Concernant le PTV (cf. Fig. 5 et tableau 9)

Le  $V_{95\%}$  est l'index de référence en radiothérapie pour évaluer la couverture des volumes à traiter. Il correspond au pourcentage du PTV recevant au moins 95% de la dose prescrite (30 Gy), soit 28,5 Gy ici. Les moyennes des  $V_{95\%}$  sont 95,96% en radiothérapie conformationnelle 3D, 98,23% en tomothérapie, et 98,44% en protonthérapie. Il n'y a pas de différence significative entre les diverses méthodes concernant le  $V_{95\%}$ .

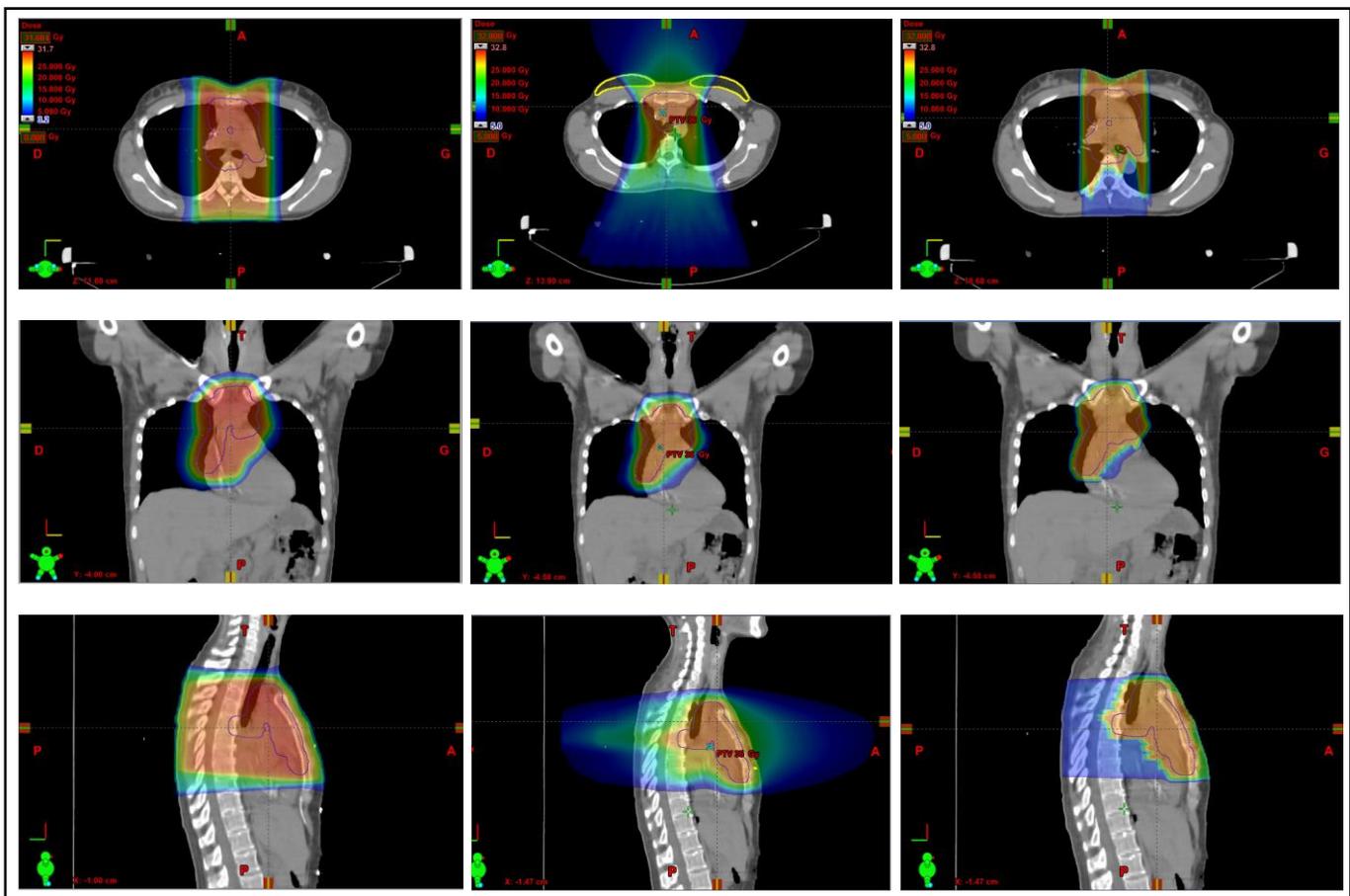
Pour 5 patientes traitées en radiothérapie conformationnelle 3D, il a été fait le choix de ne pas respecter la contrainte de couverture à 95% de la  $V_{95\%}$  du PTV, au profit de la dose aux organes à risque. Les  $V_{95\%}$  étaient alors comprises entre 87,9% et 94,85% pour ces 5 patientes (avec alors une moyenne de 91,68% pour ces 5 patientes). La contrainte du  $V_{95\%}$  était toujours respectée pour la tomothérapie et la protonthérapie pour tous les patients.

Les  $V_{98\%}$  (volume du PTV recevant 98% de la dose prescrite soit 29,4 Gy), ainsi que les  $D_{2\%}$  ( $D_{nearmax}$ ) et  $D_{98\%}$  ( $D_{nearmin}$ ) sont représentatifs de la conformation du plan de traitement aux volumes cibles. Les  $D_{2\%}$  sont de 31,16 Gy et 28,64 Gy respectivement en protonthérapie, 31,40 Gy et 28,74 Gy respectivement en tomothérapie, et 31,84

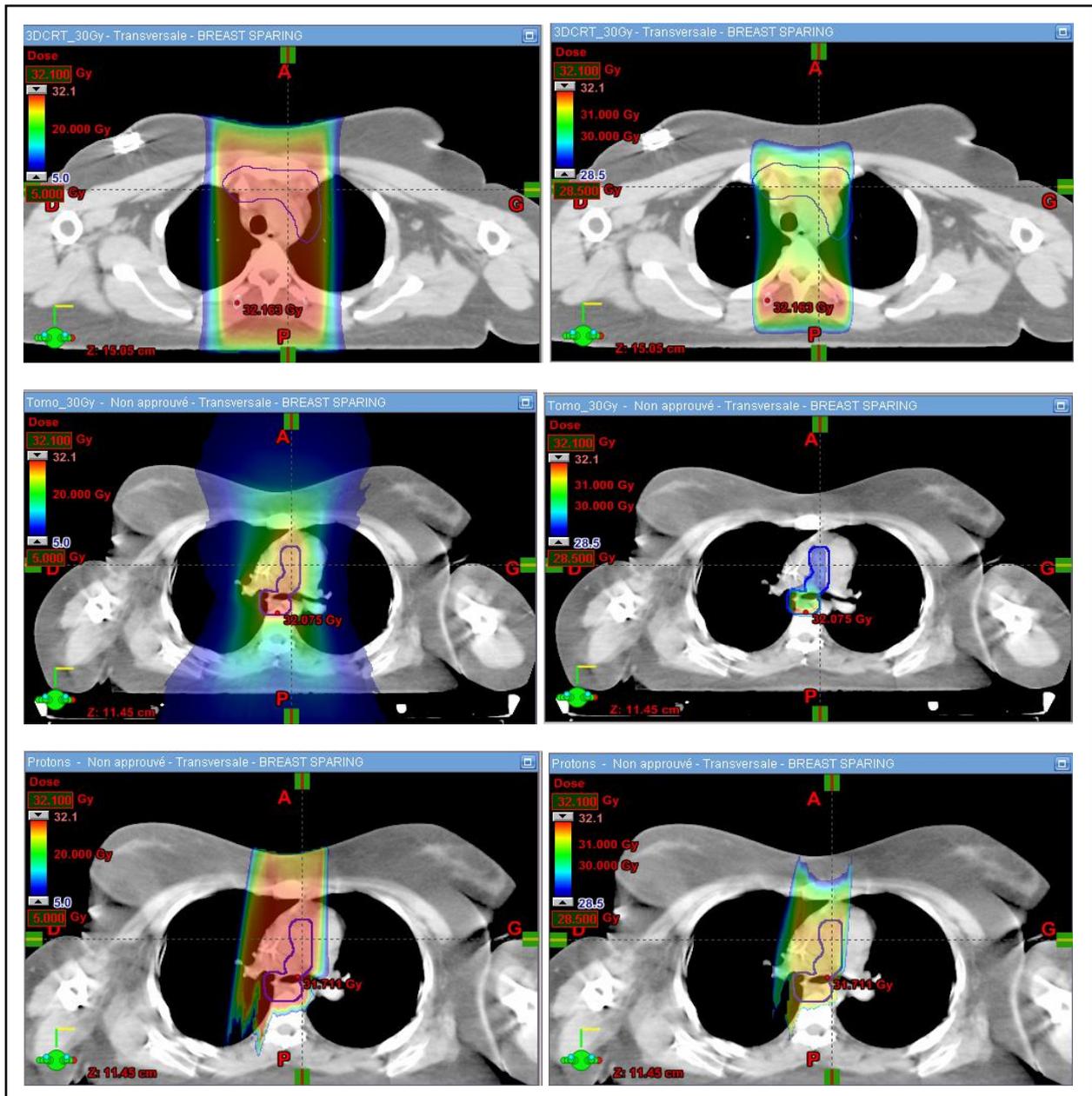
Gy et 25, 37 Gy respectivement en RTC. Il y a une différence significative uniquement entre RTC et protonthérapie pour la  $D_{2\%}$ .

Les  $V_{98\%}$  moyens sont 85,78% en RTC, 92,13% en tomothérapie et 92,04% en protonthérapie. Les  $D_{98\%}$  sont de 25,37 Gy en RTC, 28,64 Gy en protonthérapie, et 28,74 Gy en tomothérapie respectivement, sans différence significative.

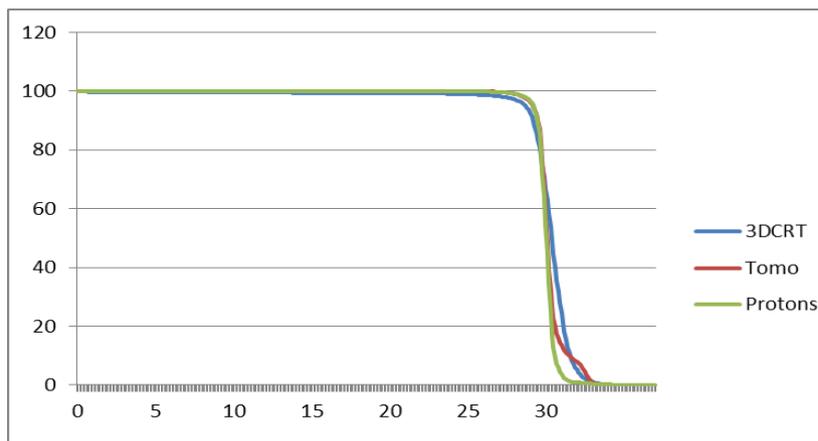
Les  $V_{107\%}$  moyens, soit le pourcentage du volume du PTV recevant 107% de la dose prescrite (= 31,5 Gy), représentatifs des points chauds, sont de 4,35% pour la RTC, 7,49% en tomothérapie, 0,89% en protonthérapie, sans différence significative.



**Fig. 6** : exemple de distribution de dose avec les 3 techniques de radiothérapie pour la patiente n° 1 : **RTC-3D** (à gauche), **tomothérapie** (au centre), **protonthérapie** (à droite). Les contours du PTV sont en bleu. Les niveaux de dose sont représentés en « colour-wash ». Sont représentées les valeurs comprises entre 5 Gy et 32,8 Gy, les valeurs les plus élevées étant en rouge, tandis que les valeurs les plus faibles sont en bleu.



**Fig. 7** : autre exemple de distribution de dose avec les 3 techniques de radiothérapie pour la patiente n°5 : **RTC-3D** (en haut), **tomothérapie** (au centre), **protonthérapie** (en bas). Les contours du PTV sont en bleu. Les niveaux de dose sont représentés en « colour-wash ». **A gauche** : sont représentées les valeurs comprises entre 5 Gy et 32,8 Gy, les valeurs les plus élevées étant en rouge, tandis que les valeurs les plus faibles sont en bleu. **A droite** : sont représentées les valeurs comprises entre 28,5 Gy (95% de la dose) et 32,1Gy (107% de la dose), les valeurs les plus élevées étant en rouge, tandis que les valeurs les plus faibles sont en bleu.



**Fig. 5 : Histogramme Dose-Volumes (HDV) pour le PTV : Pourcentage du volume du PTV (ordonnée, en %) recevant une dose donnée (abscisse, en Gy) pour chacune des 3 techniques : radiothérapie conformationnelle 3D, Tomothérapie, Protonthérapie.**

Moyennes de l'échantillon	3DCRT	Tomo	Protons	$p$	3DCRT vs tomo	3DCRT vs protons	Tomo vs protons
$D_{mean}$ (Gy)	30,2 ( $\pm 0,4$ )	30,2 ( $\pm 0,7$ )	30,0 ( $\pm 0,2$ )		$p = 0,95$	$p = 0,27$	$p = 0,49$
$D_{2\%}$ ( $D_{nearmax}$ ) (Gy)	31,8 ( $\pm 0,8$ )	31,4 ( $\pm 0,8$ )	31,2 ( $\pm 1,1$ )		$p = 0,33$	<b><math>p = 0,04</math></b>	$p = 0,60$
$D_{98\%}$ ( $D_{nearmin}$ ) (Gy)	25,4 ( $\pm 7,7$ )	28,7 ( $\pm 0,8$ )	28,6 ( $\pm 0,5$ )		$p = 0,10$	$p = 0,14$	$p = 0,69$
$V_{95\%}$ ( $V_{28,5 \text{ Gy}}$ ) (%)	96,0 ( $\pm 3,9$ )	98,2 ( $\pm 1,2$ )	98,4 ( $\pm 1,1$ )		$p = 0,10$	<b><math>p = 0,046</math></b>	$p = 0,70$
$V_{98\%}$ (%)	85,8 ( $\pm 9,5$ )	92,1 ( $\pm 3,8$ )	92,0 ( $\pm 4,6$ )		<b><math>p = 0,02</math></b>	$p = 0,06$	$p = 0,95$
$V_{107\%}$ ( $V_{32,1 \text{ Gy}}$ ) (%)	4,4 ( $\pm 11,0$ )	7,5 ( $\pm 23,6$ )	0,9 ( $\pm 2,2$ )		$p = 0,39$	$p = 0,27$	$p = 0,35$

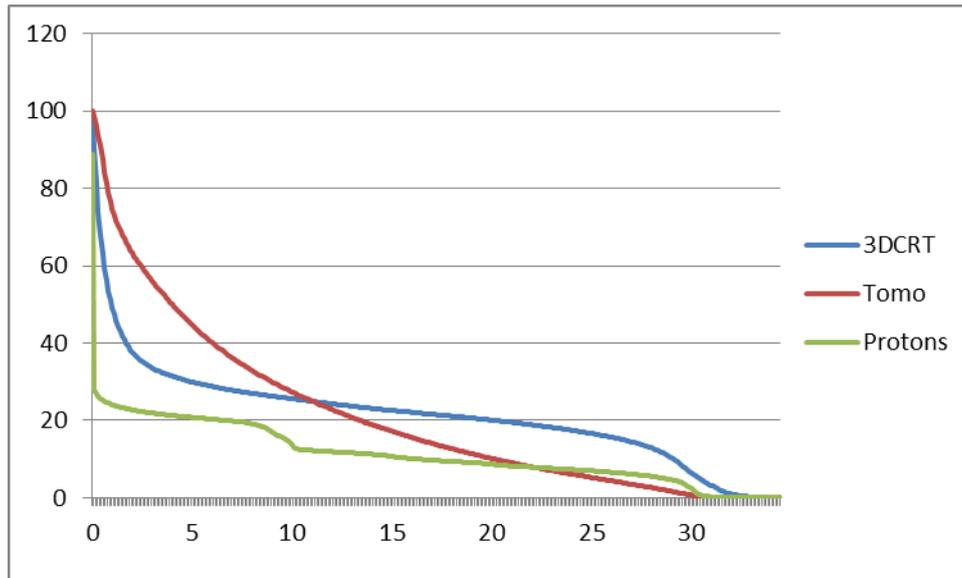
**Tableau 9 : PTV : Moyennes des  $D_{mean}$  (Doses moyennes reçues par le PTV, en Gy),  $D_{2\%}$  ( $D_{nearmax}$ ) et  $D_{98\%}$  ( $D_{nearmin}$ ) (Doses reçues par respectivement 2 et 98% du PTV), ainsi que des  $V_{95\%}$ ,  $V_{98\%}$  et  $V_{107\%}$  (pourcentage du volume du PTV recevant respectivement 95, 98 et 107 % de la dose prescrite (30 Gy) ; valeur  $p$  du test  $T$  bi-directionnel correspondant à chacun des paramètres ( $D_{max}$ ,  $D_{mean}$ ,  $V_{95\%}$  à  $V_{107\%}$ ,  $D_{2\%}$  et  $D_{98\%}$ ) ; significativité si  $< 0,05$  (noté en gras).**

## 2. Dose globale : Tissu sain – PTV (cf. Fig. 6 et tableau 10)

Comme attendu du fait de sa balistique singulière, il ressort que la protonthérapie est la technique la moins irradiante avec une dose moyenne délivrée au volume « Tissu sain – PTV » de 4,32 Gy (significativement différente des deux autres techniques).

La tomothérapie n'est pas plus irradiante que la radiothérapie conformationnelle 3D avec une dose moyenne de 7,19 Gy contre 7,56 Gy (ns), mais permet une meilleure  $D_{\text{nearmax}}$  que les deux autres techniques, avec une valeur de 27,87 Gy contre 29,94 Gy en protons, et 30,82 Gy en RTC. Cela signifie probablement une plus forte capacité de la tomothérapie à limiter les fortes doses aux organes à risque. Ces niveaux de dose restent toutefois relativement limités.

En allant plus dans le détail, la protonthérapie fait mieux que la RTC pour tous les indices. La tomothérapie délivre plus de faibles doses, avec des  $V_{4\text{Gy}}$  et  $V_{10\text{Gy}}$  statistiquement plus élevés que pour la RTC, et a fortiori que pour la protonthérapie, mais la courbe HDV de la tomothérapie « croise » celle de la RTC vers 11 Gy (et irradie donc moins de volume que la RTC aux doses supérieures à 11 Gy). Pour les niveaux de dose les plus élevés, la tomothérapie et les protons parviennent à limiter les volumes irradiés à « fortes » doses (20 et 24 Gy) à des niveaux équivalents ( $V_{20\text{Gy}}$  et  $V_{24\text{Gy}}$  : ns).



**Fig. 6 : Histogramme Dose-Volumes (HDV) pour le volume « Tissue sain – PTV » :** Pourcentage du volume de tissu sain (ordonnée, en %) recevant une dose donnée (abscisse, en Gy) pour chacune des 3 techniques : radiothérapie conformationnelle 3D (3DCRT), Tomothérapie, Protonthérapie.

Moyennes de l'échantillon	3DCRT	Tomo	Protons	<i>p</i>	3DCRT vs tomo	3DCRT vs protons	Tomo vs protons
$D_{mean}$ (Gy)	7,56 ( $\pm 2,56$ )	7,19 ( $\pm 2,29$ )	4,32 ( $\pm 1,60$ )		<i>p</i> = 0,61	<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>	<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>
$D_{nearmax}$ (Gy)	30,82 ( $\pm 1,11$ )	27,87 ( $\pm 1,62$ )	29,94 ( $\pm 0,65$ )		<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>	<b><i>p</i> = 0,01</b>	<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>
$V_{4\text{ Gy}}$ (%)	31,44 ( $\pm 10,4$ )	49,43 ( $\pm 16,6$ )	21,29 ( $\pm 8,4$ )		<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>	<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>	<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>
$V_{10\text{ Gy}}$ (%)	25,63 ( $\pm 8,5$ )	27,38 ( $\pm 9,9$ )	13,71 ( $\pm 6,5$ )		<b><i>p</i> = 0,045</b>	<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>	<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>
$V_{15\text{ Gy}}$ (%)	22,59 ( $\pm 7,7$ )	17,33 ( $\pm 7,6$ )	10,67 ( $\pm 4,8$ )		<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>	<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>	<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>
$V_{20\text{ Gy}}$ (%)	20,07 ( $\pm 7,4$ )	10,28 ( $\pm 7,3$ )	8,67 ( $\pm 3,3$ )		<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>	<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>	<i>p</i> = 0,06
$V_{24\text{ Gy}}$ (%)	17,5 ( $\pm 6,9$ )	6,1 ( $\pm 3,5$ )	7,3 ( $\pm 2,8$ )		<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>	<b><i>p</i> &lt; 0,01</b>	<i>p</i> = 0,06

**Tableau 10 : Tissue sain - PTV :** moyennes des  $D_{mean}$  et  $D_{nearmax}$  (=  $D_{2\%}$ ) (Doses moyennes et  $D_{2\%}$ , en Gy) ainsi que des  $V_{4\text{Gy}}$  à  $V_{24\text{Gy}}$  (pourcentage du volume recevant respectivement 4, 10, 15, 20, 24 Gy) ; valeur *p* du test *T* bi-directionnel correspondant à chacun des paramètres ( $D_{nearmax}$ ,  $D_{mean}$ ,  $V_{4\text{Gy}}$  [...]  $V_{24\text{Gy}}$ ) ; significatif si < 0,05 (noté en gras).

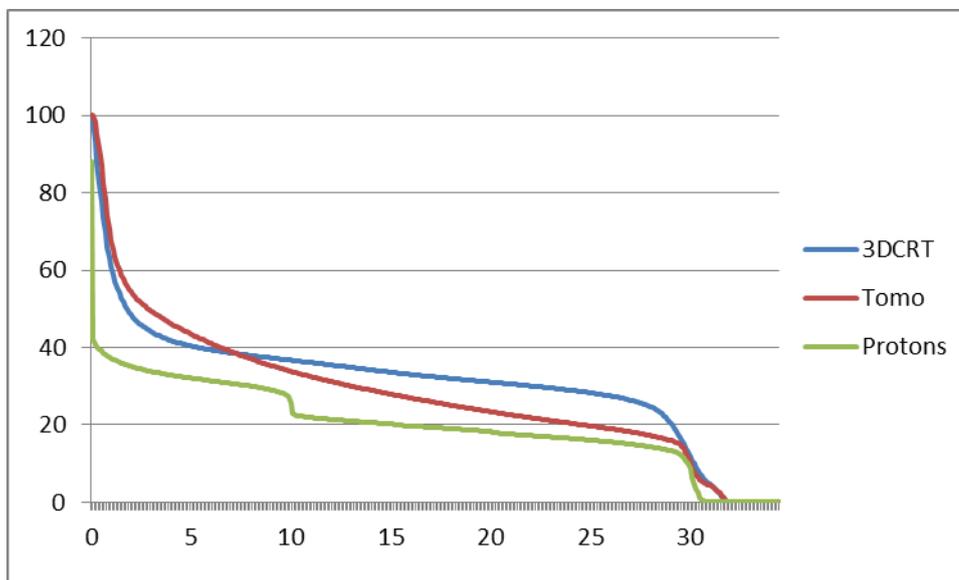
### 3. Dose aux organes à risque

#### a. Concernant la dose au cœur (cf. Fig. 7, 8, 9 et tableaux 11, 12, 13)

##### **Dose au cœur dans son ensemble (Fig. 6, tableau 11)**

Les doses moyennes reçues par le cœur pour les différentes techniques sont de 11,35 Gy avec la radiothérapie conformationnelle, 8,58 Gy en tomothérapie, et 7,75 Gy en protonthérapie (cf. Courbes 2). Une différence significative n'est mise en évidence que pour la protonthérapie par rapport à la RTC. La  $D_{\text{nearmax}}$  n'est pas différente entre les 3 techniques.

Pour les niveaux de dose définis, (pour rappel : 4, 10, 15, 20 et 30 Gy, on constate que les protons font systématiquement significativement mieux que la RTC ; la tomothérapie fait mieux que la RTC et aussi bien que les protons pour les niveaux de dose « élevés » (15 et 20 Gy), mais pas pour les plus faibles niveaux de dose (4 et 10 Gy), où la tomothérapie fait moins bien que la RTC (4 Gy) et a fortiori que les protons (4 et 10 Gy).



**Fig. 7 : Histogramme Dose-Volumes (HDV) pour le cœur :** Pourcentage du volume du cœur (ordonnée, en %) recevant une dose donnée (abscisse, en Gy) pour chacune des 3 techniques : radiothérapie conformationnelle 3D (3DCRT), Tomothérapie, Protonthérapie.

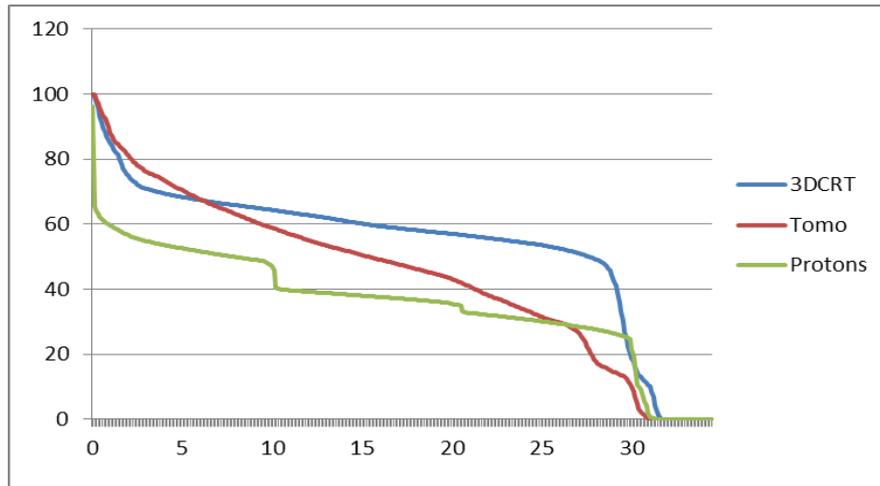
Moyennes de l'échantillon	3DCRT	Tomo	Protons	p	3DCRT vs tomo	3DCRT vs protons	Tomo vs protons
D <sub>mean</sub> (Gy)	11,35 (±8,2)	8,58 (±5,7)	7,75 (±5,8)		p = 0,08	<b>p = 0,02</b>	p = 0,20
D <sub>nearmax</sub> (Gy)	29,7 (±2,0)	27,6 (±4,9)	28,5 (±4,1)		p = 0,08	p = 0,23	p = 0,20
V <sub>4 Gy</sub> (%)	41,80 (±25,6)	46,20 (±28,2)	32,87 (±27,2)		<b>p = 0,03</b>	<b>p = 0,01</b>	<b>p &lt; 0,01</b>
V <sub>10 Gy</sub> (%)	36,72 (±25,8)	33,86 (±26,8)	25,46 (±22,3)		p = 0,07	<b>p &lt; 0,01</b>	<b>p &lt; 0,01</b>
V <sub>15 Gy</sub> (%)	33,62 (±25,9)	27,95 (±27,5)	20,20 (±18,2)		<b>p = 0,01</b>	<b>p = 0,01</b>	p = 0,09
V <sub>20 Gy</sub> (%)	31,05 (±25,8)	23,39 (±28,3)	18,21 (±17,7)		<b>p &lt; 0,01</b>	<b>p = 0,01</b>	p = 0,29
V <sub>30 Gy</sub> (%)	11,8 (±20,7)	10,1 (±20,6)	8,6 (±9,7)		p = 0,26	p = 0,48	p = 0,80

**Tableau 11 : Cœur** : moyennes des  $D_{mean}$  et  $D_{nearmax}$  ( $= D_{2\%}$ ) (Doses moyennes et  $D_{2\%}$ , en Gy) ainsi que des  $V_{4Gy}$  à  $V_{30Gy}$  (pourcentage du volume recevant respectivement 4, 10, 15, 20, 30 Gy); valeur p du test T bi-directionnel correspondant à chacun des paramètres ( $D_{nearmax}$ ,  $D_{mean}$ ,  $V_{4Gy}$  [...]  $V_{30Gy}$ ); significatif si  $< 0,05$  (noté en gras).

### Dose à la coronaire gauche (Fig. 7, tableau 12)

On retrouve le même profil que pour la dose délivrée au cœur : on constate une différence significative en termes de dose moyenne pour les 3 techniques, avec des  $D_{mean}$  de 18,14 Gy pour la RTC, de 14,69 Gy pour la tomothérapie, et de 12,27 Gy pour la protonthérapie, significativement différent les uns des autres. Les  $D_{nearmax}$  ne sont pas différentes entre les 3 techniques.

Plus en détail, on constate que les protons délivrent des doses systématiquement inférieures à la RTC, avec des différences significatives pour toutes les valeurs étudiées sauf pour le  $V_{30Gy}$ . Concernant la tomothérapie, on s'attendait effectivement à constater des volumes irradiés aux fortes doses moins importants qu'avec la RTC, toutefois, le résultat le plus intéressant est que la tomothérapie ne parvient pas à de meilleurs résultats que la protonthérapie pour limiter les fortes doses à la coronaire gauche.



**Fig. 8 : Histogramme Dose-Volumes (HDV) pour la coronaire gauche :** Pourcentage du volume de la coronaire gauche (ordonnée, en %) recevant une dose donnée (abscisse, en Gy) pour chacune des 3 techniques : radiothérapie conformationnelle 3D (3DCRT), Tomothérapie, Protonthérapie.

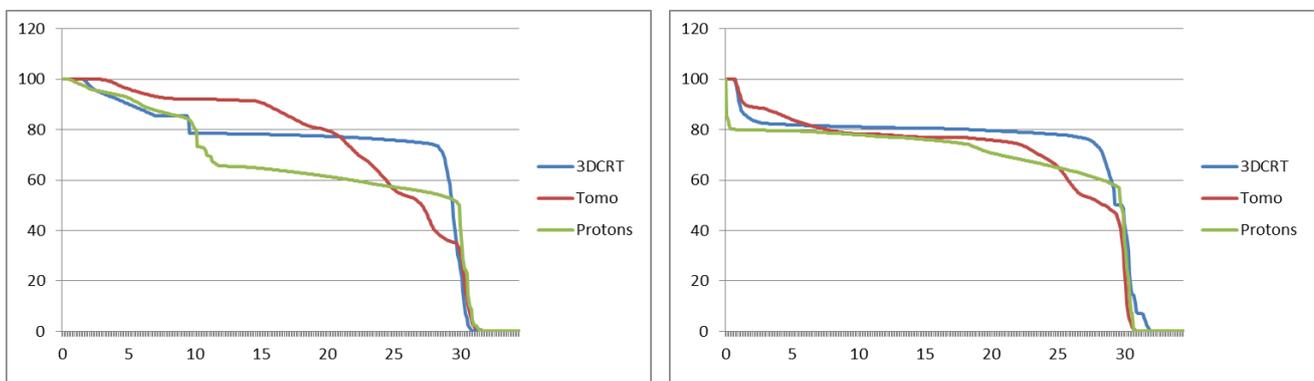
Moyennes de l'échantillon	3DCRT	Tomo	Protons	p	3DCRT vs tomo	3DCRT vs protons	Tomo vs protons
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	18,14 ( $\pm 9,0$ )	14,69 ( $\pm 7,4$ )	12,27 ( $\pm 9,3$ )		<b><math>p = 0,01</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	<b><math>p = 0,02</math></b>
$D_{\text{nearmax}}$ (Gy)	27,7 ( $\pm 7,2$ )	24,1 ( $\pm 9,4$ )	23,8 ( $\pm 10,4$ )		$p = 0,17$	$p = 0,09$	$p = 0,56$
$V_{4 \text{ Gy}}$ (%)	69,47 ( $\pm 31,1$ )	73,59 ( $\pm 28,5$ )	54,55 ( $\pm 33,7$ )		<b><math>p = 0,04</math></b>	<b><math>p = 0,02</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>
$V_{10 \text{ Gy}}$ (%)	64,38 ( $\pm 32,0$ )	58,86 ( $\pm 30,0$ )	49,23 ( $\pm 35,9$ )		$p = 0,09$	<b><math>p = 0,02</math></b>	<b><math>p = 0,03</math></b>
$V_{15 \text{ Gy}}$ (%)	60,15 ( $\pm 31,8$ )	50,54 ( $\pm 30,9$ )	36,63 ( $\pm 35,9$ )		<b><math>p = 0,02</math></b>	<b><math>p = 0,01</math></b>	$p = 0,10$
$V_{20 \text{ Gy}}$ (%)	57,05 ( $\pm 32,5$ )	43,16 ( $\pm 32,1$ )	34,47 ( $\pm 34,8$ )		<b><math>p = 0,01</math></b>	<b><math>p = 0,02</math></b>	$p = 0,25$
$V_{30 \text{ Gy}}$ (%)	18,63 ( $\pm 31,6$ )	10,04 ( $\pm 15,2$ )	21,33 ( $\pm 28,1$ )		$p = 0,43$	$p = 0,61$	$p = 0,18$

**Tableau 12 : coronaire gauche :** moyennes des  $D_{\text{mean}}$  et  $D_{\text{nearmax}}$  (=  $D_{2\%}$ ) (Doses moyennes et  $D_{2\%}$ , en Gy) ainsi que des  $V_{4\text{Gy}}$  à  $V_{30\text{Gy}}$  (pourcentage du volume recevant respectivement 4, 10, 15, 20, 30 Gy) ; valeur p du test T bi-directionnel correspondant à chacun des paramètres ( $D_{\text{nearmax}}$ ,  $D_{\text{mean}}$ ,  $V_{4\text{Gy}}$  [...]  $V_{24\text{Gy}}$ ) ; significatif si  $< 0,05$  (noté en gras).

### **Dose à l'origine des artères coronaires (Fig. 8, tableau 13)**

Il n'est pas mis en évidence de différence significative, tant pour les doses moyennes, que pour les indices spécifiques choisis, en ce qui concerne l'origine de l'artère coronaire droite.

Concernant l'origine de l'artère coronaire gauche, les doses moyennes délivrées sont de 26,72 Gy en radiothérapie conformationnelle, 24,33 Gy en tomothérapie et 21,60 Gy en protonthérapie. Seule une différence significative entre la dose moyenne délivrée en RTC et en protonthérapie est mise en évidence, à l'avantage de la protonthérapie.



**Fig. 9 : Histogrammes Dose-Volumes (HDV) pour l'origine des coronaires :** Pourcentage du volume de l'origine des coronaires (ordonnée, en %) recevant une dose donnée (abscisse, en Gy) pour chacune des 3 techniques : radiothérapie conformationnelle 3D (3DCRT), Tomothérapie, Protonthérapie. (origine de l'artère coronaire gauche à gauche, droite à droite)

Moyennes de l'échantillon	3DCRT	Tomo	Protons	p	3DCRT vs tomo	3DCRT vs protons	Tomo vs protons
<b>OACD</b>							
D <sub>mean</sub> (Gy)	24,19 (±11,1)	22,55 (±10,9)	22,05 (±12,1)		p = 0,11	p = 0,06	p = 0,18
D <sub>max</sub> (Gy)	26,08 (±10,2)	25,01 (±9,6)	25,32 (±10,9)		p = 0,61	p = 0,20	p = 0,94
V <sub>4 Gy</sub> (%)	82,16 (±37,2)	86,33 (±30,4)	79,68 (±40,5)		p = 0,37	p = 0,34	p = 0,21
V <sub>10 Gy</sub> (%)	81,09 (±38,4)	78,34 (±41,4)	77,92 (±40,5)		p = 0,34	p = 0,17	p = 0,23
V <sub>15 Gy</sub> (%)	80,51 (±39,2)	76,99 (±43,7)	76,09 (±41,1)		p = 0,34	p = 0,17	p = 0,41
V <sub>20 Gy</sub> (%)	79,61 (±39,5)	75,84 (±43,4)	70,78 (±44,0)		p = 0,23	p = 0,18	p = 0,30
V <sub>30 Gy</sub> (%)	43,12 (±47,7)	24,88 (±31,7)	36,69 (±43,0)		p = 0,11	p = 0,63	p = 0,50
<b>OACG</b>							
D <sub>mean</sub> (Gy)	26,72 (±7,7)	24,33 (±7,3)	21,60 (±10,6)		p = 0,08	<b>p = 0,03</b>	p = 0,06
D <sub>max</sub> (Gy)	27,91 (±7,1)	26,57 (±6,5)	24,54 (±9,7)		p = 0,25	p = 0,11	p = 0,17
V <sub>4 Gy</sub> (%)	92,55 (±26,6)	98,32 (±6,1)	94,07 (±21,7)		p = 0,31	p = 0,28	p = 0,32
V <sub>10 Gy</sub> (%)	78,52 (±42,6)	92,22 (±27,7)	80,41 (±38,6)		p = 0,34	p = 0,84	p = 0,16
V <sub>15 Gy</sub> (%)	78,17 (±42,4)	90,77 (±27,6)	64,66 (±47,3)		p = 0,38	p = 0,34	<b>p = 0,03</b>
V <sub>20 Gy</sub> (%)	77,37 (±42,1)	79,73 (±37,9)	61,45 (±46,5)		p = 0,37	p = 0,27	p = 0,06
V <sub>30 Gy</sub> (%)	25,07 (±42,0)	31,13 (±42,3)	42,03 (±47,2)		p = 0,67	p = 0,28	p = 0,54

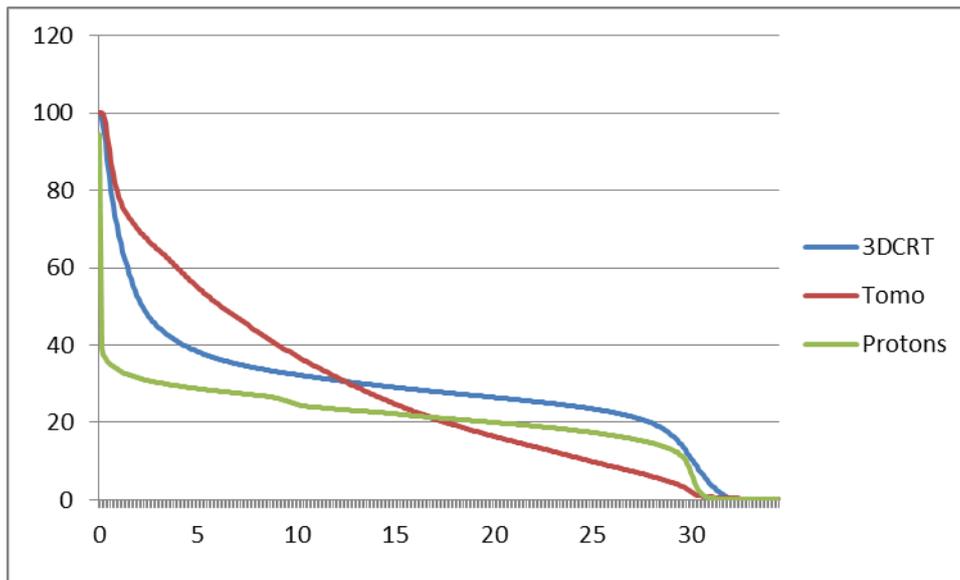
**Tableau 13 : origine des coronaires:** moyennes des  $D_{mean}$  et  $D_{max}$  (Doses moyennes et maximales en Gy) ainsi que des  $V_{4Gy}$  à  $V_{30Gy}$  (pourcentage du volume recevant respectivement 4, 10, 15, 20, 30 Gy) ; valeur p du test T bi-directionnel correspondant à chacun des paramètres ( $D_{nearmax}$ ,  $D_{mean}$ ,  $V_{4Gy}$  [...]  $V_{24Gy}$ ) ; significatif si  $< 0,05$  (noté en gras). OACD : Origine de l'artère coronaire droite ; OACG : Origine de l'artère coronaire gauche.

## b. Dose aux poumons (cf. Fig. 10 et tableau 14)

La dose moyenne aux poumons est significativement meilleure avec les protons par rapport aux 2 autres techniques, de l'ordre de 7,29 Gy contre 9,33 et 9,83 Gy avec les autres techniques (cf. tableau 14). A noter que la dose moyenne pour les 3 techniques est systématiquement plus élevée pour le poumon gauche que pour le poumon droit, en raison de la proximité du cœur et des volumes médiastinaux antérieurs, souvent irradiés (résultats non présentés dans le tableau ;  $D_{\text{mean}}$  pour la RTC / La tomothérapie / les protons, respectivement : poumon gauche = 9,46 Gy / 8,58 Gy / 6,88 Gy ; poumon droit 7,5 Gy / 7,8 Gy / 5,2 Gy).

La protonthérapie fait mieux que la RTC essentiellement grâce aux faibles doses. Le  $V_{4\text{Gy}}$  est ainsi significativement différent entre protons et RTC au profit des protons, cependant, les autres paramètres ne sont pas statistiquement significatifs.

Pour la tomothérapie, les  $V_{4\text{Gy}}$  et  $V_{10\text{Gy}}$  sont significativement plus élevés qu'avec les deux autres techniques. Le  $V_{15\text{Gy}}$  est également plus élevé en tomothérapie qu'en protonthérapie. Par la suite, la courbe de l'HDV de la tomothérapie croise celle des autres : les rapports s'inversent avec la RTC vers 12-13 Gy et avec les protons vers 17-18 Gy, valeurs au-delà desquelles la tomothérapie fait alors significativement mieux.



**Fig. 10 : Histogramme Dose-Volumes (HDV) pour les poumons :** pourcentage du volume de poumon (ordonnée, en %) recevant une dose donnée (abscisse, en Gy) pour chacune des 3 techniques : radiothérapie conformationnelle 3D (3DCRT), Tomothérapie, Protonthérapie.

Moyennes de l'échantillon	3DCRT	Tomo	Protons	p	3DCRT vs tomo	3DCRT vs protons	Tomo vs protons
$D_{mean}$ (Gy)	9,83 ( $\pm 3,61$ )	9,33 ( $\pm 2,76$ )	7,29 ( $\pm 2,52$ )		$p = 0,90$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
$D_{nearmax}$ (Gy)	27,59 ( $\pm 8,08$ )	29,95 ( $\pm 0,98$ )	30,43 ( $\pm 0,36$ )		$p = 0,62$	$p = 0,49$	$p = 0,35$
$V_{4\text{ Gy}}$ (%)	39,5 ( $\pm 15,2$ )	59,8 ( $\pm 18,9$ )	30,4 ( $\pm 10,8$ )		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
$V_{10\text{ Gy}}$ (%)	27,4 ( $\pm 5,9$ )	37,2 ( $\pm 13,3$ )	24,6 ( $\pm 9,4$ )		$p = 0,01$	$p = 0,12$	$p < 0,01$
$V_{15\text{ Gy}}$ (%)	24,6 ( $\pm 14,4$ )	24,8 ( $\pm 9,3$ )	22,0 ( $\pm 8,8$ )		$p = 0,36$	$p = 0,10$	$p < 0,01$
$V_{20\text{ Gy}}$ (%)	22,4 ( $\pm 13,3$ )	16,4 ( $\pm 6,4$ )	19,7 ( $\pm 7,9$ )		$p < 0,01$	$p = 0,08$	$p = 0,01$
$V_{24\text{ Gy}}$ (%)	20,5 ( $\pm 12,3$ )	11,2 ( $\pm 4,2$ )	17,7 ( $\pm 7,2$ )		$p < 0,01$	$p = 0,06$	$p < 0,01$

**Tableau 14 : Poumons:** moyennes des  $D_{mean}$  et  $D_{nearmax}$  ( $= D_{2\%}$ ) (Doses moyennes et  $D_{2\%}$ , en Gy) ainsi que des  $V_{4\text{ Gy}}$  à  $V_{24\text{ Gy}}$  (pourcentage du volume recevant respectivement 4, 10, 15, 20, 24 Gy); valeur p du test T bi-directionnel correspondant à chacun des paramètres ( $D_{nearmax}$ ,  $D_{mean}$ ,  $V_{4\text{ Gy}}$  [...]  $V_{24\text{ Gy}}$ ); significatif si  $< 0,05$  (noté en gras).

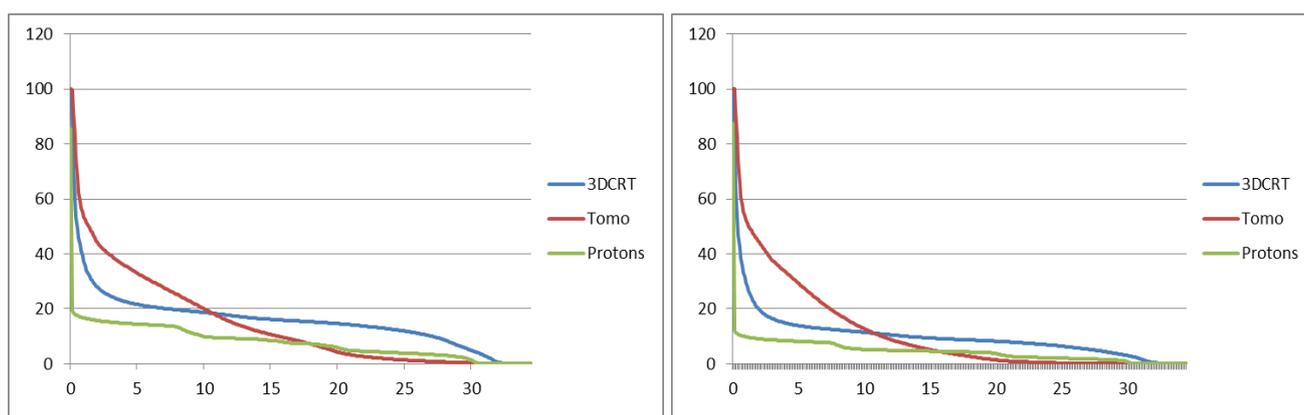
### c. Dose aux seins (cf. Fig. 11, tableau 15)

La dose moyenne délivrée aux seins est minimale avec les protons, de 2,76 Gy pour le sein gauche (contre 4,95 Gy en tomothérapie et 5,56 Gy en RTC, statistiquement significatif) et de 1,53 Gy pour le sein droit (contre 3,88 Gy en tomothérapie et 3,58 Gy en RTC, les 3 techniques étant significativement différentes).

Les  $D_{nearmax}$  sont équivalentes entre les 3 techniques pour le sein gauche, un peu plus basses avec les protons et la tomothérapie pour le sein droit du fait de la proximité du cœur et de la capacité de ces machines à l'éviter.

Le profil de dose est ensuite similaire pour les deux seins, avec la protonthérapie qui délivre significativement moins de faibles doses, et la tomothérapie qui en délivre plus (vrai pour les  $V4Gy$  et  $V10Gy$  - sauf la RTC vs la tomothérapie pour le sein gauche, et la RTC vs les protons pour le sein droit, *ns*).

Pour les plus fortes doses, il ne ressort pas de significativité, sauf pour le  $V_{20Gy}$  de la tomothérapie qui est significativement inférieur aux deux autres pour le sein droit, inférieur aux protons pour le sein gauche. Toutefois, il n'y a pas de différence significative entre RTC et protonthérapie, ni avec la tomothérapie pour le sein gauche, alors que les valeurs semblent différentes. Une dispersion des résultats peut expliquer cette donnée.



**Fig. 11 : Histogrammes Dose-Volumes (HDV) pour les seins :** Pourcentage du volume des seins (ordonnée, en %) recevant une dose donnée (abscisse, en Gy) pour chacune des 3 techniques : radiothérapie conformationnelle 3D (3DCRT), Tomothérapie, Protonthérapie. (sein gauche en haut, sein droit en bas).

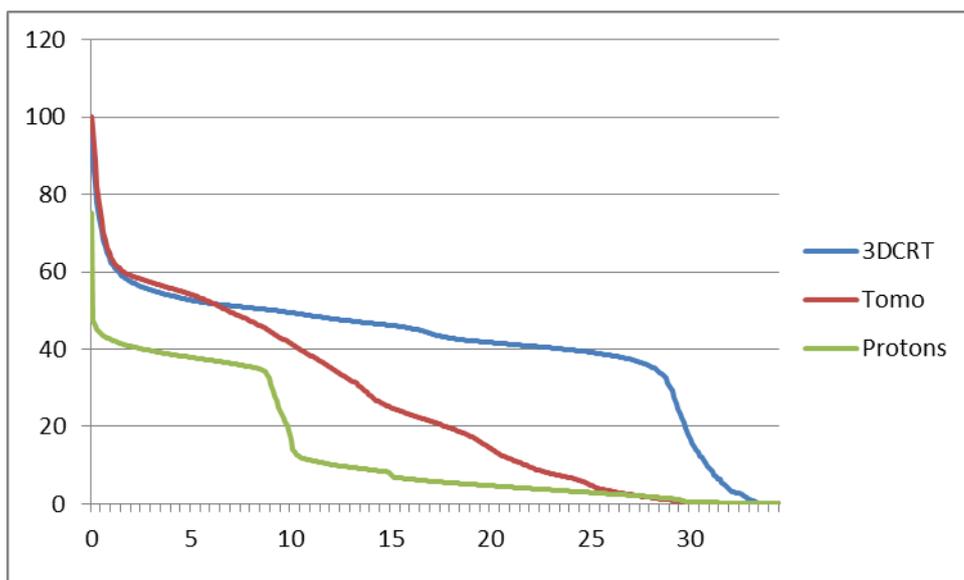
Moyennes de l'échantillon	3DCRT	Tomo	Protons	p	3DCRT vs tomo	3DCRT vs protons	Tomo vs protons
<b>Sein Gauche</b>							
D <sub>mean</sub> (Gy)	5,56 (±7,3)	4,95 (±4,1)	2,76 (±3,1)		p = 0,30	<b>p = 0,04</b>	<b>p &lt; 0,01</b>
D <sub>nearmax</sub> (Gy)	19,8 (±11,9)	17,9 (±7,4)	18,0 (±13,5)		p = 0,67	p = 0,08	p = 0,72
V <sub>4 Gy</sub> (%)	22,79 (±27,9)	36,00 (±27,9)	14,74 (±20,3)		<b>p &lt; 0,01</b>	<b>p = 0,01</b>	<b>p &lt; 0,01</b>
V <sub>10 Gy</sub> (%)	18,65 (±24,8)	19,95 (±22,0)	9,80 (±11,3)		p = 0,16	<b>p = 0,046</b>	<b>p = 0,01</b>
V <sub>15 Gy</sub> (%)	16,15 (±22,9)	10,64 (±13,0)	8,46 (±9,5)		p = 0,68	p = 0,08	p = 0,14
V <sub>20 Gy</sub> (%)	14,58 (±21,5)	4,22 (±6,6)	5,80 (±6,8)		p = 0,08	p = 0,08	<b>p = 0,03</b>
V <sub>30 Gy</sub> (%)	4,91 (±12,4)	0,21 (±0,6)	1,34 (±2,2)		p = 0,20	p = 0,30	p = 0,06
<b>Sein Droit</b>							
D <sub>mean</sub> (Gy)	3,58 (±5,4)	3,88 (±2,9)	1,53 (±2,2)		<b>p &lt; 0,01</b>	<b>p = 0,049</b>	<b>p &lt; 0,01</b>
D <sub>nearmax</sub> (Gy)	20,2 (±11,6)	14,5 (±5,8)	14,3 (±12,4)		p = 0,054	<b>p = 0,01</b>	p = 0,56
V <sub>4 Gy</sub> (%)	14,80 (±19,4)	33,44 (±26,4)	8,38 (±15,1)		<b>p &lt; 0,01</b>	<b>p = 0,01</b>	<b>p &lt; 0,01</b>
V <sub>10 Gy</sub> (%)	11,41 (±17,2)	12,69 (±12,7)	5,18 (±7,0)		<b>p = 0,04</b>	p = 0,07	<b>p &lt; 0,01</b>
V <sub>15 Gy</sub> (%)	9,36 (±16,0)	5,12 (±9,1)	4,59 (±6,3)		p = 0,82	p = 0,14	p = 0,25
V <sub>20 Gy</sub> (%)	8,19 (±15,0)	1,37 (±4,1)	3,70 (±5,3)		<b>p &lt; 0,01</b>	p = 0,17	<b>p &lt; 0,01</b>
V <sub>30 Gy</sub> (%)	2,97 (±9,1)	0,00 (±0,00)	0,67 (±1,5)		p = 0,25	p = 0,36	p = 0,13

**Tableau 15 : Seins G et D** : moyennes des  $D_{mean}$  et  $D_{nearmax}$  (=  $D_{2\%}$ ) (Doses moyennes et  $D_{2\%}$ , en Gy) ainsi que des  $V_{4Gy}$  à  $V_{24Gy}$  (pourcentage du volume recevant respectivement 4, 10, 15, 20, 24 Gy) ; valeur p du test T bi-directionnel correspondant à chacun des paramètres ( $D_{nearmax}$ ,  $D_{mean}$ ,  $V_{4Gy}$  [...]  $V_{24Gy}$ ) ; significatif si  $< 0,05$  (noté en gras).

#### d. Dose au canal médullaire (cf. Fig. 12, tableau 16)

Les doses moyennes délivrées au canal médullaire sont de 6,51 Gy pour les protons, 8,73 Gy pour la tomothérapie, et 14,04 Gy pour la RTC, (significatif pour la tomothérapie et la protonthérapie par rapport à la RTC) ce qui s'explique pour ce dernier par le plan à 2 faisceaux antero-postérieur et l'effet tunnel en sortie. Les  $D_{nearmax}$  sont plus basses avec la tomothérapie et les protons dans des proportions égales. Il en va de même pour la  $V_{24Gy}$ .

Les valeurs de significativité reflètent bien l'aspect des courbes HDV, avec les protons qui font statistiquement mieux que la RTC pour toutes les valeurs étudiées, et la tomothérapie qui délivre autant de faibles doses que la RTC ( $V_{4Gy}$  ns) et de fortes doses que les protons ( $V_{24Gy}$  ns).



**Fig. 12 : Histogrammes Dose-Volumes (HDV) pour le canal médullaire :** Pourcentage du volume du canal médullaire (ordonnée, en %) recevant une dose donnée (abscisse, en Gy) pour chacune des 3 techniques : radiothérapie conformationnelle 3D (3DCRT), Tomothérapie, Protonthérapie.

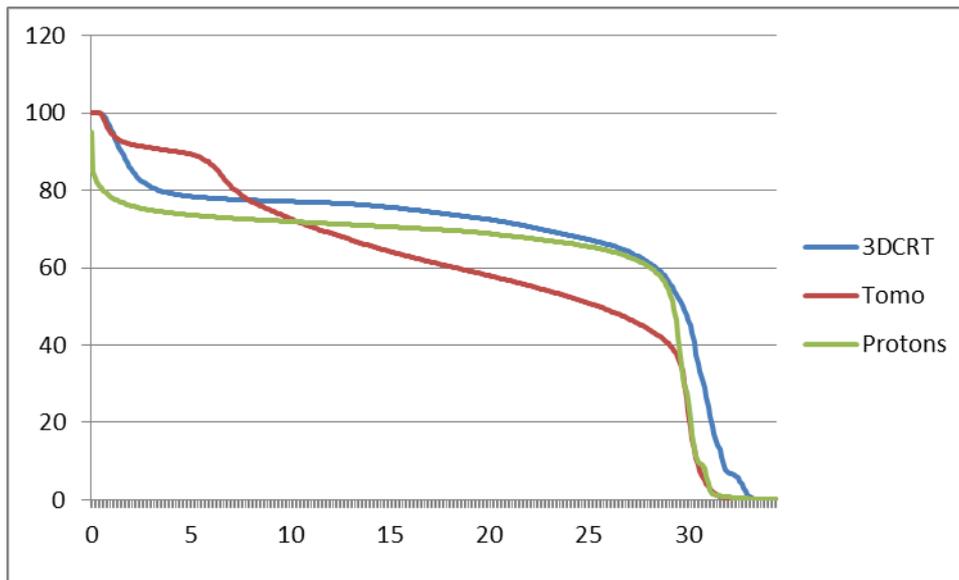
Moyennes de l'échantillon $\pm$ SD	3DCRT	Tomo	Protons	$p$	3DCRT vs tomo	3DCRT vs protons	Tomo vs protons
$D_{mean}$ (Gy)	14,04 ( $\pm$ 4,56)	8,73 ( $\pm$ 2,65)	6,51 ( $\pm$ 2,90)		<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	$p = 0,05$
$D_{nearmax}$ ( $D_{2\%}$ ) (Gy)	31,20 ( $\pm$ 1,19)	22,95 ( $\pm$ 5,12)	21,06 ( $\pm$ 7,83)		<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	$p = 0,46$
$V_{4\text{ Gy}}$ (%)	53,9 ( $\pm$ 20,0)	55,7 ( $\pm$ 19,2)	38,7 ( $\pm$ 18,4)		$p = 0,40$	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>
$V_{10\text{ Gy}}$ (%)	49,4 ( $\pm$ 18,1)	41,4 ( $\pm$ 16,2)	16,8 ( $\pm$ 12,1)		<b><math>p = 0,04</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>
$V_{15\text{ Gy}}$ (%)	46,2 ( $\pm$ 13,4)	25,0 ( $\pm$ 13,6)	7,7 ( $\pm$ 7,6)		<b><math>p = 0,01</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>
$V_{20\text{ Gy}}$ (%)	41,7 ( $\pm$ 13,3)	14,4 ( $\pm$ 12,6)	4,7 ( $\pm$ 5,3)		<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	<b><math>p = 0,03</math></b>
$V_{24\text{ Gy}}$ ( $V_{80\%}$ ) (%)	39,8 ( $\pm$ 12,8)	6,7 ( $\pm$ 9,1)	3,2 ( $\pm$ 4,0)		<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	$p = 0,26$

**Tableau 16 : Canal médullaire** : moyennes des  $D_{mean}$  et  $D_{nearmax}$  (=  $D_{2\%}$ ) (Doses moyennes et  $D_{2\%}$ , en Gy) ainsi que des  $V_{4\text{Gy}}$  à  $V_{24\text{Gy}}$  (pourcentage du volume recevant respectivement 4, 10, 15, 20, 24 Gy) ; valeur  $p$  du test  $T$  bi-directionnel correspondant à chacun des paramètres ( $D_{nearmax}$ ,  $D_{mean}$ ,  $V_{4\text{Gy}}$  [...]  $V_{24\text{Gy}}$ ) ; significatif si  $< 0,05$  (noté en gras).

#### e. Dose à la thyroïde (cf. Fig. 13, tableau 17)

Les doses moyennes à la thyroïde sont peu différentes, avec des valeurs de 20,91 Gy pour la protonthérapie, de 20,17 Gy pour la tomothérapie et de 22,84 Gy pour la RTC. La différence est significative entre RTC et protonthérapie, mais pas avec la tomothérapie.

Concernant les différentes valeurs, le  $V_{4\text{Gy}}$  est significativement plus élevé avec la tomothérapie par rapport aux protons, mais pas par rapport à la RTC. En revanche, la tomothérapie fait mieux que la RTC au-delà de 10 Gy. Le  $V_{20\text{Gy}}$  est également meilleur avec la tomothérapie comparé aux protons, mais reste à des niveaux relativement élevés. Ainsi le  $V_{20\text{Gy}}$  est compris entre 58 et 72% quelle que soit la technique, du fait de l'inclusion du volume de la thyroïde dans le PTV au niveau cervical.



**Fig. 13 : Histogrammes Dose-Volumes (HDV) pour la thyroïde :** Pourcentage du volume de la thyroïde (ordonnée, en %) recevant une dose donnée (abscisse, en Gy) pour chacune des 3 techniques : radiothérapie conformationnelle 3D (3DCRT), Tomothérapie, Protonthérapie.

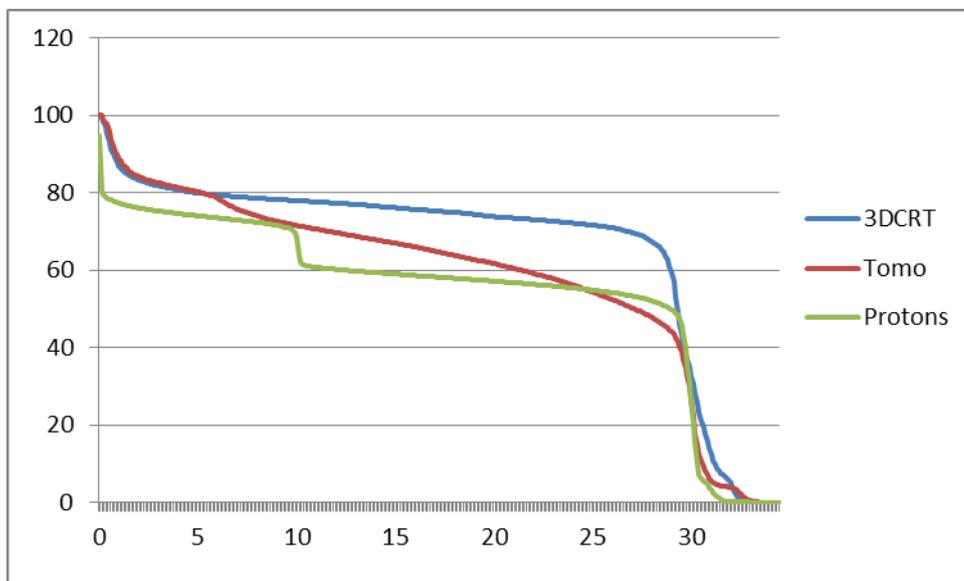
Moyennes de l'échantillon	3DCRT	Tomo	Protons	$p$	3DCRT vs tomo	3DCRT vs protons	Tomo vs protons
$D_{mean}$ (Gy)	22,84 ( $\pm 9,7$ )	20,17 ( $\pm 8,3$ )	20,91 ( $\pm 10,4$ )		$p = 0,10$	<b><math>p = 0,03</math></b>	$p = 0,85$
$D_{max}$ (Gy)	29,70 ( $\pm 6,8$ )	30,56 ( $\pm 5,6$ )	28,56 ( $\pm 7,7$ )		<b><math>p = 0,03</math></b>	<b><math>p = 0,02</math></b>	<b><math>p = 0,02</math></b>
$V_{4\text{ Gy}}$ (%)	79,19 ( $\pm 32,0$ )	90,22 ( $\pm 27,1$ )	74,20 ( $\pm 34,1$ )		$p = 0,07$	$p = 0,06$	<b><math>p = 0,02</math></b>
$V_{10\text{ Gy}}$ (%)	77,13 ( $\pm 34,0$ )	72,75 ( $\pm 32,0$ )	71,97 ( $\pm 37,3$ )		$p = 0,55$	$p = 0,13$	$p = 0,29$
$V_{15\text{ Gy}}$ (%)	75,64 ( $\pm 34,0$ )	64,25 ( $\pm 32,5$ )	70,60 ( $\pm 37,8$ )		<b><math>p = 0,03</math></b>	$p = 0,11$	$p = 0,15$
$V_{20\text{ Gy}}$ (%)	72,46 ( $\pm 33,5$ )	57,95 ( $\pm 31,8$ )	68,84 ( $\pm 36,0$ )		<b><math>p = 0,01</math></b>	$p = 0,15$	<b><math>p = 0,04</math></b>
$V_{30\text{ Gy}}$ (%)	46,56 ( $\pm 38,4$ )	22,49 ( $\pm 13,8$ )	26,05 ( $\pm 37,7$ )		<b><math>p = 0,02</math></b>	$p = 0,10$	$p = 0,54$

**Tableau 17 : Thyroïde:** Moyennes des  $D_{mean}$  et  $D_{max}$  (Doses moyennes et maximales, en Gy) ainsi que des  $V_{4\text{Gy}}$  à  $V_{30\text{Gy}}$  (pourcentage du volume recevant respectivement 4 à 30 Gy) ; valeur  $p$  du test  $T$  bi-directionnel correspondant à chacun des paramètres ( $D_{max}$ ,  $D_{mean}$ ,  $V_{4\text{Gy}}$  à  $V_{30\text{Gy}}$ ) ; significatif si  $< 0,05$  (noté en gras).

#### f. Dose délivrée à l'œsophage (cf. Fig. 14, tableau 18)

Les doses moyennes délivrées à l'œsophage sont de 19,8 Gy en protonthérapie, 20,3 Gy en tomothérapie et 22,92 Gy en RTC. La différence entre tomothérapie et protonthérapie n'est pas significative. Les doses maximales sont sensiblement les mêmes.

Pour les valeurs individuelles, la RTC fait significativement moins bien que les deux autres techniques, qui sont, elles, assez proches, pour les doses supérieures à 10 Gy. La différence n'est significative entre la tomothérapie et la protonthérapie que pour le  $V_{4Gy}$  et le  $V_{15Gy}$ .



**Fig. 13 : Histogrammes Dose-Volumes (HDV) pour l'œsophage :** Pourcentage du volume de l'œsophage (ordonnée, en %) recevant une dose donnée (abscisse, en Gy) pour chacune des 3 techniques : radiothérapie conformationnelle 3D (3DCRT), Tomothérapie, Protonthérapie.

Moyennes de l'échantillon	3DCRT	Tomo	Protons	<i>p</i>	3DCRT vs tomo	3DCRT vs protons	Tomo vs protons
$D_{mean}$ (Gy)	22,92 ( $\pm 5,1$ )	20,20 ( $\pm 6,1$ )	19,80 ( $\pm 6,5$ )		<b><math>p = 0,01</math></b>	<b><math>p = 0,04</math></b>	$p = 0,76$
$D_{max}$ (Gy)	31,45 ( $\pm 0,9$ )	31,96 ( $\pm 0,9$ )	31,13 ( $\pm 1,3$ )		$p = 0,10$	$p = 0,37$	$p = 0,12$
$V_{4\text{ Gy}}$ (%)	80,74 ( $\pm 16,6$ )	81,30 ( $\pm 17,5$ )	74,62 ( $\pm 18,7$ )		$p = 0,66$	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>
$V_{10\text{ Gy}}$ (%)	77,95 ( $\pm 16,8$ )	71,57 ( $\pm 19,5$ )	68,56 ( $\pm 21,7$ )		$p = 0,06$	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	$p = 0,56$
$V_{15\text{ Gy}}$ (%)	76,11 ( $\pm 17,1$ )	66,94 ( $\pm 21,0$ )	58,99 ( $\pm 25,2$ )		<b><math>p = 0,02</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	<b><math>p = 0,02</math></b>
$V_{20\text{ Gy}}$ (%)	73,83 ( $\pm 17,2$ )	61,68 ( $\pm 23,0$ )	57,13 ( $\pm 25,5$ )		<b><math>p = 0,01</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	$p = 0,28$
$V_{30\text{ Gy}}$ (%)	32,57 ( $\pm 26,6$ )	26,68 ( $\pm 17,2$ )	26,46 ( $\pm 25,6$ )		$p = 0,60$	$p = 0,52$	$p = 0,91$

**Tableau 18 : Œsophage:** Moyennes des  $D_{mean}$  et  $D_{max}$  (Doses moyennes et maximales, en Gy) ainsi que des  $V_{4\text{Gy}}$  à  $V_{30\text{Gy}}$  (pourcentage du volume recevant respectivement 4 à 30 Gy) ; valeur *p* du test *T* bi-directionnel correspondant à chacun des paramètres ( $D_{max}$ ,  $D_{mean}$ ,  $V_{4\text{Gy}}$  à  $V_{30\text{Gy}}$ ) ; significatif si  $< 0,05$  (noté en gras).

## IV - Discussion

---

Dans le contexte d'une maladie touchant une population jeune, obtenir une irradiation optimale du volume cible, tout en évitant au maximum les OAR afin de réduire les complications à long terme est indispensable, et nous pousse à chercher des techniques nouvelles permettant de limiter les toxicités [64-67,145-149,153-157,164,165].

A notre connaissance, il s'agit de la seule étude comparant radiothérapie conformationnelle 3D, radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) par tomothérapie hélicoïdale (tomothérapie), et protonthérapie pour l'irradiation de lymphomes de Hodgkin de type IFRT. En effet, si quelques équipes ont tenté de comparer RTC, RCMI et protonthérapie, il s'agissait pour les études comparant la RCMI à la RTC de techniques de type RCMI statique/step & shoot, éventuellement de VMAT [128,145,166-168]. Nous attendons de la comparaison entre tomothérapie et RTC un meilleur gradient de dose encore qu'avec les autres techniques de RCMI, et donc une optimisation encore meilleure [126,146,149,169]. Par ailleurs dans nombre de ces études les volumes irradiés étaient définis selon la technique de radiothérapie « Involved-Node », que nous ne pouvons pas considérer comme validée à ce jour [14,164].

Nous trouvons pour la tomothérapie des résultats comparables à ceux présentés dans la littérature, à savoir un gain en dose moyenne pour la plupart des organes sauf les poumons et les seins, et un gain sur les « fortes » doses au détriment des faibles doses. Nous trouvons pour la protonthérapie des résultats également comparables à ceux présentés avec un gain pour les organes à risque sur tous les paramètres dosimétriques : dose moyenne, faibles doses ( $V_{4Gy}$ ), « fortes » doses ( $V_{20Gy}$ ,  $V_{30Gy}$ ). Il est particulièrement intéressant dans notre travail de pouvoir comparer directement ces deux techniques, très à la pointe de l'innovation, et pour l'heure relativement peu diffusées.

Chacune des techniques d'irradiation dispose de ses avantages et de ses inconvénients : en termes de couverture, en termes d'épargne des organes à risque, qui peut *in fine* se traduire par une limitation des toxicités tardives et donc de la

morbi-mortalité, mais également en termes de contraintes de mise en œuvre, et enfin d'accessibilité, notamment pour les protons. Nous discuterons de chacun de ces points.

## 1. Résultats de l'étude dosimétrique et comparaison aux résultats de la littérature

### a. Couverture du PTV

La couverture du PTV est globalement satisfaisante avec les 3 techniques, avec une  $V_{95\%}$  (volume recevant 95% de la dose prescrite – 30 Gy) supérieure à 95% du PTV en moyenne pour les 3 modalités, sans différence significative entre chaque. Toutefois, il n'a pas été possible de respecter systématiquement cette valeur pour les plans en radiothérapie conformationnelle 3D, ce qui s'explique par le choix de vouloir privilégier les contraintes aux organes à risque. Il peut se justifier au cas par cas de ne pas respecter une contrainte de dose, et dans le cas précis du Hodgkin, il semble plus important de limiter la dose aux organes à risque, ce d'autant qu'il n'est pas impossible que la dose de 30 Gy soit excessive.

La dose maximale est un peu plus élevée avec la tomothérapie, sans pour autant qu'il n'apparaisse vraiment de points chauds. Ceux-ci restent limités, et la  $V_{107\%}$  est inférieure à 10%.

En termes de conformation, la  $D_{2\%}$  ( $D_{nearmax}$ ) et la  $D_{98\%}$  ( $D_{nearmin}$ ), sont les index reconnus par l'ICRU 83 pour évaluer les traitements modernes, hautement conformationnel, en particulier la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI). Ces indices n'apparaissent pas très différents entre les différentes techniques. Tout au plus, la  $D_{2\%}$  délivrée en protonthérapie est plus faible qu'avec la RTC, grâce au gradient de dose très important, notamment en arrière du faisceau, mais cela signifie également que le repositionnement et la distribution de doses doivent être parfaitement maîtrisés [165].

## b. Tomothérapie vs. RTC-3D

La première conclusion qui s'impose est que la tomothérapie n'est pas plus irradiante que la RTC, délivrant une dose moyenne aux tissus sains équivalente. La dose moyenne délivrée aux différents organes à risque est toujours au moins équivalente à celle délivrée en RTC, et la tomothérapie fait même mieux pour la coronaire gauche, la thyroïde, l'œsophage, le canal médullaire. Comparativement à la RTC, la tomothérapie est toutefois à l'origine d'une irradiation plus importante des organes à risque à des doses faibles, en particulier pour les organes à risque qui sont les plus à distance des volumes traités (seins, poumons), mais tout en permettant de limiter les volumes exposés à des doses intermédiaires à fortes (cœur, poumons, seins, canal médullaire, thyroïde, œsophage).

Nous retrouvons des résultats assez similaires à ceux de la littérature. Les comparaisons quantitatives avec les études dosimétriques réalisés selon le concept « Involved-Field » et comparant des techniques de RCMI et la RTC-3D sont difficiles du fait du faible nombre de patients inclus, de machines différentes, de doses totales de radiothérapie variées et du choix de paramètres dosimétriques différents dans ces études. Toutefois, les études retrouvées montrent globalement que la RCMI permet d'améliorer la couverture du PTV par rapport à la RTC [145,166-168], et permet de diminuer la dose moyenne aux organes à risque, en particulier du cœur [167,168], de l'œsophage, et de la thyroïde [169]. La dose moyenne, et surtout les faibles doses aux seins et aux poumons semblent en général augmentées avec la RCMI [166-168]. Une étude retrouve une diminution de la dose moyenne aux poumons, mais il s'agissait de grands volumes médiastinaux [145]. Dans une autre étude, Antoni *et al* ont [149] comparé spécifiquement la tomothérapie à la RTC en technique « Involved-Node » et rapportaient une meilleure couverture du PTV, et une amélioration de la dose moyenne aux organes à risque, notamment au cœur, aux poumons, à l'œsophage et à la thyroïde. La dose moyenne aux seins était plus élevée en tomothérapie. Le bénéfice se faisait essentiellement sur les fortes doses, avec par exemple une amélioration des  $V_{20Gy}$  et  $V_{30Gy}$  aux seins, au détriment des faibles doses [149].

Il est important de garder à l'esprit que les différentes techniques de RCMI ne se valent pas non plus : Weber *et al* ont [146,169] comparé la technique « step & shoot » au RapidArc® en IFRT et en INRT et montraient une meilleure couverture du PTV et de plus faibles doses aux organes à risque avec le RapidArc®, en IFRT. Cette différence disparaissait avec la technique INRT. La technique INRT améliorait évidemment la dose aux organes à risque par rapport à la technique IFRT [169].

Spécifiquement à la tomothérapie, Fiandra *et al* [126] comparait la RTC à plusieurs techniques de RCMI hélicoïdale et de planifications, une appelée TomoDirect® (RCMI à prédominance antéro-postérieure), VMAT (arc unique), « Butterfly-Vmat » (B-VMAT, arcs multiples), et tomothérapie hélicoïdale, en technique INRT. Ils trouvaient une meilleure conformation au PTV et une meilleure homogénéité avec les techniques de RCMI hélicoïdales par rapport à la RTC, en particulier avec la tomothérapie et le VMAT. La tomothérapie et le B-VMAT permettaient les meilleurs compromis entre conformation et dose aux organes à risque, mais au détriment des faibles doses aux poumons et aux seins [126]. D'autres équipes trouvent des résultats similaires [170].

	N	technique	Dose	Couverture du PTV	Dose aux OAR
<b>Goodman</b> 2005 [145]	16	RCMI RTC-3D 2D AP-PA	36 Gy (18-45 Gy)	Meilleure avec la RCMI par rapport à la 2D	Diminution de la dose moyenne aux poumons. Grands volumes médiastinaux irradiés.
<b>Nieder</b> 2007 [167]	8	RCMI RTC-3D 2D AP-PA	NC	Pas de différence en termes de couverture	Diminution de la dose moyenne au cœur et des doses > 15%. Augmentation des faibles doses aux seins et aux poumons.
<b>De sanctis</b> 2012 [166]	10	RCMI RTC-3D	30 Gy	NC	Diminution des fortes doses pour l'œsophage et les poumons. Augmentation des V <sub>5Gy</sub> et V <sub>10Gy</sub> pour la thyroïde, les seins, les poumons
<b>Koeck</b> 2012 [168]	20	RCMI RTC-3D	30 Gy	Meilleure conformation avec la RCMI, meilleure homogénéité avec la RTC3D.	Diminution des doses moyennes au cœur et à la moelle. Augmentation des doses moyennes aux seins et aux poumons.
<b>Cella</b> 2013 [128]	10	RCMI RTC-3D	30 Gy (20 fr)	Meilleure couverture avec la RCMI	Amélioration des NTCP des plans RCMI pour le poumon, la moelle épinière, la thyroïde.

**Tableau 19 :** résumé des principales études comparant RCMI de type « step & shoot » et RTC pour des lymphomes de Hodgkin localisés. 2D AP-PA : irradiation par 2 faisceaux opposés antero-postérieurs.

	N	technique	Dose	Couverture du PTV	Dose aux OAR
<b>Weber</b> 2009 & 2011 [146,169]	10	RCMI VMAT	30 Gy	Meilleure couverture du PTV	Diminution des doses aux seins, aux poumons, à la thyroïde par rapport à la RCMI classique en IFRT seulement
<b>Fiandra</b> 2012 [126]	10	RTC-3D VMAT B-VMAT Tomothérapie Tomodirect®	30 Gy	Meilleure couverture du PTV avec les techniques de RCMI vs la RTC	Diminution des doses moyennes et des fortes doses pour la thyroïde et les coronaires. Plus de faibles doses aux seins et aux poumons avec la tomothérapie
<b>Antoni</b> 2013 [149]	13	RTC-3D Tomothérapie	30 +- 6 Gy	Meilleure index de conformité avec la tomothérapie	Diminution des fortes doses pour le cœur, les seins, les poumons, l'œsophage, la thyroïde.

**Tableau 20 :** résumé des principales études comparant RCMI de type rotationnelle à la RTC ou à une RCMI de type « step & shoot » pour des lymphomes de Hodgkin localisés.

### c. Protonthérapie vs RTC et Tomothérapie :

En termes de dose aux organes à risque, la protonthérapie est la technique la moins irradiante en globalité. Les protons délivrent une dose moyenne aux organes toujours plus faible qu'avec la RTC (cœur, coronaire gauche, poumons, seins, canal médullaire, œsophage, thyroïde...), et protègent mieux les organes à risque, qu'il s'agisse des doses faibles, intermédiaires ou fortes. L'exception est l'origine des coronaires pour lesquelles il n'est pas mis en évidence une différence significative.

Comparé à la tomothérapie, les protons font systématiquement mieux concernant les faibles doses. En termes de fortes doses, la tomothérapie et les protons sont assez comparables, en particulier pour les organes les plus proches des volumes à traiter (cœur, œsophage). La tomothérapie fait mieux uniquement pour les volumes irradiés à fortes doses, > 15-20 Gy en général, pour certains organes : poumons, seins, thyroïde.

Il n'existe à notre connaissance que peu d'études dosimétriques comparant la protonthérapie à la RTC en technique IFRT. Li *et al* [154] rapportent une étude sur 10 patientes suivies pour des lymphomes médiastinaux, Hodgkiniens ou non Hodgkiniens, avec des volumes de type IFRT. L'irradiation en protonthérapie autorisait non seulement une meilleure couverture d'organes, mais également une réduction de la dose moyenne aux poumons, à l'œsophage, au cœur, mais pas pour les seins [154]. Andolino *et al* rapportent un autre travail de comparaison entre protons et RTC en IFRT sur 10 patientes suivies pour lymphome de Hodgkin, qui est particulièrement original parce qu'il insiste sur la préservation mammaire. Dans cette étude, Andolino *et al* utilisaient des faisceaux postérieurs afin de délivrer la dose au sein la plus faible possible. La dose moyenne aux seins était réduite de près de 80%. Le  $V_{10Gy}$  et le  $V_{5Gy}$  étaient réduits de près de 75% [154].

Deux études comparaient RTC, protonthérapie et RCMI, mais cette fois en technique INRT. L'équipe de Jacksonville en Floride, dans un travail axé sur la protection cardiaque, montrent sur 13 patientes que les protons réduisent la dose moyenne délivrée à toutes les sous-unités cardiaques, y compris par rapport à la RCMI : cavités, valves, coronaires. La même équipe montrait également un bénéfice par rapport aux poumons, à l'œsophage, la thyroïde, au corps entier [127,155,156]. La

différence par rapport à la dose moyenne aux seins en RCMI était plus négligeable, mais en l'occurrence, la réduction des volumes irradiés en INRT est déjà particulièrement bénéfique pour la dose moyenne aux seins. A noter toutefois qu'il s'agissait de RCMI statique, donc non optimale par rapport aux techniques actuelles. Enfin, Maraldo *et al* au Danemark, [157] ont comparé pour 27 patientes des plans de traitement, soit en mantelet, soit en RTC, soit en RCMI type VMAT, soit en protonthérapie. Les volumes étaient de type INRT. Les doses moyennes au cœur, aux seins et aux poumons étaient les plus faibles avec les protons, tandis que le VMAT délivrait une dose moyenne supérieure à la RTC pour les 3 organes, ce qui était tout de même discordant par rapport aux autres études dosimétriques s'intéressant à la RCMI. Dans ce travail, l'équipe danoise avait cherché à modéliser les risques de cancers secondaires, et la quantité d'années de vie perdues, Il y avait de nombreuses limites à ce travail, mais le VMAT était le plus à risque d'entraîner des cancers du sein ou du poumon, tandis que les protons faisaient perdre le moins d'années de vie [157].

	N	technique	Dose	Dose aux OAR
<b>Andolino</b> 2011 <i>Indianapolis</i>	10	Proton IF - passive 3DCRT IF	21 Gy	Diminution de la dose moyenne aux seins : 0,95 vs. 4,70 Gy
<b>Hoppe</b> 2011 <i>Jacksonville, Florida</i>	13	Proton IN 3DCRT IN IMRT IN	30,6 +- 17 Gy ou 21 +- 14 Gy	Amélioration de la $D_{mean}$ aux seins (- 0,9 Gy), au cœur (- 10,4 Gy), aux poumons (- 5,5 Gy), à l'œsophage (-8,3 Gy), la thyroïde (-4,1 Gy)
<b>Maraldo</b> 2013 <i>Copenhague</i>	27	Mantle Field Proton IN VMAT IN 3DCRT IN	30 Gy Ou 36 Gy (Mantle)	Doses moyennes au cœur, aux seins, aux poumons minimales avec les protons. Prédiction d'un gain en termes de nombre d'années de vie perdues.
<b>Li</b> 2011 <i>Houston</i>	10	Proton IF - passive 3DCRT IF	30,6 Gy Ou 50,4 Gy	Diminution de la $D_{mean}$ au cœur (8.8 vs.17.7 Gy), à l'œsophage (9.5 vs. 22.3 Gy), aux poumons (6.2 vs. 9.5 Gy), mais pas aux seins (5.9 vs. 6.1 Gy)

**Tableau 21** : résumé des principales études comparant la protonthérapie aux autres types de radiothérapie pour des lymphomes de Hodgkin localisés.

## 2. Discussion : risques de complications tardives

### a. Risque de cancer secondaire

Le modèle de carcinogénèse radio induite le plus souvent retenu est le modèle linéaire sans seuil, dans lequel le risque carcinogène est proportionnel à la dose reçue [171,172]. Ce modèle est clairement démontré entre 0,1 et 2,5 Sv délivrés au corps entier, d'après les études sur les survivants des bombes japonaises [173]. En dehors de ces valeurs, il persiste des incertitudes, notamment pour les faibles doses, pour lesquelles il est fortement débattu d'un risque majoré de cancers secondaires. Pour autant, les organisations telles la CIPR recommandent à ce jour une extrapolation linéaire des données. Les études sur les travailleurs du nucléaire [76-78] semblent montrer une relation dose effet pour des valeurs inférieures à 100 mSv. De plus, hormis pour le cancer de la thyroïde et pour le risque de leucémies, à notre connaissance, il n'a pas été observé d'éléments allant à l'encontre d'une relation linéaire, en particulier dans les études pédiatriques après traitement pour lymphome de Hodgkin, concernant le cancer du sein [89,98]. Pour le cancer du poumon, les données sont plus contrastées avec une étude pédiatrique suggérant une relation linéaire [102], et une autre étude laissant supposer un moindre rôle carcinogène des doses > 15 Gy [44,45].

Si nous nous basons sur le modèle linéaire sans seuil pour estimer le risque carcinogène, la dose moyenne délivrée aux organes à risque apparaît alors directement corrélée au risque de cancer radio-induit. Les travaux de modélisation du risque individuel de cancer secondaire privilégient ainsi cette approche [174]. De notre étude, il ressort que la protonthérapie est la technique la moins irradiante globalement, comme en atteste la dose moyenne au tissu sain (« tissu sain - PTV ») qui est de 4,32 Gy en protons, significativement différente des 7,56 Gy en RTC et des 7,19 Gy en tomothérapie, ces deux dernières étant statistiquement équivalentes. On attend ainsi une réduction de l'excès de risque de cancer par rapport à la technique « Involved-Field » classique, sans tenir compte toutefois au préalable des facteurs individuels (chimiothérapie, âge, sexe, mode de vie, susceptibilité individuelle...). Un recul plus important sera nécessaire pour confirmer ces hypothèses.

## i. Pour le sein

Si l'on s'en tient au modèle linéaire sans seuil, on peut estimer diminuer l'incidence des cancers du sein secondaires de 50-57% avec les protons par rapport à la RTC. Si la tomothérapie réduit significativement les fortes doses aux glandes mammaires, elle n'améliore pas en revanche la dose moyenne aux seins, avec un bénéfice clinique incertain. A noter que la tomothérapie délivre même une dose moyenne légèrement plus importante que la RTC pour le sein droit, ce qu'on explique par la position plus éloignée du sein droit par rapport aux volumes traités, médiastinaux, ce qui le rend moins à même d'être inclus dans les champs directs de la RTC ou des protons.

Toutefois, les niveaux d'exposition restent faibles : les doses moyennes délivrées sont de l'ordre de 1,5 à 5 Gy. Si ce chiffre de 50-57% de diminution de risque est à rapprocher du risque cumulé de 20-50% à 30-40 ans de développer un cancer du sein après radiothérapie pour Hodgkin, ces données sont toutefois issues de séries anciennes, où l'irradiation était réalisée en mantelet à des doses jusqu'à 40 Gy. Pour Hodgson *et al* le passage du mantelet à la radiothérapie « Involved-Field » diminuait déjà l'excès de risque relatif de cancer du sein de 60%, et la réduction de dose de 35 à 20 Gy diminuait ce risque de 40%. On peut s'interroger si l'impact des nouvelles techniques restera aussi pertinent [91].

Les études épidémiologiques sur les survivants des bombes A japonaises, ou les séries de patientes suivies après radiothérapie pour un cancer du sein plaident toutefois pour le modèle linéaire, avec ou sans seuil [75,106,173], ce qui, surtout pour une pathologie potentiellement curable, doit inciter à limiter l'irradiation au minimum possible [171,172].

Il faut tenir également tenir compte dans ces projections des divers facteurs confondants, en particulier l'âge. Chez une patiente jeune, étudier le bénéfice potentiel de chacune des techniques peut revêtir un intérêt particulier, du fait du RR très majoré de cancer du sein dans ces populations [85,176]. La protonthérapie semble particulièrement attractive dans cette situation, et il semble licite de proposer un plan de traitement similaire à ceux étudiés par Andolino *et al* privilégiant les incidences postérieures [153].

## ii. Pour le poumon

Une première remarque, est que la dose moyenne aux poumons est systématiquement plus élevée pour le poumon gauche que pour le poumon droit, ce qui s'explique toutefois par la proximité du cœur et des volumes médiastinaux moyens et antérieurs, souvent irradiés.

Dans notre étude, la technique la moins irradiante vis-à-vis des poumons est la protonthérapie. La dose moyenne est ainsi de 7,29 Gy pour la protonthérapie, significativement différente des 9,33 Gy en tomothérapie et des 9,83 Gy en RTC, soit une différence de 26%. Le gain de la protonthérapie par rapport à la RTC s'effectue au niveau des faibles doses ( $V_{4\text{Gy}}$  inférieure). Concernant la tomothérapie, la dose moyenne délivrée est du même ordre que celle de la RTC, sans différence significative, pour les deux poumons, malgré des profils de dose très différents : en effet, la tomothérapie délivre plus de faibles doses que la RTC, jusqu'à 12-13 Gy environ, avec des valeurs de  $V_{4\text{Gy}}$  plus élevées de 35 à 60%, et plus de volume irradié aux doses inférieures à 18 Gy que les protons. A l'inverse, la tomothérapie limite mieux les fortes doses que la RTC en obtenant des niveaux de dose pour les  $V_{20\text{Gy}}$  et  $V_{24\text{Gy}}$  inférieurs aux deux autres techniques.

Avec le modèle linéaire sans seuil, le risque carcinogène est corrélé à la dose moyenne délivrée à l'organe. Nous estimons ainsi diminuer l'incidence des cancers secondaires de 26% avec les protons par rapport à la RTC. La différence entre tomothérapie et RTC n'est pas significative.

Toutefois pour Van Leeuwen *et al*, la relation dose-effet n'est prouvée qu'au-delà de 9 Gy, et il pourrait exister un plateau au-delà de 15 Gy [44]. En considérant un modèle avec plateau, il devient difficile de modéliser précisément le risque de cancer secondaire : le volume recevant entre 9 et 15 Gy ( $= V_{9-15\text{Gy}}$ ) est ainsi mesuré à 4,4% pour les protons, 5,6% en RTC mais surtout 15,5% en tomothérapie, alors que les volumes recevant des doses supérieures à 15 Gy sont plus faibles avec la tomothérapie. Ainsi, si le risque carcinogène des radiations ionisantes est maximal pour les doses intermédiaires, et, au final, faible pour les fortes doses, la tomothérapie pourrait entraîner un risque de cancers bronchiques secondaires plus élevé qu'avec les deux autres techniques. Pour être tranchée, cette question

nécessite la modélisation mathématique du risque de cancers secondaires, et la confirmation cliniques par des études prospectives. A ce jour, les sociétés savantes [172,173] préconisent toutefois l'application d'un modèle linéaire.

Un autre facteur à prendre en compte est le tabagisme. Il est en effet retrouvé un effet synergique avec les radiations ionisantes sur le risque de cancer secondaire en cas de tabagisme actif au moment de la radiothérapie [48,103]. Le risque du tabagisme en dehors de la période d'irradiation est plus difficile à distinguer du risque du cancer du poumon inhérent à la cigarette [175,176]. Le tabagisme est quoi qu'il en soit à proscrire, pendant ou après une irradiation pour lymphome de Hodgkin car favorisant le risque de cancers secondaires et de toxicités [178,179].

### iii. Pour la thyroïde

La problématique est différente pour la thyroïde, car le modèle de carcinogénèse, cette fois, n'est pas linéaire. Il a été clairement démontré que le risque carcinogène était linéaire, probablement sans seuil, jusqu'à la dose de 15 Gy, puis atteignait un plateau, avant de décroître au-delà de 20 Gy. Le modèle mathématique correspondant le mieux aux observations cliniques est décrit comme linéaire-exponentiel quadratique [107]. L'effet de l'âge jeune est également bien plus important que les autres tumeurs. Le cancer de la thyroïde est décrit comme le cancer radio-induit dont le risque est le plus dépendant de l'âge : le risque est majeur en cas d'irradiation à l'adolescence, mais bien moindre une fois à l'âge adulte (> 20-25 ans), et le risque de cancer secondaire est possiblement plus dépendant de l'âge à l'exposition que de la dose ou des volumes irradiés rendant complexe une modélisation [108-110]. Nous trouvons en tout cas dans notre étude une réduction de la dose moyenne à la thyroïde du même ordre pour la tomothérapie et la protonthérapie, de 8-12% environ, soit relativement peu importante.

En revanche, si on considère les doses intermédiaires, comprises entre 4 et 20 Gy, on calcule des  $V_{4-20Gy}$  pour les différentes techniques à 5,36% pour les protons, 6,73% pour la RTC, mais surtout 32,27% avec la tomothérapie, qui, à l'instar du poumon, délivre des doses intermédiaires dans des grands volumes. La RTC et les

protons irradient uniformément la thyroïde à des doses de l'ordre de 30 Gy ; les volumes irradiés le sont tous à des doses qui détruisent le parenchyme thyroïdien, avec peu de risque de cancer secondaire, tandis que la tomothérapie irradie de manière plus inhomogène. En limitant les « fortes » doses, la tomothérapie court le risque de perdre l'effet protecteur de ces doses supérieures à 20 Gy.

#### iv. Pour l'œsophage

La tomothérapie permet une réduction de la dose moyenne à l'œsophage de 22,92 à 20,20 Gy, soit une diminution relative de 12%, et les protons permettent d'obtenir une dose moyenne de 19,80 Gy soit une réduction relative de 14% par rapport à la RTC. Ici, tomothérapie et protonthérapie obtiennent des doses moyennes équivalentes pour l'œsophage. Ainsi que pour les autres cancers, on estime pouvoir diminuer l'incidence des cancers de l'œsophage de 12 à 14%. L'excès de risque absolu (ERA) de cancer de l'œsophage reste cependant plus faible que celui du cancer du sein ou du poumon par exemple [38].

	3DCRT	Tomothérapie		Protons	
	$D_{mean}$ (Gy)	$D_{mean}$ (Gy)		$D_{mean}$ (Gy)	
<b>Tissus sains</b>	7,56	7,19	Ns	4,32	$\Delta = - 43\%$
<b>Sein G</b>	5,56	4,95	Ns	2,76	$\Delta = - 50\%$
<b>Sein D</b>	3,58	3,88	$\Delta = + 8\%$	1,53	$\Delta = - 57\%$
<b>Poumons</b>	9,83	9,33	Ns	7,29	$\Delta = - 26\%$
<b>Œsophage</b>	22,92	20,20	$\Delta = - 12\%$	19,80	$\Delta = - 14\%$
<b>Thyroïde</b>	22,84	20,17	$\Delta = - 12\%$	20,91	$\Delta = - 8\%$

**Tableau 22** :  $\Delta$  = différence relative de la moyenne des  $D_{mean}$ , donné pour la tomothérapie et les protons par rapport à la RTC, donné seulement si significatif ( $p < 0,05$  pour la différence entre les doses moyennes, cf. partie résultats ; Ns = non significatif).

## b. Toxicités d'organes

Les complications potentielles sont essentiellement les complications cardiaques (péricardite, coronaropathies...) et les pneumopathies radiques, qui sont les deux principaux types de pathologies menaçant potentiellement le pronostic vital sur le long-terme. En termes de morbidité, il est intéressant d'évaluer les risques d'hypothyroïdie et d'œsophagite, et on s'intéressera à la dose à la moelle compte tenu qu'il s'agit de la principale toxicité dose limitante stricte en radiothérapie.

### i. Dose au cœur

La technique irradiant le moins le cœur dans son ensemble est la protonthérapie ( $D_{\text{mean}} = 7,75$  Gy contre 8,58 Gy en tomothérapie et 11,35 Gy en RTC). Toutefois, cela n'est significatif que comparé à la radiothérapie conformationnelle, ce qui indique que la différence entre la protonthérapie et la tomothérapie est plus ténue. Dans tous les cas de figure, les niveaux de dose restent acceptables, l'excès de mortalité cardiaque étant surtout mis en évidence pour des niveaux de dose supérieurs à 30 Gy [120].

Les volumes exposés aux « fortes » doses, supérieures à 20 Gy, sont moins importants à la fois avec la protonthérapie et la tomothérapie qu'avec la radiothérapie conformationnelle. A titre d'exemple, là où la radiothérapie conformationnelle délivre 20 Gy à 30% ( $V_{20\text{Gy}} = 30\%$ ) du cœur environ, la tomothérapie et la protonthérapie peuvent limiter cette irradiation à 23% et 18% respectivement, soit une réduction de l'irradiation à ces doses de presque 25 et 40% respectivement, significative.

Concernant la dose aux coronaires, la dose moyenne à la coronaire gauche était la plus basse avec la protonthérapie, avec une moyenne de 12,27 Gy. La tomothérapie délivre des doses moyennes un peu plus élevées, avec une moyenne de 14,69 Gy, significativement différente des 18,14 Gy délivrés en RTC (statistiquement significatif). Le résultat le plus intéressant est que la tomothérapie parvient à limiter les volumes de la coronaire irradiés aux « fortes doses » par rapport à la RTC, ce qui n'est pas le cas de toutes les études comparant RTC et RCMI. En revanche, la tomothérapie ne limite pas ces volumes par rapport à la protonthérapie, le  $V_{20\text{Gy}}$  n'étant pas significativement différente pour cette dernière. Concernant la dose aux

origines des coronaires, les différences sont ténues, et le seul résultat significatif est une dose moyenne plus faible à l'origine de la coronaire gauche avec les protons par rapport à la RTC, sans toutefois de différence sur les différents indices.

Les niveaux de dose relevés restent toutefois peu élevés à la fois pour le cœur (8-12 Gy) et les coronaires (12-18 Gy), et il reste à démontrer que le gain dosimétrique observé se traduira par un bénéfice clinique. Particulièrement pour les coronaires, il n'y a pas d'étude avec suffisamment de recul pour mettre en évidence un effet dose en dessous de 30 Gy entre irradiation et morbi-mortalité par maladie coronarienne. Il semblerait que ce soit essentiellement les doses supérieures à 30 Gy qui seraient responsables des toxicités coronariennes. Les arguments indirects plaidant pour une toxicité à de plus faibles doses proviennent des séries de cancer du sein irradiant ou non la face antérieure du cœur (et donc l'artère interventriculaire antérieure), et des études sur les survivants des bombes japonaises. Les études sur le cancer du sein montrent clairement que la limitation de la dose, y compris à des niveaux faibles, entraîne une moindre mortalité coronarienne [124]. Les études sur les bombes A retrouvent un risque accru de pathologies cardio-vasculaires pour des doses moyennes estimées aussi faibles que 2 Gy. Ces études sont toutefois difficilement transposables au cas d'une irradiation médiastinale [117].

Il est ainsi difficile d'estimer le risque des plus faibles doses, sans passer par la modélisation des complications, comme par exemple le calcul des NTCP (Normal Tissue Complication Probability – probabilité de complication au niveau des tissus sains), bien qu'on puisse s'attendre tout de même à une diminution mécanique de la morbi-mortalité cardiovasculaire avec la diminution des doses délivrées au cœur et aux coronaires.

Une autre limite est l'absence de prise en compte des facteurs de risque individuels : morbidité cardiovasculaire des chimiothérapies, âge au traitement, facteurs de risque individuels (diabète, HTA, tabagisme, dyslipidémies, obésité, mode de vie, etc.) [49,165]. Des doses d'irradiation de l'ordre de 5–15 Gy lorsqu'elles sont associées à une chimiothérapie comprenant de l'adriamycine (même à des doses modérées de l'ordre de 250–300mg/m<sup>2</sup>) peuvent ainsi provoquer des anomalies cardiaques de

type insuffisance cardiaque ou coronarienne [165], ce qui est suffisant pour justifier la limitation de doses.

## ii. Dose aux poumons

Il n'y a pas de consensus clair quant aux facteurs dosimétriques prédictifs d'une pneumopathie radio-induite [132-134]. Les indices classiquement rapportés sont la dose moyenne, le  $V_{20Gy}$  et le  $V_{30Gy}$  [132-135,178-179], il semble y avoir un effet dose clair.

Dans notre étude, les niveaux de dose restaient faibles, avec des doses moyennes de l'ordre de 5 à 9 Gy, et avec des  $V_{20Gy}$  et  $V_{30Gy}$  maximales avec la RTC, alors de l'ordre de 25% avec et 10%, minimales avec la protonthérapie. Au vu de la littérature, ces niveaux de dose sont peu susceptibles d'entraîner des pneumopathies radio-induites, et ne sont probablement un enjeu dans le cadre du traitement pour maladie de Hodgkin. Les  $V_{20Gy}$  et  $V_{30Gy}$  étaient minimaux avec la tomothérapie, avec un gain de 36-46% par rapport à la RTC pour le  $V_{20Gy}$ . La différence était moindre, mais également significative entre RTC et protonthérapie. Les  $V_{30Gy}$  étaient quasiment nuls avec la tomothérapie.

Là encore, il faut toutefois tenir compte de l'interaction possible avec les chimiothérapies, en particulier la bléomycine, et dans tous les cas, il faut tenir compte des facteurs de risque individuels (tabagisme...) [103]. Il est difficile de savoir si l'association bléomycine et radiothérapie est supra-additive, auquel cas le gain dosimétrique obtenu avec la protonthérapie et la tomothérapie peut conserver une pertinence clinique. Là encore, il est difficile d'estimer le gain potentiel en termes de morbi-mortalité par pneumopathie radio-induite sans passer par le calcul des NTCP et la prise en compte des facteurs de risque individuels. Le tabagisme est à proscrire quoi qu'il en soit après irradiation médiastinale.

## iii. Dose au canal médullaire

La différence de dose au canal médullaire est assez caricaturale, avec des doses moyennes très significativement différentes, de 6,51 Gy pour les protons, 8,73 Gy pour la tomothérapie, et 14,04 Gy pour la RTC. En particulier le  $V_{20Gy}$  est très

différent, avec un bénéfice net de la tomothérapie et de la protonthérapie par rapport à la RTC. Toutefois, cet organe est l'exemple type où les différences dosimétriques sont très significatives, mais probablement sans aucun retentissement clinique. En effet, c'est l'effet des fortes doses, supérieures à 45 Gy, y compris dans un faible volume, qui sera délétère, et ces niveaux de dose ne sont pas indiqués dans le cadre actuel du traitement des lymphomes de Hodgkin. Il reste toutefois pertinent de limiter les doses délivrées à la moelle, de principe, et dans l'arrière-pensée d'une éventuelle réirradiation.

### **3. Synthèse : limites de ce travail, avantages et inconvénients de chaque technique**

#### **a. Limites de notre travail**

##### ***Modélisation du risque de cancers secondaires et de toxicités radio-induites.***

Pour pouvoir apporter des réponses chiffrées quant à l'amélioration potentielle de l'index thérapeutique, il manque à ce travail la modélisation précise pour chacune des techniques (RTC, tomothérapie ou protonthérapie) des risques de cancers secondaires et de toxicités d'organe. La revue de la littérature nous apporte certaines réponses : le risque de cancer du sein secondaire, qui est avec le risque de leucémie, la principale complication des traitements du lymphome de Hodgkin, semble répondre à une relation linéaire avec la dose reçue, et la diminution des doses moyennes pourra probablement limiter sa survenue. Il manque ainsi la modélisation du risque de leucémies, de cancer du poumon et de la thyroïde, qui semblent répondre à des lois bien plus complexes, qui tiennent en plus compte des facteurs de risque individuels. Il manque également le calcul des NTCP (Normal Tissue Complication Probability), ainsi qu'on fait Antoni *et al* [149], Maraldo *et al* [157], ou encore Brodin *et al* [174], mais nous n'avons pas à notre disposition tous les outils mathématiques pour réaliser cette estimation. Cela étant dit, ces modèles restent très limités. D'une part, ils ne prennent pas en compte tous les facteurs confondants (chimiothérapie, mode de vie, etc.), et d'autre part, s'ils sont robustes

pour prédire les complications à court et moyen terme, ils le sont moins pour prédire les complications à très long terme. Par exemple, le calcul des NTCP selon le modèle de Lyman et Kutcher [180,181] ne permet d'estimer les toxicités qu'à un terme de 5 ans, alors que nous avons montré que les toxicités, notamment cardiovasculaires continuaient d'apparaître à plus de 25-30 ans après la fin de la radiothérapie. De plus, ces modèles se basent sur les publications d'Emami *et al.* [182], qui datent maintenant de près de 20 ans (la publication date de 1991), et il est probable que ces modèles, dont les données datent donc de près de 30 ans, sous-estiment l'incidence de certaines complications pour lesquelles l'évolution des techniques de diagnostic et de dépistage permet un diagnostic plus évident et plus précoce qu'à l'époque. Enfin, il n'est pas non plus évident, avec l'amélioration de la prise en charge, que l'apparition de complications se traduise de nos jours par un excès de mortalité ni de morbidité.

### ***Effet volume : bénéfice de l'INRT***

Pour notre travail dosimétrique, nous avons considéré des volumes de type IFRT, qui restent à ce jour la référence. L'approche « Involved-Node » au cours de laquelle seuls les ganglions initialement atteints sont traités tend toutefois à remplacer progressivement la radiothérapie IFRT. En effet, la radiothérapie INRT peut théoriquement limiter les toxicités tardives de la radiothérapie en réduisant les volumes irradiés. De nombreuses études dosimétriques ont démontré une diminution des doses de radiothérapie en radiothérapie INRT comparativement à la radiothérapie IFRT pour les lymphomes de Hodgkin sus-diaphragmatiques [146,157,168,169]. L'étude dosimétrique menée par Weber *et al* [169] comparant les plans de radiothérapie INRT ou IFRT traitées en RCMI et en VMAT a mis en évidence une diminution des doses moyennes reçues aux organes à risque de l'ordre de 20 à 50%, en particulier pour les seins et le cœur, quelle que soit la technique de modulation d'intensité utilisée (RCMI type « Step & shoot » ou VMAT). Récemment, Fiandra *et al* [126] ont conduit une étude dosimétrique comparant différentes techniques de RCMI (dont la tomothérapie) à la RTC-3D pour le traitement en radiothérapie INRT de patientes atteintes de lymphomse de Hodgkin sus-diaphragmatiques. La tomothérapie et les techniques d'arcthérapie permettaient une meilleure épargne de la thyroïde, du cœur et des origines des artères coronaires

en termes de dose moyenne et de volumes de tissu irradiés à des doses intermédiaires à fortes [126].

La radiothérapie INRT a été évaluée dans l'essai H10 [14] et les résultats sont en attente. Dans cet essai, le traitement est conditionné aux résultats de la TEP-FDG après 2 cycles de chimiothérapie : les patients non répondeurs à 2 cycles sont irradiés à la dose de 30 + 6 Gy avec une radiothérapie de type INRT en plus de la chimiothérapie. Les patients en réponse complète en TEP-FDG après 2 cures sont randomisés entre omission de la radiothérapie (chimiothérapie seule jusqu'à 4 ou 6 cycles d'ABVD selon le pronostic) et radiothérapie de type INRT à la dose de 30Gy associée à 2 cycles de BEACOPP escaladé. Toutefois L'analyse intermédiaire a montré que l'omission de la radiothérapie était responsable de plus de progressions. Ce bras a été fermé prématurément.

### ***Doses d'irradiation***

Une dose totale de 30 Gy en 15 fractions est le standard de traitement des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin pour la majorité des centres de radiothérapie. Des études ont été menées afin de réaliser une désescalade thérapeutique pour les patients ayant un bon pronostic. Engert *et al* [27] ont rapporté les résultats de l'essai randomisé HD10 ayant inclus 1370 patients présentant un lymphome de Hodgkin de stade I-II sans critères de mauvais pronostic : après un suivi de 5 ans, deux cycles de chimiothérapie par ABVD suivies d'une radiothérapie INRT à la dose de 20 Gy permettait une efficacité équivalente avec une moindre toxicité que 4 cycles d'ABVD suivies d'une radiothérapie IFRT à la dose de 30 Gy [27]. Il a été démontré que la diminution de dose de 45 à 30 Gy réduisait significativement le risque de complications à long terme, et il est possible qu'avec le bénéfice additionnel d'une diminution de dose à 20 Gy, le bénéfice balistique de la tomothérapie ou de la protonthérapie soit moins significatif encore.

## b. Tomothérapie

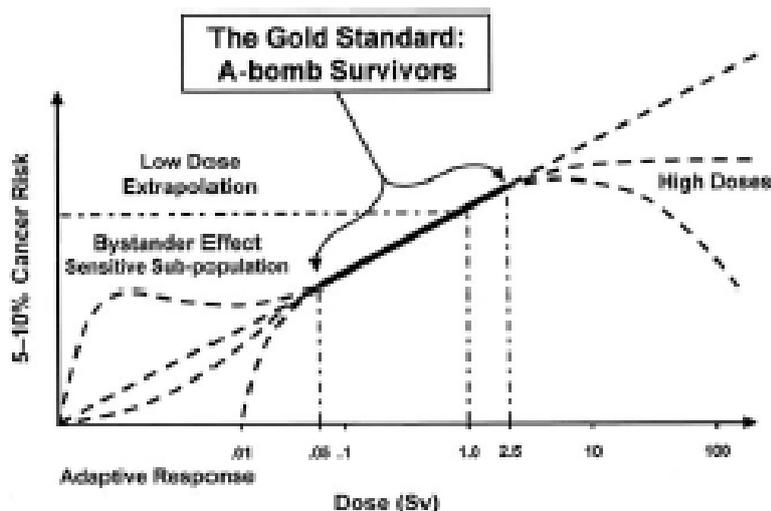
### **Question des faibles doses**

La principale critique de la tomothérapie est la question du risque carcinogène lié à l'augmentation des faibles et très faibles doses. Au plan radio-biologique, le Dr Gray a étudié en 1957 le risque de leucémie induite après une irradiation corporelle totale à différentes doses de rayons X chez la souris [183]. Il a ainsi montré une augmentation rapide du nombre de cellules transformées avec les faibles doses, suivie d'une phase de plateau avec des doses intermédiaires, puis d'une phase de décroissance des cellules transformées avec les fortes doses. Les autres arguments biologiques sont l'observation in vitro de l'effet « bystander » aux faibles doses, c'est-à-dire l'apparition de dommages de l'ADN en dehors de zones irradiées, probablement par le biais de « GAP junctions » faisant redouter les conséquences de l'irradiation de volumes aussi grands [184].

Pour ces arguments, il est argumenté qu'avec la RCMI, les faibles doses, et en particulier les doses hors-champ (dose diffusée), seraient responsables d'un risque accru de cancers secondaires. Les techniques de RCMI sont en effet responsables d'une augmentation de la dose au corps entier du fait d'une augmentation de la fuite de rayon X en RCMI. La fuite de radiations ionisantes d'un accélérateur linéaire correspond à 1-3% de la dose [185]. Lors d'un traitement par RCMI, la fuite de rayonnement est augmentée du fait de l'allongement du temps d'ouverture des faisceaux (« beam on-time ») afin de délivrer la modulation d'intensité [186]. La conséquence de cette fuite de radiation est que le patient traité par radiothérapie pour une tumeur localisée reçoit une dose d'irradiation en dehors des champs d'irradiation. Néanmoins, la fuite de radiation entre les lames en tomothérapie est de 0,43% (ce qui est inférieur aux données concernant les accélérateurs linéaires délivrant une RCMI) et augmente de manière linéaire avec la longueur du champ [187]. Certains auteurs ont développé des modèles avec comme objectif l'estimation du risque de second cancer après RCMI comparativement à la RTC-3D. Ainsi Hall et Wu ont estimé que le pourcentage de cancer radio-induit après RCMI serait doublé comparativement à la RTC-3D pour une énergie de 6 MV [173]. Pour Kry *et al* qui ont comparé différentes modalités de RCMI à la RTC-3D, le risque maximal de second

cancer après RCMI était estimé entre 2,1% et 5,1%, contre un risque de 1,7% en RTC-3D [189]. Ainsi, la RCMI augmenterait le risque de cancer solide radio-induit d'un facteur 2 par rapport à la RTC-3D pour les patients long survivants du fait de l'augmentation du nombre d'unités moniteurs et du changement de la distribution de la dose. Les conclusions de ces études nécessitent néanmoins d'être confirmées par des données prospectives.

A l'inverse il est observé *in vitro* ainsi que chez les survivants des bombes A japonaises des phénomènes dits de « réponse adaptative », c'est-à-dire un effet protecteur de l'irradiation préalable à faibles doses (10 mSv) des cellules quant à leur risque de cancérogénèse. C'est le concept de l'hormesis [188]. A ce jour, les données épidémiologiques les plus solides sont celles des études chez les survivants des bombes A japonaises et chez les travailleurs du nucléaire [76-78] qui mettent en évidence un risque de cancer accru pour des doses aussi faibles que 100 mSv, pour une irradiation unique, avec une relation linéaire. Pour une irradiation fractionnée, le seuil pour lequel l'effet est mis en évidence est même plus élevé, de l'ordre de 0,5 Gy [172]. Les organisations internationales (CIPR, EPA, BEIR VII) recommandent à ce jour l'extrapolation du modèle linéaire aux faibles doses. L'Académie des Sciences Françaises suggère même l'existence d'un seuil au-dessous duquel le risque carcinogène des radiations ionisantes n'existerait pas [172].



**Fig. 14 :** Illustration de la relation dose-effet pour la carcinogénèse radio-induite chez l’homme. La courbe pleine représente les données qui paraissent acquises, à partir des études épidémiologiques, à savoir une relation linéaire entre 0,1 et 2,5 Sv. En deçà, il existe des incertitudes quant à l’existence d’un effet « bystander » (risque de sous-estimation du risque) ou de réponse adaptative (risque de surestimation). Au-delà, il n’est pas certain que la relation soit strictement linéaire (linéaire-exponentielle quadratique par exemple). Tiré de Hall et al.[173].

### **Problème des mouvements thoraciques non pris en compte : gating [190,191]**

L’implémentation de la RCMI est délicate pour les tumeurs thoraciques en raison des mouvements respiratoires et des battements cardiaques [190]. En pratique, le contrôle du mouvement respiratoire peut se faire soit en demandant au patient de respirer le plus doucement possible pendant le temps d’irradiation pratique, soit en introduisant la radiothérapie asservie à la respiration « gating » ou la respiration bloquée en inspiration pendant la RCMI.

Le principe du gating, ou « asservissement respiratoire », est de synchroniser l’irradiation avec les mouvements thoraciques, matérialisés par des récepteurs infrarouges fixés au thorax et suivis par une caméra infrarouge. Trois difficultés ont été démontrées [165,190] : La première est la variation importante des mouvements respiratoires d’un jour à l’autre, voire pendant la durée de la séance. La deuxième difficulté est le décalage dans le temps entre les mouvements des marqueurs externes posés sur la paroi thoracique et ceux du médiastin, en raison des battements cardiaques. La troisième difficulté est la variation induite par les différents

algorithmes mathématiques qui gèrent la relation entre le mouvement respiratoire et l'irradiation.

Concernant l'irradiation en inspiration bloquée, si la mise en œuvre de cette méthode peut paraître plus simple et/ou plus fiable, elle reste sur le plan pratique extrêmement difficile à implémenter. Paumier *et al* ont [191] ainsi montré que l'utilisation concomitante de l'inspiration bloquée diminue les doses aux organes critiques tels le cœur, l'origine des coronaires, et les poumons de l'ordre de 15–20 %, l'inspiration repoussant les structures médiastinales vers le bas. Les principaux avantages de cette technique sont de faire disparaître les artefacts respiratoires sur le scanner de simulation, d'obtenir un volume pulmonaire plus important et de repousser le cœur et les artères coronaires vers le bas pour limiter leurs irradiations. En outre, l'irradiation IN par RCMI en inspiration profonde bloquée permet une meilleure épargne des poumons, du cœur et des artères coronaires par rapport à la respiration libre [165,191]. Cependant, cette technique demande une bonne compréhension du patient et une bonne capacité d'apnée. Le problème de l'apnée est d'autant plus un problème que les séances de RCMI sont plus longues en durée qu'avec la RTC.

Une dernière solution est la prise en compte des mouvements cardiaques et respiratoires par l'ajout d'un ITV ou d'un PRV aux volumes des organes à risque tel que défini par l'ICRU 62 [160,161,192]. La définition d'un ITV pour les organes à risque nécessite toutefois des scanners de planification adaptés, en 4D, afin de prendre en compte toutes les phases des cycles respiratoire et cardiaque. Cette méthode paraît difficile à appliquer en routine car elle augmente considérablement le temps de contourage et de dosimétrie, ainsi qu'un paramétrage très spécifique du scanner en position de traitement [159]. Un scanner 4D est de surcroît bien plus irradiant. L'utilisation d'un PRV, une marge géométrique, est une autre solution, et c'est ce que nous avons réalisé pour les coronaires avec une marge de 2 mm, mais reste une méthode qui a ses limites. L'application d'une marge strictement géométrique ne tient en effet pas compte des mouvements complexes que peuvent effectuer les poumons, la tumeur, le cœur (mouvements d'hystérésis, déplacements privilégiés dans un axe, etc.) [160].

## **Synthèse**

De manière générale, la RCMI permet un gradient de dose plus élevé, le traitement de formes plus complexes, en particulier les formes concaves. La RCMI permet également d'améliorer l'homogénéité des traitements par rapport à la RTC-D, ou alors, à l'inverse de proposer des plans de traitement inhomogènes, avec des zones de surimpression intégrées (« Boost intégré »), selon le concept du dose painting [193].

La tomothérapie, à l'instar des autres techniques de RCMI, permet ainsi une diminution des volumes exposés à des doses intermédiaires à fortes, ce qui pourrait *in fine* se traduire par une réduction des complications cardiaques et pulmonaires tardives. Les niveaux de dose considérés restent globalement faibles, mais l'âge jeune des patients, ainsi que l'association quasi constante à des chimiothérapies cardiotoxiques (anthracyclines) ou pneumotoxiques (bléomycine), doit inciter à la plus grande prudence. Seul le suivi à long terme des patients actuellement traités pourra répondre à cette interrogation.

Un avantage spécifique de la tomothérapie, y compris par rapport aux autres techniques de RCMI, est la possibilité de traiter des grands volumes d'un seul tenant : en effet, les accélérateurs linéaires ne peuvent pas réaliser des champs de RCMI excédant 40 cm en rapport avec la conception des collimateurs multilames, ce qui peut parfois poser des problèmes de mise en œuvre. Comparativement à la RCMI réalisée par les accélérateurs linéaires, la tomothérapie, grâce au débattement de la table de traitement sur une longueur de 1,60 mètre, autorise le traitement de larges champs d'irradiation sans changement d'isocentre. Ainsi, lorsque les champs d'irradiation sont larges, la tomothérapie ne nécessite pas de jonction de champs et simplifie donc les étapes de dosimétrie et de mise en place du patient.

## c. Protonthérapie

### ***Prise en compte des mouvements intrafractions***

Comme pour la tomothérapie, les mouvements respiratoires et les battements cardiaques posent problèmes quant à la distribution des protons. Les solutions sont le blocage respiratoire, le gating respiratoire, et l'emploi de marges additionnelles pour le CTV et les OAR [190,191].

### ***Problème de la distribution de dose dans les poumons***

Les protons sont plus sensibles encore que les photons aux interfaces tissulaires, en particulier avec l'air, et les mouvements des organes à risque sont susceptibles de rendre encore plus imprécise la distribution de la dose en protons, à cause des poumons et de la trachée.

De plus, concernant la distribution de dose dans les poumons, les algorithmes de calcul pour la protonthérapie sont moins robustes que pour les photons, augmentant encore les incertitudes [194]. Les solutions habituellement utilisées lorsqu'il existe des interfaces aériques sont, pour les protons en « passive-scattering » soit i) de positionner les faisceaux de manière à éviter de traverser les cavités aériques (sinus de la face par exemple), ce qui n'est toutefois pas possible au niveau thoracique ii) d'ajouter des marges proximales et distales pour prendre en compte les incertitudes en profondeur iii) d'ajouter des marges latérales pour prendre en compte les possibles mouvements des organes dans un axe orthogonal au faisceau.

Ces incertitudes limitent également l'usage de faisceaux en « patch », définis comme des faisceaux d'incidences différentes, orthogonale, dont 1 ou 2 faisceaux viennent s'arrêter sur les bords latéraux du faisceau principal. Les incertitudes de distribution de dose entraînent un risque de points chauds ou de points froids non négligeables [194].

### ***Problématique des neutrons secondaires***

Une autre des limitations de ce travail est l'absence de prise en compte des neutrons secondaires, qui sont produits lors de la phase d'étalement du pic de Bragg. Il existe plusieurs méthodes pour délivrer les protons, dont la plus courante et celle que nous

avons utilisée est le « passive-scattering », qui nécessite l'emploi de collimateurs, et de compensateurs. La technique de « passive-scattering » est la méthode la plus robuste pour délivrer les protons, mais au prix d'une dose d'entrée plus importante et de la production de neutrons secondaires. Or il a été postulé suite à l'observation de sarcomes radio-induits chez des patients traités par neutrons à Edimbourg [195], que ces neutrons secondaires, à l'effet biologique relatif plus important, pourraient être responsables d'un excès de cancers secondaires. Hall [196] estime alors que la dose hors-champ liée au rayonnement diffusé et aux neutrons secondaires des protons en « passive-scattering » serait 10 fois supérieure à celle de l'IMRT. Cependant, cette opinion n'est pas partagée [197,198] et plusieurs équipes ont fait des mesures trouvant des quantités de neutrons bien, moindres, liées au paramétrage du faisceau. En illustration, Chung *et al* [199] ont « matché » 558 patients traités par protons à des patients présentant des caractéristiques équivalentes traités par photons à l'aide de la base SEER, sans retrouver d'excès de risque de cancer secondaire après un suivi médian de 6,7 ans.

Les nouvelles générations de centres de protons s'équipent toutes d'un système différent de délivrance des protons, appelé « pencil beam scanning », qui, bien qu'un peu moins robuste que le « passive-scattering », réduira la quantité de neutrons secondaires émis, et autorisera de plus des traitements par modulation d'intensité (IMPT).

### ***Problème de l'accessibilité aux machines***

Enfin, la dernière contrainte de la protonthérapie est son accessibilité, ainsi que son cout de mise en œuvre. En France, à ce jour, seulement 2 centres, le CPO à Orsay, rattaché à l'institut Curie, où a été réalisé ce travail, et le centre Antoine Lacassagne à Nice, délivrent des protons à usage thérapeutique. La technologie des protons est cependant en développement rapide actuellement avec de nombreux projets aux États-Unis, mais aussi en France avec plusieurs projets en cours, notamment à Caen ou à Lyon. Pour l'heure il convient de privilégier les protons pour les indications où le bénéfice est le plus clair, et en priorité pour les pathologies pour lesquelles on observera des longs survivants, c'est-à-dire la pédiatrie et les pathologies curables. C'est cette dernière donnée qui justifie le plus largement notre travail.

## **Synthèse**

Les protons, de par leur balistique particulière, permettent de limiter les doses moyennes et faibles d'irradiation, ce qui est particulièrement intéressant dans le cadre de la maladie de Hodgkin, où les patients sont jeunes, avec un taux de curabilité très élevé.

Dans notre travail, les protons permettent de diminuer la dose globale délivrée, avec les doses moyennes les plus faibles des 3 techniques pour presque tous les OAR (tissus sains, le cœur, la coronaire gauche, poumons, seins, canal médullaire, œsophage) mais ils parviennent également à limiter les volumes exposés à des fortes doses presque aussi bien que la tomothérapie (tissus sains, cœur, seins, canal médullaire, œsophage).

Il n'est pas possible de l'affirmer, mais on peut estimer que le fait de diminuer la dose de radiations aux OAR, en particulier aux seins, au cœur, et à la coronaire gauche, permettra d'améliorer l'index thérapeutique pour ces patients en limitant le risque de cancer du sein et de toxicités cardiovasculaires notamment. Là encore, les niveaux de dose considérés restent globalement faibles, mais l'âge jeune des patients, ainsi que l'association quasi constante à des chimiothérapies cardiotoxiques (anthracyclines) ou pneumotoxiques (bléomycine), doit toujours inciter à la plus grande prudence.

Au-delà de l'étude dosimétrique, il reste à voir si la protonthérapie peut être implémentée en pratique courante. Il reste en particulier à surmonter les problématiques de distribution de dose dans le thorax, avec la prise en compte des mouvements des volumes cibles, mais aussi des problèmes d'incertitudes de distribution du fait de volumes traversés mobiles et hétérogènes.

## 4. Conclusion Générale

Malgré une désescalade tant en termes de dose que de volumes d'irradiation, la radiothérapie persiste à apporter un bénéfice clinique chez les patients présentant un lymphome de Hodgkin localisé. Considérant le bon pronostic de ces patients, dont on estime que plus de 85-95% auront une survie prolongée, la question des toxicités à long terme devient primordiale et nous avons cherché à déterminer laquelle de ces 3 techniques de radiothérapie limitait le mieux la dose de radiations ionisantes aux organes à risque. Nous posons la question si les techniques innovantes de radiothérapie que sont la tomothérapie et la protonthérapie peuvent apporter un gain en termes d'index thérapeutique chez ces patients par rapport à la technique de référence qu'est la radiothérapie conformationnelle.

Tout d'abord, les 3 techniques présentent des résultats assez satisfaisants en termes de couverture du volume cible. Comme attendu, la protonthérapie améliore tous les index (dose moyenne, fortes doses, faibles doses) par rapport à la RTC-3D. La tomothérapie permet une couverture parfaite de volumes cibles, une réduction des volumes exposés à hautes doses (en général > 15-20 Gy), mais avec des volumes exposés aux faibles doses plus importants pour les poumons et les seins. La principale surprise provient de la comparaison entre protonthérapie et tomothérapie pour ces fortes doses, car hormis pour la thyroïde, et peut-être les poumons, où la tomothérapie est supérieure, les niveaux de fortes doses sont quasiment aussi faibles avec les protons qu'avec la tomothérapie. C'est vrai pour le cœur, les coronaires, les seins, le canal médullaire et l'œsophage.

La première conclusion qui s'impose est que les protons semblent les plus susceptibles de limiter les risques de complications, en particulier le risque de cancers secondaires et les toxicités cardio-vasculaires et pulmonaires, y compris par rapport à la tomothérapie. Toutefois, les niveaux de dose rapportés restent faibles et il n'est pas certain que le bénéfice escompté soit très important. D'un autre côté, il s'agit de patients jeunes, et souvent traités de manière concomitante avec des chimiothérapies pour lesquelles un effet toxique supra-additif est suspecté. Enfin, il reste à surmonter un certain nombre de contraintes techniques avant de pouvoir implémenter la protonthérapie en pratique courante, notamment les problèmes de

prise en compte des mouvements des organes intra-thoraciques et les problèmes de distribution de dose.

La tomothérapie est de mise en œuvre plus courante et peut-être plus simple, reste intéressante : les doses moyennes aux seins, à la thyroïde et à l'œsophage sont un peu inférieures à celles de la RTC, pouvant également faire espérer une diminution modérée de l'incidence des principaux cancers secondaires. La tomothérapie diminue surtout les fortes doses au cœur et aux poumons, à des niveaux similaires ou inférieurs à ceux de la protonthérapie, limitant par-là les risques de toxicités d'organes (poumons notamment). Enfin, la question des faibles doses soulève toujours des interrogations quant au risque de cancers secondaires.

Un des premiers problèmes que nous avons rencontré au cours de ce travail a été de décider quelles contraintes d'optimisation nous appliquerions pour les différentes techniques. Les contraintes usuelles sont en effet aisées à respecter pour la tomothérapie comme pour les protons. Mais au-delà des contraintes dose-limitantes, nous avons été confronté à la possibilité d'optimiser le plan de traitement spécifiquement sur un organe (par exemple pour le cœur, ou pour les seins). La tomothérapie permet une certaine souplesse quant à l'optimisation des plans de traitement, comme en atteste l'étude par Ghalibafian [200], qui a comparé 3 méthodes d'optimisation des plans de traitement de lymphomes de Hodgkin avec des résultats très différents. Pour les protons, tant que l'IMPT ne sera pas pratique courante, les plans de traitement seront réalisés en « forward planing », c'est-à-dire que les incidences des faisceaux resteront au choix du radiothérapeute, avec les conséquences variées au niveau dosimétrique qui en découlent. Par exemple, Maraldo *et al* [64,65,157] ont présenté une comparaison dosimétrique entre protons, RCMI et RTC où l'objectif était la protection du cœur et utilisaient exclusivement des faisceaux antérieurs, tandis que Andolino *et al.* [153] comparaient les protons à la RCMI, avec pour objectif la préservation des seins, avec succès (diminution de 80% de la dose moyenne aux seins), et utilisaient exclusivement des faisceaux postérieurs. Dans notre étude nous avons choisi un compromis, avec 2/3 de la dose amenée par des faisceaux antérieurs, évitant si possible les seins, et 1/3 de la dose amenée par un complément opposé postérieur. Il serait intéressant de poursuivre notre travail en proposant, pour chaque modalité de traitement, des objectifs de

protection des organes à risque adaptés, soit en optimisant sur le cœur, soit sur les seins par exemple.

Au final, compte tenu du bénéfice dosimétrique que nous constatons, il paraît indispensable de considérer la protonthérapie et la tomothérapie de manière systématique. A l'heure de l'individualisation des traitements, il convient surtout d'adapter le choix des techniques de radiothérapie au terrain du patient, notamment l'âge du patient, l'association à une chimiothérapie (et laquelle), et la dose totale considérée : par exemple, pour un patient jeune, où les complications à long terme vont être dominées par les risques de cancers secondaires, il me semble nécessaire de considérer la protonthérapie lorsqu'elle est accessible. Pour un patient aux antécédents cardiovasculaires, ou tabagique, plus âgé, pour lequel les risques de complications cardiovasculaires sont majorées, il paraît licite de comparer les 3 techniques avec des contraintes fortes au cœur et aux poumons avant de décider de la meilleure option pour limiter les doses à ces organes.

Plus généralement, la radiothérapie a connu une véritable révolution avec l'informatisation et l'introduction du scanner dosimétrique, qui permet de reconstituer la dose précise aux organes à risque. Nous aurons peut-être dans le futur la possibilité de prédire finement les complications potentielles, et proposer un traitement optimisé, « à la carte ». Il sera intéressant de voir quelle évolution sera donnée aux modèles de prédiction des risques, qui deviendront peut-être des outils précieux pour le travail du radiothérapeute. Pour l'heure, une actualisation de ces modèles et la prise en compte des facteurs de risque individuels est nécessaire avant qu'ils soient utiles en pratique courante.

# V – Bibliographie

---

1. Grossbard, M.L. Pathology of Hodgkin's Disease, *Atlas of Clinical Oncology, Malignant Lymphomas, American Society of Cancer*, 2002
2. Gobbi, P. G., Ferreri, A. J. M., Ponzoni, M. & Levis, A. Hodgkin lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **85**, 216–237 (2013).
3. Drouet, F., Cahu, X., Pointreau, Y., Denis, F. & Mahé, M. A. [Hodgkin's Lymphoma]. *Cancer Radiother* **14 Suppl 1**, S198–209 (2010).
4. Fermé, C. & Reman, O. Lymphome de Hodgkin de l'adulte. *EMC - Hématologie* **1**, 115–134 (2004).
5. Ng, A. K. et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J. Clin. Oncol.* **20**, 2101–2108 (2002).
6. Aleman, B. M. P. et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* **21**, 3431–3439 (2003).
7. Hjalgrim, H. On the aetiology of Hodgkin lymphoma. *Dan Med J* **59**, B4485 (2012).
8. Niens, M. et al. HLA-A\*02 is associated with a reduced risk and HLA-A\*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood* **110**, 3310–3315 (2007).
9. Kaplan, H. S. Hodgkin's disease: Unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis. *Cancer* **45**, 2439–2474 (1980)
10. Teillet, F., Bayle-Weisgerber, C., Katz, M. & Clot, P. [Hodgkin disease: clinical aspects, diagnosis and study of spread]. *Soins* **26**, 6–12 (1981).
11. Partridge, S. et al. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. *Ann. Oncol.* **11**, 1273–1279 (2000).
12. Naumann, R. et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* **90**, 620–625 (2004).
13. INCA recommandations professionnelle. Lymphome de Hodgkin : Questions d'actualité

14. Raemaekers, J. M. M. *et al.* Omitting Radiotherapy in Early Positron Emission Tomography-Negative Stage I/II Hodgkin Lymphoma Is Associated With an Increased Risk of Early Relapse: Clinical Results of the Preplanned Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J. Clin. Oncol.* **32**, 1188–1194 (2014).
15. DeVita J. *et al.* Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease. *Ann Intern Med* **73**, 881–895 (1970).
16. Specht, L. *et al.* Background and Rationale for Radiotherapy in Early-Stage Hodgkin Lymphoma. *Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma* L. Specht and J. Yahalom (eds.)
17. Bonadonna, G., Zucali, R., Monfardini, S., De Lena, M. & Uslenghi, C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* **36**, 252–259 (1975).
18. Canellos, G. P., Rosenberg, S. A., Friedberg, J. W., Lister, T. A. & Devita, V. T. Treatment of Hodgkin lymphoma: a 50-year perspective. *J. Clin. Oncol.* **32**, 163–168 (2014).
19. Canellos, G. P. *et al.* Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N. Engl. J. Med.* **327**, 1478–1484 (1992).
20. Canellos, G. P., Niedzwiecki, D. & Johnson, J. L. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2390–2391 (2009).
21. Carde, P. *et al.* Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* **11**, 2258–2272 (1993).
22. Diehl, V. *et al.* BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann. Oncol.* **9 Suppl 5**, S67–71 (1998).
23. Diehl, V. *et al.* Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* **348**, 2386–2395 (2003).
24. Engert, A. *et al.* Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J. Clin. Oncol.* **27**, 4548–4554 (2009).

25. Horning, S. J. *et al.* Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J. Clin. Oncol.* **20**, 630–637 (2002).
26. Gordon, L. I. *et al.* Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J. Clin. Oncol.* **31**, 684–691 (2013).
27. Engert, A. *et al.* Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **363**, 640–652 (2010).
28. Pusey, W. A. *et al.* Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays - a preliminary report. *JAMA* **38**:166–169 (1902)
29. Yahalom, J. Role of radiation therapy in Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* **15**, 155–160 (2009).
30. Carmel, R. J. & Kaplan, H. S. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications. *Cancer* **37**, 2813–2825 (1976).
31. Rosenberg, S. A. & Kaplan, H. S. The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **11**, 5–22 (1985).
32. Tubiana, M. *et al.* The EORTC treatment of early stages of Hodgkin's disease: the role of radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **10**, 197–210 (1984).
33. Hoppe, R. T., Horning, S. J. & Rosenberg, S. A. The concept, evolution and preliminary results of the current Stanford clinical trials for Hodgkin's disease. *Cancer Surv.* **4**, 459–475 (1985).
34. Tubiana, M. Late mortality in Hodgkin's disease: can we reduce it? *Ann. Oncol.* **13 Suppl 1**, 5–9 (2002).
35. Ng, A. K. *et al.* Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J. Clin. Oncol.* **20**, 2101–2108 (2002).
36. Aleman, B. M. P. & van Leeuwen, F. E. Are we improving the long-term burden of Hodgkin's lymphoma patients with modern treatment? *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **21**, 961–975 (2007).
37. Hancock & Hoppe. Long-Term Complications of Treatment and Causes of Mortality After Hodgkin's Disease. *Semin Radiat Oncol* **6**, 225–242 (1996).

38. Franklin, J. *et al.* Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann. Oncol.* **17**, 1749–1760 (2006).
39. Johnson, P. W. M. Management of early-stage Hodgkin lymphoma: is there still a role for radiation? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2013**, 400–405 (2013).
40. Dores, G. M. *et al.* Second Malignant Neoplasms Among Long-Term Survivors of Hodgkin's Disease: A Population-Based Evaluation Over 25 Years. *JCO* **20**, 3484–3494 (2002).
41. Cosset, J. M., Henry-Amar, M. & Meerwaldt, J. H. Long-term toxicity of early stages of Hodgkin's disease therapy: the EORTC experience. EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann. Oncol.* **2 Suppl 2**, 77–82 (1991).
42. Henry-Amar, M. Second cancers after radiotherapy and chemotherapy for early stages of Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.* **71**, 911–916 (1983).
43. Henry-Amar, M. Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's Disease. *Ann. Oncol.* **3 Suppl 4**, 117–128 (1992).
44. Van Leeuwen, F. E. *et al.* Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J. Clin. Oncol.* **12**, 312–325 (1994).
45. Van Leeuwen, F. E. *et al.* Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J. Clin. Oncol.* **18**, 487–497 (2000).
46. Travis, L. B. *et al.* Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* **290**, 465–475 (2003).
47. Travis, L. B. *et al.* Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **97**, 1428–1437 (2005).
48. Travis, L. B. *et al.* Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.* **94**, 182–192 (2002).
49. Adams, M. J., Hardenbergh, P. H., Constine, L. S. & Lipshultz, S. E. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **45**, 55–75 (2003).
50. Aleman, B. M. P. *et al.* Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* **109**, 1878–1886 (2007).

51. Darby, S. C. *et al.* Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76**, 656–665 (2010).
52. Ng, A. K. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* **154**, 23–31 (2011).
53. Myrehaug, S. *et al.* A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood* **116**, 2237–2240 (2010).
54. Galper, S. L. *et al.* Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood* **117**, 412–418 (2011).
55. Lee, M. S., Finch, W. & Mahmud, E. Cardiovascular complications of radiotherapy. *Am. J. Cardiol.* **112**, 1688–1696 (2013).
56. Shahidi, M., Kamangari, N., Ashley, S., Cunningham, D. & Horwich, A. Site of relapse after chemotherapy alone for stage I and II Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* **78**, 1–5 (2006).
57. Yahalom, J. & Mauch, P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* **13 Suppl 1**, 79–83 (2002).
58. Bonadonna, G. *et al.* ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J. Clin. Oncol.* **22**, 2835–2841 (2004).
59. Noordijk, E. M. *et al.* Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J. Clin. Oncol.* **24**, 3128–3135 (2006).
60. Fermé, C. *et al.* Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1916–1927 (2007).
61. Thomas, J. The EORTC-GELA Treatment strategy in clinical stages I-II HL Results of the H9-F and H9-U trials, 7<sup>th</sup> International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Köln, Germany (2007) [http://groups.eortc.be/lymphoma/H9%20trial\\_Koeln2007.pdf](http://groups.eortc.be/lymphoma/H9%20trial_Koeln2007.pdf)
62. Thomas, J. *et al.* Six courses of ABVD+IF-RT vs four cycles of BEACOPP+IF-RT in unfavourable supradiaphragmatic clinical stage I-II Hodgkin's lymphoma: the EORTC-GELA H9-U randomized clinical trial (20982) in 808 patients. *Eur J Haematol* **73 (Suppl. 65)**:40–41, E11b. (2004)

63. Eghbali, H., Raemaekers, J., Carde, P. & EORTC Lymphoma Group. The EORTC strategy in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol Suppl* 135–140 (2005).
64. Maraldo, M. V. *et al.* The impact of involved node, involved field and mantle field radiotherapy on estimated radiation doses and risk of late effects for pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* **61**, 717–722 (2014).
65. Maraldo, M. V., Aznar, M. C., Vogelius, I. R., Petersen, P. M. & Specht, L. Involved node radiation therapy: an effective alternative in early-stage Hodgkin lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **85**, 1057–1065 (2013).
66. Paumier, A. *et al.* Involved-node radiotherapy and modern radiation treatment techniques in patients with Hodgkin lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **80**, 199–205 (2011).
67. Girinsky, T. *et al.* Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* **79**, 270–277 (2006).
68. Eich, H. T. *et al.* Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J. Clin. Oncol.* **28**, 4199–4206 (2010).
69. Von Tresckow, B. *et al.* Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J. Clin. Oncol.* **30**, 907–913 (2012).
70. Herbst, C. *et al.* Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* CD007110 (2011). doi:10.1002/14651858.CD007110.pub2
71. Tubiana, M. Late mortality in Hodgkin's disease: can we reduce it? *Ann. Oncol.* 13 Suppl 1, 5–9 (2002).
72. Ng, A. K. & Mauch, P. M. Late effects of Hodgkin's disease and its treatment. *Cancer J* **15**, 164–168 (2009).
73. Loeffler, M. *et al.* Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J. Clin. Oncol.* **16**, 818–829 (1998).

74. Specht, L., Gray, R. G., Clarke, M. J. & Peto, R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* **16**, 830–843 (1998).
75. Pierce, D. A. & Preston, D. L. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* **154**, 178–186 (2000).
76. Cardis, E. *et al.* Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* **331**, 77 (2005).
77. Cardis, E. *et al.* The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Estimates of Radiation-Related Cancer Risks. *Radiation Research* **167**, 396–416 (2007).
78. Cardis, E. & Hatch, M. The Chernobyl accident -- an epidemiological perspective. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **23**, 251–260 (2011).
79. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) *et al.* Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* **378**, 1707–1716 (2011).
80. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet* (2014). doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8
81. Swerdlow, A. J. *et al.* Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *J. Clin. Oncol.* **30**, 2745–2752 (2012).
82. Sigurdson, A. J. *et al.* Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* **365**, 2014–2023 (2005).
83. Van Leeuwen, F. E. *et al.* Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.* **95**, 971–980 (2003).
84. Sankila, R. *et al.* Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *J. Clin. Oncol.* **14**, 1442–1446 (1996).

85. Bhatia, S. *et al.* Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* **334**, 745–751 (1996).
86. Wolden, S. L., Lamborn, K. R., Cleary, S. F., Tate, D. J. & Donaldson, S. S. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* **16**, 536–544 (1998).
87. Cooke, R. *et al.* Breast cancer risk following Hodgkin lymphoma radiotherapy in relation to menstrual and reproductive factors. *Br. J. Cancer* **108**, 2399–2406 (2013).
88. De Bruin, M. L. *et al.* Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J. Clin. Oncol.* **27**, 4239–4246 (2009).
89. Inskip, P. D. *et al.* Radiation Dose and Breast Cancer Risk in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* **27**, 3901–3907 (2009).
90. Cutuli, B. *et al.* Cancer du sein bilatéral après maladie de Hodgkin. Particularités clinico-histologiques et possibilités thérapeutiques: analyse de 13 cas. *Cancer/Radiothérapie* **1**, 300–306 (1997).
91. Hodgson, D. C. *et al.* Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* **110**, 2576–2586 (2007).
92. Hodgson, D. C. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2011**, 323–329 (2011).
93. Veit-Rubin, N. *et al.* Risk, characteristics, and prognosis of breast cancer after Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* **17**, 783–791 (2012).
94. Elkin, E. B. *et al.* Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. *J. Clin. Oncol.* **29**, 2466–2473 (2011).
95. Metayer, C. *et al.* Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J. Clin. Oncol.* **18**, 2435–2443
96. Koh, E.-S. *et al.* A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiat Oncol* **2**, 13 (2007).
97. Travis, L. B. *et al.* Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* **290**, 465–475 (2003)

98. Travis, L. B. Evaluation of the risk of therapy-associated complications in survivors of Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 192–196 (2007).
99. Engert, A. Radiotherapy in Early Hodgkin lymphoma. *ASCO Post* 3, Issue 9 <http://www.ascopost.com/issues/june-15-2012/radiotherapy-in-early-stage-hodgkin-lymphoma.aspx1>. (2012).
100. Horst, K. C. et al. Histologic subtypes of breast cancer following radiotherapy for Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* 25, 848–851 (2014).
101. Ibrahim, E. M. et al. Increased risk of second lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Lung* 191, 117–134 (2013).
102. Gilbert, E. S. et al. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiat. Res.* 159, 161–173 (2003).
103. Lorigan, P., Radford, J., Howell, A. & Thatcher, N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* 6, 773–779 (2005).
104. Schlumberger, M. & Le Guen, B. [Nuclear-power-plant accidents: thyroid cancer incidence and radiation-related health effects from the Chernobyl accident]. *Med Sci (Paris)* 28, 746–756 (2012).
105. Schlumberger, M. et al. [Thyroid cancer following exposure to ionising radiation]. *Cancer Radiother* 15, 394–399 (2011).
106. Preston, D. L. et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat. Res.* 168, 1–64 (2007).
107. Bhatti, P. et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat. Res.* 174, 741–752 (2010).
108. Ron, E. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. 1995. *Radiat. Res.* 178, AV43–60 (2012).
109. Veiga, L. H. S. et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiat. Res.* 178, 365–376 (2012).
110. Sklar, C. et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 3227–3232 (2000).

111. Adams, M. J., Hardenbergh, P. H., Constine, L. S. & Lipshultz, S. E. Radiation-associated cardiovascular disease. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **45**, 55–75 (2003).
112. Veinot, J. P. & Edwards, W. D. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum. Pathol.* **27**, 766–773 (1996).
113. Giraud, P. & Cosset, J.-M. Toxicité cardiaque de la radiothérapie : physiopathologie, données cliniques. *Bulletin du Cancer* **91**, 147–153 (2004).
114. Boivin, J. F., Hutchison, G. B., Lubin, J. H. & Mauch, P. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* **69**, 1241–1247 (1992).
115. Hull, M. C., Morris, C. G., Pepine, C. J. & Mendenhall, N. P. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* **290**, 2831–2837 (2003).
116. Aleman, B. M. P. *et al.* Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **67**, 19–30 (2007).
117. Shimizu, Y. *et al.* Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ* **340**, b5349 (2010).
118. 1.
119. Hancock, S. L., Tucker, M. A. & Hoppe, R. T. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* **270**, 1949–1955 (1993).
120. Castellino, S. M. *et al.* Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* **117**, 1806–1816 (2011).
121. Hoppe, R. T. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann. Oncol.* **8 Suppl 1**, 115–118 (1997).
122. Glanzmann, C. *et al.* Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* **46**, 51–62 (1998).
123. Gagliardi, G. *et al.* Radiation dose-volume effects in the heart. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76**, S77–85 (2010).
124. Rutqvist, L. E., Lax, I., Fornander, T. & Johansson, H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* **22**, 887–896 (1992).

125. Martinou, M. & Gaya, A. Cardiac complications after radical radiotherapy. *Semin. Oncol.* **40**, 178–185 (2013).
126. Fiandra, C. *et al.* Different IMRT solutions vs. 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiat Oncol* **7**, 186 (2012)
127. Chera, B. S. *et al.* Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **75**, 1173–1180 (2009).
128. Cella, L. *et al.* Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms. *Radiat Oncol* **8**, 22 (2013).
129. Mefferd, J. M., Donaldson, S. S. & Link, M. P. Pediatric Hodgkin's disease: pulmonary, cardiac, and thyroid function following combined modality therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **16**, 679–685 (1989).
130. Tarbell, N. J., Thompson, L. & Mauch, P. Thoracic irradiation in Hodgkin's disease: disease control and long-term complications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **18**, 275–281 (1990).
131. Morgan, G. W., Freeman, A. P., McLean, R. G., Jarvie, B. H. & Giles, R. W. Late cardiac, thyroid, and pulmonary sequelae of mantle radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **11**, 1925–1931 (1985).
132. Hernando, M. L. *et al.* Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **51**, 650–659 (2001).
133. Kwa, S. L. *et al.* Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **42**, 1–9 (1998).
134. Kwa, S. L. *et al.* Evaluation of two dose-volume histogram reduction models for the prediction of radiation pneumonitis. *Radiother Oncol* **48**, 61–69 (1998).
135. Graham, M. V. *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.* **45**, 323–329 (1999).
136. Wolkowicz, J. *et al.* Bleomycin-induced pulmonary function abnormalities. *Chest* **101**, 97–101 (1992).
137. Avivi, I. *et al.* Low incidence of long-term respiratory impairment in Hodgkin lymphoma survivors. *Ann. Hematol.* **91**, 215–221 (2012).

138. Martin, W. G. *et al.* Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **23**, 7614–7620 (2005).
139. Ron, E. & Brenner, A. Non-malignant thyroid diseases after a wide range of radiation exposures. *Radiat. Res.* **174**, 877–888 (2010).
140. Hancock, S. L. *et al.* Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* **325**, 599–605 (1991).
141. Hakvoort-Cammel, F. G. A. J., *et al.* Treatment of pediatric Hodgkin disease avoiding radiotherapy: excellent outcome with the Rotterdam-HD-84-protocol. *Pediatr Blood Cancer* **43**, 8–16 (2004).
142. Vieillot, S. *et al.* [Which intensity modulated radiation therapy? From 'step and shoot' to volumetric modulated arc therapy, point of view of the radiation oncologist]. *Cancer Radiother* **14**, 550–553 (2010).
143. Lafond, C. *et al.* [Which IMRT? From 'step and shoot' to VMAT: physicist point of view]. *Cancer Radiother* **14**, 539–549 (2010).
144. Mackie, T. R. *et al.* Tomotherapy. *Semin Radiat Oncol* **9**, 108–117 (1999).
145. Goodman, K. A., *et al.* Intensity-modulated radiotherapy for lymphoma involving the mediastinum. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **62**, 198–206 (2005).
146. Weber, D. C. *et al.* Involved-node and involved-field volumetric modulated arc vs. fixed beam intensity-modulated radiotherapy for female patients with early-stage supra-diaphragmatic Hodgkin lymphoma: a comparative planning study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **75**, 1578–1586 (2009).
147. Lu, N.-N. *et al.* Dosimetric and clinical outcomes of involved-field intensity-modulated radiotherapy after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma with mediastinal involvement. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **84**, 210–216 (2012).
148. Girinsky, T. *et al.* Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **64**, 218–226 (2006).
149. Antoni, D. *et al.* Contribution of three-dimensional conformal intensity-modulated radiation therapy for women affected by bulky stage II supradiaphragmatic Hodgkin disease. *Radiation Oncology* **8**, 112 (2013).

150. Bouyon-Monteau, A. *et al.* La protonthérapie : avenir de la radiothérapie ? Première partie : aspects cliniques. *Cancer/Radiothérapie* **14**, 727–738 (2010).
151. Habrand, J.-L. *et al.* [Update of clinical programs using hadrontherapy 2008-2012]. *Cancer Radiother* **17**, 400–406 (2013).
152. Mazal, A. *et al.* [Protontherapy: basis, indications and new technologies]. *Bull Cancer* **97**, 831–846 (2010).
153. Andolino, D. L., Hoene, T., Xiao, L., Buchsbaum, J. & Chang, A. L. Dosimetric comparison of involved-field three-dimensional conformal photon radiotherapy and breast-sparing proton therapy for the treatment of Hodgkin's lymphoma in female pediatric patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **81**, e667–671 (2011).
154. Li, J. *et al.* Rationale for and preliminary results of proton beam therapy for mediastinal lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **81**, 167–174 (2011).
155. Hoppe, B. S. *et al.* Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **84**, 449–455 (2012).
156. Hoppe, B. S. *et al.* Consolidative involved-node proton therapy for Stage IA-III B mediastinal Hodgkin lymphoma: preliminary dosimetric outcomes from a Phase II study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **83**, 260–267 (2012).
157. Maraldo, M. V. *et al.* Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* **24**, 2113–2118 (2013).
158. Feng, M. *et al.* Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **79**, 10–18 (2011).
159. Vennarini, S. *et al.* Visualisation of the left anterior descending coronary artery on CT images used for breast radiotherapy planning. *Br J Radiol* **86**, 20120643 (2013).
160. Hayden, A. J., Rains, M. & Tiver, K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* **56**, 464–472 (2012).
161. Topolnjak, R., Borst, G. R., Nijkamp, J. & Sonke, J.-J. Image-guided radiotherapy for left-sided breast cancer patients: geometrical uncertainty of the heart. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **82**, e647–655 (2012).

162. Dubray, B. *et al.* Radiation-induced lung damage after thoracic irradiation for Hodgkin's disease: the role of fractionation. *Radiother Oncol* **36**, 211–217 (1995).
163. ICRU 83 <http://www.icru.org/testing/reports/prescribing-recording-and-reporting-intensity-modulated-photon-beam-therapy-imrt-icru-report-83>
164. Terezakis, S. A. & Kasamon, Y. L. Tailored strategies for radiation therapy in classical Hodgkin's lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **84**, 71–84 (2012).
165. Girinsky, T., Ghalibafian, M. & Paumier, A. [Intensity modulated radiotherapy for intrathoracic cancers: a dangerous liaison? Our experience in the treatment of Hodgkin lymphoma mediastinal masses]. *Cancer Radiother* **15**, 546–548 (2011).
166. De Sanctis, V. D. *et al.* Intensity modulated radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma patients: Is it better than three dimensional conformal radiotherapy? *Radiation Oncology* **7**, 129 (2012).
167. Nieder, C., Schill, S., Kneschaurek, P. & Molls, M. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiat Oncol* **2**, 20 (2007).
168. Koeck, J. *et al.* Radiotherapy for early mediastinal Hodgkin lymphoma according to the German Hodgkin Study Group (GHSG): the roles of intensity-modulated radiotherapy and involved-node radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **83**, 268–276 (2012).
169. Weber, D. C., Johanson, S., Peguret, N., Cozzi, L. & Olsen, D. R. Predicted Risk of Radiation-Induced Cancers After Involved Field and Involved Node Radiotherapy With or Without Intensity Modulation for Early-Stage Hodgkin Lymphoma in Female Patients. *International Journal of Radiation Oncology \* Biology \* Physics* **81**, 490–497 (2011).
170. Vlachaki, M. T. & Kumar, S. Helical Tomotherapy in the radiotherapy treatment of Hodgkin's disease- a feasibility study. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* **11**, (2010).
171. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population Draft U.S. Environmental Protection Agency Office of Radiation and Indoor Air (December 2008)
172. Tubiana, M. *et al.* La relation dose-effet et l'estimation des effets cancérigènes des faibles doses de rayonnements ionisants *Rapport de l'Académie Nationale de Médecine* (2004)

173. Hall, E. J. & Wuu, C.-S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **56**, 83–88 (2003).
174. Brodin, N. P. *et al.* Life years lost--comparing potentially fatal late complications after radiotherapy for pediatric medulloblastoma on a common scale. *Cancer* **118**, 5432–5440 (2012).
175. Swerdlow, A. J. *et al.* Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J. Clin. Oncol.* **18**, 498–509 (2000).
176. Meadows, A. T. *et al.* Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J. Clin. Oncol.* **27**, 2356–2362 (2009).
177. Kaldor, J. M. *et al.* Lung cancer following Hodgkin's disease: a case-control study. *Int. J. Cancer* **52**, 677–681 (1992).
178. Kim, M. *et al.* Factors predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiation Oncol J* **29**, 181–190 (2011).
179. Kim, Y., Hong, S. E., Kong, M. & Choi, J. Predictive factors for radiation pneumonitis in lung cancer treated with helical tomotherapy. *Cancer Res Treat* **45**, 295–302 (2013).
180. Kulik, C., Mazurier, J. & Lartigau, E. [Probabilities of controlling tumors and complications (TCP/NTCP) after radiotherapy: methodologic, physical, and biological aspects]. *Cancer Radiother* **6 Suppl 1**, 155s–165s (2002).
181. Rezvoy, N. & Dubray, B. [Probabilities of organs at risk damage: history and mathematical models]. *Cancer Radiother* **14**, 241–245 (2010).
182. Emami, B. *et al.* Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **21**, 109–122 (1991)
183. GRAY, L. H. Radiobiology and cancer. *Nature* **179**, 991–994 (1957).
184. Azzam, E. I. & Little, J. B. The radiation-induced bystander effect: evidence and significance. *Hum Exp Toxicol* **23**, 61–65 (2004).
185. Bayouth JE, Wendt D, Morrill SM. MLC quality assurance techniques for IMRT applications. *Med. Phys.* mai 2003;**30**(5):743-750.
186. Mutic S, Low DA, Klein EE, Dempsey JF, Purdy JA. Room shielding for intensity-modulated radiation therapy treatment facilities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1 mai 2001;**50**(1):239-246.

187. Balog J, Lucas D, DeSouza C, Crilly R. Helical tomotherapy radiation leakage and shielding considerations. *Med. Phys.* 2005;**32**(3):710-719.
188. Doss, M. Evidence supporting radiation hormesis in atomic bomb survivor cancer mortality data. *Dose Response* **10**, 584–592 (2012).
189. Kry, S. F. *et al.* The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **62**, 1195–1203 (2005).
190. Paumier, A. *et al.* [Involved-node radiotherapy combined with deep-inspiration breath-hold technique in patients with Hodgkin lymphoma]. *Cancer Radiother* **16**, 85–90 (2012).
191. Paumier, A. *et al.* [Dosimetric study of the different techniques to deal with respiratory motion for lung stereotactic radiotherapy]. *Cancer Radiother* **16**, 263–271 (2012).
192. ICRU 62 <http://www.aapm.org/meetings/99AM/pdf/2805-81765.pdf>
193. Supiot, S., Lisbona, A., Paris, F., Azria, D. & Fenoglietto, P. ['Dose-painting': myth or reality?]. *Cancer Radiother* **14**, 554–562 (2010).
194. Engelsman, M., Schwarz, M. & Dong, L. Physics controversies in proton therapy. *Semin Radiat Oncol* **23**, 88–96 (2013). 1.
195. Brenner, D. J. & Hall, E. J. Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: A charged issue. *Radiotherapy and Oncology* **86**, 165–170 (2008).
196. Hall, E. J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **65**, 1–7 (2006).
197. Schneider, U., Agosteo, S., Pedroni, E. & Besserer, J. Secondary neutron dose during proton therapy using spot scanning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **53**, 244–251 (2002).
198. Gottschalk, B. Neutron dose in scattered and scanned proton beams: in regard to Eric J. Hall (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1-7). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **66**, 1594; author reply 1595 (2006).
199. Chung, C. S. *et al.* Incidence of Second Malignancies Among Patients Treated With Proton Versus Photon Radiation. *International Journal of Radiation Oncology \* Biology \* Physics* **87**, 46–52 (2013).

200. Ghalibafian, M., Beaudre, A. & Girinsky, T. Heart and coronary artery protection in patients with mediastinal Hodgkin lymphoma treated with intensity-modulated radiotherapy: dose constraints to virtual volumes or to organs at risk? *Radiother Oncol* **87**, 82–88 (2008).

**AUTEUR** : HORN Samy

**Date de Soutenance** : 17 juin 2014

**Titre de la Thèse** : Comparaison dosimétrique de 3 techniques de radiothérapie (radiothérapie conformationnelle, tomothérapie et protonthérapie) pour le traitement de lymphomes de Hodgkin localisés.

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement** : Radiothérapie

**DES + spécialité** : Oncologie-radiothérapie

**Mots-clés** : Hodgkin, radiothérapie, RCMI, protonthérapie, cancers secondaires

## Résumé

**Comparaison dosimétrique de 3 techniques de radiothérapie (radiothérapie conformationnelle, tomothérapie et protonthérapie) pour le traitement de lymphomes de Hodgkin localisés.**

**Contexte** : Les traitements combinés par chimiothérapie et radiothérapie permettent d'obtenir la guérison de plus de 95% des patients traités pour un lymphome de Hodgkin localisé, avec des complications rares de type de seconds cancers et de toxicités cardiovasculaires à très long terme. Nous évaluons le potentiel de réduction de dose aux organes à risque (OAR) de la tomothérapie et de la protonthérapie par rapport à la radiothérapie conformationnelle (RTC) de type « Involved-Field » (IFRT).

**Méthode** : Pour 14 patientes traitées pour un lymphome de Hodgkin localisé sus-diaphragmatique à l'institut Curie, à Paris, nous avons simulé, à partir des mêmes volumes, les plans de traitement par RTC, tomothérapie et Protons, à la dose de 30 Gy. Nous comparons les index de couverture et la dose aux OAR (seins, cœur, poumons, œsophage, thyroïde, canal médullaire...).

**Résultats** : Les index de couverture sont significativement meilleurs avec la tomothérapie et les protons. La dose moyenne aux OAR est significativement plus basse avec les protons pour les seins (2,76/1,53 Gy vs. 4,95/3,88 Gy vs. 5,56/3,58 Gy), les poumons (7,29 Gy vs. 9,33 Gy vs. 9,83 Gy), le cœur (7,75 Gy vs. 8,58 Gy vs. 11,35 Gy), la coronaire gauche (12,27 Gy vs. 14,69 Gy vs. 18,14 Gy) (*Protons vs. Tomothérapie vs. RTC respectivement*). La tomothérapie permet de diminuer les fortes doses aux OAR (cœur, coronaire gauche, poumons, sein droit, thyroïde) parfois au détriment des faibles doses (poumons, seins) par rapport à la RTC. Les protons permettent systématiquement de limiter les volumes irradiés à faibles doses par rapport à la RTC et à la tomothérapie, et de limiter les fortes doses à des niveaux comparables à ceux de la tomothérapie pour le cœur, la coronaire gauche et les seins.

**Conclusion** : La tomothérapie, mais surtout les protons, semblent une alternative crédible et séduisante par rapport au traitement IFRT par RTC pour des lymphomes de Hodgkin localisés, avec le potentiel pour limiter les risques de seconds cancers et de toxicités cardiovasculaires à long terme.

## Composition du Jury :

**Président** : Pr Morschauer

**Assesseurs** : Pr. Huglo, Pr. Habrand, Pr. Bouscary, Dr. Mirabel, Dr. Kirova