

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2020

THESE POUR LE DIPÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Étude des mouvements intrafractions de patientes traitées par  
radiothérapie adjuvante pour un cancer du sein grâce au système  
de positionnement Catalyst®.**

Présentée et soutenue publiquement le 27 mars 2020 à 16 heures  
au Pôle Formation  
par **Séverine LALS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre COLLINET**

**Monsieur le Docteur Xavier MIRABEL**

**Monsieur le Docteur Frederik CROP**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur David PASQUIER**

**Travail du Pôle de Radiothérapie du Centre Oscar Lambret**

---

## **Avertissement**

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



## Liste des abréviations

$\geq X$  : Supérieure ou égale à X

ASTRO : American Society for Radiation Oncology

CCIS : Carcinome Canalaire in situ

CT : Chimiothérapie

CTV : Clinical Target Volume ou volume cible anatomoclinique

ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology

GTV : Gross Tumor Volume ou volume tumoral macroscopique

Gy: Gray

IAEA: International Atomic Energy Agency

ICRU : International Commission of Radiation Units and measurements ou  
Commission internationale sur les unités et mesures de radiation

IGRT : Image-Guided Radiotherapy ou radiothérapie guidée par l'image

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IP : Image Portale

MERM : Manipulateur en Électroradiologie Médicale

MVCT : Megavolt Computed Tomography ou scanographie de haute énergie

OAR : Organes à Risque

OMS : Échelle de performance selon la classification de l'Organisation Mondiale de  
la Santé

p : Valeur de p

PTV : Planning Target Volume ou volume cible prévisionnel

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

RT : Radiothérapie

RT3D : Radiothérapie Conformationnelle en Trois Dimensions

TCP : Tumor Control Probability ou probabilité de contrôle tumoral

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Émission de Positron

TNM : Tumor, Node and Metastasis ou tumeurs, ganglions et métastases

## Table des matières

Résumé .....	
INTRODUCTION .....	1
A. Épidémiologie du cancer du sein .....	1
B. Indications de radiothérapie adjuvante .....	2
C. Les techniques de radiothérapie en sénologie.....	3
1. La radiothérapie conformationnelle en trois dimensions .....	3
2. La RCMI.....	4
D. Volume cible anatomoclinique (CTV).....	5
E. Les incertitudes en radiothérapie .....	7
1. Introduction aux incertitudes en RT .....	7
2. Volume cible prévisionnel (PTV).....	8
3. Comment définir les marges du PTV .....	10
4. Les marges en pratique .....	12
5. Limites des modèles statistiques .....	13
6. Planification robuste .....	13
F. Contrôler la position et réduire les marges.....	13
1. Entre les fractions .....	14
2. Pendant les fractions : méthodes d’asservissement respiratoire .....	16
G. Objectif de l’étude .....	17
MATERIELS ET METHODES .....	18
A. Critères d’éligibilité .....	18
1. Critères d’inclusion .....	18
2. Critères d’exclusion .....	18
B. Critères d’évaluation.....	19
1. Critère principal.....	19
2. Critères secondaires.....	19
C. Méthodologie de l’étude .....	19
1. Au scanner de centrage.....	19
2. Délinéation, dosimétrie, plan de traitement.....	20
3. Pendant les séances de traitement.....	21
D. Recueil de données .....	22

E. Analyse statistique .....	24
RESULTATS .....	26
A. Mouvements des patientes sur l'ensemble des séances.....	26
1. Axes et rotations .....	26
2. Déviation.....	28
B. Mouvements per traitement .....	29
1. Axes et rotations .....	29
2. Déviation.....	31
C. Déviations des 5 premières séances comparées aux suivantes.....	32
D. Déviation étudiée dans le temps.....	34
1. Sur l'ensemble de l'enregistrement.....	34
2. Pendant la période de traitement.....	35
E. Effet patiente sur la déviation.....	36
DISCUSSION .....	37
A. La délinéation des volumes d'intérêt.....	37
B. Les mouvements des organes et le positionnement.....	38
C. Les mouvements intrafractions .....	39
D. Applications au poste de traitement.....	41
Conclusion.....	42
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	43
ANNEXES .....	48

## Résumé

**Contexte** : Connaitre les incertitudes géométriques propres à son institution pour une population donnée est essentiel pour l'élaboration des marges du volume cible prévisionnel en radiothérapie. L'une de ces incertitudes est l'amplitude des mouvements intrafractions.

**Méthode** : Le système d'image surfacique Catalyst (C-Rad) a permis d'enregistrer les mouvements de patientes pendant leurs séances de radiothérapie adjuvante pour un cancer du sein. Les enregistrements débutaient après le positionnement des patientes sur la table de traitement et se terminaient à la fin de l'irradiation. Les mouvements dans les trois axes (vertical, longitudinal, latéral) ont été analysés ainsi que la déviation, et les mouvements complexes de rotations (pitch, roll, yaw).

**Résultats** : Vingt patientes consécutives ont été incluses. 526 séances ont été enregistrées, soit 26 par patiente en moyenne. Les valeurs moyennes des déplacements selon les trois axes et trois rotations à 4 minutes d'enregistrement étaient de 0.18 mm ( $\pm 1.30$  mm) en latéral, -0.06 mm ( $\pm 1.38$  mm) en longitudinal, -1.48 mm ( $\pm 1.45$  mm) en vertical,  $-0.01^\circ$  ( $\pm 0.39^\circ$ ) pour la rotation « yaw »,  $0.04^\circ$  ( $\pm 0.61^\circ$ ) pour le « roll » et  $0.24^\circ$  ( $\pm 0.46^\circ$ ) pour le « pitch ». Une tendance à un déplacement dans l'axe vertical (antéro-postérieur) qui s'accroît dans le temps a été mise en évidence. L'incertitude de positionnement tendait à augmenter avec la durée des séances. Le temps pendant lequel la déviation était au-delà de 3 mm pendant l'irradiation était très faible. L'amplitude des mouvements intrafractions restait inférieure à 5 millimètres dans toutes les directions.

**Conclusion** : Il est possible d'enregistrer les mouvements intrafractions de patients à l'aide d'un système non irradiant, sans allonger la durée des séances. Cette étude propre à chaque institution permet d'adapter les marges à appliquer au volume cible prévisionnel ou lors d'une planification robuste.

# INTRODUCTION

## A. Épidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France avec 58 459 nouveaux cas en 2018, selon l'Institut National du Cancer (l'INCa).

Entre 1990 et 2018, son taux d'incidence a presque doublé.

C'est le cancer qui cause le plus de décès chez la femme (estimés à 12 146 en France en 2018). Cependant, le taux de mortalité diminue d'année en année, notamment grâce au dépistage généralisé qui permet de diagnostiquer la maladie à un stade précoce et à l'amélioration des traitements.

La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans est passée de 80 % à 87 % pour les femmes diagnostiquées respectivement de 1989 à 1993 et de 2005 à 2010.

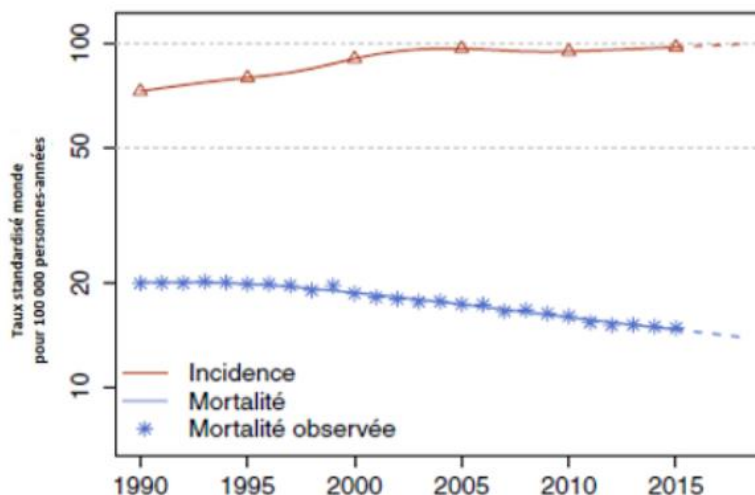


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer du sein en France selon l'année (1990-2015) selon l'INCa.



## B. Indications de radiothérapie adjuvante

La radiothérapie adjuvante a une place importante dans la prise en charge initiale du cancer du sein. En complément de la chirurgie, elle peut permettre d'éviter l'ablation complète du sein pour les tumeurs de petites tailles.

La radiothérapie per opératoire en séance unique pour les patientes âgées fait l'objet d'études pour confirmer son efficacité équivalente à la radiothérapie externe normofractionnée qui est le traitement standard (1).

Après mastectomie partielle, la radiothérapie adjuvante du sein diminue le risque de récurrence locale, régionale, ou à distance à 10 ans de 35 % à 19.3 %, soit 15.7 % en valeur absolue (2,3). Elle réduit le risque de décès par cancer du sein à 15 ans de 25% à 21.4%, soit une réduction de 3.8% en valeur absolue (3).

Après une mastectomie totale, la radiothérapie réduit le risque de décès par cancer du sein des patientes ayant une atteinte ganglionnaire de 60 % à 54.7 %, soit une réduction absolue de 5.4 % (3).

Les indications sont issues du référentiel du réseau régional de Cancérologie des Hauts-de-France, sur la prise en charge du cancer du sein. La classification TNM du cancer du sein, 7<sup>ème</sup> édition de 2010, est en annexe (annexe 1).

### 1. Carcinome canalaire in situ (CCIS)

Après chirurgie conservatrice avec berges saines, une indication de radiothérapie adjuvante est retenue. Le schéma standard d'irradiation est de 50 Gy en 25 séances sur l'ensemble du sein sans complément de dose (boost) du lit opératoire. Pour les CCIS à faible risque de récurrence, un schéma hypofractionné peut être proposé à la patiente (comme pour les carcinomes invasifs).

### 2. Carcinome invasif

Après chirurgie conservatrice, l'irradiation du sein est systématique. La dose est adaptée au volume mammaire : 50 ou 45 Gy en 25 fractions (de 2 Gy ou 1.8 Gy respectivement). Le complément de dose du lit opératoire est recommandé avant 65 ans : 16 Gy en 8 fractions ou 10 Gy en 5 fractions. Le boost peut être concomitant lors d'un traitement en modulation d'intensité (4,5).

L'irradiation des aires ganglionnaires est indiquée dès qu'une atteinte ganglionnaire est prouvée, en dehors des micrométastases.

Un schéma hypofractionné peut être proposé s'il n'y a pas d'indication d'irradiation ganglionnaire. Trois schémas sont possibles : 42.4 Gy en 16 fractions (6), 41.6 Gy en 13 fractions (7) ou 40 Gy en 15 fractions (8).

L'irradiation partielle du sein fait l'objet d'études randomisées comme l'essai de phase III SHARE, comparant l'irradiation partielle accélérée du sein au traitement standard ou hypofractionné de l'ensemble du sein.

Après chirurgie radicale, l'irradiation pariétale est retenue à hauteur de 50 Gy en 25 séances :

- Si une irradiation ganglionnaire est nécessaire, s'il s'agit d'un homme, si la maladie est classée pT3 (soit une tumeur de plus de 5 cm dans sa plus grande dimension).
- Pour les pT2, en cas d'association de deux facteurs parmi les suivants : moins de 40 ans, une multifocalité diagnostiquée en préopératoire, en histologie : grade 2 ou 3 ou des embolies vasculaires.

## **C. Les techniques de radiothérapie en sénologie**

### **1. La radiothérapie conformationnelle en trois dimensions**

La radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (RT3D) est le standard en sénologie (9). Elle permet de conformer la forme du faisceau d'irradiation au volume cible et de limiter l'exposition aux tissus sains.

La dosimétrie se fait de façon directe (planification directe) : le calcul de la distribution de dose est le résultat du paramétrage manuel de tous les faisceaux d'irradiation (figure 2). Des faisceaux tangentiels de photons permettent de traiter le sein ou la paroi et de délivrer un complément de dose dans le lit opératoire.

Des faisceaux de photons et/ou d'électrons sont utilisés pour traiter les aires ganglionnaires.

Cependant la répartition de dose peut être hétérogène, avec des « points chauds » (dont le maximum toléré est de 107 % de la dose prescrite) pouvant entraîner une majoration des toxicités aiguës (dermite) et tardives (fibrose) (10). Afin de respecter les contraintes aux organes à risque (OAR), une dégradation de la couverture des volumes cibles peut s'avérer nécessaire, ce qui peut augmenter le risque de récurrence locale (11).



Figure 2 : Exemple de planification directe réalisée en dosimétrie, issue du protocole du service « planification dosimétrique : Clinac® » grâce au logiciel Masterplan®.

## 2. La RCMI

La radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI), technique plus récente que la RT3D (apparue en France au début des années 2000), permet d'augmenter le gradient de dose délivrée autour du volume cible (12). En effet avec la RCMI, la fluence des faisceaux est modulée pendant la séance de traitement grâce au déplacement des lames ou du collimateur multilames. Les faisceaux sont modulés en intensité.

La planification du traitement est dite inverse : le résultat souhaité est renseigné dès le départ dans le logiciel avec les doses à délivrer aux volumes cibles et les contraintes de doses à respecter pour les OAR. Les doses et contraintes sont pondérées par des priorités (par exemple la contrainte à l'organe à risque « moelle épinière » peut être prioritaire sur le respect de la contrainte de dose au volume cible « sein »).

La RCMI a été préférée à la RT3D en sénologie pour des situations complexes : une anatomie particulière, l'irradiation mammaire bilatérale ou des aires ganglionnaires (13).

L'amélioration apportée par la RCMI d'un point de vue dosimétrique est certaine avec pour conséquence une plus grande exposition « aux faibles doses » (14). Cette exposition fait l'objet d'évaluation sur le long terme. Trois essais prospectifs comparant la RT3D à la RCMI ont montré de meilleurs résultats cosmétiques avec la RCMI (résumés dans l'article de Riou et al. (10)). La bonne tolérance à court terme se confirme dans notre étude TOMOBREAST 1307, évaluant la toxicité et la qualité de vie de patientes traitées en Tomothérapie (15).

La RCMI permet une amélioration de la couverture des volumes cibles, une distribution de dose homogène, un fort gradient de dose et tend de ce fait à remplacer la RT3D dans la pratique courante.

## **D. Volume cible anatomoclinique (CTV)**

La radiothérapie adjuvante en sénologie se fait par voie externe et implique une définition rigoureuse des volumes d'intérêt. L'étape de définition des volumes cibles à considérer est la base du plan de traitement. Ces définitions ont été établies par la Commission internationale sur les unités et mesures de radiation (rapport 50 de l'ICRU (16) et figure 4).

Les volumes cibles sont délimités ou délinéés sur le scanner de centrage grâce à un logiciel de contourage.

Le volume cible anatomoclinique correspond à l'extension tumorale microscopique potentielle.

Le CTV a été notamment déterminé par les études anatomopathologiques (17). La répartition des cellules tumorales autour de la tumeur macroscopique d'un cancer du sein a été étudiée chez soixante patientes dans l'étude de Stroom et al. en 2009 (17). Les cellules tumorales étaient en moyenne à une distance de 7 mm autour de la tumeur.

Pour la délimitation du volume cible anatomoclinique, les recommandations les plus récentes sont issues du consensus européen de l'ESTRO (*European Society for Radiotherapy and Oncology*) (18,19). Ces recommandations permettent d'homogénéiser les pratiques.

Le CTV mammaire (soit après mastectomie partielle) comprend l'ensemble de la glande mammaire avec pour limites :

- En dorsal : la face antérieure du muscle grand pectoral, les côtes et les muscles intercostaux
- En ventral : 5 mm sous la peau (sauf si stade T4b, c ou d)
- En crânial : articulation sternoclaviculaire
- En médial : bord homolatéral du sternum au maximum, les branches issues de l'artère thoracique interne (figure 3)
- En latéral : artère thoracique latérale.

Pour le CTV de la paroi (soit après mastectomie totale), des fils de cuivre (radio-opaques) peuvent être positionnés lors du scanner de centrage, sur la cicatrice de mastectomie et délimiter la zone à traiter.

Pour le CTV du boost, il s'agit du lit opératoire avec une expansion géométrique en respectant la limite du CTV du sein.

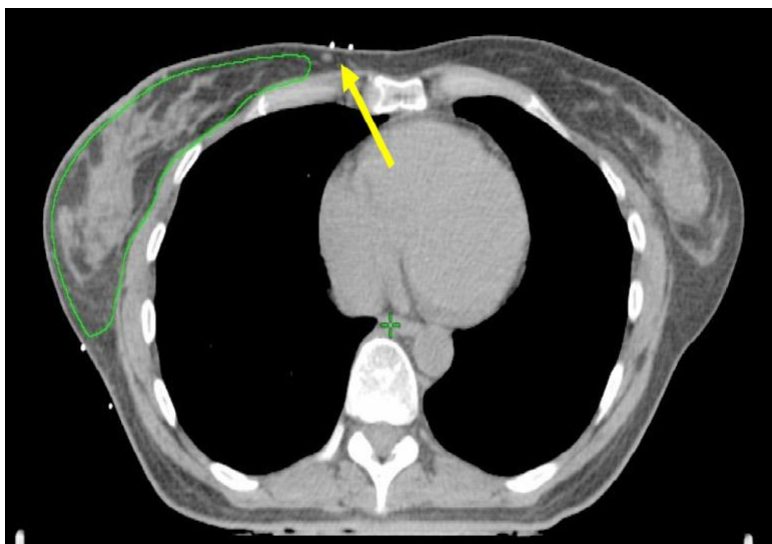


Figure 3 : CTV du sein délinéé en vert, la flèche jaune indique une perforante mammaire interne issue de l'artère thoracique interne, image provenant des recommandations de l'ESTRO (18).

## E. Les incertitudes en radiothérapie

### 1. Introduction aux incertitudes en RT

Les incertitudes en radiothérapie débutent avec le diagnostic du cancer (son type histologique, le stade de la maladie) et la décision thérapeutique lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement est basé sur des imageries (présentant des incertitudes comme la résolution du scanner de centrage) pour la délimitation (ayant une variabilité inter-observateur et intra-observateur) et pour la dosimétrie (le plan de traitement dépend de la prescription de dose, de la modélisation et de l'optimisation du plan de traitement). La délivrance du traitement dépend de la bonne calibration des machines. A ces incertitudes s'ajoutent les incertitudes de positionnement du patient pendant le scanner de centrage ainsi qu'à chaque séance de traitement.

Selon Van Herk et al. (20), nous pouvons distinguer les erreurs se produisant dans la phase de préparation du traitement, généralement appelées erreurs systématiques, et les erreurs intervenant pendant l'application du traitement, dites erreurs aléatoires ou erreurs d'exécution.

Les erreurs systématiques sont généralement introduites lors de la préparation du traitement. Elles incluent les incertitudes de positionnement, les mouvements des organes pendant le scanner de centrage, les incertitudes de délinéation et les erreurs de calibration des équipements.

Les erreurs aléatoires incluent les mouvements du patient pendant la séance de traitement, les variations quotidiennes dans l'installation du patient sur la table de traitement et la calibration quotidienne des équipements.

Pour prendre en compte les incertitudes dites géométriques (liées à l'application du traitement), des marges autour du volume cible CTV sont appliquées (21). Le volume obtenu avec l'ajout de marges autour du CTV est le volume cible prévisionnel ou PTV (pour Planning Target Volume).

Pour diminuer les incertitudes géométriques, nous verrons par la suite l'utilisation de systèmes d'images surfaciques d'aide au positionnement des patients et le recours à des acquisitions d'images du patient, tous deux utilisés lors du traitement, ainsi que la radiothérapie asservie à la respiration (22,23).

## 2. Volume cible prévisionnel (PTV)

Le volume cible prévisionnel est obtenu en ajoutant des marges au CTV lors de la planification du traitement selon les recommandations de l'ICRU en intégrant le concept d'incertitudes géométriques (figure 4 et 5)(21). Le PTV est obtenu en pratiquant une expansion géométrique autour du CTV.

Le PTV est défini de telle sorte que le CTV reçoive la dose prescrite malgré les incertitudes géométriques. Le PTV est donc un volume fictif devant comprendre le CTV et permettre que le CTV reçoive la dose prescrite avec une probabilité acceptable. Il est couramment appliqué que 95 % du PTV doit recevoir 95 % de la dose prescrite avec une probabilité de 90 % (24).

Le PTV est un concept statistique prenant en compte les erreurs aléatoires (par exemple les mouvements du patient pendant le traitement) et les erreurs systématiques (21,22).

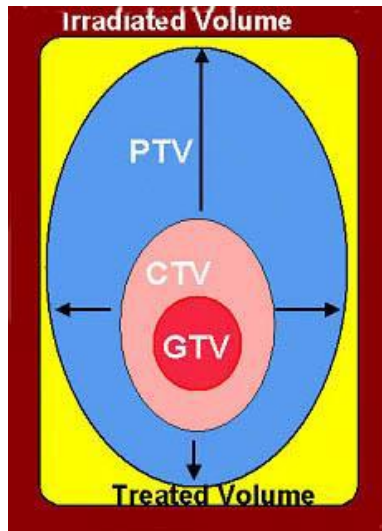


Figure 4 : Représentation des volumes cibles et du volume irradié selon le rapport de l'ICRU 50 (16). Le volume traité (*treated volume*) est le volume tumoral et les tissus sains avoisinants inclus dans l'isodose du traitement. Le volume irradié (*irradiated volume*) est le volume inclus dans l'isodose avec un effet biologique possible dans le volume de tissus sains.



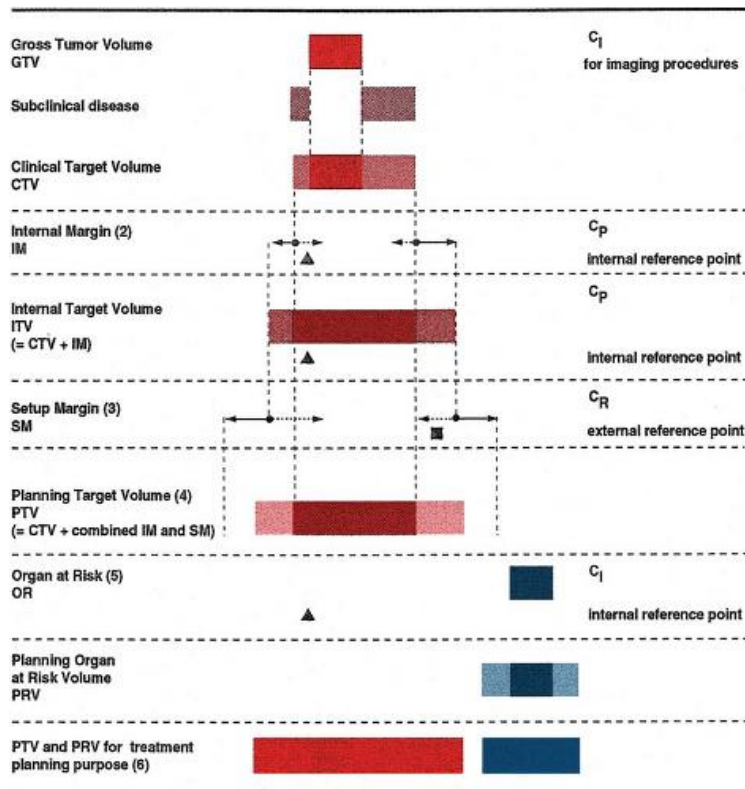


Figure 5 : Représentation schématique des volumes et des marges, provenant de l'ICRU. Le CTV est composé du GTV avec la maladie microscopique (*subclinical disease*). Le PTV comprend le CTV avec la combinaison des mouvements du volume CTV (de l'organe cible, *internal margin*) et des marges liées au positionnement du patient (*setup margin*).

### 3. Comment définir les marges du PTV

Selon le rapport de l'IAEA (pour *International Atomic Energy Agency*) de 2016, il est préconisé de suivre les recommandations de l'ICRU et chaque institution doit déterminer ses incertitudes (25).

Les incertitudes peuvent être évaluées par une méthode statistique. Pour créer un modèle statistique, les incertitudes peuvent être classées en erreurs aléatoires (dont les écarts-type sont symbolisés par  $\sigma$ ) et erreurs systématiques (écarts-type  $\Sigma$ ). Stroom et al. ont proposé une méthode de calcul automatique intégrant ces incertitudes dès 1999 (21). Le modèle proposé a été démontré pour des cas de cancers du poumon, de la prostate et du col de l'utérus. Il est ainsi possible d'appliquer la formule suivante pour établir les marges (M) :  $M = 2 \Sigma + 0.7 \sigma$ . L'application de ces marges du CTV au PTV permettent de couvrir en moyenne 95 % du CTV avec au moins 95 % de la dose prescrite.

Lorsque les volumes cibles sont considérés comme statiques, les erreurs aléatoires ont une répartition gaussienne avec une déviation standard. Ces erreurs sont à l'origine d'un flou dans la distribution de dose. Les erreurs systématiques entraînent quant à elles un déplacement (*shift*) dans la distribution de dose (26).

En 2000, Van Herk et al. ont modifié la formule de Stroom et al. en  $M = 2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$ , en évaluant l'impact des erreurs géométriques sur le plan de traitement (26). En 2002, ils ont proposé la formule  $M = 2.5 \Sigma + 0.7 \sigma - 3 \text{ mm}$ , pour le traitement d'un cancer de la prostate, en intégrant le concept de probabilité de contrôle tumoral (TCP pour *Tumoral Control Probability*) (20). Ce concept est basé sur la population de cellules tumorales survivantes après irradiation au sein du CTV avec une dose donnée pour une population. Une escalade de dose ne peut compenser de trop faibles marges pour le contrôle tumoral selon cette étude (figure 6).

En 2014, Stroom et al. ont proposé que les marges ne devraient pas être établies en calculant séparément les erreurs de délimitation de l'extension microscopique (du GTV au CTV) et les erreurs géométriques (du CTV au PTV) mais devraient être intégrées dans un modèle quadratique (22). Ces deux types d'erreurs sont stochastiques et indépendantes. De ce fait une addition quadratique permettrait d'éviter une surestimation des marges par rapport à une addition linéaire.

Les modèles statistiques, intégrant les erreurs géométriques pour définir les marges permettant d'obtenir un PTV à partir du CTV, se sont améliorés au cours de ces vingt dernières années et continuent d'évoluer.

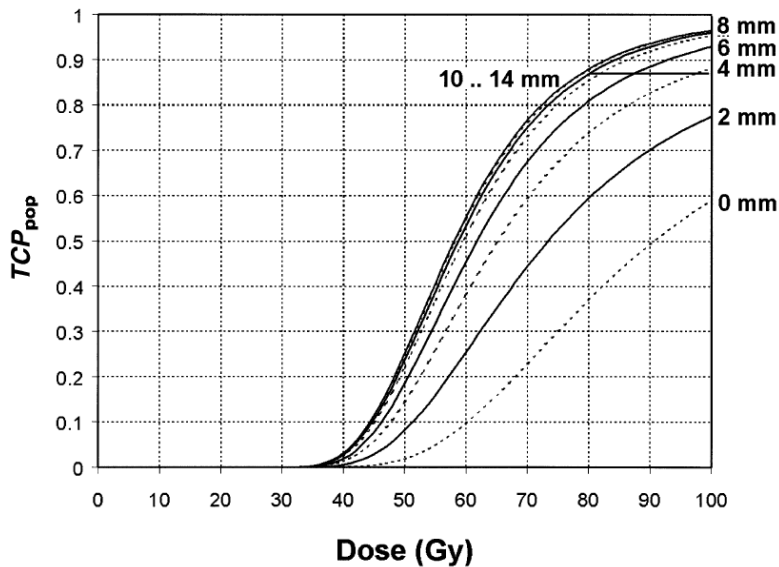


Figure 6 : Représentation de la probabilité de contrôle tumoral pour une population tumorale donnée (TCP<sub>pop</sub>) en fonction de la dose, d'un cas de cancer de la prostate avec atteinte des vésicules séminales ; issue de l'article de Van Herk et al. de 2002, « *Inclusion of geometric uncertainties* » (20). Les courbes sont similaires pour des marges de 10, 12 et 14mm. La TCP<sub>pop</sub> diminue quand de plus petites marges sont appliquées. Augmenter la dose peut en partie contrecarrer la perte de TCP<sub>pop</sub>. Pour maintenir le même niveau de TCP<sub>pop</sub>, diminuer une marge de 10 mm à 6 mm d'un traitement à 80 Gy, nécessiterait une augmentation de dose de 7 Gy (ligne horizontale).

#### 4. Les marges en pratique

Il n'y a pas de consensus pour la détermination des marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel du cancer du sein.

En RT3D, les marges appliquées au CTV sont généralement de 5 à 10 mm dans les trois directions de l'espace (23). Ces marges dépendent notamment des contentions utilisées et de la précision de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) (27).

Pour la RCMI du cancer du sein, certains auteurs estiment que les marges doivent se rapprocher de 7mm (27,28), d'autres de 5 mm avec une marge de 7 mm en longitudinal (29).

## 5. Limites des modèles statistiques

Selon Unkelbach et al., les études cherchant des modèles statistiques des incertitudes géométriques reposent sur des hypothèses de situations idéales (30). Une de ces hypothèses est que la population des patients est homogène. Les erreurs doivent avoir une distribution gaussienne ce qui est le cas des erreurs aléatoires mais n'est pas vrai pour les erreurs systématiques. Les modèles reposent sur un grand nombre de fractions pour obtenir une erreur moyenne de distribution. Une autre approche de la définition des marges à appliquer au CTV est la planification robuste.

## 6. Planification robuste

La planification robuste repose sur trois hypothèses : le CTV doit recevoir toute la dose prescrite, les contraintes aux OAR doivent être satisfaites avec une priorité absolue aux OAR en série (comme la moelle épinière) (30). Il s'agit d'une planification inverse comme décrite dans le paragraphe sur la RCMI mais n'utilisant pas de PTV. Ainsi, l'opérateur fixe des contraintes au logiciel permettant la dosimétrie mais renseigne également les incertitudes. Le logiciel propose alors une solution sur la base de scénarios calculés. Deux approches principales sont l'optimisation « mini-max » (ou « worse-case scenario ») et l'approche probabiliste (ou stochastique). Pour la première approche « mini-max », à chaque itération l'algorithme sélectionne parmi les différents scénarios celui qui conduit à la plus mauvaise distribution de dose. La seconde approche dite stochastique ajoute des entrées de probabilités d'occurrence d'évènements. La planification robuste pour un traitement en IMRT est possible avec le logiciel RayStation (RaySearch Laboratories) et a fait l'objet de plusieurs études récentes notamment pour le sein (Byrne et al. 2016 (31) et Jensen et al. 2018 (32)).

## **F. Contrôler la position et réduire les marges**

Les marges peuvent être réduites en améliorant le repositionnement quotidien des patients au poste de traitement (réduisant ainsi les erreurs entre les fractions).

L'asservissement respiratoire permet de contrôler les mouvements des patients pendant les fractions afin d'obtenir une meilleure épargne des organes à risques (33–35).

## 1. Entre les fractions

### a) Les systèmes de laser et d'image surfacique

Pour la radiothérapie sénologique, à la fin de l'acquisition du scanner de centrage, des points de tatouage sont effectués aux croisements des lignes d'un système de laser. Ces croisements ont des coordonnées enregistrées permettant ensuite de replacer les patientes sur la table de traitement.

Le système d'image surfacique Catalyst® (C-Rad, Uppsala, Suède) enregistre la surface du thorax, du cou et des bras de la patiente au scanner de centrage. Un hologramme de cette surface est superposé à la surface de la patiente quotidiennement pour les séances (figure 7).

Pour une séance le système Catalyst® a une précision de positionnement rapportée dans les études en moyenne de moins de 0.7mm sur fantôme et de 1.1mm sur patients volontaires (36,37). Au quotidien, le système Catalyst® permet un repositionnement plus précis que le système laser (38) et n'allonge pas le temps des séances (37). L'utilisation d'une image surfacique permet de détecter des variations anatomiques comme la formation d'une lymphocèle ainsi que des déformations du volume du sein liées à un mauvais positionnement des bras ou du cou, contrairement à l'utilisation seule des lasers (38). L'imagerie surfacique est une technique de radiothérapie guidée par l'image.

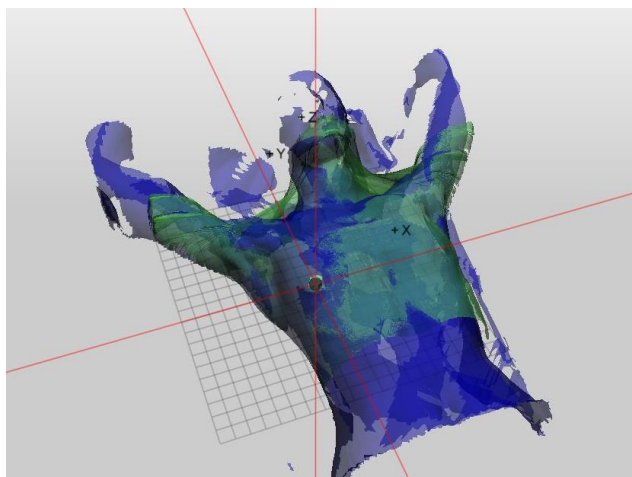


Figure 7 : exemple d'image surfacique obtenue avec Catalyst® pour une des patientes de l'étude. La position actuelle de la patiente est en vert et la position du scanner de centrage en bleu.

#### b) La radiothérapie guidée par l'image

La radiothérapie guidée par l'image ou IGRT est l'ajout d'un système d'imagerie embarquée équipant l'accélérateur de particules (1). L'IGRT est utilisée comme la référence pour le contrôle du bon repositionnement des patients au début des séances de traitement. L'IGRT permet de détecter et de prendre en compte les variations anatomiques des patients entre les séances. Des corrections à distance sont apportées à la table de traitement (déplacements automatisés et commandés par les manipulateurs en électroradiologie médicale). Il s'agit en RT 3D d'une image portale (IP) et en RCMI comme la Tomothérapie d'une scanographie de haute énergie ou MVCT (Mega Voltage Computed Tomography). Un MVCT a une haute performance, ajoutant une dose de 1 à 3 CentiGray à prendre en compte pour la dosimétrie (39). Son utilisation diminue les incertitudes de repositionnements des patients mais peut allonger la durée des séances. De plus, il existe une variabilité interobservateur et intraobservateur quant à la fusion des images. Cette variabilité a été évaluée par F. Crop et al. (38) pour des patientes traitées en Tomothérapie pour un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire à 1.4 mm en latéral, 1.8 mm en longitudinal, 1.3 mm en vertical, 1° pour la rotation « roll » (déviations standard à 1, intervalle de confiance à 68%).

L'utilisation d'un système d'image surfacique quotidiennement permet d'obtenir la position correcte avec plus de précision que le système de laser seul.

L'image surfacique est une technique d'IGRT non irradiante qui pourrait permettre de diminuer le recours à l'IGRT de type MVCT et le temps des séances de traitement.

## 2. Pendant les fractions : méthodes d'asservissement respiratoire

Les mouvements respiratoires entraînent un déplacement du sein ou de la paroi thoracique pendant les séances de traitement estimés à  $2.09 \pm 0.74$  mm selon Wang et al. (40). Le but des techniques d'asservissement respiratoire est d'éloigner le sein à traiter du poumon homolatéral et du cœur, afin d'obtenir un gain dosimétrique pour les OAR (41). Ces techniques se sont développées pour l'irradiation de sein gauche.

### a) L'inspiration profonde bloquée

Avec cette technique, l'irradiation est déclenchée uniquement lorsque l'inspiration bloquée est satisfaisante. Elle est contrôlée soit par un spiromètre (avec le niveau d'amplitude respiratoire visible dans des lunettes pour le patient) soit par un système d'image surfacique. Dans des études de patientes traitées pour un cancer du sein gauche, l'inspiration profonde bloquée permet une amélioration dosimétrique comparée à la respiration libre, notamment en terme d'irradiation du cœur (41,42).

### b) Gating

Cette technique se fait en respiration libre en utilisant un scanner dit en quatre dimensions car différentes phases du cycle respiratoire sont enregistrées. L'irradiation n'est délivrée que lors d'une partie du cycle respiratoire, qui a été déterminée lors de la dosimétrie (43,44). La méthode de gating a été comparée au traitement sans gating sur un fantôme simulant des mouvements respiratoires dans l'étude de Freislederer et al. (45). Dans cette étude, il a été montré que pour obtenir une différence dans la délivrance de la dose la fenêtre d'irradiation ne doit pas être inférieure à 30 % du cycle respiratoire. Comme l'inspiration profonde bloquée, cette méthode permet une amélioration dosimétrique (44).

### c) Tracking

Il s'agit par exemple de l'utilisation de fiduciels radio-opaque dans le volume cible pour suivre et adapter le faisceau en temps réel. Les clips chirurgicaux, implantés pendant l'opération, pourraient être utilisés comme fiduciels selon l'étude de Rault et al. (46).

d) Exemple d'application d'une formule de marges

Selon Laurence Court (Université MD Anderson, Texas) lors de sa présentation à l'ASTRO en 2017, il faut choisir une des formules proposées dans la littérature. Le tableau ci-dessous (tableau 1) est l'application de la formule de Van Herk et al. de 2004 :  $M = 2,5 \Sigma + 0,7 \sigma$ . Il s'agit d'un exemple où l'IGRT et le repositionnement sont parfaits, ainsi les valeurs des mouvements des organes et les erreurs de positionnements ne sont pas pris en compte.

**Tableau 1 : exemple d'application de la formule  $M = 2,5 \Sigma + 0,7 \sigma$ .**

	<b>Erreurs systématiques</b>	<b>Erreurs aléatoires</b>
<b>Délinéation</b>	2 mm	
<b>Mouvements des organes</b>	<del>2 mm</del>	<del>2 mm</del>
<b>Erreurs de positionnement</b>	<del>1 mm</del>	<del>2 mm</del>
<b>Mouvements intra fraction</b>		3 mm
<b>Total des erreurs</b>	2 mm	3 mm
<b>Calcul des marges</b>	$2,5 \Sigma = 5$	$0,7 \sigma = 2,1$

**Total des marges :  $2,5 \Sigma + 0,7 \sigma = 7,1$  mm**

## **G. Objectif de l'étude**

L'objectif de cette étude est de connaître l'amplitude des mouvements pendant les séances d'irradiation de patientes traitées pour un cancer du sein local en adjuvant sans atteinte ganglionnaire. Il s'agit de déterminer une des incertitudes propres à notre service de radiothérapie selon les recommandations de l'IAEA et de l'ESTRO (18–20,26).

Lors du recrutement, le standard de la radiothérapie sénologique était la RT3D, c'est pourquoi les patientes ont été traitées au Clinac®. L'objectif de cette étude est d'appliquer les résultats obtenus à la RCMI (Halcyon et Tomothérapie).



# MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, monocentrique évaluant les mouvements des patientes pendant les séances d'irradiation en RT3D pour un cancer du sein local en situation adjuvante au Centre Oscar Lambret.

Les patientes ont été informées des modalités de l'étude et de la possibilité de l'intégrer lors de la consultation d'annonce avec leur oncologue-radiothérapeute. Les patientes acceptant l'étude ont été enrôlées de façon consécutive au poste de traitement Clinac® par les manipulateurs en électroradiologie médicale (MERM). Les manipulateurs ont répertorié les patientes de façon anonyme dans un tableau permettant aussi d'inscrire de possibles remarques au fur et à mesure des séances (par exemple le recours à des images portales).

## A. Critères d'éligibilité

### 1. Critères d'inclusion

- Patientes de plus de 18 ans
- Consentement éclairé aux recueils des données médicales
- Consentement éclairé à l'enregistrement des mouvements per traitement
- Patientes relevant d'un traitement par radiothérapie mammaire adjuvante
- Prises en charge validées en réunion de concertation pluridisciplinaire
- Après chirurgie par mastectomie conservatrice ou totale
- Indication d'un traitement en RT3D

### 2. Critères d'exclusion

- Traitements des aires ganglionnaires
- Absence de consentement à l'enregistrement des mouvements pendant les séances de traitement.

## **B. Critères d'évaluation**

### **1. Critère principal**

L'amplitude des mouvements des patientes pendant les séances de traitement en millimètres dans les trois grands axes (vertical « Vert », longitudinal « Long » et latéral « Lat ») ainsi que les rotations (« Rot », « Roll » et « Pitch ») en degrés ont été enregistrées.

Pour chaque séance de chaque patiente, les mouvements ont été analysés par rapport au point de référence, défini en début de séance et éventuellement modifié en cours de séance.

A chaque temps de mesure, la déviation est calculée par rapport au point de référence comme étant la racine carrée de la somme des carrés des mesures « Lat », « Long » et « Vert ».

### **2. Critères secondaires**

L'analyse de ces déplacements dans le temps servira de modèle à intégrer dans le choix des marges du PTV ou intégrer lors de la planification robuste.

## **C. Méthodologie de l'étude**

### **1. Au scanner de centrage**

Cette étape est assurée par les manipulateurs de radiothérapie. Un protocole du service permet d'harmoniser les pratiques (annexe 2). Les patientes sont allongées au scanner de centrage sur le plan incliné MedTec® en décubitus dorsal avec les bras relevés au-dessus de la tête dans les cales prévues pour le maintien (Figure 8).



Figure 8 : Scanner de centrage du Centre Oscar Lambret avec plan incliné MedTec®.

Après l'acquisition des images, des points de tatouage non permanents sont réalisés et leurs coordonnées sont repérées via le système de laser LAP IsoMark 3.0. Les points de tatouage sont également repérés grâce à la tablette graduée sous la table de scanner. Un point de tatouage médio-thoracique permet d'enregistrer l'alignement sagittal. Un point de chaque côté du thorax sert à repérer la bascule, un point détermine l'isocentre puis deux points sont placés sur le sein traité.

Le système Catalyst® permet une reconstruction de la surface corporelle de la patiente. Les données surfaciques sont importées depuis le scanner de centrage. L'image de cette surface est utilisée pour la vérification du positionnement lors des séances de radiothérapie.

## 2. Délinéation, dosimétrie, plan de traitement

La délinéation a été assurée par les soins des oncologues-radiothérapeutes spécialisés en sénologie du service à l'aide du logiciel de contournage RayStation (RaySearch Laboratories). La dosimétrie a été assurée par les dosimétristes et physiciens médicaux du service à l'aide du logiciel Masterplan®. Il s'agissait de planification directe, pour un traitement en RT 3D, selon le protocole du service « planification dosimétrique : Clinac® » comme présenté dans la figure 2. Les plans de traitements ont été validés par les médecins et les physiciens avec les dosimétristes.

### 3. Pendant les séances de traitement

Le même système de contention que lors du scanner de centrage est utilisé.

Le contrôle du bon positionnement de la patiente lors de la première séance comprend un pré-positionnement, avec l'alignement en sagittal, vérifié grâce au point de tatouage et au système de laser. Ensuite les autres points sont alignés avec le système laser avec des instructions orales ainsi que des déplacements passifs par les MERM.

Une fois que le meilleur positionnement est obtenu par le système de laser, le système Catalyst® est utilisé. Il projette à la surface de la patiente une image de la surface enregistrée au scanner de centrage. Un système de couleurs permet de retrouver la position de référence (= celle du scanner de centrage en vert), ainsi que la position en temps réel de la patiente (en bleu) avec les zones de surexposition (en rouge) et les zones de sous exposition (en jaune). Le positionnement de la patiente est ajusté grâce à ce système.

Ensuite, les MERM activent l'enregistrement des mouvements de la patiente via l'application c-Motion du système Catalyst® avant de quitter la salle de traitement. Cette étape est la particularité apportée par l'étude de cette thèse.

Les MERM vont ensuite contrôler le positionnement de la patiente avec une imagerie portale (IP). L'IP permet d'ajuster si nécessaire le positionnement par des mouvements de translation (lat/long/vert) directement à la table de traitement de façon informatisée (figure 9). Les mouvements de rotations « pitch » et « roll » sont à appliquer à la patiente et non à la table de traitement. La rotation « yaw » peut être appliquée informatiquement à la table, mais en pratique peu utilisée, le déplacement étant appliqué la patiente.

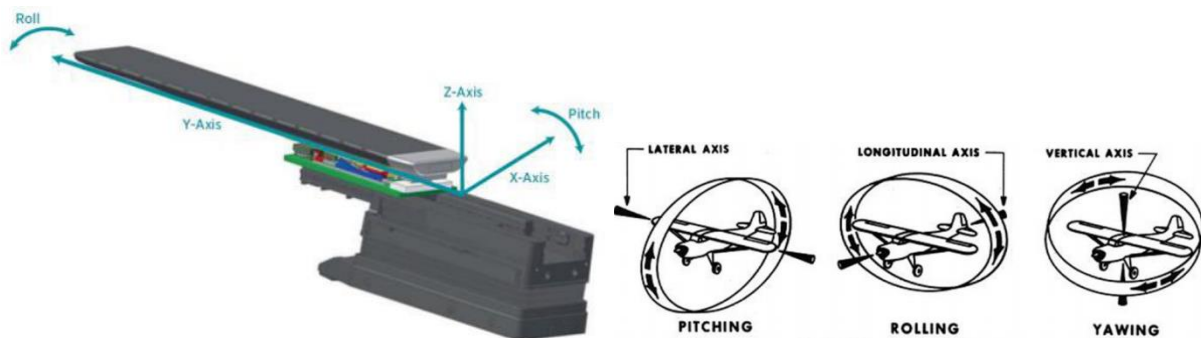


Figure 9 : images issues de la présentation du Docteur Brac Kroatien intitulée « Neoadjuvante Radiothérapie - *Vollremission bis Langzeisschaden* ». Les translations sont présentées dans l'image de droite pour la latéralité « lat » par l'axe X, la verticalité « vert » par l'axe Z, et en longitudinale « long » par l'axe Y. Les rotations roll et pitch ont la même dénomination dans notre étude, la rotation « yaw » correspond à la rotation « rot » dans notre étude.

Une capture de la position après le contrôle par une IP et des potentielles corrections, est acquise et servira de référence pour les prochaines séances. Les corrections des translations sont apportées si elles sont supérieures à 5 mm.

Le contrôle du bon positionnement lors des séances suivantes s'effectue également grâce au système laser et au système d'image surfacique. Une IP de contrôle par semaine est effectuée.

Le contrôle qualité de la précision de Catalyst® est quotidien et s'effectue via l'enregistrement d'un patient fantôme.

## D. Recueil de données

Les mouvements des patientes pendant les séances de radiothérapie ont été enregistrées grâce au système Catalyst®. Les enregistrements ont été proposés par les MERM aux patientes sans contrainte en termes de nombre de séances. Il était possible qu'une patiente accepte l'enregistrement lors de certaines séances et qu'elle refuse d'autres enregistrements. Le traitement ne devait pas être perturbé par l'enregistrement de ces données (pas d'interruption de faisceau, sauf mouvement important visible à la caméra de surveillance comme lors d'un traitement habituel).

Grâce au logiciel C-Rad, les enregistrements ont été convertis en tableaux Excel, renseignant les mouvements dans les plans : latéral (« lat »), longitudinal (« long ») et vertical (« vert ») ainsi que les mouvements complexes de rotations : Pitch, Rot également appelée « yaw » et Roll (exemple d'enregistrement dans C-Rad figure 10). A chaque temps de mesure, la déviation par rapport au point de référence a été calculée comme étant la racine carrée de la somme des carrés des mesures « lat », long » et « vert ».

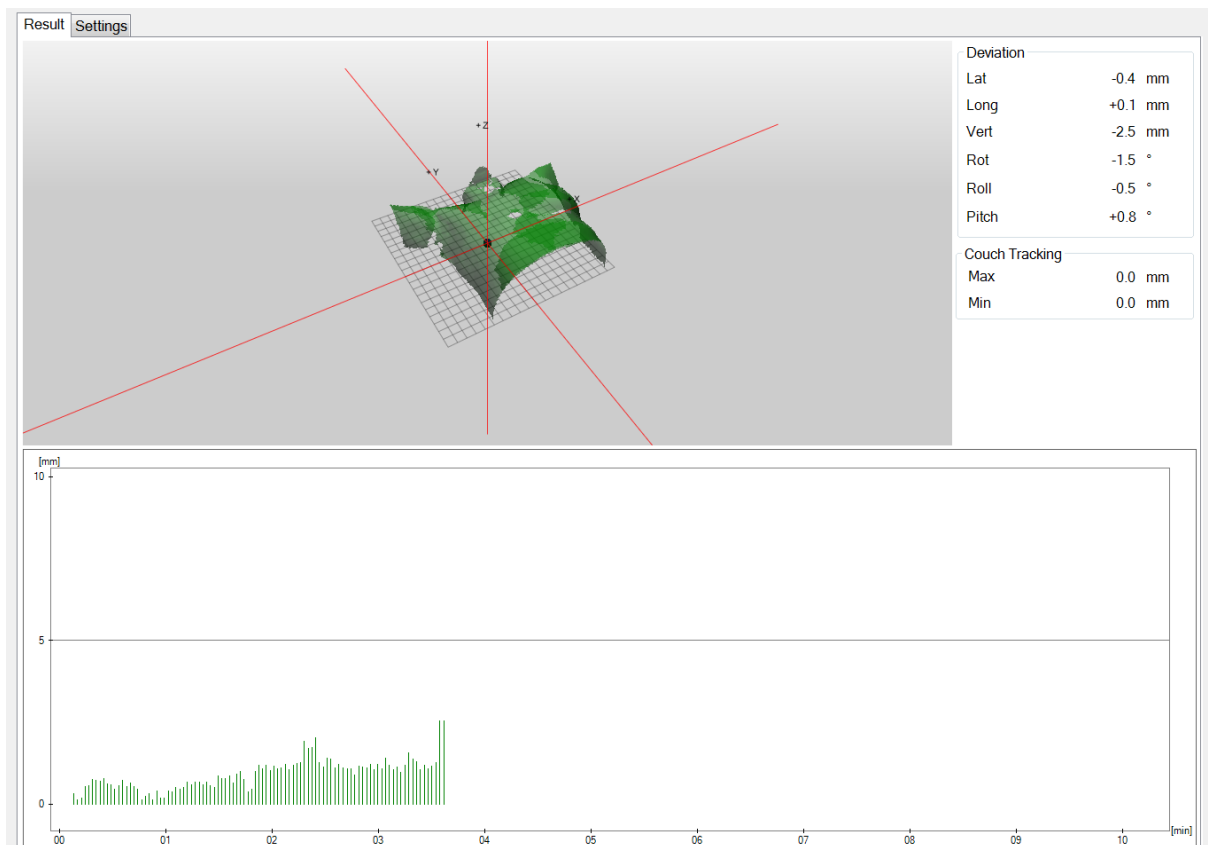


Figure 10 : exemple de la représentation d'une séance pour une patiente provenant de notre étude, obtenue sur le logiciel C-Rad associé à Catalyst® lorsque l'application c-Motion est utilisée. Le diagramme représente les mouvements de la patiente entre 0 et 10mm. La ligne horizontale représente 5 mm. Cet exemple est une séance de moins de 4 minutes. La partie haute de la figure est l'image surfacique de référence de la patiente. L'axe x correspond au plan frontal ou latéralité (« lat »). L'axe z est dans le plan sagittal ou antéro-postérieur ou vertical (« vert »). L'axe y représente l'axe cranio-caudal ou longitudinal (« long »).

Les données cliniques des patientes ont été recueillies de façon rétrospective dans les dossiers médicaux du logiciel SICOL.

Les données dosimétriques ont été recueillies rétrospectivement grâce au logiciel MOSAIQ.

## E. Analyse statistique

Les caractéristiques cliniques et de traitement ont été décrites selon les règles classiques de la statistique descriptive : fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles, médiane (extrêmes) pour les variables continues.

Pour chacune des six mesures de mouvements (« lat », « long », « vert », « rot », « roll » et « pitch »), leurs variations au cours de la séance ont été représentées sous forme de graphique pour l'ensemble des séances de toutes les patientes. Ces graphiques représentent la moyenne ainsi que les valeurs à plus ou moins un écart-type et à plus ou moins deux écarts-types ; la moyenne et l'écart-type étant calculés avec un intervalle de dix secondes.

Dans un premier temps, l'ensemble des mouvements enregistrés ont été étudiés dès le début de l'enregistrement ( $t_0$ ). Cependant ce temps d'enregistrement comprend le temps de repositionnement lorsqu'il est nécessaire. Ainsi dans un second temps, seules les quatre dernières minutes de la séance ont été étudiées, devant correspondre au temps d'irradiation.

La déviation est étudiée au cours du temps sur l'ensemble des séances pour une même patiente et sur l'ensemble des séances de toutes les patientes. La courbe de la valeur médiane de la déviation est présentée avec le premier quartile, le troisième quartile et la valeur maximale, avec un intervalle de temps de dix secondes.

Comme pour l'étude des mouvements, les courbes représentant la déviation ont d'abord comporté l'ensemble du temps des séances puis seulement les quatre dernières minutes.

Les paramètres de la distribution globale de la déviation (médiane, 25ème, 75ème et 90ème percentiles, ainsi que la moyenne) ont été représentés sous forme de box-plots. Il s'agit d'un box-plot par patiente représentant l'ensemble de ses séances, d'un box-plot par patiente des cinq premières séances et d'un box-plot pour les séances au-delà de la cinquième séance (6 à 33 pour un traitement normo-fractionné, 6 à 15 pour un traitement hypofractionné).

Pour évaluer l'effet patiente sur l'évolution de la déviation au cours du temps deux modèles de régression linéaire mixte ont été réalisés, un premier modèle linéaire à intercepte aléatoire et ensuite un autre modèle linéaire à intercepte et pente aléatoire. La significativité du test du rapport de vraisemblance entre les deux modèles a également été évaluée.

Le pourcentage de temps pendant lequel la déviation est supérieure à 3 mm et supérieure à 5 mm a été analysé.



# RESULTATS

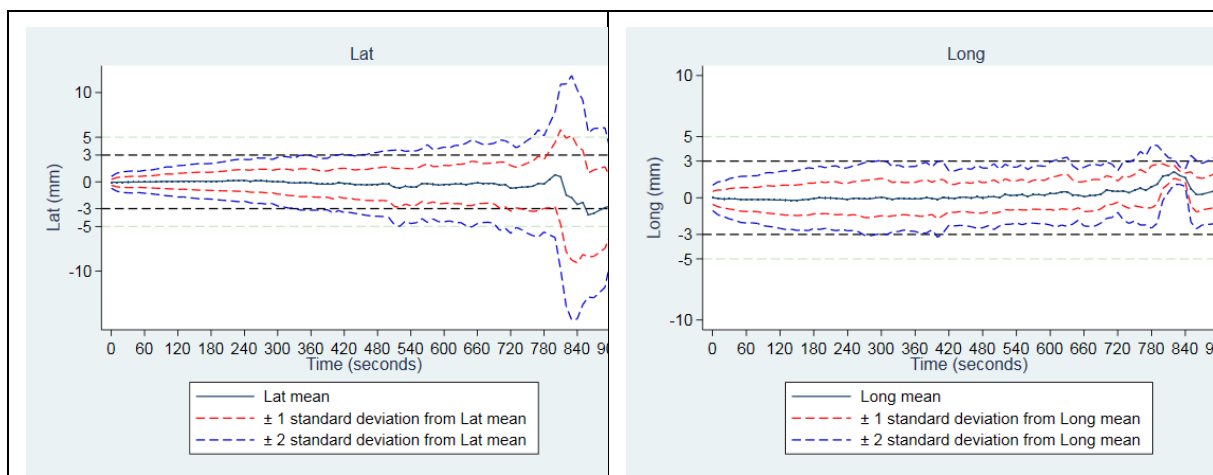
Vingt patientes ont été enrôlées du 22/01/2018 au 12/03/2018. L'âge médian à l'inclusion dans l'étude était de 54 ans, l'IMC était en moyenne de 27.8. Deux patientes ont été opérées par mastectomie totale et dix-huit par mastectomie partielle. Les deux patientes ayant un antécédent respiratoire ont une bronchite chronique. Les caractéristiques cliniques des patientes sont résumées en annexe 3.

Le schéma thérapeutique le plus prescrit était de 50 Gy (16 patientes) avec un boost de 16 Gy (14 patientes). Quatre patientes ont eu un schéma hypofractionné. Le volume médian du CTV était de 765.1 cm<sup>3</sup>. Un total de 526 séances a été enregistrées, soit en moyenne 26 séances par patiente. Les séances duraient entre 2 et 3,7 minutes en moyenne. La durée maximale était de 15 minutes (durée des séances en annexe 4). Cinquante séances ont nécessité une correction de la position de la table de traitement par les MERM après image portale (sur les 526 enregistrées).

Nous avons exclu de l'analyse statistique une patiente n'ayant eu qu'une seule séance de traitement enregistrée.

## A. Mouvements des patientes sur l'ensemble des séances

### 1. Axes et rotations



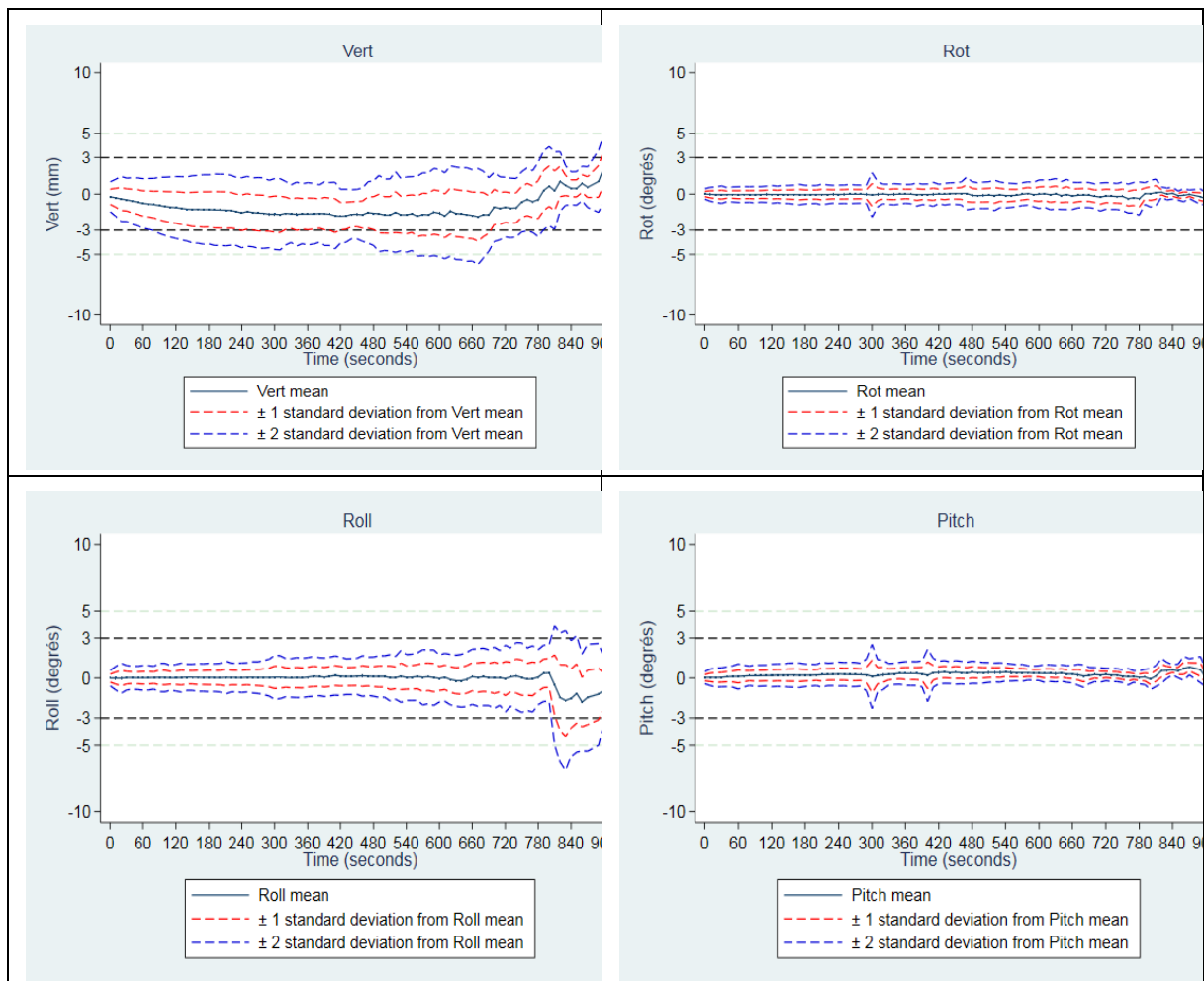


Figure 11 : évolution temporelle des mesures « lat », « long », « vert », « rot », « roll » et « pitch » sur l'ensemble des séances et des patientes.

L'évolution des mouvements dans les trois axes de l'espace et les trois types de rotations de l'ensemble des séances de toutes les patientes est représentée dans la figure 11.

Les valeurs moyennes de ces six paramètres à 4 minutes d'enregistrement sont de 0.18 mm ( $\pm 1.30$  mm) pour « lat », -0.06 mm ( $\pm 1.38$  mm) pour « long », -1.48 mm ( $\pm 1.45$  mm) pour « vert »,  $-0.01^\circ$  ( $\pm 0.39^\circ$ ) pour « rot »,  $0.04^\circ$  ( $\pm 0.61^\circ$ ) pour « roll » et  $0.24^\circ$  ( $\pm 0.46^\circ$ ) pour « pitch ».

Les valeurs moyenne à 10 minutes sont de -0.09 mm ( $\pm 2.46$  mm) pour « lat », -0.32 mm ( $\pm 1.28$  mm) pour « long », -1.51 mm ( $\pm 2.04$  mm) pour « vert »,  $-0.11^\circ$  ( $\pm 0.62^\circ$ ) pour « rot »,  $-0.18^\circ$  ( $\pm 1.08^\circ$ ) pour « roll » et  $0.36^\circ$  ( $\pm 0.32^\circ$ ) pour « pitch ».

## 2. Déviation

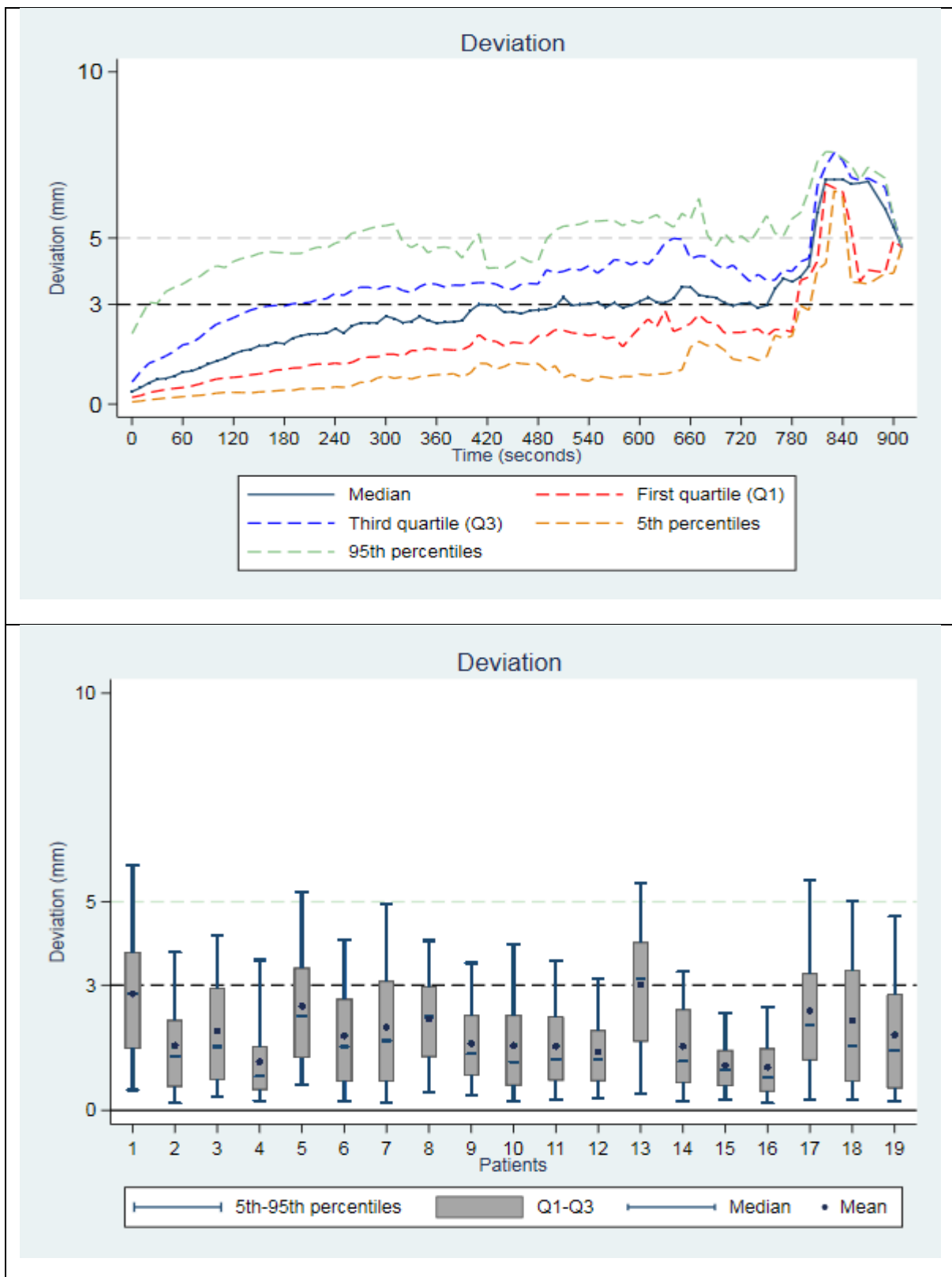
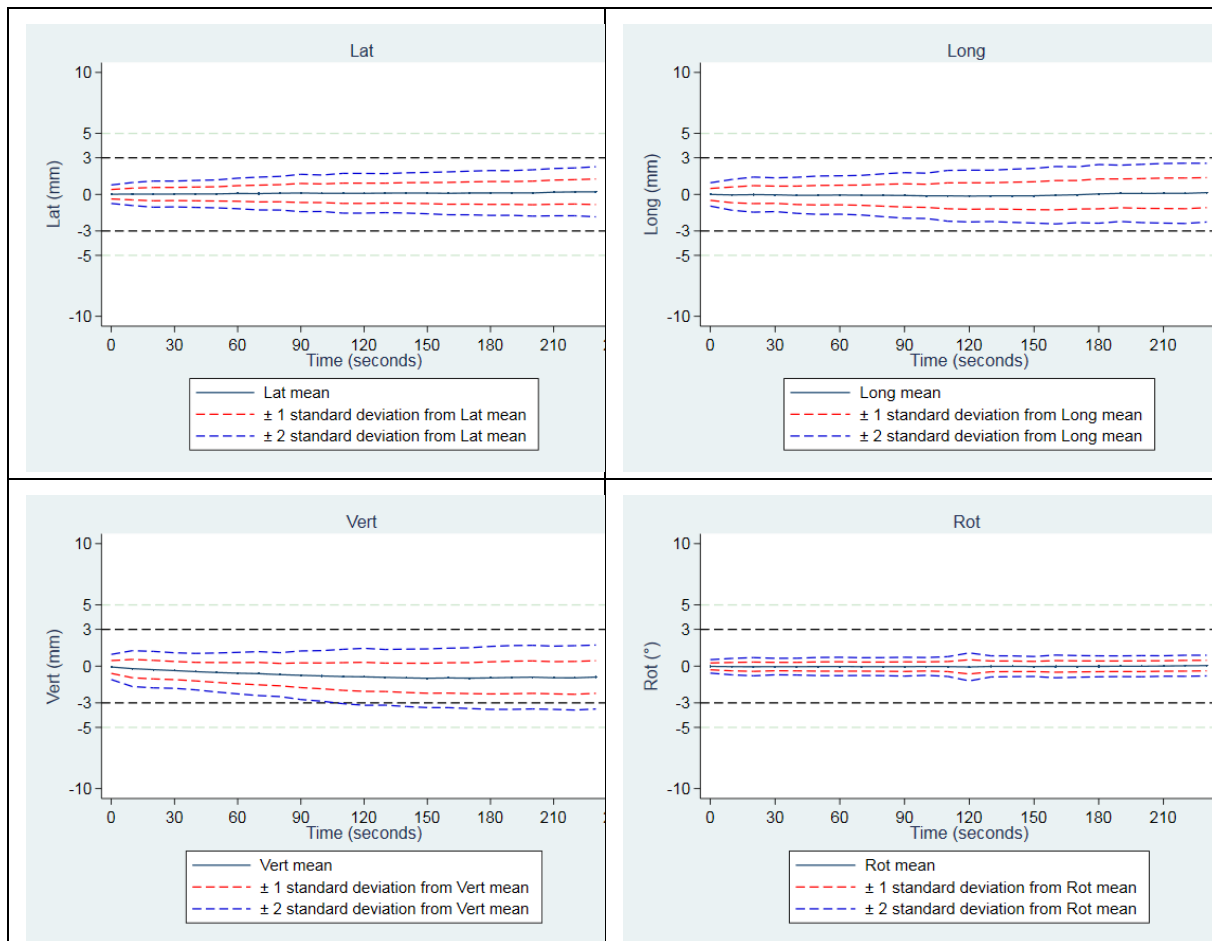


Figure 12 : Déviation sur la durée de l'enregistrement, pour l'ensemble des patientes et des séances (en haut) et résultats par patiente (de 1 à 19) sous forme de box-plot (en bas).

La déviation au cours du temps est représentée dans la figure 12. La déviation moyenne augmente en fonction du temps. La variance autour de la déviation moyenne au cours du temps reste assez constante et proche de la déviation moyenne. La tendance à une variance encore plus faible s'accroît généralement en fin de séance. Les valeurs médianes de déviation sont de 2.45 mm à 4 minutes et 3.09 mm à 10 minutes. Les mouvements les plus importants en fin d'enregistrement correspondent aux mouvements volontaires de la patiente après la fin de la séance.

## B. Mouvements per traitement

### 1. Axes et rotations



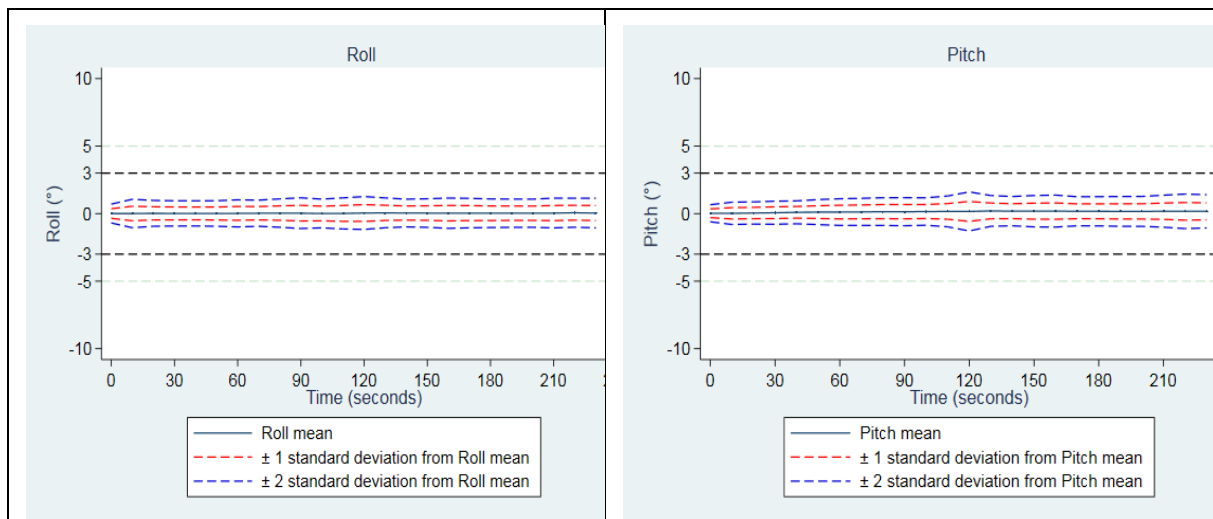


Figure n° 13 : évolution temporelle sur la période de traitement (4 dernières minutes d'enregistrement) des trois axes et des trois rotations de l'ensemble des séances des patientes.

Les valeurs moyennes des six paramètres (axes et rotations) des quatre dernières minutes enregistrées sont représentées sous forme de courbe dans la figure 13.

Les valeurs moyennes des six paramètres à 2 minutes de traitement sont de 0.09 mm ( $\pm 0.83$  mm) pour « lat », -0.14mm ( $\pm 1.08$ mm) pour « long », -0.87 mm ( $\pm 1.18$  mm) pour « vert », -0.06° ( $\pm 0.58^\circ$ ) pour « rot », 0.05° ( $\pm 0.62^\circ$ ) pour « roll » et 0.16° ( $\pm 0.74^\circ$ ) pour « pitch ».

Les valeurs moyennes des six paramètres à 4 minutes de traitement sont de 0.22 mm ( $\pm 1.05$  mm) pour « lat », 0.14 mm ( $\pm 1.23$  mm) pour « long », -0.89 mm ( $\pm 1.33$  mm) pour « vert », 0.05° ( $\pm 0.43^\circ$ ) pour « rot », 0.04° ( $\pm 0.55^\circ$ ) pour « roll » et 0.17° ( $\pm 0.63^\circ$ ) pour « pitch ».

## 2. Déviation

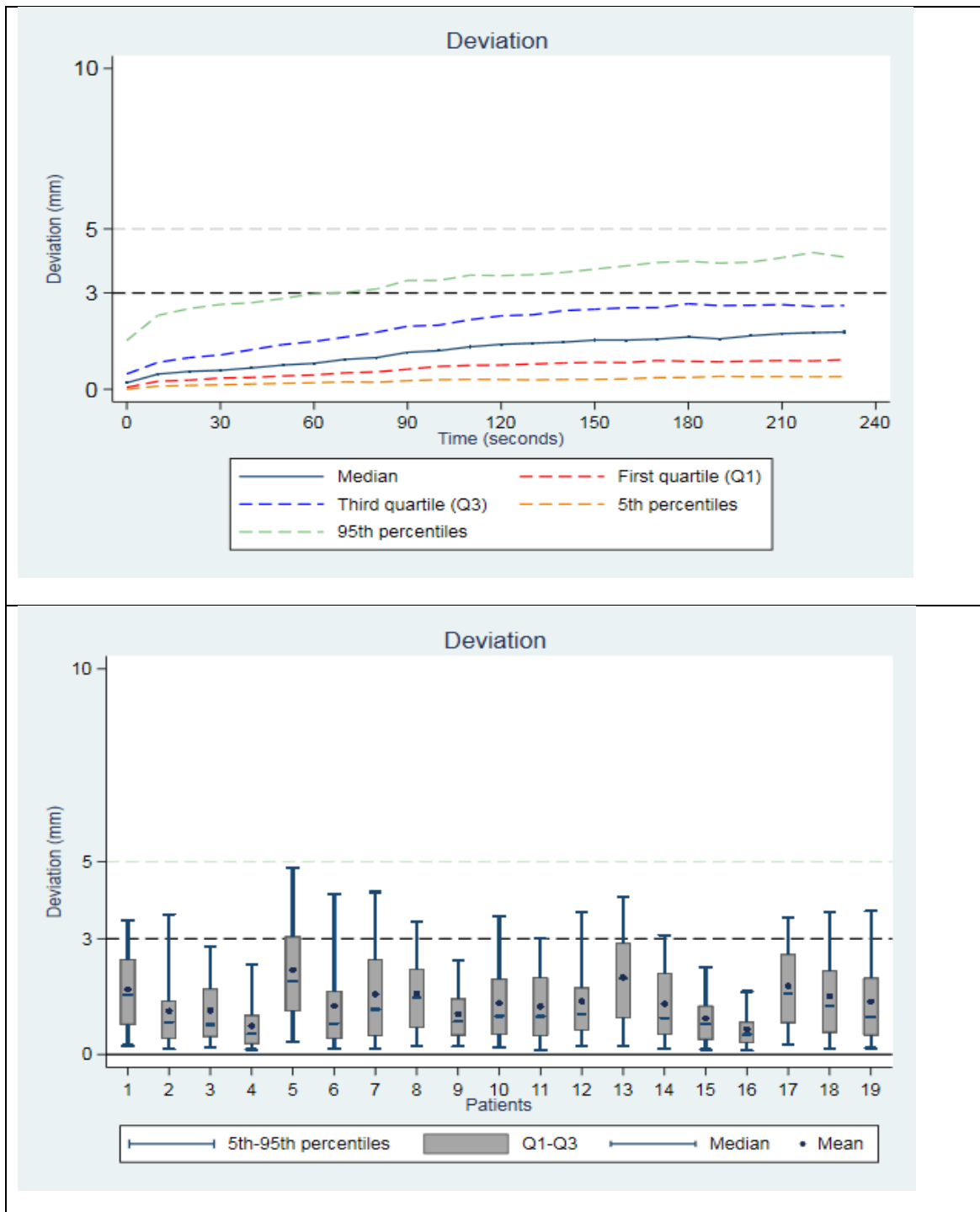


Figure n° 14 : Déviation sur la période de traitement (considérée comme les quatre dernières minutes d'enregistrement) pour l'ensemble des séances et des patientes en courbe et par patiente en box-plot.

Les valeurs médianes de déviation sont de 1.44 mm et 1.78 mm respectivement après 2 et 4 minutes de traitement.

### C. Déviations des 5 premières séances comparées aux suivantes

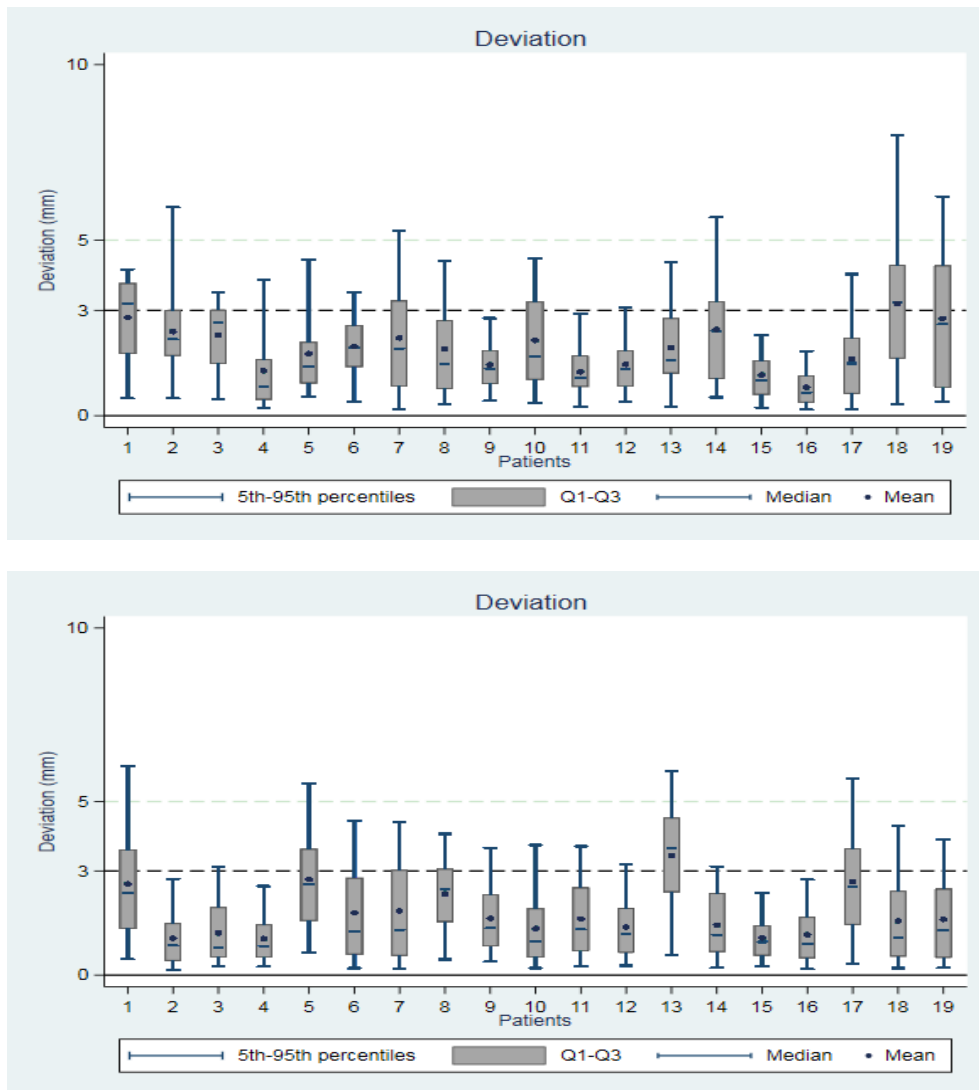


Figure n° 15 : Déviation par patiente pour l'ensemble de la durée des enregistrements pour les 5 premières séances de traitement (figure du haut). Déviation par patiente au-delà des 5 premières séances de traitement (figure du bas).

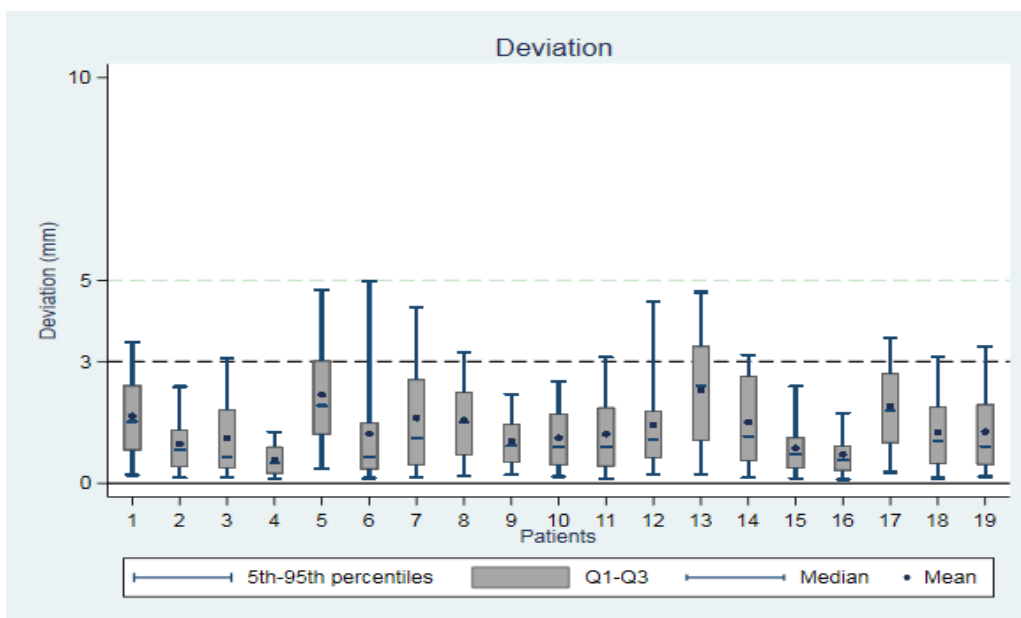
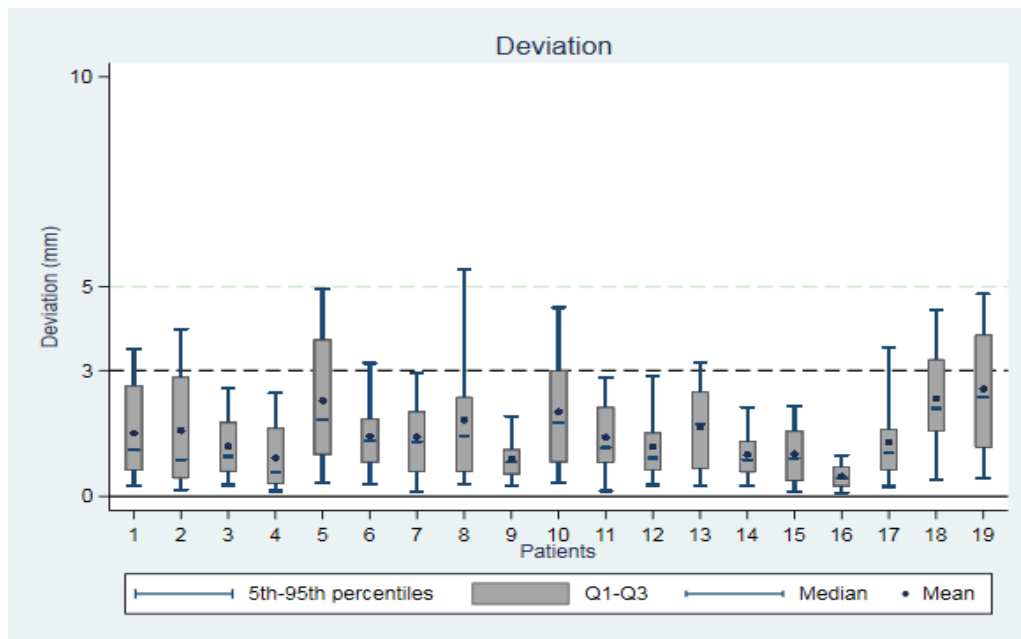


Figure n° 16 : Déviation sur la période de traitement (considérée comme les quatre dernières minutes d'enregistrement) par patiente : des 5 premières séances dans la figure du haut et au-delà des 5 premières dans la figure du bas.

La déviation pour les cinq premières séances a été comparée à la déviation des séances suivantes, pour l'ensemble de la durée des enregistrements et pour les quatre dernières minutes d'enregistrement. Nous pouvons constater une diminution de la déviation des dernières séances par rapport aux cinq premières en prenant en compte les quatre dernières minutes d'enregistrement pour 15 patientes sur les 19 de façon significative.



## D. Déviation étudiée dans le temps

### 1. Sur l'ensemble de l'enregistrement

Le pourcentage de temps pendant lequel la déviation est supérieure à 3 mm puis supérieure à 5 mm a été analysé en tenant compte de l'enregistrement de l'ensemble du temps de chaque séance (tableau 2).

Trois des dix-neuf patientes évaluées présentent des valeurs de déviation en dessous de 3mm pour l'ensemble de leurs enregistrements. Quatre des dix-neuf patientes présentent pendant plus de 50 % du temps, des valeurs de déviation au-dessus de 3mm. Pour les douze autres patientes, le pourcentage de temps passé avec des valeurs de déviation au-dessus de 3mm varie entre 1.4 % et 38.1 %.

Huit patientes présentent des valeurs de déviation au-dessus de 5 mm. Parmi ces huit patientes, trois ont moins de 1 % de temps passé au-dessus de 5 mm. Pour les cinq autres patientes, les pourcentages de temps avec des valeurs de déviation au-dessus de 5 mm sont de 2 %, 3.4 %, 8.4 %, 15.4 % et 24.5 %.

**Tableau 2 : Étude de la déviation supérieure à 3 mm et à 5 mm sur l'ensemble des séances par patiente.**

Patiente	Nombre de séances	Temps > 3 mm (secondes)	Temps > 3 mm (%)	Temps > 5 mm (secondes)	Temps > 5 mm (%)
1	31	590.6	65.5	30.5	3.4
2	22	10.7	1.4	0	0.0
3	22	266.7	38.1	14.2	2.0
4	11	0	0.0	0	0.0
5	27	14.8	4.9	0.43	0.1
6	27	29.8	3.7	0	0.0
7	30	317.4	51.3	95.2	15.4
8	31	116.6	19.9	0	0.0
9	33	7.7	1.0	0	0.0
10	26	42.6	7.1	0	0.0
11	29	91.5	25.6	0	0.0
12	24	2.0	0.4	0	0.0
13	33	295.4	43.0	57.9	8.4
14	32	60.9	11.6	0	0.0
15	34	0	0.0	0	0.0
16	32	0	0.0	0	0.0
17	24	70.7	11.0	4.2	0.7
18	25	215.5	28.5	2.6	0.3
19	32	576.8	63.3	223.1	24.5

## 2. Pendant la période de traitement

Deux des dix-neuf patientes évaluées présentent pendant plus de 5 % du temps d'irradiation des valeurs de déviation au-delà de 3 mm. Pour les autres patientes, le pourcentage de temps passé au-delà de 3 mm est très faible.

Aucune patiente ne présente plus de 2 % de temps passé avec une déviation au-delà de 5 mm.

**Tableau 3 : Étude de la déviation supérieure à 3 mm et à 5 mm lors du temps d'irradiation par patiente.**

Patiente	Nombre de séances	Temps > 3 mm (secondes)	Temps > 3 mm (%)	Temps > 5 mm (secondes)	Temps > 5 mm (%)
1	31	5.4	2.3	0	0.0
2	22	2.9	1.2	0	0.0
3	22	0.7	0.3	0	0.0
4	11	0	0.0	0	0.0
5	27	23.1	9.7	0	0.0
6	27	4.9	2.1	4.0	1.7
7	30	12.0	5.0	0	0.0
8	31	0	0.0	0	0.0
9	33	0	0.0	0	0.0
10	26	1.9	0.8	0	0.0
11	29	4.6	1.9	0	0.0
12	24	3.8	1.6	0.2	0.1
13	33	18.2	7.6	0	0.0
14	32	1.6	0.7	0	0.0
15	34	0	0.0	0	0.0
16	32	0	0.0	0	0.0
17	24	4.2	1.7	0	0.0
18	25	6.4	2.7	0	0.0
19	32	4.7	2.0	0	0.0

## E. Effet patiente sur la déviation

L'évaluation de l'effet patiente sur la déviation au cours du temps a été analysé avec deux modèles de régression linéaire mixte (tableau 4). La significativité du test du rapport de vraisemblance ( $p < 0.001$ ) entre le modèle linéaire à intercepte aléatoire (M1) et le modèle linéaire simple met en évidence l'importance d'un effet patient sur la déviation. La significativité du test du rapport de vraisemblance ( $p < 0.001$ ) entre le modèle linéaire à intercepte et pente aléatoire (M2) et le modèle linéaire à intercepte aléatoire (M1) permet non seulement de conclure à l'existence d'un effet patiente, mais confirme également la tendance décrite précédemment en faveur d'une différence significative de l'évolution de la déviation moyenne au cours du temps entre les patientes.

**Tableau 4 : Évaluation de l'effet patiente sur la déviation au cours du temps.**

Caractéristiques	Modèle linéaire mixte à intercepte aléatoire (M1)				Modèle linéaire mixte à intercepte et pente aléatoire (M2)			
	Coefficient	p	Log vraisemblance	LR1	Coefficient	p	Log vraisemblance	LR2
Temps	0.21	<0.001	-272.9	<0.001	0.22	<0.001	-236.6	<0.001

LR1 : Test du rapport de vraisemblance entre le modèle linéaire à intercepte aléatoire et le modèle linéaire simple. LR2 : Test du rapport de vraisemblance entre le modèle linéaire à intercepte aléatoire et le modèle linéaire à intercepte et pente aléatoire.

Aucun critère clinique comme l'IMC ne peut être associé aux mouvements dans notre étude du fait du nombre de patientes incluses.

## DISCUSSION

Chaque centre de radiothérapie doit déterminer ses propres incertitudes géométriques pour estimer les marges à appliquer au plan de traitement selon plusieurs études dont celle de Van Herk et al. de 2004 (20) et plus récemment selon les recommandations de l'IAEA de 2016 (25). Cela est également valable pour améliorer l'utilisation d'une planification robuste (30).

Bien connaître ses incertitudes est d'autant plus important que des traitements hypofractionnés sont validés en sénologie et devenus courant dans nos pratiques (6–8).

Les incertitudes sont classées en erreurs systématiques, généralement introduites lors de la préparation du traitement, et erreurs aléatoires (d'exécution du traitement) (17,20–22,26,30). Nous pouvons retenir que les incertitudes à étudier pour établir les marges sont : les incertitudes de délinéation, les mouvements des organes, les incertitudes de positionnement, les mouvements intrafractions des patients (22). Il est alors possible d'appliquer une des formules de la littérature pour établir les marges (comme celle de Van Herk et al. de 2004 :  $M = 2,5 \Sigma + 0,7 \sigma$ ).

### A. La délinéation des volumes d'intérêt

Les incertitudes de délinéation peuvent être réduites en se référant aux atlas comme celui publié en 2009 dans le RTOG « *Breast Cancer Atlas and its consensus* » ou aux recommandations de l'ESTRO (18,19). Une erreur à cette étape entraîne des erreurs systématiques de l'ensemble du plan de traitement. L'étude de Nielson et al. a montré que les récurrences locorégionales de cancer du sein après radiothérapie sont rares et se situent dans les champs de traitement à dose prescrite (47). Une augmentation du volume traité n'apporterait donc pas d'amélioration de la survie sans récurrences selon les auteurs (47).

L'étude de Stroom et al. (17), portant sur l'expansion de la maladie microscopique, mettait en évidence des cellules tumorales isolées à une distance de 7 mm en moyenne autour de la tumeur visible. L'intérêt de l'irradiation partielle mammaire semble se justifier, cependant certaines études rapportent des résultats cosmétiques moins bons tant en RT3D qu'en RCMI (48). Ces effets pourraient s'expliquer par la dose reçue aux tissus sains du sein ne faisant pas partie du volume cible. Les résultats oncologiques et esthétiques sont satisfaisants dans l'essai IMPORT LOW (49). L'étude de Rault et al. comparant les plans dosimétrique du CyberKnife pour l'irradiation partielle accélérée à l'IMRT et à la RT3D, montre qu'il est possible de moins irradier les tissus sains mammaires non cibles avec le CyberKnife (46). Les études randomisées comparant l'irradiation partielle au traitement standard pourront nous éclairer sur la possibilité de réduire le volume cible avec les résultats de survie globale et de survie sans récurrence.

## **B. Les mouvements des organes et le positionnement**

Les mouvements des organes (comme la réplétion de la vessie, la vacuité rectale pour une irradiation pelvienne) ainsi que l'installation du patient sur la table de traitement au quotidien sont à l'origine d'erreurs systématiques et aléatoires. Le repositionnement peut être amélioré par l'utilisation d'un système laser et d'un système d'image surfacique comme Catalyst® (33,37,42). Le contrôle de la position des organes se fait via l'utilisation de l'IGRT. La variabilité inter-opérateur entre utilisateurs de l'IGRT au sein de notre service de radiothérapie au Centre Oscar Lambret a été évaluée en Tomothérapie avec la fusion de MVCT pour des patientes traitées pour un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire (38). Il s'agit d'une incertitude évaluée dans la pratique propre au service. La variabilité a été mesurée à 1.4 mm en latéralité, 1.8 mm en craniocaudal, 1.3 mm en vertical, 1° en rotation « roll » (à plus ou moins un écart-type).

L'IGRT peut allonger la durée des séances. Selon Ricotti et al., plus une séance de traitement est prolongée et plus des changements dans la position du patient peuvent apparaître, malgré une bonne installation initiale (50).

Le recours aux traitements systémiques (comme le Trastuzumab) a considérablement augmenté ces dernières années et pourrait potentialiser les toxicités liées à la radiothérapie (18,51). Epargner les OAR, dont le cœur, est un enjeu crucial auquel l'asservissement respiratoire pourrait contribuer lorsqu'il est possible (compliance des patients) (41–44).

### C. Les mouvements intrafractions

Le but de cette étude est d'obtenir une connaissance des mouvements intrafractions de patientes traitées par radiothérapie adjuvante pour un cancer du sein, de l'installation à la fin de l'irradiation et durant l'irradiation seule.

Dans notre étude, les valeurs moyennes des trois axes et trois rotations à 4 minutes de l'ensemble de l'enregistrement sont de 0.18 mm ( $\pm 1.30$  mm) en latéral, -0.06 mm ( $\pm 1.38$  mm) en longitudinal, -1.48 mm ( $\pm 1.45$  mm) en vertical,  $-0.01^\circ$  ( $\pm 0.39^\circ$ ) pour la rotation « yaw »,  $0.04^\circ$  ( $\pm 0.61^\circ$ ) pour le « roll » et  $0.24^\circ$  ( $\pm 0.46^\circ$ ) pour le « pitch ».

Les valeurs moyenne à 10 minutes sont de -0.09 mm ( $\pm 2.46$  mm) en latéral, -0.32 mm ( $\pm 1.28$  mm) en longitudinal, -1.51 mm ( $\pm 2.04$  mm) en vertical,  $-0.11^\circ$  ( $\pm 0.62^\circ$ ) pour la rotation « yaw »,  $-0.18^\circ$  ( $\pm 1.08^\circ$ ) pour le « roll » et  $0.36^\circ$  ( $\pm 0.32^\circ$ ) pour le « pitch ».

Les moyennes prennent en compte toutes les valeurs positives et toutes les négatives que nous avons enregistrées. Les moyennes sont proches de la valeur zéro lorsque les valeurs positives et négatives se compensent. La moyenne s'éloigne de zéro lorsqu'une tendance positive ou une tendance négative l'emporte, ce qui correspond à un déplacement systématique. La moyenne des valeurs en vertical s'éloigne de zéro, une variation systématique peut être mise en évidence. Nous pouvons ainsi mettre en évidence une tendance à un déplacement dans l'axe vertical vers le bas qui s'accroît dans le temps.

L'incertitude de positionnement à 4 min et à 10 min tend à augmenter dans notre étude comme dans celle de F. Crop et al. (38). Ricotti et al. ont mis en évidence dans leur étude portant sur vingt patientes (6 séances enregistrées par patiente en moyenne), que l'amplitude des mouvements respiratoires était de moins de 2 mm en moyenne, dans toutes les directions (50).

Dans cette étude, les mouvements ont été enregistrés à l'aide d'un système d'image surfacique. Dans les huit premières minutes de traitement les mouvements majoritairement représentés étaient un déplacement en postérieur et en inférieur, appelé « drift » pouvant être traduit par dérive. Les auteurs expliquent cette dérive par une installation plus confortable après l'installation imposée des bras au-dessus de la tête.

Mitchell et al. ont étudié les mouvements intrafractionnels de 10 patientes traitées dans un protocole d'irradiation accélérée, hypofractionnée, en décubitus ventral (52). Des fiduciels ont été disposés sur le dos, les côtés et le sein traité de la patiente. Les distances entre les fiduciels et la surface de la peau ont été comparées pour toutes les images portales faites pendant les séances de traitement, 29 images par fraction en moyenne. Les mouvements du fiduciel à la surface du sein étaient en moyenne de 1.15 mm (intervalle de confiance 95 % : 1.4 – 1.7) et les fiduciels latéraux de 1.3 mm (intervalle de confiance 95 % : 1.2 - 1.5).

Les valeurs moyennes des six paramètres à 2 minutes d'irradiation sont de 0.09 mm ( $\pm 0.83$  mm) en latéral, -0.14 mm ( $\pm 1.08$  mm) en longitudinal, -0.87 mm ( $\pm 1.18$  mm) en vertical,  $-0.06^\circ$  ( $\pm 0.58^\circ$ ) pour la rotation « yaw »,  $0.05^\circ$  ( $\pm 0.62^\circ$ ) pour le « roll » et  $0.16^\circ$  ( $\pm 0.74^\circ$ ) pour le « pitch ». Ces valeurs sont semblables à 4 minutes d'irradiation. Les déplacements des 4 dernières minutes d'enregistrement sont relativement faibles.

Nous observons une diminution de la déviation des dernières séances par rapport aux cinq premières en prenant en compte les quatre dernières minutes d'enregistrement pour 15 patientes sur les 19, de façon statistiquement significative.

Le temps pendant lequel la déviation est au-dessus de 3 mm pendant l'irradiation est très faible.

Nous constatons un effet patiente sur la déviation au cours du temps comme dans l'étude de Ricotti et al. (50). Nous rejoignons leur conclusion qui est qu'en considérant les mouvements intra-fractions des patientes uniquement, les marges à appliquer pour obtenir un PTV sont spécifiques d'une patiente et anisotropiques.

Notre étude a mis en évidence une erreur systématique dans les mouvements intrafractionnels, une tendance au déplacement en postérieur avec le temps, retrouvée dans la littérature.

Les erreurs aléatoires peuvent quant à elles être estimées en moyenne à 0.09 mm ( $\pm 0.83$  mm) en latéral, -0.14 mm ( $\pm 1.08$  mm) en longitudinal, -0.87 mm ( $\pm 1.18$  mm) en vertical.

## **D. Applications au poste de traitement**

Au poste de traitement en RT3D ou en RCMI, une fois la patiente installée, le contrôle par les systèmes laser et surfacique est effectué, puis par image portale (Clinac), MVCT (Tomothérapie) ou CBCT (Halcyon), les modifications à la table de traitement sont appliquées selon les résultats de l'IGRT. L'irradiation débute après ces contrôles.

Nous pourrions proposer trois possibilités dans cette séquence.

La première possibilité est qu'une fois la patiente positionnée, les contrôles par image surfacique et par IP réalisés, l'irradiation est débutée. Cette séquence est celle appliquée au quotidien aux postes de traitement.

La deuxième possibilité est d'ajouter à la séquence précédente un nouveau contrôle avec l'IGRT lorsque les séances dépassent par exemple 5 minutes. Cela permettrait de prendre en compte la dérive ou « drift » de la patiente, qui est une incertitude systématique. Cependant les séances durant plus de 5 minutes sont exceptionnelles.

La troisième possibilité serait d'installer la patiente et d'attendre les 5 minutes proposées que la dérive ait lieu, ou de faire en sorte que l'installation de la patiente dure plus de 5 minutes. Les contrôles par Catalyst et IGRT se feraient après cette attente, puis l'irradiation débiterait. Cette séquence pourrait permettre de diminuer les marges au prix de l'allongement du temps total de la séance.



## Conclusion

L'enregistrement des mouvements intrafractions des patientes est possible sans augmenter la durée des séances. Les étudier permet d'adapter les marges à appliquer pour obtenir le volume cible prévisionnel ou de les intégrer dans une planification robuste. Les erreurs systématiques impactent plus les marges que les erreurs aléatoires.

Une dérive ou « drift », un déplacement vers le bas au cours de la séance survenant dans les premières minutes, est source d'erreur systématique. Il est possible de contrôler ce déplacement par une nouvelle imagerie de contrôle pendant la séance ou de débiter le traitement de façon différée.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chauvet B et al. Le livre blanc de la radiothérapie en France 2013. Douze objectifs pour améliorer un des traitements majeurs du cancer.
2. Clarke M et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2005;366:2087-106.
3. 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. *The Lancet*. nov 2011;378(9804):1707-16.
4. Bantema-Joppe EJ, van der Laan HP, de Bock GH, Wijsman R, Dolsma WV, Busz DM, et al. Three-dimensional conformal hypofractionated simultaneous integrated boost in breast conserving therapy: Results on local control and survival. *Radiother Oncol*. août 2011;100(2):215-20.
5. McDonald MW, Godette KD, Whitaker DJ, Davis LW, Johnstone PAS. Three-Year Outcomes of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy With Simultaneous Integrated Boost. *Int J Radiat Oncol*. juin 2010;77(2):523-30.
6. Whelan TJ, Julian JA, Shelley W, Perera F, Gulavita S. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2010;8.
7. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. avr 2008;9(4):331-41.
8. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation of treatment of early breast cancer.
9. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2016;20:S139-46.
10. Riou O, Fenoglietto P, Lemanski C, Azria D. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers du sein : intérêt, limitations, modalités techniques. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2012;16(5-6):479-84.
11. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, Martinez A, Mitchell CK, Wallace MF, et al. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. déc 2002;54(5):1336-44.
12. Beckham WA, Popescu CC, Patenaude VV, Wai ES, Olivotto IA. Is Multibeam IMRT Better Than Standard Treatment for Patients With Left-Sided Breast Cancer? *Int J Radiat Oncol*. nov 2007;69(3):918-24.

13. Bourgier C, Fenoglietto P, Lemanski C, Ducteil A, Charissoux M, Draghici R, et al. Techniques d'irradiation du cancer du sein en 2016 : intérêt et indications de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2016;20(6-7):572-5.
14. Fong A, Bromley R, Beat M, Vien D, Dineley J, Morgan G. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy techniques and standard wedged tangents for whole breast radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol*. févr 2009;53(1):92-9.
15. Pasquier D, Le Tinier F, Bennadji R, Jouin A, Horn S, Escande A, et al. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost for locally advanced breast cancer: a prospective study on toxicity and quality of life. *Sci Rep*. déc 2019;9(1):2759.
16. International Commission on Radiation Units and Measurements, éditeur. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, Md; 1993. 72 p. (ICRU report).
17. Stroom J, Schlief A, Alderliesten T, Peterse H, Bartelink H, Gilhuijs K. Using Histopathology Breast Cancer Data to Reduce Clinical Target Volume Margins at Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. juill 2009;74(3):898-905.
18. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. janv 2015;114(1):3-10.
19. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol*. janv 2016;118(1):205-8.
20. van Herk M, Remeijer P, Lebesque JV. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int J Radiat Oncol*. avr 2002;52(5):1407-22.
21. Stroom JC, de Boer HCJ, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol*. mars 1999;43(4):905-19.
22. Stroom J, Gilhuijs K, Vieira S, Chen W, Salguero J, Moser E, et al. Combined Recipe for Clinical Target Volume and Planning Target Volume Margins. *Int J Radiat Oncol*. mars 2014;88(3):708-14.
23. Cabanne A, Schick U, Pradier O, Rivera S. Détermination des marges du volume cible anotomoclinique au volume cible prévisionnel dans les cancers du sein. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2016;20(6-7):640-4.
24. The International Commission on Radiation Units and Measurements. *J ICRU*. avr 2010;10(1):NP.2-NP.
25. International Atomic Energy Agency. Accuracy requirements and uncertainties in radiotherapy. 2016.

26. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol.* juill 2000;47(4):1121-35.
27. Zhao H, He M, Cheng G, Han D, Wu N, Shi D, et al. A comparative dosimetric study of left sided breast cancer after breast-conserving surgery treated with VMAT and IMRT. *Radiat Oncol.* déc 2015;10(1):231.
28. Popescu CC, Olivetto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, et al. Volumetric Modulated Arc Therapy Improves Dosimetry and Reduces Treatment Time Compared to Conventional Intensity-Modulated Radiotherapy for Locoregional Radiotherapy of Left-Sided Breast Cancer and Internal Mammary Nodes. *Int J Radiat Oncol.* janv 2010;76(1):287-95.
29. Jacob J, Heymann S, Borget I, Dumas I, Riahi E, Maroun P, et al. Dosimetric Effects of the Interfraction Variations during Whole Breast Radiotherapy: A Prospective Study. *Front Oncol [Internet].* 16 sept 2015 [cité 3 mars 2020];5. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2015.00199/abstract>
30. Unkelbach J, Alber M, Bangert M, Bokrantz R, Chan TCY, Deasy JO, et al. Robust radiotherapy planning. *Phys Med Biol.* 12 nov 2018;63(22):22TR02.
31. Byrne M, Hu Y, Archibald-Heeren B. Evaluation of RayStation robust optimisation for superficial target coverage with setup variation in breast IMRT. *Australas Phys Eng Sci Med.* sept 2016;39(3):705-16.
32. Jensen CA, Roa AMA, Johansen M, Lund J-Å, Frengen J. Robustness of VMAT and 3DCRT plans toward setup errors in radiation therapy of locally advanced left-sided breast cancer with DIBH. *Phys Med.* janv 2018;45:12-8.
33. Cravo Sá A, Fermento A, Neves D, Ferreira S, Silva T, Marques Coelho C, et al. Radiotherapy setup displacements in breast cancer patients: 3D surface imaging experience. *Rep Pract Oncol Radiother.* janv 2018;23(1):61-7.
34. Deantonio L, Masini L, Loi G, Gambaro G, Bolchini C, Krengli M. Detection of setup uncertainties with 3D surface registration system for conformal radiotherapy of breast cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* mai 2011;16(3):77-81.
35. Wei X, Liu M, Ding Y, Li Q, Cheng C, Zong X, et al. Setup errors and effectiveness of Optical Laser 3D Surface imaging system (Sentinel) in postoperative radiotherapy of breast cancer. *Sci Rep.* déc 2018;8(1):7270.
36. Stieler F, Wenz F, Shi M, Lohr F. A novel surface imaging system for patient positioning and surveillance during radiotherapy: A phantom study and clinical evaluation. *Strahlenther Onkol.* nov 2013;189(11):938-44.
37. Walter F, Freislederer P, Belka C, Heinz C, Söhn M, Roeder F. Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (Catalyst™). *Radiat Oncol.* déc 2016;11(1):154.

38. Crop F, Pasquier D, Baczkiewicz A, Doré J, Bequet L, Steux E, et al. Surface imaging, laser positioning or volumetric imaging for breast cancer with nodal involvement treated by helical TomoTherapy. *J Appl Clin Med Phys*. sept 2016;17(5):200-11.
39. Shah AP, Langen KM, Ruchala KJ, Cox A, Kupelian PA, Meeks SL. Patient Dose From Megavoltage Computed Tomography Imaging. *Int J Radiat Oncol*. avr 2008;70(5):1579-87.
40. Wang W, Li J, Hu H, Li F, Xu M, Sun T, et al. Correlation between target motion and the dosimetric variance of breast and organ at risk during whole breast radiotherapy using 4DCT. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):111.
41. Eldredge-Hindy H, Lockamy V, Crawford A, Nettleton V, Werner-Wasik M, Siglin J, et al. Active Breathing Coordinator reduces radiation dose to the heart and preserves local control in patients with left breast cancer: Report of a prospective trial. *Pract Radiat Oncol*. janv 2015;5(1):4-10.
42. Schönecker S, Walter F, Freisleder P, Marisch C, Scheithauer H, Harbeck N, et al. Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the Catalyst<sup>TM</sup>/Sentinel<sup>TM</sup> system for deep inspiration breath-hold (DIBH). *Radiat Oncol*. déc 2016;11(1):143.
43. Vourch S, Migliorini P, Miranda O, Malhaire J-P, Boussion N, Pradier O, et al. Bénéfices de la radiothérapie avec asservissement respiratoire dans le traitement du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*. févr 2016;20(1):30-5.
44. Jacob S, Pathak A, Franck D, Latorzeff I, Jimenez G, Fondard O, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiat Oncol*. déc 2016;11(1):54.
45. Freisleder P, Reiner M, Hoischen W, Quanz A, Heinz C, Walter F, et al. Characteristics of gated treatment using an optical surface imaging and gating system on an Elekta linac. *Radiat Oncol*. déc 2015;10(1):68.
46. Rault E, Lacornerie T, Dang H-P, Crop F, Lartigau E, Reynaert N, et al. Accelerated partial breast irradiation using robotic radiotherapy: a dosimetric comparison with tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiat Oncol*. déc 2016;11(1):29.
47. Nielsen HM, Offersen BV. Regional recurrence after adjuvant breast cancer radiotherapy is not due to insufficient target coverage. *Radiother Oncol*. janv 2015;114(1):1-2.
48. Lehman M, Hickey BE, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 12 mars 2020]. p. CD007077.pub2. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007077.pub2>*
49. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early

breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. sept 2017;390(10099):1048-60.

50. Ricotti R, Ciardo D, Fattori G, Leonardi MC, Morra A, Dicuonzo S, et al. Intra-fraction respiratory motion and baseline drift during breast Helical Tomotherapy. *Radiother Oncol*. janv 2017;122(1):79-86.
51. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N-O, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*. août 2011;100(2):167-75.
52. Mitchell J, Formenti SC, DeWyngaert JK. Interfraction and Intrafraction Setup Variability for Prone Breast Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol*. avr 2010;76(5):1571-7.

# ANNEXES

Annexe 1 : La classification TNM du cancer du sein, 7<sup>ème</sup> édition de 2010.

Le stade pré-thérapeutique est noté « cTNM » et le stade anatomopathologique post chirurgical est noté « pTNM ».

## Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

T1 : tumeur  $\leq$  2 cm dans sa plus grande dimension

- T1mic : micro-invasion  $\leq$  1 mm dans sa plus grande dimension
- T1a : 1 mm < tumeur  $\leq$  5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur  $\leq$  1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur  $\leq$  2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < tumeur  $\leq$  5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

## Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq$  0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et  $\leq$  2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

### **Métastases à distance (M)**

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance



## Annexe 2 : Protocole du service de radiothérapie pour la sénologie au scanner de centrage.

### SCANNER - PROTOCOLE SEIN

Injection	Préparation du patient
<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Torse nu</li> <li>+ Retirer bijoux</li> <li>+ Blouse</li> </ul>

#### Matériel de positionnement / Contentions

- + Utilisation du MedTec :
  - > Angulation 2 plié, position de la tête en I.
  - > Angulation, élévation du bras et élévation de la main définies selon le poste de traitement et adaptées à la personne soignée :
    - Tomo : Dt (0/0/4) / G (0/0/4)
    - Clinac : Si sein Dt D(20/0/3) / G (0/0/4)  
Si sein G D(0/0/4) / G(20/0/3)
- + Positionnement de la cale fesses
- + Cale rouge sous genoux



#### Positionnement du patient

- + Décubitus dorsal sur MedTec
- + Confort du patient ++ : adaptation des angulations et des élévations du bras et de la main
- + Tête dans l'axe
- + Cale fesses
- + Cale rouge sous les genoux
- + Alignement sagittal médian
- + Positionner les billes métalliques sur les points de bascule
- + Matérialisation systematique, à l'aide d'un fil métallique, de la cicatrice de mastectomie totale, par le manipulateur
- + Cerclage, à l'aide d'un fil métallique, sur demande spécifique du radiothérapeute référent, réalisé par le radiothérapeute ou l'interne présent au scanner et en charge du contourage du CTV
- + Repères : → Points de bascule, règlette et alignement sagittale médian en tomo  
→ Points de bascule, règlette, alignement sagittal médian + simulation virtuelle en clinac – *Les étapes de la simulation virtuelle – RT/FT/013*

#### Paramètres d'acquisition

KV	mAs modulation XY	BRUIT	ROTATION	EPAISSEUR RECONST.	THICKNESS	PUTCH FACTOR / HELICAL PITCH	RECONST. TYPE	LIMITES	DFOV	CENTRAGE / SCOUT
120	Min 100 Max 500	8,5 qualité ++	0.5	3/3 mm	1.0*16	0.938/15	TAP axial std	C1 – L3	Thorax avec parties molles	C1

#### Message de positionnement dans MOSAÏQ

Positionnement    Données de référence/Images

Accessoires

Accessoire 1: [ ]  
Accessoire 2: [ ]  
Accessoire 3: [ ]  
Accessoire 4: [ ]

Instructions de positionnement

**Notifier le matériel utilisé**

Paramètres géométriques/OSP

Paramètres du bras

		Tolérance
Bras (deg)	0,0	0,0
Champ X (cm)	0,0	0,0
Champ Y (cm)	0,0	0,0

Paramètres de table

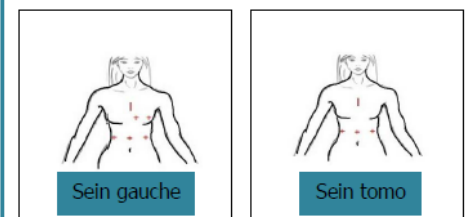
Vertical (cm)	0,0	0,0
Latéral (cm)	0,0	0,0
Longitudinal (cm)	0,0	0,0
Rot. iso (deg)	0,0	1,0
Rot. plateau (deg)	0,0	1,0
Tangage (deg)	0,0	0,0
Roulis (deg)	0,0	0,0

Photos/Diagrammes

Sein droit

Décalages de positionnement (Faisceau)

Prescrit (cm)    Positionnement (cm)



## Annexe 3 :

**Tableau 1: Caractéristiques cliniques (N=20)**

Caractéristiques	Total	
<b>Âge (ans)</b>		
Médiane (min ; max)	54	(33 – 74)
<b>OMS</b>		
0	19	95.0%
1	1	5.0%
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Médiane (min ; max)	27.8	(18.8 – 42.5)
<b>Latéralité</b>		
droite	10	50.0%
gauche	10	50.0%
<b>Chirurgie</b>		
partielle	18	90.0%
totale	2	10.0%
<b>ATCD respiratoire</b>		
Non	18	90.0%
Oui	2	10.0%

## Annexe 4 :

**Tableau 2: Durée en minutes des séances de traitement par patiente (N=20)**

Patiente	Nombre de séances	Durée Moyenne	Durée Médiane	Durée max
1	31	3.7	2.9	15.1
2	22	3.0	2.3	13.2
3	22	3.1	2.4	11.7
4	11	2.2	2.2	5.7
5	27	2.0	1.8	8.2
6	27	3.1	2.2	13.4
7	30	2.5	2.1	10.3
8	31	3.1	2.8	12.6
9	33	2.7	2.3	12.7
10	26	2.5	2.1	10.0
11	1	5.0	4.9	9.9
12	29	2.0	1.9	6.1
13	24	2.1	1.9	7.9
14	33	2.6	2.2	11.5
15	32	2.7	2.4	8.8
16	34	2.8	2.4	12.4
17	32	3.0	2.8	10.0
18	24	2.6	2.3	10.7
19	25	2.8	2.2	12.6
20	32	2.8	2.2	15.2

**AUTEUR : Nom :** LALS

**Prénom :** Séverine

**Date de soutenance :** 27 mars 2020

**Titre de la thèse :**

Étude des mouvements intrafractions de patientes traitées par radiothérapie adjuvante pour un cancer du sein grâce au système de positionnement Catalyst®.

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** *Oncologie*

**DES + spécialité :** *Oncologie Radiothérapie*

**Mots-clés :** cancer du sein, radiothérapie adjuvante, incertitudes géométriques, mouvements intrafractions, système d'image surfacique

**Résumé :**

**Contexte :** Connaître les incertitudes géométriques propres à son institution pour une population donnée est essentiel pour l'élaboration des marges du volume cible prévisionnel en radiothérapie. L'une de ces incertitudes est l'amplitude des mouvements intrafractions.

**Méthode :** Le système d'image surfacique Catalyst (C-Rad) a permis d'enregistrer les mouvements de patientes pendant leurs séances de radiothérapie adjuvante pour un cancer du sein. Les enregistrements débutaient après le positionnement des patientes sur la table de traitement et se terminaient à la fin de l'irradiation. Les mouvements dans les trois axes (vertical, longitudinal, latéral) ont été analysés ainsi que la déviation, et les mouvements complexes de rotations (pitch, roll, yaw).

**Résultats :** Vingt patientes consécutives ont été incluses. 526 séances ont été enregistrées, soit 26 par patiente en moyenne. Les valeurs moyennes des déplacements dans les trois axes et trois rotations à 4 minutes de l'ensemble de l'enregistrement étaient de 0.18 mm ( $\pm 1.30$  mm) en latéral, -0.06 mm ( $\pm 1.38$  mm) en longitudinal, -1.48 mm ( $\pm 1.45$  mm) en vertical,  $-0.01^\circ$  ( $\pm 0.39^\circ$ ) pour la rotation « yaw »,  $0.04^\circ$  ( $\pm 0.61^\circ$ ) pour le « roll » et  $0.24^\circ$  ( $\pm 0.46^\circ$ ) pour le « pitch ». Une tendance à un déplacement dans l'axe vertical (antéro-postérieur) qui s'accroît dans le temps a été mise en évidence. L'incertitude de positionnement tendait à augmenter avec la durée des séances. Le temps pendant lequel la déviation est au-delà de 3 mm pendant l'irradiation est très faible. L'amplitude des mouvements intrafractions restait inférieure à 5 millimètres dans toutes les directions.

**Conclusion :** Il est possible d'enregistrer les mouvements intrafractions de patients à l'aide d'un système non irradiant, sans allonger la durée des séances. Cette étude propre à chaque institution permet d'adapter les marges à appliquer au volume cible prévisionnel ou lors d'une planification robuste.

**Composition du Jury :**

**Président :** Professeur E. Lartigau

**Assesseurs :** Professeur P. Collinet, Docteur X. Mirabel, Docteur F. Crop

**Directeur de thèse :** Docteur D. Pasquier