

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE FRERES MENTOURI CONSTANTINE 1

FACULTE DES SCIENCES EXACTES

DEPARTEMENT DE PHYSIQUE

N° d'ordre : 15/D3C/2020

Série : 02/phy/2020

THESE

PRESENTEE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT

3^{ème} CYCLE EN PHYSIQUE

SPECIALITE

RAYONNEMENTS ET PHYSIQUE MEDICALE

***Apport de l'imagerie médicale dans le
traitement des cancers ORL***

Par

Bouchra Imene CHIBANE

SOUTENUE LE : 19/03/2020

Devant le jury :

Présidente : N. KEGHOUCHE Prof. Univ. Frères Mentouri Constantine1

Rapporteur : F. BENRACHI Prof. Univ. Frères Mentouri Constantine1

Examineurs : A. DJEMAA.BENDJAZIA Prof. Univ. Constantine 3

Z. A. CHAOUI Prof. Univ. Sétif 1

S. BOUDJADAR Prof. Univ. Frères Mentouri Constantine 1

À mon père

À ma mère

À mes frères

À ma famille

À mes amis

À ceux que cette maladie a emportés

À ceux qui se battent encore

À ceux qui en sont guéris

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Physique Mathématique et Subatomique du Département de Physique de l'Université Frères Mentouri Constantine-1, sous la direction de Madame F. BENRACHI, Professeur à l'université des Frères Mentouri Constantine-1.

J'exprime ma profonde gratitude à mon enseignante et directrice de thèse Pr. F. BENRACHI, pour son aide précieuse et ses conseils scientifiques utiles qui ont permis la réalisation de ce travail. Je la remercie également pour la confiance qu'elle a placée en moi et pour les nombreux encouragements qu'elle m'a prodigués. Ce fût un grand honneur de travailler avec elle.

J'exprime mes sincères remerciements à mesdames et messieurs les membres du jury : Pr. N. KEGHOUCHE, Professeur à l'université Frères Mentouri Constantine-1, d'avoir bien voulu accepter de présider le jury de ma soutenance, Pr. Z. CHAOUI, Professeur à l'université Ferhat Abbas Sétif-1, Pr. A. DJEMAA, Professeur à l'université Constantine-3 ainsi que Pr. S. BOUDJADDAR, Professeur à l'université Frères Mentouri Constantine-1, d'avoir accepté de faire partie du jury de ma soutenance et d'examiner mon travail.

Mes sincères remerciements à Mr. M.S. BALI, physicien médical au Centre Anti-Cancer ATHENA, pour sa disponibilité et ses remarques pertinentes qui ont eu un impact sur mon travail. Je lui suis profondément reconnaissante pour tout le savoir qu'il a pu me transmettre.

Mes remerciements les plus distingués aux responsables du Centre Anti-Cancer ATHENA, Dr. G. BELKHODJA et Dr. M. BOUZIDI qui n'ont pas hésité à m'ouvrir les portes de leur centre et contribuer au progrès de la science.

Je souhaite remercier particulièrement Dr. T. MERIKHI et Dr. I. MILES oncologues radiothérapeutes au Centre-Anti Cancer ATHENA, pour leur générosité en temps et énergie et ne jamais avoir manqué de répondre à mes multiples questions.

Je remercie aussi tout le personnel du service de radiothérapie du Centre-Anti-Cancer ATHENA.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin dans l'accomplissement de ce modeste travail.

Table des matières

Table des matières.....	i
Liste des figures	iii
Liste des tableaux	v
Introduction	1
I. Description générale du cancer du nasopharynx	3
I.1. Cancer du nasopharynx.....	3
I.1.1. Epidémiologie	4
I.1.2. Etiologie	5
I.1.3. Symptômes cliniques, détection précoce et prévention.....	6
I.1.4. Evaluation et stadification	6
I.2. Place de l'imagerie dans la prise en charge du cancer du nasopharynx	8
I.2.1. Diagnostic et bilan locorégional.....	8
I.2.2. Recherche de métastases	9
I.2.3. Evaluation de la réponse au traitement et surveillance	9
II. Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx	11
II.1 Radiothérapie externe des cancers du nasopharynx.....	11
II.1.1 Bases physiques.....	11
II.1.2 Bases biologiques	14
II.1.3 Principe général de la radiothérapie externe	16
II.2 Evolution des techniques de traitement des cancers du nasopharynx.....	23
II.2.1 Radiothérapie conventionnelle (2D).....	23
II.2.2 Radiothérapie conformationnelle 3D (RTC-3D).....	25
II.2.3 Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.....	28
II.2.4 Modulation d'intensité en arcthérapie	33
II.2.5 Apport dosimétrique de la radiothérapie avec modulation d'intensité.....	36
II.2.6. La radiothérapie guidée par l'image « IGRT »	38
III. Radiothérapie adaptative en mode VMAT basée sur l'acquisition multiple d'imageries 3D	42
III.1. La radiothérapie adaptative.....	42
III.1.1. Définition	42
III.1.2. Stratégies de la radiothérapie adaptative	42
III.1.3. Justification de la radiothérapie adaptative	43

III.2. Objectifs de l'étude.....	45
III.3. Matériels utilisés.....	45
III.3.1. Le scanner de simulation.....	46
III.3.2. L'accélérateur linéaire d'électrons.....	46
III.3.3. Système de planification de traitement.....	47
III.3.4. Matrice 2D MapCheck2.....	48
III.3.5. Système d'évaluation des distributions de dose.....	49
III.3.6. L'imagerie embarquée (OBI) et la console 4DITC.....	50
III.4. Méthodes expérimentales.....	51
III.4.1. Caractéristiques des patients.....	51
III.4.2. Acquisition d'imageries et planification.....	51
III.4.3. Re-simulation et replanification.....	53
III.5. Discussion des résultats.....	54
III.5.1. Estimation du moment approprié pour une replanification.....	54
III.5.2. Apport de la radiothérapie adaptative dans le traitement des cancers du nasopharynx.....	63
Conclusion générale.....	75
Bibliographie.....	78
Abstract	
ملخص	
Résumé	

Liste des figures

Figure I.1 Anatomie de la sphère ORL	3
Figure I.2 Coupe sagittale de la face montrant les rapports du nasopharynx	4
Figure I.3 Incidence du cancer du nasopharynx dans le monde	5
Figure I.4 The UICC/AJCC staging system for NPC, seventh edition (2009).....	7
Figure II.1 Effet photo électrique	12
Figure II.2 Effet Compton.	12
Figure II.3 Création de pair.	13
Figure II.4 Lésions de l'ADN cellulaire	15
Figure II.5 Schéma des volumes définis par l'ICRU 50, 62.	18
Figure II.6 Exemple d'une configuration des champs par la technique conventionnelle 2D. ..	24
Figure II.7 Le collimateur multi-lames « MLC ».....	26
Figure II.8 Beam's-Eye-View (BEV) Centre Anti-Cancer ATHENA.....	26
Figure II.9 Principe de la planification directe.....	27
Figure II.10 Radiothérapie conformationnelle : Technique des cinq faisceaux.....	28
Figure II.11 : (A) : Exemple de champ homogène en radiothérapie conformationnelle, (B) : Exemple de champ modulé obtenu en IMRT.....	29
Figure II.12 Exemple de faisceau modulé délivré en mode "Step and Shoot".....	29
Figure II.13 Exemple de faisceau modulé délivré en mode "Sliding Window".....	30
Figure II.14 Principe de la planification inverse	31
Figure II.15 Illustration des différents niveaux de résolution multiples : (a) MR1 ; (b) MR2 ; (c) MR3 ; (d) MR4 ;(e) MR5.....	34
Figure II.16 Configuration des champs en mode VMAT. Centre Anti-Cancer ATHENA.....	35
Figure II.17 Optimisation de la distribution de dose en mode VMAT. Centre Anti-Cancer ATHENA	36
Figure III.1 Exemple d'altérations anatomiques dans la région ORL : A) Réduction volumétriques des deux parotides, B) Réduction du volume tumoral ganglionnaire, C) perte de poids, réduction du contour externe	44
Figure III.2 Scanner de simulation GE Optima 580RT. Centre Anti-Cancer ATHENA.....	46
Figure III.3 Accélérateur linéaire VarianClinac DHX 5478. Centre Anti-Cancer ATHENA. 47	
Figure III.4 Exemple d'une planification sur TPS. Centre Anti-Cancer ATHENA.....	48

Figure III.5 La matrice MapCheck2. Centre Anti-Cancer ATHENA.....	49
Figure III.6 Evaluation de distribution de dose.....	49
Figure III.7 Recalage d'image 3D CBCT. Centre Anti-Cancer ATHENA.....	50
Figure III.8 Système d'imagerie embarqué. Centre Anti-Cancer ATHENA.....	50
Figure III.9 Fusion CT-IRM basée sur un recalage osseux.....	52
Figure III.10 Définition des volumes : (A) Organes à risque, (B) Volumes cibles.....	52
Figure III.11 Exemple de planification VMAT.....	53
Figure III.12 Fusion CT-CT basée sur un recalage osseux.....	54
Figure III.13 (A) Comparaison anatomique entre les trois imageries CT, (B) Comparaison dosimétrique entre les trois DVH.....	55
Figure III.14 (A) Variations anatomiques (Valeurs moyennes \pm écart type), (B) Taux relatifs moyens des variations anatomiques des 5 patients.	56
Figure III.15 Variations volumétriques du volume externe : en rouge volume externe du CT1 ; en magenta contour externe du CT2 ; en cyan contour externe du CT3.....	57
Figure III.16 Variations volumétriques des deux glandes parotides : en rouge : volume du CT1 ; en magenta : volume du CT2 ; en cyan : volume du CT3.....	58
Figure III.17 (A) Variations dosimétriques (Valeurs moyennes \pm écart type), (B) Taux relatifs moyens des variations dosimétriques des 5 patients.	59
Figure III.18 Volume des parotides recevant la 30Gy : en rouge : volume sur CT1 ; en Magenta volume sur CT2 ; en cyan : volume sur CT3.	60
Figure III.19 (A) Comparaison anatomique entre les deux imageries CT, (B) Comparaison dosimétrique entre les deux DVH... ..	64
Figure III.20 (A) Variations anatomiques (Valeurs moyennes \pm écart type), (B) Taux relatifs moyens des variations anatomiques des 46 patients.....	65
Figure III.21 Contour externe ; en Magenta V (C1-C4) sur CT1, en cyan V (C1-C4) sur CT2.....	66
Figure III.22 Fonte des deux glandes parotides, en rouge les parotides sur CT1, en cyan les parotides sur CT2.	66
Figure III.23 La fonte du volume GTV N70, en rouge GTV N70 sur CT1, en cyan GTV N 70 sur CT2.....	67
Figure III.24 (A) Variations dosimétriques (Valeurs moyennes \pm écart type), (B) Taux relatifs moyens des variations dosimétriques des 46 patients.	68
Figure III.25 Exemple de migration des parotides vers les régions de fortes doses.	69
Figure III.26 Sous dosage du GTV N70.....	70

Liste des tableaux

Tableau III.1 Caractéristiques des patients.....	45
Tableau III.2 Variations anatomiques des cinq patients.....	50
Tableau III.3 Variations dosimétriques des cinq patients	53
Tableau III.4 Variations anatomiques des 46 patients	58
Tableau III.5 Variations dosimétriques des 46 patients	62

Introduction

La radiothérapie joue un rôle très important dans le traitement des cancers Oto-rhino-laryngologiques (ORL). En effet, leurs formes complexes et concaves ainsi que leur proximité de nombreux organes à risque limitent leur accessibilité par voie chirurgicale. Le cancer du nasopharynx est l'une des formes les plus fréquentes des cancers de la sphère ORL dans le Maghreb. Sa situation topographique particulièrement proche de certains organes tels que la moelle épinière, le tronc cérébral ou encore les glandes parotides, exige une attention particulière quant au choix des techniques de traitement par radiothérapie externe.

Au cours de ces dernières décennies, les techniques de traitement par radiothérapie externe n'ont cessé d'évoluer, en passant d'une radiothérapie bidimensionnelle (2D) vers une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D), permettant ainsi une conformation plus précise de la dose aux volumes tumoraux et une meilleure préservation des organes à risque.

Actuellement, des techniques de traitement plus sophistiquées basées sur la modulation d'intensité ont été développées. Elles peuvent être divisées en deux groupes ; les techniques utilisant des faisceaux statiques connues sous le nom de la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI), ou Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), et les techniques utilisant des faisceaux dynamiques ou arcs appelées (VMAT) pour Volumetric Modulated Arc Therapy. Celles-ci visent à obtenir une irradiation à haute précision en utilisant les dernières avancées technologiques en terme de systèmes de contention, d'imagerie médicale, de logiciels de dosimétrie, de procédures de vérification et d'assurance qualité et des appareils de traitement, constituant ainsi un outil de choix pour le traitement des cancers de la sphère ORL.

Le principe de la radiothérapie externe dans le traitement des cancers du nasopharynx est de délivrer une dose totale de 70Gy étalée sur une période de 6.5 à 7 semaines. Cette dose est calculée à partir des données anatomiques d'une imagerie CT (Computed Tomography) initiale acquise avant le début du traitement. La dose délivrée au patient tout au long du traitement est basée uniquement sur les informations anatomiques de cette imagerie initiale. Cependant, au cours de leurs irradiations, les patients traités pour un cancer du nasopharynx peuvent subir des changements anatomiques progressifs tout au long de leur traitement.

En effet, la réponse tumorale au traitement, la diminution du volume du contour externe des patients en raison d'une perte de poids ainsi que le rétrécissement de certains organes au voisinage de la tumeur, peuvent altérer la distribution de la dose planifiée en l'éloignant de ses objectifs prévisionnels engendrant ainsi une dégradation de la qualité de vie de ces patients. Il est donc suggéré que la planification initiale ne prend pas en compte la réalité de ces changements anatomiques survenus lors d'un traitement par radiothérapie externe.

Ainsi, un nouveau concept a été développé sous le nom de la radiothérapie adaptative (RTA) ou Adaptive RadioTherapy (ART). Ce concept se définit comme étant l'ensemble des procédures permettant de modifier un plan de traitement en se basant sur les changements anatomiques de chaque patient. Cependant, plusieurs questions restent toujours non résolues : pour quel patient faut-il adapter ? quels sont les points déclencheurs d'une re planification ? quel est le moment approprié pour cette re planification ?

Dans ce contexte, notre travail a pour objectif de répondre à ces questions dans le traitement des cancers du nasopharynx par la technique VMAT, en développant un protocole de radiothérapie adaptative basée sur l'acquisition multiple d'imageries CT.

Le premier chapitre présente un état de l'art de la radiothérapie du cancer du nasopharynx, on y présente d'abord une description générale du nasopharynx. La place de l'imagerie médicale dans la prise en charge de cette maladie est aussi représentée. On définit par la suite le principe général de la radiothérapie externe ainsi que les différentes techniques utilisées dans le traitement du cancer du nasopharynx. Enfin, on aborde le principe de la radiothérapie guidée par image et les différents systèmes utilisés. La problématique générale traitée est posée à la fin de ce chapitre.

Le second chapitre est consacré à la partie expérimentale. En premier lieu, on définit le concept de la radiothérapie adaptative, ses différentes stratégies ainsi que les critères de justification. Par la suite, nous présentons l'objectif de notre étude, le matériel et les méthodes utilisés. Les résultats obtenus sont ensuite présentés et discutés. Cette étude a permis l'implémentation d'un protocole de radiothérapie adaptative en routine clinique pour les patients traités pour un cancer du nasopharynx au niveau du Centre Anti-Cancer ATHENA.

I. Description générale du cancer du nasopharynx

I.1. Cancer du nasopharynx

Les cancers de la tête et du cou (également appelés Oto-Rhino-Laryngologiques, ORL) représentent le 5^{ème} cancer en termes d'incidence au niveau mondial incluant environ une trentaine de localisations différentes, on en cite principalement les tumeurs suivantes : cavités nasales, sinus para-nasaux, cavité buccale, et pharynx.

Le pharynx, contenant le larynx, est une structure tubulaire divisée en trois étages anatomiques : le nasopharynx, l'oropharynx et l'hypopharynx.

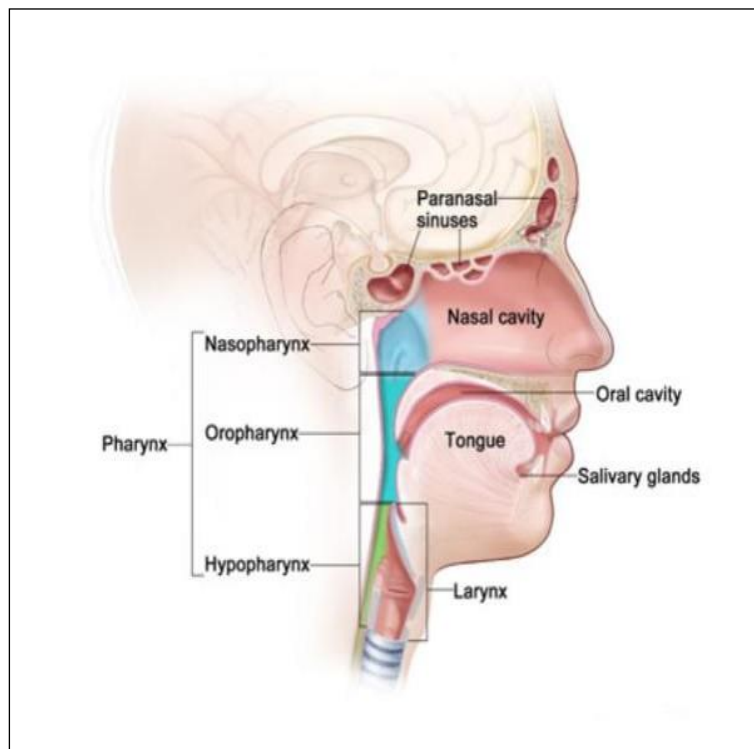


Figure I.1 Anatomie de la sphère ORL.

Le nasopharynx (appelé également cavum ou rhinopharynx) est le segment supérieur de la cavité pharyngienne. Il est situé en arrière des fosses nasales, sous la base du crâne, au-dessus de l'oropharynx et en avant des deux premières vertèbres cervicales. Il est constitué d'une paroi musculo-aponévrotique limitant une cavité impaire et médiane. Le nasopharynx a schématiquement la forme d'un cube ouvert en avant d'où le terme cavum (qui signifie creux en latin), mesurant chez l'homme adulte : 40 mm de large, 30 à 40 mm de hauteur et 20 mm de grand axe antéropostérieur. [1]

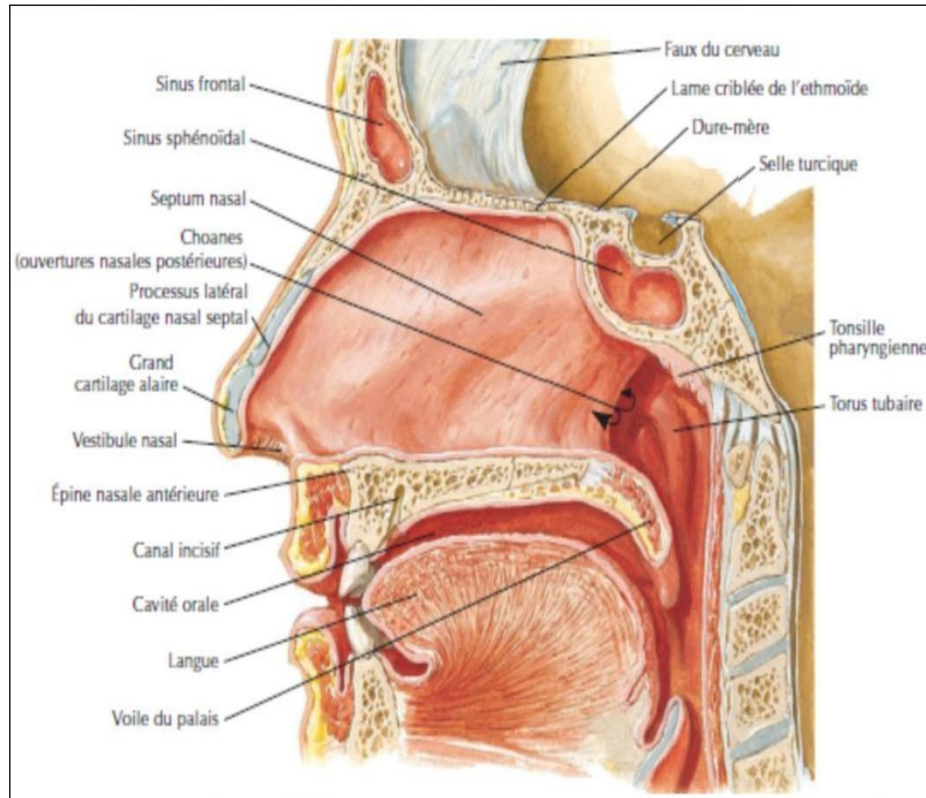


Figure I.2 Coupe sagittale de la face montrant les rapports du nasopharynx.

I.1.1. Épidémiologie

Le cancer du nasopharynx ou "Nasopharyngeal Carcinoma" (NPC) en anglais, est un cancer qui survient plus souvent chez les hommes que chez les femmes, avec une différence d'incidence de deux à trois fois supérieure.

Aux États-Unis, le NPC est peu fréquent, avec un taux de 0,2 à 0,5 cas par 100 000 habitants [2]. En revanche, dans le sud de la Chine ainsi qu'à Hong Kong, l'incidence est de 25 à 50 personnes sur 100 000. Chez les Inuits de l'Alaska et du Groenland, elle est de 15 à 20 personnes sur 100 000. L'incidence des NPC est aussi élevée dans certaines régions de l'Asie (le Taiwan, le Vietnam, et la Thaïlande), les philippines et la Malaisie. Mais aussi dans certains pays méditerranéens et nord africains où l'incidence est estimée de 8 à 12 personnes sur 100.000 [3,4].

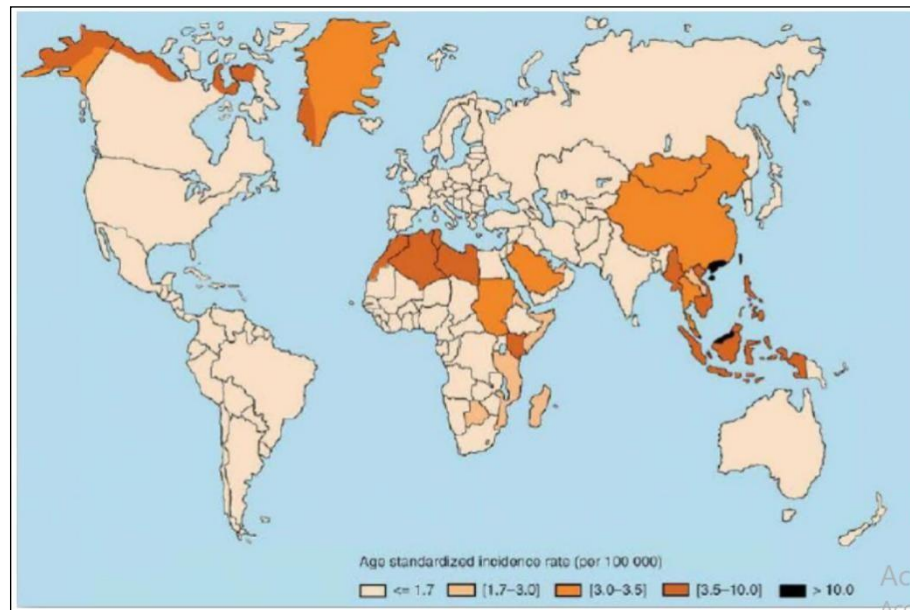


Figure I.3 Incidence du cancer du nasopharynx dans le monde [5].

I.1.2. Etiologie

Plusieurs facteurs étiologiques géographiques sont impliqués dans les variations d'incidence à travers le monde. La consommation abusée de certains aliments tels que le poisson salé dans le sud de la Chine et à Hong Kong a été considérée comme un facteur étiologique possible des NPC dans ces régions [2,6]. Le virus d'Epstein-Barr (EBV) a également été identifié comme un facteur étiologique probable dans l'apparition des NPC. En effet le lien entre l'EBV et l'apparition des cancers du nasopharynx a été proposé pour la première fois en 1966 et depuis, de nombreuses recherches ont approfondi la compréhension de cette association [7,8].

D'autres facteurs étiologiques environnementaux tels que la consommation d'alcool et l'exposition à la poussière et à la fumée de cigarette, ont longtemps été associés à de nombreux cancers de la tête et du cou, mais leur association avec le NPC a été controversée.

Nam et al [9], ont mené une étude en utilisant une enquête nationale de suivi de la mortalité basée sur les certificats de décès. Ils ont ainsi découvert que le tabagisme et la consommation d'alcool étaient des facteurs de risque statistiquement indépendants dans le développement du NPC.

En plus des facteurs environnementaux, des facteurs génétiques ont également été découverts récemment. Cela pourrait expliquer en partie les facteurs de risque de développement des cancers du nasopharynx.

En effet, de nombreuses recherches ont découvert que la variation génétique dans la région de l'antigène des leucocytes humains (HLA) était associée à une augmentation de l'incidence des NPC dans le sud de la Chine [10].

I.1.3. Symptômes cliniques, détection précoce et prévention

Le nasopharynx ne peut pas être exploré de l'extérieur, et les tumeurs de cette zone sont souvent détectées après s'être étendues vers d'autres structures et avoir ainsi provoqué des symptômes. En effet, ces tumeurs se présentent en montrant différents signes et symptômes : symptômes otologiques comme l'hypoacousie, symptômes rhinologiques comme l'obstruction nasale et les épistaxis, symptômes ganglionnaires comme des masses dans le cou mais aussi des symptômes neurologiques comme les céphalées. De plus, comme le cancer se situe dans un site anatomique silencieux, les taux de métastases des NPC sont plus élevés que dans les autres localisations de la sphère ORL.

L'association de l'EBV et du NPC a incité certains chercheurs à poser l'hypothèse que le dépistage sérologique de l'EBV pourrait être utile dans certaines populations à haut risque afin d'identifier les patients pouvant bénéficier d'un examen naso-pharyngé fréquent [11].

I.1.4. Evaluation et stadification

Les patients présentant les symptômes précédents doivent faire l'objet d'une évaluation clinique des signes physiques de la maladie. L'examen du nasopharynx est d'abord effectué par une nasoscopie, une biopsie doit être ensuite pratiquée si une évolution suspecte du nasopharynx est détectée. Un bilan d'extension est ensuite établi comprenant une imagerie par résonance magnétique (IRM) du nasopharynx, une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne, une scintigraphie osseuse ainsi qu'un bilan sanguin complet.

Après l'évaluation pathologique, l'étape de la stadification de la maladie est entamée. La stadification TNM (T : Tumor, N : Node, M : Metastasis), est le processus permettant de déterminer le volume de la tumeur présente ainsi que son emplacement dans le corps. Elle décrit la gravité de la maladie chez un patient en fonction de l'ampleur de la tumeur primitive ainsi que de l'étendue de cette dernière dans le corps. Comprendre le stade de la maladie aide les médecins à poser un pronostic et à concevoir une conduite thérapeutique de traitement pour chaque patient.

La stadification (TNM) se base sur la connaissance de certains facteurs principaux :

- Taille et extension de la tumeur primitive, stade T (Tumor 0 à 4).

- Atteinte des ganglions lymphatiques (si la maladie s’est propagée ou non aux ganglions lymphatiques avoisinants, stade N (Node 0 à 3))
- Présence ou non des métastases à distance, stade M (Metastasis 0 ou 1)

La stadification TNM a fait l'objet de plusieurs recherches et les différents critères de sa détermination restent à l'étude. Il existe plusieurs systèmes de stadification utilisés dans le monde. Les systèmes les plus couramment utilisés en Amérique du Nord ainsi qu'en Europe sont ceux de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) [12], et l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) [13], qui sont devenus essentiellement semblables. En Asie, où le NPC est une pathologie endémique, le système de classification Ho [14] a été développé initialement à Hong Kong. Ensuite, les médecins chinois ont adopté un système indépendant semblable au système Ho de 1992 [15]. Ces systèmes de classification ont été mis à jour entre 2008 et 2010 [16,17]. De nos jours les systèmes AJCC /UICC restent les systèmes les plus utilisés dans le monde. La figure I.3 représente la 7^{ème} édition du système UICC/AJCC pour la stadification TNM des cancers du nasopharynx [17].

La progression de la technologie, et plus particulièrement de l'imagerie par TDM et IRM, a permis une évaluation plus précise de l'évolution tumorale et son invasion dans les structures avoisinantes et de l'atteinte des ganglions lymphatiques.

Nasopharynx (T)			
T1	Tumour confined to nasopharynx, with or without extension to oropharynx, nasal cavity but without parapharyngeal extension		
T2	Tumour with parapharyngeal extension		
T2a	Tumour extends to oropharynx and/or nasal cavity without parapharyngeal extension		
T2b	Tumour with parapharyngeal extension		
T3	Tumour invades bony structures of skull and/or paranasal sinuses		
T4	Tumour with intracranial extension and/or involvement of cranial nerves, infratemporal fossa, hypopharynx, orbit or masticator space		
Regional lymph node (N)			
N1	Unilateral cervical, unilateral or bilateral retropharyngeal lymph node(s), ≤6 cm in greatest dimension, above supraclavicular fossa		
N2	Bilateral cervical lymph nodes, ≤6 cm in greatest dimension, above supraclavicular fossa		
N3	Metastasis in lymph node(s), >6 cm in dimension (N3a) or in the supraclavicular fossa (N3b)		
Distant metastasis (M)			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Stage grouping			
Stage 0	T <i>in situ</i>	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
Stage III	T1,T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stage VIA	T4	N0, N1, N2	M0
Stage IVB	Any T	N3	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Figure I.4 The UICC/AJCC staging system for NPC, seventh edition (2010). [17]

I.2. Place de l'imagerie dans la prise en charge du cancer du nasopharynx

L'imagerie joue un rôle important et complémentaire à celui de l'examen clinique, dans la détermination précise de la maladie et de son extension locorégionale et à distance. En effet, la combinaison des deux examens permet d'établir le stade et de prendre la décision thérapeutique adéquate. De plus, l'évaluation de la réponse au traitement ainsi que la surveillance post thérapeutique sont désormais possibles grâce à l'imagerie.

I.2.1. Diagnostic et bilan locorégional

L'imagerie en coupe des cancers du nasopharynx permet une exploration précise des régions difficiles à examiner cliniquement ou par endoscopie en raison de la constitution anatomique de certains patients. La tomodensitométrie (TDM), grâce à sa haute résolution spatiale et à son accessibilité, est généralement la première modalité d'imagerie utilisée suite aux signes ORL rhinologiques ou otologiques non spécifiques provoqués par un cancer du nasopharynx.

L'injection de produit de contraste est constamment réalisée lors de cet examen, afin de mieux définir les lésions et détecter d'éventuelles extensions aux structures de densité très différente de celle de la tumeur. Le protocole technique suivi dans l'exploration de cette région consiste à réaliser une acquisition volumique incluant la base du crâne, le nasopharynx et l'ensemble des aires ganglionnaires cervicales en injectant un produit de contraste iodé.

Cette modalité facile à réaliser et à interpréter avec un temps d'examen relativement bref, permet l'exploration à la fois des structures osseuses et des tissus mous. La TDM est aussi utilisée pour la délimitation des volumes cibles en radiothérapie (scanner de centrage ou simulation). Par ailleurs, cette technique est parfois sujette à des artefacts d'origine dentaire qui peuvent être très gênants lors de l'exploration de cette région.

En raison de sa résolution en contraste élevée l'IRM est nettement supérieur à la tomodensitométrie (TDM) dans l'appréciation de l'extension en profondeur, vers la base du crâne et l'atteinte des nerfs crâniens [18]. L'IRM a aussi une place majeure en radiothérapie. En effet, avec le développement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, l'IRM permet d'obtenir une meilleure définition des volumes cibles et des organes à risque en utilisant la fusion entre les deux modalités d'imagerie TDM et IRM.

I.2.2. Recherche de métastases

La détection des métastases lors du bilan d'extension à distance, change le pronostic et la conduite thérapeutique à tenir pour un cancer de la sphère ORL. En raison d'une faible probabilité de présence de métastases au moment du diagnostic, il est recommandé de les rechercher uniquement chez des patients à haut risque. La TDM reste la modalité d'imagerie de référence pour le dépistage initial des localisations à distance des cancers du nasopharynx à haut risque métastatique.

L'imagerie hybride couplant la tomographie par émission de positons et la tomодensitométrie (TEP-TDM) a aussi un intérêt majeur dans cette indication. En effet, étant un examen "corps entier", elle permet la recherche des métastases et devrait être réalisée systématiquement chez tous les patients atteints d'une tumeur ayant un haut potentiel de prolifération à distance. Cependant, cette modalité d'imagerie reste d'accès très limité [19, 20]

Actuellement, la scintigraphie osseuse est la modalité d'imagerie de référence du dépistage systématique des métastases osseuses. Elle a une place dans le bilan d'extension local à la base du crâne et à distance du cancer du nasopharynx.

Aussi, avant tout traitement par radiothérapie il est impératif de procéder à la mise en état de la cavité buccale en utilisant une autre modalité d'imagerie qui est l'image panoramique.

I.2.3. Evaluation de la réponse au traitement et surveillance

La TEP-TDM est l'examen de référence pour évaluer la réponse thérapeutique, que cela soit après 1 ou 2 cures de chimiothérapie ou, de manière plus classique, après un traitement par radiothérapie (3 à 4 mois). L'intérêt de l'examen repose sur l'appréciation de l'évolution au niveau des sites tumoraux que les sites métastatiques ganglionnaires cervicaux ou à distance.

De plus, le risque de développer un second cancer pour les patients atteints d'un cancer nasopharynx, estimé de 3 à 7 % par an, imposant ainsi une surveillance à vie [21]. Les études rapportent que le bénéfice de la surveillance systématique des cancers du nasopharynx par l'imagerie en coupe est faible [22]. La surveillance post-thérapeutique des cancers ORL est avant tout clinique, évaluant la réponse thérapeutique et la cicatrisation lors de l'examen précoce, et cherchant à dépister une récurrence locorégionale, ou une extension métastatique lors des examens ultérieurs.

Il est généralement admis qu'un examen d'imagerie en coupe (TDM et/ou IRM), servant de référence, est souhaitable 3 à 6 mois après la fin du traitement, surtout chez des patients difficiles à examiner cliniquement et en cas de traitement non chirurgical.

II. Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

II.1 Radiothérapie externe des cancers du nasopharynx

Le traitement des cancers du nasopharynx repose sur une approche pluridisciplinaire, impliquant les chirurgiens, les oncologues médicaux, les oncologues radiothérapeutes et les anatomopathologistes.

Pour les tumeurs non sensibles à la chirurgie, le traitement consiste en une association d'un traitement par radiothérapie et chimiothérapie (radio-chimio concomitante).

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional basée sur l'interaction des rayonnements ionisants avec les cellules cancéreuses. Par ailleurs, les traitements des cancers du nasopharynx restent complexes du fait de la présence de nombreux organes à risque (OAR) à proximité des volumes à traiter. L'enjeu est de parvenir à irradier les volumes cibles (VC) avec une dose thérapeutique homogène tout en limitant la dose aux OAR. Un surdosage au niveau de ces derniers pourrait entraîner des conséquences irréversibles : paralysie (moelle épinière), perte de la vision (chiasma), ou encore une xérostomie qui constitue la principale complication touchant presque tous les patients ayant subi une irradiation au niveau des glandes salivaires, particulièrement les glandes parotides.

Dans ce contexte, plusieurs techniques de traitement ont été développées afin de s'ajuster précisément aux volumes cibles. L'évolution et le principe de ces méthodes seront expliqués dans le paragraphe suivant.

II.1.1 Bases physiques

Depuis la découverte de la radioactivité en 1896 par Becquerel, l'utilisation des rayonnements n'a cessé de se propager dans différents domaines notamment la médecine et en particulier en radiothérapie.

D'une manière générale, on peut définir un rayonnement ou radiation comme un mode de propagation de l'énergie dans l'espace sous forme d'ondes électromagnétiques ou de particules. Ainsi, les rayonnements ne peuvent être détectés et caractérisés que grâce à leurs interactions avec la matière dans laquelle ils se propagent.

- **Interaction photon-matière**

Lors d'une interaction des photons avec les atomes du milieu, l'énergie peut être déposée totalement ou partiellement. On distingue essentiellement trois effets : [23]

- **Effet photoélectrique**

L'électron atomique absorbe une énergie du rayonnement incident, et sera éjecté de sa couche avec une énergie cinétique suivant l'équation :

$$(I.1)$$

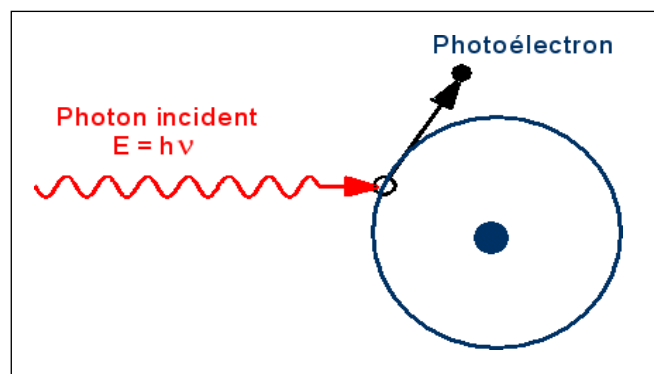


Figure II.1 Effet photo électrique.

- **Diffusion Compton**

L'électron de l'atome absorbe une partie de l'énergie du photon incident, et sera dévié d'un angle par rapport à la direction du photon incident, le reste de l'énergie sera émis sous forme de photon diffusé sur un angle .

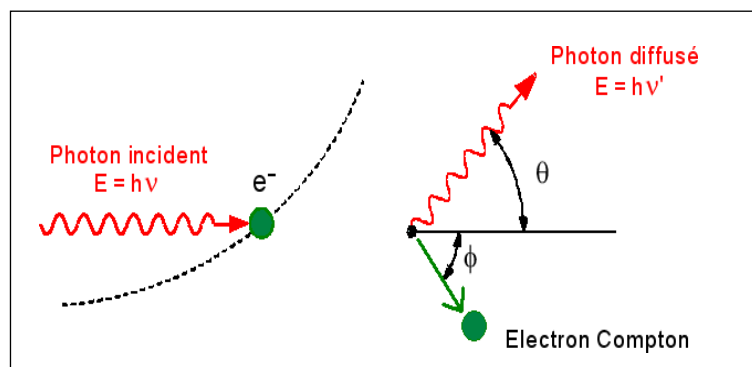


Figure II.2 Effet Compton.

- **Création de paire**

L'interaction du photon avec le champ nucléaire de l'atome nécessite une énergie suffisante () pour créer une paire électron-positon.

Le positon s'annihile avec un électron du milieu pour donner lieu à deux photons gamma émis à opposés l'un de l'autre d'une énergie de :

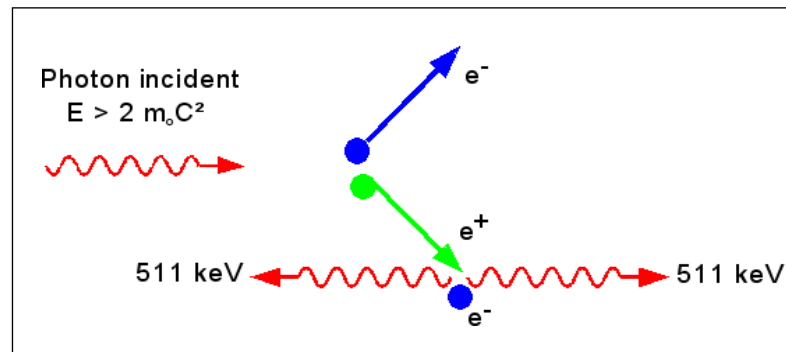


Figure II.3 Création de paire.

- **Grandeurs physiques [24]**

- **TERMA «Total Energy Released per unit Mass»** : représente l'énergie totale libérée par unité de masse, en J/kg ou gray (Gy). Cette grandeur est caractérisée par le coefficient linéaire d'atténuation mesurée en cm^{-1} . Ce coefficient représente la probabilité d'interaction par unité de parcours. Il dépend de l'énergie (E), la densité (ρ) et du nombre atomique (Z). Le TERMA est donné par la fonction suivante :

(I.2)

Ψ est la fluence énergétique de faisceau.

- **KERMA «Kinetic Energy Released per unit Mass»** : est l'énergie cinétique libérée et transférée aux particules chargées par unité de masse, mesurée en Gy. Cette unité est caractérisée par le coefficient linéaire de transfert en énergie mesurée en cm^{-1} . Le kerma est donné par la fonction suivante :

(I.3)

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

- **Dose absorbée** : est l'énergie absorbée (dE) par unité de masse (dm), mesurée en Gy :

$$D=dE/dm \quad (I.4)$$

II.1.2 Bases biologiques

Les radiations ionisantes sont utilisées en médecine du fait de leur capacité à induire une destruction cellulaire relativement sélective. L'étude des effets des interactions de ces radiations avec les systèmes biologiques est connue sous le nom de : la radiobiologie.

Ces effets peuvent inclure les dommages de l'acide désoxyribonucléique (ADN), mutations génétiques, les aberrations chromosomiques, la destruction cellulaire, les perturbations du transit et de la prolifération des cellules, la transformation néoplasique, ainsi que les effets précoces et tardifs dans les tissus normaux.

- **Effets des rayonnements ionisants sur les cellules**

Lorsque les cellules sont exposées à des rayonnements ionisants, les effets physiques habituels entre le rayonnement et les atomes ou molécules des cellules se produisent en premier et les dommages biologiques possibles sont ensuite constatés. Les effets biologiques des rayonnements résultent principalement des dommages causés à l'ADN, qui est la cible la plus critique de la cellule. Cependant, il existe également d'autres sites dans la cellule qui, une fois endommagés, peuvent conduire à la mort cellulaire. Lorsque des rayonnements ionisants sont absorbés directement dans un système biologique, la cellule peut être endommagée de deux manières : directe ou indirecte.

- **Effet direct** : en action directe, le rayonnement interagit directement avec la cellule. Les atomes de la cible elle-même peuvent être ionisés ou excités par le biais d'interactions de type Coulomb, ce qui entraîne la chaîne d'événements physiques et chimiques qui produisent éventuellement les dommages biologiques.

L'action directe est le processus dominant dans l'interaction des particules à transfert d'énergie linéique (TEL) élevé avec les systèmes biologiques.

- **L'effet indirect** : en action indirecte, le rayonnement interagit principalement avec les molécules de l'eau (H₂O) produisant des radicaux libres (H* et OH*) qui peuvent, par diffusion dans la cellule, endommager la cible critique à l'intérieur de celle-ci. Possédant

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

un électron libre non parié, ces radicaux libres rompent les liaisons chimiques et produisent des modifications menant à des dommages biologiques.

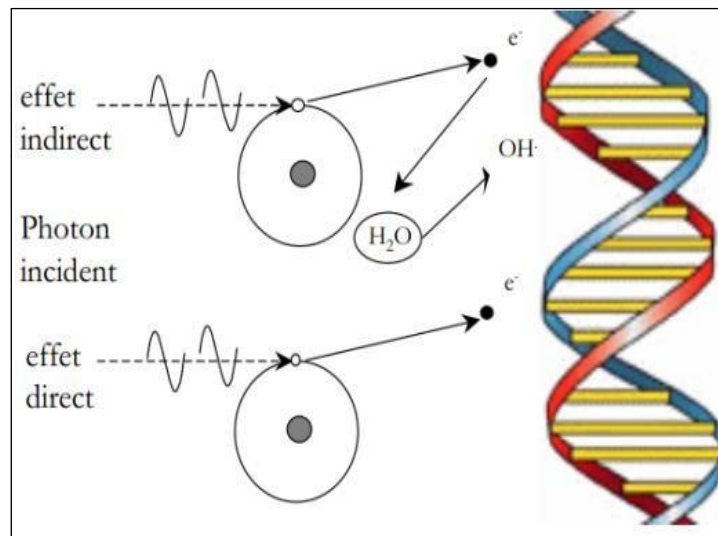


Figure II.4 Lésions de l'ADN cellulaire.

L'action des rayonnements ionisants dans les tissus se déroule généralement selon trois phases :

- ✓ Une phase physique : de l'ordre de (10^{-19} à 10^{-15} sec), elle est caractérisée par des ionisations et excitations moléculaires suite au dépôt d'énergie lors de la traversée du faisceau. Le dépôt d'énergie est la première étape du dommage biologique.
- ✓ Une phase chimique : de l'ordre de (10^{-12} à 10^{-2} sec), l'électron de haute énergie se propageant à travers les tissus produit des radicaux libres.
- ✓ Une phase biologique : de l'ordre de (1 sec à 1 h), les radicaux libres diffusés entraînent des changements au niveau de l'ADN.

- **L'effet différentiel en radiothérapie**

L'efficacité de la radiothérapie repose sur un cet effet différentiel entre tissus sains et tissus tumoraux. En effet, les recherches ont montré que l'utilisation d'une dose unique pour obtenir un bon taux de contrôle tumoral obligerait l'utilisation d'une dose élevée causant des réactions sévères aux tissus sains qui l'entourent.

D'autre part, En fractionnant l'irradiation on peut obtenir un taux de contrôle tumoral très satisfaisant sans provoquer de réactions importantes au niveau des tissus sains. Ainsi, Les cellules tumorales se divisant plus vite (anarchiquement et sans régulation), sont plus sensibles que les autres cellules aux rayonnements ionisants. De plus, le système enzymatique

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

de réparation de l'ADN d'une cellule tumorale est déficient par rapport à une cellule normale, d'où cet effet différentiel entre tissus sains et tissus tumoraux.

II.1.3 Principe général de la radiothérapie externe

Le processus de traitement par radiothérapie externe commence par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette réunion a pour objectif de discuter la situation d'un patient, les traitements possibles, l'analyse des bénéfices et les risques encourus ainsi que l'évaluation de la qualité de vie qui va en résulter. Les réunions de concertation pluridisciplinaires rassemblent plusieurs médecins de différentes spécialités.

Ensuite, s'il y a lieu d'un traitement par radiothérapie externe vient l'étape de l'acquisition des données anatomiques du patient : simulation, suivie par l'étape de définition et délimitation des volumes cibles et des organes à risque et enfin la dosimétrie. Une fois l'étape de l'assurance qualité et de la mise en place en utilisant l'imagerie en salle sont effectuées, le traitement peut être administré au patient en toute sécurité.

II.1.3.1 Simulation

Cette étape permet au médecin oncologue radiothérapeute la détermination des volumes cibles à partir des images anatomiques. Elle s'effectue généralement avec un scanner dédié à la radiothérapie, possédant toutes les caractéristiques mécaniques et géométriques que celles des dispositifs de traitement.

La simulation reste une étape cruciale durant laquelle on positionne le patient en fonction de la localisation à traiter en lui attribuant par la suite les moyens de contention adéquats. Pour le nasopharynx, la tête, le cou et les épaules du patient sont immobilisés avec un masque thermoformé avec un appui-tête standard. La tête doit être étendue en arrière pour permettre une séparation maximale entre la tumeur nasopharyngée primaire et les aires ganglionnaires. Des coupes CT avec une épaisseur de 2.5 mm sont alors obtenues et des points de références sont par la suite définis par des tatouages sur la peau du patient ou dessinés sur le masque thermoformé afin de positionner quotidiennement le patient le plus fidèlement possible lors des séances de traitement. Pour cela, un système de lasers est utilisé pour aligner le patient et projeter sur sa peau (ou sur le masque) les points de référence. Une fois les données anatomiques nécessaires pour la planification du traitement sont acquises, celles-ci sont transférées vers un système de planification de traitement ("*Treatment Planning System*", TPS).

- Notions de volumes d'intérêt

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

- **Volumes cibles**

La nomenclature des volumes d'intérêt a été définie par l'ICRU 50 puis par l'ICRU 62 en fonction de critères cliniques, et physiques. On en distingue :

- ✓ **Le volume tumoral macroscopique (“*Gross Tumor Volume*”, GTV) :** comprend la tumeur primaire du nasopharynx et de tout ganglion lymphatique cervical ou rétropharyngé de plus de 1 cm ou présentant des signes de nécrose visibles à l'imagerie.
- ✓ **Le volume cible anatomo-clinique (“*Clinical Target Volume*”, CTV) :** est composée du GTV avec une marge de 5 mm à 10 mm pour tenir compte d'une éventuelle maladie microscopique. Une exception notable se trouve près du tronc cérébral ou de la moelle épinière, où les tolérances des tissus sains nécessitent que la marge soit réduite, parfois à seulement 1 mm. Le CTV comprend toutes les zones à risque de propagation microscopique, y compris le nasopharynx entier, le clivus, la base du crâne, l'espace parapharyngé, le sinus sphénoïde, le tiers à la moitié postérieure de la cavité nasale, les sinus ethmoïdaux postérieurs, le tiers postérieur des sinus maxillaires et les régions des ganglions lymphatiques.
- ✓ **Le volume cible prévisionnel (“*Planning Target Volume*”, PTV) :** Le PTV est généralement une extension de 3 mm à 5 mm de tous les CTV pour compenser les variabilités de configuration du traitement, les mouvements de certains organes ainsi que les incertitudes du positionnement du patient. Le PTV est un concept géométrique de volume introduit essentiellement pour la planification du traitement.
- ✓ **Le volume traité (“*Treated Volume*”)** : est le volume entouré par une surface isodose choisie par le médecin radiothérapeute et définie comme étant appropriée pour atteindre l'objectif du traitement.

- **Organes à risque « OAR »**

Les OAR sont divisés en 2 groupes :

- ✓ **OAR en “série” :** la fonction de l'organe considéré dépend de toutes ses unités fonctionnelles. La perte d'un maillon entraîne la perte de la fonction de cet organe. Exemple : la moelle épinière, l'œsophage, le chiasma, le nerf optique...
- ✓ **OAR en “parallèle” :** l'organe est composé de plusieurs sous-unités plus ou moins indépendantes. Si l'une d'elle est endommagée, l'autre pourra la remplacer. Exemple : les parotides, les poumons...

Comme pour le cas des volumes tumoraux, on définit aussi pour les organes à risque :

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

- ✓ **Un volume prévisionnel des organes à risque (“*Planning organat Risk Volume*”, PRV)** : qui prend en compte les mouvements et/ou les déformations internes des organes à risque ainsi que les incertitudes de mise en place du patient lors du traitement.
- ✓ **Un volume irradié (“*Irradiated Volume*”)** : qui correspond au volume de tissus sains recevant une dose significative en termes de tolérance des tissus sains (figure II.5).

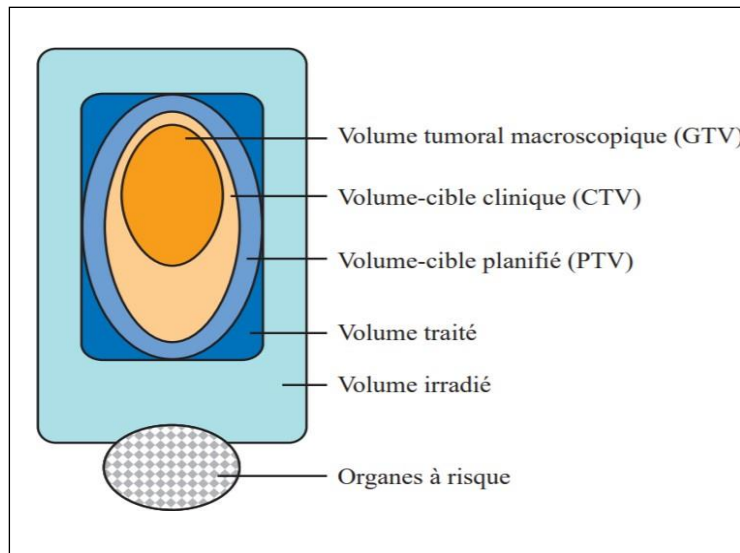


Figure II.5 Schéma des volumes définis par l'ICRU 50, 62[25,26].

- Notion de criticité des organes à risque

Pour expliquer la notion de criticité, trois classes d'organes à risques ont été suggérées :

- ✓ **Classe 1** : englobe les organes “critiques” dont les lésions graves peuvent entraîner la mort ou une morbidité sévère. Pour le nasopharynx, cette classe comprend la moelle épinière, la rétine, les nerfs optiques, le chiasma optique, les lobes temporaux, l'axe hypothalamo-hypophysaire et le tronc cérébral.
- ✓ **Classe 2** : englobe les organes dont les lésions peuvent entraîner une morbidité modérée à faible. Cette classe comprend les glandes salivaires, le cristallin, les oreilles, les annexes oculaires et l'articulation temporo-mandibulaire.
- ✓ **Classe 3** : englobe les organes dont les lésions peuvent entraîner une morbidité transitoire ou nulle. Cette classe comprend la peau, la muqueuse.

2.1.3.2 Dosimétrie et calcul d'unités moniteurs

La planification dosimétrique s'appuie sur des principes définis par la commission internationale des unités et mesures radiologiques (ICRU), ce qui a permis une harmonisation du langage et des méthodes au niveau international :

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

- Dosimétrie

La dosimétrie est une étape qui consiste à sélectionner une balistique du traitement pour irradier au mieux la tumeur tout en épargnant les tissus sains adjacents.

Elle permet ainsi de déterminer le nombre d'unités moniteurs nécessaires afin de délivrer au mieux la dose prescrite aux volumes cibles.

Ces calculs se font sur un système de planification de traitement (TPS) et nécessitant la connaissance de la forme des contours externes du patient, la position des faisceaux par rapport à ces contours, la localisation et la forme des volumes cibles et des organes critiques, mais aussi la densité des hétérogénéités de certaines structures internes.

Pour un calcul précis, tout TPS doit satisfaire un certain nombre de condition :une bonne description des processus physiques liés aux différentes interactions des rayonnements avec la matière, une prise en compte des corrections d'hétérogénéités liées au patient, ainsi qu'un calcul de dose en tout point du volume irradié (matrice 3D) [27].

Cependant, deux principales difficultés se posent généralement dans le calcul dosimétrique avec le TPS : la modélisation du patient où la structure tissulaire est très complexe à modéliser, mais aussi les contraintes du traitement à respecter.

Pour la modélisation du patient, on considère que le volume est constitué d'un ensemble de petits éléments appelés "voxels" obtenus à partir de l'imagerie 3D du scanner. Chaque voxel possède un nombre Hounsfield (HU) représentant l'atténuation des rayons X dans ce voxel et permettant d'avoir accès aux densités électroniques nécessaires pour le calcul dosimétrique.

Le calcul dosimétrique consistera donc en un calcul des interactions physiques des particules avec ce volume de voxel. Selon la précision souhaitée et le type de particule utilisée, plusieurs modèles de calculs ont été développés :

- **Modèles basés sur la correction des données de base** : ces algorithmes utilisent les données mesurées à l'aide d'un fantôme d'eau. Ils se basent sur les mesures expérimentales des distributions de dose en utilisant le rendement en profondeur ainsi que les profils de dose pour différentes tailles de champ. Les modèles basés sur cette méthode ont pratiquement disparu et de nouveaux modèles basés sur la méthode de séparation primaire-diffusé ou la méthode de superposition-convolution sont apparus et sont commercialisés.

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

- **Modèles basés sur la séparation des rayonnements primaires et diffusés :** cette méthode longtemps utilisée dans les TPS au cours des années 90, a été d'abord développée par Clarkson (1941) [28]. Puis par Cunningham (1972) [29].

Cette méthode consiste à calculer séparément la dose primaire et la dose diffusée ; la dose en un point au final est la somme des deux doses.

- **Modèles basés sur les phénomènes physiques fondamentaux :** ces modèles calculent le dépôt de dose à partir des phénomènes physiques fondamentaux résultants des interactions des particules. Ils prennent en compte les différentes données anatomiques du patient tel que la forme, la géométrie et les densités électroniques. Ils peuvent être divisés en 2 catégories :
 - ✓ Les modèles basés sur la superposition de Kernel.
 - ✓ Les modèles de Monte Carlo.

Les méthodes Monte Carlo permettent une meilleure modélisation du patient en prenant en compte les hétérogénéités existantes dans le corps humain. Cependant leur utilisation en routine clinique reste limitée du fait du lent temps de calcul.

- Calcul des unités moniteurs

L'étalonnage du faisceau de photons réalisé dans l'eau et dans les conditions de référence donne la mesure du débit de dose absorbée en cGy/Unité Moniteur (UM) pour un accélérateur.

Pour chaque appareil de traitement et pour chaque énergie, on mesure dans des conditions dites de référence, un débit de référence sur l'axe du faisceau. Le champ de référence est généralement un champ carré de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ à une distance de 100cm. Ces mesures s'effectuent grâce à une chambre d'ionisation placée dans un matériau équivalent tissu ou fantôme composé d'eau.

- Evaluation dosimétrique

L'évaluation des plans de traitement est une tâche compliquée qui nécessite la collaboration du physicien médical et du médecin oncologue radiothérapeute. En effet, un plan de traitement 3D contient une grande quantité d'informations sur la dose. L'histogramme dose volume ("*Dose-Volume Histogramme*", DVH) est un outil d'évaluation du plan de traitement qui résume facilement l'information sur la distribution de dose en 3D.

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

Il existe deux types de DVH, un DVH différentiel et un DVH cumulatif. Le DVH différentiel est très similaire à un histogramme typique, il exprime le volume (en relatif ou en absolu) dans l'intervalle de dose. Par contre, le DVH cumulatif présente le pourcentage de volume recevant une dose égale ou supérieure à cette dose. Pour des fins cliniques, le DVH cumulatif est plus utile.

II.1.3.3 Assurance qualité et mise en place

Lors de l'utilisation des techniques évoluées, il est nécessaire de vérifier la capacité de la chaîne de traitement dans son ensemble et de délivrer la distribution de dose planifiée au patient. Ces contrôles peuvent être effectués par deux méthodes :

- **La méthode globale** : cette solution est réalisée à l'aide d'un fantôme, elle a pour objectif de conserver l'angulation des différents faisceaux prenant ainsi en compte l'effet de la gravité sur le collimateur multilames et l'atténuation de la table de traitement.
- **La méthode faisceau par faisceau** : elle permet de contrôler individuellement chaque faisceau, mettant en évidence les écarts observés entre les distributions de dose planifiées et mesurées pour chaque faisceau. Pour ce faire plusieurs outils sont nécessaires : un fantôme de géométrie simple et de densité homogène, des détecteurs 2D permettant de contrôler la distribution de dose dans un plan comme les films radiographiques, les matrices de diodes ou des chambres d'ionisation (les plus utilisées de nos jours), les détecteurs des systèmes d'imagerie portale (silicium amorphe...) ainsi que des indices d'évaluation et de comparaison des distributions de dose :
 - ✓ **Différence de Dose** : cet indice évalue quantitativement la différence observée entre la dose calculée et celle mesurée dans un pixel donné. Son utilisation est adaptée dans les régions de faibles gradients de dose.
 - ✓ **Distance To Agreement DTA** : cet indice évalue quantitativement la distance minimale entre un pixel donné dans la matrice mesurée et le pixel de même dose le plus proche dans la matrice calculée. Il est plus adapté dans les régions de forts gradients de dose.
 - ✓ **Gamma Index** : cet outil combine les deux indices précédents : différence de dose et DTA. Il donne une image représentant les écarts physiques entre les distributions de dose calculées et celles délivrées.

La mise en place est la dernière étape de la chaîne de traitement en radiothérapie. En effet, une fois la simulation, la dosimétrie et l'assurance qualité effectuée, le patient est placé

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

sur la table de traitement avec tous les accessoires préalablement définis. Des images de contrôles sont ensuite réalisées pour s'assurer de la bonne reproduction de la position du patient par rapport à celle définie lors de la simulation.

Au cours de cette étape et avec l'avancée technologique, les fichiers des différents plans de traitement sont informatisés sous format DICOM («*Digital Imaging and Communications in Medicine*») via le système d'enregistrement et de vérification des données («*Record & Verify System*», RVS).

Ainsi, les caractéristiques des champs, les données dosimétriques et le nombre d'unités moniteurs sont transférés sur les stations des accélérateurs, permettant au manipulateur d'avoir accès à toutes les données nécessaires au niveau de son poste de traitement.

I.3.3.4. Modalités d'imagerie de contrôle en salle

- **Imagerie portale MV** : le système d'imagerie portale électronique («*Electronic Portal Imaging Device*», EPID) est une modalité d'imagerie qui permet la visualisation quasi-instantanée de l'image d'un champ d'irradiation réalisée sous la machine de traitement.

Il permet donc d'obtenir, de manière très rapide, l'image d'un champ d'irradiation avant la séance de traitement, ce qui donne la possibilité d'intervenir pour corriger la position du patient si l'image obtenue n'est pas celle qui est souhaitée.

- **Imagerie kV 2D** : le système d'imagerie kV utilisé est composé généralement de deux bras : l'un comporte un tube à rayons X (une source de basse énergie), et l'autre un détecteur plan en silicium amorphe.

L'imagerie kV est une imagerie 2D quotidienne réalisée sur deux plans (plan latéral et plan antérieur), pour s'assurer du bon positionnement du patient conformément à sa position initiale en se basant sur un recalage osseux.

- **Imagerie 3D CBCT** : l'imagerie CBCT («*Cone Beam Computed Tomography*») est une modalité d'imagerie 3D obtenue à l'aide d'un faisceau conique large de rayons X. Elle est réalisée directement sur la table de traitement en utilisant le système d'imagerie en salle. De nos jours, il devient nécessaire d'utiliser ce type d'imagerie 3D quotidiennement afin d'obtenir l'anatomie tridimensionnelle des régions souhaitées et évaluer, en plus des déplacements du cadre osseux, les mouvements des organes internes (prostate, vessie...). On en distingue deux modalités :

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

- ✓ **L'imagerie MV-CBCT** : combine un système d'imagerie portale doté d'un détecteur optimisé pour les énergies du faisceau de traitement (MV) et un faisceau à très faible débit de dose synchronisé avec ce détecteur.

Le système génère des images tomographiques à faible dose du patient en position de traitement, permettant la vérification du positionnement et la détection des éventuels changements de forme des structures internes. Le système MV-CBCT est associé à une station permettant le contrôle du déroulement des opérations. Celle-ci permet l'acquisition automatique des images de projections (images portales), la reconstruction des images CBCT et la superposition de celles-ci avec les images CT de la planification.

- ✓ **L'imagerie KV-CBCT** : ce système est composé d'une source de basse énergie (kV) et d'un détecteur bidimensionnel monté sur le bras de l'accélérateur linéaire.

II.2 Evolution des techniques de traitement des cancers du nasopharynx

Historiquement, la région du nasopharynx n'a pas été facile à examiner sans la technologie des fibres optiques. L'utilisation de la chirurgie dans cette zone et la résection de tumeurs avec des marges tumorales adéquates ont longtemps été difficiles. Pour ces raisons, l'intervention chirurgicale primaire a été abandonnée dans les années 1950 et désormais le traitement primaire généralement consiste en une radiothérapie seule pour une maladie à un stade précoce et une radio-chimiothérapie concomitante pour une maladie localement avancée.

La planification des traitements des cancers du nasopharynx est complexe du fait de la présence de nombreux OAR à proximité des volumes cibles à traiter. La difficulté de ce type de traitement consiste à parvenir d'irradier le VC avec une dose thérapeutique et homogène tout en limitant la dose aux OAR. Pour ces raisons les techniques basées sur la modulation d'intensité constituent un outil de choix dans le traitement de cette localisation, mais une brève description des techniques de traitement conventionnelles est présentée dans les paragraphes suivants à des fins historiques:

II.2.1 Radiothérapie conventionnelle (2D)

La radiothérapie conventionnelle est une technique simple à deux dimensions, utilisant au plus 4 faisceaux simultanément. Ces faisceaux sont définis lors du repérage au simulateur

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

grâce à des images radiologiques. Les axes des faisceaux sont le plus souvent coplanaires et leur forme est simple. La configuration standard des faisceaux est décrite ci-dessous mais peut être modifiée en fonction des caractéristiques individuelles de la tumeur (figure II.6).

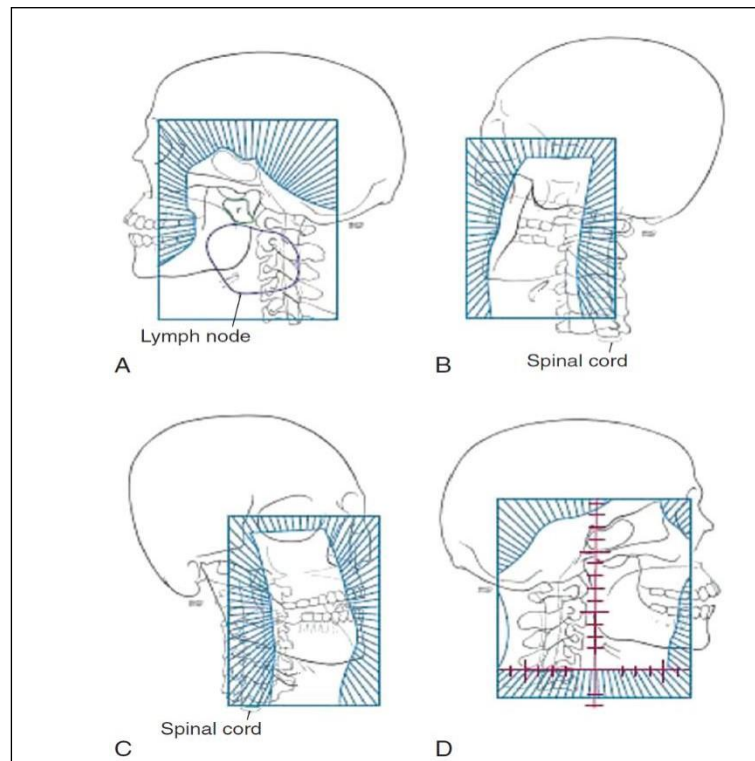


Figure II.6 Exemple d'une configuration des champs par la technique conventionnelle 2D.

En supérieur : la marge du champ doit être d'au moins 2 cm au-delà du volume tumoral visible sur les images TDM et devrait comprendre la base du crâne et le sinus sphénoïde.

En arrière : le champ doit laisser 2 cm de marge au-delà du processus mastoïdien. La marge postérieure peut s'étendre davantage pour permettre au moins une marge de 1,5 cm sur les ganglions.

En antérieur : le champ doit inclure le tiers postérieur du sinus maxillaire, les cellules aériennes ethmoïdales postérieures et la cavité nasale.

En inférieur : la marge inférieure du champ se situe au niveau de l'encoche thyroïdienne pour permettre la préservation du larynx par un bloc central sur le champ antérieur inférieur du cou, qui est adapté à ces champs latéraux.

Cette technique a été abandonnée dans les années 1990 du fait des complications causées.

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

En effet, la définition du volume cible à partir des seuls repères osseux sur films radiologiques, est insuffisante pour atteindre une bonne couverture de la tumeur ; ce qui peut entraîner l'irradiation d'une quantité excessive de tissus sains.

II.2.2 Radiothérapie conformationnelle 3D (RTC-3D)

L'irradiation conformationnelle tridimensionnelle a été décrite comme une thérapie par rayonnement externe dans laquelle la dose prescrite est calculée de façon à se conformer le mieux au volume cible.

Cette haute conformité par rapport aux techniques bidimensionnelles est rendue possible grâce aux innovations en matière de matériel associé à l'appareil de traitement mais aussi grâce au développement des logiciels informatiques qui permettent l'amélioration des calculs de la dose absorbée et de la présentation des résultats.

- Le collimateur multilames « MLC »

Le collimateur multilames ou ("*Multi-Leaf Collimator*", MLC), est l'innovation matérielle la plus révolutionnaire dans le développement de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. En effet, l'apparition de ce dispositif motorisé et contrôlé à distance a permis de produire des faisceaux s'adaptant le mieux aux volumes souvent irréguliers.

De plus, le MLC facilite la modulation de l'intensité du faisceau en superposant un champ de rayonnement plus petit dans un champ plus grand (segmentation du faisceau).

Le MLC se compose de deux paires de mâchoires comportant 40 à 80 paires de lames en tungstène disposées en deux rangés opposés ; soit un total de 80 à 160 lames (selon les constructeurs) (figure II.7).

Il existe toujours une collimation secondaire atténuant les fuites entre les lames. Cette collimation définira un rectangle minimal incluant le volume cible. De plus, ces lames se chevauchent pour réduire davantage les fuites de rayonnement (transmission < 2 %).



Figure II.7 Le collimateur multi-lames « MLC » [30].

- **Calcul de dose, visualisation et évaluation en RTC-3D**

La planification tridimensionnelle se caractérise par le calcul de la dose de rayonnement absorbée dans le volume considéré en utilisant un système de planification de traitement (TPS). En effet, ce système permet de fournir de nombreuses configurations de faisceaux qui peuvent être utilisées pour produire une conformité optimale au volume cible. Aussi, ce logiciel permet de visualiser la forme du volume cible et les volumes adjacents en utilisant le concept du ("*Beam's-Eye-View*", BEV) ou la forme du faisceau vue de la source (figure II.8).

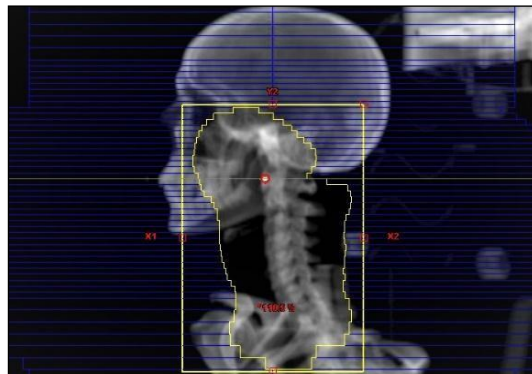


Figure II.8 Beam's-Eye-View (BEV). Centre Anti-Cancer ATHENA.

Les procédures de planification lors d'une RTC-3D génèrent facilement des plans qui visent à délivrer une dose maximale sur le volume cible et une dose minimale sur les tissus environnants se basant sur le principe de la planification directe (figure II.9).

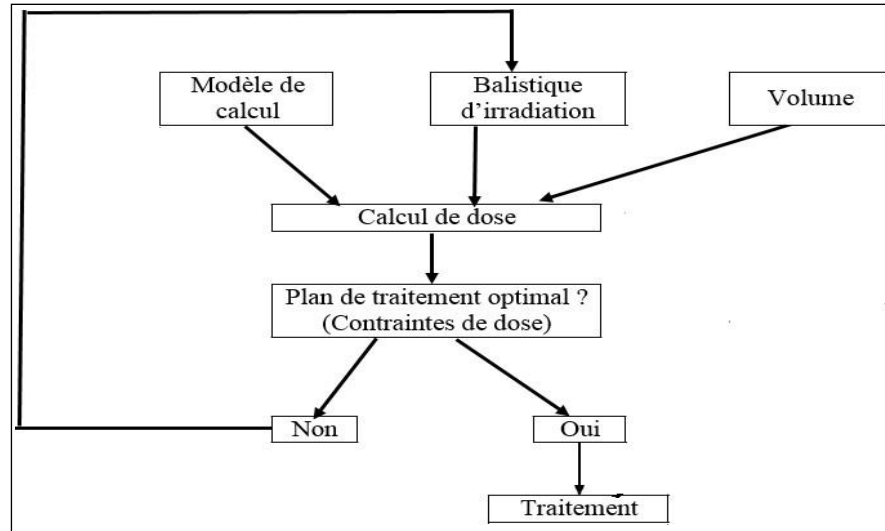


Figure II.9 Principe de la planification directe.

Le degré de conformité de ces plans peut être quantifié par l'indice de conformité (IC), qui est le rapport entre le volume cible recevant la dose prescrite et le volume contenu dans l'isodose de prescription. Cependant en pratique, il est plus utile de comparer les DVH qui révèlent aussi des informations sur la dose reçue par les organes à risque et les volumes cibles.

- **Techniques des cinq faisceaux dans le traitement des cancers du nasopharynx**

Cette technique est utilisée pour les localisations cancéreuses de la sphère ORL. Son apparition a permis l'amélioration de la qualité du traitement et la résolution des problèmes dues à la technique conventionnelle « photon + électron » (l'appareillage, la forte variation de l'hétérogénéité, la proximité du PTV par rapport aux nombreux OARs ...)

En effet, cette technique consiste à utiliser deux champs latéraux (l'angle de bras de 90° et 270°), couvrant tout le PTV, y compris la moelle épinière. Cette dernière peut être évitée en écartant les mâchoires du MLC d'environ 5 à 15° , ou/et en tournant le bras de 5 à 15° par rapport à la position antérieure afin d'obtenir une meilleure répartition de la dose. Un troisième champ postérieur (angle de gentry 100°) avec un bloc protégeant la moelle épinière. Les deux autres champs obliques postérieurs sont disposés symétriquement à des angles de bras (210° - 220°) et (140° - 150°) droit et gauche respectivement. (Figure II.10).

Des filtres, des bolus,etc. sont utilisés pour épargner la moelle épinière, recouvrant également une partie du PTV.

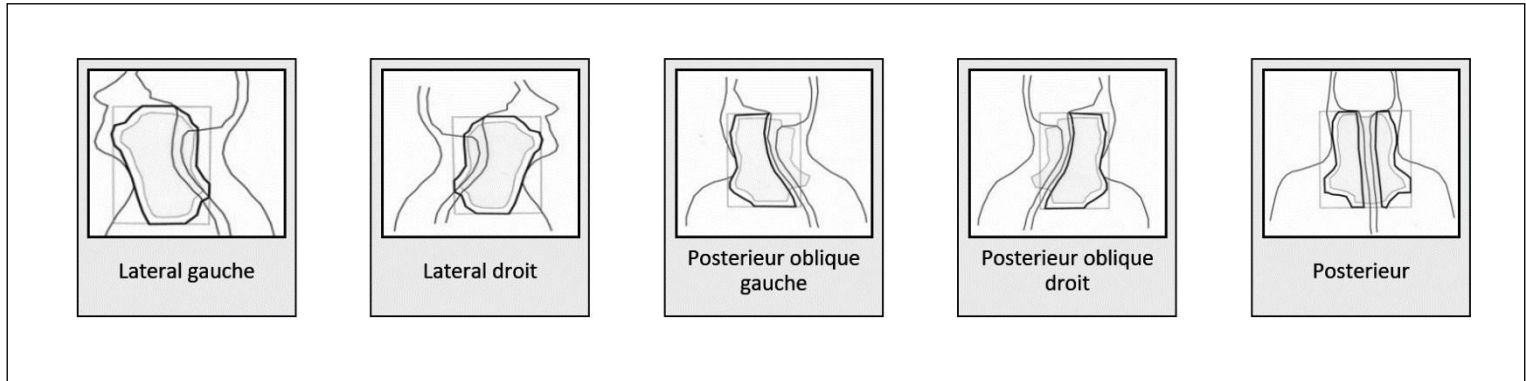


Figure II.10 Radiothérapie conformationnelle : technique des cinq faisceaux.

II.2.3 Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) ou ("*Intensity Modulated Radiation Therapy*", IMRT) est une technique de traitement de haute précision qui permet de réduire les toxicités dues à la radiothérapie, sans compromettre le contrôle tumoral. Il s'agit d'une technique plus complexe et plus coûteuse que la radiothérapie classique, sa mise en œuvre requiert une assurance de qualité renforcée.

Cette technique constitue un outil particulièrement adapté au traitement des cancers du nasopharynx. En effet, elle permet de réaliser des escalades de dose, mais aussi limiter l'irradiation de certains tissus sains comme les glandes salivaires (parotides notamment) limitant ainsi la xérostomie qui est une complication tardive majeure de la radiothérapie des cancers du nasopharynx.

- Principe de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La sphère ORL regroupe toutes les difficultés pouvant être rencontrées en radiothérapie. Les volumes à irradier sont de formes complexes et concaves.

Les épaisseurs traversées sont variables du fait de l'irradiation de plusieurs régions, la tête, le cou et la région sus-claviculaire. De plus, les tissus se composent d'air (les sinus) ou même d'acier (les prothèses dentaires) créant ainsi de multiples hétérogénéités dans une seule zone à traiter.

Même si la radiothérapie conformationnelle a permis l'amélioration de la couverture des volumes cibles, elle trouve dans cette localisation les plus fortes limitations.

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

L'IMRT, technique révolutionnaire rendue possible grâce à l'avènement du MLC et le développement des logiciels de planifications inverse, permet d'obtenir des isodoses concaves et de forts gradients de doses. Par conséquent, Toutes les localisations ORL bénéficient de cette technique beaucoup plus que toutes les autres parties du corps. Cette modulation d'intensité à l'intérieur du faisceau se fait soit par déplacement discontinu des lames (mode statique) ou par déplacement continu des lames en cours d'irradiation (mode dynamique). Ces deux modes de traitement (statique ou dynamique) permettent ainsi d'obtenir des faisceaux d'intensité modulée non homogène (figure II.11).

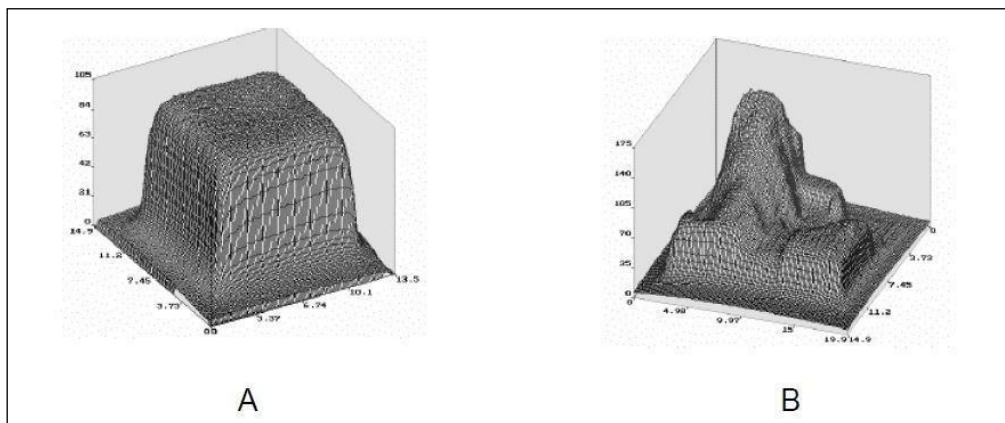


Figure II.11 : (A) : Exemple de champ homogène en radiothérapie conformationnelle, (B) : Exemple de champ modulé obtenu en IMRT [31].

- **IMRT type "Step and Shoot"**

En IMRT type «S&S», des segments successifs sont irradiés avec chaque fois une interruption du faisceau. Cette méthode améliore de façon très importante les irradiations conformationnelles mais comporte une limitation due à la durée de la séance. Même avec des enchainements de segments optimisés, il est incontournable de réduire le nombre de segments par faisceaux (figure II.12).

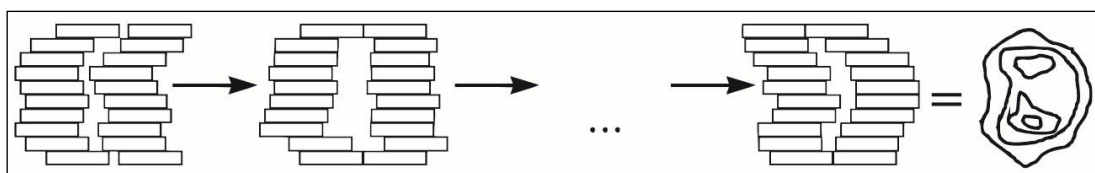


Figure II.12 Exemple de faisceau modulé délivré en mode "Step and Shoot"[32].

- **IMRT type "Sliding Window"**

En IMRT type «SW», l'irradiation se fait simultanément avec le déplacement continu des lames. Les lames partent d'une situation de fermeture totale du collimateur d'un côté du champ puis un balayage en continu des lames est réalisé pour arriver à une situation de fermeture totale du collimateur de l'autre côté du champ. Cette technique permet de multiplier par 10 le nombre de segments qui s'enchainent de façon continue (figure II.13).

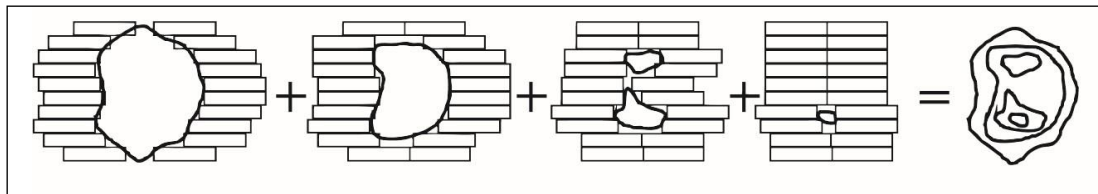


Figure II.13 Exemple de faisceau modulé délivré en mode "Sliding Window" [32].

- **La planification inverse**

Le traitement par IMRT constitue une technique puissante utilisant les concepts de la physique des rayonnements, du calcul avancé et une révolution dans la conception du matériel. Ainsi, une répartition de la dose est indiquée sur les données anatomiques obtenues à partir des coupes tomodensitométriques sur lesquelles les volumes cibles et les organes à risque sont définis. L'imagerie tomodensitométrique fournit également les propriétés d'atténuation du rayonnement par les différents tissus, nécessaires au calcul de la dose absorbée.

La planification comprend deux objectifs importants : évaluer la dose requise pour chaque partie de la cible et des tissus normaux dans la région à traiter et atteindre cette dose en termes relatifs par rapport aux autres structures (tissus cibles ou tissus normaux).

Dans l'ensemble, ce processus est qualifié de «planification inverse», permet d'atteindre le résultat souhaité dans lequel les exigences relatives au calcul de dose sont spécifiées au préalable avec précision.

La plupart des algorithmes de planification inverse ne procèdent pas à la définition automatique de la balistique des faisceaux (nombre, angulation, énergie). Quel que soit le mode de production de la modulation d'intensité, la planification inverse permet de calculer la fluence théorique des faisceaux qui est convertie en position de lames par un logiciel spécifique (le séquenceur) [33]. Il en résulte donc, une fluence délivrable tenant compte des caractéristiques mécaniques et dosimétriques du MLC.

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

Un fichier contenant les différentes positions de lames utilisable par l'ordinateur, contrôle leur déplacement au poste de traitement. Ce processus de planification inverse comprend 3 étapes : l'optimisation, le séquençage et le calcul de dose (figure III.14) :

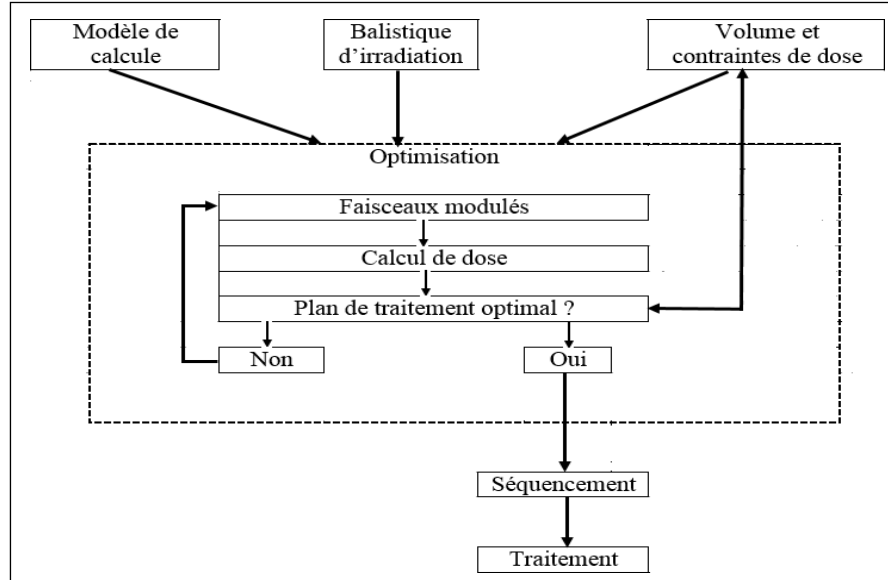


Figure II.14 Principe de la planification inverse.

- **Optimisation**

Dans cette étape chaque faisceau est subdivisé en surfaces élémentaires ou «pixels». L'optimisation consiste à définir le poids de chacun de ces pixels de la matrice de fluence afin de respecter les contraintes dosimétriques.

Pour cela, une fonction appelée « fonction objective » est définie à partir de la dose prescrite et des contraintes dosimétriques sur les volumes cibles et les organes à risque. L'étape d'optimisation consiste donc à rechercher le minimum de cette fonction, en traduisant l'écart entre la distribution de dose calculée et celle décrite.

$$F = \sum_n (d_i - p_i)^2 \quad (I.5)$$

Avec : n, nombre de volumes cibles et d'organes à risques,
d, dose calculée au volume considéré,
p, dose prescrite au volume considéré,
i, indice du voxel.

- **Segmentation ou séquençage**

Cette étape permet d'établir le lien entre le traitement virtuel planifié sur le TPS et le traitement réel qui sera délivré lors du traitement.

Elle repose sur un algorithme permettant de traduire la fluence théorique de photons produite lors de l'étape de planification inverse en une succession de séquences (formes de champs complexes /positions de lames définis à un instant t) convertie en un fichier exploitable par l'ordinateur contrôlant le MLC.

Ce fichier contient les informations relatives au déplacement des lames, à leurs vitesses et à leurs positions.

- **Calcul de dose**

Le plus souvent, l'algorithme de calcul de dose utilisé dans la phase d'optimisation est simplifié pour réduire le temps de calcul.

L'algorithme le plus répandu pendant cette phase est le «pencil-beam». Les algorithmes de type convolution / superposition et Monte Carlo sont moins utilisés en planification inverse car ils sont coûteux en temps de calcul.

La distribution de dose réelle à partir de la fluence obtenue dans la phase d'optimisation est ensuite calculée avec des algorithmes prenant en compte les différentes caractéristiques du faisceau et du patient (diffusion, transmission, hétérogénéités). Pour le calcul de dose final, il est recommandé d'utiliser les algorithmes tels que la convolution/superposition ou Monte Carlo qui permettent une meilleure prise en compte du diffusé latéral.

La technique de l'IMRT a permis ainsi de délivrer un ensemble de sous champs de poids variables, ces poids sont choisis afin de conformer de manière optimale la distribution de la dose à la forme du volume cible.

Cependant, le mouvement de la cible limite potentiellement l'application de cette technique. En effet, le mouvement pendant la livraison du faisceau pourrait conduire au chevauchement de faisceaux ou éventuellement à des parties non traitées du volume cible. Pour cette raison, l'IMRT est actuellement utilisé dans des situations où le mouvement est minimal.

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

Pour la sphère ORL le mouvement de la cible peut être bien contrôlé avec des moyens d'immobilisation, et pour cette raison, une grande partie des premiers travaux sur l'IMRT étaient centrés sur le cancer de la tête et du cou. L'IMRT est particulièrement intéressante dans le traitement du cancer du nasopharynx, dans la mesure où plusieurs organes à risque sont à proximité de la cible et l'incidence de la morbidité avec les techniques de radiothérapie conventionnelle est élevée. Par conséquent, plusieurs techniques telles que l'arthérapie avec modulation d'intensité, la tomothérapie hélicoïdale, ou encore la radiothérapie guidée par l'image ont été développées et ont montré leur apport dans le traitement des cancers du nasopharynx.

II.2.4 Modulation d'intensité en arthérapie

L'arthérapie avec modulation d'intensité, ou "*Intensity Modulated Arc Therapy*" (IMAT) été introduite par Yu en 1995 [34]. Cette technique joint à la rotation continue du bras un mouvement continu des lames du collimateur.

La technique IMAT a ensuite évolué en augmentant le nombre de paramètres variables : le déplacement des lames, le déplacement en rotation de la source à vitesse variable, la rotation du collimateur et la variation du débit de dose.

En 2008 Otto [35] a introduit le terme VMAT pour "*Volumetric modulated arc therapy*" ; pour nommer cette nouvelle technique de modulation d'intensité. Il a combiné l'utilisation des faisceaux coniques "cone beam" d'un accélérateur linéaire classique avec une variation continue des lames d'un MLC.

Actuellement, les accélérateurs de chez "*Varian Medical System (Palo Alto, CA, USA)*" permettent de réaliser cette arthérapie volumétrique modulée.

- Principe du VMAT

L'arthérapie par modulation volumétrique, ou "*Volumetric Modulation Arc Therapy*" (VMAT) est une méthode de délivrance de champs modulés en intensité qui est de plus en plus utilisée. Le VMAT se distingue de l'IMRT par le mode de délivrance des faisceaux. En effet, en VMAT le faisceau est délivré pendant que le bras tourne autour du patient.

La dose dans ce cas, est définie à l'aide de trois variables : la forme du MLC, la vitesse de rotation du bras et le débit de dose. L'avantage majeur du VMAT par rapport à l'IMRT est que les traitements VMAT peuvent être de durées beaucoup plus courtes.

- Notion de niveau de Résolution multiple

L'optimisation du VMAT et le calcul de dose dans le TPS utilisent les mêmes algorithmes qu'en IMRT : le DVO (Dose-Volume Optimizer) et l'AAA (Anisotropic Analytic Algorithm) et un algorithme spécifique au VMAT : le PRO (Progressive Resolution Optimizer).

Au cours de l'optimisation, le PRO modifie les variables dynamiques (MLC, débit de dose et vitesse angulaire du bras) à travers des itérations et un ensemble de fonctions de contraintes. Ces itérations sont divisées en cinq phases, appelées niveaux de résolution multiple (MR) [36].

Le premier niveau de résolution représente l'arc complet par 10 points de contrôle, 21 pendant le MR2, 43 pendant le MR3, 87 pendant le MR4 et 175 pendant le MR5. Deux points de contrôle de délimitation sont ajoutés pour définir les positions de démarrage et d'arrêt de l'arc, ce qui aboutit à un total de 177 points de contrôle représentant l'arc final (figure II.15).

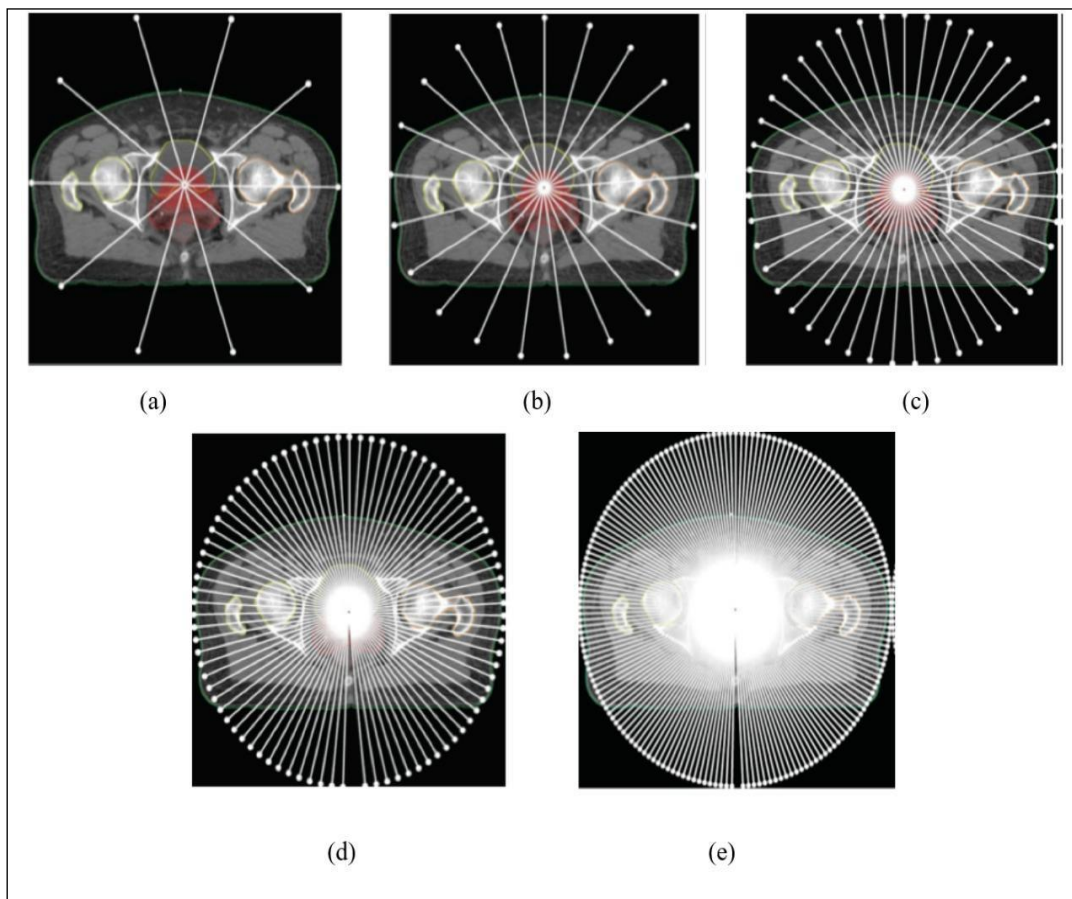


Figure II.15 Illustration des différents niveaux de résolution multiples : (a) MR1 ; (b) MR2 ; (c) MR3 ; (d) MR4 ;(e) MR5.

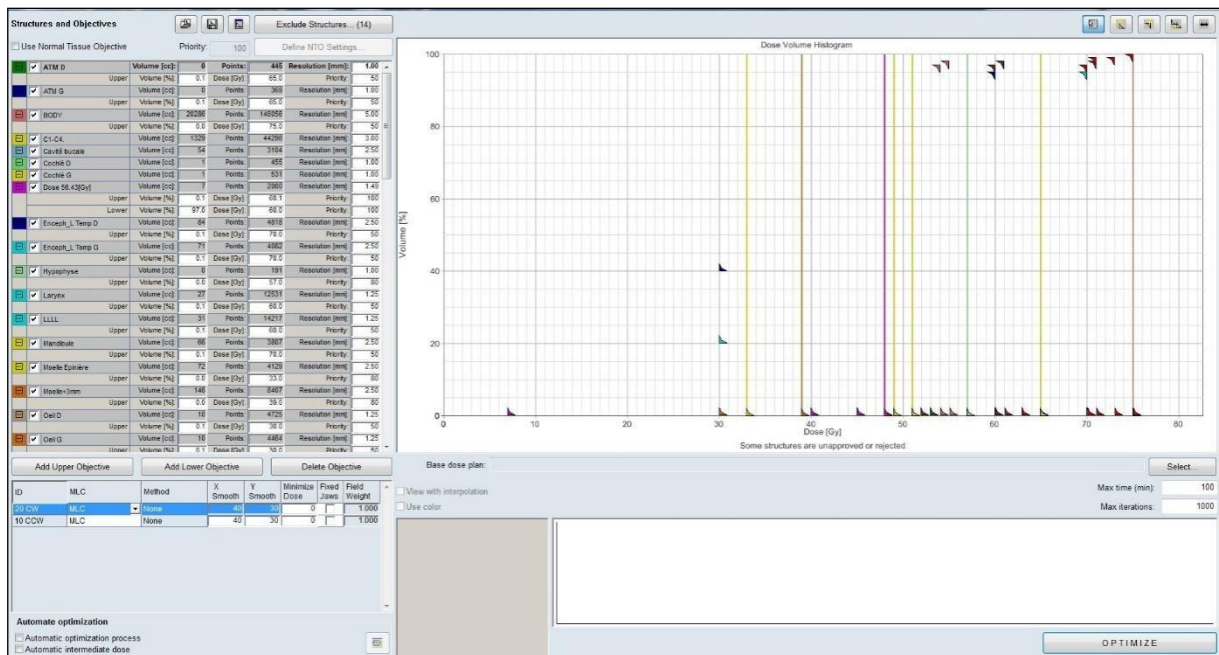


Figure II.17 Optimisation de la distribution de dose en mode VMAT. Centre Anti-Cancer ATHENA.

II.2.5 Apport dosimétrique de la radiothérapie avec modulation d'intensité

Les cancers du nasopharynx apparaissent comme une des localisations les plus intéressantes pour la radiothérapie avec modulation d'intensité du fait de la proximité d'organes sains radiosensibles et de volumes cibles de formes souvent complexes.

La plupart des études se sont intéressées à l'évaluation de la couverture du volume tumoral macroscopique (homogénéité), mais aussi à la préservation de certains organes à risque tels que les glandes parotides afin de prévenir contre la xérostomie qui est l'un des effets tardifs les plus fréquents et handicapant après une radiothérapie des cancers ORL.

Chang et al [37] ont utilisé dans leur étude trois modalités de traitement différentes : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et deux techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité afin de comparer les différences en termes de couverture tumorale et de préservation des tissus sains.

Les résultats dosimétriques encourageants sur 12 patients justifient l'avantage théorique de l'IMRT et la planification inverse dans le traitement des cancers du nasopharynx.

En effet, la couverture du volume tumoral était maintenue de manière adéquate et la couverture du volume ganglionnaire était améliorée par rapport au système de faisceaux

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

conventionnels. L'aptitude de l'IMRT à épargner les glandes parotidiennes est attirante et pourrait se traduire par une amélioration de la qualité de vie de ces patients.

Sultanem et al [38] ont réalisé leur étude sur 35 patients en comparant 3 techniques d'irradiation IMRT. Avec un recul moyen de 21.8 mois ; le taux de contrôle local était de 100% chez les patients traités par une radiothérapie avec modulation d'intensité.

Les résultats à moyen terme analysés par Lee et al [39] étaient encourageants. En effet, 67 patients ont été inclus dans l'étude entre Avril 1995 et Octobre 2000. Sur cette période, les techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité, les contraintes de dose et les traitements complémentaires proposés aux patients ont été différentes. La durée moyenne de surveillance était de 31 mois. Le taux de contrôle local, le taux de contrôle régional, le taux de survie sans métastases et le taux de survie global à 4 ans étaient respectivement de 97%, 98%, 66% et 88%. Ces résultats dosimétriques avec l'IMRT ont montré un excellent contrôle local avec une diminution des effets sur les tissus normaux, en particulier la xérostomie.

La technique VMAT présente plusieurs avantages potentiels par rapport aux méthodes traditionnelles de l'IMRT, pour rehausser cet apport plusieurs études ont été menées :

Lee et al. [40], ont évalué les performances de la planification de la radiothérapie en mode VMAT par rapport à celle en mode IMRT pour 18 patients atteints d'un carcinome du nasopharynx.

Dans leur étude plusieurs paramètres ont été quantifiés : l'indice de conformité (CI) et l'indice d'homogénéité (HI) pour les volumes cibles (PTV), les doses maximales et moyennes, la probabilité de complication pour les tissus sains (NTCP) pour des organes à risque spécifiés et l'indice de qualité complet (CQI) pour une évaluation globale dans ces OAR.

Les résultats montrent que la planification en mode VMAT produit des plans similaires en termes de couverture des volumes cibles, et de protection des OAR à celles en mode IMRT.

Rao et al. (2010) [41], ont comparé les traitements en VMAT avec les traitements à faisceau fixe en IMRT et ceux avec tomothérapie. Les traitements VMAT variaient de 2,1 à 4,6 minutes, ceux en IMRT variaient de 7,9 à 11,1 minutes et ceux par tomothérapie varient de 4,0 à 7,0 minutes.

L'ensemble de ces recherches ont montré que pour le traitement des cancers ORL, l'IMRT et le VMAT ont permis, avec une même dose prescrite voir une dose prescrite plus

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

élevée, de limiter les conséquences de l'irradiation sur la perversion de la salive (la xérostomie).

Cependant, la principale différence entre le VMAT et l'IMRT semble être purement technique entraînant ainsi un temps de traitement plus court et une utilisation moindre des unités moniteurs (MU).

Ainsi, un temps de traitement efficace et réduit peut avoir un impact important sur le nombre de patients traités, la gestion individuelle des patients et la capacité à effectuer des traitements guidés par l'image (IGRT).

II.2.6. La radiothérapie guidée par l'image « IGRT »

La radiothérapie guidée par l'image ("*Image-Guided Radiation Therapy*", IGRT), consiste en un ensemble de procédures technologiques permettant de localiser le volume cible tumoral sous accélérateur, soit par visualisation directe (tissus mous), ou indirecte en utilisant des marqueurs inter tumoraux. En effet, l'évolution des techniques de traitement, particulièrement celles basées sur la modulation d'intensité a conduit à des distributions de dose de plus en plus précises, ce qui exige une définition plus exacte des volumes d'intérêt et la prise en compte des variations survenues avant ou pendant la séance de traitement.

- Principe de l'IGRT

Afin d'assurer un positionnement précis du patient en prenant en compte les variations anatomiques (déformation, déplacement) survenant entre les séances (inter-fraction) et/ou pendant les séances (intra-fraction), différentes approches techniques de l'IGRT ont été développées et sont maintenant commercialement disponibles. Elles sont cependant coûteuses et très complexes, mais possèdent un enjeu potentiel thérapeutique [42].

- Les différents systèmes d'IGRT

- **IGRT basée sur l'imagerie planaire**

Cette modalité nécessite l'implantation des marqueurs radio opaques afin de mieux localiser la cible tumorale.

- **Systèmes d'imagerie externe**

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

Ces systèmes d'imagerie peuvent présenter deux tubes à rayons X installés dans la salle de traitement couplés à deux détecteurs plats et permettent l'acquisition des images 2D.

Ils nécessitent des tables de traitement robotisées, à six degrés de liberté, pour un déplacement à distance automatique afin de mieux localiser la tumeur.

L'avantage de ces systèmes réside dans la correction des mouvements intra-fraction, ceci est rendu possible grâce à la modélisation des mouvements internes, représentés par le déplacement de marqueurs implantés, par rapport aux mouvements externes, mesurés par des dispositifs infrarouges détectant des marqueurs réfléchissants placés sur la peau du patient (ex : irradiation synchronisée à la respiration).

- **Les systèmes d'imagerie embarqués**

Ils utilisent un détecteur plat monté sur le bras de l'accélérateur pour l'acquisition des images orthogonales 2D. Pour les systèmes kV, ce détecteur est couplé à une source de basse énergie kV, l'ensemble positionné orthogonalement par rapport au faisceau de traitement. Pour les systèmes MV, il est combiné au faisceau de traitement. Des tables robotisées à 4 degrés de liberté et mobilisables à distance, permettent l'alignement du patient en appliquant le vecteur de correction établi par la superposition des images acquises lors de la séance et celles de l'imagerie tomodensitométrie de planification.

Cependant l'IGRT basée sur les images planaires reste limitée en termes d'estimation des données anatomiques et la visualisation directe du volume cible demeure difficile. Pour ces raisons, l'imagerie volumétrique a été développée au cours de ces dernières années permettant son utilisation dans les salles de traitement.

- **IGRT basée sur l'imagerie volumétrique**

Cette modalité d'IGRT offre la possibilité de la visualisation directe des tissus mous. Elle permet de comparer et quantifier les écarts de positionnement des structures osseuses mais aussi de la tumeur, grâce à la superposition directe de l'image du patient acquise au cours du traitement et reconstruite en image 3D sur l'image tomodensitométrie de planification.

De plus, les tables robotisées se déplaçant à distance et accompagnant les différents systèmes d'imagerie favorisent la précision et la sécurité des traitements.

- **Les scanographes sur rails combinés à l'accélérateur**

Chapitre II Etat de l'art de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer du nasopharynx

Ce système combine l'utilisation d'un accélérateur et d'un scanner RX mobile sur deux rails implantés dans la même salle de traitement.

Il pourrait permettre des corrections plus précises des mouvements interactionnels en générant des images kV-CT équivalentes à celles utilisées pour la planification des traitements.

- **La tomothérapie hélicoïdale**

Associe un accélérateur linéaire compact de 6 MV, et une série de détecteurs (MV) montés en opposition sur un anneau tournant autour du patient. La rotation continue du statif ainsi que le mouvement de translation longitudinale simultané de la table, permettent l'acquisition des images MV-CT en utilisant le faisceau de traitement dégradé à 3,5 MV.

- **La tomographie à faisceau conique (CBCT)**

Constitué d'une source de rayons X d'énergie kV (plus rarement MV) et d'un détecteur 2D monté sur le bras de l'accélérateur linéaire en regard de cette source, ce système d'acquisition tourne autour du patient autorisant ainsi l'acquisition d'un grand nombre de projections bidimensionnelles permettant la reconstruction d'une image tridimensionnelle qui peut être comparée à l'acquisition scanner initial.

L'avènement des systèmes d'imagerie volumiques embarqués dans les salles de traitement a permis la visualisation quotidienne des variations du positionnement, de la forme et du volume de la tumeur mais aussi ceux de certains organes à risque. Une étude basée sur la mesure quotidienne des erreurs de positionnement a ainsi montré qu'en absence de correction de ces variations, 37 % des traitements se seraient effectués avec une erreur de position supérieure à 5 mm et 72 % avec une erreur supérieure à 3 mm [43].

Ces variations anatomiques altèrent la distribution de dose, en particulier dans les OAR. Afin de remédier à ces variations anatomiques et aux altérations dosimétriques conséquentes, un nouveau concept de radiothérapie adaptative est introduit dans certains centres de radiothérapie permettant ainsi la quantification et la correction de ces variations.

Un des objectifs de l'IGRT dans le cadre du traitement des cancers de la région ORL est de prendre en considération les variations anatomiques progressives survenues au cours du traitement, pour pouvoir maintenir la validité du plan de traitement initial.

Ceci s'applique particulièrement pour les balistiques utilisant des techniques avec modulations d'intensité où la dose est très sculptée et sensible à ce type de variations.

Problématique générale traitée

Le cancer du nasopharynx est une tumeur maligne dont le traitement constitue un grand défi pour les médecins oncologues radiothérapeutes. De nos jours, la technique VMAT constitue un outil de choix pour le traitement de cette localisation. En effet, cette technique permet des distributions de dose plus précises améliorant ainsi la couverture des volumes cibles tout en épargnant les tissus sains.

Cependant, plusieurs études récentes ont démontré que les changements volumétriques du contour externe, de la forme et de la taille de la tumeur et certains organes à risque semblent significatifs pendant le traitement entraînant ainsi des conséquences dosimétriques importants [47, 48, 49, 50, 51].

L'acquisition multiple d'imageries CT (Computed Tomography) et la replanification au cours d'un traitement semblent être primordiales pour l'identification des changements anatomiques et leurs impacts dosimétriques.

Bien que les bienfaits de la replanification aient été bien signalés, les stratégies de cette dernière augmentent à la fois le coût pour les patients et la charge de travail du personnel médical. Par conséquent, de nombreux cliniciens considèrent que la replanification d'un traitement par radiothérapie externe n'est pas nécessaire. Par ailleurs, en plus de la réduction de la taille de la tumeur et du contrôle local de la maladie, la qualité de vie des patients a été considérée comme un objectif important qui a été utilisé dans des essais cliniques pour comparer différentes stratégies de traitement.

L'objectif de notre travail est de développer un protocole de radiothérapie adaptative dans le traitement du cancer du nasopharynx, simple et facile à réaliser afin de l'implémenter dans une routine clinique au niveau du centre Anti-Cancer ATHENA de Constantine. Une acquisition multiple d'imageries CT est réalisée afin d'estimer le moment approprié pour une replanification, et de rehausser l'apport de la radiothérapie adaptative dans le traitement des cancers du nasopharynx par la technique VMAT.

III. Radiothérapie adaptative en mode VMAT basée sur l'acquisition multiple d'imageries 3D

III.1. La radiothérapie adaptative

III.1.1. Définition

La radiothérapie adaptative ("*Adaptive Radiation Therapy*", ART) est un concept qui vise à suivre les variations anatomiques du patient et de les utiliser pour une ré-optimisation du plan de traitement afin d'assurer l'adéquation entre la dose planifiée et celle délivrée au patient [44].

III.1.2. Stratégies de la radiothérapie adaptative

Afin de faciliter la mise en œuvre de la radiothérapie adaptative et l'introduire en routine clinique, plusieurs stratégies ont été développées. Elles dépendent essentiellement du type de la localisation mais aussi du type de variations pouvant survenir (aléatoires ou systématiques). L'adaptation peut avoir lieu au moment de la séance de traitement, en temps réel (online ART) ou différée (offline ART). Ces deux dernières peuvent être aussi combinées pour donner naissance à une technique dite hybride (offline/online ART) [45,46].

- Offline ART

La radiothérapie adaptative différée consiste en une adaptation du plan de traitement en l'absence du patient, en se basant sur la correction des variations systématiques et/ou progressive. Cette stratégie s'applique bien au traitement des cancers ORL pour lesquels les variations anatomiques comme la perte de poids, la fonte tumorale et la réduction de volumes de certain organes, sont progressives, connues, et relativement linéaires.

- Online ART

La radiothérapie adaptative en temps réel consiste en une adaptation du plan de traitement en présence du patient sur la table. Elle permet de corriger les erreurs aléatoires d'une façon quotidienne ou régulière en se basant sur une imagerie tomographique conique de basse énergie ou une imagerie scanographique de haute énergie.

L'adaptation reposera sur deux points :

- ✓ Le calcul dosimétrique sur ces imageries en utilisant des courbes de calibration qui permettent de convertir les densités électroniques en nombres Hounsfield (HU).

- ✓ Les algorithmes de déformation (ou élastiques), développés ces dernières années, peuvent être appliqués en cas de déformation ou de réduction de volume entre deux images.

En effet, ces algorithmes autorisent la génération automatique des contours déformés sur des images prises durant le traitement à partir des images scanographiques dosimétriques. Inversement, ils permettent aussi de déformer les doses recalculées sur l'imagerie scanographique dosimétrique à partir de l'imagerie per-traitement. Les algorithmes de déformation représentent la pierre angulaire de la radiothérapie adaptative en temps réel mais demeurent un sujet de plusieurs incertitudes et imprécisions.

- **Offline-online ART**

La radiothérapie adaptative hybride, est une stratégie qui se base sur une bibliothèque des plans de traitement dont l'application dépend de l'imagerie quotidienne et de la forme du volume cible prévisionnel du jour. Cette technique a été développée essentiellement pour les cancers de la vessie.

III.1.3. Justification de la radiothérapie adaptative

La radiothérapie joue un rôle très important dans le traitement des cancers ORL. L'apparition des techniques avec modulation d'intensité et leur évolution a permis de mettre au point un outil de choix pour ces tumeurs de forme souvent complexes et concaves. En effet, ces techniques du fait du fort gradient de dose qu'elles proposent permettent d'irradier les tumeurs de façon plus précise tout en épargnant les tissus sains avoisinants. En parallèle, l'avènement des systèmes d'imagerie embarqués dans les salles de traitement a permis l'acquisition quotidienne d'images et ainsi le suivi du patient durant tout son traitement.

Cependant, les traitements des cancers ORL par radiothérapie sont généralement longs et la dose est délivrée en plusieurs séances. Bien que les patients soient immobilisés grâce à un masque thermoformé des altérations peuvent se produire lors de ces séances de traitement. Ces altérations sont soit intra fractionnelles comme le mauvais positionnement du patient durant la séance du traitement ou inter fractionnelles dues aux changements anatomiques que subit le patient tout au long de son traitement. En effet, ces modifications anatomiques sont fréquentes et progressives avec des pertes de poids de l'ordre de 7 à 10 % en fin de traitement s'accompagnant de modifications du contour externe et d'une fonte des parotides [47].

La réduction volumétrique des glandes parotides est d'environ 1 % par jour aboutissant à une réduction finale de 30 à 35 % et se fait avec une migration médiane du centre de masse de 3 à 5mm.

Enfin, le volume tumoral est lui-même sujet à une réduction volumétrique de l'ordre de 2 à 3 % par jour. Cette réduction s'accompagne d'une migration du centre de masse de l'ordre de 1 à 3mm sans direction prédominante [48,49].

Ces variations anatomiques peuvent à leur tour entraîner des conséquences dosimétriques à savoir une altération de la distribution de dose calculée par rapport à celle délivrée, ce qui nécessite une replanification du plan afin de s'adapter à la nouvelle anatomie du patient ;on parle alors de radiothérapie adaptative.

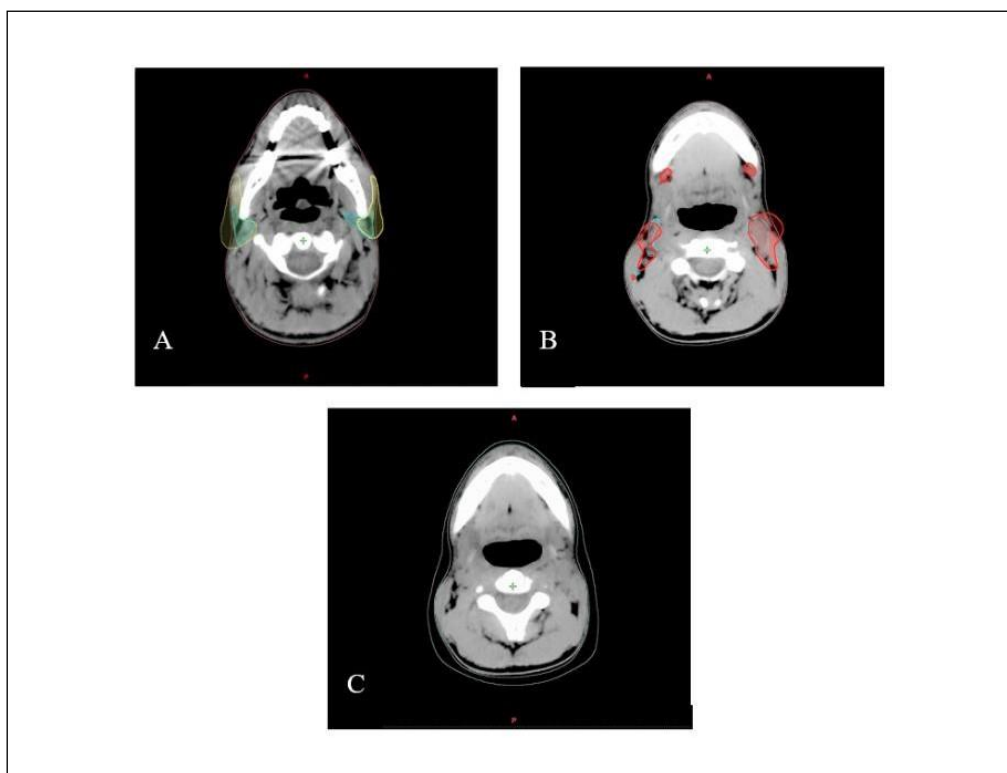


Figure III.1 Exemple d'altérations anatomiques dans la région ORL : A) Réduction volumétriques des deux parotides, B) Réduction du volume tumoral ganglionnaire, C) perte de poids, réduction du contour externe.

Aujourd'hui, le traitement est planifié sur une imagerie CT acquise le jour de la simulation J_0 sur laquelle des marges de sécurité autour des VC et des OAR sont définies. Ces marges permettent de prendre en compte les incertitudes quotidiennes liées aux mouvements des organes et aux erreurs de repositionnement du patient [50,51]. Les variations géométriques progressives au cours des 6.5 à 7 semaines de traitement de radiothérapie ne sont pas prises en compte dans la balistique de traitement initiale réalisée à partir de l'acquisition d'images à J_0 avant le début du traitement.

III.2. Objectifs de l'étude

Dans la pratique courante, la balistique planifiée avant le début du traitement des patients atteints de cancer du nasopharynx est altérée tout au long du traitement du fait de l'amaigrissement du patient et de la fonte tumorale. Nous ne savons donc pas si la distribution de dose délivrée reste satisfaisante par rapport à la distribution de dose planifiée.

La planification initiale validée sur une imagerie 3D de simulation avant le début du traitement peut subir des variations significatives au cours de ce dernier à cause des modifications anatomiques du patient. Les variations de l'anatomie de la région du nasopharynx sont progressives au cours du traitement, les modifications dosimétriques le sont par conséquent, également. L'acquisition régulière de plusieurs imageries CT et le suivi des DVH des plans correspondants peut convenir à l'évaluation de ces changements.

Dans ce contexte, notre travail porte sur l'adaptation des traitements de radiothérapie en mode VMAT pour les patients atteints d'un cancer du nasopharynx qui est l'une des localisations les plus concernées par cette approche vu son apport sur le contrôle local de la maladie et la qualité de vie de ceux-ci.

Le but de notre étude est d'explorer les indicateurs anatomiques et dosimétriques pouvant aider à prendre une décision sur la nécessité et le moment approprié d'une replanification, et de souligner l'apport de la radiothérapie adaptative dans le traitement des cancers du nasopharynx. Pour ce faire, les changements volumétriques des glandes parotides, du volume cible GTV N70, ainsi que du contour externe des patients sont évalués et comparés en se basant sur des imageries 3D acquises tout au long du traitement.

De plus, les variations dosimétriques de la V_{30} des deux glandes parotides, la D_{95} du GTV N70, la D_2 du tronc cérébral ainsi que celle de la moelle épinière sont explorées à partir des plans calculés pour chaque imagerie CT acquise.

Cette étude a été menée dans le but de développer une stratégie adaptative dans le traitement des cancers du nasopharynx et l'implémenter dans une routine clinique au niveau du Centre Anti-Cancer ATHENA.

III.3. Matériels utilisés

Pour réaliser ce travail nous avons utilisé le matériel suivant :

- Un scanner de simulation.
- Un accélérateur linéaire.
- Système de planification "*Eclipse V.11, Varian Medical Systems*".
- Une matrice 2D MapCheck2.
- Un logiciel SNC d'évaluation des distributions de dose.
- La console de traitement intégrée (4DITC).

II.3.1. Le scanner de simulation

Il s'agit d'un scanner **GE Optima 580RT** dédié à la simulation en radiothérapie. C'est avec ce dernier que nous avons obtenu les images CT pour la planification et la replanification des patients atteints de cancer du nasopharynx. Ses caractéristiques sont les suivantes :

- Un large tunnel de 80 cm.
- Un plateau plat en fibre de carbone.
- Des lasers mobiles.



Figure III.2 Scanner de simulation GE Optima 580RT. Centre Anti-Cancer ATHENA.

III.3.2. L'accélérateur linéaire d'électrons

L'accélérateur linéaire d'électrons utilisé pour l'irradiation des patients est de type «*Varian Clinac Rapid Arc*» N° de série 5478, et possède les caractéristiques techniques suivantes :

- Energies photons : X-6 et X-18 MV.
- Energies électrons : E-6, E-9, E-12, E-16 et E-20 MeV.
- Débit de Dose : 100 à 400 UM/min.
- MLC «*Millenium*» 120 lames.
- Imagerie KV OBI «*On Board Imaging*».
- Imagerie Portale MV (EPID) «*siliciumamorphe*» modele PVI-AS 1000 «*Varian Medical systemes*».



Figure III.3 Accélérateur linéaire VarianClinac DHX 5478. Centre Anti-Cancer ATHENA.

III.3.3. Système de planification de traitement

Eclipse TM (Eclipse : Version 11.1. *Varian Medical Systems*, USA) est un système de planification de traitement intégré et complet prenant en charge les différents modes de radiothérapie externe en utilisant les différentes techniques (3D-CRT, IMRT et VMAT ainsi que les différents types de faisceaux (photons, électrons et protons)). La mise au point d'un plan de traitement consiste à choisir la meilleure balistique afin de maximiser la dose au niveau des volumes cibles et minimiser celle-ci au niveau des organes a risque.

L'ensemble des algorithmes constituant ce système permet plusieurs fonctions :

- la détermination ou la délimitation des volumes cibles et des volumes avoisinants à partir des images acquises (TDM, IRM, PET), cette première étape est cruciale pour le bon déroulement du traitement.

- La simulation des faisceaux d'irradiation en déterminant l'angle d'incidence, le type de rayonnement ainsi que l'énergie.
- Le calcul dosimétrique en utilisant des modèles qui tiennent compte des paramètres de l'accélérateur (type de faisceau, accessoires utilisés,...) et des données anatomiques du patient.
- L'évaluation du traitement qui se fait en présence du médecin oncologue radiothérapeute et du physicien médical. Cette étape permet de choisir la balistique adéquate mais aussi de définir et de valider les corrections éventuelles à apporter ou non au plan de traitement en cas d'observation d'anomalies (modification de la dose, du fractionnement, de la balistique de l'irradiation, etc...).

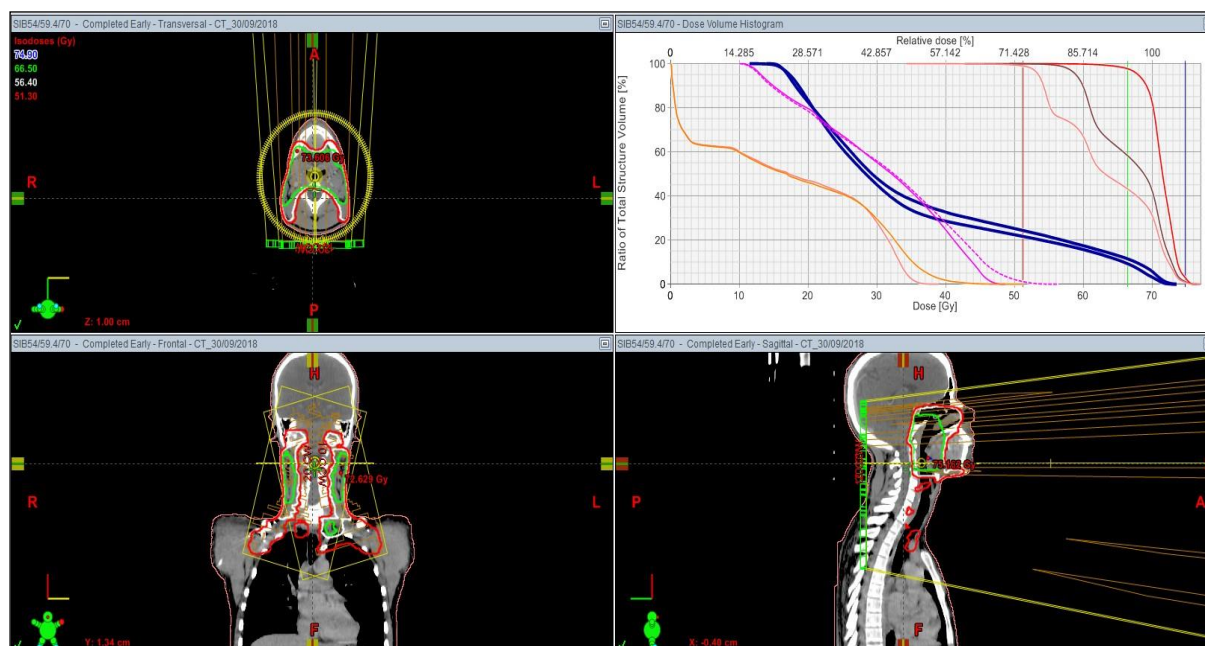


Figure III.4 Exemple d'une planification sur TPS. Centre Anti-Cancer ATHENA.

III.3.4. Matrice 2D MapCheck2

La matrice 2D MapCheck2 (modèle 1177) commercialisée par la société « *Sun Nuclear Corporation* » est utilisée afin de vérifier le plan de traitement avant la première séance. La dose est planifiée sur un Fantôme placé au-dessus de la matrice dans le but de mesurer la quantité de dose délivrée par l'accélérateur, et ce à l'aide des détecteurs installés à l'intérieur de cette matrice.



Figure III.5 La matrice MapCheck2. Centre-Anti Cancer ATHENA.

III.3.5. Système d'évaluation des distributions de dose :

Afin d'évaluer l'assurance qualité patient, nous avons utilisé le logiciel "SNC Patient Software" (version 6.1.12709 année 2012), commercialisé par la société américaine "Sun Nuclear Corporation".

Ce logiciel permet de comparer entre les deux distributions de dose (planifiée et délivrée) en relatif ou en absolue et de calculer les écarts en utilisant la différence de dose, la DTA ou le Gamma index.

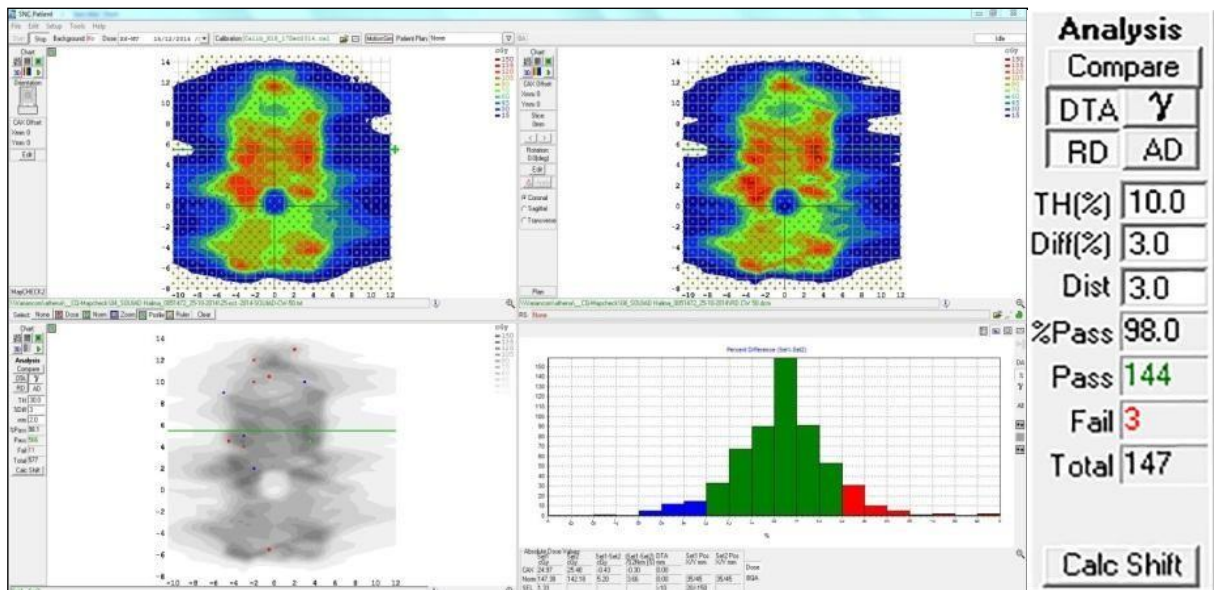


Figure III.6 Evaluation de distribution de dose.

III.3.6. L'imagerie embarquée (OBI) et la console 4DITC

Le système d'imagerie embarqué ("*On Bord Imaging*", OBI®) est monté sur l'accélérateur "*Varian Clinac RapidArc*". Il est composé de deux bras robotisés, l'un comportant un tube à rayons X de basse énergie (kVS), et l'autre un détecteur plan en silicium amorphe (kVD). La figure II.7 montre le système d'imagerie embarqué avec ses différents éléments.

Ces deux bras sont montés sur l'accélérateur de façon à ce que le faisceau de basse énergie soit perpendiculaire au faisceau de traitement de haute énergie (MV). Etant constitué chacun de trois articulations, ces deux bras peuvent être déplacés au moyen du boîtier de commande manuelle à l'intérieur de la salle de traitement ou du boîtier de commande situé au pupitre de commande de l'accélérateur. La source de basse énergie KVS peut être déplacée dans les directions verticale et longitudinale et le kVD peut être déplacé dans ces deux directions en plus de la direction latérale. Notons que la direction des mouvements des bras n'est pas la même que celle de la table. Les mouvements latéral et vertical sont relatifs à la direction du faisceau de haute énergie : le mouvement latéral du kVD est un mouvement parallèle au faisceau de haute énergie et le mouvement vertical est un mouvement éloignant ou rapprochant le kVS ou le KVD du faisceau de haute énergie.

L'acquisition des images 3D-CBCT est réalisée par l'OBI, à l'aide de la console 4DITC "*4D Integrated Treatment Console*".

Cette console permet aussi de visualiser et d'exploiter les différentes images 3D-CBCT obtenues et les comparer aux images CT de référence (figure II.8).



Figure III.7 Système d'imagerie embarqué.
Centre Anti-Cancer ATHENA.

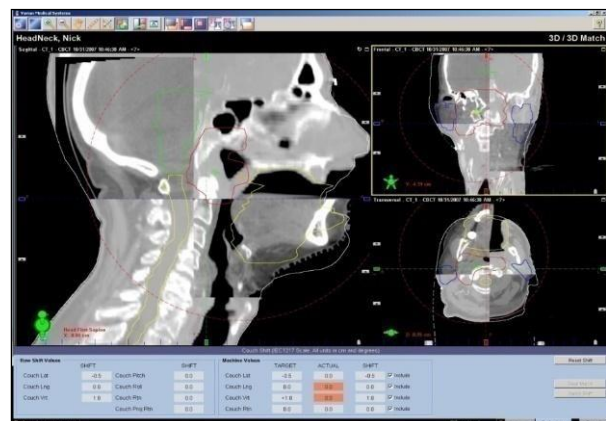


Figure III.8 Recalage d'image 3D CBCT.
Centre Anti-Cancer ATHENA.

III.4. Méthodes expérimentales

III.4.1. Caractéristiques des patients

Un groupe de 46 patients, atteints de cancers du nasopharynx, traités par la technique VMAT au Centre Anti Cancer ATHENA entre Mai 2017 et Mai 2019 ont été inclus dans cette étude. Les patients sélectionnés sont ceux chez qui on avait diagnostiqué un cancer du nasopharynx classé T2, T3 ou T4 et N2 ou N3, conformément à la classification par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2002 [52]. Un bilan d'extension a été établi pour tous les patients : des images CT rehaussées en utilisant un produit de contraste ainsi que des images IRM de la région ORL, une nasopharyngoscopie, une scintigraphie osseuse ainsi que des analyses sanguines.

Aucun cas de métastase n'a été enregistré et tous les patients ont reçu un traitement de radio-chimiothérapie concomitante avec une dose hebdomadaire de 40 mg/m² de Cisplatine. Les caractéristiques des 46 patients sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau III.1 Caractéristiques des 46 patients

Nombre de patients	46
Age moyen (Ecart)	37.7 (10-87)
Sexe (F, M) %	15%, 85%
Stade T % T1, T2, T3, T4	8.7%, 39.1%, 26.1%, 26.1%
Stade N % N0, N1, N2, N3, N3b, N3c	13%, 23.9%, 54.3%, 4.3%, 2.2%, 2.2%
Doses prescrites (Gy)	54.0 / 59.4 / 70.0
Cisplatine	40 mg/m ²

III.4.2. Acquisition d'imageries et planification

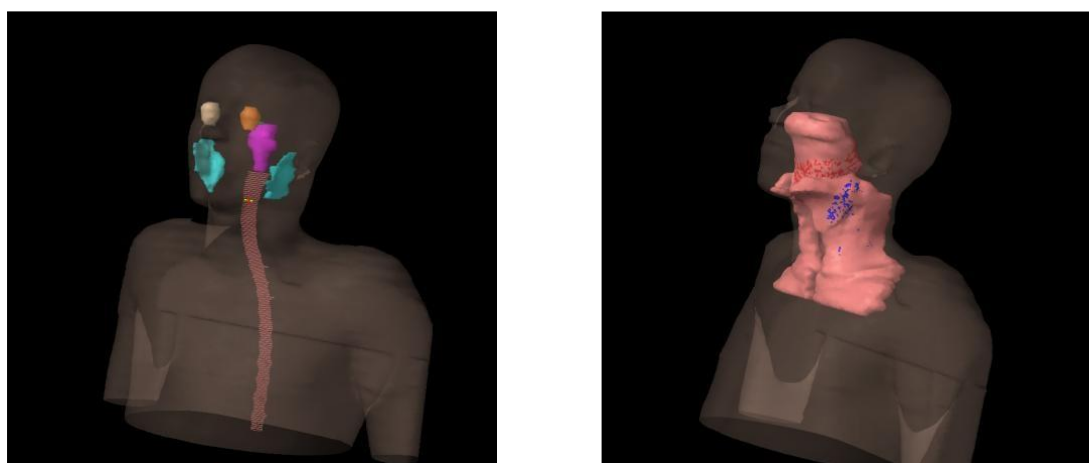
Tous les patients ont été immobilisés avec un masque thermoformé de la région tête-cou et épaule. Un scanner de référence a été obtenu avec une épaisseur de coupe de 2,5 mm utilisant un produit de contraste (omnipaque 300mg/ml) par voie intraveineuse pour le rehaussement de l'image. Puis ces images ont été transférées vers un système de planification de traitement (TPS) (Eclipse Version 11.1, Varian Medical Systems, USA).

Les volumes cibles ont été définis coupe par coupe sur les imageries CT de référence. Une imagerie IRM acquise avant le traitement est également utilisée afin de mieux définir ces volumes en utilisant une fusion IRM-CT basée sur un recalage osseux ($200 < HU < 1700$) (figure II.9).

Le GTV est défini comme l'ensemble des lésions tumorales, mesurables, palpables ou visibles en imagerie. Cela comprend le nasopharynx en totalité, l'espace pharyngé et toutes les adénopathies initialement atteintes. Le CTV est défini comme étant le GTV plus une marge d'une potentielle atteinte microscopique. Il comprend l'ensemble du nasopharynx, les ganglions lymphatiques, le clivus, la base du crâne, les fosses ptérygoïdiennes, l'espace parapharyngé, le sinus sphénoïdal inférieur, le tiers postérieur de la cavité nasale et les sinus maxillaires. Enfin, le PTV est défini comme le CTV plus une marge de 5 mm, afin de comptabiliser les erreurs quotidiennes du positionnement du patient. Tous les organes à risque adjacents tels que le tronc cérébral, la moelle épinière, les glandes parotides, le chiasma optique ont été définis sur chaque image acquise (figure III.9).



Figure III.9 Fusion CT-IRM basée sur un recalage osseux.



(A)

(B)

Figure III.10 Définition des volumes : (A) Organes à risque, (B) Volumes cibles.

Le traitement est administré une fois par jour, 5 fractions par semaine, sur 6 semaines et 3 jours. Tous les volumes cibles ont été traités simultanément en utilisant la technique du boost intégré (Simultaneous Boost Integrated, SIB). Le PTV70 reçoit une dose de 70 Gy sur 33 fractions avec 2,121 Gy par fraction. Le PTV59.4 reçoit une dose de 1,8 Gy / fraction pour un total de 59,4 Gy au bout de 33 fractions. La partie basse du cou (ganglions sus claviculaires) reçoit une dose de 1,636 Gy / fraction avec un total de 50,4 Gy [53].

Un plan de traitement initial a été planifié en utilisant la technique VMAT sur un double arc de photons X de 6MV avec une rotation du collimateur de 10° ou 15° pour l'arc au sens des aiguilles d'une montre « CW » et de 350° ou 345° pour l'arc au sens contraire des aiguilles « CCW ».

L'optimisation de la distribution de la dose a été réalisée avec l'algorithme Varian- DVO «Optimisation volume-dose» (version 11.0.31) et le calcul de la dose final avec l'algorithme Varian-AAA «Algorithme analytique anisotrope» (version 11.0.31) (figure III.11).

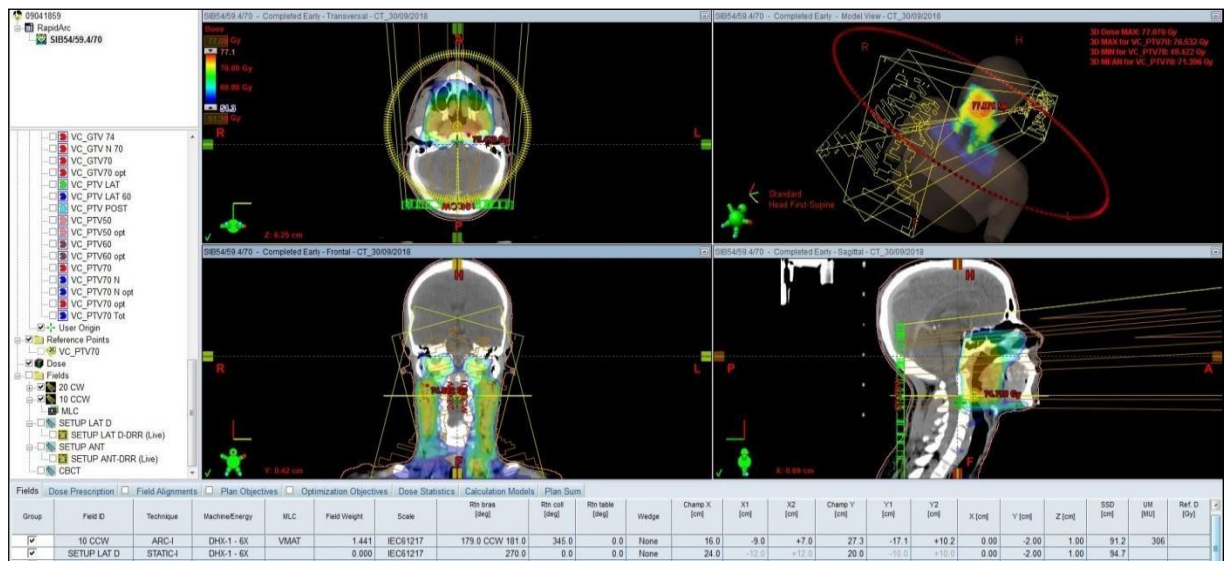


Figure III.11 Exemple de planification VMAT.

III.4.3. Re-simulation et replanification

Au cours du traitement, d'autres images CT ont été acquises, et tous les VC et les OAR ont été redéfinis manuellement coupe par coupe. La relation spatiale entre les isocentres de l'imagerie CT initiale et celles répétées a été établie en utilisant une fusion CT-CT basée sur un recalage osseux (200<HU<1700), afin d'éliminer les erreurs de positionnement entre les images CT (figure III.12).

Cet enregistrement a été utilisé pour prendre en compte les modifications anatomiques et les différences de position du volume cible et des OAR. Ensuite, d'autres plans ont été calculés et comparés en utilisant la technique hybride décrite par Hansen et al [54].



Figure III.12 Fusion CT-CT basée sur un recalage osseux.

III.5. Discussion des résultats

III.5.1. Estimation du moment approprié pour une replanification

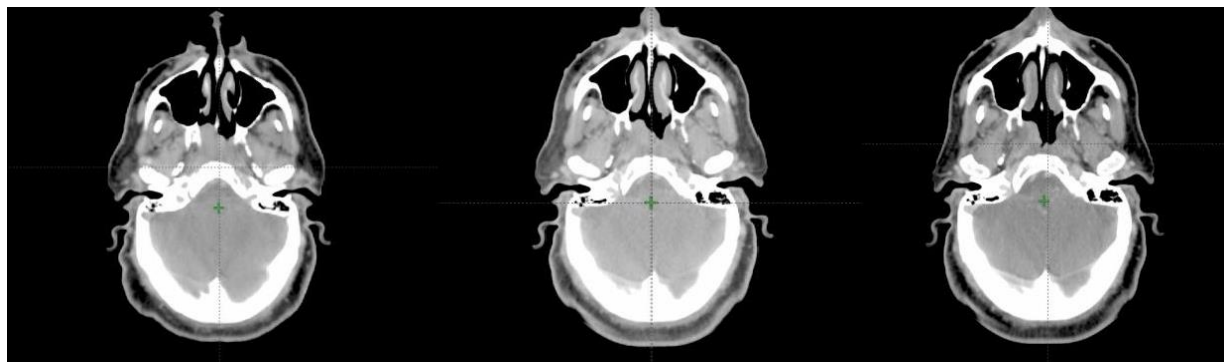
Pour cette partie, une étude préalable regroupant 5 patients parmi les 46 décrits précédemment, est réalisée afin de procéder à l'estimation du moment approprié pour une replanification.

Pour ce faire, en plus de l'imagerie CT initiale acquise le jour de la simulation (CT1), une deuxième imagerie CT est acquise après la 3^{ème} semaine de traitement (CT2) et une troisième imagerie (CT3) est acquise à la fin du traitement (33^{ème} fraction). Un plan VMAT initial (Plan1) est basé sur l'imagerie de la simulation (CT1), un deuxième plan (Plan2) VMAT est calculé sur (CT2). Un premier plan hybride (HPlan1) est généré pour chaque patient en appliquant la configuration du Plan1 aux données anatomiques du (CT2). Un deuxième plan hybride HPlan2 est généré en appliquant la configuration du Plan 1 aux données anatomiques du (CT3).

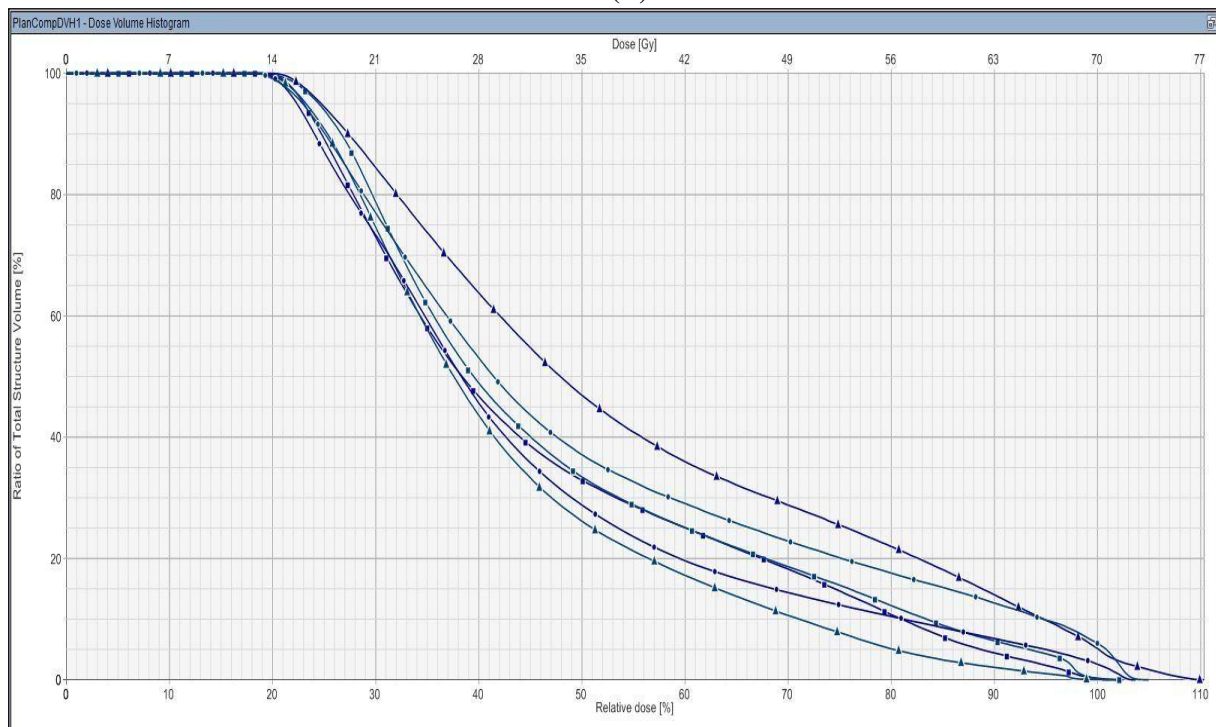
Les variations anatomiques sont comparées entre les trois imageries CT1, CT2, et CT3 pour le GTV N70, les glandes parotides ainsi que le volume du contour externe entre les deux vertèbres cervicales C1 et C4 ($V_{(C1-C4)}$).

Pour ce faire, des taux relatifs sont calculés afin de mieux quantifier ces changements anatomiques, avec T1% exprimant le taux relatif moyen des changements volumétriques entre CT1 et CT2, et T2% exprimant le taux relatif moyen des changements volumétriques entre CT2 et CT3.

D'une autre part une comparaison dosimétriques est effectuée afin d'analyser les conséquences des changements volumétriques enregistrés sur la contrainte de dose des deux glandes parotides la V_{30} . Des taux relatifs moyens sont calculés en comparant les DVH des trois plans (Plan2, HPlan1 et HPlan2), avec T1% qui exprime les variations dosimétriques entre le Plan2 et HPlan1, T2% qui exprime les variations dosimétriques entre le Plan2 et HPlan2 (figure III.13).



(A)



(B)

Figure III.13 (A) Comparaison anatomique entre les trois imageries CT, (B) Comparaison dosimétrique entre les trois DVH.

Les résultats des variations anatomiques et dosimétriques ont été quantifiés et présentés sous formes de tableaux et d'histogrammes, et les taux relatifs ont été calculés en utilisant la relation suivante :

$$T(\%) = \frac{V_{ref} - V_i}{V_{ref}} * 100 \quad (II.1)$$

Où :

- V_{ref} : la valeur de référence (CT1 ou Plan1).
- V_i : la valeur calculée sur CT_i , ou $Plan_i$.

- Variations anatomiques

Les résultats des variations anatomiques pour les cinq patients (Valeurs moyennes \pm écart type) des volumes des glandes parotides, du GTV N70 ainsi que du $V_{(C1-C4)}$ sont résumés dans le Tableau III.2, et présentés sous forme d'histogrammes dans la figure III.14.

Tableau III.2 Variations anatomiques (Valeurs moyennes \pm écart type) des 5 patients.

	CT1 (cm ³)	CT2 (cm ³)	CT3 (cm ³)	T1%	T2%
GPD	38.5 \pm 15.1	30.1 \pm 10.6	25.1 \pm 9.1	21.8 \pm 5.6	16.8 \pm 3.2
GPG	38.6 \pm 14.1	29.8 \pm 8.9	24.4 \pm 7.6	22.8 \pm 6.6	18.2 \pm 3.4
GTV N70	42.9 \pm 12.4	21.9 \pm 8.1	8.9 \pm 2.6	48.9 \pm 11.7	59.3 \pm 10.9
$V_{(C1-C4)}$	1304.1 \pm 359.4	1193.8 \pm 301.2	1103.6 \pm 258.4	8.4 \pm 3.0	7.5 \pm 2.4

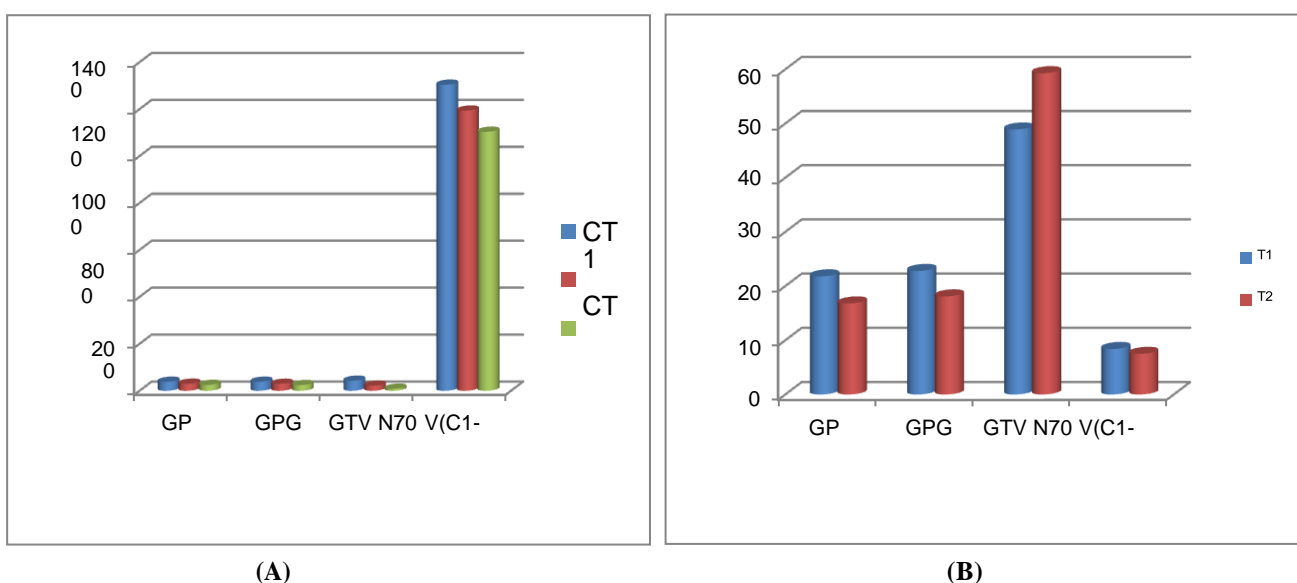


Figure III.14 (A) Variations anatomiques (Valeurs moyennes \pm écart type), (B) Taux relatifs moyens des variations anatomiques des 5 patients.

- **Contour externe V_(C1-C4)**

Une diminution moyenne du volume V_(C1-C4) du contour externe a été enregistrée pour ces patients entre les trois images CT, avec des taux relatifs moyens : T1 de $(8.4 \pm 3.0)\%$ après la 3^{ème} semaine, et T2 de $(7.5 \pm 2.4)\%$ à la fin du traitement. Cette diminution est expliquée par une perte de poids progressive pour tous les patients tout au long du traitement.

On remarque aussi que le taux relatif (T1%) moyen des changements volumétriques après la 3^{ème} semaine est plus important que celui observé entre la 3^{ème} semaine et la fin du traitement (T2%).

Les patients ont donc tendance à perdre du poids durant les trois premières semaines du traitement d'une manière plus significative que durant les dernières semaines du traitement (figure III.15).

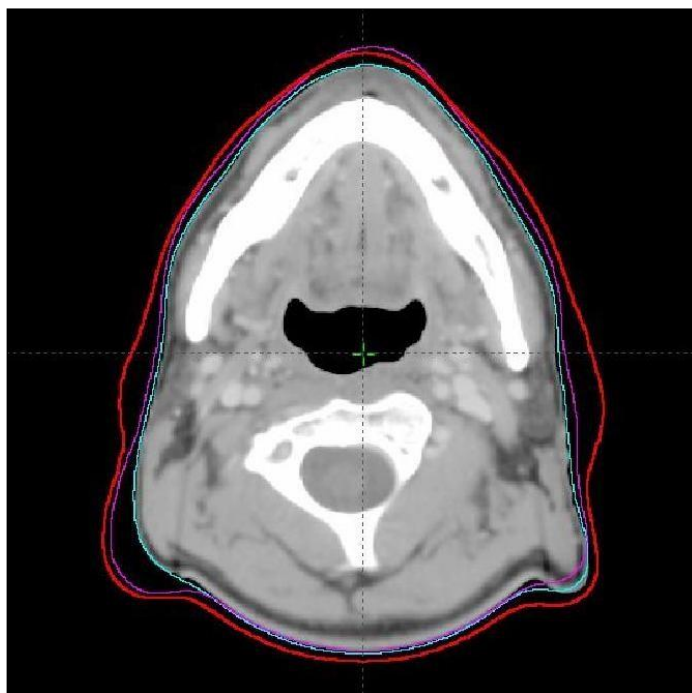


Figure III.15 Variations volumétriques du volume externe : en rouge volume externe du CT1 ; en magenta contour externe du CT2 ; en cyan contour externe du CT3.

- **Les glandes parotides**

Une réduction moyenne dans les volumes des deux glandes parotides droite et gauche est observée, avec des taux relatifs : T1 de $(21.8 \pm 5.6$ et $22.8 \pm 6.6)\%$ pour la parotide droite et gauche respectivement et T2 de $(16.8 \pm 3.2$ et $18.1 \pm 3.4)\%$ pour la parotide droite et gauche respectivement.

Le taux relatif moyen des changements volumétrique des deux glandes parotides après la 3^{ème} semaine (T1%) est beaucoup plus significatif que celui enregistré entre la 3^{ème} semaine et la dernière semaine du traitement (T2%). Cette diminution du volume des glandes parotides est souvent une des conséquences de la perte de poids subie par les patients (figure III.16).

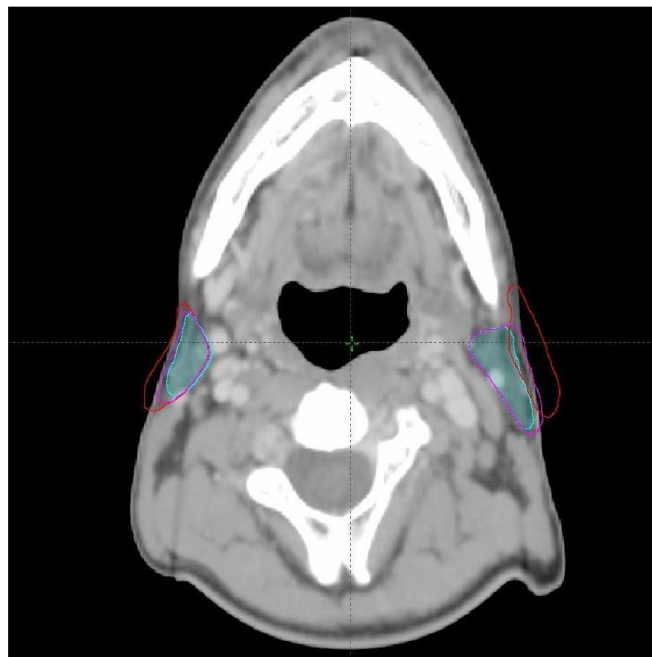


Figure III.16 Variations volumétriques des deux glandes parotides : en rouge : volume du CT1 ; en magenta : volume du CT2 ; en cyan : volume du CT3.

- **GTV N70**

Pour le volume tumoral ganglionnaire GTV N70, le taux relatif moyen des changements du volume cible est de $(48.9 \pm 11.7)\%$ après la 3^{ème} semaine (T1%) et de $(59.3 \pm 10.9)\%$ à la fin du traitement (T2%). Cette fonte progressive et continue tout au long du traitement est due à la réponse tumorale aux radiations reçues et le déplacement de ce volume est dû aussi à la perte de poids enregistrée chez ces patients tout au long de leur traitement.

- **Variations dosimétriques**

Dans cette partie, nous avons pris comme contraintes de doses pour les deux glandes parotides les recommandations du QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Radiation Effects in the Clinic) [55], à savoir :

- Parotides : $V_{30} < 50\%$.

Les résultats des variations dosimétriques pour les cinq patients (Valeurs moyennes \pm écart type) au niveau des deux glandes parotides sont résumés dans le Tableau III.3, et présentés sous forme d'histogrammes dans la figure III.17.

Tableau III.3 Variations dosimétriques (Valeurs moyennes \pm écart type) des 5 patients.

	Plan 2	HPlan 1	HPlan 2	T1%	T2%
GPD V ₃₀ (%)	43.3 \pm 4.2	52.0 \pm 9.9	57.0 \pm 3.3	20.1 \pm 30.6	31.6 \pm 10.0
GPG V ₃₀ (%)	41.1 \pm 4.8	51.2 \pm 8.3	58.2 \pm 6.9	24.6 \pm 25.1	41.6 \pm 29.5

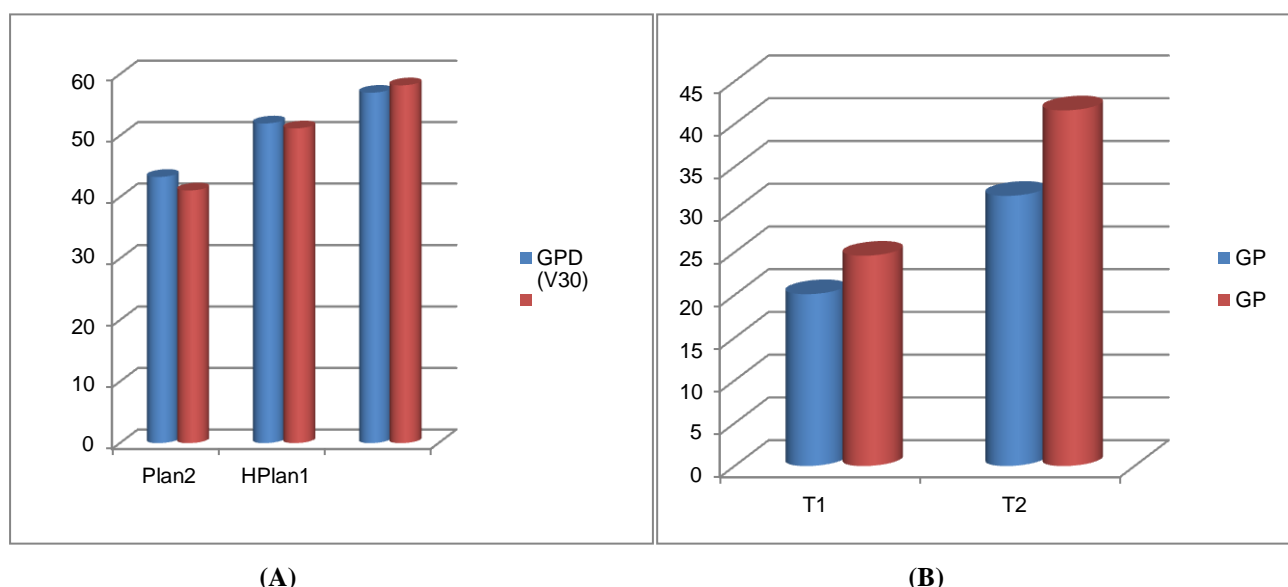


Figure III.17 (A) Variations dosimétriques (Valeurs moyennes \pm écart type), (B) Taux relatifs moyens des variations dosimétriques des 5 patients.

- **Les glandes parotides**

Une augmentation moyenne dans la V_{30} est observée au niveau des deux glandes parotides. Un taux relatif moyen de (20.1 \pm 30.6 et 24.6 \pm 25.1)% pour la parotide droite et gauche respectivement est enregistré après la 3^{ème} semaine (T1%), et de (31.6 \pm 10.0 et 41,6 \pm 29.5)% enregistré à la fin du traitement (T2%). Cette augmentation de la contrainte de dose est expliquée par la perte de poids du patient, entraînant ainsi le déplacement des deux glandes parotides vers les régions de fortes doses (figure III.18).

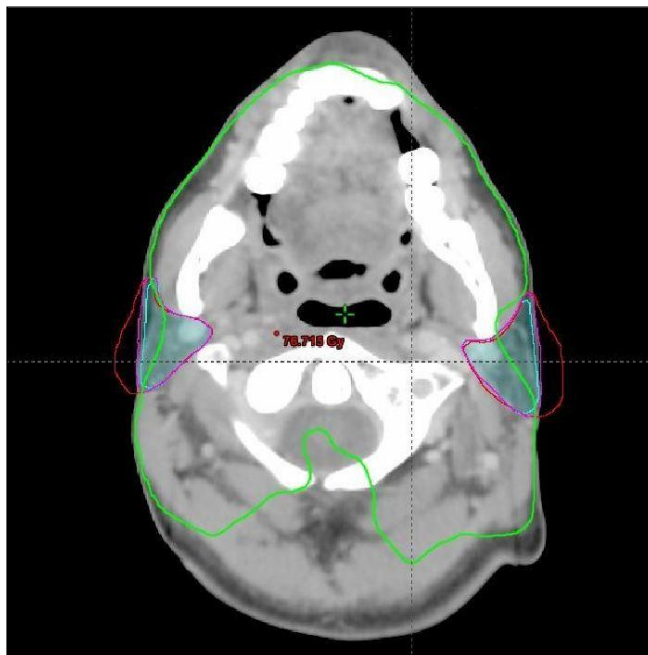


Figure III.18 Volume des parotides recevant la 30Gy : en rouge : volume sur CT1 ; en Magenta volume sur CT2 ; en cyan : volume sur CT3.

Les patients atteints de cancer du nasopharynx connaissent des changements significatifs au cours de leur traitement par radiothérapie externe. Ces changements incluent le rétrécissement du volume tumoral, ganglions lymphatiques atteints, la perte de poids et les variations géométriques / volumétriques de certains organes à risque.

Dans une étude de Cheng et al [56]. Les rétrécissements moyens de la maladie nasopharyngée et des ganglions lymphatiques métastatiques étaient respectivement de 9,1% et 16,2% à 30 Gy et de 13,1 et 28,7% à 50 Gy.

Huang et al [57] dans leur étude qui avait comme objectif de déterminer le moment approprié pour un nouveau plan de radiothérapie adaptative (ART), ont évalué les changements anatomiques et dosimétriques des volumes cibles et des organes à risque (OAR) chez dix-neuf patients atteints de cancer du nasopharynx. Ces changements des volumes du GTV_{nx} et GTV_{nd} ont été observés à la fin du traitement avec une diminution significative de $(65,6 \pm 13,3)\%$ et $(72,7 \pm 13,3)\%$ correspondant à des taux de réduction de $(17,3 \pm 10,4)\%$ par semaine et $(22,2 \pm 15,0)\%$ par semaine, respectivement.

Cela coïncide avec nos résultats concernant la diminution du volume cible GTV N70. En effet dans notre étude une réduction du volume du GTV N70 de 48.9% a été notée après la 3^{ème} semaine et de 59.3% à la fin du traitement.

La perte de poids est un événement fréquent chez les patients atteints d'un cancer de la sphère ORL, et ce lorsque la RT est administrée avec ou sans chimiothérapie concomitante. Ng et al. [58] ont constaté qu'à la fin de la RT, 82% des patients atteints de cancers du nasopharynx avaient une perte de poids significative avec un bilan énergétique négatif, qui a persisté pendant plus de 6 mois après la radiothérapie.

Cheng et al. [56] ont constaté que la plupart des patients NPC traités par IMRT ont subi une perte de poids significative au cours de la RT. En effet, la perte de poids moyenne à 30 et 50 Gy était respectivement de 5,4% et 9,3%. Huang et al. ont constaté une perte de poids moyenne de $(1,5 \pm 2,2)\%$ par semaine, avec une perte de poids significative enregistrée de la première semaine à la fin du traitement, ce qui indique que les patients ont subi une perte de poids progressive. Ces résultats coïncident avec la perte de poids enregistrée dans notre étude et qui a été estimée de 8,4% et 7,5% après la 3^{ème} semaine et à la fin du traitement respectivement.

La différence entre les patients concernant la perte de poids peut être expliquée par la différence dans l'état physique général du patient, les complications causées par le traitement lui-même mais aussi l'état psychique du patient. Une perte de poids importante pendant un traitement par RT peut avoir un impact négatif sur les résultats du traitement, la qualité de vie entraînant ainsi un temps de récupération prolongé et un pronostic vital moins favorable.

Les parotides sont les organes les plus fréquemment concernés par les changements volumétriques chez les patients atteints de cancer du nasopharynx. Wang et al. [59] ont montré une réduction de volume de 14,7% pour la parotide gauche et de 18,2% pour la parotide droite durant un traitement par IMRT chez des patients atteints de cancer du nasopharynx, en comparant le CT de planification initial et un CT répété obtenu après traitement à une dose de 40 Gy. Lu et al. [60] ont trouvé une réduction de volume de $(35,1 \pm 20,0)\%$ et de $(24,6 \pm 11,9)\%$ pour les parotides gauche et droite, respectivement, après 25 fractions de traitement.

Dans notre étude une diminution de $(38,5 \pm 15,1 \text{ à } 30,1 \pm 10,6) \text{ cm}^3$ pour la parotide droite et de $(38,6 \pm 14,1 \text{ à } 29,8 \pm 8,9) \text{ cm}^3$ après la 3^{ème} semaine avec des taux relatifs moyens de 20,9% et 20,8% pour les parotides droite et gauche respectivement. À la fin du traitement une diminution de $(38,5 \pm 15 \text{ à } 25,1 \pm 9,1) \text{ cm}^3$ et de $(38,6 \pm 14,1 \text{ à } 24,4 \pm 7,6) \text{ cm}^3$ avec un taux relatif moyen de 16,8% et 18,2% pour la parotide droite et gauche respectivement.

Cela est compatible aux résultats précédents mais également à ceux trouvés par Huang et al [57], qui ont constaté que la réduction de volume des parotides la plus importante s'est produite à la 3^{ème} semaine. Aussi, il a été rapporté que le rétrécissement de la parotide et son déplacement est souvent dû à une perte de poids.

Les changements anatomiques significatifs subis par les patients avec un cancer du nasopharynx peuvent affecter la distribution de la dose. Le plan initial basé sur des images CT acquises avant le traitement ne reflète pas précisément la distribution de dose réelle délivrée pendant le traitement.

Fung et al. [61] ont créé deux nouveaux plans adaptatifs (PII-ART et PIII-ART) pour 10 patients NPC recevant un traitement de radiothérapie par la technique tomothérapie basés sur des images CT et ont utilisé ces plans pour le traitement en deux phases PII après la 25^{ème} fraction) et phase trois PIII après la 35^{ème} fraction. Deux plans hybrides PII-NART et PIII-NART ont été aussi générés en utilisant les contours initiaux collés sur les ensembles des images PII et PIII en utilisant la fusion CT-CT.

Des comparaisons dosimétriques ont été faites entre les plans non adaptatifs (NART) et les plans adaptatifs correspondants. Ils ont constaté que sans replanification, la dose moyenne au niveau des deux parotides avait augmenté. Cheng et al. [57] ont réalisé des images CT et IRM à 30 Gy et 50 Gy pour 19 patients NPC traités par IMRT. En comparant le plan initial avec les plans hybrides générés par la superposition du plan initial aux images CT répétées, ils ont constaté que les plans hybrides montraient une dose significativement plus élevée pour les parotides.

Les résultats précédents montrent qu'il est essentiel de déterminer un moment approprié auquel un traitement par radiothérapie adaptative devient nécessaire pour garantir que la dose prévue pour les volumes tumoraux et les OAR peut être délivrée sûrement tout au long d'un traitement par radiothérapie externe.

Ainsi, nos résultats montrent qu'une deuxième imagerie CT réalisée après la 3^{ème} semaine de traitement est nécessaire et suffisante pour l'identification des changements anatomiques et le suivi des conséquences dosimétriques afin d'éviter un sous dosage des volumes cibles et un surdosage au niveau des organes à risque.

III.5.2. Apport de la radiothérapie adaptative dans le traitement des cancers du nasopharynx

Dans la première partie de cette étude, nous avons essayé de déterminer les éléments indicateurs afin d'estimer le moment approprié pour une re planification.

En effet, les changements volumétriques significatifs ont été observés après la 3^{ème} semaine de traitement.

Dans cette deuxième partie, nous allons quantifier les variations volumétriques et leurs conséquences dosimétriques pour les 46 patients afin de rehausser l'apport de la radiothérapie adaptative dans le traitement du cancer du nasopharynx en mode VMAT.

Les variations volumétriques des différents OAR : parotides droite et gauche, contours externes $V_{(C1-C4)}$ ainsi que le volume ganglionnaire GTV N70, sont analysées et quantifiées. De plus les conséquences dosimétriques de ces variations sont étudiées pour les volumes des deux parotides droite et gauche, le tronc cérébral, la moelle épinière et le GTV N70.

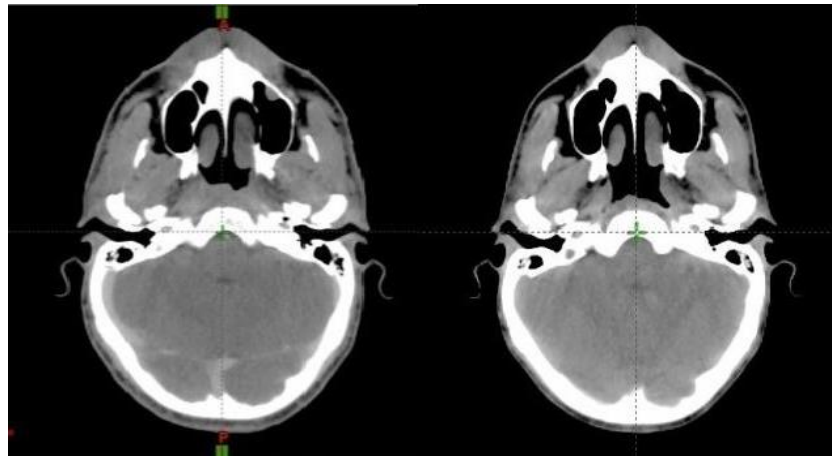
Les 46 patients ont bénéficié d'un second scanner de simulation (CT2) acquis après la 3^{ème} semaine de traitement. Tous les VC et les OAR sont redéfinis manuellement coupe par coupe. La relation spatiale entre les isocentres du CT initial et celui répété est établie en utilisant la fusion CT-CT basée sur un recalage osseux ($200 < HU < 1700$), afin d'éliminer les erreurs de configuration entre les deux images CT. Cette fusion est utilisée afin de prendre en compte les modifications anatomiques et les différences de position du volume cible et des OAR. Par la suite, un deuxième plan VMAT est calculé et défini comme Plan2 (CT2), qui est utilisé pour terminer le traitement planifié.

Le Plan1 (CT1) est basé sur le scanner initial, et le Plan2 (CT2) est calculé à partir du scanner (CT2). Un plan hybride (HPlan) est généré pour chaque patient en appliquant la configuration du Plan1 à l'anatomie du (CT2).

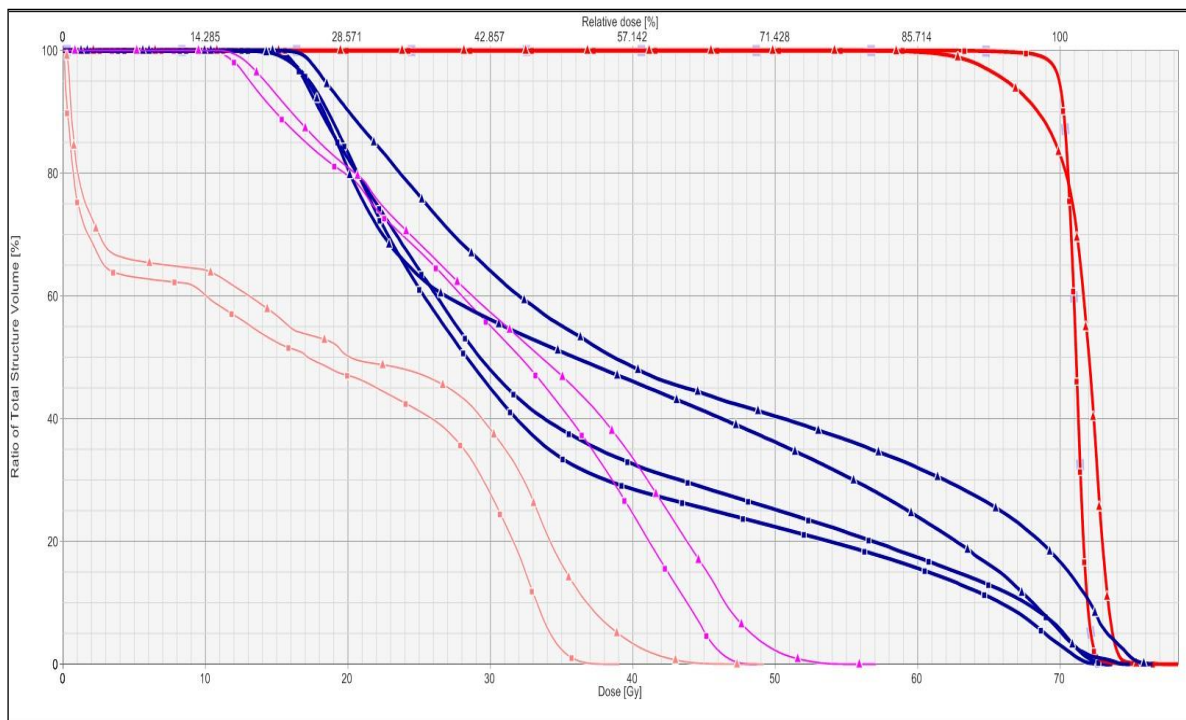
Les modifications anatomiques observées après 3 semaines de radiothérapie sont comparées entre CT1 et CT2 en calculant le taux relatif moyen des changements volumétriques entre CT1 et CT2 (T1%). Aussi, les variations dosimétriques sont quantifiées et évaluées en calculant le taux relatif moyen de ces variations entre le Plan2 et le HPlan, en se basant sur les DVH calculés pour chaque plan (figure III.19).

Chapitre III Radiothérapie adaptative en mode VMAT basée sur l'acquisition multiple d'imageries 3D

Les résultats des variations volumétriques et dosimétriques ont été quantifiés et présentés sous formes de tableaux et d'histogrammes. Une partie des résultats obtenus, a fait l'objet d'un article accepté et sera publié dans la revue « *International journal of radiation research* ».



(A)



(B)

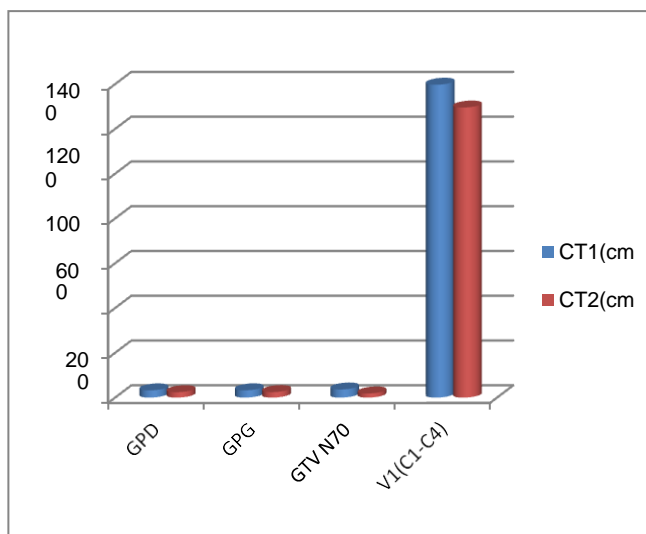
Figure III.19 (A) Comparaison anatomique entre les deux imageries CT, (B) Comparaison dosimétrique entre les deux DVH.

- **Variations anatomiques**

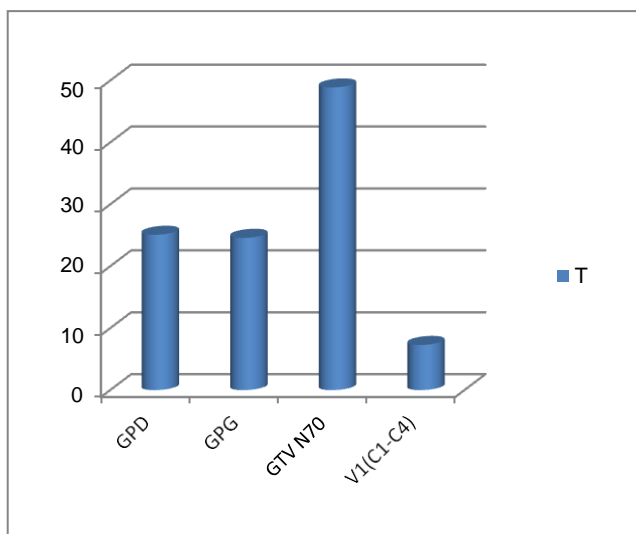
Les résultats des variations anatomiques pour les 46 patients (Valeurs moyennes \pm écart type) des volumes des glandes parotides, du GTV N70 ainsi que du V_(C1-C4) sont résumés dans le Tableau III.4, et présentés sous forme d'histogrammes dans la figure III.20.

Tableau III.4 Variations anatomiques (Valeurs moyennes \pm écart type) des 46 patients.

	CT1 (cm ³)	CT2 (cm ³)	T (%)
GPD	32.3 \pm 10.3	24.2 \pm 7.9	25.1 \pm 13.7
GPG	32.5 \pm 10.2	24.5 \pm 8.0	24.6 \pm 14.9
GTV N70	36.2 \pm 27.4	18.5 \pm 22.9	48.9 \pm 22.1
V _(C1-C4)	1397.3 \pm 321.2	1295.5 \pm 270,9	7.3 \pm 3.7



(A)



(B)

Figure III.20 (A) Variations anatomiques (Valeurs moyennes \pm écart type), (B) Taux relatifs moyens des variations anatomiques des 46 patients.

- **Contour externe V_(C1-C4)**

Une réduction moyenne avec un taux relatif moyen de (7.3 \pm 3.7)% au niveau du volume V_(C1-C4) est notée. Cette réduction est due à l'amaigrissement des patients recevant un traitement par radiothérapie. Cet amaigrissement peut avoir un impact important dans l'altération de la distribution de dose au niveau du volume cible ainsi que les organes à risque (figure III.21).

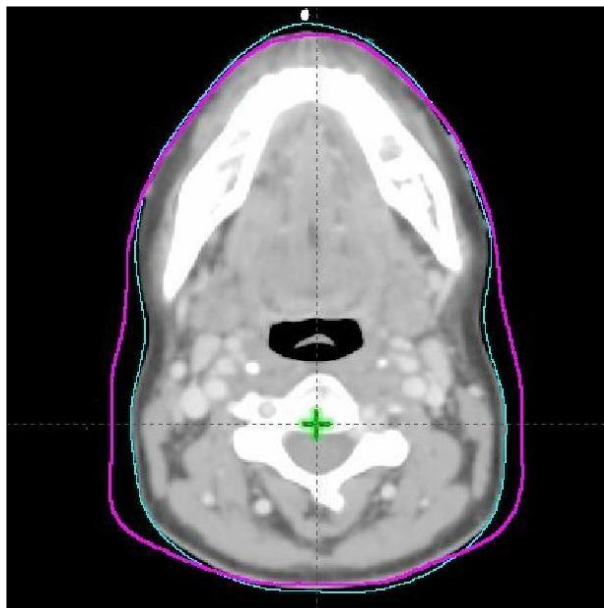


Figure III.21 Contour externe ; en Magenta $V_{(C1-C4)}$ sur CT1, en cyan $V_{(C1-C4)}$ sur CT2

- Les glandes parotides

Nos résultats montrent une diminution significative dans les volumes des deux glandes parotides. En effet, le taux relatif moyen des variations volumétriques de $(25.1 \pm 13.7$ et $24.6 \pm 14.9)\%$ a été enregistré pour les deux glandes parotides droite et gauche respectivement. Cette diminution des volumes est due à une atrophie post radique des deux glandes parotides (figure III.22).



Figure III.22 Fonte des deux glandes parotides, en rouge les parotides sur CT1, en cyan les parotides sur CT2.

- **GTV N70**

Une diminution moyenne significative aussi avec un taux relatif de $48.9 \pm 22.1\%$, a été notée pour le GTV N70. Cette diminution est due à la réponse tumorale au traitement par radiothérapie. Un déplacement dû à l'amaigrissement du patient peut être aussi noté entraînant ainsi un sous dosage au niveau du volume cible (figure III.23).

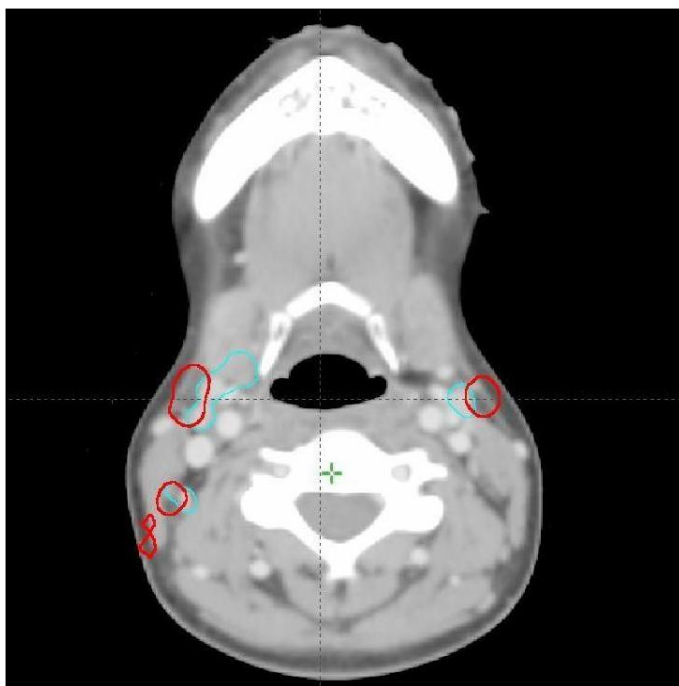


Figure III.23 la fonte du volume GTV N70, en rouge GTV N70 sur CT1, en cyan GTV N 70 sur CT2.

- **Variations dosimétriques**

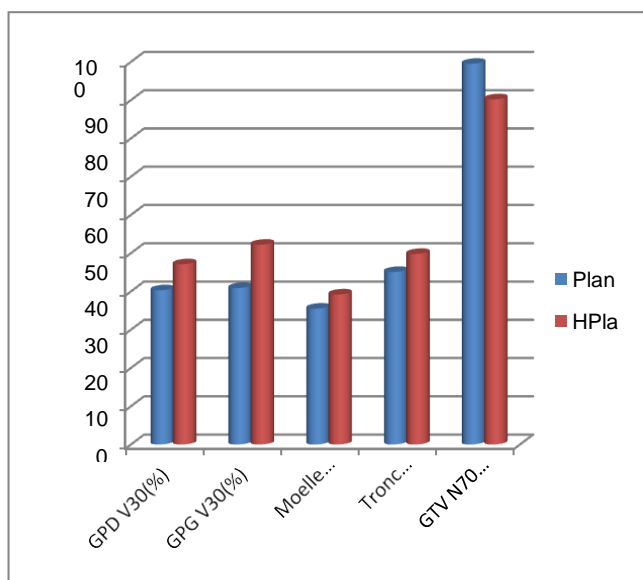
Dans cette partie, nous avons pris comme contraintes de doses pour les organes à risque les recommandations du QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Radiation Effects in the Clinic) [56], à savoir :

- Parotides : $V_{30} < 50\%$.
- Moelle épinière : $D_2 < 45$ Gy.
- Tronc cérébral : $D_2 < 50$ Gy.
- GTV N70 : $D_{95} \geq 95\%$.

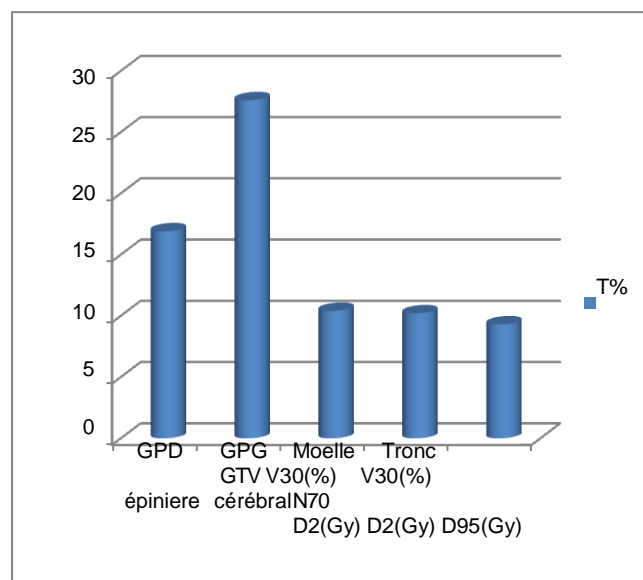
Les résultats des variations dosimétriques pour les 46 patients (Valeurs moyennes \pm écart type) au niveau des glandes parotides, de la moelle épinière, du tronc cérébral ainsi que du GTV N70 sont résumés dans le Tableau III.5, et présentés sous forme d'histogrammes dans la figure III.24.

Tableau III.5 Variations dosimétriques (valeurs moyennes \pm écart type) des 46 patients.

	Plan 1	Plan 2	HPlan	T(%)
GPD V ₃₀ (%)	40.1 \pm 5.9	40.3 \pm 6.8	47.1 \pm 10.5	16.9 \pm 27.4
GPG V ₃₀ (%)	42.7 \pm 9.9	40.9 \pm 6.1	52.2 \pm 12.4	27.6 \pm 34.1
Moelle épinière D ₂ (Gy)	35.8 \pm 1.9	35.5 \pm 1.2	39.2 \pm 4.4	10.4 \pm 14.3
Tronc cérébral D ₂ (Gy)	44.9 \pm 1.2	45.1 \pm 1.2	49.8 \pm 7.8	10.2 \pm 15.2
GTV N70 D ₉₅ (Gy)	99.7 \pm 0.5	99.5 \pm 0.8	90.2 \pm 10.3	9.3 \pm 10.5



(A)



(B)

Figure III.24 (A) Variations dosimétriques (Valeurs moyennes \pm écart type), (B) Taux relatifs moyens des variations dosimétriques des 46 patients.

Une comparaison dosimétrique entre le plan adaptatif (Plan2) et le plan hybride (HPlan) a été effectuée pour les volumes suivants :

- **Les glandes parotides**

Une augmentation de la dose entre le Plan2 et le HPlan avec un taux relatif moyen de (16.9 \pm 27.4 et 27.6 \pm 34.1)% pour les parotides droite et gauche respectivement est enregistrée.

Cette augmentation est due à la perte du poids du patient et le déplacement de ces glandes vers les régions de fortes doses (figure III.25).

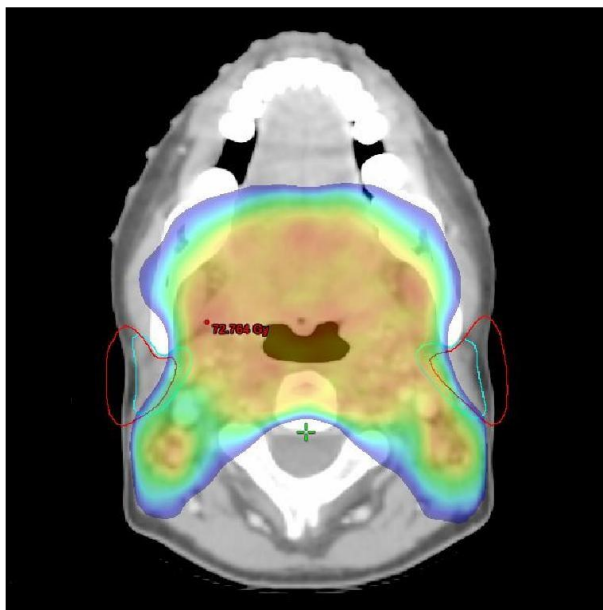


Figure III.25 Exemple de migration des parotides vers les régions de fortes doses.

- **GTV N70**

Une diminution de la couverture (D_{95}) du volume cible ganglionnaire GTV N70 a été estimée de $9.3 \pm 10.47\%$ entre le plan hybride et le plan adaptatif. Cette dégradation de la dose est due aux changements anatomiques subis par les patients ainsi qu'un déplacement de ce volume impliquant un sous dosage au niveau de ce volume-là (figure II.26).

- **Le tronc cérébral**

Pour le tronc cérébral, une augmentation non significative de la contrainte de dose D_2 a été enregistrée avec un taux relatif moyen de $10.2 \pm 15.22\%$.

- **La moelle épinière**

Une légère augmentation de la D_2 au niveau de la moelle épinière avec un taux relatif moyen de $10.4 \pm 14.3\%$ a été enregistrée. Notons que cette légère augmentation au niveau de la moelle épinière ainsi que pour le tronc cérébral, est due à la position non reproductible des patients durant leurs séances de traitement.

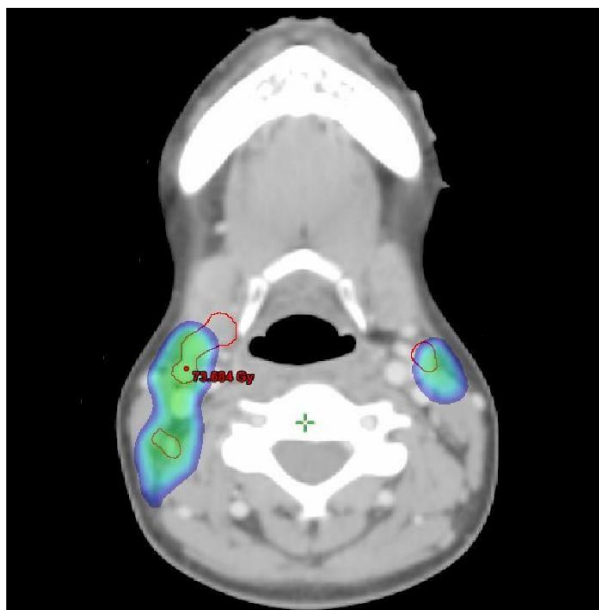


Figure III.26 Sous dosage du GTV N70.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont été menées afin de confirmer les avantages d'une radiothérapie adaptative dans le traitement du cancer du nasopharynx.

En effet, Lu et al. [60], dans leur étude incluant 12 patients atteints d'un cancer du nasopharynx traités avec la technique SIB-IMRT, ont essayé de quantifier les variations anatomiques et leurs conséquences dosimétriques en réalisant une deuxième imagerie scanner (CT2) après la 25^{ème} fraction. Une réduction de $(16.4 \pm 27.3)\%$, $(3.8 \pm 6.3)\%$, et $(8.8 \pm 12.0)\%$ a été notée pour les volumes cibles GTV, PTV1 et PTV2 respectivement.

Pour la parotide droite et gauche les volumes ont diminué de $(24.6 \pm 11.9)\%$ et $(35.1 \pm 20.1)\%$ respectivement. Par conséquent, la comparaison dosimétrique indique que sans replanification la dose au niveau des volumes cibles diminuait et la dose au niveau des OAR (la moelle épinière, le tronc cérébral, les parotides) augmentait, ce qui dégrade la qualité du traitement. Les résultats montrent que l'imagerie répétée et la replanification à la 25^{ème} fraction sont essentielles pour assurer des doses adaptatives aux volumes cibles et aux différents OAR.

Jin et al. [62], ont étudié les bienfaits de la radiothérapie adaptative sur 9 patients atteints d'un cancer du nasopharynx et traités par la technique VMAT. Chaque patient a bénéficié d'une imagerie de replanification (rCT) à la 23^{ème} fraction afin d'évaluer les variations anatomiques et leurs conséquences dosimétriques.

En effet, le volume du GTV a diminué de $(78.83 \pm 38.42)\%$ à $(71.44 \pm 37.46)\%$. Pour les organes à risque, à l'exception de la parotide droite et gauche qui ont diminué de $(21.58 \pm 6.16)\%$ à $(13.29 \pm 4.17)\%$ et de $(19.91 \pm 4.89)\%$ à $(11.80 \pm 2.79)\%$ respectivement, la moelle épinière et le tronc cérébrale n'ont pas connu une différence significative : de $(25.52 \pm 2.44)\%$ à $(24.57 \pm 2.3)\%$ et de $(28.77 \pm 2.89)\%$ à $(26.43 \pm 3.03)\%$ respectivement.

Par rapport aux plans initiaux, les doses moyennes des parotides gauche et droite après ré-optimisation ont été réduites de 62,5 cGy et 67,3 cGy, respectivement, et les valeurs de la V_5 (le volume recevant 5 Gy) des parotides gauche et droite avaient diminué de 7,8% et 11,2%, respectivement. Par contre, Il n'y avait pas de différence significative sur la dose délivrée aux autres OAR.

Les résultats montrent que les patients atteints de NPC et traitant avec la technique VMAT, subissent des changements anatomiques et dosimétriques significatifs au niveau des parotides. L'imagerie répétée à la 23^{ème} fraction et la fusion des images CT-CT étaient suffisamment précises pour identifier les variations volumétriques des deux parotides et garantir ainsi des doses sans danger.

Cheung et al. [63] ont aussi montré, sur une série de 6 patients, que les variations anatomiques ne semblaient pas induire de variations significatives de dose au niveau de la moelle épinière puisque ces variations semblaient aléatoires.

Wada et al. [64] ont également montré, pour 3 patients, une faible augmentation de la dose au niveau de la moelle due essentiellement à des variations dans le positionnement des patients lors des différents CBCT.

Han et al. [65] ont sélectionné cinq patients atteint de cancer du nasopharynx et traités avec la technique tomothérapie, afin d'évaluer l'apport de l'imagerie quotidienne dans la correction du positionnement du patient mais aussi quantifier la variation des volumes des deux parotides droite et gauche et leurs conséquences dosimétriques. Un changement de volume important des deux parotides a été noté pour la plupart des patients au cours de la RT.

Les résultats montrent une diminution significative du volume des glandes parotides conduisant à une dose médiane plus élevée au cours de la dernière phase du traitement. Le volume moyen des glandes parotides avait diminué de $20,5 \text{ cm}^3$ à $13,2 \text{ cm}^3$ à la fin du traitement. En moyenne, la dose médiane aux parotides était de 83 et 145 pour la première et la dernière fraction du traitement respectivement.

Le protocole utilisé a montré donc que l'imagerie quotidienne peut éliminer le risque des variations significatives de la dose pour les OAR.

Ainsi, une surveillance constante des modifications anatomiques du patient et une replanification sélective doivent être utilisées pendant la radiothérapie afin d'éviter toute complication dosimétrique.

Afin de quantifier les variations de la distribution des doses durant un traitement par IMRT, Wang et al [66] ont inclus 28 patients traités pour un cancer du nasopharynx par la technique IMRT. Le traitement a été délivré en 33 fractions avec une dose délivrée de 70 à 76 Gy au GTV. Tous les patients avaient bénéficié d'une deuxième imagerie CT avant la 25^{ème} séance de traitement et une nouvelle replanification a été effectuée à partir de la nouvelle imagerie.

Les Résultats de la comparaison entre les DVH de chaque plan ont montré que le pourcentage de la dose délivrée au volume cible clinique (CTV) a augmenté de façon significative de $4,91\% \pm 10,89\%$, tandis que la dose maximale à la moelle épinière, la dose moyenne à la parotide gauche et la V_{30} à la parotide droite avaient significativement diminué de $5,00 \pm 9,23\text{Gy}$, $4,23 \pm 10,03\text{Gy}$ et $11,47\% \pm 18,89\%$ respectivement dans les plans adaptatifs.

Les résultats de cette étude confirment que la replanification pour les patients atteints de cancer du nasopharynx avant la 25^{ème} fraction d'un traitement par IMRT aide à assurer une dose adéquate aux volumes cibles et des doses sûres aux structures critiques adjacentes.

Fung et al [67] dans leur étude incluant 30 patients atteints de cancer du nasopharynx et traités par la technique tomothérapie hélicoïdale, ont visé à établir une stratégie ART pour ces patients. En effet, dans les images CT de mégavoltage de prétraitement, les changements anatomiques de la paroi postéro-latérale du nasopharynx (P-PN), de la région du cou et des glandes parotides ont été mesurés et évalués.

Les résultats ont montré que le (P-PN), les volumes de la glande parotide et du cou présentaient des régressions importantes au fil du temps. Respectivement, les taux de la diminution moyenne étaient de 0,99, 1,35 et 0,39% / jour, et les pertes de volume moyennes étaient de 35,70, 47,54 et 11,91%. La glande parotide s'est déplacée médialement et supérieurement durant le traitement d'une moyenne de 0,34 et 0,24 cm, respectivement.

La région du cou a montré un déplacement postérieur non rigide, qui a augmenté du haut vers le bas du cou. Selon les occurrences de seuil, trois replanifications à la 9^{ème}, 19^{ème} et 29^{ème} fractions ont été proposées.

Cette stratégie ART a été en mesure de tenir compte des conséquences dosimétriques dues à une déviation anatomique au cours du traitement. Ces résultats ont montré qu'il est cliniquement faisable et serait recommandé pour les centres où un système de planification adaptative n'était pas encore disponible.

En termes de qualité de vie et de contrôle locale de la maladie, l'étude de Zhao et al. [68] ont reporté les avantages d'une replanification après la 20^{ème} fraction du traitement par IMRT pour les patients atteints de cancer du nasopharynx. Aussi, plusieurs d'autres études ont reporté que l'effet du changement des volumes des deux glandes parotides est particulièrement important pour les patients traités pour un cancer du nasopharynx.

En effet, les résultats de ces études montrent que la réduction des volumes des deux glandes parotides ainsi que leur déplacement engendre la migration de celles-ci vers les régions de fortes doses engendrant ainsi une détérioration de la qualité de vie des patients [69,70].

Les résultats montrent que les volumes moyens des glandes parotides avaient diminué au cours du traitement. De plus, les plans hybrides ont montré une diminution de la dose au niveau des volumes cibles et une augmentation de cette dernière au niveau des organes à risque.

L'analyse de ces résultats a montré que la replanification durant un traitement IMRT pour les patients atteints de cancer du nasopharynx améliore la survie sans progression locale de 3ans et diminue les effets tardifs dus aux doses toxiques en cas de non replanification.

La replanification d'un plan de traitement d'un patient en se basant sur des variations anatomiques observées pendant l'irradiation est une idée attirante mais demeure un challenge pour beaucoup de centres anti-cancer. De nombreuses stratégies de RT adaptative sont développées pour faciliter la mise en œuvre dans la routine clinique.

Nos résultats sont compatibles avec ceux des études qui ont été menées ces dernières années. Cela prouve qu'une acquisition d'une deuxième imagerie CT après la 3^{ème} semaine du traitement des patients atteints de cancer du nasopharynx est essentielle et suffisante pour identifier les modifications anatomiques et leurs conséquences dosimétriques afin de s'assurer d'administrer des doses adéquates aux volumes cibles et des doses sûres aux tissus normaux.

Ainsi, une stratégie adaptative basée sur une 2^{ème} imagerie CT acquise après la 3^{ème} semaine du traitement a été adoptée pour tous les patients atteints d'un cancer du nasopharynx traités par la technique VMAT au niveau du Centre Anti-Cancer ATHENA.

Conclusion générale

La radiothérapie adaptative est un concept très attirant mais son implémentation en routine clinique reste difficile. Plusieurs études ont été publiées sur ce sujet, confirmant ainsi les avantages d'une radiothérapie adaptative mais aussi ses limitations du fait des efforts supplémentaires fournis par toute l'équipe de la radiothérapie.

L'objectif général de notre étude a été d'abord d'estimer le moment approprié pour une replanification, mais aussi de déterminer les éléments indicateurs permettant d'identifier les patients atteints de cancer du nasopharynx pour lesquels la distribution de dose délivrée s'éloigne de son objectif prévisionnel, au cours des séances d'irradiation. Ces indicateurs doivent être obtenus rapidement afin de faciliter l'implémentation de concept de la radiothérapie adaptative dans une routine clinique.

Nous avons vu dans la première partie bibliographique, que la technique VMAT constitue un outil de choix pour le traitement des cancers du nasopharynx. En effet, particulièrement adaptée pour les volumes complexes et concaves, cette technique permet des irradiations de haute précision. Cependant, les patients atteints de cancer du nasopharynx sont sujets à des variations anatomiques et cette précision dosimétrique peut être donc altérée par ces variations subis au cours du traitement.

Dans notre travail, nous avons suivi ces changements anatomiques à partir d'images 3D acquises tout au long du traitement. En effet, dans la première partie de notre travail, trois imageries CT ont été acquises à différents moments du traitement afin de pouvoir estimer le moment approprié d'une replanification.

Les variations anatomiques des deux glandes parotides, du GTV N70 et des contours externes ont été évaluées en comparant les trois imageries CT acquises avant le début du traitement (CT1), après la 3^{ème} semaine de traitement (CT2), ainsi qu'à la fin du traitement (CT3).

De plus, des plans de traitement correspondants à chaque imagerie CT ont été générés et calculés et leurs DVH comparés afin de quantifier les variations dosimétriques conséquentes sur la contrainte de dose des deux glandes parotides (V_{30}).

Il en est ressorti que pour les patients atteints de cancer du nasopharynx, une diminution moyenne des volumes du contour externe, des deux glandes parotides et du GTV N70 a été observée chez ces patients causant ainsi une augmentation des doses au niveau des deux glandes parotides.

Ces variations anatomiques ainsi que leurs conséquences dosimétriques sont essentiellement dues à la perte de poids qu'ont subit ces patients tout au long de leur traitement. Aussi, les changements anatomiques observés durant les trois premières semaines du traitement sont plus importants et significatifs que ceux observés durant le reste du traitement.

Les résultats de la première partie de notre travail montrent qu'une imagerie CT réalisée après la 3^{ème} semaine de traitement est nécessaire et suffisante pour l'identification des changements anatomiques et le suivi des conséquences dosimétriques afin d'éviter un sous dosage des volumes cibles et un surdosage au niveau des organes à risque. Un protocole de radiothérapie adaptative après de la 3^{ème} semaine de traitement a donc été adopté pour tous les patients atteints de cancer du nasopharynx.

Dans la deuxième partie, nous avons essayé de confirmer l'apport de la radiothérapie adaptative dans le traitement des cancers du nasopharynx. En effet, nous avons étudié les variations volumétriques des deux parotides, du tronc cérébral, de la moelle épinière, des contours externes et du GTV N70 et leurs conséquences dosimétriques en se basant sur l'acquisition de deux imageries CT : (CT1) acquise avant le début du traitement et (CT2) acquise après la 3^{ème} semaine de traitement. Les DVH du plan adaptatif (Plan2) ainsi que du plan hybride (HPlan1) ont été ensuite comparés.

Il en est résulté que pour la moelle épinière et le tronc cérébral, aucun changement dosimétrique majeur n'a été observé. Par contre, les variations anatomiques observées au niveau des deux glandes parotides ainsi que le GTV N70 sont souvent accompagnées d'une altération de la distribution de dose.

La comparaison entre le plan adaptatif et le plan hybride montre qu'une nouvelle planification et une ré-optimisation du plan initial après la 3^{ème} semaine de traitement est nécessaire. A noter aussi, qu'une augmentation de la dose au niveau des organes à risque induira plus d'effets secondaires (toxicité) d'une part, et d'autre part, un sous dosage des volumes cibles entrainera un mauvais contrôle de la tumeur (récidive).

Notre protocole adaptatif appliqué pour les patients atteints de cancer du nasopharynx recevant un traitement de radiothérapie par la technique VMAT, améliore les résultats dosimétriques en termes de couverture pour le GTV N70 et de toxicité au niveau des glandes parotides permettant ainsi d'assurer un meilleur contrôle tumoral et une meilleure qualité de vie pour ces patients.

Dans le futur, notre étude s'élargira à l'utilisation des images de scintigraphie salivaire envisagées avant et à la fin du traitement par radiothérapie. Cette modalité d'imagerie nous permettra de mieux quantifier la fonction des glandes salivaires, et de montrer ainsi l'apport de la radiothérapie adaptative dans la diminution de la xérostomie chez les patients atteints de cancer du nasopharynx.

Bibliographie

- [1] P. Y. Marcy et al, "Volumes cibles en radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) des carcinomes du cavum : aspects pratiques de la délimitation des volumes cibles et des organes critiques", *Cancer/radiothérapie*, p.240-250 (2005).
- [2] M. C. Yu, "Nasopharyngeal carcinoma: Epidemiology and dietary factors", IARC Scientific publications, p. 39–47 (1991).
- [3] A. W. Lee et al, "Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980-99): An encouraging reduction in both incidence and mortality", *International Journal of Cancer*, p. 680–685 (2003).
- [4] W. H. Jia et al, "Trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma over a 20-25 year period (1978/1983-2002) in Sihui and Cangwu counties in southern China", *BMC Cancer*, p. 178-186 (2006).
- [5] P. Busson et al, "EBV. associated nasopharyngeal carcinomas: from epidemiology to virus-targeting strategies", *Trends in Microbiology*, p.356-360 (2004).
- [6] M. C. Yu et al, "Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: Report of a case-control study in Hong Kong", *Cancer Research* , p. 956–961 (1986).
- [7] G. Henle and W. Henle, "Epstein-Barr virus-specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma", *International Journal of Cancer*, p. 1–7 (1976).
- [8] H. B. Neel et al, "Antibodies to Epstein-Barr virus in patients with nasopharyngeal carcinoma and in comparison groups", *Annals of Otology Rhinology & Laryngology*, p. 477–482 (1984).
- [9] J. M. Naam et al, "Cigarette smoking, alcohol, and nasopharyngeal carcinoma: A case-control study among U.S. whites", *Journal of the National Cancer Institute*, p. 619–622 (1992).
- [10] S. J. Lu et al, "Linkage of a nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus to the HLA region", *Nature*, p. 470–471 (1990).
- [11] H. Deng et al, "Molecular epidemiology and retinoid chemoprevention of head and neck cancer", *Journal of the National Cancer Institute*, p. 199– 211 (1997).
- [12] O. Beahrs et al, "Manual of staging of cancer", ed 4, Philadelphia, PA (1992).
- [13] Union internationale contre le cancer, "TNM atlas", ed 3, 2nd rev, Berlin, Springer-Verlag,(1992).
- [14] P. M. Teo et al, "A comparison of Ho's, International Union Against Cancer, and American Joint Committee stage classifications for nasopharyngeal carcinoma", *cancer*, p. 434–439 (1991).
- [15] Committee of Chinese Clinical Staging of Nasophary, "Report on the revision of nasopharyngeal carcinoma '92 staging", *Chinese Journal of Radiation Oncology*, p. 2-6 (2009).

- [16] Y. P. Mao et al, "A clinical verification of the Chinese 2008 staging system for nasopharyngeal carcinoma", *Ai Zheng*, p. 1022–1028, (2009).
- [17] S. Edge et al, "AJCC cancer staging manual", ed 7, New York, Springer (2010).
- [18] V. F. Chong et al, "Nasopharyngeal Carcinoma", *European Journal Of radiology*, p.437-447 (2008).
- [19] A. D. King et al, "The impact of 18F-FDG PET/CT on assessment of nasopharyngeal carcinoma", *The British Journal of Radiology*, p.291-298 (2008).
- [20] N. G. SH et al, "staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imagingwork-up", *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, p.12-22 (2009).
- [21] J. Blustajn et al, "The role of imaging in the managements of ear, nose and throat cancer" , *La lettre du cancérologue*, p.108-114 (2011).
- [22] K. Clement-Colmou et al, "suivi clinique et paraclinique après radiothérapie pour un cancer des voies aérodigestives supérieures", *Cancer/Radiothérapie*, p.597-602 (2015).
- [23] R.Gautreau and W.Savin,"Modern physics", second edition (1999)
- [24] G. F. Knoll, "Radiation Detection and Measurement", Wiley (2010).
- [25] ICRU, "Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, rapport n°50" (1994).
- [26] ICRU,"Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, rapport n°62" (1999).
- [27] C. O. Thiam. "Dosimétrie en radiothérapie et curiethérapie par simulation Monte-Carlo GATE sur grille informatique", Thèse de doctorat, Université Blaise Pascal – Clermont Ferrand II (2007)
- [28] J. R. Clarkson, "A note on depth doses in fields of irregular shape", *British Journal of Radioncology*, p. 265- 268 (1941).
- [29] J. R. Cunningham., "Scatter-air ratios", *Physics in medicine & biology*, p. 42-61 (1972).
- [30] A. S. Oliveria et al, "Monte Carlo Modeling of Multileaf Collimators Using the Code Geant4", *Brazilian Journal of Radiation Sciences*, p. 1-12 (2013).
- [31] I. Chauvet, "Contrôle de qualité et mise en oeuvre d'un logiciel de planification inverse pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité", Thèse de doctorat, Université de Toulouse, (2004).
- [32] G. M. Mancuso, "Evaluation of volumetric modulated arc therapy (VMAT) patient specific quality assurance", thèse de master (2011).
- [33] P. Maingon et al, "Radiothérapie avec modulation d'intensité pour les cancers de la tête et du cou : le standard", *Cancer/Radiothérapie*, p.473–476 (2011).
- [34] C. X. YU, "Intensity modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation ; an alternative to tomotherapy", *Physics in Medicine and Biology*, p. 1435-1439 (1995).

- [35] K. Otto, "Volumetric modulated arc therapy ; IMRT in a single gantry arc", *Medical physics*, p. 310-317 (2008).
- [36] J. E. Salazar, "Optimization of RapidArc for Head-and-Neck Radiotherapy", Thèse de master, Duke University (2011).
- [37] J. C. Cheng et al, "Comparison of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Treatment Techniques for Nasopharyngeal Carcinoma", *International Journal of Cancer*, p. 126-131 (2001).
- [38] K. Sultanem et al, "Three-dimensional intensity modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: the university of California-San Francisco experience", *International Journal of Radiation Oncology Biology physics*, p. 711-722 (2000).
- [39] N. Lee et al, "Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience", *Oncology Biology Physics*, p. 12-22 (2002).
- [40] T. F. Lee et al, "Comparative analysis of SmartArc-based dual arc radiotherapy (VMAT) versus intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for nasopharyngeal carcinoma", *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, p. 158-174 (2011).
- [41] M. Rao et al, "Comparison of Elekta VMAT helical tomotherapy and fixed field IMRT : Plan quality, delivery efficiency and accuracy", *Medical Physics*, p. 959-1375 (2010).
- [42] R. DeCrevoisier et al, "Image-Guided Radiotherapy", *Cancer/Radiothérapie*, p. 296-304 (2007).
- [43] M. Pinkawa et al, "Influence of the initial rectal distension on posterior margins in primary and postoperative radiotherapy for prostate cancer", *radiotherapy/Oncology*, p. 284-290 (2006).
- [44] V. Grégoire et al, "Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond : Conformal, tailored, and adaptive?", *The Lancet Oncology*, p. 292-300 (2012).
- [45] B. Henriques de Figueredo et al, "Adaptive Radiotherapy in routine : The radiation oncologist's point of view", *Cancer/Radiotherapy*, p. 446-449 (2015).
- [46] C. Lafond, "Adaptive radiotherapy in routine use? state of the art: the medical physicist's point of view", *Cancer/Radiotherapy*, p. 450-457 (2015).
- [47] S. A. Bhide et al, "Weekly volume and dosimetric changes during chemoradiotherapy with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a prospective observational study", *International Journal of Radiation Oncology Biology physics*, p. 1360-1368, (2010).
- [48] J. L. Barker et al, "Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head and neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system", *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, p. 960-970. , (2004).
- [49] P. Castado et al, "Assessment by a deformable registration method of the volumetric and positional changes of target volumes and organs at risk in pharyngo-laryngeal tumors treated with concomitant chemo-radiation", *Radiotherapy Oncology*, p. 209-217 (2010).
- [50] J. D. Chencharik et al, "Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck cancer", *Cancer*, p. 763-792 (1983).

- [51] S. Morgan-Fletcher. "Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50), report 62", *British Journal of Radiology*, p. 294 (2014).
- [52] F. L. Green et al, "Manuel de stadification du cancer de l'AJCC, 6e edition", *Annals of Oncology*, p.345-346 (2003).
- [53] Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 0225. "A phase II study of intensity modulated radiation therapy (IMRT) +/- chemotherapy for nasopharyngeal cancer", (2003)
- [54] E. K. Hansen et al, "Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer", *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, p.355–362 (2006).
- [55] L. B. Marks et al. "QUANTEC: Quantitative Analysis of Normal Tissue Radiation Effects in the Clinic", *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, p.224-232 (2010).
- [56] H. C. Cheng et al, "A prospective study on volumetric and dosimetric changes during intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma patients, *Radiotherapy/Oncology*, p.317-323 (2012).
- [57] H. Huang et al, "Determining appropriate timing of adaptive radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma during intensity-modulated radiation therapy", *Radiation Oncology*, p.192 (2015).
- [58] K. Ng et al, "Nutritional consequences of radiotherapy in nasopharynx cancer patients", *Nutrition and Cancer*, p.156–61 (2004).
- [59] W. Wang et al, "Clinical study of the necessity of replanning before the 25th fraction during the course of intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma", *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, p. 617–621 (2010).
- [60] J. Lu et al, "Assessment of anatomical and dosimetric changes by a deformable registration method during the course of intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma", *Journal of Radiation Research*, p. 97-104 (2014).
- [61] W. W. Fung et al, "Dosimetric evaluation of a three-phase adaptive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma using helical tomotherapy", *Medical Dosimetry*, p. 92-97, (2012).
- [62] X. Jin et al, "A modified VMAT adaptive radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients based on CT-CT image fusion", *Radiation Oncology*, p.277-285 (2013).
- [63] J. Cheung et al, "Dose recalculation and the Dose-Guided radiation therapy (DGRT) process using megavoltage cone-beam CT", *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, p.583–92 (2009).
- [64] M. Wada et al, "Dosimetric and biological consequences of uncorrected systematic setup error in IMRT for head and neck patients. Implications for rational implementation of 3D image guidance protocol", *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, p.468–469 (2007).
- [65] C. Han et al, "Actual dose variation of parotid glands and spinal cord for nasopharyngeal cancer patients during radiotherapy", *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, p. 1256-1262 (2008).

- [66] X. Wang et al, "Anatomic and dosimetric changes during the treatment course of intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma", *Medical Dosimetry*, p.151–7 (2010).
- [67] W. W. Fung et al, "Developing an adaptive radiation therapy strategy for nasopharyngeal carcinoma", *Journal of Radiation Research*, p.293–304 (2014).
- [68] L. Zhao et al, "The role of replanning in fractioned intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma", *Radiotherapy and Oncology*, p.23–27 (2011).
- [69] F. Ricchetti et al, "Volume change of selected organs at risk during IMRT for oropharyngeal cancer", *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, p.161–168 (2011).
- [70] D. L. Schwartz et al, "Adaptive radiation therapy for head and neck cancer-can an old goal evolve into a new standard", *Journal of Oncology*, p.1–14 (2011).

The contribution of medical imaging in the treatment of head and neck cancers

Abstract

The principle of external radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal cancer is to deliver a total dose of 70Gy over 6.5 to 7 weeks of treatment. This dose is calculated from anatomical data from an initial CT (Computed Tomography) imaging acquired before the start of treatment.

However, it is suggested that the acquisition of a single CT imaging is not sufficient to follow the anatomical changes and their dosimetric consequences occurring during treatment by external radiotherapy.

The multiple and regular acquisition of CT imaging and replanning during treatment seems to be able to monitor anatomical changes and their dosimetric impacts.

Our work focuses on the adaptation of VMAT radiotherapy treatments by exploring the anatomical and dosimetric indicators that can help make a decision on the need of a replanification and the appropriate time for, and to highlight the contribution of adaptive radiotherapy in the treatment of patients with nasopharyngeal cancer.

To do this, the volumetric changes of the parotid glands, the target volume GTV N70, and the external contour of these patients were evaluated and compared based on 3D imaging acquired throughout the treatment. In addition, the dosimetric variations of the V_{30} of the two parotid glands, the D_{95} of the GTV N70, the D_2 of the brain stem and the spinal cord were quantified from the plans calculated for each acquired CT imaging.

The results of our work show that a second CT imaging performed after the third week of treatment is necessary and sufficient for the identification of anatomical changes and the monitoring of dosimetric consequences, in order to improve tumor control of the disease and the quality of life of patients.

Keywords: Adaptive radiotherapy, treatment planification, VMAT, nasopharyngeal cancer, medical imaging.

مساهمة التصوير الطبي في علاج سرطانات الأنف والأذن والحنجرة

ملخص

مبدأ العلاج الإشعاعي الخارجي في علاج سرطان البلعوم الأنفي هو تقديم جرعة إجمالية قدرها 70Gy موزعة على 5.6 إلى 0 أسابيع من العلاج. يتم احتساب هذه الجرعة من البيانات التشريحية من التصوير الذي يتم الحصول عليه قبل بدء العلاج. ومع ذلك، فإن هؤلاء المرضى يخضعون لتغيرات تشريحية كبيرة وتدرجية التي تؤخذ بعين الاعتبار أثناء التخطيط الأولي. لذلك يُتوقع أن الحصول على صورة واحدة للتصوير المقطعي الـ يكفي لمراقبة هذه التغيرات التشريحية ونتائج الجرعة التي تحدث أثناء العلاج بواسطة العلاج الإشعاعي الخارجي. يبدو أن الحصول على صور مقطعية متعددة بانتظام أثناء العلاج وإعادة تخطيط العلاج قادر على مراقبة التغيرات التشريحية والتغيرات في قياس الجرعات.

يركز عملنا على تكيف عجلات العلاج الإشعاعي في وضع VMAT من خلال استكشاف

المؤشرات التشريحية والجرعة التي يمكن أن تساعدني اتخاذ قرار بشأن الحاجة والوقت المناسب لإعادة تخطيط العلاج، وتسهيل الضوء على مساهمة العلاج الإشعاعي التكميلي في علاج سرطان البلعوم.

لأيام بذلك، تم تقييم التغيرات الحجمية للندد النكفية، وحجم GTV N70، وكذلك المحيط

الخارجي لهؤلاء المرضى ومقارنتها اعتماداً على الصور ثلاثية الأبعاد 3D المكتسبة خلال فترة العلاج. بالإضافة إلى ذلك، تم قياس الخنازير في قياس الجرعات من V30 للندد النكفية، D95 من GTV N70، و D2 من جذع الدماغ وكذلك من النخاع الشوكي من الخطط المحسوبة لكل صورة CT تم الحصول عليها.

نظهر نتائج عملنا أن التصوير المقطعي الثاني الذي يتم إجراؤه بعد نهاية الأسبوع الثالث من

العلاج ضروري وكافي لتحديد التغيرات التشريحية ورصد النتائج المترتبة على قياس الجرعات، والتي يمكن بالتالي تحسين مراقبة الورم للمرضى وزوعية الحياة للمرضى.

الكلمات المفتاحية: العلاج الإشعاعي التكميلي، قياس الجرعات، تخطيط العلاج، VMAT، سرطان البلعوم الأنفي، التصوير الطبي.

Résumé

Le principe de la radiothérapie externe dans le traitement des cancers du nasopharynx est de délivrer une dose totale de 70Gy étalée sur 6.5 à 7 semaines de traitement . Cette dose est calculée à partir des données anatomiques d'une imagerie CT (Computed Tomography) initiale acquise avant le début du traitement. Cependant, il est suggéré que l'acquisition d'une seule imagerie CT ne suffit pas pour suivre les changements anatomiques et leurs conséquences dosimétriques survenus lors d'un traitement par radiothérapie externe.

L'acquisition multiple et régulière d'imageries CT et la replanification au cours d'un traitement semble pouvoir permettre le suivi des changements anatomiques et leurs impacts dosimétriques.

Notre travail porte sur l'adaptation des traitements de radiothérapie en mode VMAT en explorant les indicateurs anatomiques et dosimétriques pouvant aider à prendre une décision sur la nécessité et le moment approprié d'une replanification, et de souligner l'apport de la radiothérapie adaptative dans le traitement des cancers du nasopharynx.

Pour se faire, les changements volumétriques des glandes parotides, du volume cible GTV N70, ainsi que du contour externe de 46 patients atteints de cancer du nasopharynx ont été évalués et comparés en se basant sur des imageries 3D acquises tout au long du traitement. De plus, les variations dosimétriques de la V_{30} des deux glandes parotides, la D_{95} du GTV N70, la D_2 du tronc cérébral ainsi que celle de la moelle épinière ont été quantifiées à partir des plans calculés pour chaque imagerie CT acquise.

Les résultats de notre travail montrent qu'une deuxième imagerie CT réalisée au bout de la troisième semaine du traitement est nécessaire et suffisante pour l'identification des changements anatomiques et le suivis des conséquences dosimétriques, permettant d'améliorer ainsi le contrôle tumoral de la maladie et la qualité de vie des patients.

Mots clés : Radiothérapie adaptative, dosimétrie, planification de traitement, VMAT, cancer du nasopharynx, imagerie médicale.