Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011 **N°**

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

KREPS Sarah

Née le 15 mai 1981 à Sarcelles

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 2011

TITRE

RADIOTHÉRAPIE POST OPÉRATOIRE PAR MODULATION D'INTENSITÉ (RCMI) DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE: RÉSULTATS DE L'ÉTUDE D'ASSURANCE QUALITÉ « DUMMY RUN » DE L'ESSAI FRANÇAIS MULTICENTRIQUE DE PHASE 2 « RTCMIENDOMETRE »

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Gilles CALAIS
Membres du jury : Madame le Professeur Isabelle BARILLOT
Monsieur le Professeur Philippe GIRAUD
Monsieur le Docteur Thierry WACHTER

RÉSUMÉ :

Radiothérapie post opératoire par Modulation d'Intensité (RCMI) du cancer de l'endomètre: Résultats de l'étude d'assurance qualité "dummy run" de l'essai français multicentrique de phase 2 "RTCMIENDOMETRE"

Introduction: L'essai de phase 2 RTCMIENDOMETRE évalue l'impact de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) sur la toxicité intestinale aigue au cours du traitement post opératoire des cancers de l'endomètre stades I et II. Dans un premier temps, les centres ont participé à une procédure « dummy run » afin de juger de leur capacité à respecter le protocole d'irradiation.

Matériels/Méthodes : Chacun des 7 centres a reçu via la plateforme Equal-Estro les données scannographiques d'une même patiente présentant un cancer de l'endomètre éligible, associées à une description du cas clinique et un résumé des contraintes de planification. Chaque investigateur devait contourer : le rectum, la vessie, l'intestin grêle, la cavité péritonéale (moins le CTV), les têtes fémorales et le CTV selon l'Atlas RTOG. La distribution de dose devait délivrer 45 Gy dans 100% du CTV, avec les contraintes suivantes pour le PTV : V40,5 Gy $\geq$ 95 % et V52 Gy $\leq$ 5 %. Le logiciel P2E Artiview (Aquilab SAS) a permis de comparer les contours (Kappa test (K)), la distribution de dose (RTdose) et de calculer les histogrammes dose volume et les indices de conformité (l'index de conformation du RTOG (IC), facteur volumique de couverture lésionnel (FCV), facteur de conformation tissu sain (FPV); nombre de conformation (NC = FCV x FPV)

Cinq centres ont utilisé la radiothérapie 3D-RCMI "conventionnelle" et deux centres la tomothérapie.

Résultats : Avec un kappa moyen de 0.72, les investigateurs ont montré leur capacité à respecter les recommandations de contourage du volume cible (CTV). Cependant, l'analyse qualitative a montré de grandes divergences pour 4 des centres : le premier a contouré l'ensemble du vagin au lieu du premier tiers; le second a étendu le volume 15 mm au delà de la bifurcation aortique et les 2 derniers ont pris une marge de moins de 1 cm autour du tiers supérieur du vagin. Ces centres ont corrigé leurs contourages. Malgré tout, et avant correction, le volume d'intérêt du fond vaginal reçevait au moins 43 Gy dans chaque centre.

Les contours du rectum et de la vessie sont hautement concordants (K 0.78; K 0,94). Ceux de l'intestin grêle (K 0,49) sont significativement différents, au contraire de la délinéation de la cavité péritonéale qui est très cohérente (K 0,91). Tous les centres ont respecté les contraintes au PTV. La V40 Gy est bien inférieure à 40% pour le rectum et la vessie (dose médiane 35 Gy et 36 Gy), de même que la V40 Gy est inférieure à 300cc de la cavité péritonéale (dose médiane 37 Gy). Globalement la distribution de dose dans l'ensemble des centres a été jugée excellente avec une valeur moyenne de 1.5, 0.92, 0.70 et 0.63 (valeur idéale = 1) pour les indice IC, FCV, FPV et NC, respectivement.

Conclusion : Les résultats de cette étude d'assurance qualité ont montré que les 7 centres ont été capables de respecter les contraintes du protocole après de minimes corrections. L'utilisation de l'Atlas de contourage RTOG a possiblement augmenté la concordance entre les centres. L'étude a tenu compte du contourage de la cavité péritonéale qui est plus facile et plus reproductible que celui de l'intestin grêle.

Mots clés :

Dummy run, RCMI, cancer de l'endomètre, cavité péritonéale, index de conformité

Post operative intensity modulated radiotherapy (IMRT) for endometrial cancer: Results of the quality assurance program "dummy run" of the phase 2 RTCMIENDOMETRE French multicentre trial.

Background and Purpose: The Phase 2 trial RTCMIENDOMETRE was designed to evaluate the impact of post-operative intensity modulated radiotherapy (IMRT) on the gastrointestinal acute toxicity during treatment of endometrial cancer of stage I and II. In order to assess the ability of the participating centres to comply with the protocol guidelines, they were requested to participate in a dummy run procedure.

Material and Methods: CT-data of an eligible endometrial cancer patient were sent to the 7 centres through Equal-Estro platform, including a description of the clinical case and a summary of the planification constraints. Each investigator was requested to delineate: rectum, bladder, small intestine, peritoneal cavity, femoral heads and the CTV according to RTOG Atlas. Dose distribution must deliver 45 Gy to 100% of CTV, with the following constraints to PTV: V40.5 Gy > 95 % and V52 Gy < 5 %). The software Artiview P2E (Aquilab SAS) was used to compare the contours (kappa test (K)), the dose distribution (from RTdose), to calculate the dose volume histogram and conformity indices (RTOG conformity index (CI), coverage factor (CF), tissue protection factor (PF); conformity number (CN = PF x CF). In 5 centres the calculation of the dose distribution has been made using a 3D-IMRT "conventional" technique and with tomotherapy in 2centres.

Results: According to the mean kappa value of 0.72, the investigators have demonstrated their capability to conform to protocol requirements regarding the delineation of the target volume (CTV). However, the qualitative analysis showed major discrepancies in 4 centres: the first one delineated the entire vagina instead of the upper third; the second one extended the volume 15 mm beyond the aortic bifurcation and 2 others did consider a margin of less than 1 cm around the upper third of the vagina. Those centres were requested to correct their delineation. The delineation of the bladder and the rectum were highly consistent (K 0.78; K 0.94). Conversely, small intestine (K 0.49) volume was significantly different from centre to centre whereas the delineation of the peritoneal cavity was reproducible (K 0.91). All centres met the compliance criteria regarding the dose distribution to PTV. V40 Gy in less than 40% of volume of rectum and bladder was also easily achieved (median dose 35 Gy and 36 Gy), as well as V40 Gy in less than 300 cc of the peritoneal cavity (median dose 37 Gy). In overall, the dose distribution was good with mean values of 1.5, 0.92, 0.70, and 0.63 (ideal values = 1) for CI, CF, PF, and CN respectively

Conclusion: Results of this quality assurance program demonstrated that the 7 centres were able to comply with the protocol guidelines providing minor corrections. The use of the RTOG delineation Atlas might have increased the consistency between centres. The delineation of peritoneal cavity was easier and more reproducible than the delineation of small intestine and was used in the trial.

Keywords:
Dummy run, IMRT, endometrial cancer, peritoneal cavity, conformity index

Service d'oncologie radiothérapie au Centre Kaplan, hôpital Bretonneau.

2 bd Tonnelé, 37000 TOURS

Table des matières

I. INTRODUCTION 5

I.1 Définition de la radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) et indication dans les cancers gynécologiques. **5**
I.2 L'essai de phase II RTCMIENDOMETRE **9**
I.3 Contrôle qualité de l'essai RTCMIENDOMETRE **11**

II. MATERIELS ET METHODES 13

II.1 Procédure du Dummy Run **12**
II.1.1 Cas clinique 12
II.1.2 Acquisition des images 12
II.1.3 Consignes de contourage 13
II.2 Protocole de radiothérapie **13**
II.3 Analyse des données **14**
II.3.1 Les volumes 14
II.3.2 La planification 15

III. RESULTATS 19

III.1 Définition des volumes **18**
III.1.1 Le CTV 18
III.1.2 Les organes à risque (OAR) 19
III.2 La planification **21**

IV. DISCUSSION 23

IV.1 Contrôle qualité des essais thérapeutiques **22**
IV.2 Analyse des contours **24**
IV.3 Analyse de la dosimétrie **27**
IV.3.1 Les volumes cibles 27
IV.3.2 Les OAR 31

I. INTRODUCTION

I.1 Définition de la radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) et indication dans les cancers gynécologiques.

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D) est la technique d'irradiation de référence de l'ensemble des localisations tumorales depuis la fin des années 2000 [1]. Cette technique repose sur la définition de volumes d'intérêt (volumes cibles et organes à risques (OAR)) d'après une imagerie tridimensionnelle, et sur un calcul de dose également tridimensionnel. Elle a permis de faire un grand pas dans l'optimisation des traitements depuis la technique bidimensionnelle, grâce à un meilleur ciblage du volume tumoral et une plus grande épargne des tissus sains. Lors des irradiations pelviennes des tumeurs gynécologiques, l'implémentation de la RTC-3D a permis de diminuer le volume de vessie et d'intestin grêle recevant 70% de la dose prescrite, en moyenne de 34% et 15% respectivement, tout en assurant une meilleure couverture du volume cible [2]. Cependant, celle-ci s'est souvent soldée par une augmentation du volume de rectum recevant plus de 70% de la dose prescrite.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une forme avancée d'irradiation conformationnelle 3D qui produit une distribution de dose de forme irrégulière s'adaptant au mieux au volume tumoral (Fig 1).

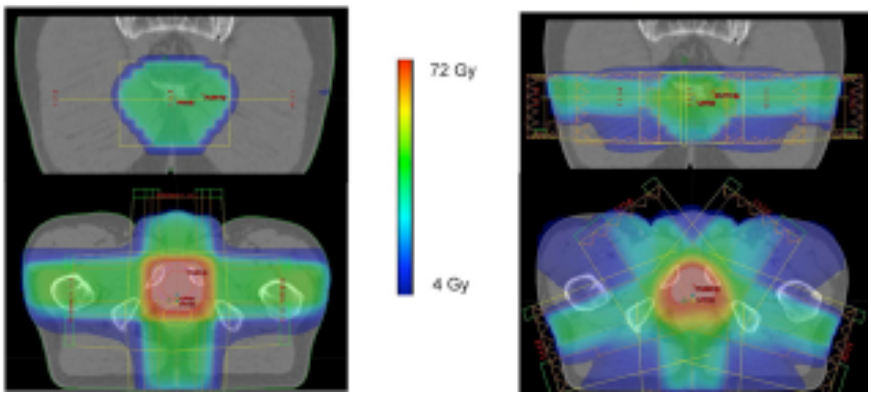


Fig 1 : Comparaison d'une dosimétrie conformationnelle 3D à gauche et de celle d'une RCMI à droite, JM Cosset

Elle permet en particuliers de conformer les isodoses à un volume concave [3], ce qui est souvent nécessaire lors de l'irradiation des tumeurs pelviennes (tumeurs de prostate ou gynécologiques) qui sont intriquées dans les volumes rectaux et vésicaux. La RCMI épargne ainsi les tissus avoisinant la tumeur [4]. Contrairement à la radiothérapie conformationnelle, qui repose sur une planification à priori : prescription de la dose au point de concours des champs (point ICRU), et adaptation de la dose reçue par la tumeur et les organes à risques, grâce au positionnement statique des lames en périphérie de la tumeur ; la RCMI repose sur un concept de planification inverse. Le modèle de calcul intègre les différents paramètres (volumes à considérer, dose pour chacun d'entre eux (contraintes)), comme lors des analyses statistiques multivariées, en imposant des priorités. Le logiciel optimise alors la distribution de dose, par itérations successives, pour qu'elle soit la plus proche de la distribution optimale, entrée initialement dans le modèle. L'hétérogénéité d'intensité est rendue possible par une modulation de la fluence des photons au sein des faisceaux d'irradiation, grâce à l'interposition en cours d'irradiation de lames de tungstène mobiles [5] (Fig 2).

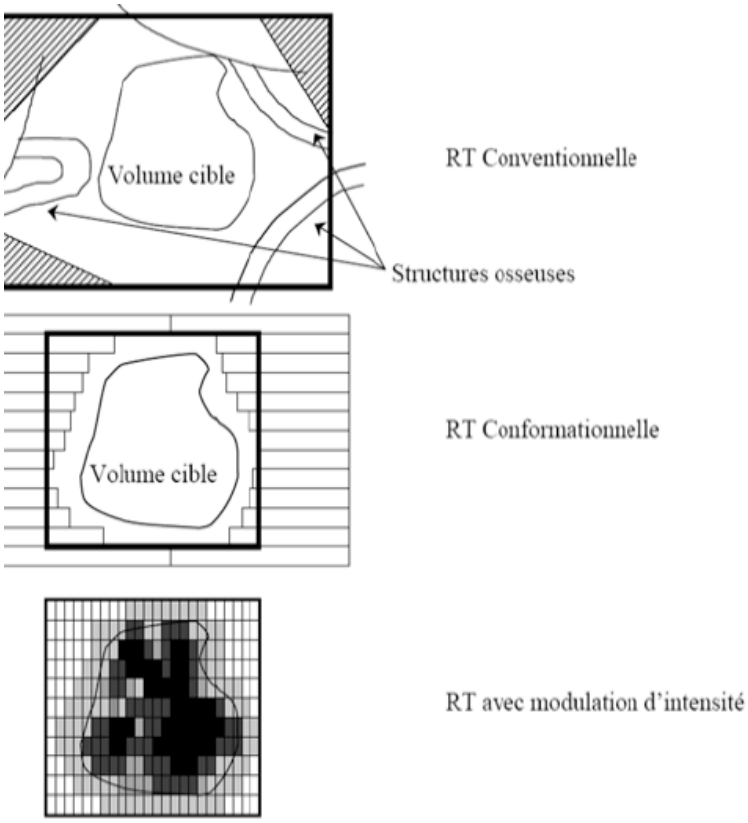


Fig 2 : Schéma de l'évolution de la conformation, D Peiffert

En ciblant mieux la tumeur, la RCMI améliore la tolérance (en diminuant la dose aux OAR), et permet d'augmenter la dose à la cible tumorale, donc de mieux contrôler la maladie.
La RCMI est actuellement utilisée en routine par de nombreuses équipes lors de l'irradiation des cancers prostatiques, pour limiter la dose au rectum et à la vessie tout en augmentant la dose totale dans la prostate à plus de 80 Gy, et de l'irradiation des cancers de la tête et du cou afin d'épargner les glandes salivaires et donc de restaurer le flux salivaire. En fonction des accélérateurs utilisés, cette irradiation peut-être délivrée soit sur le mode statique soit sur le mode dynamique avec des résultats équivalents. La technique de RCMI en arcthérapie volumique avec ou sans accélérateur dédié est une étape de plus pour épargner encore mieux les tissus sains, notamment en diminuant le nombre d'unités moniteurs [6].

La RCMI comme technique d'irradiation des cancers gynécologiques est en cours d'évaluation dans de nombreux pays et son utilisation est en augmentation constante depuis ces 10 dernières années [7].
De manière générale, lors de l'irradiation de tumeurs pelviennes, la RCMI permet d'obtenir une distribution de dose concave sur les organes pelviens intra-péritonaux avec en particulier un trou dosimétrique (épargne) sur l'intestin grêle.
L'équipe de l'université de Chicago, avec Mundt, est celle qui a la plus grande expérience de la RCMI en gynécologie, notamment en traitement par radio-chimiothérapie exclusive des carcinomes du col utérin sur utérus en place. Elle a ainsi montré une diminution moyenne de 65% du pourcentage de volume d'intestin grêle recevant plus de 30 Gy grâce à l'utilisation de cette technique. La couverture du volume cible tumoral était identique à celle obtenue avec une technique conventionnelle. L'épargne des tissus sains s'est soldée par une diminution très significative de la toxicité gastro-intestinale aiguë de grade ≥ 2 (de 91% à 60%). Ainsi, le pourcentage de patientes traitées par RCMI n'ayant eu besoin d'aucun traitement anti-diarrhéique était de 75%, contre 34% pour les patientes traitées par irradiation conventionnelle ($p = 0.001$). Une étude ultérieure, de la même équipe, a montré une diminution significative du taux de toxicité gastro-intestinale tardive ≥ 2 (3% pour la RCMI contre 20% pour un traitement conformationnel classique) [8 9 10 11].
Plus récemment en 2010, Kidd a montré que la RCMI augmentait la survie globale et spécifique (dans la radiothérapie exclusive du col) tout en diminuant les toxicités gastro-intestinale et urinaire de grade ≥ 3 [12]. De même, Hasselle a mis en évidence de faibles taux de toxicité ≥ 3 aiguë (3%) ou tardive (7%) dans le traitement radique par RCMI des tumeurs du col tous stades confondus [13].

Les effets secondaires de la radiothérapie pelvienne (2D ou RTC-3D) post-opératoire des cancers gynécologiques sont bien documentés [14 15 16 17 18 19 20 21]. Environ 65% des patientes vont présenter des effets secondaires aigus qui, dans la majorité des cas, sont des diarrhées secondaires à une mucite de l'intestin grêle. Vingt pourcent (20%) de ces diarrhées vont nécessiter un traitement permettant la disparition des symptômes en quelques semaines dans la majorité des cas. Les complications tardives sont observées dans 10% à 20% des cas, celles de grade 1 et 2 en représentent les deux tiers. De plus, la probabilité de développer des complications sévères est significativement augmentée en cas d'irradiation post lymphadénectomie (de 6% à 18%) ou en cas de curiethérapie vaginale (de 4% à 13%). Les publications récentes ont montré que les patientes ayant développé des réactions aiguës, même si celles-ci disparaissaient dans les 6 semaines après la fin de la radiothérapie, avaient une probabilité significativement plus élevée que les autres patientes de développer des complications tardives [16 22 21]. Parmi les différentes stratégies pour minimiser le taux des diarrhées aigües (chirurgicale par un tissu expander, positionnelle par belly board, irradiation vessie pleine [15 23 24 25 26 27]), la RCMI est apparue comme une alternative intéressante, non invasive et non contraignante. Elle permettrait de diminuer la toxicité radique aiguë voire tardive en diminuant de manière significative la contribution de dose à l'intestin grêle.

Cet intérêt a été confirmé par 3 études dosimétriques avec une diminution de 32%, 50% et 65% respectivement, du pourcentage de volume d'intestin grêle recevant plus de 30 Gy (dose de tolérance de l'intestin grêle). Le volume de rectum recevant plus de 40 Gy était également réduit en moyenne de 50%, avec une couverture du volume cible toujours identique à celle obtenue par irradiation conventionnelle [28 29 30]. Chen en 2007 a montré que la radiothérapie post opératoire du col par RCMI, versus la radiothérapie conformationnelle classique, était associée à une baisse significative des toxicités gastro-intestinale (36% vs 80%) et urinaire (30% vs 60%) [31]. Actuellement, la seule étude contrôlée de RCMI gynécologique, dont on connaisse les résultats préliminaires, est une étude de phase II du RTOG 0418 qui concerne la radiothérapie postopératoire du cancer du col utérin. La RCMI y était associée à de faibles taux de toxicité aiguë et tardive de haut grade, les résultats restant comparables à ceux attendus avec des techniques classiques [32].

I.2 L'essai de phase II RTCMIENDOMETRE

La radiothérapie est le seul traitement adjuvant qui ait actuellement démontré son efficacité pour améliorer les résultats du contrôle local des patientes porteuses de carcinome endométrial avec facteurs pronostics péjoratifs [33] [34] [4]. Les indications actuelles de radiothérapie externe pelvienne postopératoire sont posées sur des critères de stade (profondeur d'envahissement du myomètre, atteinte du col, atteinte extra-utérine ganglionnaire ou ovarienne) et de grade histopronostique (G1 G2 vs G3). Réalisée dans les tumeurs localement évoluées, son indication dans les stades I, limitée au corps utérin, a été longtemps controversée. En 2008, la publication de l'ESMO a permis d'adjoindre, à la classification FIGO en vigueur (1994), une classification pronostique des tumeurs de stade I afin de décider du traitement adjuvant [35]. Cette classification comporte 3 groupes en fonction du risque de récidive de la maladie (Table 1).

Table 1

Description des groupes pronostics des stades I de l'endomètre

Groupe en fonction du risque de récidive	Description
Groupe à faible risque	Adénocarcinomes endométrioïdes sans envahissement du myomètre (stade Ia) de grade 1 ou 2 Adénocarcinomes endométrioïdes avec un envahissement de moins de 50% du myomètre (stade Ib) de grade 1 ou 2
Groupe intermédiaire	Adénocarcinomes endométrioïdes sans envahissement du myomètre (stade Ia) de grade 3 Adénocarcinomes endométrioïdes avec un envahissement de moins de 50% du myomètre (stade Ib) de grade 3 Adénocarcinomes endométrioïdes envahissant plus de la moitié du myomètre (stade Ic) de grades 1 et 2 et ceux avec extension superficielle à l'endocol de grade 1 et 2
Groupe à haut risque	Adénocarcinomes endométrioïdes envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre (stade Ic) de grade 3 Carcinomes papillaires séreux à cellules claires ou indifférenciés de stade I

Depuis plusieurs années il existait un consensus qui recommandait de ne proposer aucun traitement adjuvant aux patientes du groupe stade I à faible risque [17], et en revanche de proposer systématiquement aux groupes intermédiaire et à haut risque, comme pour les stades plus évolués II et III, une irradiation externe adjuvante (avec éventuellement une curiethérapie pour les patientes du groupe à haut risque) [36]. Ce consensus reste vrai en 2011 pour les stades I à haut risque , mais il est maintenant recommandé pour ces patientes qui, malgré une irradiation bien conduite, présentent des taux de récidive aux alentours de 10%, de les inclure dans l'essai PORTEC 3 (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma). Son objectif est de comparer, pour les stades I à haut risque et les stades II et III, la radiothérapie pelvienne à la radio chimiothérapie concomitante suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

Pour les patientes de stade I de pronostic intermédiaire, l'irradiation externe post-opératoire était le traitement adjuvant de référence avant la publication des résultats de l'essai PORTEC 2 en 2010. Cette étude, qui a comparé la radiothérapie pelvienne à la curiethérapie seule pour ce groupe, n'a pas montré de différence en terme de survie sans récidive ou de survie globale mais un taux de récidive pelvienne un peu plus élevé dans le bras curiethérapie à 3 ans (3.6% versus 0.7%). La toxicité digestive était significativement plus faible dans le bras curiethérapie alors que la toxicité vaginale y était plus élevée mais sans véritable impact sur la qualité de vie [37]. Le choix entre la radiothérapie externe pelvienne et la curiethérapie pour les stades I de risque intermédiaire doit donc être adapté à chaque patiente et reste à la discrétion du clinicien.

L'essai français multicentrique de phase II RTCMIENDOMETRE a débuté en 2008, avant la publication des résultats de l'essai PORTEC 2, et s'adressait à des patientes porteuses de cancers de l'endomètre de stade IbG3, Ic et II (selon la classification de FIGO 1994), sans trouble digestif ou urinaire préalable [37]. Son objectif principal était d'évaluer l'impact de la RCMI sur la toxicité digestive aiguë en cours d'irradiation post opératoire (de la semaine 1 à la semaine 15). Afin d'assurer sa fiabilité, l'évaluation objective hebdomadaire par le radiothérapeute était complétée par celle des patientes elles-mêmes, qui consignaient quotidiennement leurs symptômes digestifs, urinaires et gynécologiques dans un carnet conçu spécifiquement à cet effet.. Les résultats de cet essai ne sont pas encore exploités et feront l'objet d'une publication ultérieure.

I.3 Contrôle qualité de l'essai RTCMIENDOMETRE

Selon les recommandations de l'EORTC [38], dans le cadre du processus d'assurance qualité de notre essai, nous avons évalué par un questionnaire les centres participants. Celui-ci portait sur la structure, les moyens humains et techniques des centres, et leur capacité à respecter le niveau d'exigence lié à la participation à un essai thérapeutique, qui évalue l'impact d'une technique innovante de radiothérapie. De plus, comme toute déviation du protocole de radiothérapie pouvait affecter de manière significative la distribution de dose (en raison des gradients de dose très étroits générés par la RCMI), nous avons également mis en place une procédure de dummy run avant l'inclusion des premières patientes.

Le dummy run est un test permettant de définir voire de corriger l'incidence et l'étendue des biais avant de débuter ou au commencement d'un essai. Elle est maintenant réalisée dans tous les essais dont l'objectif principal est l'évaluation d'une technique de radiothérapie [39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51]. Son principe est le suivant : un cas clinique représentatif, choisi pour contenir un ou plusieurs points critiques, est adressé aux institutions qui souhaitent participer à l'étude, avec le protocole de l'essai et les directives en termes de contourage et de dosimétrie. Les plans de traitement sont ensuite analysés par le coordinateur de l'essai, ou mieux par un expert indépendant, qui détermine les corrections éventuelles à apporter, puis valide la participation du centre à l'essai. Le dummy run en radiothérapie permet donc à la fois d'évaluer les centres participant mais aussi de mettre en exergue des difficultés ou des points de désaccord non envisagés lors de la rédaction du protocole.

Les résultats du dummy run de l'essai RTCMIENDOMETRE font l'objet de ma thèse afin d'une part, d'évaluer la capacité des 7 centres participants à se conformer aux contraintes du protocole de radiothérapie et d'autre part, de déterminer la meilleure méthode de contourage de l'intestin grêle.

II. MATERIELS ET METHODES

II.1 Procédure du Dummy Run

Les 7 centres ont reçu la description du cas clinique, les images scannographiques DICOM, les consignes de contourage et les contraintes de dosimétrie du patient témoin, via la plateforme Equal-Estro, réseau de communication inter centres supportant les données DICOM et de dosimétrie à des visées de contrôle qualité. Les centres devaient contourer les volumes d'intérêt (vagin, Clinical Target Volume (CTV), et organes à risques (OAR)) afin de créer le Planning Treatment Volume (PTV) et de réaliser la dosimétrie.

II.1.1 Cas clinique

Un adénocarcinome de l'endomètre a été diagnostiqué chez une femme de 68 ans, au cours d'exploration de métrorragies. Après biopsie, il a été réalisé une hystérectomie totale par voie haute avec anexectomies et curages ilio-obturateurs bilatéraux. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a retrouvé un adénocarcinome endométrioïde de grade II au sein d'un endomètre hyperplasique. La tumeur envahissait plus de la moitié du myomètre sans franchir la séreuse et sans atteindre l'endocol ou l'isthme. Le curage ganglionnaire était négatif. Il a alors été décidé de réaliser une radiothérapie adjuvante chez cette patiente porteuse, d'un stade Ic grade 2 (FIGO 1989).

II.1.2 Acquisition des images

La patiente a été installée en décubitus dorsal les mains sur la poitrine, sans contention, avec un billot sous les genoux et un cale-pied.
Deux séries d'images scannographiques (de 3mm d'épaisseur et de mêmes coordonnées DICOM) ont été acquises sans puis avec injection intraveineuse de produit de contraste afin de pouvoir contourer les volumes d'intérêt sur le scanner injecté et de réaliser la dosimétrie sur le scanner non injecté (examen de référence), l'injection pouvant perturber la dosimétrie en modifiant les unités Hounsfield des images.

La patiente devait vider sa vessie 30 minutes avant l'examen puis boire 33 cl d'eau, de manière à avoir une vessie de volume constant et à éloigner l'intestin grêle du volume d'intérêt. De plus, l'eau est un agent de contraste négatif utile au contourage des intestins.

II.1.3 Consignes de contourage

L'atlas de contourage du protocole RTOG 0418 a été utilisé pour délinéer les volumes cibles [52]. Le volume vaginal comprenait la voûte vaginale et le tiers supérieur du vagin (1/3 de la longueur du vagin post opératoire).
Le CTV incluait le volume vaginal avec une marge de 1 cm en bas et latéralement, et 2 cm en haut pour englober le tissu graisseux au dessus de la coiffe vaginale (en excluant les OAR, les parois pelvienne et para vaginale). En avant et en arrière, les limites étaient respectivement la paroi postérieure de la vessie et la paroi antérieure du rectum. Les aires ganglionnaires iliaques communes, internes et externes étaient incluses dans le CTV selon l'atlas du RTOG. La limite supérieure correspondait au plateau supérieur de la 5ème vertèbre lombaire et l'inférieure ne descendait pas sous le sommet des têtes fémorales.
Les OAR correspondaient aux contours externes de la vessie, du rectum, du sigmoïde, de l'intestin grêle et au contenu de la cavité péritonéale moins le CTV. Le contour externe de la vessie était dessiné sur chaque coupe depuis la base jusqu'au dôme, le contour externe du rectum de la jonction ano-rectale à la jonction recto-sigmoïdienne, et celui du sigmoïde du rectum jusqu'à la dernière coupe où il apparaissait. L'intestin grêle et la cavité péritonéale étaient contourés jusque 2cm au dessus du PTV, les têtes fémorales de la hanche au petit trochanter.
Le PTV était généré en ajoutant une marge de 7 mm autour du CTV.

II.2 Protocole de radiothérapie

Une dose totale de 45 Gy devait être délivrée à raison d'1.8 Gy par fraction quotidienne, 5 jours par semaine. La dosimétrie optimale devait délivrer 45 Gy à 100% du CTV, la dose au PTV devait être comprise entre 95% et 107% de la dose prescrite (V40.5 Gy $\geq$95% et V52 Gy $\leq$5%).

Les contraintes aux OAR étaient les suivantes:

- Rectum et sigmoïde: dose maximale de 45 Gy, dose médiane<40 Gy, pas plus de 40% du rectum recevait plus de 40 Gy (V40Gy≤40%);
- Vessie: dose maximale de 45 Gy, dose moyenne<40Gy, pas plus de 40% de la vessie recevait plus de 40Gy (V40Gy≤40%);
- Têtes fémorales: pas plus de 10% du volume recevait plus de 50Gy (V50Gy≤10%);
- Intestin grêle: pas plus de 20% recevait plus de 30 Gy (V30Gy≤20%);
- Cavité péritonéale: pas plus de 300cc recevait plus de 30Gy (V30Gy≤300cc).

II.3 Analyse des données

II.3.1 Les volumes

Toutes les structures contourées ont été contrôlées par le coordinateur de l'étude et par un radiologue spécialisé en gynécologie, via le logiciel Artiview P2E (Aquilab SAS). Les contours de référence étaient ceux du coordinateur.

Nous avons d'abord comparé les volumes de chaque centre à celui du centre référent par l'index Kappa (K), puis analysé qualitativement les contours, coupe après coupe, afin d'identifier des déviations majeures au protocole, qui n'auraient pas impacté l'index de corrélation. En effet, le test non paramétrique Kappa de Cohen permet de chiffrer l'accord entre deux ou plusieurs observateurs ou techniques lorsque les jugements sont qualitatifs : « la concordance » observée entre un ou plusieurs jugements qualitatifs, résulte de la somme d'une composante «aléatoire » et d'une composante d'accord «véritable». Pour contrôler ce hasard, le coefficient Kappa Index (K) propose de chiffrer l'intensité de l'accord réel. Dans le cas d'une étude d'accord entre deux observateurs statistiquement indépendants ayant r modalités de jugement, avec $r \geq 2$, le coefficient Kappa s'écrit :

$$K = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}$$

avec $\boldsymbol{P_o}$: la proportion d'accord observée, $\boldsymbol{P_e}$: la proportion d'accord aléatoire attendue sous l'hypothèse d'indépendance des jugements

Dans le système de la P2E, la formule utilisée est :

$$KI = \frac{\left[C_1 \cup C_2 \ldots \cup C_x\right]_n \cap \left[C_1 \cup C_2 \ldots \cup C_{x'}\right]_m}{\left(\frac{\left[C_1 + C_2 + C_3 + \ldots + C_x\right]_n + \left[C_1 + C_2 + C_3 + \ldots + C_{x'}\right]_m}{2}\right)}$$

avec n et m 2 contourages différents, Cx le contour dans la coupe x

Le degré d'accord et la valeur de Kappa sont définis selon Landis et Koch [53]:

Accord	***Kappa***
Excellent	≥ 0,81
Bon	0,80 - 0,61
Modéré	0,60 - 0,41
Médiocre	0,40 - 0,21
Mauvais	0,20 - 0,0
Très mauvais	< 0,0

Le centre était autorisé à inclure des patients dans l'essai si K≥0.7 pour le CTV, le rectum et la vessie et si aucune déviation majeure au protocole n'avait été décelée.

Par ailleurs, puisque le sigmoïde, l'intestin grêle et la cavité péritonéale ne sont pas systématiquement contourés en radiothérapie conformationnelle 3D, nous avons étudié ces structures afin d'établir des recommandations sur leurs délimitations.

II.3.2 La planification

Cinq centres ont réalisé leur dosimétrie par RCMI-3D conventionnelle et 2 centres (N°3 et 4) par Tomothérapie. La distribution de dose était calculée par le système de planification commercial disponible dans chaque centre.

La qualité de la distribution de dose a été évaluée en étudiant les histogrammes dose volume (HDV) et en calculant les indices de conformité suivants:
- L'Index de conformation du RTOG (IC) (donné par PIV/PTV) où PIV est le volume total couvert par l'isodose 95% [54],

- Le Facteur volumique de couverture lésionnel (FCV) (donné par PTV95/PTV) où PTV95 est le volume de PTV recevant 95% de la dose totale [55 56],
- Le Facteur de conformation tissu sain (FPV) (donné par PTV95/PIV) [56],
- Le Nombre de conformation de Van't Riet (NC = FCV x FPV) [57 39 58].

La valeur optimale de l'IC est entre 1 et 2. Celle du FCV, FPV et NC est 1.

Feuvret, en 2006, a réalisé un tableau récapitulatif de ces indices calculés sur des cas types (Table 2). Le cas optimal, sur la dernière ligne, correspond à des indices tous égaux à 1 puisque le volume de l'isodose est identique au volume cible en taille et en localisation [57].

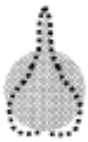
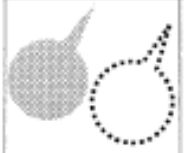
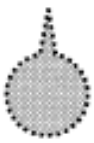
Treatment plan	Parameters	$\frac{V_{RI}}{TV}$ RTOG (1)	$\frac{TV_{RI}}{TV}$ SALT-Lomax (28,32)	$\frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$ Lomax (32)	$\frac{TV_{RI} \times TV_{RI}}{TV \times V_{RI}}$ Van't Riet (33)
	TV = 5 cm³* V_{RI} = 10 cm³ § TV_{RI} = 5 cm³¶	**2**	**1**	**0.50**	**0.50**
	TV = 5 cm³ V_{RI} = 3 cm³ TV_{RI} = 3 cm³	**0.60**	**0.60**	**1**	**0.60**
	TV = 5 cm³ V_{RI} = 5 cm³ TV_{RI} = 4 cm³	**1**	**0.80**	**0.80**	**0.64**
	TV = 5 cm³ V_{RI} = 5 cm³ TV_{RI} = 2.5 cm³	**1**	**0.50**	**0.50**	**0.25**
	TV = 5 cm³ V_{RI} = 5 cm³ TV_{RI} = 0 cm³	**1**	**0**	**0**	**0**
	TV = 5 cm³ V_{RI} = 5 cm³ TV_{RI} = 5 cm³	**1**	**1**	**1**	**1**

Table 2 : Comparaison des indices de conformité dans différents cas cliniques, abréviations : TV : Target Volume (gray) ; Vri : Volume de l'isodose de référence ;TVri : Volume cible couvert par l'isodose de référence : intersection de TV et Vri. FEUVRET *et al*.[57]

Enfin, une analyse coupe par coupe a été réalisée afin de vérifier l'absence de point chaud en dehors du PTV.

Chaque centre devait se conformer strictement aux contraintes du protocole sur le PTV et à la plupart des contraintes aux OAR pour être validé, les indices de conformité ont été calculés à titre indicatif mais n'étaient pas discriminants.

III. RESULTATS

III.1 Définition des volumes

III.1.1 Le CTV

D'après la moyenne des K à 0.72, les investigateurs ont respecté les contraintes de contourage du CTV, seul un centre (N°6) a un indice de corrélation plus faible (0.56) (Table 3).
L'analyse coupe par coupe a relevé des déviations majeures dans 4 centres. Un centre a contouré l'ensemble du vagin au lieu du tiers supérieur, un autre a étendu le volume du CTV ganglionnaire jusque 15 mm au-delà de la bifurcation aortique, et 2 centres ont pris une marge de moins de 1cm autour du tiers supérieur du vagin (Fig 3). Les 4 centres ont corrigé ces erreurs, et l'indice de corrélation du centre N°6 est passé de 0,56 à 0,72.

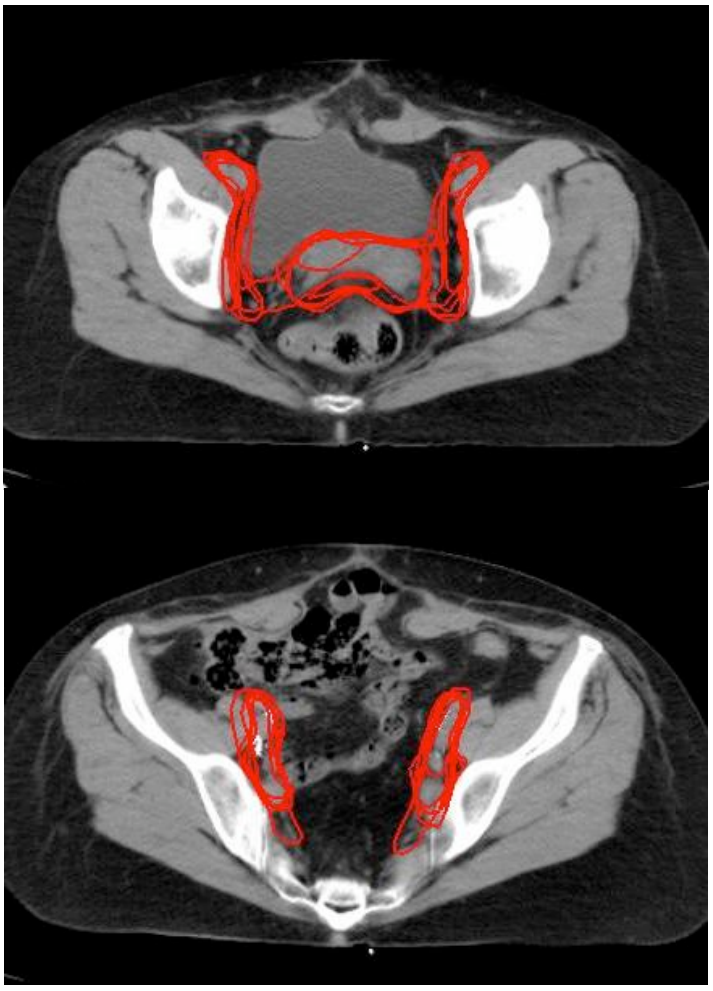


Fig 3 : Comparaison des contours du CTV sur la console P2E

Par ailleurs, l'écart type des contours, évalué par le tiers de la distance maximale entre le contour le plus proche et celui le plus éloigné, s'est révélé tout à fait acceptable avec des valeurs de 2 mm en antérieur, 3 mm en interne, et 5 mm en externe. Un écart maximal de 10 mm a été observé au niveau du placement de la limite postérieure du paquet vasculaire iliaque interne.

Table 3

Indice Kappa pour les volumes du CTV et des OAR (comparaison avec le centre référent)

Centre	CTV	Rectum	Vessie	Sigmoïde	Intestin Grêle	Cavité péritonéale
N° 1	référence	référence	référence	référence	référence	référence
N° 2	0.787	0.746	0.931	0.566	0.49	0.913
N° 3 (Tomothérapie)	0.765	0.857	0.974	0.636	0.414	0.888
N° 4 (Tomothérapie)	0.762	0.835	0.941	0.578	0.485	0.926
N° 5	0.741	0.708	0.985	0.647	0.614	0.928
N° 6	0.56	0.77	0.916	0.292	0.49	0.9
N° 7	0.7	0.758	0.886	0.543	0.42	0.897
Moyenne	0.719	0.779	0.939	0.544	0.486	0.909
Ecart Type	0.083	0.056	0.038	0.130	0.072	0.016

III.1.2 Les organes à risque (OAR)

Les délinéations de la vessie et du rectum (Fig 4 et 5) sont hautement reproductibles entre les centres (K moyen 0.78 et 0.94 respectivement) (Table 3).

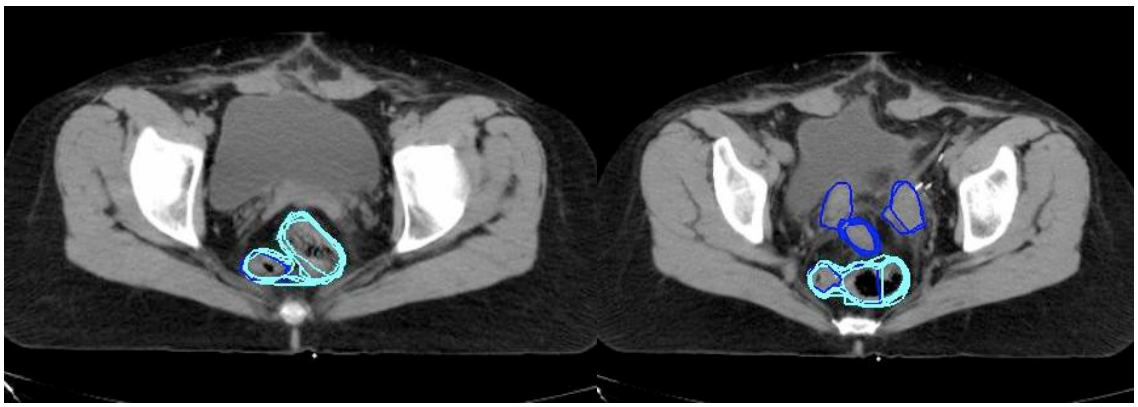


Fig 4 : Comparaison des contours du rectum sur la console P2E

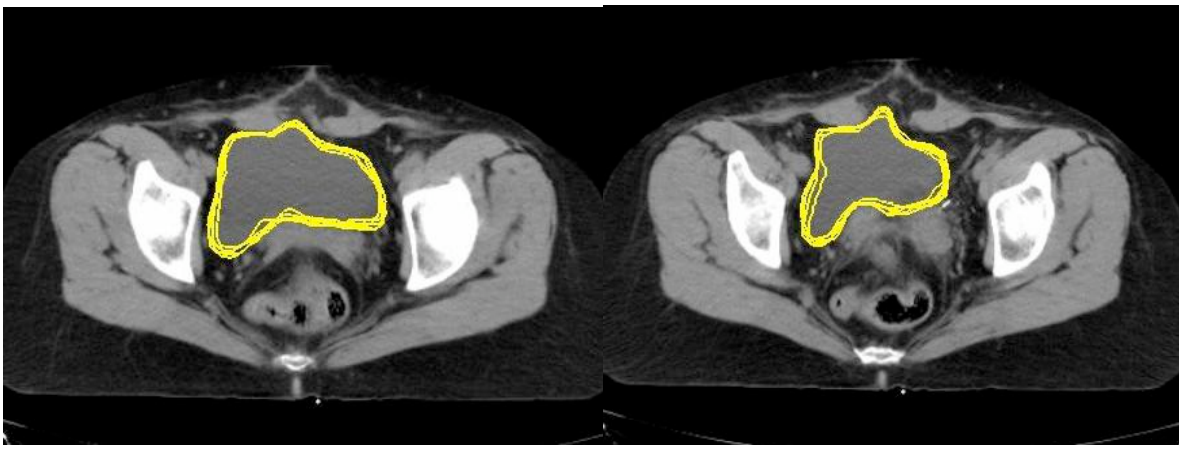


Fig 5 : Comparaison des contours de la vessie sur la console P2E

La délinéation du sigmoïde a été plus laborieuse avec une variation importante de la définition des limites anatomiques inférieure et supérieure, ce qui affecte la valeur du K (moyenne de 0.54). Cette variation est cependant acceptable puisque le rectum et le sigmoïde sont contigus et ont le même niveau de tolérance. En revanche tous les centres sont concordants sur le contour du sigmoïde dans sa partie moyenne (écart type de 2 mm).

Comme attendu, les contours de l'intestin grêle sont peu concordants (K moyen de 0.49). De nombreux centres ont délinéé le gros intestin pour du grêle. Par contre la reproductibilité des contours de la cavité péritonéale est presque parfaite entre les centres (K moyen 0.91) (Fig 6).

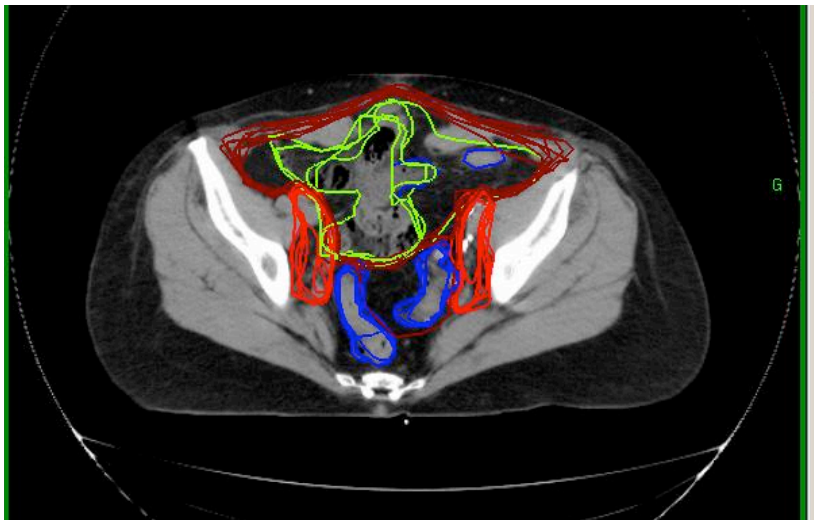


Fig 6 : Comparaison des contours de l'intestin grêle (en vert) très discordants et de la cavité péritonéale (en marron) très reproductibles, sur la P2E

III.2 La planification

Tous les centres répondaient aux critères de conformité du PTV, après correction des contours, (V40.5 Gy ≥95% et V52 Gy ≤5%) et respectaient les doses maximales et moyennes aux OAR (Table 4). Ils remplissaient sans difficulté les contraintes (V40 Gy<40%) à la vessie et au rectum (dose médiane de 35 et 36 Gy respectivement), et ne dépassaient pas la dose maximale aux têtes fémorales.

Les HDV de l'intestin grêle ne peuvent en revanche pas être utilisés pour juger de la qualité de la planification en raison des variations de contourage.
La contrainte V30 Gy<300cc de la cavité péritonéale, traduite par V30 Gy<20% chez le cas test, s'est révélée trop stricte et n'a été remplie par aucun des centres.
Les valeurs moyennes des Indices de conformité indiquent que la qualité des plans est globalement bonne (CI=1.5, CF=0.92, PF=0.70, CN=0.63) (Table 4).

Table 4

Compliance aux contraintes de contourage et de dosimétrie

	Centre N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	N° 6	N° 7	Moyenne (DS)
PTV (%)								
- V40.5Gy	98	100	100	93*	97	97	98	
- V52Gy	0	0	0	0	0	0	0	
Organes à Risques								
Dose moyenne à la voute vaginale (CTV) - Gy	44	44	45	43	44	43.5	43	
Vessie V40 Gy (%)	40	28	35	23	27	37	28	
Rectum V40 Gy (%)	32	22	28	10	14	37	30	
Sigmoïde V40 Gy (%)	75	23	30	25	85	37	30	
Intestin Grêle V30 Gy (%)	14	15	38	15	22	37	60	
Têtes Fémorales V50 Gy (%)	0	0	0	0	0	0	0	
Cavité péritonéale								
- D300cc **(**Gy)	40	38	37	34	32	36	37	
- V30Gy (cc)	586	586	503	410	410	459	656	
Indices de conformité								
Index de conformation du RTOG (IC)	1.5	1.5	1.7	1.3	1.9	1.4	1.2	1.5 (0.26)
Facteur volumique de couverture lésionnel (FCV)	0.93	0.98	0.99	0.88	0.88	0.88	0.90	0.92 (0.05)
Facteur de conformation tissu sain (FPV)	0.6	0.98	0.6	0.7	0.5	0.6	0.8	0.70 (0.17)
Nombre de conformité de Van't Riet (NC)	0.55	0.96	0.6	0.6	0.4	0.5	0.7	0.63 (0.19)

* avant correction

IV. DISCUSSION

IV.1 Contrôle qualité des essais thérapeutiques

La méthodologie des essais cliniques de phase II ou III en radiothérapie augmente potentiellement les biais des études en faisant intervenir différentes équipes, donc différentes prises en charge et méthodes de contrôle qualité, internes à chaque service. Le risque étant d'obtenir des traitements certes valides mais non comparables d'un centre à l'autre.

En 1982 déjà, le Radiation Oncology Group (ROG) de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) avait proposé le principe d'un programme d'assurance qualité. Son objectif était d'évaluer la capacité de ses membres à respecter les conditions d'un essai clinique de radiothérapie, et donc de pouvoir valider les résultats reportés [59] [60]. La méthodologie a été décrite en 1995 [61], et complétée en 2005 avec l'émergence des nouvelles technologies [62]. En effet, plus la technique est innovante, plus le nombre d'intervenants se multiplie et plus le travail de chacun doit être précis et contrôlé. En 2008, l'EORTC a publié ce qui constitue la référence en matière de niveaux minimaux requis d'un centre incluant des patients dans l'un de ses essais. Cela concerne la structure, les ressources humaines, l'équipement et le nombre maximal de patients traités par an [38].

Ces recommandations sont maintenant appliquées systématiquement car il a été démontré que le respect strict du protocole, concernant à la fois la simulation, la planification, l'exécution et la vérification du traitement, augmentait la fiabilité des résultats de l'essai [63] [64] [65] [66] [67].

Dans notre essai de phase II RTCMIENDOMETRE, nous avons donc appliqué ces règles d'assurance qualité. Nous avons adressé aux centres le questionnaire de structure de l'EORTC (Table 5) et des attachés de recherche clinique réalisaient le monitoring des cahiers de recueil de données pour chaque patiente.

Facility questionnaire chapters

Chapter	Content
Chapter I	Administrative data
Chapter II	Data acquisition and transfer for treatment planning
Chapter III	3D treatment planning system
Chapter IV	Treatment simulation
Chapter V	Treatment delivery
Chapter VI	Patient setup and immobilisation
Chapter VII	Treatment setup and verification
Chapter VIII	In vivo dosimetry
Chapter IX	Networking and clinic information system

Table 5, Budiarto, 2008 [38].

De plus, comme toute déviation du protocole de radiothérapie pouvait affecter les résultats et diminuer la puissance de l'essai, une procédure d'assurance qualité dummy run a été mise en place. Un cas témoin type a ainsi été adressé aux 7 centres participants avec les consignes de contourage et de dosimétrie. Les centres ont ensuite renvoyé leur plan de traitement au centre référent : Tours. Les médecins coordinateurs de Tours ont pu analyser les contours envoyés, avec l'aide d'un radiologue spécialiste en gynécologie, et la dosimétrie associée à chacun.
Comme décrit plus haut, cette procédure est de nos jours indispensable à tout essai clinique et en particuliers en radiothérapie, afin d'identifier les ambiguïtés éventuelles du protocole et de vérifier la compliance des centres participants. Dans la mesure où il n'existe pas de référentiel international bien établi, pour chaque localisation tumorale, de contourages des volumes et de contraintes de dose aux organes à risques, chaque centre tient compte de son expérience d'activité et produit ses propres protocoles de traitement. Ceux-ci évoluent en fonction des découvertes scientifiques et des innovations techniques. Il est donc primordial d'adresser un protocole clair et détaillé du traitement désiré à chaque centre participant, puis de vérifier et d'harmoniser ceux-ci avant d'inclure des patients dans les essais.
Pour être parfaitement transparent, le dummy run, qui demande un gros investissement en temps, en technique et en argent, doit être contrôlé par un intervenant extérieur à l'étude. Nous n'avons pas pu l'organiser dans notre étude multicentrique nationale en raison du budget limité et des difficultés à trouver des experts indépendants. Ainsi ce sont les médecins coordinateurs du centre référent qui ont fait le recueil des données. Ceci a évidement engendré un biais, dont on est conscient et que l'on a tenté de maîtriser en faisant appel à un radiologue, et en gardant le plus d'objectivité possible dans notre analyse.

Une seconde étude, qui n'a pas été réalisée ici, aurait pu être l'analyse individuelle

dosimétrique de patientes incluses avant irradiation. Cela consiste à faire le même examen, du contourage à la dosimétrie, sur les premiers patients inclus par chaque centre. On vérifie ainsi que chacun applique les éventuelles modifications de délinéation, décelées par le dummy run, et se conforme toujours aux contraintes de dosimétrie. Poortmans en 2008 a ainsi mené deux analyses individuelles de cas : l'une au début et l'autre en fin d'inclusion des patients de l'essai. La première a permis l'identification de paramètres nécessitant une clarification dans le protocole, la seconde a montré une amélioration de la qualité du report des données de 6%, du respect de délinéation du volume cible de 33% à 53%, mais aussi la nécessité d'une surveillance continue des centres les plus déviants lors de la première analyse [68]. Cette analyse complète le dummy run et est de plus en plus mise en place dans les essais de radiothérapie [46] [48].

IV.2 Analyse des contours

Puisque la RCMI produit des gradients de doses très élevés, la précision et la reproductibilité des contours du CTV et des OAR sont primordiales. Une variation de seulement quelques millimètres peut avoir des effets considérables sur la dosimétrie et le traitement. Afin de minimiser les variations de contour du CTV, nous avons appliqué les recommandations de 2008 du RTOG dans son essai 0418 [52]. En effet, le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) est une association américaine qui promeut de nombreux essais multicentriques internationaux de radiothérapie de phase II et III. Dans ce cadre, ils ont établis plusieurs atlas de contourage selon la localisation tumorale initiale, afin d'harmoniser les contours des centres participant. L'atlas correspond aux coupes scannographiques d'une personne témoin sur lesquelles les référents radiothérapeutes et radiologues du RTOG ont déterminé les volumes cibles. Ces contours sont évidemment soumis à la subjectivité de ces médecins et l'atlas reste donc une proposition de contourage non opposable. Son but est d'être adaptable à chaque cas clinique, malheureusement cela n'est pas toujours possible d'autant plus qu'il a été défini sur une personne saine, donc avec une anatomie non remaniée.

L'atlas de l'essai 0418 du RTOG est un bon indicateur de contour du CTV post opératoire mais il a été créé à la fois pour les cancers du col et de l'endomètre, qui n'ont pas parfaitement les mêmes volumes d'intérêts, et ne donne pas les contours des OAR. Il a toutefois permis une bonne reproductibilité des contours des 7 centres avec un indice Kappa

moyen de 0,72. Les déviations au protocole qui ont été détectées étaient en relation avec la non observance des limites supérieure et inférieure du CTV, ce qui a été facilement corrigé.
Il n'existe pas d'atlas de contourage des OAR rectum, vessie, sigmoïde et grêle. Selon les études, la définition de ces volumes n'est pas la même. Or, une délimitation précise et reproductible est indispensable pour connaître de façon prospective les contraintes de dose à appliquer.

L'absence de recommandations consensuelles de délimitation du rectum peut engendrer une utilisation erronée des contraintes dosimétriques décrites dans la littérature. Faut-il délinéer la paroi ou le contour externe, quelle longueur doit on considérer ? En ce qui concerne sa longueur, le rectum est soit contouré dans son unité anatomique, du canal anal à la jonction recto sigmoïdienne selon le RTOG, soit il est défini en regard de l'organe cible irradié, 1 à 2 cm au-dessus et en dessous du PTV, critère du Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG) et dans certains essais de radiothérapie de la prostate de l'EORTC [44]. Cette définition repose sur le fait que la radiosensibilité du rectum, du sigmoïde et du canal anal sont relativement identiques. Cela répercute cependant les erreurs de délimitation du PTV sur le rectum et engendre donc une grande variabilité sur ses limites crâniale et caudale. Il existe des variantes : dans une étude de Foppiano, le rectum a été dessiné depuis la marge de l'anus jusqu'au sigmoïde [69], Koper lui a contouré le rectum de la jonction ano-rectale jusqu'à la base des sacro-iliaques, le canal étant définit arbitrairement jusque 3cm de la marge anale [70]. L'International Commission on Radiation Units and measurements (ICRU) 83 a publié en 2010 un rapport portant sur la prescription, le contrôle et le rapport des paramètres d'un traitement par RCMI. Une partie est consacrée aux OAR. Il y est noté que le rectum doit être contouré depuis l'anus jusqu'à la position où il s'incurve horizontalement pour former le sigmoïde. Dans notre étude nous avions recommandé d'exclure le canal anal du volume rectal, et nous avons observé même si cela n'était pas significatif une différence de positionnement de la limite inférieure selon les centres. Les recommandations de l'ICRU 83 devraient permettre incontestablement d'harmoniser les pratiques. En ce qui concerne sa paroi, le rectum est soit défini comme un organe plein et seule sa paroi externe est délinéée, soit comme un organe creux avec une paroi identifiée, comme dans le GETUG où elle est déterminée par une expansion interne de 5 mm du contour externe. Ces deux définitions de la paroi donnent des HDV finalement assez équivalents en cas de balistique à 4 faisceaux [71] [72]. Dans notre dummy run, seul le contour externe a été délinéé, avec une très bonne reproductibilité. Toutefois, les dernières recommandations de l'ICRU 83 sont de délinéer les organes tubulaires en paroi. En effet, même si pour les organes en série, comme le rectum, le

volume est moins important du point de vue de la toxicité que la dose maximale, cela reste essentiel pour l'inter comparaison entre les différents centres.
Un autre élément qui n'a pas été pris en compte dans notre étude, car la dose au rectum était moins limitante que pour l'irradiation d'un cancer de prostate, est la réplétion rectale. Plus le rectum est dilaté au moment du scanner dosimétrique, plus le risque de rechute (prostatique) est élevé [73], plus il est petit et plus le risque de toxicité rectale chronique est élevé [74 75].

Il a été décrit que la vessie devait être contourée en paroi [76 77]. En effet, Harsolia a montré que lors de l'escalade de dose dans les cancers prostatiques, c'était la paroi vésicale et non le volume vésical qui était corrélé à un risque de toxicité de grade 3 (V30<30cm3 et V82<7cm3)[78]. Ceci est confirmé dans l'ICRU 83, la paroi devant être contourée sur l'ensemble des coupes de vessie. Les centres participant au dummy run ont contouré, selon le protocole de notre étude, la limite externe de la vessie avec toujours une très grande reproductibilité (K à 0.94). Enfin, encore plus que le rectum, la toxicité vésicale est dépendante de son volume et donc de sa réplétion [77]. C'est pour cette raison que notre protocole décrivait précisément les modalités de remplissage de la vessie de la patiente.

Le sigmoïde doit être considéré selon Fonteyne en 2007 comme un OAR à part entière. Il doit être contouré depuis la jonction recto sigmoïdienne (marquée par l'inclinaison du rectum en avant) jusqu'à la bifurcation aortique [79]. Dans les essais de curiethérapie, et alors qu'il était fréquemment négligé, Kim a observé que le sigmoïde était l'organe qui recevait la dose la plus élevée aux 2cm3 [80]. Or, Erickson a montré l'importance de son déplacement en cours de curiethérapie, à partir d'opacifications et de clichés radiologiques classiques [81]. Le sigmoïde est désormais contouré en routine au cours de la curiethérapie depuis la jonction recto sigmoïdienne jusque 2 cm au-dessus de l'utérus ou des paramètres [82]. Dans notre étude, le positionnement des limites crâniale et caudale du sigmoïde ont été différentes d'un centre à l'autre (K à 0.54) mais les contraintes de dose étant les mêmes que celles du rectum, cela n'a pas influer pas les résultats de la dosimétrie.

La difficulté de contourer l'intestin grêle est bien connue et sa forte mobilité a été décrite par Sanguineti chez les patients présentant un cancer de la prostate - seulement 20% environ de l'intestin occupait toujours la même position au cours du traitement - et l'a conduit à recommander un volume tenant compte du mouvement des organes internes [83]. Celui-ci correspond en fait à la cavité péritonéale [84].

Dans la même lignée, Fiorino en 2009 décrit un volume « cavité péritonéale moins PTV » avec une marge de 5 à 7 mm autour du PTV, facilitant ainsi la définition des contraintes de dose et la planification inverse en RCMI [85].

Dans notre étude, nous avons confirmé que la délinéation de l'intestin grêle ne pouvait pas être utilisée du fait de la très mauvaise concordance (K=0.49), mais qu'en revanche celle de la cavité péritonéale était facile et reproductible (K>0.9).

IV.3 Analyse de la dosimétrie

IV.3.1 Les volumes cibles

Les contraintes de dose à respecter au niveau du PTV que nous avions choisies pour notre étude (V40.5 Gy ≥95% et V52 Gy ≤5%) étaient dérivées de l'expérience de l'irradiation tri-dimentionnelles et des recommandations de l'ICRU 50. L'analyse des données du dummy run a montré que l'ensemble des centres avait respecté ces contraintes (après les corrections minimes des contours).

Dans l'ICRU 83 qui a été publié en 2010, les contraintes dosimétriques spécifiques aux traitements RCMI sont détaillées, et un peu différentes en raison des gradients de doses élevés générés par la technique. Il est recommandé désormais dans l'étude des DVH de ne plus utiliser les Doses maximale et minimale, comme nous avons pu le faire dans notre dummy run, qui représentent la dose en un point unique, non significatif cliniquement, mais les D98% (« near-minimum absorbed dose ») et D2%(« near-maximum absorbed dose »), correspondant respectivement aux doses absorbées couvrant 98% et 2% du PTV. D'autres contraintes peuvent être utilisées comme la D95%, qui ne remplace cependant pas la D98%. La D100% n'a pas d'intérêt clinique et ne doit pas être reportée en raison de son imprécision. En revanche la Dose médiane et la Dose moyenne doivent être rapportées. Elles sont un bon reflet de la qualité de la planification car elles sont très similaires et en général très proches de la dose prescrite. Le rapport insiste sur la nécessité d'une analyse directe des contours des isodoses coupe par coupe ou en 3D, en plus des DVH, afin de visualiser la bonne couverture du PTV et d'identifier les hétérogénéités de dose. Il est aussi conseillé de contrôler les Doses-Volume au CTV afin de vérifier que les marges appliquées sont adéquates. Cette analyse

coupe par coupe a été réalisée dans notre étude et nous n'avons pas détecté de « points chauds » en dehors des volumes d'intérêts (Fig 7).

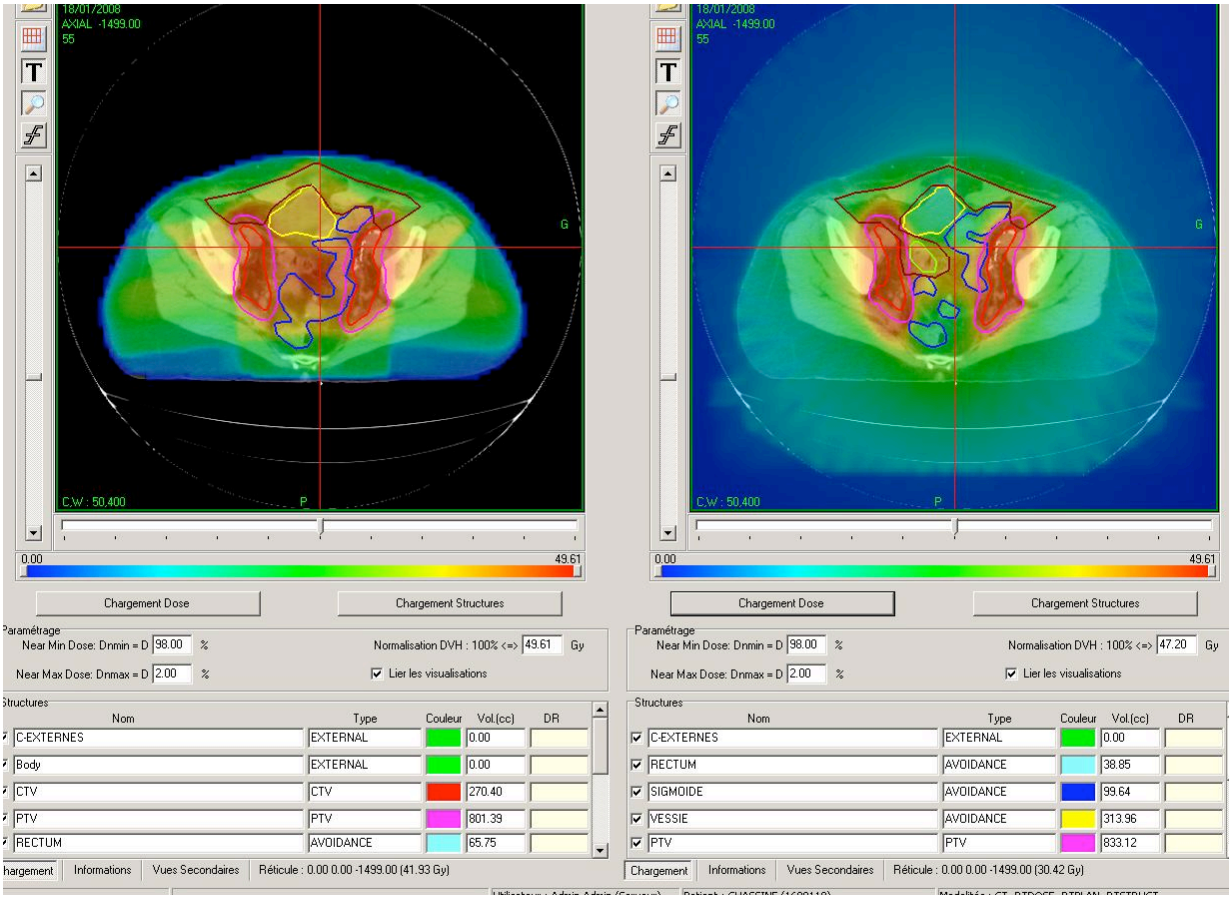


Fig 7: Comparaison de 2 dosimétries, l'une du centre référent à gauche en RCMI classique et l'autre à droite via la Tomothérapie

Notre dummy run a également évalué, secondairement, les plans de traitement par le calcul des indices de conformité.

L'indice de conformité du RTOG (IC), qui compare les plans de traitement dans les procédures d'assurance qualité internationales, est un indicateur de la précision de la distribution de doses [39].

Avec une moyenne de 1.5 dans notre étude, l'IC remplissait les critères de qualité (entre 1 et 2). Cependant, l'IC ne reflète que le rapport absolu entre le volume couvert par l'isodose 95% et le PTV total sans indication sur le recouvrement de ces volumes. On peut ainsi avoir des volumes identiques mais une dosimétrie de mauvaise qualité car ceux-ci ne se recouvrent que partiellement, sans que l'IC en soit affecté (Fig 8).

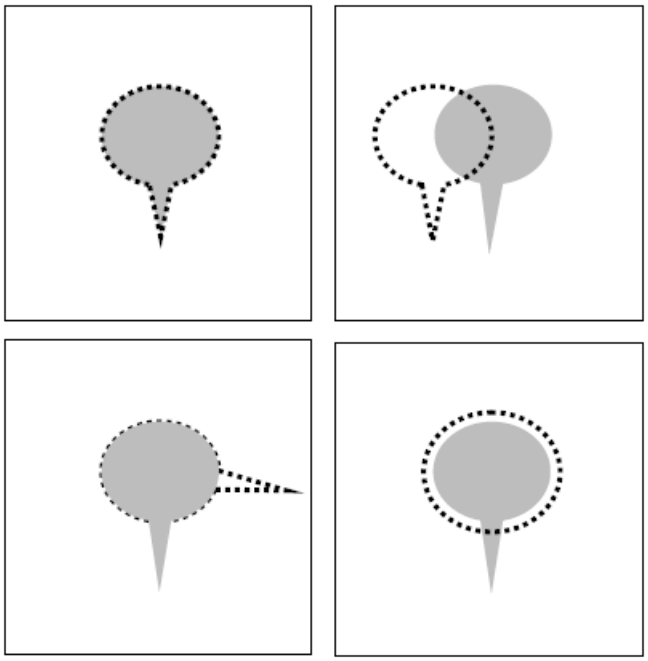


Fig 8 : 4 propositions où l'IC est égal à 1 (PTV : volume grisé, PIV : volume en pointillés noir) Feuvret [57]

L'indice FCV est plus spécifique car il détermine le pourcentage de PTV recevant la pleine dose, il tient donc compte du recouvrement des 2 volumes. C'est par conséquent un indicateur indirect de la toxicité potentielle aux tissus environnants. Avec 0.92, notre FCV était excellent. Le FCV ne tient cependant pas compte de l'homogénéité de la dose et des zones de surdosage à l'intérieur ou à l'extérieur du PTV.

Le NC, égal à FCV x FPV, reflète à la fois la couverture du PTV et le volume de tissu sain irradié. Sa valeur doit toujours être associée à celles des FCV et FPV pour identifier les lacunes dans le plan de traitement (Fig 9). Il n'existe pas encore de consensus sur le niveau de conformité requis et sur sa pertinence clinique. Avec une moyenne de 0.63 notre NC moyen était au-dessus du seuil de 0.6, proposé par Van't Riet comme reflet de la qualité du plan de traitement [58].

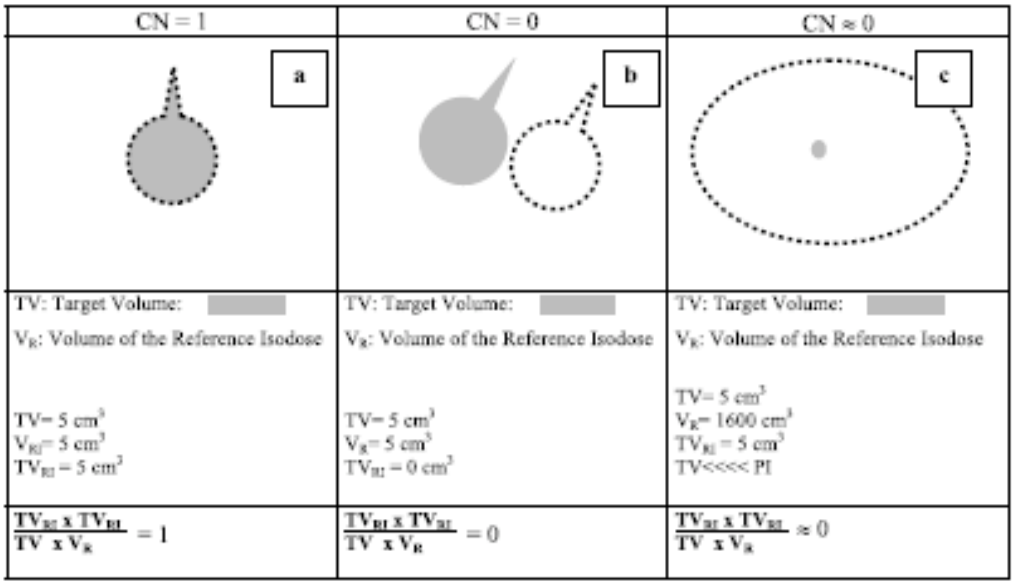


Fig 9 : Illustration de cas extrêmes du CN proposés par Van't Riet a : conformation idéale, b : absence complète de concordance, c : cas extrême d'irradiation encéphalique totale [57].

L'ensemble de ces indicateurs cependant sont définis à partir du PTV et de l'isodose de référence (95%) sans souligner les points chauds et l'hétérogénéité de dose, qui nécessitent une analyse coupe par coupe de la distribution des isodoses comme réalisée dans notre étude.
Les indices de conformité ne sont pas encore utilisés de façon courante, à l'exception de la radiothérapie stéréotaxique pour laquelle ils ont été créés. Cet outil apparaît pourtant intéressant, du fait de sa simplicité et de l'intégration de multiples paramètres. Il pourrait ainsi faciliter les décisions lors de l'analyse des différents plans de traitements aussi bien dans la pratique quotidienne, que pour comparer différentes techniques disponibles, voire évaluer les techniques innovantes. Actuellement, il n'existe pas d'indice parfait, capable d'évaluer un plan de traitement avec des sensibilité et spécificité proches de 100%. En outre, ces indices, basés encore sur des paramètres purement géométriques, négligent de nombreux aspects qualitatifs de l'irradiation (caractérisation tissulaire, effet du fractionnement, etc) indispensables aux tissus tumoraux et sains irradiés. C'est pourquoi, ils n'ont été utilisés qu'à visée indicative dans notre étude.

IV.3.2 Les OAR

Les recommandations de l'ICRU 83 concernant les OAR dépendent de l'organisation en série ou en parallèle de l'organe.

Si l'OAR est en série, il peut perdre sa fonction même si une partie seule de son volume est détruite (moelle épinière, œsophage). L'ICRU 83 conseille de définir la Dmax ou D0% dans un petit volume, significatif cliniquement (en général 15mm3). Ce volume peut parfois être plus petit (œil, moelle), mais pour être uniciste, le rapport recommande de considérer la D2%.

Si l'organe est en parallèle, une partie de son volume est capable de suppléer à une autre détruite (poumon, foie). L'ICRU 83 conseille alors de reporter la Dmoyenne absorbée, et la Vd (volume qui reçoit au moins la dose d) ayant la meilleure signification clinique pour cet OAR. Il faut donc, pour pouvoir les calculer, contourer l'ensemble de la structure.

Les organes en série de notre étude sont le rectum, le sigmoïde et les têtes fémorales. Il existe autant de contraintes de dose au rectum que de consignes de contourage dans la littérature. En raison de ces différentes définitions, il faut connaître et appliquer les contraintes dosimétriques définies sur la modalité de contourage utilisée pour les déterminer. Dans notre essai, nous avons utilisé les définitions volumétriques du RTOG et les contraintes de dose s'y reportant (V40 Gy<40%, dose maximale de 45 Gy, dose médiane<40 Gy). Celles-ci ont été facilement appliquées par tous les centres. D'après Fonteyne, la dose reçue par l'ensemble du sigmoïde et son volume recevant 40 Gy étaient prédictifs, dans une analyse multivariée, de la toxicité digestive tardive [79]. Ces critères que nous avons appliqués (V40 Gy<40%), ont été bien respectés par tous. La dose maximale aux têtes fémorales (V50Gy≤10%) n'a là encore posée aucun problème.

Les organes en parallèle de notre étude sont l'intestin grêle et la vessie. Nous avons estimé que la toxicité aigüe gastro-intestinale, qui est le critère principale de notre étude RTCMIENDOMETRE, était en relation avec les HDV du tube digestif, décrit dans la littérature comme "intestin grêle" ou "cavité péritonéale", plutôt qu'à ceux du rectum qui a lui une tolérance de dose supérieure. Etant donné les difficultés de contourage de l'intestin grêle et au contraire la bonne reproductibilité de la cavité péritonéale, nous avons choisi cette dernière comme OAR responsable de la toxicité gastro-intestinale. Cependant, il est difficile d'établir des contraintes de dose qui s'appliquent sur l'ensemble de la cavité péritonéale. D'après la littérature, le volume d'intestin grêle irradié à chaque dose est corrélé significativement à la probabilité de toxicité aiguë [86], ce qui conduit en compilant les

différentes études à un large éventail de contraintes comme V15<100-150 cc [86 87 88 89 90], ou V30<300-500 cc et V50<35-100 cc [91].
Notre contrainte (V30<300 cc) n'a été respectée par aucun centre, même pas par ceux utilisant la Tomothérapie. Des contraintes plus réalistes et remplies par tous étaient V30<500 cc et V40<300 cc mais la valeur clinique de celles-ci devra être confirmée dans notre essai de phase II RTCMIENDOMETRE confrontant les HDV à la toxicité aigüe digestive.

Les contraintes de dose à la vessie (V40Gy≤40%, Dose maximale<45 Gy et Dose moyenne<40Gy) ont été appliquées par tous les centres sans difficulté avec une dose médiane de 35 Gy.

Nous n'avons pas utilisé, dans notre dummy run, d'indice de conformité pour évaluer la dose reçue aux OAR. Il n'en existe pas d'utilisation facile, adapté à la radiosensibilité des OAR. Le COnformal Index (COIN), décrit par Baltas [92], est défini par :

$$COIN = \left[CN \times \prod_{i=1}^{N_{CO}} \left(1 - \frac{V_{COref,i}}{V_{CO,i}} \right) \right]$$

où Nco : nombre d'OAR, Vcoref,i : volume de l'OARi recevant au moins la dose de référence, Vco,i : volume de l'OARi, et CN

Cependant, cet indice, d'utilisation non aisée, ne priorise par un OAR par rapport à un autre, et ne tient pas compte des doses maximales tolérées par chaque organe séparément, doses souvent inférieures à celles données à la tumeur.

V. CONCLUSION

Cette étude dummy run s'intègre dans un vaste processus d'assurance qualité des essais cliniques en radiothérapie, de plus en plus efficient. Elle nous a permis à la fois de diminuer les biais et donc d'augmenter la puissance de notre essai, mais également de mettre en commun nos compétences et donc d'avancer dans la qualité de prise en charge de nos patients. Elle a mis en évidence que l'ensemble des 7 centres participants était en mesure de se conformer aux contraintes du protocole concernant la couverture du volume cible, ce après de minimes corrections. Ils ont donc été autorisés à inclure des patients dans l'essai de phase II RTCMIENDOMETRE. L'utilisation de l'atlas gynécologique de contourage du RTOG a probablement amélioré la concordance des volumes. Cette étude a montré également que les centres pouvaient délinéer de manière concordante la vessie et le rectum et respecter les contraintes de tolérance de ces organes. C'est le contour de l'intestin grêle qui a posé le plus de difficultés. Comme les autres équipes, nous avons trouvé le contourage de la cavité péritonéale plus facile et reproductible, et déduit qu'elle devait être utilisée comme l'organe « de substitution » à l'intestin grêle. Cependant, il n'existe pas encore de définition des contraintes de dose fiables pour cet OAR, les résultats de l'essai RTCMIENDOMETRE pourrait en apporter.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ortholan C, Estivalet S, Barillot I, Costa A, Gérard J-P. [Guide for external beam radiotherapy. Procedures 2007]. *Cancer Radiother*. 2007;11:329-330.

2. Gerstner N, Wachter S, Knocke TH, et al. The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer. *Radiother Oncol*. 1999;51:71-78.

3. Nutting C, Dearnaley DP, Webb S. Intensity modulated radiation therapy: a clinical review. *Br J Radiol*. 2000;73:459-469.

4. Purdy JA. Three-dimensional conformal therapy and intensity modulated radiation therapy: practical potential benefits and pitfalls. Dans: *Principles and practice of radiation oncology*.; 2000.

5. Adams EJ, Convery DJ, Cosgrove VP, et al. Clinical implementation of dynamic and step-and-shoot IMRT to treat prostate cancer with high risk of pelvic lymph node involvement. *Radiother Oncol*. 2004;70:1-10.

6. Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, et al. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;89:180-191.

7. Mell, L. K., Mehrotra, A. K. and Mundt, A. J. Intensity-modulated radiation therapy use in the U.S. *Cancer*. 2005;104.

8. Mundt AJ, Roeske JC, Lujan AE, et al. Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies. *Gynecol. Oncol*. 2001;82:456-463.

9. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2002;52:1330-1337.

10. Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2003;56:1354-1360.

11. Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48:1613.

12. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2010;77:1085-1091.

13. Hasselle MD, Rose BS, Kochanski JD, et al. Clinical Outcomes of Intensity-Modulated Pelvic Radiation Therapy for Carcinoma of the Cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2010.

14. Bliss P, Cowie VJ. Endometrial carcinoma: does the addition of intracavitary vault caesium to external beam therapy postoperatively result in improved control or increased morbidity? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1992;4:373-376.

15. Corn B, Lanciano R, Greven K, et al. Impact of improved irradiation technique, age, and lymph node sampling on the severe complication rate of surgically staged endometrial cancer patients: a multivariate analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12:510 -515.

16. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC, et al. The morbidity of treatment for patients with stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2001;51:1246-1255.

17. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009;19:873-878.

18. Greven KM, Lanciano RM, Herbert SH, Hogan PE. Analysis of complications in patients with endometrial carcinoma receiving adjuvant irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1991;21:919-923.

19. Jereczek-Fossa B, Jassem J, Nowak R, Badzio A. Late Complications After Postoperative Radiotherapy in Endometrial Cancer: Analysis of 317 Consecutive Cases With Application of Linear-Quadratic Model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1998;41:329-338.

20. Stokes S, Bedwinek J, Breaux S, et al. Treatment of stage I adenocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and irradiation: analysis of complications. *Obstet Gynecol*. 1985;65:86-92.

21. Weiss E, Hirnle P, Arnold-Bofinger H, Hess CF, Bamberg M. Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II. *Radiotherapy and Oncology*. 1999;53:37-44.

22. Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, et al. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1986;12:1565-1573.

23. Das IJ, Lanciano RM, Movsas B, Kagawa K, Barnes SJ. Efficacy of a belly board device with CT-simulation in reducing small bowel volume within pelvic irradiation fields. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1997;39:67-76.

24. Green N, Iba G, Smith WR. Measures to minimize small intestine injury in the irradiated pelvis. *Cancer*. 1975;35:1633-1640.

25. Herbert SH, Solin LJ, Hoffman JP, et al. Volumetric analysis of small bowel displacement from radiation portals with the use of a pelvic tissue expander. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1993;25:885-893.

26. Shanahan TG, Mehta MP, Bertelrud KL, et al. Minimization of small bowel volume within treatment fields utilizing customized « belly boards ». *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1990;19:469-476.

27. van Kasteren YM, Burger CW, Meijer OWM, Helmerhorst TJM, Kenemans P. Efficacy of a synthetic mesh sling in keeping the small bowel in the upper abdomen to prevent radiation enteropathy in gynecologic malignancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1993;50:211-218.

28. Ahamad A, D'Souza W, Salehpour M, et al. Intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue-sparing effect to margin size. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2005;62:1117-1124.

29. Heron DE, Gerszten K, Selvaraj RN, et al. Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms[small star, filled]. *Gynecologic Oncology*. 2003;91:39-45.

30. Wong E, D'Souza DP, Chen JZ, et al. Intensity-modulated arc therapy for treatment of high-risk endometrial malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2005;61:830-841.

31. Chen M-F, Tseng C-J, Tseng C-C, et al. Clinical outcome in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent Cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison with conventional radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2007;67:1438-1444.

32. Portelance L, Winter K, Jhingran A, et al. Post-operative pelvic intensity modulated radiation therapy (IMRT) with chemother- apy for patients with cervical carcinoma/RTOG 0418 phase II study [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009:S640-S641.

33. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol.* 1980;56(4):419-27.

34. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*. 200apr. J.-C.;355(9213):1404-11.

35. Baekelandt MM, Castiglione M, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Endometrial carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2008;19:ii19-ii20.

36. Greven KM, Randall M, Fanning J, et al. Patterns of failure in patients with stage I, grade 3 carcinoma of the endometrium. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1990;19:529-534.

37. Nout RA, Smit V, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet*. 2010;375:816-823.

38. Budiharto T, Musat E, Poortmans P, et al. Profile of European radiotherapy departments contributing to the EORTC Radiation Oncology Group (ROG) in the 21st century. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;88:403-410.

39. Musat E, Roelofs E, Bar-Deroma R, et al. Dummy run and conformity indices in the ongoing EORTC low-grade glioma trial 22033-26033: First evaluation of quality of radiotherapy planning. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;95:218-224.

40. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Dummy run for a phase II multi-institute trial of chemoradiotherapy for unresectable pancreatic cancer: inter-observer variance in contour delineation. *Anticancer Res*. 2007;27:2965-2971.

41. Djärv E, Nyman J, Baumann P, et al. Dummy run for a phase II study of stereotactic body radiotherapy of T1-T2 N0M0 medical inoperable non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2006;45:973-977.

42. Baumert BG, Brada M, Bernier J, et al. EORTC 22972-26991/MRC BR10 trial: fractionated stereotactic boost following conventional radiotherapy of high grade gliomas. Clinical and quality-assurance results of the stereotactic boost arm. *Radiother Oncol*. 2008;88:163-172.

43. Widder J, Sedlmayer F, Stanek C, Pötter R. Quality assurance in preoperative radiotherapy of rectal cancer: evaluation of a pre-trial dummy-run. *Radiother Oncol*. 2000;56:341-347.

44. Matzinger O, Poortmans P, Giraud JY, et al. Quality assurance in the 22991 EORTC ROG trial in localized prostate cancer: Dummy run and individual case review. *Radiotherapy and oncology*. 2009;90:285-290.

45. Hurkmans CW, Borger JH, Emiel JT, van Tienhoven G. Quality assurance of axillary radiotherapy in the EORTC AMAROS trial 10981/22023: the dummy run. *Radiotherapy and Oncology*. 2003;68:233-240.

46. Kouloulias VE, Giraud JY, Davis BJ, et al. Quality assurance of the 22961 EORTC trial. A phase III study of the optimal combination of hormonal adjuvant treatment by LHRH analogue and radiation therapy for the management of locally advanced prostate cancer: the dummy run. *Radiotherapy and Oncology*. 2004;73:11-20.

47. Dusserre A, Garavaglia G, Giraud JY, Bolla M. Quality assurance of the EORTC radiotherapy trial 22863 for prostatic cancer: the dummy run. *Radiotherapy and Oncology*. 1995;36:229-234.

48. Poortmans P, Kouloulias V, van Tienhoven G, et al. Quality assurance in the EORTC randomized trial 22922/10925 investigating the role of irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain works. *Strahlenther Onkol*. 2006;182:576-582.

49. Valley JF, Bernier J, Tercier PA, et al. Quality assurance of the EORTC radiotherapy trial 22931 for head and neck carcinomas: the dummy run. *Radiother Oncol*. 1998;47:37-44.

50. van Tienhoven G, Mijnheer BJ, Bartelink H, González DG. Quality assurance of the EORTC Trial 22881/10882: boost versus no boost in breast conserving therapy. An overview. *Strahlenther Onkol*. 1997;173:201-207.

51. Davis JB, Reiner B, Dusserre A, Giraud J-Y, Bolla M. Quality assurance of the EORTC trial 22911. A phase III study of post-operative external radiotherapy in pathological stage T3N0 prostatic carcinoma: the dummy run. *Radiother Oncol*. 2002;64:65-73.

52. Small Jr W, Mell LK, Anderson P, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2008;71:428-434.

53. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33:159-174.

54. Huchet A, Caudry M, Belkacémi Y, et al. [Volume-effect and radiotherapy [II]. Part II: volume-effect and normal tissue]. *Cancer Radiother*. 2003;7:353-362.

55. Dejean C, Lefkopoulos D, Foulquier JN, Schlienger M, Touboul E. [Automatic definition of prescription isodose for stereotaxic radiation of arteriovenous malformations]. *Cancer Radiother*. 2001;5:138-149.

56. Lomax NJ, Scheib SG. Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2003;55:1409-1419.

57. Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity index: a review. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64:333.

58. van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, Elders LH, van der Zee W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1997;37:731-736.

59. Horiot JC, van der Schueren E, Johansson KA, Bernier J, Bartelink H. The programme of quality assurance of the EORTC radiotherapy group. A historical overview. *Radiother Oncol*. 1993;29:81-84.

60. Bernier J, Horiot JC, Poortmans P. Quality assurance in radiotherapy: from radiation physics to patient- and trial-oriented control procedures. *Eur. J. Cancer*. 2002;38 Suppl 4:S155-158.

61. Bolla M, Bartelink H, Garavaglia G, et al. EORTC guidelines for writing protocols for clinical trials of radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1995;36:1-8.

62. Poortmans PM, Davis JB, Ataman F, Bernier J, Horiot J-C. The quality assurance programme of the Radiotherapy Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: past, present and future. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:667-674.

63. Poortmans PM, Venselaar JL, Struikmans H, et al. The potential impact of treatment variations on the results of radiotherapy of the internal mammary lymph node chain: a quality-assurance report on the dummy run of EORTC Phase III randomized trial 22922/10925 in Stage I--III breast cancer(1). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2001;49:1399-1408.

64. Mayles WPM, Moore AR, Aird EGA, et al. Questionnaire based quality assurance for the RT01 trial of dose escalation in conformal radiotherapy for prostate cancer (ISRCTN 47772397). *Radiotherapy and Oncology*. 2004;73:199-207.

65. Venables K, Miles EA, Aird EGA, Hoskin PJ, START trial management group. The use of in vivo thermoluminescent dosimeters in the quality assurance programme for the START breast fractionation trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2004;71:303-310.

66. Musat E, Poortmans P, den Bogaert WV, et al. Quality assurance in breast cancer: EORTC experiences in the phase III trial on irradiation of the internal mammary nodes. *European Journal of Cancer*. 2007;43:718-724.

67. Ebert MA, Haworth A, Kearvell R, et al. Detailed review and analysis of complex radiotherapy clinical trial planning data: Evaluation and initial experience with the SWAN software system. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;86:200-210.

68. Poortmans PMP, Ataman F, Bernard Davis J, et al. Quality assurance in the EORTC phase III randomised [`]boost vs. no boost' trial for breast conserving therapy: Comparison of the results of two individual case reviews performed early and late during the accrual period. *Radiotherapy and Oncology*. 2005;76:278-284.

69. Foppiano F, Fiorino C, Frezza G, Greco C, Valdagni R. The impact of contouring uncertainty on rectal 3D dose-volume data: Results of a dummy run in a multicenter trial (AIROPROS01-02). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*.2003;57:573-579.

70. Koper PCM, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, et al. Impact of volume and location of irradiated rectum wall on rectal blood loss after radiotherapy of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2004;58:1072-1082.

71. Dale E, Olsen DR, FossÅ SD. Normal tissue complication probabilities correlated with late effects in the rectum after prostate conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1999;43:385-391.

72. Fiorino C, Gianolini S, Nahum AE. A cylindrical model of the rectum: comparing dose–volume, dose–surface and dose–wall histograms in the radiotherapy of prostate cancer. *Phys. Med. Biol.* 2003;48:2603-2616.

73. de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2005;62:965-973.

74. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2000;47:103-113.

75. Miralbell R, Taussky D, Rinaldi O, et al. Influence of rectal volume changes during radiotherapy for prostate cancer: A predictive model for mild-to-moderate late rectal toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2003;57:1280-1284.

76. Stavrev P, Hristov D, Seuntjens J. On the consistent use of organ definitions and radiobiological models for the evaluation of complication probabilities of « tubular » organs. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2002;52:1150-1152.

77. Lebesque JV, Bruce AM, Kroes AP, et al. Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1995;33:1109-1119.

78. Harsolia A, Vargas C, Yan D, et al. Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal radiotherapy: dose-

volume analysis of a phase II dose-escalation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2007;69:1100-1109.

79. Fonteyne V, De Neve W, Villeirs G, De Wagter C, De Meerleer G. Late radiotherapy-induced lower intestinal toxicity (RILIT) of intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: The need for adapting toxicity scales and the appearance of the sigmoid colon as co-responsible organ for lower intestinal toxicity. *Radiotherapy and Oncology*. 2007;84:156-163.

80. Kim RY, Shen S, Duan J. Image-based three-dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon, and small bowel. *Brachytherapy*. 2007;6:187-194.

81. Anon. 21 oral Imaging the non-displaced rectosigmoid during HDR brachytherapy for cervical cancer can alter dose specification. *Radiotherapy and Oncology*. 2004;71:S9.

82. Georg P, Lang S, Dimopoulos JCA, et al. Dose-Volume Histogram Parameters and Late Side Effects in Magnetic Resonance Image-Guided Adaptive Cervical Cancer Brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2011;79:356-362.

83. Sanguineti G, Little M, Endres EJ, Sormani MP, Parker BC. Comparison of three strategies to delineate the bowel for whole pelvis IMRT of prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;88:95-101.

84. Sanguineti G, Little M, Endres EJ, Sormani MP, Parker BC. Comparison of three strategies to delineate the bowel for whole pelvis IMRT of prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2008;88:95-101.

85. Fiorino C, Alongi F, Perna L, et al. Dose-volume relationships for acute bowel toxicity in patients treated with pelvic nodal irradiation for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2009;75:29-35.

86. Baglan KL, Frazier RC, Yan D, et al. The dose-volume realationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2002;52:176-183.

87. Tho LM, Glegg M, Paterson J, et al. Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2006;66:505-513.

88. Huang EY, Sung CC, Ko SF, Wang CJ, Yang KD. The different volume effects of small-bowel toxicity during pelvic irradiation between gynecologic patients with and without abdominal surgery: a prospective study with computed tomography-based dosimetry. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2007;69:732-739.

89. Robertson JM, Lockman D, Yan D, Wallace M. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2008;70:413-418.

90. Sanguineti G, Endres EJ, Sormani MP, Parker BC. Dosimetric predictors of diarrhea during radiotherapy for prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2009;185:390-396.

91. Roeske JC, Bonta D, Mell LK, Lujan AE, Mundt AJ. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2003;69:201-207.

92. Baltas D, Kolotas C, Geramani K, et al. A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1998;40:515-524.