



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Détermination des marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel dans les cancers du sein



Establishing margins from CTV to PTV in breast cancer treatment

A. Cabanne^{a,*}, U. Schick^a, O. Pradier^a, S. Rivera^b^a Service de radiothérapie, CHRU Morvan, 2, avenue Foch, 29200 Brest, France^b Service A de radiothérapie, institut Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancer du sein
Radiothérapie conformationnelle
RCMI
Radiothérapie guidée par l'image
Radiothérapie adaptative

R É S U M É

Le bénéfice de la radiothérapie adjuvante dans les cancers du sein en termes de taux de contrôle local et de survie globale n'est plus à démontrer. Aujourd'hui, les progrès technologiques en matière d'imagerie de simulation et de contrôle du positionnement permettent une définition des marges pour passer du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel, qui offre de nouvelles options dosimétriques. Les améliorations des modélisations mathématiques des erreurs aléatoires et systématiques impactent les plans de traitement. Toutefois, il n'existe pas de valeur absolue universelle permettant de déterminer uniformément les marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel. Il revient à chaque centre d'évaluer et de corriger dans la mesure du possible les incertitudes de positionnement et des mouvements internes en fonction des techniques et méthodes utilisées pour la réalisation des traitements et le suivi. La RCMI et les techniques d'asservissement respiratoire sont amenées à être considérées de façon plus systématique dans les années à venir pour la radiothérapie sénelogique.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

The benefit of postoperative radiotherapy for breast cancer both in terms of local control and overall survival is widely acknowledged. Today, technological advances in simulation imaging and positioning control enable the definition of new margins from CTV to PTV. Improvements in mathematical modeling of random and systematic errors impact the treatment plans. However, there is no universal absolute value to consistently determine the margins from CTV to PTV. It is down to each centre to assess and correct as much as possible uncertainties due to positioning and internal movements depending on techniques and methods used for the implementation of treatment and monitoring. IMRT and respiratory gating techniques for breast radiotherapy will be considered more systematically in the years to come.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Breast cancer
Radiotherapy conformal
IMRT
IGRT
Adaptative radiotherapy

1. Introduction

Comme il a été rappelé dans les recommandations de l'European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) en janvier 2015 [1], l'étape de la délimitation des volumes constitue l'essentiel du bon déroulement de la chaîne du traitement par

irradiation. Pour cela, la Commission internationale sur les unités et mesures de radiation (ICRU) [2,3] a établi des définitions précises des différents volumes à considérer. Ainsi, le « clinical target volume » (CTV), ou volume cible anatomoclinique en français, entoure le volume tumoral macroscopique (« gross tumor volume » [GTV]) et correspond à l'ampleur potentielle de la propagation de la tumeur à l'échelle microscopique, non visible en imagerie. Le « planning target volume » (PTV) ou volume cible prévisionnel correspond à un concept statistique extrapolé à partir du volume cible anatomoclinique, auquel s'ajoutent les possibles erreurs

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alice.cabanne@gmail.com (A. Cabanne).

aléatoires (liées aux incertitudes de positionnement quotidien du patient : variabilité entre les fractions ; liées au déplacement de la tumeur en elle-même, notamment à cause de la respiration ou des mouvements internes : variabilité pendant les fractions) et aux erreurs systématiques (incertitudes de délimitation par exemple qui persistent à chaque fraction) [4]. Si le bénéfice de la radiothérapie postopératoire des cancers du sein en termes de contrôle local et de survie globale n'est plus à démontrer [5], l'évolution rapide des nouvelles technologies visant à optimiser conformité, homogénéité et protection des organes à risques, impose une actualisation régulière des pratiques. Aujourd'hui, les progrès techniques en termes d'imagerie de simulation et de contrôle du positionnement permettent une définition des marges pour passer du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel, qui offre de nouvelles options dosimétriques. La détermination de ces marges du volume cible anatomoclinique joue un rôle primordial dans la mesure où les plans de traitement dosimétriques vont être réalisés à partir de ces volumes, puis délivrés aux patients après validation.

2. Définition des volumes dans le traitement des cancers du sein

Afin de pouvoir définir les marges du volume cible anatomoclinique, il est indispensable de s'accorder sur les définitions des volumes cibles anatomocliniques pour le traitement des cancers du sein. Dans un souci d'homogénéisation internationale des pratiques, nous proposons de suivre les recommandations issues du consensus européen de l'ESTRO [1]. Qu'il s'agisse du volume cible anatomoclinique du sein (ou de la paroi après une mastectomie), du volume cible anatomoclinique du *boost*, du volume cible anatomoclinique ganglionnaire ou du volume cible anatomoclinique en cas d'irradiation partielle accélérée [1,6].

3. Comment définir les marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel ?

3.1. Les concepts historiques

Suite aux recommandations du rapport 50 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), les incertitudes géométriques liées à la position de la tumeur lors de la radiothérapie sont incluses dans la planification du traitement en ajoutant une marge au volume cible anatomoclinique pour obtenir le volume cible prévisionnel. Une méthode de calcul automatique propose d'intégrer la distribution des erreurs aléatoires (liées à l'exécution) et des erreurs systématiques (liées à la programmation et la préparation) [7,8]. Ces erreurs sont réparties de façon normale selon une courbe de Gauss. Dès 1999, Stroom et al. ont établi, à l'aide de la méthode Monte Carlo, que le volume cible anatomoclinique répondait à une matrice de convolution avec des probabilités de couverture définie comme la probabilité pour chaque point d'être couvert par le volume cible anatomoclinique. Le volume cible prévisionnel peut être défini comme un volume correspondant à un niveau d'isoprobabilité permettant la création d'un histogramme de probabilité de dose (DHP). Un DHP représente un histogramme dose-volume moyen (DVH) pour tous les écarts systématiques. Une méthode a été développée pour le calcul des marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel fondée sur l'hypothèse que le volume cible anatomoclinique serait ainsi irradié de façon adéquate [9]. En 2002, Van Herk et al. [10] ont cherché à évaluer l'impact des erreurs géométriques sur le plan de traitement. En se basant sur les travaux de Stroom, ils ont rappelé les notions de dose équivalente uniforme et de probabilité de contrôle tumoral (TCP). Le modèle de TCP est basé sur la population de cellules tumorales clonogéniques survivant

après une irradiation dans une région donnée – région d'extension microscopique – avec une dose donnée pour une population dédiée [11]. Van Herk et al. ont associé l'approximation de Stroom selon laquelle les marges du volume cible prévisionnel sont assimilables à $2,5\sum + 0,7\sigma - 3\text{ mm}$ (où \sum et σ représentent respectivement les écarts-type des erreurs de préparation et d'exécution) à la notion de TCP. Ils ont conclu que de trop faibles marges conduisaient à une perte importante de la probabilité de contrôle tumoral dans la population cible, qui était difficile de compenser par une escalade de dose. Cette question est d'autant plus d'actualité que la radiothérapie de haute technicité actuelle délivre des traitements aux marges millimétriques (radiothérapie stéréotaxique, radiochirurgie, etc.). En 2008, Gordon et al. [12] ont introduit le concept de distribution de marges dosimétriques, l'utilisant pour expliquer les différences de sensibilité au traitement des patients traités par irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) dans le cadre de cancer de la prostate. Selon la formule des marges de Van Herk et al., le volume traité est plus grand que le volume cible prévisionnel en raison des erreurs entre la théorie et la mise en pratique du traitement. Van Herk et al. ont montré que pour des tailles de marge identiques entre volume cible anatomoclinique et volume cible prévisionnel, la distribution des marges dosimétriques variait en fonction du type de traitement (radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, RCMI), du site de traitement, de l'anatomie propre du patient, de la balistique proposée pour les faisceaux et du système de planification de traitement.

3.2. Les propositions actuelles

En 2011, Jin et al. [11] ont mis en évidence que la TCP directement corrélée avec les histogrammes dose-volume, devait intégrer les variations de densité des cellules tumorales. En effet, si la densité de cellules tumorales est considérée comme homogène au sein du volume tumoral macroscopique, elle décroît exponentiellement dans la région d'extension microscopique. En 2014, Stroom et al. [7] ont optimisé leurs travaux antérieurs. Une formule générale pour définir les marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel a été proposée, qui montrait que les marges du volume cible anatomoclinique dépendaient directement de façon logarithmique du nombre prévisionnel « d'ilots » de cellules tumorales par patient. En outre, pour éviter les trop grands volumes cibles, la formule met en évidence que les marges entre le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel ne devraient pas être calculées séparément mais intégrées dans un modèle commun linéaire-quadratique.

Indéniablement, les améliorations constantes des modélisations mathématiques des erreurs aléatoires et systématiques impactent les plans de traitement. Certaines approximations sont encore à améliorer mais les progrès réalisés en une vingtaine d'années sont considérables.

3.3. Marges standard en trois dimensions

Les marges standard employées pour le traitement des cancers du sein conformationnel tridimensionnel appliquées entre le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel sont classiquement comprises entre 5 et 10 mm dans les trois directions de l'espace. Ainsi, dans les techniques usuelles, l'extension standard est souvent de 5 à 7 mm (en pratique, ces marges dépendent des contentions employées et de la précision de l'imagerie de repositionnement) [13]. Tandis qu'avec le développement de nouvelles techniques d'irradiation, notamment avec les irradiations « champ dans le champ », la RCMI, l'archthérapie volumétrique modulée (VMAT), les marges se rapprochent plus de 7 mm [14–16]. Jacob et al. [17] ont estimé qu'une marge de 5 mm serait suffisante en trois dimensions mais qu'une marge de 7 mm dans l'axe

craniocaudal pourrait être discutée. En revanche, en utilisant les techniques d'asservissement respiratoire en inspiration bloquée ou d'acquisition quadridimensionnelle avec techniques de *gating*, où le patient respire librement et le volume cible n'est irradié que dans certaines phases prédéfinies du cycle respiratoire, les marges sont de 5 mm [18,19]. En effet, ces techniques de radiothérapie asservie à la respiration utilisent des systèmes de contention et bien souvent d'imagerie embarquée de repositionnement optimisés. Cette absence de consensus quant à la détermination des marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel reflète bien la difficulté à établir des recommandations à ce sujet, liée à l'utilisation de différentes techniques, différentes machines, différentes contentions et différentes modalités et fréquences d'imagerie de repositionnement. Les recommandations de l'ESTRO de 2015 mettaient bien en évidence l'impossibilité de donner une ligne de conduite vis-à-vis des marges autour des volumes cibles anatomocliniques dans la mesure où elles dépendent directement des performances de mesure et de contrôle des différentes marges d'erreur. En effet, de nombreux facteurs entrent en compte pour optimiser les marges à attribuer au volume cible anatomoclinique : notamment les systèmes utilisés comme image de contrôle, la fréquence avec laquelle elles sont réalisées, les volumes médians de volume cible prévisionnel, les techniques d'asservissement respiratoire, les doses, les contentions, l'anatomie propre de chaque patient, l'expérience du centre, la performance des équipements à disposition et les protocoles d'application des corrections de positionnement [20,21]. À partir des formules de calculs des marges comme celle de Van Herk et al., chaque centre doit donc estimer ses propres marges et nous ne pouvons ici que donner des valeurs correspondant aux séries publiées basées sur des pratiques propres à ces séries.

4. Techniques modernes et impact potentiel sur les marges sur les différents volumes cibles anatomocliniques

La RCMI est une technique d'irradiation visant à améliorer la couverture des volumes cibles avec la volonté d'obtenir une distribution homogène de la dose avec un indice de conformation optimal au sein du volume traité [22,23] et un fort gradient de dose en périphérie du volume traité pour réduire l'exposition des organes à risque, notamment le cœur et les poumons [24]. L'usage de la RCMI dans la prise en charge des traitements des cancers du sein a montré un intérêt vis-à-vis de l'homogénéité de la dose dans le sein traité et une meilleure couverture des volumes cibles complexes [25]. Or, comme l'ont rappelé Riou et al. [26], trois essais cliniques randomisés prospectifs évaluant la RCMI par rapport à un traitement standard, ont mis en évidence qu'une optimisation de l'homogénéité de la dose dans le sein conservé permettait d'obtenir de meilleurs résultats cosmétiques. À ce jour, la RCMI dans le sein se discute pour les patientes susceptibles d'en tirer un bénéfice clinique : notamment lors des irradiations ganglionnaires, et ce, d'autant plus qu'il y a indication à irradier la chaîne mammaire interne, dans le cadre d'un *pectus excavatum*, ou lors d'une irradiation mammaire bilatérale [27]. Pour le moment, la RCMI en routine reste débattue car les séries rapportant des résultats à long termes sont encore peu nombreuses [18,28,29]. Bien que la RCMI apporte une amélioration de la couverture des volumes cibles, il n'a pas été montré de bénéfice de survie en sénologie à ce jour et l'augmentation des faibles doses aux tissus sains pourrait ne pas être anodine [30]. Les RCMI par faisceaux fixes ou rotationnelles (VMAT ou tomothérapie) utilisent le plus souvent des modalités d'imagerie de positionnement modernes comme la tomographie conique (CB-CT) ou la scanographie de haute énergie (MVCT) de haute performance, ce qui pourrait permettre une réduction des marges d'erreurs liées aux incertitudes de positionnement.

La radiothérapie adaptative vise à replanifier le traitement initialement élaboré, en cours de radiothérapie, pour se conformer au mieux aux variations anatomiques survenant en cours de traitement. Elle peut également correspondre à une adaptation du plan de traitement en fonction des mouvements internes afin de limiter la toxicité. Si ces techniques complexes et coûteuses sont en plein développement, ces approches dans le cancer du sein restent peu répandues au profit de la radiothérapie asservie à la respiration. En effet, les mouvements respiratoires sont une problématique majeure dans la prise en charge du cancer du sein. Toutefois, les modifications anatomiques en cours de traitement en rapport avec un œdème mammaire, un lymphœdème ou autres modifications postopératoires peuvent avoir un impact. Dans ces cas, la dosimétrie prévue initialement peut ne pas correspondre au traitement délivré et une nouvelle planification peut s'avérer utile, voire nécessaire.

5. Quelles stratégies choisir pour réduire les marges en radiothérapie sénologique ?

Les stratégies de réduction des marges peuvent s'orienter selon deux axes : celles visant à limiter les erreurs liées au repositionnement quotidien du patient sur la table de traitement (entre les fractions) ; et celles ayant pour objectif d'atteindre directement les variations de position du volume cible au cours de la séance de radiothérapie (pendant les fractions) [31].

5.1. Pendant les fractions : place de l'asservissement respiratoire

Les mouvements respiratoires impactent le déplacement de la glande mammaire ou de la paroi thoracique lors des traitements de radiothérapie pour un cancer du sein. Ainsi, les volumes cibles cliniques changent de position en cours de traitement et les techniques d'asservissement respiratoire permettant de prendre en compte ces mouvements et autorisent une réduction des marges autour des volumes cibles [32].

5.1.1. *Gating*

Cette méthode, facilement utilisée et reproductible car en respiration libre, offre des couvertures de volume cible prévisionnel similaires aux techniques classiques en réduisant les doses délivrées au poumon homolatéral, au cœur et à l'artère coronaire interventriculaire antérieure [33]. Cette technique est possible grâce à l'utilisation d'une scanographie quadridimensionnelle : les mouvements respiratoires sont détectés par une caméra infrarouge orientée vers un boîtier positionné sur l'abdomen. Une acquisition séquentielle est couplée à l'enregistrement du cycle respiratoire, puis les images sont rétrospectivement triées en différentes séries. La série la plus adaptée est choisie lors de la dosimétrie et l'irradiation n'est délivrée que lors de cette partie du cycle respiratoire [19].

5.1.2. *Tracking*

Cette technique consiste à localiser le volume cible, à le suivre et à adapter le faisceau en temps réel. Pour un meilleur recalage et une facilité de repérage en salle de traitement, il est possible de localiser le volume cible indirectement en implantant un repère fiduciel radio-opaque dans la tumeur ou le lit ou chirurgical.

5.1.3. *Inspiration bloquée*

Cette technique demande la participation active du patient qui, équipé d'un spiromètre et de lunettes, va bloquer sa respiration quelques secondes à un niveau d'amplitude visible dans les lunettes. Les manipulateurs au poste de traitement visualisent également les mouvements respiratoires et le niveau d'inspiration

grâce à un écran de contrôle qui leur permet de déclencher le traitement lorsque l'inspiration bloquée est satisfaisante [34].

Un nouveau système de ventilation a récemment été mis au point pour induire la suppression de l'apnée comme des mouvements respiratoires afin d'augmenter les périodes de blocage respiratoire, permettant ainsi la réalisation de techniques plus complexes et de séquences de traitement plus longues. Cette première étude ouvre des voies prometteuses [35].

5.2. Entre les fractions

5.2.1. Radiothérapie guidée par l'image : image-guided radiation therapy (IGRT)

Le principe de la radiothérapie guidée par l'image est de réaliser des acquisitions d'images anatomiques du patient en salle et en position de traitement [36,37].

5.2.1.1. Images portales. Il s'agit d'images planaires (bidimensionnelles de haute énergie) qui sont comparées à celles reconstruites à partir de la scanographie initiale de simulation sous forme d'images radiologiques reconstruites (DRR). Leur utilisation est universelle, facile, reproductible et fiable [38] mais la qualité de l'image reste limitée.

5.2.1.2. Tomographie conique/scanographie de haute énergie. Le tomographe conique permet de réaliser des images planaires (bidimensionnelle) ou d'effectuer une acquisition volumique. Les images planaires (kV-kV) produites sont de bien meilleure qualité que les images haute énergie. Ces acquisitions permettent d'évaluer la position du patient, ainsi que les mouvements internes des organes, par comparaison avec l'image canographique utilisée pour la planification. La meilleure qualité d'image peut permettre de réduire les marges d'erreurs [39,40]. La résolution spatiale et les contrastes sont de moindre qualité avec la scanographie de haute énergie qu'avec la tomographie conique dans la mesure où il s'agit d'une plus haute énergie [41].

Il existe des systèmes d'imagerie de basse énergie (KV) indépendants de la machine, qui constituent des systèmes périphériques par opposition aux systèmes intégrés. Ces dispositifs permettent l'acquisition d'images avant la séance pour vérifier le positionnement du patient, mais également en cours de séance pour suivre ce positionnement en cours d'irradiation. Associés à un équipement infrarouge, ces dispositifs peuvent gérer un système d'asservissement respiratoire.

Skyttä et al. [42] ont recommandé l'acquisition d'images de basse énergie (KV) lors des trois premières fractions, puis une fois par semaine pendant toute la durée de la radiothérapie pour permettre une reproductibilité optimale. En effet, la réalisation d'images lors de fractions consécutives en début de traitement permet d'identifier des erreurs systématiques de positionnement et de les corriger afin de limiter les marges nécessaires pour pallier aux erreurs de positionnement aléatoires qui seront détectées par l'imagerie hebdomadaire.

Concernant le complément d'irradiation du lit tumoral, l'oncologue radiothérapeute ne dispose en général pas de volume cible tumoral à partir duquel recalculer son traitement car la radiothérapie est le plus souvent réalisée en postopératoire. En revanche, le lit tumoral est une cible intéressante pour optimiser les techniques modernes de radiothérapie. Ainsi, Harris et al. [43] ont proposé une étude multicentrique prospective portant sur 218 patientes dans laquelle les marges d'erreurs liées au positionnement quotidien du patient, qu'il s'agisse d'un recalage osseux ou d'un positionnement laser, pourraient être réduites en se basant sur les clips du lit tumoral en réalisant des tomographies coniques.

5.2.2. Contentions

Le positionnement quotidien du patient est directement lié aux contentions, choisies lors de la séance de scanographie de simulation. Pour cela, les contentions employées doivent être suffisamment confortables pour permettre au patient de ne pas se mobiliser pendant la séance, mais également aisément repositionnables. Certaines contentions dédiées peuvent rendre plus aisées le maintien de la glande mammaire en cours de radiothérapie.

5.2.3. Positionnement

Si le traitement par irradiation des cancers du sein est classiquement réalisé en décubitus dorsal sur un plan incliné avec les bras au-dessus de la tête [1,17], des variantes de positionnement ont été évaluées. Lakosi et al. [44] ont comparé l'influence du positionnement sur le déplacement des clips, le lymphocèle, le lit tumoral et les volumes cibles. Ils ont mis en évidence que les clips subissaient moins de déplacement lorsqu'ils étaient proches de la paroi thoracique en décubitus dorsal qu'en décubitus ventral. Dans les années 1990 à l'institut Curie, en s'inspirant des travaux de Baclesse des années 1950, Fourquet et al. [45] ont mis au point une technique d'irradiation des cancers du sein en décubitus latéral. La position du patient permet au sein de s'aplatir sur un support dédié fournissant ainsi une épaisseur relativement homogène dans tout le volume traité. Morrow et al. [46], en 2007, ont démontré que les mouvements respiratoires de la paroi thoracique étaient considérablement réduits, passant de $2,3 \pm 0,9$ mm en décubitus dorsal à $-0,1 \pm 0,4$ mm en décubitus ventral, en utilisant une scanographie quadridimensionnelle chez quatre patientes. Kirby et al., en 2010, ont obtenu des résultats semblables chez 25 patientes [47].

6. Conclusion

La détermination des marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel est un sujet d'actualités qui mobilise à la fois ingénieurs, physiciens, manipulateurs et oncologues radiothérapeutes, avec de véritables implications dans la pratique quotidienne pour le patient. Des améliorations sont encore à établir mais la radiothérapie de haute technicité se démocratise. Comme le rappellent les recommandations de l'ESTRO, il n'existe pas de valeur absolue universelle permettant de déterminer uniformément les marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel. Des ordres de grandeur provenant des séries publiées constituent des points de référence. Toutefois, la définition des marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel repose sur l'évaluation par chaque centre des incertitudes de positionnement et des mouvements internes en fonction des techniques et méthodes utilisées pour la réalisation des traitements, le suivi et la correction de ces incertitudes. Assurément, les modalités d'asservissement respiratoires sont amenées à être considérées de façon plus systématique dans la prise en charge des cancers du sein en radiothérapie. La place de la radiothérapie adaptative en sénologie et son bénéfice probable restent à définir.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol* 2016;118:205–8.
- [2] ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report 50. Bethesda, MD: International commission on radiation units and measurements, 1999.
- [3] ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). Report 62. Bethesda, MD: International commission on radiation units and measurements, 1999.

- [4] Burnet NG. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging* 2004;4:153–61.
- [5] Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2005;366:2087–106.
- [6] Rivera S, Louvel F, Rivin Del Campo E, Boros A, Oueslati H, Deutsch É. [Prophylactic axillary radiotherapy for breast cancer]. *Cancer Radiother* 2015;19:253–60.
- [7] Stroom J, Gilhuijs K, Vieira S, Chen W, Salguero J, Moser E, et al. Combined recipe for clinical target volume and planning target volume margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:708–14.
- [8] Stroom JC, de Boer HC, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:905–19.
- [9] van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121–35.
- [10] van Herk M, Remeijer P, Lebesque JV. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1407–22.
- [11] Jin J-Y, Kong F-M, Liu D, Ren L, Li H, Zhong H, et al. A TCP model incorporating setup uncertainty and tumor cell density variation in microscopic extension to guide treatment planning. *Med Phys* 2011;38:439–48.
- [12] Gordon JJ, Siebers JV. Evaluation of dosimetric margins in prostate IMRT treatment plans. *Med Phys* 2008;35:569–75.
- [13] Glide-Hurst CK, Shah MM, Price RG, Liu C, Kim J, Mahan M, et al. Intrafraction variability and deformation quantification in the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:604–11.
- [14] Zhao H, He M, Cheng G, Han D, Wu N, Shi D, et al. A comparative dosimetric study of left sided breast cancer after breast-conserving surgery treated with VMAT and IMRT. *Radiat Oncol Lond Engl* 2015;10:231.
- [15] Popescu CC, Olivetto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, et al. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:287–95.
- [16] Chi F, Wu S, Zhou J, Li F, Sun J, Lin Q, et al. Dosimetric comparison of moderate deep inspiration breath-hold and free-breathing intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer. *Cancer Radiother* 2015;19:180–6.
- [17] Jacob J, Heymann S, Borget I, Dumas I, Riahi E, Maroun P, et al. Dosimetric effects of the interfraction variations during whole breast radiotherapy: a prospective study. *Front Oncol* 2015;5:199.
- [18] Yang J-F, Lee M-S, Lin C-S, Chao H-L, Chen C-M, Lo C-H, et al. Long-term breast cancer patient outcomes after adjuvant radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy or conventional tangential radiotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3113.
- [19] Jacob S, Pathak A, Franck D, Latorzeff I, Jimenez G, Fondard O, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiat Oncol Lond Engl* 2016;11:54.
- [20] Guo B, Li J, Wang W, Li F, Guo Y, Li Y, et al. Dosimetric impact of tumor bed delineation variability based on 4DCT scan for external-beam partial breast irradiation. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:21579–85.
- [21] Riou O, Fenoglio P, Bourcier C, Lauche O, Boulbair F, Charissoux M, et al. Feasibility of accelerated partial breast irradiation with volumetric-modulated arc therapy in elderly and frail patients. *Radiat Oncol Lond Engl* 2015;10:209.
- [22] Falk AT, Fenoglio P, Azria D, Bourcier C. [New external radiotherapy technologies for breast cancer]. *Cancer Radiother* 2014;18:480–5.
- [23] Fong A, Bromley R, Beat M, Vien D, Dineley J, Morgan G. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy techniques and standard wedged tangents for whole breast radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2009;53:92–9.
- [24] Beckham WA, Popescu CC, Patenaude VV, Wai ES, Olivetto IA. Is multibeam IMRT better than standard treatment for patients with left-sided breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:918–24.
- [25] Moorthy S, Elhateer HS, Majumdar S, Mohammed S, Patnaik R, Narayanamurthy. Dosimetric comparison of three dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy in accelerated partial breast irradiation. *Indian J Cancer* 2016;53:147–51.
- [26] Riou O, Fenoglio P, Lemanski C, Azria D. [Intensity modulated radiotherapy for breast cancer]. *Cancer Radiother* 2012;16:479–84.
- [27] Belkacémi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourcier C, Hery M, Ganem G, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79:91–102.
- [28] De Neve W, De Gerssem W, Madani I. Rational use of intensity-modulated radiation therapy: the importance of clinical outcome. *Semin Radiat Oncol* 2012;22:40–9.
- [29] McCormick B, Hunt M. Intensity-modulated radiation therapy for breast: is it for everyone? *Semin Radiat Oncol* 2011;21:51–4.
- [30] Bourcier C, Aimard L, Bodez V, Bollet MA, Cutuli B, Franck D, et al. Adjuvant radiotherapy in the management of axillary node negative invasive breast cancer: a qualitative systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86:33–41.
- [31] Thomas JG, Kashani R, Balter JM, Tatro D, Kong F-M, Pan CC. Intra- and interfraction mediastinal nodal region motion: implications for internal target volume expansions. *Med Dosim* 2009;34:133–9.
- [32] D'Agostino GR, Diletto B, Mantini G, Nardone L, Mattiucci GC, Catucci F, et al. Reducing heart dose during left breast cancer radiotherapy: comparison among 3 radiation techniques. *Tumori* 2016;102:184–9.
- [33] Vourch S, Migliorini P, Miranda O, Malhaire JP, Bousson N, Pradier O, et al. [Benefits of breathing-adapted radiation therapy for breast cancer]. *Cancer Radiother* 2016;20:30–5.
- [34] Boda-Heggemann J, Knopf AC, Simeonova-Chergou A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al. Deep inspiration breath hold-based radiation therapy: a clinical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:478–92.
- [35] Péguret N, Ozsahin M, Zeverino M, Belmondo B, Durham A-D, Lovis A, et al. Apnea-like suppression of respiratory motion: First evaluation in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2016;118:220–6.
- [36] Lefebvre L, Doré M, Giraud P. [New techniques and potential benefits for radiotherapy of lung cancer]. *Cancer Radiother* 2014;18:473–9.
- [37] Livre blanc de la radiothérapie en France 2013.
- [38] Jereczek-Fossa BA, Santoro L, Colangione SP, Morselli L, Fodor C, Vischioni B, et al. Electronic portal imaging registration in breast cancer radiotherapy verification: analysis of inter-observer agreement among different categories of health practitioners. *Neoplasma* 2013;60:302–8.
- [39] Wang W, Li JB, Xu M, Shao Q, Fan TY, Zhang Y, et al. [Cone beam CT-derived adaptive radiotherapy for setup error assessment and correction in whole breast intensity modulated radiotherapy]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2016;38:197–201.
- [40] Yao J, Shaw C, Lai CJ, Rong J, Wang J, Liu W. Cone beam CT for determining breast cancer margin: an initial experience and its comparison with mammography and specimen radiograph. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:15206–13.
- [41] Sterzing F, Kalz J, Sroka-Perez G, Schubert K, Bischof M, Roder F, et al. Megavoltage CT in helical tomotherapy – clinical advantages and limitations of special physical characteristics. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8:343–52.
- [42] Skyttä T, Kapanen M, Laaksomaa M, Peltola S, Haltamo M, Boman E, et al. Improving the reproducibility of voluntary deep inspiration breath hold technique during adjuvant left-sided breast cancer radiotherapy. *Acta Oncol Stockh Swed* 2016:1–6.
- [43] Harris EJ, Mukesh MB, Donovan EM, Kirby AM, Haviland JS, Jena R, et al. A multicentre study of the evidence for customized margins in photon breast boost radiotherapy. *Br J Radiol* 2016;89, 20150603.
- [44] Lakosi F, Gulyban A, Simoni SB-M, Nguyen PV, Cucchiario S, Seidel L, et al. The influence of treatment position (prone vs. supine) on clip displacement, seroma, tumor bed and partial breast target volumes: comparative study. *Pathol Oncol Res* 2016;22:493–500.
- [45] Fourquet A, Campana F, Rosenwald JC, Vilcoq JR. Breast irradiation in the lateral decubitus position: technique of the Institut Curie. *Radiother Oncol* 1991;22:261–5.
- [46] Morrow NV, Stepaniak C, White J, Wilson JF, Li XA. Intra- and interfractional variations for prone breast irradiation: an indication for image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:910–7.
- [47] Kirby AM, Evans PM, Donovan EM, Convery HM, Haviland JS, Yarnold JR. Prone versus supine positioning for whole and partial-breast radiotherapy: a comparison of non-target tissue dosimetry. *Radiother Oncol* 2010;96:178–84.