

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech

EXTRAIT
des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique

Publié le 10 décembre 2010

Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342



—

TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 8-11 décembre 2010

La radiothérapie par modulation d'intensité dans les cancers gynécologiques : principes et problèmes de définition des volumes

I. BARILLOT ^{1, 2}
(Tours)

Résumé

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) a pour but de délivrer une dose optimale à l'ensemble de la tumeur et de ses extensions (ou au lit chirurgical) tout en diminuant la contribution de dose aux organes sains environnants. La stratégie de traitement des cancers gynécologiques comprend très souvent une irradiation pelvienne, dont la toxicité digestive est un facteur limitant. La RCMI a le potentiel de diminuer cette toxicité car elle limite le volume de tractus digestif irradié à fortes doses. Son efficacité clinique est en cours d'évaluation par des études prospectives et essais contrôlés. Le principe de la RCMI repose sur une délinéation précise des volumes cibles et des organes à risque sur l'imagerie scanner et sur la prescription de contraintes de dose aux différents volumes d'intérêts, afin que le logiciel de planification inverse propose une distribution de dose optimale respectant ces contraintes. L'importance du

1 - CHU de Tours - Centre régional universitaire - H.S. Kaplan - 2 boulevard Tonnellé - 37044 Tours cedex

2 - Université François Rabelais - Tours

Correspondance : i.barillot@chu-tours.fr

bénéfice clinique de la RCMI est en partie conditionnée par la précision et la reproductibilité de la définition de ces volumes. Le but de cette revue est de discuter, à partir du « dummy run » d'une étude multicentrique de RCMI pelvienne postopératoire de cancer de l'endomètre de stades I et II, la problématique de définition des volumes.

Mots clés : irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité, délimitation, atlas de segmentation

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

La radiothérapie externe associée à la chimiothérapie, suivie par une curiethérapie, est la stratégie de traitement de référence des cancers du col utérin de plus de 4 cm et des lésions avec envahissement ganglionnaire. Cette même stratégie est souvent utilisée pour la prise en charge des cancers du vagin localement étendus. Les associations radiochimiothérapie sont également proposées aux patientes porteuses de volumineuses lésions vulvaires inextirpables d'emblée ou en cas d'envahissement ganglionnaire. La place de la radiothérapie externe, en revanche, se restreint en postopératoire pour les cancers de l'endomètre. Elle est réservée aux lésions de haut grade ou aux lésions localement avancées mais les stratégies d'association avec la chimiothérapie, potentiellement plus efficaces mais plus toxiques, font actuellement l'objet d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques.

La toxicité de la radiothérapie externe pelvienne est bien connue : elle est essentiellement digestive et elle est majorée en postopératoire [2, 6, 10, 23]. Environ 90 % des patientes vont présenter des effets secondaires aigus qui, dans la majorité des cas, seront des diarrhées en rapport avec une colite et surtout une mucite de l'intestin grêle. Ces diarrhées sont en général contrôlées par un traitement symptomatique, mais cependant, ces effets secondaires observés pendant l'irradiation sont associés avec une probabilité significativement élevée de survenue de complications tardives. Les séries de radiothérapie exclusive de cancers du col rapportent des taux de complications digestives sévères

variant de 2 % à 4 % pour les stades I et II et atteignant jusqu'à 35 % pour les stades localement avancés [2]. La prévention des effets secondaires pendant la radiothérapie a toujours été une priorité. L'utilisation en routine clinique de la radiothérapie conformationnelle (RTC-3D) a été la première étape importante de l'optimisation de la radiothérapie des cancers gynécologiques. Bien que cette technique conduise constamment, pour mieux couvrir le volume cible, à une augmentation de la largeur des champs antéropostérieur et latéraux par rapport à la technique bidimensionnelle, elle permet néanmoins de mieux épargner les organes à risque en diminuant le volume traité de 7 %. En moyenne, la conformation permet de diminuer de 34 % le volume vésical et de 15 % le volume d'intestin grêle recevant 70 % de la dose prescrite [8]. En revanche, le volume de rectum recevant au moins 70 % de la dose prescrite est augmenté surtout lors de l'irradiation des lésions localement étendues.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une des méthodes d'optimisation potentiellement efficaces pour mieux épargner le tractus digestif lors des irradiations des cancers gynécologiques. La première étude dosimétrique comparant une irradiation à 4 champs en boîte et une irradiation modulée à 7 champs chez 10 patientes porteuses de cancers du col ou de l'endomètre a été publiée en 2000 par l'équipe de Chicago [19]. Pour une couverture du volume cible identique (dose moyenne de 47,8 Gy et 47,4 Gy respectivement), le volume d'intestin grêle recevant 45 Gy était diminué de 50 % avec la RCMI. Un gain significatif était également obtenu pour les autres organes à risque, puisque le volume de rectum et de vessie recevant cette dose prescrite était de 23 % seulement. En postopératoire, 3 études ont comparé RCMI et irradiation pelvienne conventionnelle à 4 champs lors de l'irradiation des tumeurs gynécologiques. Comme lors des irradiations sur utérus en place, cette technique a montré sa capacité à réduire de 32 %, 50 % et 65 % respectivement le pourcentage de volume d'intestin grêle recevant plus de 30 Gy (dose de tolérance de l'intestin grêle). Le volume de rectum et de vessie était également réduit de 66 % et 36 %, avec une couverture du volume cible toujours identique à celle obtenue par irradiation conventionnelle [1, 5, 11].

Les résultats préliminaires rapportés par l'équipe de Chicago suggèrent que cette meilleure épargne des tissus sains peut se solder par une diminution très significative du taux d'effets secondaires gastro-intestinaux pendant l'irradiation (91 % à 60 %). Ainsi, le pourcentage de patientes traitées par RCMI n'ayant eu besoin d'aucun traitement anti-diarrhéique était de 75 %, alors qu'il n'était que de 34 % pour les

patientes traitées par irradiation conventionnelle ($p = 0,001$) [15-17]. Le taux de cystite était également diminué de 50 %. Avec un recul médian de 20 mois, aucune complication intestinale sévère n'a été observée et le taux des complications de grade 2 était de 5 % seulement alors qu'il atteignait 20 % dans la population de référence traitée par une technique non modulée. Salama et Beriwal en 2006 et 2007 ont également rapporté la tolérance immédiate de la modulation d'intensité chez 13 et 36 patientes irradiées sur le pelvis et la barre lombo-aortique avec chimiothérapie concomitante. Les résultats de ces 2 études sont concordants au regard de la toxicité gastro-intestinale puisqu'aucune patiente n'a présenté de diarrhées de grade 3 selon la CTCAE V3.0 [3, 20]. La problématique de la diminution du volume de moelle hématopoïétique irradiée à plus de 30 Gy doit également être prise en compte lors des irradiations pelviennes des cancers du col utérin, car la majorité des patientes vont recevoir une chimiothérapie concomitante. En 2003, l'équipe de Chicago a démontré que la RCMi était capable de diminuer le volume de crêtes iliaques recevant plus de 30 Gy de 30 % par rapport à une irradiation conformationnelle classique ($p < 0,0001$) [13, 14].

Le bénéfice clinique de la RCMi est cependant en partie conditionné par la précision et la reproductibilité de la définition et de la délimitation des volumes, c'est pourquoi tous les essais cliniques dans le domaine de l'évaluation des nouvelles techniques d'irradiation sont assortis de programmes de contrôle qualité. Il s'agit essentiellement de procédures ayant pour but de vérifier la capacité des centres investigateurs (avant inclusion) à respecter les recommandations en termes de délimitation des volumes et de planification de la dose (procédure « dummy run »). Le but de cette revue est de discuter de la problématique de définition des volumes, à partir du « dummy run » d'une étude multicentrique française de RCMi pelvienne postopératoire de cancer de l'endomètre de stades I et II.

1. Principe de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La RCMi représente une modalité avancée de RTC-3D. Comme cette dernière, elle nécessite l'acquisition des données anatomiques par imagerie en coupe (scanner), la délimitation du ou des volumes cibles et des organes à risques sur chaque coupe, afin qu'ils puissent être reconstruits en 3 dimensions et que la forme du champ soit adaptée à leurs reconstructions spatiales dans tous les plans. L'irradiation est

délivrée à l'aide d'un collimateur multilames qui va permettre de segmenter plus ou moins finement chaque champ, ce qui n'est pas le cas en RTC-3D où l'ouverture des lames est constante tout au long de l'irradiation. Cette segmentation est obtenue en superposant des champs élémentaires statiques ou en déplaçant de manière dynamique les lames au cours de l'irradiation. Cette décomposition des champs en multiples segments permet d'obtenir de forts gradients de dose entre les différents segments, ce qui rend la RCMI capable de générer des distributions de dose complexes avec une couverture dosimétrique meilleure des volumes cibles, surtout lorsque ceux-ci ont des formes concaves avec intrication des organes à risque [4, 12, 18]. Depuis quelques années les constructeurs ont également développé des accélérateurs, dédiés ou non, permettant de délivrer une irradiation avec des champs segmentés, qui eux-mêmes sont mobiles pendant l'irradiation. On parle alors d'irradiation modulée volumique en arthrothérapie ou de tomothérapie avec les appareils dédiés. L'autre différence majeure entre RCMI et RTC-3D est liée au logiciel de planification de la dose. L'optimisation de l'intensité de l'irradiation (fluence) peut se faire car les algorithmes de calcul sont capables de considérer non seulement la dimension et la forme des différents volumes dans le champ d'irradiation, mais aussi la notion de corrélation dose-volume. La planification repose sur une méthode de calcul inverse, avec itérations successives, qui va prendre en compte les contraintes de doses sur les différents volumes pour aboutir à la solution « optimale » la plus proche possible de la prescription dose-volume idéale souhaitée par le radiothérapeute [4, 12, 18].

Les avantages dosimétriques de la RCMI par rapport à la RTC-3D sont incontestables, mais le bénéfice clinique que l'on peut espérer sera modulé par toutes les incertitudes qui entourent la réalisation pratique de cette technique de haute précision. De multiples procédures de contrôle de qualité sont mises en œuvre pour réduire ces incertitudes, mais cependant plusieurs publications sur la radiothérapie conformationnelle ont démontré que les variations intra et interobservateurs de délimitation des volumes avaient une amplitude bien supérieure aux autres incertitudes, comme les incertitudes de positionnement du patient ou de mouvements des organes [9, 21].

2. Problématique de la définition des volumes en radiothérapie externe de haute précision

2.1. Principes et outils d'aide à la délimitation

L'imagerie de référence qui permet la réalisation du calcul de dose en irradiation externe est la tomodensitométrie, car ce calcul de dose doit prendre en compte la densité des différents tissus traversés. Cependant, la définition et la délimitation des volumes doivent, si possible, être réalisées à partir de l'examen d'imagerie le plus performant, qui pour les tumeurs gynécologiques est l'IRM. La majorité des logiciels de planification dispose d'outils permettant de recalculer les différentes modalités d'imageries tridimensionnelles afin de conjuguer une définition la plus précise possible des volumes cibles et la nécessité pour le logiciel de tenir compte des densités. Malheureusement, ce recalcul scanner-IRM pour le pelvis est peu fiable en raison de la très grande mobilité des organes pelviens, si bien que la délimitation ne pourra pas se faire directement sur l'IRM (avec transposition des volumes sur le scanner recalculé) mais devra se faire sur le scanner en prenant en compte les données des images IRM sans superposition. Quelle que soit la modalité d'imagerie utilisée, la délimitation nécessite une expertise médicale qui repose sur une bonne connaissance de la radioanatomie. Afin d'homogénéiser les pratiques, des sociétés savantes, des groupes coopérateurs et des équipes ont proposé des outils d'aide à la définition et à la délimitation des volumes cibles et des organes à risques, tels que des guides, des atlas (images en coupe) de délimitation ou encore des logiciels d'autosegmentation. Dans le cadre de la RCMi en situation postopératoire des cancers de l'endomètre et du col, Small *et al.* ont publié récemment un consensus sur la définition des volumes cibles anatomocliniques [22]. La méthodologie de travail a été basée sur un panel d'experts constitués de membres du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), du Gynecologic Oncology Group (GOG), du National Cancer Institute of Canada (NCIC), de l'European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) et de l'American College of Radiology Imaging Network. Ils ont défini grâce à un questionnaire les régions d'intérêt puis ont procédé à leur délimitation sur les coupes scanner d'une patiente test, pour aboutir à un volume cible anatomoclinique consensuel. Celui-ci a été édité sous forme d'un atlas téléchargeable sur le site du RTOG. Il inclut les aires ganglionnaires iliaques primitives, internes et externes, les trois premiers centimètres de la voûte vaginale et la région du paravagin. Il est proposé de ne délimiter la région présacrée qu'en cas d'invasion stromale.

2.2. Intercomparaison de la délimitation des volumes cibles et des organes à risque dans le cadre de la procédure « dummy run » de l'essai prospectif français de RCMi postopératoire des cancers de l'endomètre

Dans le cadre de l'appel d'offre PHRC 2006, 7 centres français ont élaboré un essai prospectif de phase II pour mesurer l'impact sur la toxicité aiguë gastro-intestinale de la RCMi après chirurgie pelvienne des cancers de l'endomètre. Avant l'inclusion de la première patiente, chaque centre devait se soumettre à la procédure de « dummy run » pour apprécier sa capacité à respecter les recommandations du protocole en termes de délimitation des volumes et planification de la distribution de dose. Un examen scanographique anonymisé d'une patiente test ainsi que la description du cas clinique et les instructions du « dummy run » ont circulé dans les 7 centres via la plateforme Equal-Estro. L'examen comportait une série d'images non injectées, puis une série d'images avec injection de produit de contraste ayant les mêmes coordonnées Dicom. Chaque centre devait recalculer les 2 séries d'images afin de délimiter les volumes sur les images avec injection et de réaliser la planification de la dose sur les images non injectées. Les instructions concernant la délimitation des volumes mentionnaient que chaque centre devait délimiter le tiers supérieur du vagin et voûte vaginale en sachant que la limite inférieure du 1/3 supérieur du vagin se projette habituellement au niveau de la symphyse pubienne, mais qu'elle doit être adaptée à la longueur résiduelle du vagin qui chez cette patiente était de 12 cm. Le CTV devait inclure 1) le vagin avec une marge de 1 cm latéralement et en bas, une marge de 2 cm en haut. En avant et en arrière, la paroi postérieure de la vessie et la paroi antérieure du rectum devaient correspondre aux limites anatomiques du CTV. Les ganglions iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitifs devaient être délimités selon les recommandations de l'atlas du RTOG (<http://www.rtog.org/gynatlas/main.html>) avec une limite inférieure du volume ganglionnaire située au niveau du sommet des têtes fémorales et une limite supérieure à 7 mm au-dessous du plateau supérieur de L5. Le rectum, la vessie, les têtes fémorales devaient être délimités en totalité. Le volume sigmoïdien devait commencer au niveau de la jonction rectosigmoïdienne et devait remonter jusqu'à la dernière coupe où il était parfaitement visible. L'intestin grêle devait comporter les autres structures digestives jusqu'au moins 2 cm au-dessus du PTV.

Les contours de références ont été établis par les investigateurs du centre promoteur de l'essai et validés par un radiologue spécialiste en imagerie pelvienne. Toutes les données des différents centres ont

ensuite été récupérées via la plateforme Equal-Estro et exportées vers la console Artiview® P2E de la société AQUILAB.

L'intercomparaison a été réalisée par l'équipe des investigateurs du centre promoteur. Pour chaque volume (CTV, organes à risque), une analyse comparative quantitative et qualitative a été faite avec le volume obtenu dans le centre référent en termes de rapports géométriques et de formes. La bonne corrélation entre les volumes des différents centres (V_{centre}) et ceux de la référence (V_{ref}) a été évaluée par l'indice de conformité de Dice, ou Kappa index (K_i) [7]. Le K_i est déterminé selon la formule :

$$K_i = 2 \times (V_{\text{centre}} \cap V_{\text{ref}}) / (V_{\text{centre}} + V_{\text{ref}})$$

Cet index est compris entre 0 et 1. Une valeur du K_i inférieure à 0,5 suggère une corrélation médiocre entre les volumes comparés. À l'inverse, une valeur du $K_i \geq 0,7$ suggère que le V_{centre} se rapproche sensiblement du V_{ref} . Chaque centre a d'abord été analysé séparément afin de recevoir l'autorisation d'inclure après éventuelles corrections. Ainsi, si le K_i était supérieur ou égal à 0,7 et si l'analyse qualitative ne mettait pas en évidence de déviations considérées comme majeures, le centre était autorisé à inclure. Sinon, des corrections étaient demandées avant de donner le feu vert. La synthèse des résultats est présentée ci-dessous.

2.2.1. Intercomparaison des contours du CTV

L'analyse de l'indice de corrélation de la délimitation du volume cible (CTV) de chacun des centres par rapport à la référence (kappa moyen 0,71 (0,56, 0,79)) a permis de démontrer leur capacité à suivre les recommandations du protocole et témoigne de l'utilité d'un atlas de contourage pour homogénéiser les pratiques. Cependant, l'analyse qualitative nous a permis de mettre en évidence des déviations que l'on pouvait considérer comme majeures pour lesquelles des corrections ont été demandées dans 3 centres. Six centres ont effectivement contouré, comme recommandé, le CTV ganglionnaire du toit du cotyle jusqu'à quelques millimètres (6 mm en moyenne) en dessous ou au-dessus de la bifurcation iliaque, mais 1 centre a étendu le volume bien au-delà, ce qui a conduit à observer un écart de 15 mm entre le contour le plus caudal et le contour le plus cranial. Le même phénomène a été observé avec un autre centre pour la limite inférieure du CTV au niveau du vagin. Six centres ont considéré, comme recommandé, les 3 ou 4 cm supérieurs du vagin, alors qu'un centre a inclus la totalité du vagin dans le CTV. Deux centres (dont 1 concerné par une déviation susmentionnée) ont dessiné le vagin sans prendre la marge latérale de 1 cm, ce qui constitue également une déviation majeure au protocole. En

avant, en interne et en externe il y a peu de discordance entre les contours des différents centres avec des écarts types de 2, 3, et 5 mm respectivement. En arrière, les limites du volume ganglionnaire sont plus variables avec une différence d'estimation de la position du paquet vasculaire iliaque interne pouvant aller jusqu'à 10 mm dans 1 centre.

2.2.2. Intercomparaison des contours de la vessie et du rectum

La vessie et le rectum sont des organes à risque qui sont habituellement délinéés au cours de la préparation de la majorité des RTC-3D des tumeurs pelviennes. Cette délinéation pose rarement de problème et ceci se vérifie dans notre étude puisque la concordance entre les différents centres est excellente. L'indice de corrélation moyen pour la vessie est de 0,94 (0,89-0,98), et cette excellente concordance est constante dans toutes les directions avec un écart-type de l'ordre de 3 mm. L'indice de corrélation moyen pour le rectum est un peu inférieur à celui de la vessie (0,78 (0,71-0,85)) en raison de la difficulté à définir de manière fiable sur l'imagerie scanner la limite supérieure (jonction-rectosigmoïdienne), mais surtout la limite inférieure (jonction ano-rectale). Ainsi 2 centres ont inclus le canal anal dans le volume rectal et aucun centre n'a positionné la limite supérieure sur la même coupe. Ces différences ont été considérées comme acceptables, ce d'autant que l'écart-type de l'erreur de contournage dans les autres directions est de l'ordre de 3 mm.

2.2.3. Intercomparaison des contours du sigmoïde et du grêle

Le sigmoïde et le grêle sont des organes à risques qui ne sont jamais délinéés en routine clinique lorsque l'on utilise une RTC-3D, car cette technique ne permet qu'une épargne très partielle de ces organes. En revanche, la RCMi qui permet d'obtenir une distribution de dose concave réduit significativement le volume de ces organes irradiés à la dose prescrite. Il n'existe aucune recommandation, ni atlas permettant d'aider à la délinéation de ces parties du tractus digestif. Pour simplifier cette tâche, l'équipe de Chicago a proposé dès le début de son expérimentation de considérer toute structure digestive abdominale en avant du PTV comme de l'intestin [19]. Lors de la conception de notre essai, il nous a semblé important d'individualiser le sigmoïde en tant que tel, car la majorité des centres investigateurs pratiquent de la curi-thérapie sur imagerie tridimensionnelle et ont pris l'habitude de délinéer le sigmoïde. L'intercomparaison quantitative de notre étude nous a démontré que l'approche pragmatique de l'équipe de Chicago était certainement préférable, car les indices moyens de corrélation pour le sigmoïde et le grêle sont respectivement de 0,54 et 0,48 avec

des Ki pouvant descendre jusqu'à 0,3 dans certains centres. En revanche, si l'on demande aux investigateurs de considérer la cavité péritonéale en avant du CTV, la corrélation devient excellente avec un Ki moyen à $0,91 \pm 0,01$.

CONCLUSIONS

La RCMi est une méthode d'optimisation efficace pour mieux épargner le tractus digestif et la vessie dans toutes stratégies d'irradiation des cancers du col utérin (sur utérus intact, avec extension à la barre lomboaortique ou en postopératoire). Elle permet également de diminuer de manière significative le volume de moelle osseuse hématopoïétique recevant plus de 30 Gy. Son bénéfice clinique, en termes de diminution du taux et de la sévérité des effets secondaires digestifs et urinaires, est suggéré. Il faudra, cependant, attendre les résultats des essais prospectifs en cours pour considérer que la RCMi peut être un standard dans la prise en charge en routine clinique des cancers gynécologiques. Les procédures de contrôles de qualité auxquelles doivent se soumettre les investigateurs de ces essais garantissent la fiabilité des résultats. Le « dummy run » de l'essai multicentrique français démontre que les 7 centres participants ont été capables de respecter les recommandations du protocole avec de minimes corrections. L'utilisation d'un atlas de contourage a probablement augmenté la concordance entre les centres. La délimitation du tractus digestif étant difficile, il est recommandé d'optimiser la distribution de dose sur le volume plus large de la cavité péritonéale dont la délimitation est beaucoup plus reproductible.

Bibliographie

- [1] Ahamad AA, D'Souza WD, 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.
- [2] Barillot I, Maingon P, Truc G *et al.* Complications des traitements des cancers invasifs du col utérin sur utérus intact : résultats et prévention. *Cancer Radiother* 2000;4(2):147-158.
- [3] Beriwal S, Gan GM, Heron DE *et al.* Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended field intensity modulated radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:166-171.
- [4] Carol MP. Integrated 3D conformal planning/multivane intensity modulating delivery system for radiotherapy. In: Purdy JA, Emami B, editors. 3D radiation treatment planning and conformal therapy. Madison, WI: Medical Physics Publishing 1995:435-445.
- [5] Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC *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.
- [6] Creutzberg CL, van Putten WL, 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;51:1246-55.
- [7] Dice LR. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology* 1945;26:297-302.
- [8] Gerstner N, Wächter S, Knocke TH *et al.* The benefit of beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer. *Radiother Oncol* 1999;51:71-8.
- [9] Giraud P, Antoine M, Larrouy A *et al.* Evaluation of microscopic tumor extension in non small cell lung cancer for three dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1015-24.
- [10] Greven KM, Lanciano RM, Herbert SH *et al.* Analysis of complications in patients with endometrial carcinoma receiving adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(4):919-23.
- [11] 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. *Gynecologic Oncology* 2003;91:39-45.
- [12] Lefkopoulou D, Vieilleveigne L, Grandjean P *et al.* La planification inverse en radiothérapie d'intensité modulée. *Cancer/Radiother* 1999;3(1):160-70.
- [13] Lujan AE, Mundt AJ, Yamada SD *et al.* Intensity modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynaecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:516-521.
- [14] Mell LK, Tiryaki H, Ahn KH *et al.* Dosimetric comparison of bone marrow sparing intensity modulated radiotherapy *versus* conventional techniques for treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1504-1510.
- [15] Mundt AJ, Roeske JC, Lujan AE *et al.* Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvic therapy in women with gynecologic malignancies. *Gynecologic Oncology* 2001;82:456-463.
- [16] Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J *et al.* Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2002;52(5):1330-1337.
- [17] 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 Oncology Biol Phys* 2003;56(5):1354-1360.
- [18] Purdy JA. Advances in three-dimensional treatment planning and conformal dose delivery. *Semin Oncol* 1997;24:655-671.
- [19] Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J *et al.* Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiation Biol Phys* 2000;48(5):1613-21.
- [20] Salama JK, Mundt AJ, Roeske J *et al.* Preliminary outcome and toxicity report of

extended field intensity modulated radiation therapy for gynaecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1170-1176.

[21] Saliou MG, Giraud P, Simon L *et al.* Irradiation du cancer du sein : incertitudes liées aux mouvements respiratoires et au repositionnement. *Cancer Radiother* 2005;9:414-21.

[22] Small Jr W, Mell LK, Anderson P *et al.* Consensus guidelines for delineation of clinical

target volume for intensitymodulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:428-34.

[23] 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.