

THESE

Présentée
devant l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

pour l'obtention

du DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

présentée et soutenue publiquement le

par

Myriam Ayadi

TITRE :

Mesures et intégration des marges de conformation et de mouvement dans le plan de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules

Directeur de thèse : Pr. Madjid Boutemour

JURY :

M. Jean-Claude Rosenwald, Rapporteur
M. Philippe Giraud, Rapporteur
M. Jean-François Germond, Examineur
M. Bernard Ille, Examineur
M. Albert Lisbona, Examineur
Mme Chantal Ginestet, Co-directrice de thèse
M. David Sarrut, Co-directeur de thèse

Résumé

L'objectif de la radiothérapie est de stériliser la tumeur en lui délivrant une dose homogène et maximale tout en respectant les contraintes de dose sur les organes à risque. Le traitement du cancer du poumon non à petites cellules reste encore un défi en radiothérapie car il s'agit d'irradier une tumeur mobile dans un milieu de faible densité. Ces deux facteurs engendrent un risque de mauvaise couverture dosimétrique de la tumeur et de surdosage des tissus sains pulmonaires environnants : d'une part il est délicat de bien prendre en compte les densités pulmonaires dans les algorithmes de calcul de dépôt de dose, et d'autre par le déplacement tumoral dû à la respiration conduit à des difficultés d'ordre balistique. Actuellement, la dosimétrie prévisionnelle ne reflète pas la parfaitement réalité de ce que va réellement recevoir le patient : elle n'est pas dynamique et ne prend pas en compte tous les phénomènes physiques participant au dépôt d'énergie et donc à la dose absorbée dans la tumeur. L'objectif de cette thèse a tout d'abord été de quantifier les marges de conformation et les marges de mouvement adéquates grâce à des mesures expérimentales et cliniques (données patients). Puis, nous avons proposé une Méthode de Cumul de Dose (MCD) permettant la prise en compte du mouvement respiratoire lors du calcul de la distribution de dose.

Nous avons tout d'abord mis au point des fantômes originaux, irradiés en modalité statique et dynamique. Dans le poumon, milieu de faible densité, nous avons ainsi mis en évidence deux phénomènes : les phénomènes de déséquilibre électronique dans les zones d'interfaces entre les milieux, et l'élargissement de la pénombre en milieu de faible densité, toujours en quantifiant les écarts par rapport au milieu homogène et en fonction de l'énergie du faisceau. Après une zone de transition, le build-up est plus favorable avec des photons de 6 MV comparé à des photons de 18 MV. Les algorithmes disponibles sur nos systèmes de planification de traitement ont été évalués avec les différentes configurations de fantômes : seul l'algorithme de Superposition délivre les calculs de dose dans les valeurs de tolérances préconisées, c'est-à-dire entre 3 et 4%. Nous avons également contribué à la quantification de la marge de conformation en fonction de la taille de la tumeur et de l'énergie du faisceau incident pour une taille de tumeur spécifique et avons montré qu'il était nécessaire d'ajouter une marge de conformation de 6 à 18 mm. Ces valeurs sont applicables uniquement pour les tailles de tumeurs simulées en plein parenchyme pulmonaire, en respiration libre et bloquée.

D'autre part, les logiciels de plan de traitement aujourd'hui sur le marché n'intègrent pas l'aspect temporel du mouvement respiratoire. Depuis quelques années, plusieurs travaux ont essayé de quantifier le mouvement respiratoire et ont proposé des méthodologies plus ou moins complexes d'intégration du mouvement respiratoire dans le plan de traitement : les marges de sécurité internes (ICRU 50&62), l'asservissement respiratoire et le suivi tumoral. La nouvelle technologie du scanner 4D permet également d'avoir une précision sur la position de la tumeur en fonction du cycle respiratoire. Nous avons ainsi développé une méthode de calcul de dose sur une cible mobile et déformable, appelée Méthode de Cumul de Dose (MCD). La faisabilité du cumul de distributions de dose statiques a été validée sur fantôme ; une corrélation satisfaisante a été observée entre la mesure en mode dynamique et le calcul de la dose cumulée. Cette MCD a également

D'après nos investigations, le facteur le plus limitant à la restitution la plus précise de la dose prévisionnelle du patient dans le poumon est la modélisation par l'algorithme de calcul de dose. Ensuite, nous pensons que l'insertion dans les logiciels commerciaux de modules de cumul de dose, tel celui que nous avons proposé, pourrait permettre de mieux cerner les incertitudes dues aux mouvements et ainsi de mieux individualiser les marges. Toute optimisation du traitement du poumon nécessitant une mesure de l'ensemble des incertitudes présentes à chaque étape du traitement, nous essayons de proposer une stratégie de traitement à adopter afin d'adapter au mieux les marges de mouvement et de conformation. Cette démarche est encore délicate car fortement dépendante des moyens disponibles dans le centre à savoir les modalités de traitement (asservissement respiratoire ou non) et de la précision des algorithmes de calcul de distribution de la dose. Elle est cependant nécessaire pour potentiellement améliorer le traitement du cancer du poumon.

Lexique et Abréviations	7
Introduction générale	9
Chapitre 1 : Contexte médical	12
1. Biologie et physiologie du poumon	12
2. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et son traitement classique en radiothérapie	13
2.1 Impact épidémiologique du cancer du poumon en France	13
2.2 Origine et détection de la maladie	14
2.3 Traitement « standard » du CBNPC en radiothérapie	16
2.3.1 Prescription de la dose	16
2.3.2 Positionnement du patient	17
2.3.3 Acquisition des données anatomiques	17
2.3.4 Segmentation ou contourage des volumes	17
2.3.5 Planimétrie	20
2.3.6 Délivrance du traitement et contrôles associés	22
3. Conclusion du chapitre	22
Chapitre 2 : Précision de la délivrance de dose et limites de résolution	22
1. Eléments physiques de radiothérapie	22
2. Paramètres pertinents dans la délivrance de la dose en radiothérapie	23
2.1 Dose en milieu homogène	23
2.2 Dose en milieu hétérogène	25
3. Algorithmes de calcul de distributions de dose des systèmes de planification de traitement (TPS)	26
3.1 Le système de planification de traitement (TPS)	26
3.1.1 Définition	26
3.1.2 Evolution des TPS	27
3.2 Méthodes de correction et de modélisation d'hétérogénéités	27
3.2.1 Conversion des Unité Hounsfield en densité massique pour le calcul de dose	28
3.2.2 Méthodes basées sur la correction	28
a/ Correction unidimensionnelle des hétérogénéités - Batho (power-law Method)	28
b/ Correction unidimensionnelle des hétérogénéités - Equivalent Pathlength (EPL)	28
c/ Correction tridimensionnelle - Equivalent Tissue Air Ratio (ETAR)	29
3.2.3 Méthodes basées sur la modélisation	29
3.3 Algorithmes de calcul disponibles sur Xio (FOCUS [®] , CMS)	29
3.3.1 Méthode de séparation primaire-diffusé ou modèle de Clarkson-Cunningham	29
3.3.2 Algorithmes de Convolution et Superposition	30
a/ Fast Fourier Transform Convolution ou FFT Convolution	30
b/ Algorithme de Superposition ou Multigrid Superposition Algorithm (MGS)	30
3.4 Monte Carlo	31
4. Précision et limites de résolution	33
4.1 Accélérateur	34
4.2 TPS	34
4.3 Opérateur	34
4.4 Patient	34
5. Conclusion du chapitre	34

Chapitre 3 : Techniques actuelles d'intégration du mouvement respiratoire et/ ou tumoral dans le plan de traitement35

1. Méthodes d'acquisition du signal respiratoire	35
1.1. Spirométrie	35
1.2. Ceinture abdominale.....	36
1.3. Marqueurs surfaciques abdominaux	36
1.4. Thermocouple.....	36
1.5. Reconstruction surfacique (stéréovision)	36
1.6. Image	37
1.7. Avantages et inconvénients de ces méthodes	38
2. Quantification et modélisation du mouvement de la tumeur pulmonaire	39
2.1. Méthodes de quantification	39
2.1.1. Fluoroscopie	40
2.1.2 Tomodensitométrie 3D et 4D	40
2.1.3 IRM dynamique.....	40
2.1.4 Imagerie portale.....	40
2.1.5 Méthode de recalages.....	41
2.1.6 Amplitudes des déplacements	43
2.2 Modélisation du mouvement tumoral	44
3. Méthodes d'intégration du mouvement et d'asservissement respiratoire	45
3.1. Définition de la marge de sécurité interne (IM).....	45
3.1.1. Acquisition tomodensitométrique 3D	46
3.1.2. Acquisition tomodensitométrique 4D	49
a/ Principe.....	49
b/ Synchronisation respiratoire.....	50
3.2. Techniques d'asservissement respiratoire	51
3.2.1. Blocage volontaire	51
3.2.2. Blocage actif	52
3.2.3. Gating	54
3.3. Suivi tumoral.....	55
3.3.1. Suivi tumoral de type Real Time Tumor Tracking (RTRT)	55
3.3.2. Cyberknife.....	56
3.3.3 SMART (Synchronized Moving Aperture Radiation Therapy).....	57
3.5. Assurance qualité et contrôles.....	57
4. Conclusion du chapitre	57

Chapitre 4 : Mesures expérimentales à l'aide de fantômes simulant une tumeur dans le poumon.....59

1. Etude des déséquilibres électroniques en présence de milieux de faible densité en modalité statique.....	59
1.1. Objectifs.....	59
1.2 Dispositifs expérimentaux	59
1.2.1 Fantômes.....	59
1.2.2 Détecteurs	61
a/ Détecteurs thermoluminescents (TLD).....	61
b/ Films XOMAT V	61
1.2.3 Modes d'irradiation des détecteurs et analyse des résultats.....	62
1.2.4 Simulation des mesures de dose avec le TPS	62
1.3. Résultats.....	63
1.3.1 Mesure de dose aux interfaces	63
a/ Comparaison des algorithmes de calcul et des mesures avec TLD.....	63
b/ Comparaison des mesures avec TLD avec l'algorithme de Superposition dans le bois	66

c/ Comparaison des mesures avec TLD avec l'algorithme de Superposition dans le PE66	
1.3.2 Pénombres mesurées vs pénombres calculés par le TPS	69
1.4. Discussion	73
a/ Faiblesse de la modélisation des algorithmes de calcul	73
b/ Variation en fonction de l'énergie	74
c/ Taille des pénombres en milieu de faible densité	74
c/ Petits champs.....	74
d/ Incertitudes de nos mesures	74
2. Simulation de la dosimétrie dynamique sur une géométrie simple de fantôme	75
2.1. Objectifs.....	75
2.2. Proposition d'une Méthode de Cumul de Dose (MCD).....	75
2.2.1 Méthode simple de sommation arithmétique de distributions de dose.....	75
2.2.2 Méthode de Cumul de Dose (MCD)	77
2.3 Dispositifs expérimentaux	78
2.2.1 Fantômes.....	78
2.2.2 Modalités d'irradiation	78
2.3. Résultats.....	80
2.3.1 Elargissement de pénombre	80
2.3.2 Comparaison des profils de dose dynamique mesurée et calculée (méthode basée sur le recalage).....	81
2.4. Discussion	83
a/ Conséquences du mouvement de l'objet sur la distribution de dose	83
b/ Faisabilité de la « dose cumulée » et limites	83
c/ Qualité du dispositif expérimental.....	83
d/ Prise en compte des petits champs et du milieu de faible densité par la Superposition	83
3. Conclusion du chapitre	83
Chapitre 5 : Application clinique de la personnalisation des marges en modalité statique et dynamique	85
1. Performance des algorithmes de calcul de dose et détermination de la taille de la marge de conformation en modalité statique	85
1.1. Objectifs.....	85
1.2. Méthodes.....	85
1.2.1 Performance des algorithmes de calcul de dose	85
1.2.2 Taille des marges de conformation	86
1.3. Résultats.....	87
1.3.1 Performance des algorithmes de calcul de dose	87
1.3.2 Taille des marges de conformation	90
a/ Simulation du blocage respiratoire - densité pulmonaire : 0,15 - Ø du GTV : 1 cm.....	90
b/ Simulation de la respiration libre - densité pulmonaire : 0,25 - Ø du GTV : 1 cm	93
1.4. Discussion	95
a / Conséquences cliniques de la modélisation imparfaite des algorithmes de calcul.....	95
b / Marge de conformation	95
b / Petits champs	96
2. Evaluation des marges internes résiduelles de mouvement pour le traitement du CBNPC par asservissement respiratoire.....	97
2.1. Résumé de l'étude préliminaire "Non rigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer" [Sarrut et al., 2005].....	97
2.2 Objectifs de notre étude.....	97
2.2. Matériel et méthode	98
2.2.1 Acquisition des données patient.....	98
2.2.2 Définition des volumes et détermination des marges	99

2.2.3	Planimétrie.....	100
2.3.	Résultats.....	100
2.3.1	Couverture de dose tumorale.....	100
2.3.2	Marge interne résiduelle de déplacement.....	101
2.3.3	Toxicité pulmonaire.....	102
2.3.4	Courbes ABC.....	102
2.4.	Discussion.....	103
3.	Application clinique du Cumul des distributions de dose.....	105
3.1.	Objectifs.....	105
3.2.	Matériels et méthodes.....	105
3.2.1	Données patient.....	105
3.2.2	Acquisitions tomodensitométriques.....	105
3.2.3	Planimétrie.....	106
	Méthode de Cumul de Dose (MCD).....	106
3.3.	Résultats.....	107
3.3.1	Etude de la variation des différents volumes.....	107
3.3.2	Cumul de la dose.....	109
3.4.	Discussion.....	109
4.	Conclusion du chapitre.....	111
	Conclusion générale.....	112
	Perspectives de travaux.....	116
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	118
	ANNEXES.....	129

Lexique et Abréviations

Ce travail rentre dans le cadre de l'optimisation des traitements des cancers bronchiques non à petites cellules en radiothérapie. Il se trouve au carrefour de plusieurs disciplines à savoir, la médecine, la physique médicale, la physique, les mathématiques et l'informatique en particulier pour le traitement d'images. C'est pourquoi, je prends la liberté de donner sous forme de liste, un ensemble de définitions synthétiques et de termes récurrents tout au long des chapitres à venir. Les astérisques qui apparaissent au long du manuscrit font référence au lexique.

❖ Médecine

Abestose : transformation fibreuse progressive du poumon qui évolue vers l'insuffisance respiratoire chronique grave. Elle s'observe chez les travailleurs soumis à des expositions à l'amiante.

Adénocarcinome : carcinome développé à partir de l'épithélium d'une glande.

Atélectasie : affaissement des alvéoles pulmonaires dépourvues de leur ventilation tandis que fonctionne leur circulation sanguine.

Capacité vitale : Volume maximal d'air expiré énergiquement après une inspiration maximale.

Carcinome : cancer développé à partir d'un épithélium ou tissu de revêtement.

Carcinome épidermoïde : cancer développé à partir d'un épithélium pavimenteux, constitué de cellules aplaties (peau, les voies aéro-digestives supérieures, le col utérin).

Curiethérapie interstitielle : ou endocuriethérapie, implantation de sources radioactives à l'intérieur des tissus (peau, lèvres, sein, langue, anus, prostate, etc.).

Emphysème : affection chronique des poumons se caractérisant par une destruction des alvéoles et des structures péri-alvéolaires (autour de l'alvéole) pulmonaires. Cette modification de la structure des poumons entraîne une distension des alvéoles elles-mêmes et la destruction de leur paroi ainsi que des tissus voisins.

Hystérésis : différence de volume pulmonaire entre la courbe en expiration et en inspiration pour un même niveau de pression pulmonaire.

Pneumopathie radique : effets nuisibles de la radiothérapie sur le parenchyme pulmonaire. Ils peuvent être divisés en trois phases: aiguë (0 à 2 mois), intermédiaire (2 à 9 mois) et tardive (au-delà de 9 mois).

Taux d'incidence standardisé : rapport entre le nombre observé et le nombre prévu de nouveaux cas d'une maladie, dans une région donnée et sur une période déterminée. Le nombre prévu est fondé sur les taux spécifiques en fonction d'un facteur particulier, pour la région étudiée et sur la même période.

❖ Physique médicale

Cone Beam CT : imagerie de contrôle embarquée. Elle est composée d'un couple tube à rayons X – panneau de détecteurs (« flat panel ») orthogonal au faisceau de traitement. Cette imagerie basse énergie (kV) permet de contrôler la position du patient avant la séance de traitement soit en mode fluoroscopique, soit en mode ciné, soit en mode tomographique (rotation de 360° autour du patient).

Collimateur multilames : accessoire intégré à la tête de l'accélérateur ou accessoire additionnel, constitué de paires de lames en tungstène (40 à 120 selon les constructeurs). Il permet de donner au faisceau sa section souhaitée.

DRR : Digital Reconstructed Radiography, radiographie reconstruite à partir du TDM 3D de référence. Cette image est un cliché radiologique virtuel réalisé par le système de planification de traitement pour chacun des faisceaux.

DSA : Distance source Axe (égale à 100 cm sur nos accélérateurs).

DSP : Distance Source Peau.

Hadronthérapie : traitement des cancers par ions lourds (ions carbone 12).

IGRT : Image Guided Radiotherapy ou Radiothérapie guidée par l'image.

Image portale : image obtenue, au moyen d'un film radiographique (« gammagraphie ») ou d'une matrice de détection planaire (EPID, Electronic Portal Imaging Device), avec le faisceau de traitement et le patient mis en place. Cette image permet de contrôler le bon positionnement du patient, la conformité du champ de traitement prévu (position des lames ou forme des caches) et le contrôle dosimétrique.

IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy ou Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI).

Kernel : noyau élémentaire correspondant à la dose déposée autour du point d'interaction des photons primaires.

NTCP : Normal Tissue Complication Probability, probabilité de complications au niveau des tissus sains.

Planimétrie : établissement du plan de traitement prévisionnel à l'aide du système de planification de traitement (TPS).

Rendement en profondeur : variation de la dose absorbée (Gy) dans les tissus parallèlement à l'axe du faisceau (mm ou cm).

Radiothérapie conformationnelle 3D (RTC 3D) : technique de radiothérapie visant à conformer la forme du faisceau au contour de la tumeur et donc de conformer l'isodose enveloppe de prescription à la tumeur. Celle-ci nécessite l'utilisation d'une imagerie de référence 3D (TDM), d'un collimateur multilames et de plusieurs portes d'entrée de faisceau.

Stéréotaxie : méthode de repérage en trois dimensions, de haute précision, utilisée en neurologie et pour les tumeurs cérébrales (stéréotaxie crâniale), et pour des petites tumeurs ou métastases localisées du poumon du foie, etc. (stéréotaxie extra-crâniale).

TCP : Tumor Control Probability, probabilité de contrôle tumoral.

TDM : Tomodensitométrie, imagerie de référence en radiothérapie pour établir le plan de traitement et calculer la distribution de la dose.

TERMA : Total Energy Release per unit of MAAss, correspond à la distribution 3D de l'énergie déposée dans le patient.

TPS : Treatment Planning System, Système de planification de traitement ou plateforme logicielle pour la simulation du traitement.

UM : Unité Moniteur (ou TOP), correspond à 1 cGy dans les conditions de référence.

❖ Traitement d'image et informatique

Voxel : Volume Element ou Volumetric pixel ; unité tridimensionnelle (élément parallélépipédique) constitutive d'une image (de type TDM ou autre).

Introduction générale

De l'histoire de la radiothérapie et du cancer du poumon ...

Le traitement des cancers par rayonnements ionisants ou radiothérapie a un peu plus d'un siècle. Dans son histoire, la radiothérapie a connu de nombreuses évolutions car elle s'est toujours enrichie des avancées scientifiques relevant de la physique théorique, de la médecine, des sciences de l'ingénierie et maintenant de l'informatique.

Les éminentes découvertes scientifiques autour de la radioactivité, de Wilhelm Conrad Roentgen (1895), Pierre et Marie Curie (1898), Ernest Rutherford (1903) et Henri Becquerel (1903) séduisèrent d'abord les médecins sur le plan radiologique (dès 1897). Une nouvelle discipline, la radiologie, naissait, procurant par l'image des informations diagnostiques d'une maladie. Les dermatologues furent les premiers à s'approprier les propriétés thérapeutiques des radiations ionisantes. En 1901, la radiothérapie obtint officiellement son titre de discipline thérapeutique avec l'ouverture du premier enseignement de radiothérapie par Antoine Bécclère. Les balbutiements de celle-ci relevaient encore de l'expérience empirique. En effet, les phénomènes biologiques inhérents à l'irradiation ainsi que les effets indésirables demeuraient encore inconnus. De même, les méthodes de mesure étaient des plus rudimentaires : la montre était utilisée pour fixer le temps d'exposition et le chromoradiomètre¹ pour étalonner la dose (Cf. figure 1). Ce ne fut qu'en 1928 que la communauté scientifique internationale décida de la définition de la dose, et en 1937 de son unité (le Roentgen). La notion de dose évolua encore pour finalement devenir le gray (Gy) traduisant une énergie cédée à un volume de matière.

Claudius Régaud, pionnier dans l'histo-physiologie des glandes germinales, fit la corrélation entre l'irradiation des spermatogonies et la stérilisation (Cf. Figure 1). Le parallèle entre cellules germinales et cellules tumorales fut établi justifiant ainsi l'utilisation des radiations ionisantes pour certains cancers. Il s'investit beaucoup dans la rationalisation du traitement en radiothérapie et devint ainsi la figure majeure du domaine [Camilleri J.P and Coursaget J., 2005].

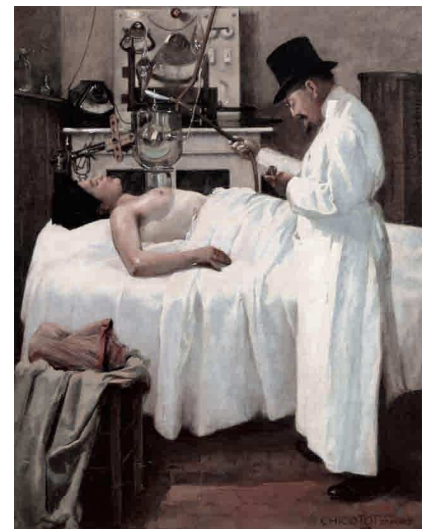
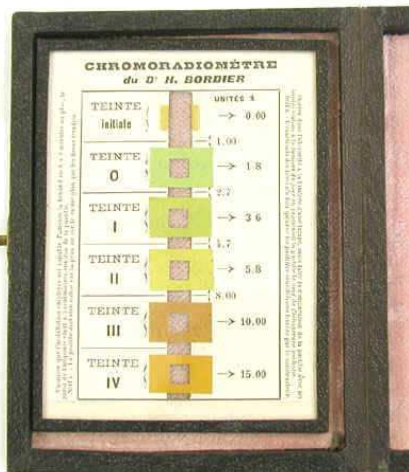


Figure 1 : A gauche, le chromoradiomètre, développé par le Docteur Léonard Bordier (Lyon, 1906) ; Au centre, Marie Curie et Claudius Régaud en Pologne (1932) ; A droite, « Le traitement des cancers par rayons X » De Georges Chicot, radiothérapeute et peintre.

Dans les années 50, les types d'appareillages délivrant des radiations ionisantes se limitaient aux générateurs de rayons X (de 250 kV), aux applicateurs de curiethérapie interstitielle* chargés au Radium, et aux bombes au Radium (Cf. Figure 1 et Figure 2). Pour des raisons économiques et

¹ Ce dispositif était basé sur la modification de couleur d'une solution chimique basique.

dosimétriques, le radium fut vite remplacé par le Césium puis le Cobalt 60, puis par des accélérateurs linéaires d'électrons, marquant ainsi l'ère de la radiothérapie moderne (Cf. Figure 2). Les rayons de haute énergie² produits permettent en effet de bénéficier d'un rendement en profondeur* dans les tissus plus intéressant c'est-à-dire épargnant les tissus à l'entrée (peau) et délivrant le maximum de la dose plus en profondeur. L'autre avantage de ces appareils est la rotation isocentrique qui rend possible la multiplication des portes d'entrée des faisceaux. Un autre tournant dans l'histoire de la radiothérapie s'est déroulé avec l'intégration de la modélisation des faisceaux de traitement dans des systèmes de planification de traitement (TPS). Bien entendu, leur complexité de calcul et le temps de restitution du calcul étaient dépendants des performances informatiques de l'époque.

En 1989, Elekta développa le premier collimateur multilames* intégré ouvrant la porte à de nouvelles techniques de traitement visant à se conformer à la forme de la tumeur et ainsi à éviter une toxicité importante aux tissus sains avoisinants la tumeur. Les radiothérapies conformationnelles 3D* (RTC3D) et par modulation d'intensité (IMRT) ont un intérêt majeur dans l'escalade de dose pour des tumeurs de forme complexe se situant à proximité d'organes à risque. Ces techniques de traitement réclamant une haute précision de balistique ont vite rendu nécessaire, voire même obligatoire (stéréotaxie*), l'imagerie de contrôle avant ou pendant le traitement. Ces imageries visent à diminuer au mieux plusieurs types d'erreurs inhérentes au traitement ; ce sont par exemple l'imagerie portale* ou le Cone beam CT* (Cf. Figure 2).

Nous pouvons dire qu'actuellement, nous sommes rentrés dans l'ère de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT).

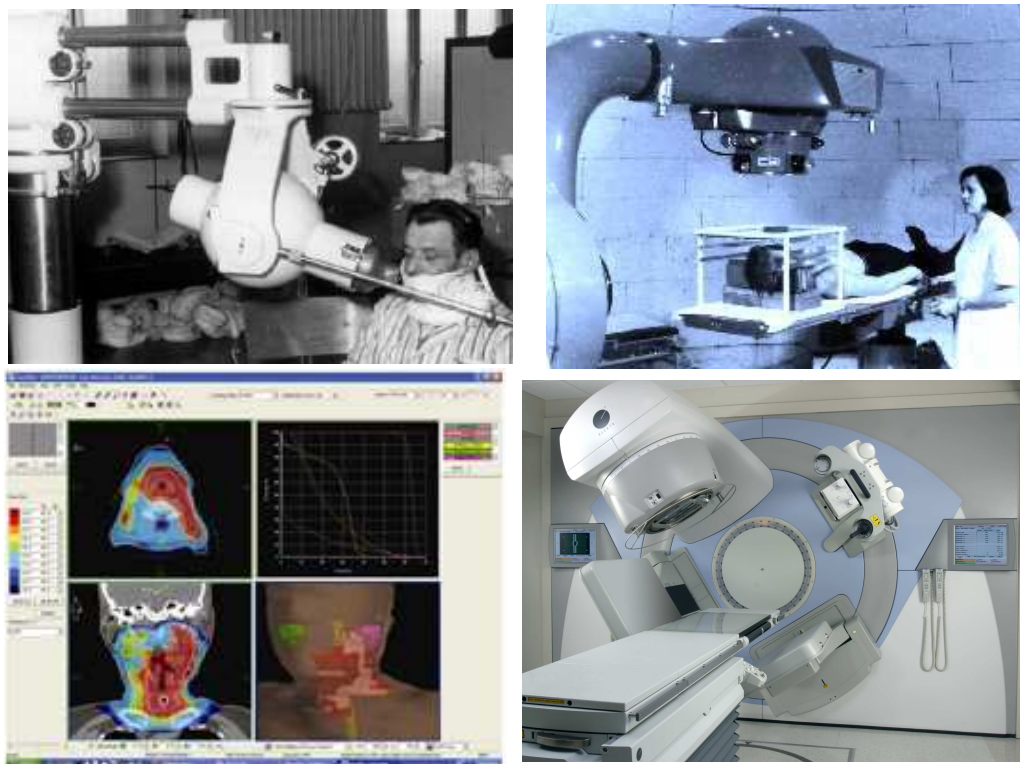


Figure 2 : En haut à gauche, irradiation d'une tumeur du larynx, dans les années 50, au moyen d'une "bombe" de radium (Institut du Cancer à Louvain) ; En haut à droite, télécobalthérapie dans les années 60 (Centre Baclesse, Caen) ; En bas à gauche, plan de traitement « tête et cou » en IMRT sur une station Xio[®] (CMS) ; En bas à droite, plateforme du Synergy[®] avec le Cone Beam CT (2003, Elekta).

² Le Cobalt 60 émet des rayons gamma de 1,17 et 1,33 MeV et les accélérateurs linéaires d'électrons commercialisés peuvent délivrer des rayons X d'énergie moyenne allant de 4 à 25 MeV.

Le cancer du poumon a également son Histoire. Avant la fin du XIXème siècle, le cancer de l'estomac était le plus fréquent tandis les tumeurs pulmonaires étaient rares. A titre d'exemple, elles représentaient seulement 1% de tous les cancers comptabilisés à l'Université de Dresde en Allemagne. Il semblerait que la révolution industrielle, la première guerre mondiale et le trafic automobile (vecteurs de l'augmentation des gaz polluants) ainsi que l'épidémie de grippe espagnole de 1918 aient contribué à l'importante augmentation de l'incidence de cancers pulmonaires. Le tabac est clairement la cause majeure de survenue de cancers pulmonaires. Dès les années 30, des médecins trouvèrent la relation de cause à effet entre la consommation tabagique et la survenue de cancer du poumon chez plusieurs patients. La popularité de la cigarette véhiculée lors des deux guerres mondiales n'a pas aidé à l'endiguement du problème bien au contraire [Witschi H., 2001]. Trente ans plus tard, les expositions professionnelles à des agents toxiques, tels l'arsenic et l'amiante, ont aussi été reconnues comme source de cancer du poumon. Le cancer du poumon est désormais connu pour être un véritable fléau mondial, en constante progression depuis 50 ans. En 2000, plus de 1 million de nouveaux cas de cancers bronchiques et plus de 1 million de décès étaient comptés dans le monde. Il représente ainsi le premier cancer mortel mondial (Cf. Tableau 1).

Localisation géographique	Incidence du cancer du poumon
Amérique du nord	46,9
Europe de l'est	39,3
Europe du sud	33,4
Europe de l'ouest	32,0
Europe du nord	31,6
Asie de l'est	27,2
Asie de l'ouest	18,0
Afrique du nord	9,0
Moyenne Afrique	3,2
Afrique de l'ouest	1,2

Tableau 1 : Incidence standardisée par âge et par sexe des cancers du poumon pour 100000 personnes sur la population en 2000 (d'après IARC).

... à la problématique du traitement du cancer du poumon en radiothérapie

Du fait de la survie médiocre des patients atteints d'un cancer du poumon traité par radiothérapie, de nombreux efforts sont à faire afin d'améliorer les pronostics. Outre la fréquence importante de rechutes métastatiques, le contrôle local de la maladie est un problème entier. Par ailleurs, deux difficultés sont à prendre en compte lors de la réalisation du traitement : d'une part, le milieu irradié n'est pas un milieu de référence équivalent à l'eau mais un milieu de densité faible et d'autre part, la respiration du patient induit systématiquement un déplacement des structures dans le poumon. Jusqu'à présent, il est encore délicat de prédire une distribution de dose sur la tumeur qui soit réaliste car les modèles de calcul ne sont pas tous précis et la modélisation du patient lui-même ne l'est pas non plus. C'est sur ces deux axes que nous avons effectué nos travaux de recherche.

Les chapitres 1, 2, et 3 constituent l'état de l'art. Nous décrivons tout d'abord le cancer bronchique et ses standards actuels de traitement en radiothérapie. Nous présenterons ensuite les problèmes physiques (et de modélisation) liés aux milieux de faible densité qui sont à l'origine de la perturbation du dépôt d'énergie dans le poumon. Nous exposerons enfin les techniques les plus utilisées actuellement pour compenser les incertitudes dues à la respiration du patient. Dans le chapitre 4, nous décrivons des dispositifs expérimentaux originaux permettant des mesures et des calculs de dose aux interfaces de milieux différents et au centre de milieux de faible densité, à la fois en mode statique et dynamique (simulation de la respiration). Le chapitre 5 correspondra aux mêmes expérimentations sur des cas cliniques c'est-à-dire des images TDM de patient.

Chapitre 1 : Contexte médical

Ce chapitre est tout d'abord consacré à la description épidémiologique et biologique du cancer bronchique non à petites cellules. Puis nous parlerons de la prise en charge thérapeutique de ce cancer destiné à un traitement en radiothérapie.

1. Biologie et physiologie du poumon

Les poumons sont les organes de la respiration : ils constituent le siège des échanges gazeux entre l'oxygène inhalé et le gaz carbonique expiré. L'air est apporté au moyen d'un conduit, la trachée se divisant, au niveau des deux poumons, en deux bronches souches, puis en bronche alimentant chaque lobe pulmonaire, puis en bronchioles. Chaque poumon comporte des lobes distincts, trois à droite et deux à gauche. C'est au niveau des alvéoles à la fois vascularisées par du sang artériel et du sang veineux, que s'opère l'échange entre les deux gaz (Cf. Figure 3).

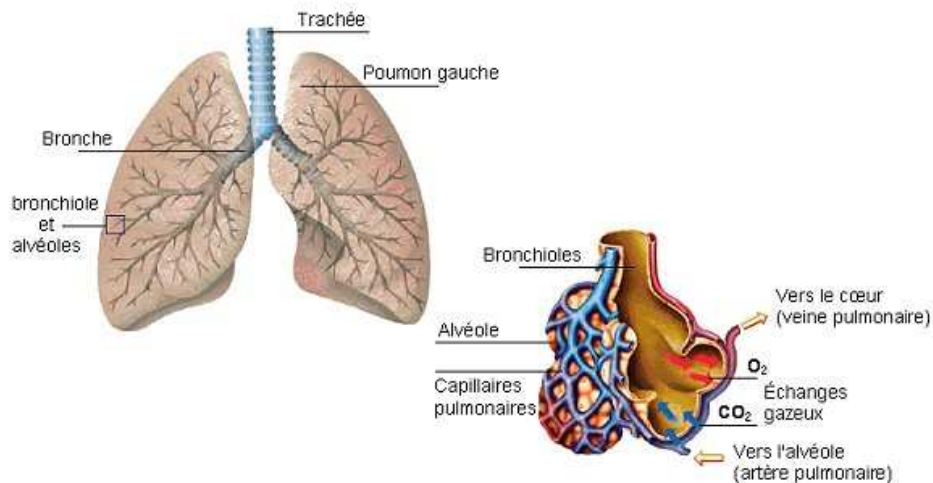


Figure 3 : Le système respiratoire et les échanges gazeux alvéolaires.

La respiration comporte deux phases, l'inspiration au cours de laquelle les poumons se dilatent en se remplissant d'air, et l'expiration au cours de laquelle les poumons et la cage thoracique reviennent à la position d'équilibre. Pendant l'inspiration, le diaphragme joue un rôle important : en se contractant il refoule les organes abdominaux dans les sens inférieur et antérieur et permet une augmentation de la dimension de la cage thoracique (Cf. Figure 4). L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), réalisée au moyen d'un spiromètre, est l'examen mesurant les débits bronchiques et les volumes pulmonaires. Elle met en évidence l'état de la fonction ventilatoire du patient et donc la présence d'une éventuelle anomalie telle que l'insuffisance respiratoire.

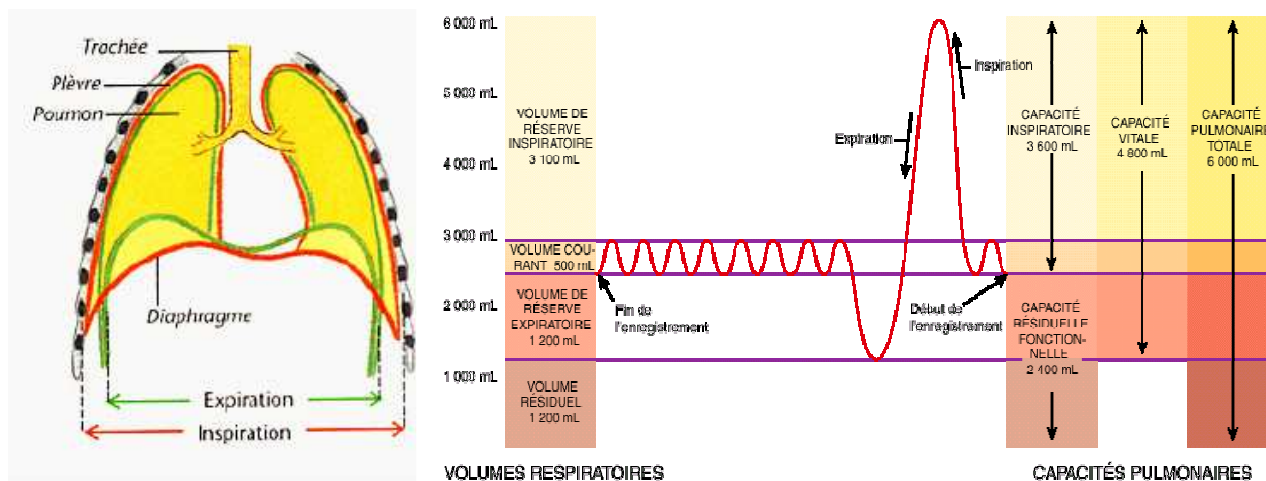


Figure 4 : Physiologie respiratoire. A gauche : Variation de position des différentes structures participant à la respiration ; A droite : Variation du volume pulmonaire au cours d'une exploration fonctionnelle respiratoire.

2. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et son traitement classique en radiothérapie

2.1 Impact épidémiologique du cancer du poumon en France

D'après les données épidémiologiques françaises, environ 28000 nouveaux cas de cancer du poumon sont déclarés chaque année (Cf. tableau 2). En 2000, le cancer du poumon constituait la première cause de mortalité par cancer chez l'homme (18,1% des décès par cancer) (Cf. Annexe 1). Les régions de France pour lesquelles le taux d'incidence est le plus élevé sont le Bas-Rhin, le Doubs, la Somme, l'Hérault et le Tarn [Parkin D.M., 2002]. En 2002, le nombre de décès pour cette maladie était de 1804 pour les hommes et 449 pour les femmes dans la région Rhône Alpes. L'étude régionale a également montré une augmentation de 46% de l'incidence de la maladie chez l'homme et 189% chez la femme sur la période de 1980 à 2000 ; l'incidence de cette maladie augmente avec l'âge [Remontet L, 2003] (Cf. Figure 5).

	Sexe	Nombre de nouveaux cas en France	Taux Bruts ³	Taux standardisé Europe*	Taux standardisé Monde*
Incidence	homme	23 152	81,1	74,7	52,2
	femme	4 591	15,2	12,1	8,6
Mortalité	homme	22649	79,4	71,5	48,9
	femme	4515	14,9	10,9	7,5

Tableau 2 : Principaux indicateurs épidémiologiques pour le cancer du poumon (trachée, bronches, poumons) issues des estimations de 2000 [IARC, 2007].

³ Le taux brut est le rapport du nombre de nouveaux cas dans une population donnée, sur l'effectif de cette population. Il est calculé ici sur une base annuelle.

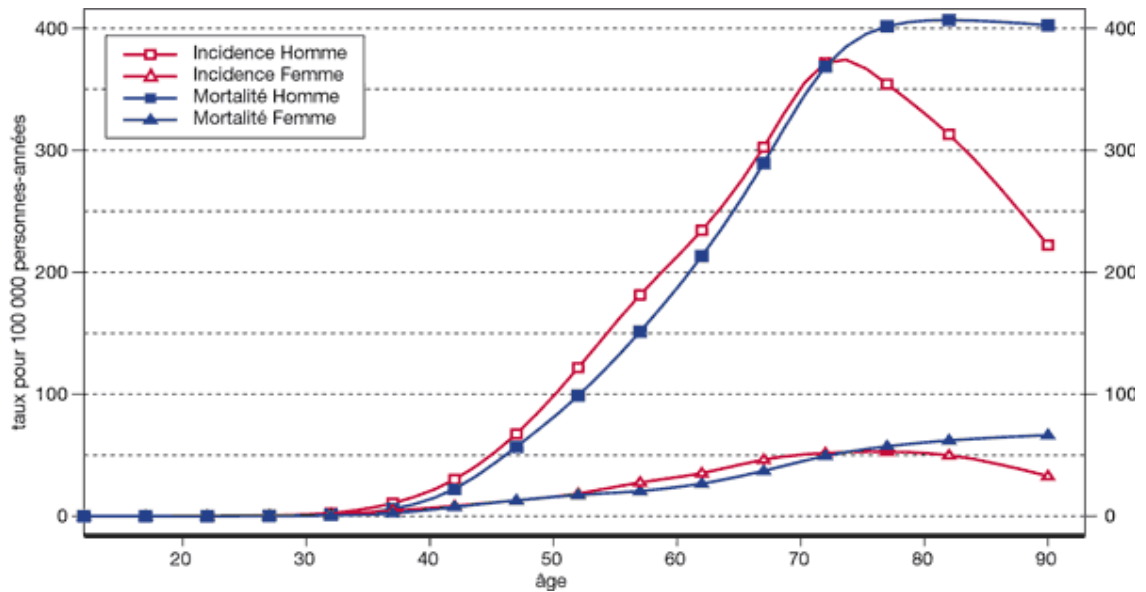


Figure 5 : Répartition par âges de l'incidence du cancer du poumon issue des estimations de 2000 [Remontet L., 2003].

Depuis 30 ans, les traitements n'ont malheureusement pas amélioré la survie des patients : le taux de survie européen à 5 ans reste très médiocre car il n'est que de 10% tout stade confondu. Il existe deux types de cancer du poumon : le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) et le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Ce sont des cancers fondamentalement différents sur le plan de la biologie tumorale ; ils n'ont donc pas du tout la même approche thérapeutique. Nous nous focaliserons uniquement sur les modalités de traitement du CBNPC car d'une part il représente 75 à 80% des cancers du poumon et d'autre part son taux de survie à 5 ans est plus important que celui du CBPC dans les formes localisées.

2.2 Origine et détection de la maladie

Les origines du CBNPC sont essentiellement liées à des substances exogènes toxiques. La responsabilité du CBNPC est imputable au tabac dans 85% des cas ou à l'inhalation de substances telles que l'amiante ou l'arsenic dans 10% des cas (contact professionnel, Cf. Annexe 2). Le CBNPC se développe majoritairement à partir des cellules glandulaires, on parle alors d'adénocarcinome* (environ 40% des CBNPC), ou à partir des cellules de la muqueuse pulmonaire, on parle alors de carcinome épidermoïde* (environ 40% des CBNPC). En moindre proportion le CBNPC peut être un carcinome à grandes cellules (environ 20% des CBNPC).

Toute suspicion de cancer bronchique nécessite la réalisation de plusieurs examens. Le premier examen standard est la radiographie pulmonaire. Dans le cas d'une radiographie anormale, deux examens de référence doivent être effectués : la fibroscopie bronchique, généralement couplée à une biopsie, et la tomodensitométrie (TDM). La haute résolution des scanners de dernière génération a d'ailleurs contribué à la détection de stades précoces de la maladie. Malgré tout, l'analyse anatomopathologique des prélèvements tumoraux reste le référentiel pour le diagnostic.

Une fois le diagnostic de cancer établi, un bilan pré-thérapeutique est défini (Cf. Figure 6).

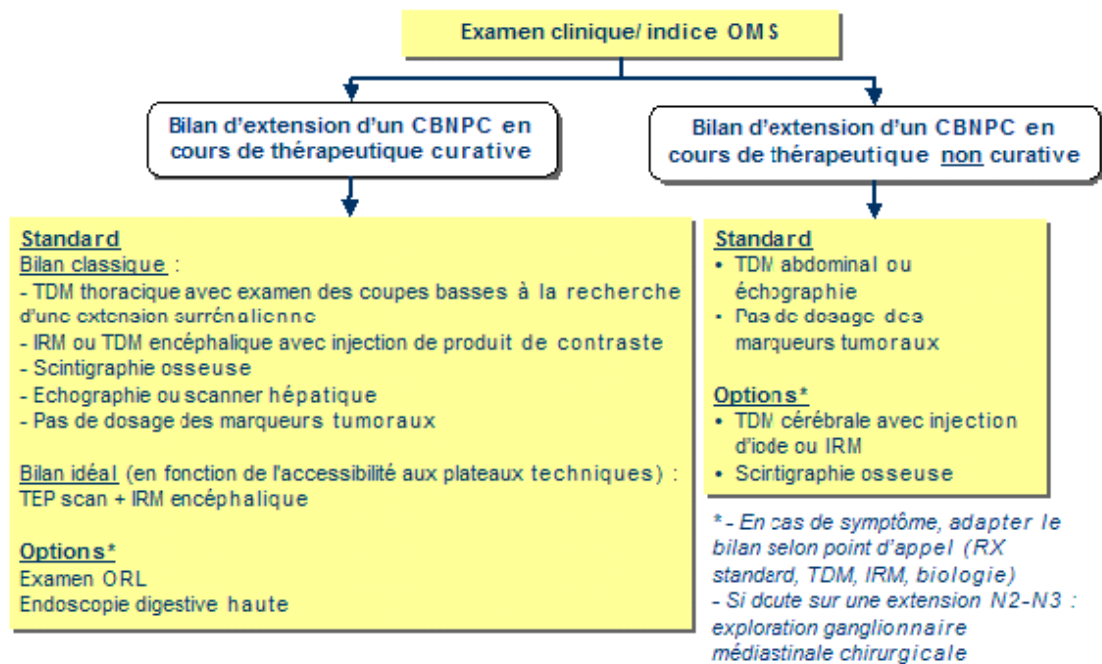


Figure 6 : Bilan pré-thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules (sources : Oncolor 2005).

La combinaison de la tomographie par émission de positons (TEP) et de la tomodensitométrie a réellement trouvé sa place dans le bilan pré-thérapeutique. En effet cette technique, apportant à la fois une information métabolique et anatomique de la maladie, est utile dans la détermination du stade de la tumeur. Elle permet la définition de la taille et de la position de la tumeur, de l'envahissement ganglionnaire ou non, et de la présence ou non de métastases. Des études ont montré que le TEP-scan a un rôle déterminant dans la distinction entre tumeur et atélectasie [Bradley et al., 2004]. Mais son intérêt principal réside dans la détection d'envahissement ganglionnaire médiastinal. En effet, sa sensibilité et sa spécificité se révèlent supérieures à la technique standard (scanner) et sont respectivement évaluées à plus de 85% et 84% [Shim et al., 2006]. Cependant il faut rester vigilant quant à la valeur prédictive de la technique en raison d'une forte proportion de résultats faux positifs dus entre autre à la captation physiologique du 18-Fluoro-désoxy-D-glucose ou ¹⁸FDG (cœur), et surtout à toutes les maladies inflammatoires (tuberculose, abestose*). Concernant la détection de métastases, le TEP a une sensibilité supérieure à 90% pour la plupart des métastases sauf pour les métastases cérébrales (46%) [Devaraj et al., 2007]. Nous reviendrons sur l'utilisation du TEP-scan lorsque nous aborderons le contourage de la tumeur dans l'établissement du plan de traitement.

La classification de la maladie est définie par les examens cités plus haut, le plus précisément possible selon le classement appelé TNM ou selon le classement par stades (Cf. Annexe 1). Elle a une importance capitale car elle oriente le choix thérapeutique et aide à l'établissement du pronostic. En effet, le taux de survie à 5 ans est étroitement lié au stade du cancer. A l'échelle mondiale, il est de 50% pour le stade I, de 25% pour le stade II, inférieur à 10% pour le stade III et de 1% pour le stade IV.

Trois traitements sont applicables au CBNPC : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. La chirurgie est le traitement curatif par excellence : elle améliore considérablement les chances de survie du patient. Lorsqu'elle est carcinologique, elle consiste en une lobectomie, bilobectomie ou une pneumonectomie, et est associée à un curage ganglionnaire médiastinal. Cependant la majorité des patients ne peut recevoir une chirurgie du fait de l'étendue de la maladie, de contre indications (insuffisance cardiaque et respiratoire chronique) et ou de l'état général du patient. Elle concerne seulement 25% des patients.

La chimiothérapie seule est adressée aux patients présentant des métastases ; son rôle est palliatif car il permet seulement de réduire les symptômes liés à la maladie. Elle peut être utilisée en situation adjuvante pour compléter un geste chirurgical ou neo adjuvante pour permettre de réduire la taille tumorale et envisager une chirurgie. La radiothérapie à visée curative représente 40% des traitements de CBNPC. Elle est réalisée de manière exclusive, lorsque la chirurgie n'est pas réalisable, ou en situation pré-opératoire en association parfois avec la chimiothérapie [Mornex et al., 2001]. En 1998, une méta-analyse, la « PORT- méta-analyse », montrait que la radiothérapie post-opératoire avait finalement un effet délétère [PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998]. Depuis, la radiothérapie post-opératoire est assez discutée dans le cadre des envahissements ganglionnaires de type N2 ou N3 (Cf. Annexe 3). En cas de tumeur non métastatique mais inopérable (ce sous-groupe représentant 20% de l'ensemble des patients porteurs d'un CBNPC au moment de leur diagnostic), la radiothérapie seule donne des résultats médiocres avec une médiane de survie de l'ordre de 10 mois et un taux de survie à 5 ans inférieur à 5%.

Le contrôle local du CBNPC restant encore très insatisfaisant, de nombreux efforts se sont concentrés sur l'amélioration de l'efficacité des traitements.

2.3 Traitement « standard » du CBNPC en radiothérapie

Dans cette partie, nous rappelons les étapes successives d'un traitement « standard » de CBNPC. Nous appelons traitement « standard », une radiothérapie conformationnelle 3D (RTC3D) reposant sur les recommandations les plus récentes de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [Senan et al., 2004] et du Radiation Therapy Organization Group (Radiation Therapy Oncology Group) [Bradley, 2005]. Nous excluons volontairement les traitements conformationnels avec asservissement respiratoire ou de type stéréotaxique (décrits plus loin).

2.3.1 Prescription de la dose

En 1973, Fletcher a estimé qu'une dose de 80 Gy en 40 fractions était nécessaire pour obtenir un contrôle local de 90% dans les cancers épidermoïdes* du poumon de plus de 6 cm de diamètre [Fletcher, 1973b]. Vers la fin des années 80, la dose délivrée au patient était de 40 à 60 Gy, à raison de 2 Gy par jour selon le RTOG 7301 [Perez et al., 1980]; malheureusement la dose était insuffisante pour un contrôle local de la tumeur. Avec les évolutions technologiques de la radiothérapie, la dose totale prescrite a été revue à la hausse. La simulation tomodensitométrique tridimensionnelle et l'installation de collimateurs multilames* sur les accélérateurs linéaires a notamment permis de conformer et de concentrer la dose prescrite sur la tumeur : la radiothérapie est dite conformationnelle 3D. L'escalade de dose est alors devenue envisageable sans pour autant augmenter la toxicité du poumon sain.

L'essai RTOG 9311 a mis en évidence qu'une dose de 83,8 Gy restait tolérable en terme de toxicité alors qu'un excès de mortalité était observé à 90,3 Gy. Les indications actuelles préconisent une dose de 70 à 74 Gy pour une radiothérapie exclusive [Bradley et al., 2005]. C'est d'ailleurs sur ces dernières recommandations que repose la prescription de la dose au Centre Léon Bérard⁴ (Cf. Guide de Bonnes Pratiques pour la radiothérapie thoracique exclusive ou postopératoire des carcinomes non à petites cellules, soumis à Cancer radiothérapie par le groupe Rhône Alpes des radiothérapeutes).

⁴La dose prescrite en radiothérapie post-opératoire se situe entre 55 et 65Gy.

2.3.2 Positionnement du patient

Afin d'assurer un confort optimal et un repositionnement reproductible du patient, ce dernier est installé, bras levés, dans une contention. La contention est une planche avec des repose bras (T-Bar) ou un matelas en mousse qui épouse strictement le thorax et l'abdomen du patient (alpha-craddle) ou un matelas à billes rigidifié par une mise sous vide.

2.3.3 Acquisition des données anatomiques

La tomodynamométrie est l'imagerie de référence dans l'élaboration du plan de traitement. Elle est exploitée pour deux raisons majeures : son excellent contraste air / graisse / os et la corrélation du niveau de gris (unité Hounsfield) avec la densité électronique nécessaire au calcul de la dose dans le volume d'intérêt. Les paramètres d'acquisition tridimensionnelle du patient sont choisis afin de minimiser au mieux les artefacts respiratoires et selon les performances du scanner (nombre de barrettes et détecteurs matriciels). Nous verrons dans les techniques d'intégration du mouvement de la tumeur qu'il est préférable d'effectuer :

- une acquisition axiale lente sur un cycle respiratoire du patient (4 s environ),
- ou une acquisition restituant la trajectoire de la tumeur au cours du cycle (acquisition, appelée « untagged » sur le Big Bore, représentant une moyenne des TDM 3D correspondant aux différentes phases respiratoires reconstruites),
- ou une acquisition représentant la position de la tumeur à chaque instant du cycle respiratoire (TDM 4D),
- ou des acquisitions multiples rapides [Van Sornsen de Koste JR et al., 2003c].

L'épaisseur de coupe minimale reconstruite doit être inférieure ou égale à 5 mm. En effet, l'épaisseur de coupe joue sur la qualité de la coupe transverse (volume partiel⁵) et l'incrément joue sur la définition des volumes dans le sens supéro-inférieur et sur la qualité des radiographies numériques reconstruites (DRR).

2.3.4 Segmentation ou contournage des volumes

Une fois les images du patient acquises et transférées sur le système de planification de traitement (TPS), la tumeur, ainsi que les organes à risque, doivent être contournés sur les coupes tomodynamométriques transverses avec un fenêtrage adapté. Malgré la bonne qualité de l'image fournie par le scanner, celui-ci n'offre pas toujours une délimitation exacte de la tumeur ni une information précise de ses extensions. La seule exploitation du scanner engendre donc une grande variabilité de segmentation, appelée variabilité inter-observateur (Cf. chapitre 2, partie 4.3). C'est pourquoi, nous avons recours de plus en plus à l'utilisation d'images de nature différente (multimodalité).

Outre le caractère diagnostique du TEP-scan, ce dernier, améliore énormément le contournage de la tumeur. Comme nous l'avons souligné précédemment, l'intérêt du TEP-scan est essentiellement de discriminer l'atélectasie de la tumeur et de déterminer les ganglions pathologiques donc d'éviter l'irradiation prophylactique systématique des ganglions médiastinaux. Ceci a pour conséquence directe de diminuer la taille de la tumeur et également de diminuer la taille des champs d'irradiation (si non envahissement des ganglions médiastinaux). Cet examen présente tout de même quelques inconvénients non négligeables. Tout d'abord il possède une pauvre résolution spatiale (4 à 6 mm) limitée par la taille des cristaux (LSO, BGO, etc...) constitutifs de la matrice détectrice. Aussi, la segmentation à partir de l'imagerie TEP est délicate car elle se fait soit par seuil d'activité fixe soit par pourcentage d'activité maximale du foyer tumoral (40 ou 50% dans la littérature), soit par valeur SUV (Standardized Uptake Value). D'autre part, l'acquisition du TEP-scan du patient est

⁵ Le volume partiel provient du mélange de plusieurs tissus à l'intérieur d'un même voxel. Sa prise en compte permet des segmentations plus précises et des quantifications plus robustes.

longue (40 minutes environ) et se fait en respiration libre. L'image de la prise d'activité par la tumeur dans le poumon correspond donc à une image moyenne sur plusieurs cycles respiratoires [Gregoire et al., 2007]. L'utilisation de l'imagerie multimodale dans le plan de traitement sous-entend bien sûr la présence d'algorithmes performants de recalage rigide et de fusion d'images sur les TPS.

La tumeur ayant été délimitée par le radiothérapeute, des marges de sécurité autour de ce volume doivent être créées. Les concepts de volumes à traiter et de marge de sécurité ont été introduits avec les rapports de la Commission Internationale des Unités et des mesures Radiologiques (ICRU). En 1993, l'ICRU a émis le rapport 50 concernant la prescription et l'enregistrement des paramètres relatifs au traitement de radiothérapie [International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993; International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999]. L'objectif majeur de ce rapport est l'établissement d'une terminologie commune à tous les acteurs intervenant en radiothérapie. Les concepts de volumes cliniques et géométriques clairs et précis sont ainsi définis. Avec le développement des simulations par tomographie assistée par ordinateur et de la radiothérapie conformationnelle 3D, une mise à jour de ce rapport a été effectuée avec le rapport 62 (1999) [International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993; International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999]. La nouveauté concerne la définition de marges de sécurité dans le plan de traitement. Ces dernières permettent de tenir compte de toutes les incertitudes inhérentes aux différentes étapes du traitement (Cf. Figure 7).

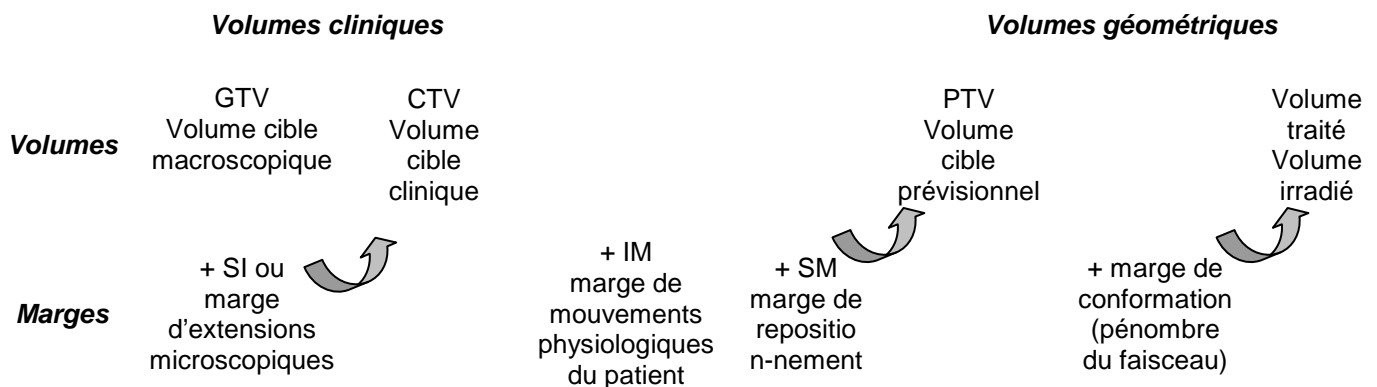


Figure 7 : Volumes et marges décrits dans les rapports 50&62 de l'ICRU.

Les marges décrites dans le rapport 62 sont les suivantes :

- Marge d'extensions microscopiques (SI - subclinical invasion)

Cette marge correspond à la probabilité d'invasion de cellules cancéreuses dans le tissu adjacent à la tumeur. Sa taille est relativement délicate à déterminer puisque basée sur des spécimens pathologiques. Giraud et al. ont évalué cette marge à partir des données histologiques d'adénocarcinomes et de carcinomes épithéliaux. Leur étude met en évidence qu'une marge de 8 mm pour les adénocarcinomes et de 6 mm pour les carcinomes à cellules épithéliales sont nécessaires pour couvrir l'extension microscopique avec un risque d'erreur de 5% [Giraud et al., 2000].

L'imagerie PET-CT pourrait aider à la détermination de la marge SI ; malheureusement cette marge a de forte probabilité d'être entachée de l'erreur due à la respiration car le signal de la tumeur représente la trajectoire de la tumeur et de ses extensions microscopiques sur plusieurs cycles respiratoires. L'erreur peut également provenir du manque de résolution et du seuil de détection (SUV) non adapté.

- Marge interne (IM - internal margin)

D'une façon générale elle permet de prendre en compte les mouvements physiologiques du patient c'est-à-dire la respiration, les mouvements cardiaques, le péristaltisme intestinal, etc... Ces dernières années, de nombreuses équipes internationales se sont lancées dans la quantification de cette marge, essentiellement dans les localisations pulmonaires, hépatiques et prostatiques [Langen and Jones, 2001]. C'est bien entendu cette marge qui nous intéresse directement dans le

cancer du poumon. Nous aborderons plus en détails les techniques de quantification de la marge interne dans le chapitre 3.

- Marge de repositionnement (SM - setup margin)

Ce sont les marges de mise en place du traitement permettant de prendre en compte les incertitudes reliées au repositionnement du patient, à la géométrie de l'installation (c'est à dire la mécanique influençant la balistique et la forme des faisceaux) et aux données dosimétriques (c'est à dire la qualité du faisceau et sa modélisation dans le TPS) [Giraud et al., 2007].

L'addition linéaire des marges n'est pas forcément une méthode correcte. D'après l'ICRU, il est préférable d'utiliser une combinaison linéaire quadratique des erreurs dites internes (IM) et externes (SM) afin de ne pas obtenir un volume d'irradiation trop large. Van Herk et al. ont également proposé une « recette » de marge de façon à ce que le CTV de 90% des patients de la population reçoive au moins 95% de la dose prescrite [van Herk et al., 2000] :

$$\text{Marge} = 2,5\sigma_s + 0,7\sigma_r$$

avec σ_s = totalité des erreurs systématiques (d'origine interne et externe)

σ_r = totalité des erreurs aléatoires (d'origine interne et externe)

Rappelons que les erreurs systématiques correspondent à tout écart entre le prévisionnel et le réalisé qui va se produire automatiquement de séance en séance (exemple : manque de correspondance entre les lasers du scanner et l'accélérateur, rigidité et flèche de table différentes, erreur dans les tracés des repères à la peau...). Quant aux erreurs aléatoires, elles surviennent de manière tout à fait imprévisible lors de la séance. Il s'avère que cette formule ne peut s'appliquer pour toutes les localisations et notamment dans le poumon [Wolthaus et al., 2006]. Outre les volumes cliniques et géométriques définis plus haut dans la figure 5, deux autres types de volumes sont à considérer.

- Volume Cible Biologique (BTV - Biological target volume)

De nouveaux traceurs sont apparus en médecine nucléaire permettant la détection de caractéristiques métaboliques des cellules tumorales telles que l'hypoxie et la croissance tumorale. Un nouveau concept est donc apparu : le Volume Cible Biologique ou BTV. Il complète le GTV décrit anatomiquement par l'imagerie tomодensitométrique. Grâce à ce volume, nous pouvons envisager une éventuelle surimpression de dose sur le volume tumoral hypoxique (plus radiorésistant) [Ling et al., 2000].

- Organes à risque (OARs)

On distingue quatre organes à risque majeurs dans le traitement du cancer du poumon : le poumon sain, la moelle épinière, l'œsophage et le cœur.

La quantité de poumon sain recevant de fortes doses doit être minimale afin d'éviter la pneumopathie radique*. Cette inflammation pulmonaire se développe chez 10 à 15% des patients traités par radiothérapie [Rodrigues et al., 2004]. Les grades les plus sévères de cette complication peuvent être fatals au patient. Les facteurs qui influencent l'atteinte pulmonaire radique comprennent l'âge (discuté selon les études), la dose moyenne pulmonaire et le fractionnement de la dose et le pourcentage de volume sain irradié.

La toxicité oesophagienne dépend elle aussi de la dose et du volume irradié. Peu de critères dosimétriques sont pris en compte dans la validation de la planimétrie essentiellement en raison des recommandations peu précises pour l'œsophage. Par ailleurs, l'œsophage est un organe mobile et déformable ce qui induit des incertitudes supplémentaires dans l'évaluation de sa toxicité.

Concernant la toxicité cardiaque, il n'existe pour l'instant pas de valeur de seuil de dose délétère au cœur. En effet, celle-ci est difficile à quantifier en raison de la forte proportion de maladies cardio-vasculaires dans le monde occidental : on peut difficilement imputer à la radiothérapie des anomalies cardiaques. Il faut tout de même rester vigilant quant aux doses reçues par le cœur dans les irradiations de tumeur du lobe inférieur gauche. La volonté d'escalade de la dose dans le traitement des cancers du poumon pourrait aussi à terme mettre en évidence des effets toxiques sur le cœur (surtout en présence de ganglions médiastinaux dans le champ d'irradiation). Les techniques de réduction de mouvements respiratoires telles que le Gating, sont en cours d'évaluation par rapport à la diminution de la dose reçue par le cœur [Prosnitz et al., 2005]. Une étude sur les bénéfices de l'utilisation du blocage respiratoire avec l'Active Breathing Control

(Elekta) dans la maladie d'Hodgkin n'a pas mis en évidence de bénéfice sur le cœur [Claude et al., 2007].

Les gros vaisseaux et les bronches peuvent devenir des OARs dans les traitements hypobraccionés (stéréotaxie extra-crâniale).

2.3.5 Planimétrie

La balistique du plan de traitement est déterminée en fonction de la taille, de la géométrie, de la localisation des volumes tracés et également de la dose totale prescrite avec le système de planification de traitement. Dans le cadre de la radiothérapie conformationnelle 3D, une balistique comporte 6 à 12 faisceaux coplanaires afin de diluer au maximum la dose dans les tissus sains pulmonaires et de respecter les doses de tolérance aux OARs. Les systèmes de planification de traitement disposent d'outils dosimétriques permettant d'évaluer le plan de traitement conformationnel 3D.

▪ Rappel sur les indices dosimétriques et biologiques

L'Histogramme Dose Volume ou HDV est une représentation 1D de la dose 3D pour le volume cible et les organes à risque. Il donne une indication sur la dose reçue par un certain volume d'une structure.

Les indices biologiques, Tumor Control Probability (TCP) et Normal Tissue Complication Probability (NTCP) sont extraits à partir de modèles incorporant la réponse radiobiologique des cellules au rayonnement.

Le TCP repose sur le modèle statistique de Poisson. Il fait l'hypothèse que pour tout contrôle tumoral, toutes les cellules tumorales doivent être tuées [Webb and Nahum, 1993].

$$TCP = \exp(-Np_s(D))$$

N étant le nombre de cellules clonogènes initiales

p_s étant la fraction de cellules survivantes après avoir reçue la dose D (modèle linéaire quadratique de survie cellulaire)

Le NTCP repose sur le modèle de Lyman dont la réponse à la dose est de type sigmoïde (SDR) [Lyman, 1985; Lyman and Wolbarst, 1989].

$$NTCP = 2\pi^{-\frac{1}{2}} \int_{-\infty}^t \exp(-t^2/2) dt$$

avec $t = \frac{(D - TD_{50}(v))}{(m \cdot D_{50}(v))}$

D étant la dose uniforme d'irradiation du volume v ,

m étant la pente de la courbe à 50% de complications

$TD_{50}(v)$ étant la dose uniforme d'irradiation d'un volume v à l'origine de 50% de complications

$$TD_{50}(v) = TD_{50}(1) \cdot v^{-n}$$

n étant une constante définie pour chaque tissu et variant entre 0 et 1. La moelle épinière a une valeur de n proche de 0 car la toxicité est peu dépendante du volume irradié ; en revanche, le poumon a une valeur de n proche de 1 ($n=0,87$) car sa toxicité dépend beaucoup du volume irradié.

TCP et NTCP sont fortement liés. La validation de la planimétrie sera donc un compromis entre contrôle tumoral et probabilité de complication (Cf. Figure 8).

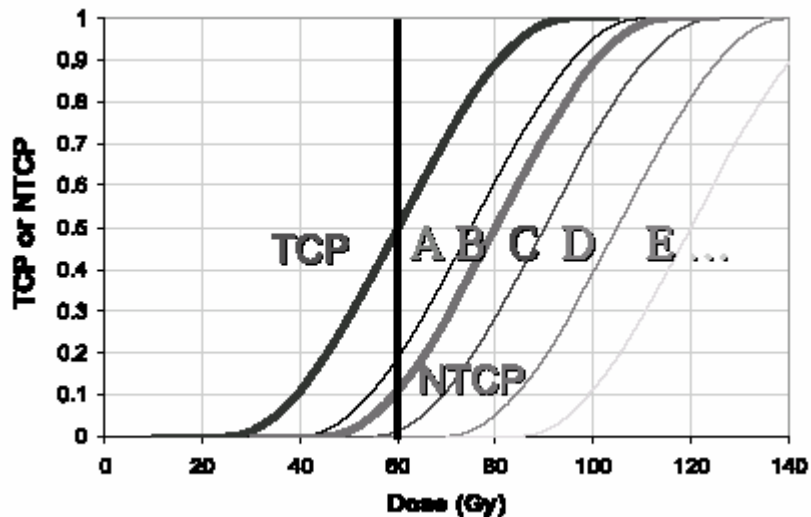


Figure 8 : Relation hypothétique entre la dose, le contrôle tumoral (TCP) et la probabilité de complication des tissus sains (NTCP, courbes A, B, C, D et E). La droite verticale indique la dose correspondant à un taux de contrôle tumoral de 50% [Kong et al., 2005].

Dans le cadre du CBPNC, les critères de validation de la planimétrie les plus couramment utilisés sont les suivants :

- la visualisation de la répartition de la dose sur les coupes 2D couvrant tout le volume,
- l'isodose de couverture du PTV, c'est à dire 95% de la dose totale prescrite (recommandations de l'ICRU),
- le pourcentage de volume de poumon recevant plus de 20 Gy (V_{20}) et le pourcentage de volume de poumon recevant plus de 30 Gy (V_{30}) sur les histogrammes dose-volume (HDV)⁶,
- la dose pulmonaire moyenne,
- et la dose maximale reçue par la moëlle.

Comme pour toute autre irradiation, la dose à la moëlle ne doit pas dépasser 46 Gy en un point et 40 Gy sur un segment.

Concernant les poumons sains, les facteurs prédictifs de complication, les plus souvent utilisés dans les centres, sont le V_{20} qui doit être $< 30\%$ et le $V_{30} < 20\%$. D'après Graham, le V_{20} est fortement lié à la sévérité de la pneumopathie radique*. En dessous de 22%, aucune complication n'a été relevée. En revanche entre 22 et 31%, il a constaté 8% de pneumopathies radiques de grade 2 et au-delà de 40%, 23% de pneumopathies radiques sévères (grade 3-5) ont été relevés [Graham et al., 1999]. La dose moyenne reçue par le poumon (MLD, Mean Lung dose) est aussi un bon paramètre dosimétrique et volumétrique pour prédire la pneumopathie radique*. L'étude de Kwa et al. a montré que 18%–43% des complications de grade supérieur à 2 sont survenues pour une MLD supérieure à 16 Gy [Kwa et al., 1998; Seppenwoolde et al., 2003a]. De même, Claude et al. ont montré que la toxicité sévère du poumon (grade supérieur à 2) était plus fortement liée à la dose moyenne pulmonaire, au V_{20} et au V_{30} et apparemment indépendante de l'âge du patient au-delà de 60 ans [Claude et al., 2004].

La probabilité de contrôle tumoral (TCP pour Tumor Control Probability) et la probabilité de complication des tissus sains (NTCP pour Normal Tissue Complication Probability) sont encore peu utilisées en routine du fait de leur faible robustesse. Dans la littérature, les valeurs de m et n proposées sont de 0,18 et 0,87 (TD_{50} de 24,5 Gy) sans correction d'hétérogénéités⁷ [Emami et al.,

⁶ Les HDV poumons sont calculés à partir de la dose reçue par le volume de la somme des deux poumons moins le volume du PTV.

⁷ Correction de la densité du tissu prise en compte ou non par l'algorithme de calcul de distribution de dose du TPS.

1991a] ; de 0,37 et 0,99 (TD_{50} de 30,8 Gy) avec correction d'hétérogénéités [Emami et al., 1991b; Seppenwoolde et al., 2003b].

La toxicité oesophagienne est encore peu souvent prédite en routine du fait de caractère non léthal de la complication et aussi de la délimitation longue et délicate de cet organe. Dans la littérature, des corrélations significatives ont été observées entre la survenue de toxicité oesophagienne aiguë de grade 2 et plus, et les valeurs de V40 à V70 [Chapet, 2007a].

Dans ce paragraphe, l'énergie du faisceau ainsi que les algorithmes de calcul de distribution de dose préconisés ne sont volontairement pas évoqués car nous décrivons en détails les algorithmes de calcul de dose des TPS, dans le chapitre 2 partie 3, et nous évaluerons leur performance dans les chapitres 4 et 5.

2.3.6 Délivrance du traitement et contrôles associés

Afin de corriger la mise en place du patient, au moins deux images de contrôle orthogonales sont nécessaires le jour de la mise en traitement. La concordance des radiographies numériques reconstruites (DRR) issues de la dosimétrie prévisionnelle avec les images de mise en traitement est vérifiée. La nature de ces images est variable et dépendante des moyens du centre de radiothérapie : gammagraphie, image portale numérique, image planaire scopique, voire acquisition 3D du Cone Beam CT*. Il est fortement conseillé de réaliser une image les trois premières séances dans le cadre de la détermination des erreurs systématiques et une image hebdomadaire pour la suite du traitement. La Figure 9 regroupe toutes les étapes du traitement du CBNPC en radiothérapie.

3. Conclusion du chapitre

Nous venons d'aborder l'aspect clinique du traitement des cancers bronchiques non à petites cellules en nous focalisant sur les étapes cruciales de la radiothérapie. Puisqu'il s'agit ici de délivrance de dose chez le patient, c'est-à-dire d'«**une énergie communiquée au tissu**», nous allons nous attarder aux aspects purement physiques de la dose dans le chapitre suivant.

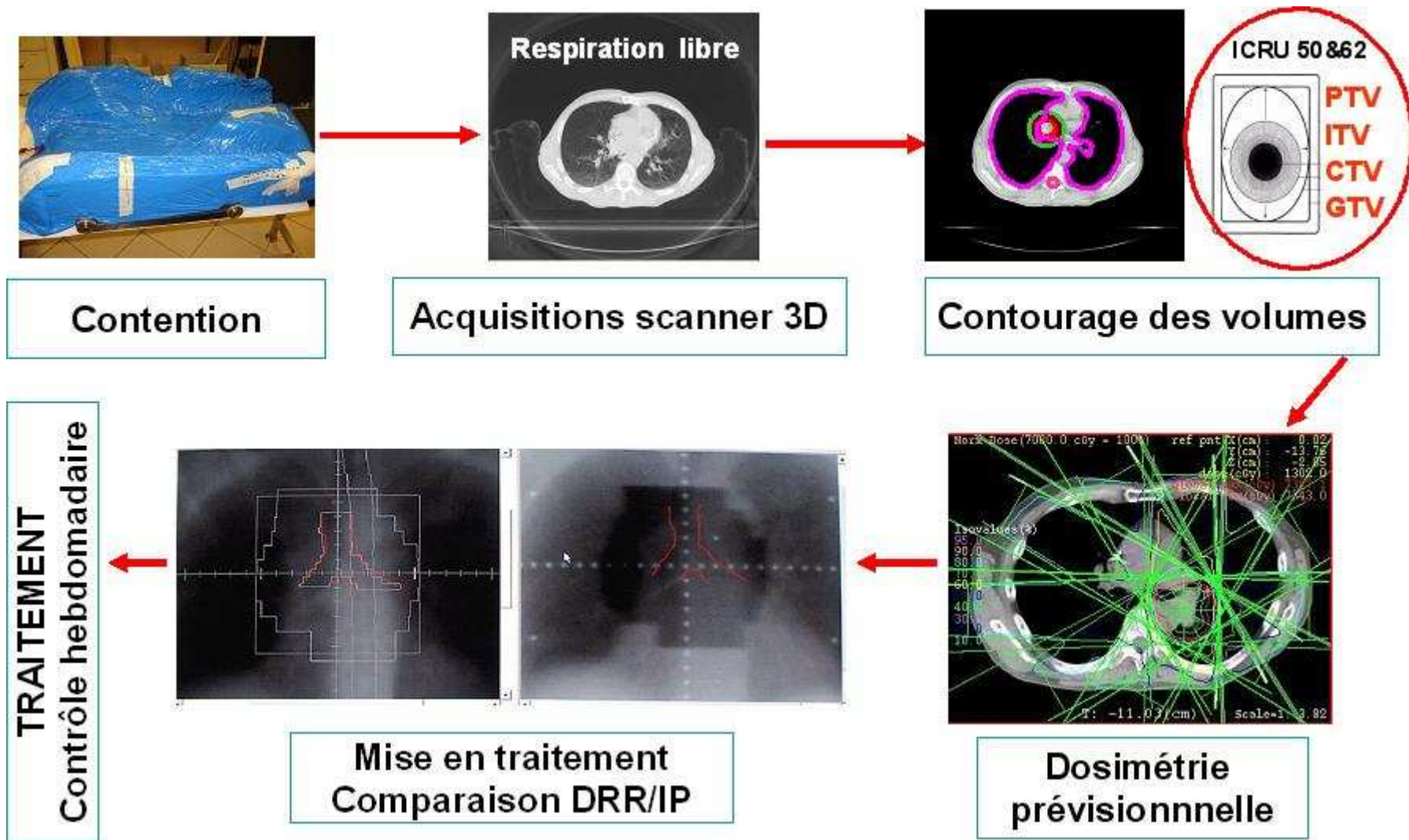


Figure 9 : Les étapes successives de la radiothérapie conformationnelle du poumon (IP : Image portale*).

Chapitre 2 : Précision de la délivrance de dose et limites de résolution

L'organisme humain n'est pas un milieu homogène puisqu'il est constitué d'organes de compositions atomiques, donc de densités massiques, très différentes. Nous distinguons schématiquement :

- les tissus mous (muscles et tissu conjonctif), composés majoritairement d'eau,
- les os, comportant une proportion non négligeable d'atomes caractérisés par un Z élevé, de densité élevée,
- les poumons, comportant de l'air dans leurs alvéoles, de densité faible.

Le tableau suivant rappelle la composition atomique et de densité massique des tissus selon l'ICRU 44 [International Commission on Radiation Units and Measurements, 1989]:

Organes	Densité physique	Fraction massique en fonction de la nature atomique en %							
		H	C	N	O	Ca	P	Cl	Na
Eau	1,00	11,1	-	-	88,8	-	-	-	-
Os cortical	1,92	3,4	16	4,2	43,5	22,5	10,3	0,6	
Poumon	0,28	10,3	11	3,1	74,9	-	0,2	-	0,2

La dose absorbée par les différents tissus exposés au même flux de photons, c'est-à-dire la relation entre la dose absorbée et la dose d'exposition, dépend de leur composition atomique et de la qualité du faisceau. En radiothérapie, pour tout calcul de distribution de dose dans l'organisme, nous considérons les os et les poumons comme des hétérogénéités, c'est-à-dire des milieux perturbant le dépôt d'énergie au point de mesure souhaité.

Cette partie est basée sur le rapport 85 de l'AAPM (Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams) [Papanikolaou N. et al., 2004], nous rappellerons les propriétés des interactions des photons avec la matière, puis le calcul de dose en milieu homogène et en milieu hétérogène, et enfin nous discuterons des différents modèles de correction d'hétérogénéités disponibles sur les TPS.

1. Eléments physiques de radiothérapie

Le principe de production des photons à partir des accélérateurs linéaires d'électrons médicaux est le suivant :

- les électrons produits par un canon à électrons sont accélérés dans une cavité radiofréquence alimentée par un magnétron ;
- ils sont déviés par des aimants et projetés sur une cible en tungstène ;
- l'interaction nucléaire produit des photons de freinage (Bremsstrahlung) avec une énergie spectrale spécifique.

En radiothérapie, l'énergie maximale des électrons est de 25 MeV et donc celle (théorique) des photons de 25 MV. Dans cette gamme d'énergie, l'interaction du photon avec le milieu (c'est-à-dire ici l'organisme humain) se fait de manière statistique et se décline selon plusieurs effets. Considérons le photon comme une sphère, le diamètre du photon varie ainsi avec son énergie et le type d'interaction. La section efficace est la section diamétrale du photon interagissant avec la cible (pour une surface unité de 1). Elle est exprimée en barn (10^{-24}cm^2). La probabilité d'interaction du photon avec le milieu est dépendante du nombre d'électrons, donc du Z (numéro atomique), et de la section efficace.

L'interaction prépondérante est l'effet Compton. Le photon incident interagit avec un électron orbital de l'atome cible en lui cédant une partie de son énergie. Cet électron, appelé électron de recul ou électron Compton, emporte cette énergie sous forme d'énergie cinétique ; il est mis en

mouvement. Il a un parcours de quelques millimètres avant de déposer son énergie localement (3 mm pour un électron de 1 MeV dans du polyéthylène de densité 1). Quant au photon incident, il est dévié d'un certain angle (fonction de son énergie initiale) et possède l'énergie restante (après soustraction de l' E_c de l'électron). Ce photon diffusé peut soit sortir du patient (si son énergie est encore importante) soit il crée lui-même d'autres interactions Compton ou photoélectrique.

Les deux autres types d'interaction, l'effet photoélectrique et la matérialisation, ont des sections efficaces beaucoup plus faibles dans notre domaine d'énergie. De ces notions, il en résulte une diminution des photons incidents, appelée atténuation, qui est la somme :

- du transfert de l'énergie aux électrons, c'est-à-dire l'absorption,
- et du transfert de l'énergie aux photons diffusés, c'est-à-dire la diffusion.

Ces phénomènes sont indépendants de la densité du milieu traversé car l'effet Compton est lui-même indépendant du (Figure 10). L'intérêt du traitement par photons est l'absorption, l'énergie déposée par les électrons qui ont été mis en mouvement puisqu'elle va contribuer à la distribution de dose.

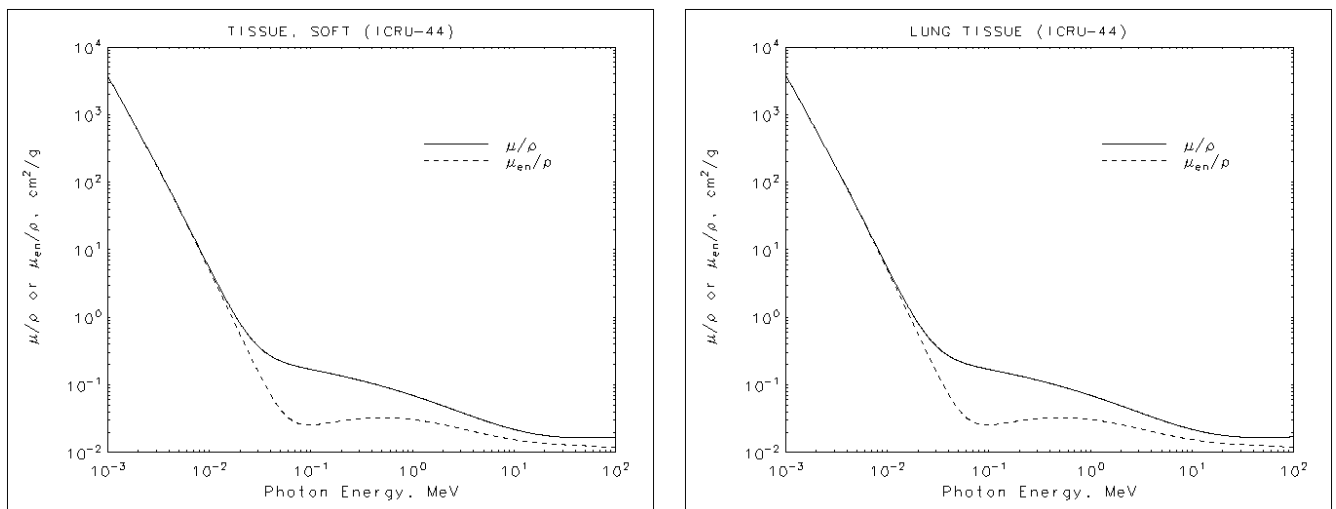


Figure 10 : Variation des coefficients d'atténuation massique, en $\text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ dans les tissus mous (à gauche) et dans le poumon (à droite) en fonction de l'énergie des photons.

2. Paramètres pertinents dans la délivrance de la dose en radiothérapie

2.1 Dose en milieu homogène

Tout faisceau de photons est caractérisé par son rendement en profondeur dans un milieu homogène (eau ou équivalent). Il représente le dépôt d'énergie par quantité de matière, exprimée en Gy ou en Joules par kilogrammes, dans la profondeur du milieu traversé (Cf. Figure 11). Il possède des points remarquables :

- la dose à l'entrée,
- l'accroissement de la dose ou build-up correspondant à l'augmentation de la création des électrons secondaires,
- le maximum correspondant à l'équilibre électronique, c'est-à-dire lorsqu'il y a autant d'électrons secondaires créés que d'électrons secondaires déposant leur énergie.
- la décroissance de la dose due à l'atténuation du faisceau par la quantité de matière.

L'allure du rendement en profondeur dépend de l'énergie et la taille du faisceau et de la distance source peau. Du fait du parcours plus grand des électrons secondaires des faisceaux de photons de haute énergie, la profondeur du maximum est plus grande (Cf. Figure 11).

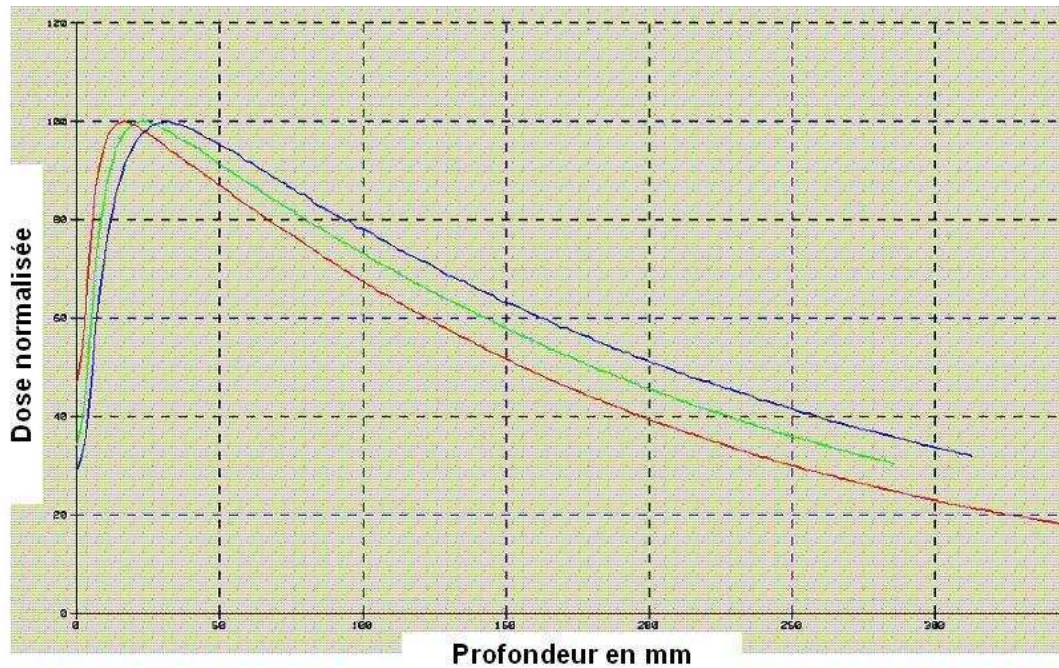


Figure 11 : Rendements en profondeur pour des faisceaux de 6, 10 et 18 MV (Precise, Elekta®). La profondeur du maximum est de 17 mm, 24 mm et 32 mm respectivement, pour les énergies citées plus haut.

L'équilibre électronique est un phénomène tridimensionnel qui sous-entend un équilibre longitudinal (le long de l'axe du faisceau) et un équilibre latéral (perpendiculairement à l'axe du faisceau). A l'équilibre électronique, la relation entre le TERMA (ou fluence énergétique en photons) et la dose est linéaire.

Les conditions idéales de dépôt d'énergie sont réunies en présence d'un faisceau large, à l'axe du faisceau, juste après le build-up et dans un milieu homogène de densité égale à 1, donc l'eau. En effet, dans ces conditions la diffusion et la rétrodiffusion sont maximales avec une moindre proportion d'atténuation. Tandis qu'au niveau des bords de faisceau, la dose décroît du fait de la pénombre géométrique du faisceau (zone de décroissance de dose liée à la géométrie du collimateur) et du déséquilibre électronique latéral (Cf. Figure 12).

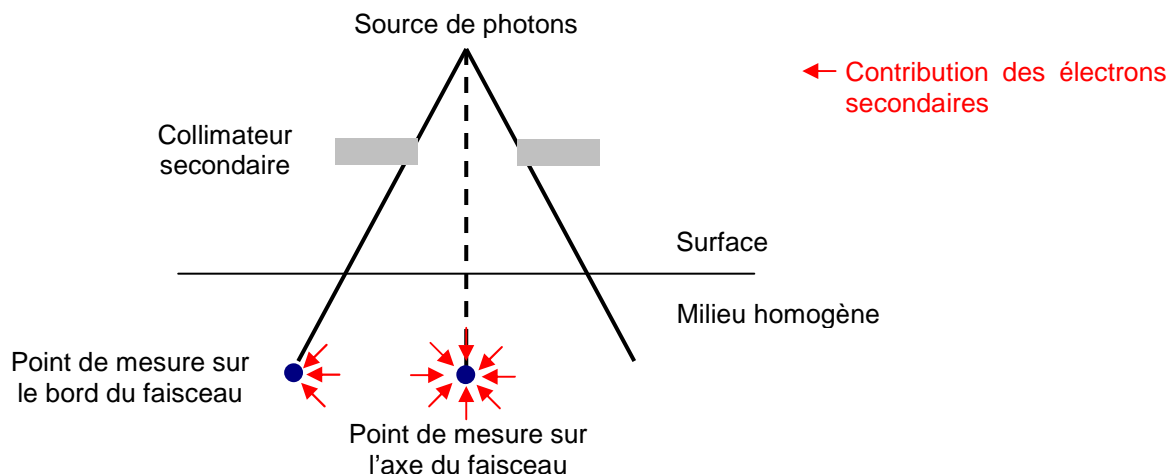


Figure 12 : Contribution des électrons secondaires à la mesure de dose en un point.

En dehors des conditions citées plus haut, des perturbations électroniques (cas des interfaces tissulaires et les bords du faisceau de photons) sont constatées : le calcul de la dose devient

relativement plus complexe et les deux étapes de l'interaction photon-matière énoncées précédemment doivent être traitées distinctement. Elles contribuent à des surdosages ou sous-dosages non souhaités.

2.2 Dose en milieu hétérogène

Dans cette partie, nous nous intéressons uniquement aux milieux de faible densité. En effet, le poumon, sur lequel nous portons notre intérêt, constitue un milieu de faible densité du fait de l'air contenu dans ses alvéoles⁸. Nous avons constaté sur une population de 16 patients, 8 traités en respiration libre et 8 patients traités en blocage respiratoire, que la densité massique moyenne des deux poumons était respectivement de 0,20 et 0,13. L'augmentation du flux de photons diffusés et d'électrons secondaires dans les milieux de faible densité conduit à une perte d'équilibre électronique et une diminution de la dose dans les tissus adjacents. Cette diminution de dose est fortement dépendante de l'énergie et de la taille du faisceau ainsi que de la géométrie de la cavité d'air [Hunt et al., 1997]. En effet les hétérogénéités modifient l'atténuation du rayonnement ionisant, c'est à dire son absorption et sa diffusion, il devient important d'étudier le plus exactement possible le comportement du rayonnement au travers de ces hétérogénéités. La correction de la dose primaire s'obtient de façon relativement simple en considérant les coefficients linéaires d'atténuation du rayonnement utilisé dans l'eau (μ_{eau}) et dans l'hétérogénéité (μ_{os} ou μ_{poumon}) et l'épaisseur de celle-ci. Le calcul de la dose diffusée est par contre délicate (et c'est précisément sur ce point que de nombreux algorithmes de calcul de dose diffèrent selon leur façon de la prendre en compte) car :

- la diffusion par l'hétérogénéité est différente de celle produite par un volume égal d'eau.
- et la diffusion multiple est perturbée dans tout le volume irradié.

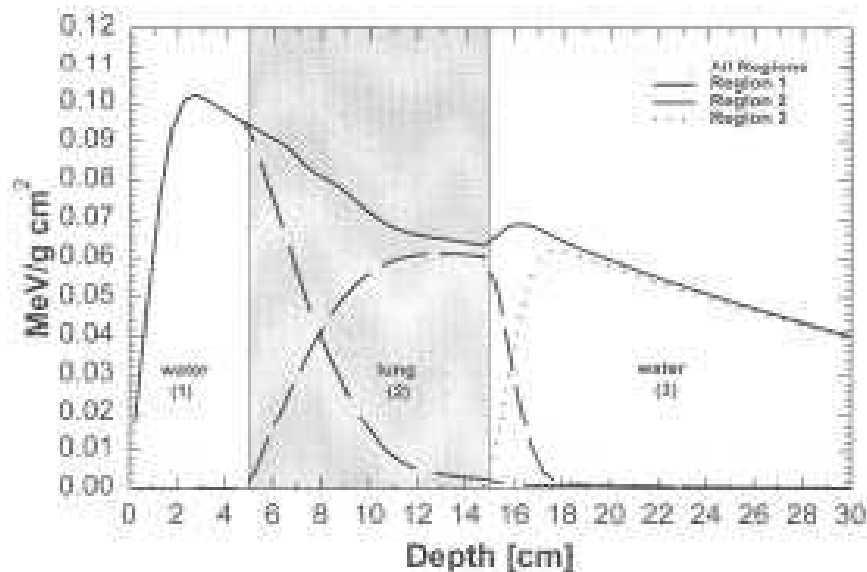


Figure 13 : Effets des contributions d'électrons dans des milieux de densités différentes (eau-poumon-eau) [Papanikolaou N. et al., 2004].

La Figure 13 illustre les phénomènes physiques ayant lieu aux interfaces tissu mou/cavité aérique. La courbe en trait épais est le rendement en profondeur mesuré sur l'axe d'un faisceau de photon traversant un milieu constitué des couches d'eau, de poumon et d'eau. La première zone dans l'eau correspond à l'accroissement de la dose (build-up) jusqu'à l'établissement de l'équilibre électronique ; la dose est ensuite progressivement atténuée en profondeur. Dans la zone centrale représentant le poumon, la courbe en trait épais est la résultante de deux phénomènes. Les

⁸ Dans l'organisme, les zones constituées d'air qui perturbent le dépôt d'énergie dans le tissu tumoral sont essentiellement : la trachée, les poumons et le rectum.

courbes en pointillé montrent d'une part les électrons secondaires mis en mouvement dans la couche d'eau vont être atténués lentement (car leur parcours est plus long dans l'air) et d'autre part d'autres électrons mis en mouvement dans le poumon. Ceci engendre donc une diminution de la dose absorbée à ce niveau. A l'interface distale, les électrons ayant été mis en mouvement dans le poumon vont être plus rapidement atténués dans l'eau, milieu plus dense que l'air et à nouveau des électrons sont générés dans l'eau. Ceci a pour conséquence l'établissement d'un nouveau équilibre électronique dans la dernière couche d'eau [Caneva et al., 2006]. Nous pouvons noter que ce deuxième équilibre électronique est situé à une profondeur moins importante que celle du premier équilibre électronique.

Le flux des électrons est plus faible dans l'air que dans le tissu mou, et la contribution de la rétrodiffusion y est plus petite. De ce fait, le flux des électrons dans les dernières couches du tissu mou est diminué par « défaut » de rétrodiffusion : c'est une zone de sous-dosage; par conséquent une tumeur se situant précisément dans cette zone risque d'être sous-dosée. De même le passage de la cavité aérienne au tissu mou se fera avec un sous-dosage dans les premières couches du tissu mou car il y a moins d'électrons émis par l'air vers ce tissu mou. Et dans le tissu mou il y a à nouveau un build-up. Dans l'air il y a également « mise en mouvement d'électrons » même si le faisceau incident n'y perd pratiquement pas d'énergie. Ceci justifie le « build-down » qu'on voit sur la Figure 13 ci-dessus. Dans chaque cas (haute énergie, petit champ, faible densité) les corrections d'hétérogénéité uniquement basées sur la fluence des photons ou sur l'atténuation, se révèlent inexactes.

3. Algorithmes de calcul de distributions de dose des systèmes de planification de traitement (TPS)

Dans les parties qui suivent nous allons tout d'abord définir le TPS, puis aborder le processus de conversion du nombre Hounsfield en densité massique, et enfin décrire succinctement les méthodes de corrections des hétérogénéités, des plus primitives aux plus évoluées, et les trois algorithmes disponibles sur nos consoles de planimétrie Xio (Focus) avec lesquels nous avons effectué nos études sur les faibles densités.

3.1 Le système de planification de traitement (TPS)

3.1.1 Définition

Le système de planification de traitement (TPS) tient un rôle déterminant dans le traitement du patient en radiothérapie. En effet, il prédit la répartition spatiale de la dose dans patient, selon les objectifs et contraintes définis par le radiothérapeute et le physicien, *avant* la délivrance du traitement par l'accélérateur linéaire. Il doit être suffisamment précis et rapide pour une utilisation de routine clinique. Afin de générer un calcul de distribution de dose 3D, le TPS doit disposer des données de base de l'accélérateur, à savoir, les données géométriques, les rendements en profondeur, les profils, les données concernant le primaire et le diffusé sortant de la tête de l'accélérateur, l'atténuation du filtre en coin, etc..., issues des mesures dans un fantôme d'eau à large volume réalisées lors de la recette⁹. La restitution de la dose mesurée, par l'algorithme de calcul de dose du TPS, ne doit donc pas être un problème lorsqu'il s'agit d'un milieu équivalent eau. Les critères de tolérance sont ici de **2%** sur l'axe du faisceau et **2 mm** dans la région de la pénombre.

Des erreurs peuvent persister notamment dans le cas des petits champs, de géométrie complexe, de présence d'hétérogénéités ; elles doivent rester dans les tolérances préconisées c'est-à-dire **3%** en dose relative à un point ou **3 mm** dans les zones de fort gradient (Cf. Figure 14) [Venselaar et al., 2001c]. Ces critères sont bien entendu à contrôler en terme de constance lors du processus d'assurance qualité du TPS.

⁹ La recette correspond au recueil et à l'enregistrement de toutes les données géométriques, mécaniques et dosimétriques de l'accélérateur afin de les implémenter sur le système de planification de traitement.

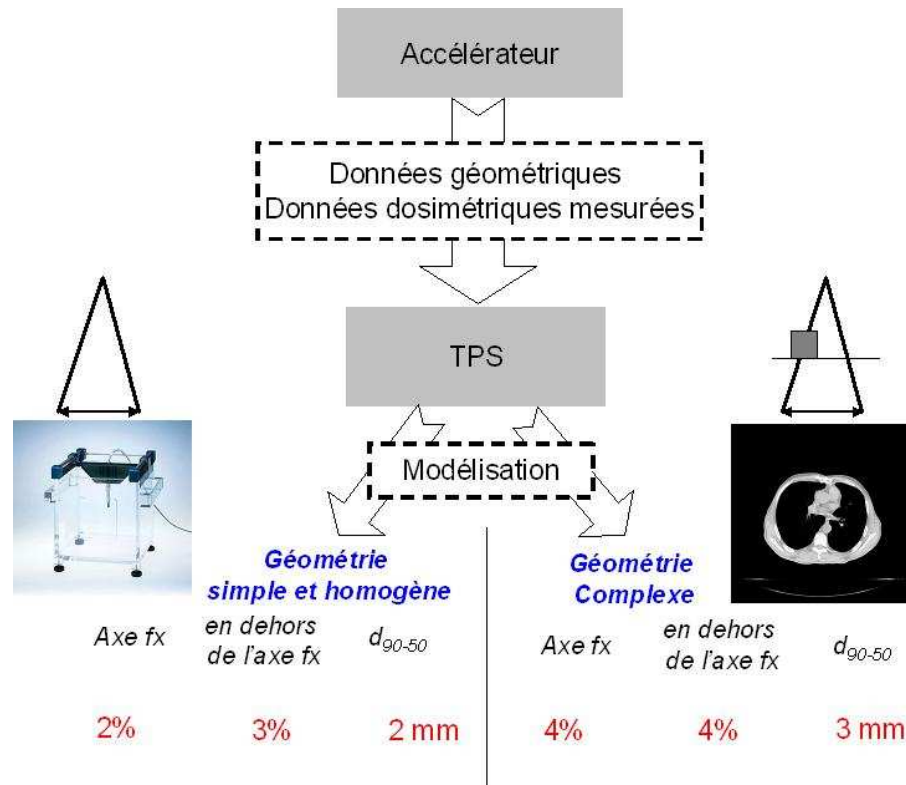


Figure 14 : Valeurs des écarts tolérés entre les doses mesurées et calculées d'après [Venselaar et al., 2001b] (fx : faisceau).

3.1.2 Evolution des TPS

Initialement, les modèles de calcul n'étaient basés que sur les mesures dans l'eau pour des champs simples. Ils fournissaient alors une représentation analytique de la distribution de dose. Les coupes TDM, procurant une information tridimensionnelle et détaillée sur les densités tissulaires, ont commencé à être introduites dans la planimétrie. Elles ont soulevé le problème de la prise en compte des densités variables du milieu. Ainsi, les modèles basés sur les phénomènes fondamentaux sont apparus et des méthodes de corrections d'hétérogénéités élaborées ont alors été proposées. En pratique, le patient est vu comme un volume échantillonné en petits éléments de volume ou voxels, obtenus à partir de l'imagerie TDM. Chaque voxel est lié à un nombre Hounsfield représentant l'atténuation des rayons X dans ce volume¹⁰. Il permet de remonter à des valeurs indispensables pour le calcul dosimétrique comme la densité électronique moyenne dans le voxel. Le calcul dosimétrique consiste en un calcul de l'interaction physique du faisceau avec ce voxel : il doit modéliser au mieux l'énergie déposée par le faisceau dans le voxel (dose) et l'influence du voxel sur le faisceau l'ayant traversé (afin de calculer la dose dans les voxels suivants).

3.2 Méthodes de correction et de modélisation d'hétérogénéités

Comme nous venons de le souligner, le but de tout algorithme de calcul de dose en radiothérapie est de restituer le plus précisément possible l'énergie déposée dans chaque voxel constituant le patient.

¹⁰ La relation entre le nombre Hounsfield (HU) ou nombre CT est la suivante :

$$N_{CT} = \frac{\mu_{matériau} - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \times 1000 \quad \text{avec } \mu_{eau} \text{ égal à } 1 \text{ g.cm}^3.$$

3.2.1 Conversion des Unité Hounsfield en densité massique pour le calcul de dose

Les nombres Hounsfield, proportionnels à l'atténuation des rayons X dépendent de la densité électronique du milieu. Or cette dernière n'est pas utilisée par les TPS commerciaux. C'est pourquoi, avant toute intégration dans le TPS de données tomодensitométriques provenant d'un TDM spécifique, il faut procéder à l'établissement de la courbe reliant la densité massique au nombre Hounsfield. Pour se faire, un fantôme contenant des inserts de différentes densités électroniques et massiques (se rapprochant de celles du corps humain) est nécessaire [Seco and Evans, 2006]. Dans notre service, nous disposons du fantôme CIRS 062[®] (MEDI-TEST). Le TPS va donc convertir le nombre Hounsfield contenu dans un voxel du patient à la densité massique.

Globalement, l'influence des hétérogénéités sur le calcul du dépôt d'énergie en un point est :

- simple dans le cas du faisceau primaire puisque seule la loi de l'atténuation en fonction de la densité du milieu traversé est à appliquer ;
- délicate dans le cas des photons et des électrons diffusés dans le patient.

Or, la présence de tissus hétérogènes perturbe à la fois le transport des photons et des électrons. Toutes les méthodes ne modélisent pas ces perturbations électroniques. Nous allons faire une revue des méthodes de prise en compte des hétérogénéités les plus connues.

3.2.2 Méthodes basées sur la correction

En présence d'hétérogénéités, ces méthodes corrigent seulement la fluence du faisceau primaire ; elles ne tiennent pas compte des modifications dues à la composante « diffusé ».

a/ Correction unidimensionnelle des hétérogénéités - Batho (power-law Method)

Cette méthode utilise les densités le long du faisceau primaire où le patient est vu comme « un ensemble de tranches ». Elle ne génère pas une correction d'hétérogénéité 3D. Décrite par Batho en 1964, cette méthode empirique tient compte de l'atténuation du faisceau primaire et des changements du diffusé dans l'eau et sous une tranche d'un matériau équivalent poumon (densité relative par rapport à l'eau de 0,35). Inadaptée dans les cas où d'importantes hétérogénéités sont présentes avec une densité électronique plus grande que le tissu (eau) et de grands faisceaux, elle peut conduire à des erreurs de sur estimation de dose de plus 10%. Il en est de même pour des milieux de densité plus faible que l'eau, de grandes couches et de larges champs. Les études de El-Khatib ont montré des erreurs significatives dans les irradiations de poumon avec de petits champs de haute énergie de photons (limite de l'équilibre électronique latéral) [El Khatib and Battista, 1984].

b/ Correction unidimensionnelle des hétérogénéités - Equivalent Pathlength (EPL)

La méthode EPL relie la dose dans deux milieux de densité différente mais de composition atomique identique, irradiée par le même faisceau de photons [Sontag and Cunningham, 1978]. Elle s'appuie sur le théorème de mise à l'échelle de densité d'O'Connor stipulant que le rapport des photons diffusés sur les photons primaires est inversement proportionnel à la densité massique. Il permet de relier la dose de deux milieux de densité différente mais de composition atomique identique irradiés par le même faisceau. Un facteur correctif FC est défini comme le rapport du TAR (Tissue Air Ratio) du milieu d'intérêt (densité spécifique) sur le TAR d'un milieu de densité égale à 1, pour un champ circulaire (Cf. Annexe 4). Cela revient à corriger les effets des hétérogénéités en terme d'épaisseur d'eau équivalente.

c/ Correction tridimensionnelle - Equivalent Tissue Air Ratio (ETAR)

Elle a été la première méthode pour les plans de traitement exploitants les données tomodynamométriques. Elle est aussi basée sur un théorème (O' Connor) qui permet de corriger de l'influence des variations de densités entre un point source de diffusé dans le patient et le point de calcul de la dose. Elle consiste en une « mise à l'échelle » de la distribution de dose dans un milieu autre que de l'eau et de prendre en compte les changements en profondeur de la fluence du primaire dans ce milieu par rapport à l'eau. La correction EPL s'applique uniquement sur les photons primaires ; le transport des électrons en latéral ainsi que les photons diffusés sont ignorés.

D'après Yorke et al., les méthodes Batho et ETAR sous estiment la dose à l'interface cavité d'air de 55% pour des photons de 6MV [Yorke et al., 1996].

3.2.3 Méthodes basées sur la modélisation

Elles réfèrent à la Superposition-Convolution, pour lesquelles les contributions du primaire et du diffusé à la dose totale sont modifiées en présence de tissus de compositions variables.

Ici, la variation de dépôt d'énergie du kernel considère à la fois le primaire et le diffusé pour des directions angulaires précises.

- Superposition : chacune des composantes (primaire et diffusé) est transporté séparément, tenant compte des variations de densité rencontrées sur le parcours.
- Collapse Cone : dans un axe de direction donnée, les particules émises, centrées sur l'axe, sont transportées sur l'axe du cône. La particule émise dépose son énergie dans ce cône.

Ces méthodes se rapprochent le mieux des calculs fournis par Monte Carlo, devenu quasiment une référence en terme de modélisation de la dose.

3.3 Algorithmes de calcul disponibles sur Xio (FOCUS[®], CMS)

Nous nous sommes essentiellement aidés des documents fournis par CMS afin de décrire synthétiquement ces différents algorithmes.

3.3.1 Méthode de séparation primaire-diffusé ou modèle de Clarkson-Cunningham

L'algorithme de Clarkson développée par Cunningham en 1972, utilise les données du patient, données de l'accélérateur pour simuler les distributions de dose dans le patient. Le champ autour du point de calcul est séparé en secteurs et la contribution du diffusé de chaque secteur est estimé par les données mesurées. La méthode consiste à calculer séparément la dose primaire et la dose diffusée.

Il tient compte :

- de la correction de la dose primaire dues aux hétérogénéités dans le patient, de l'utilisation de bolus, de caches, ou de filtre,
- des modifications du diffusé dues à la forme du champ d'irradiation.

En revanche, il ne tient pas compte :

- des modifications du diffusé généré par des différences d'intensité de faisceau, par les densités variables du patient et ses obliquités de surface.

3.3.2 Algorithmes de Convolution et Superposition

Les algorithmes de convolution et de superposition ont des caractéristiques communes puisqu'ils sont implémentés avec le même spectre et les mêmes paramètres.

Les considérations pour le calcul du TERMA sont les suivantes :

- Les 2 algorithmes requièrent le spectre de l'accélérateur. Ce dernier étant difficilement définissable, des bibliothèques de spectres issus de simulations Monte Carlo (voir partie suivante) sont disponibles sur le TPS et ajustables lors de la modélisation des faisceaux [[Ahnesjo, 1989a;Mackie et al., 1985]].
- Ils créent une grille de faisceau en éventail, ou « fan beam ». Cette grille détermine des lignes le long du faisceau (fan lines) et des lignes dans la profondeur du patient (depth lines) (Cf. figure 13). L'espacement de ces lignes influence bien entendu la résolution de la matrice de calcul de dose.
- La fluence énergétique de chaque composant énergétique du spectre est indépendamment atténuée par les accessoires de la tête de l'accélérateur et par le patient le long des « fan-lines ». Le TERMA, T , est donc ainsi calculé :

$$T(E, r) = \frac{\mu}{\rho}(E)\Psi(E, r)$$

avec μ/ρ le coefficient d'atténuation linéique
et Ψ , la fluence énergétique.

- La distribution polyénergétique du TERMA est calculée en ajoutant ensemble des distributions de TERMA monoénergétique

Ces algorithmes nécessitent le calcul du Kernel de dépôt d'énergie, défini comme l'énergie déposée autour du point d'interaction du photon. Le calcul du kernel est généré par des simulations Monte Carlo du transport des particules.

Les considérations pour le calcul de la dose sont les suivantes :

- 2 kernels polyénergétiques : l'un formé des kernels de dépôt de la dose primaire et l'autre formé des kernels de dépôt de la dose diffusée.
- Les 2 kernels polyénergétiques sont créés par des kernels monoénergétiques pondérés par le TERMA.
- La dose est calculée par une convolution de l'énergie libérée dans chaque point du patient (TERMA) avec les 2 kernels polyénergétiques (primaire et diffusé).
- Une correction du kernel est appliquée afin de tenir compte de modifications du spectre avec la profondeur (augmentation du coefficient d'absorption d'énergie linéique).

a/ Fast Fourier Transform Convolution ou FFT Convolution

Introduite par Boyer et Mok [Ahnesjo, 1989b;Boyer and Mok, 1985;Boyer, 1984] la FFT convolution ne met pas en application le ray tracing tridimensionnel du diffusé. Elle est donc plus rapide. Le kernel est invariant dans l'espace ; il ne varie pas en fonction de la densité électronique du milieu.

b/ Algorithme de Superposition ou Multigrid Superposition Algorithm (MGS)

Cette méthode est une adaptation du « collapsed cone » [Ahnesjo, 1989c], fondée sur la loi physique suivante : « l'interaction d'un photon en un point ne donne plus lieu à un dépôt local de l'énergie, mais à une répartition de cette énergie autour du point d'interaction ».

Le calcul revient à faire la convolution de tous les kernels en fonction du spectre et de la fluence du faisceau. La distribution de dose est une superposition des « kernels de dose » modulés par le TERMA. L'utilisation de la multi-grille permet d'accélérer le processus.

3.4 Monte Carlo

Depuis quelques années, Monte Carlo est devenu le « gold standard » des calculs précis de dépôt d'énergie dans les milieux complexes, quel que soit la nature du rayonnement incident (photons, électrons, neutrons, ions lourds, etc). En effet, cette approche probabiliste, considère tous les événements ou processus physiques ayant eu lieu à la sortie de la tête de l'accélérateur et dans le patient (Cf. Figure 15). Plusieurs codes de calcul sont disponibles en accès libre comme GEANT, MCNP, PENELOPE, EGS/BEAM, etc [Rogers, 2006]. Leur performance en terme de précision de calcul dans les régions de faibles densités (poumon) et également aux interfaces entre milieux a été largement montrée [Arnfield et al., 2000b; Miften et al., 2000b; Wang et al., 2002]. La seule limitation actuelle au transfert de cette technologie dans la routine clinique est le coût en terme de temps de calcul. L'augmentation constante de la vitesse des processeurs permettra, d'ici peu, de faciliter son implémentation dans les services de radiothérapie. Certains industriels commencent à proposer des produits Monte Carlo pour les faisceaux d'électrons et de photons en particulier pour l'IMRT.

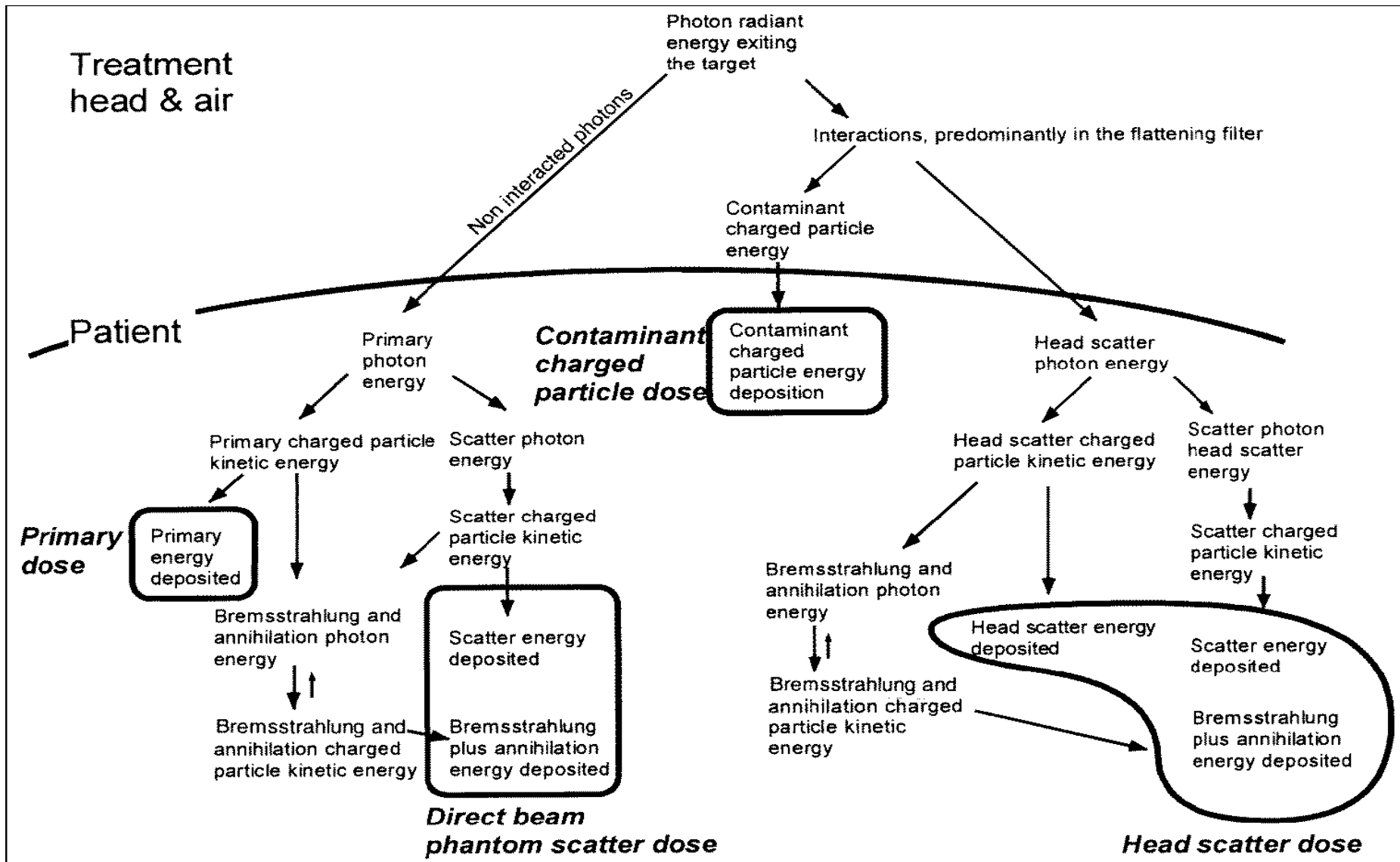


Figure 15 : Phénomènes physiques impliqués dans la détermination de la dose au patient d'après [Ahnesjo and Aspradakis, 1999a].

4. Précision et limites de résolution

Comme nous l'avons dit antérieurement, la notion de précision de la dose administrée au patient est fondamentale puisque cette énergie déposée dans les tissus peut avoir des conséquences non négligeables sur le patient. Il existe toutefois des incertitudes (ou erreurs), liées aux appareillages de mesure, aux appareillages de détection, aux opérateurs et au patient lui-même.

Ces erreurs peuvent être de deux types :

- systématiques, c'est-à-dire intervenant au cours de la préparation du traitement et se répercutant tout au long des séances,
- aléatoires, c'est-à-dire intervenant au cours de la délivrance du traitement.

La conséquence sur la distribution de dose des erreurs systématiques est un décalage des isodoses tandis que celle des erreurs aléatoires est la génération d'un flou (il s'exprime en fait comme la convolution de la distribution de dose avec la fonction de densité de probabilité des erreurs aléatoires). Dans le schéma (Cf. Figure 16) qui suit nous avons défini toutes ces incertitudes inhérentes au traitement afin de les limiter au maximum ou d'en tenir compte lors de la délivrance du faisceau.

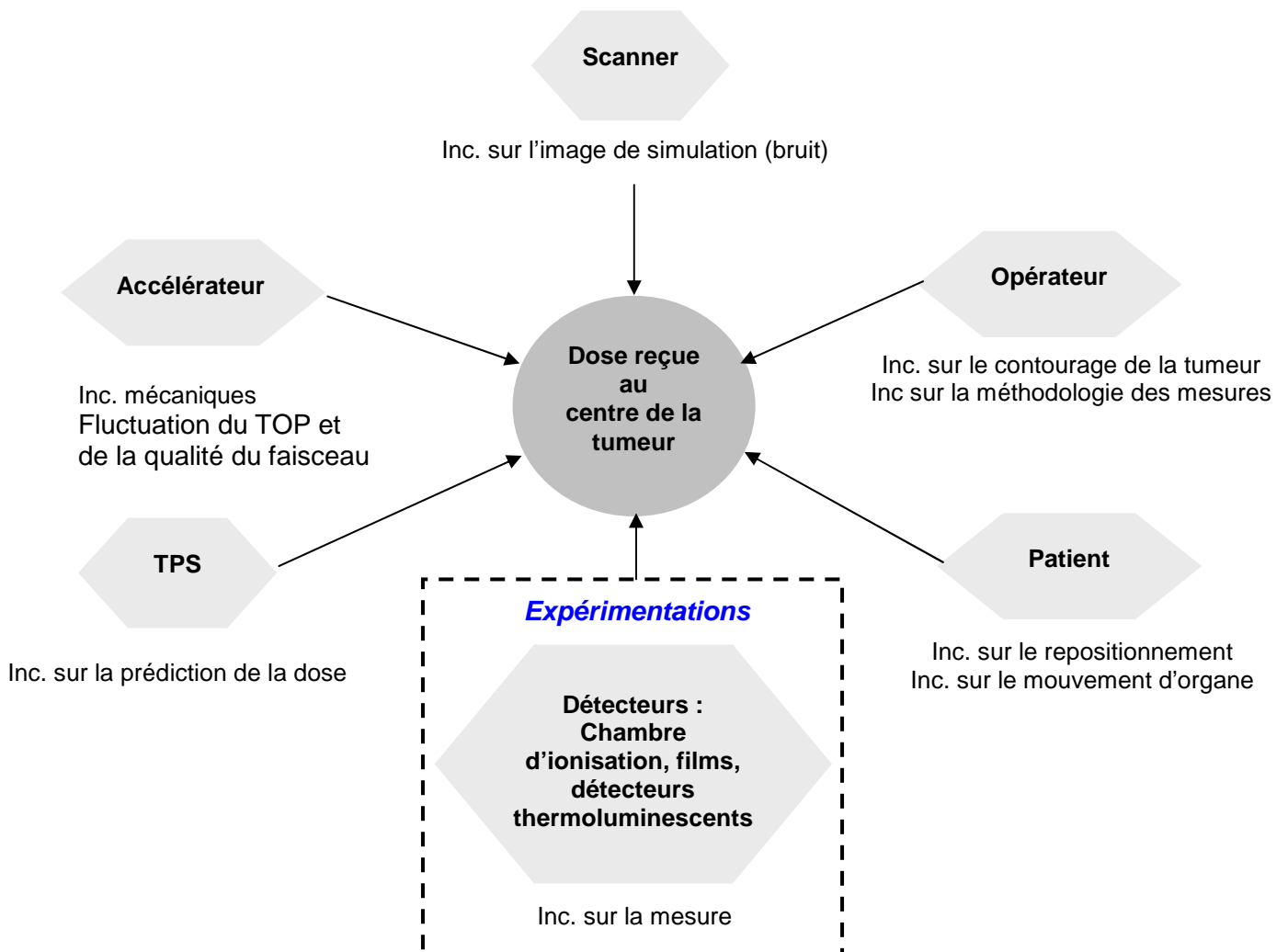


Figure 16 : Origines et nature des incertitudes sur la dose délivrée au centre de la tumeur.

(Inc. : incertitude)

4.1 Accélérateur

La valeur de l'unité moniteur comporte une incertitude due d'une part à la chambre moniteur de l'accélérateur et de la chambre d'ionisation utilisée pour l'étalonnage du faisceau. On distingue dans notre cas, les incertitudes statistiques liées à la nature stochastique des processus physiques et de détection ; et les incertitudes systématiques liées à une même erreur reproduite à chaque fois. Dans le rapport 398 de l'IAEA, sur la détermination de la dose absorbée dans l'eau, la valeur de l'UM doit avoir une tolérance de 2%.

4.2 TPS

La précision de la dose prévisionnelle calculée par le TPS correspond à la déviation entre les données mesurées lors de la recette de la machine (rendement en profondeur et profils) et ces mêmes données modélisées par l'algorithme de calcul. Nous avons vu précédemment qu'elles étaient les valeurs de tolérances entre la dose mesurée et la dose issue de la modélisation (Cf. figure 14). Lors de l'implémentation des données machines dans notre TPS, nous nous sommes assuré que cette précision était supérieure à 3%.

4.3 Opérateur

L'erreur est faite ici soit par le physicien, c'est-à-dire celui qui réalise les mesures ou modélise les faisceaux (il introduit une erreur systématique), soit le médecin qui contoure le volume tumoral et/ou les organes à risque. Une étude intéressante s'est penchée sur la variabilité de contourage inter-observateur dans le cancer du poumon [Fletcher, 1973a; Van de et al., 2002]. Les extensions maximales du GTV ont été quantifiées avec une variabilité de 2,8 à 7,3 cm. Concernant le contourage ganglionnaire (CTV), 37% de faux négatifs ont été observés. La probabilité d'irradier au moins 95% du GTV avec 95% de la dose prescrite est diminuée de 96% à 88% en passant d'un GTV validé par un consensus à un GTV non validé. Les raisons d'une telle variabilité ont été imputées à des problèmes de méthodologies, une difficulté à différencier une structure pathologique et la tumeur, une structure normale et la tumeur, et un manque de connaissances cliniques [Steenbakkers et al., 2005; Steenbakkers et al., 2006].

4.4 Patient

Les incertitudes sur le patient sont de deux ordres :

- le repositionnement du patient lors de la mise en traitement et de séance en séance
- les mouvements physiologiques.

L'amplitude des erreurs de repositionnement devrait être systématiquement mesurées en fonction de la nature de la contention (ou absence) au moyen de l'imagerie portale ou Cone beam.

Dans le chapitre suivant, nous analyserons en détails la quantification des erreurs dues à la respiration du patient. Il faut également savoir que le patient peut à tout moment d'une séance provoquer une incertitude aléatoire sur la dose comme tousser, bouger dans sa contention, déglutir, etc. Il est bien entendu difficile d'anticiper ce type d'événement mais sur cela n'entrave pas l'intégralité du traitement.

5. Conclusion du chapitre

Comme nous l'avons explicité dans ce chapitre, la précision de la dose prévisionnelle administrée à la tumeur pulmonaire reste encore limitée ; ceci principalement, par la performance des algorithmes de calcul des TPS. Nous allons ajouter un deuxième élément d'incertitude à cette dose prévisionnelle dans le chapitre 3 : **la respiration du patient.**

Chapitre 3 : Techniques actuelles d'intégration du mouvement respiratoire et/ ou tumoral dans le plan de traitement

La précision balistique est une recherche constante en RTC3D : en se conformant au plus près de la tumeur, nous devons nous assurer qu'elle recevra une dose homogène (prévisionnelle) tout au long du traitement. Du fait de la respiration, la tumeur bronchique est une cible mobile qui perturbe les pré-requis mêmes de la RTC3D. La respiration peut être une source de sous-dosages locaux en bordure de tumeur et aussi de surdosage des organes sains avoisinants la tumeur. Par ailleurs, le mouvement respiratoire est complexe et la trajectoire tumorale difficilement prédictible et modélisable pour tous les patients.

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses études ont été menées afin de mesurer le déplacement de la tumeur au cours de la respiration libre et de déduire la marge interne nécessaire. Les différentes modalités d'imagerie de simulation (la fluoroscopie, l'IRM, le scanner 3D et 4D) ainsi que les imageries de contrôle associées à l'accélérateur (image portale* et Cone Beam CT*) ont été et sont encore largement exploitées dans ce but. L'intégration du mouvement respiratoire dans le plan de traitement et son contrôle au cours du traitement nécessitent à la fois une information spatiale et temporelle de la tumeur et la connaissance du signal respiratoire.

Nous verrons dans cette partie :

- les méthodes d'enregistrement du signal respiratoire,
- les modalités d'imagerie permettant de quantifier le mouvement de la tumeur,
- les méthodes d'asservissement respiratoire et d'intégration du mouvement respiratoire dans le plan de traitement.

1. Méthodes d'acquisition du signal respiratoire

Toute technique tenant compte de la respiration du patient requiert l'enregistrement de la position de la tumeur au cours du cycle respiratoire. Si celui-ci est impossible, le signal provenant d'une mesure interne ou externe peut permettre de corrélérer le mouvement interne de la tumeur avec le signal interne ou externe recueilli. Les signaux d'origine externe sont par exemple la quantité d'air entrant / sortant des poumons ou le déplacement du thorax, tandis que ceux d'origine interne sont directement extraits de l'image à partir des déplacements des structures telles que le poumon, le diaphragme ou la tumeur elle-même.

1.1. Spirométrie

Le spiromètre permet de mesurer les variations de volume d'air pulmonaire expiré et inspiré du patient à travers un embout buccal. Il peut être exploité lors des acquisitions d'images 4D ou pour tout asservissement respiratoire. Une étude portant sur le tri des images 4D au moyen d'un spiromètre a montré qu'il existe une relation linéaire entre le volume enregistré par le spiromètre et l'air contenu dans les poumons. Cette corrélation a été trouvée avec une précision inférieure à 8% [Lu et al., 2005b]. L'inconvénient du spiromètre est que la mesure peut être perturbée par une dérive du signal. Cette dérive peut avoir plusieurs origines telles que des fuites d'air ou la dérive du système de mesure, etc. Zhang et al caractérisent cette dérive et proposent une méthode de correction afin d'obtenir un signal correct et représentatif de la respiration à chaque cycle [Zhang et al., 2003].

1.2. Ceinture abdominale

La ceinture abdominale contient un capteur de pression qui mesure les variations de pression dues à l'expansion du thorax et de l'abdomen. Elle se présente sous deux aspects (Cf. Figure 20). La ceinture Anzai a notamment été étudiée dans le cadre du tri des images tomographiques 4D [Dietrich et al., 2006]. L'inconvénient d'un tel système est le caractère relatif des mesures, c'est-à-dire qu'il est fortement dépendant de la position de la ceinture et de son serrage sur le patient ; différentes amplitudes et différents niveaux du zéro sont obtenus en raison de son repositionnement non reproductible (même si la mesure de la pression reproductible est reproductible au niveau de la sonde) [Kriminski et al., 2005]. Il faudrait donc recalibrer la jauge de pression à chaque utilisation pour un même patient.

1.3. Marqueurs surfaciques abdominaux

La position de marqueurs émetteurs (ou réflecteurs) de lumière infrarouge est repérée par une caméra. L'amplitude (ou la hauteur) du déplacement du marqueur au cours du cycle respiratoire est donc enregistrée. Le Real time position Management ou RPM commercialisé par Varian® est le système le plus répandu actuellement non seulement en synchronisation avec la TDM 4D mais aussi en asservissement avec l'accélérateur dans le cadre du « gating » respiratoire (Cf. partie 3.2.3). Tout comme l'accessoire précédent, la position du marqueur sur le patient reste un inconvénient.

1.4. Thermocouple

Un thermocouple situé à l'entrée d'un masque à oxygène peut enregistrer la variation de température entre l'air froid inspiré et l'air chaud expiré. L'amplitude de température varie entre 25 et 35°C [Wolthaus et al., 2005].

1.5. Reconstruction surfacique (stéréovision)

Un système récent, constitué de deux blocs contenant chacun un projecteur et 2 (ou plus) caméras stéréoscopiques suspendues soit dans la salle de simulation soit dans la salle de traitement, permet d'imager la surface du patient et donc d'enregistrer les variations surfaciques du thorax et de l'abdomen pendant la respiration (Cf. Figure 17).

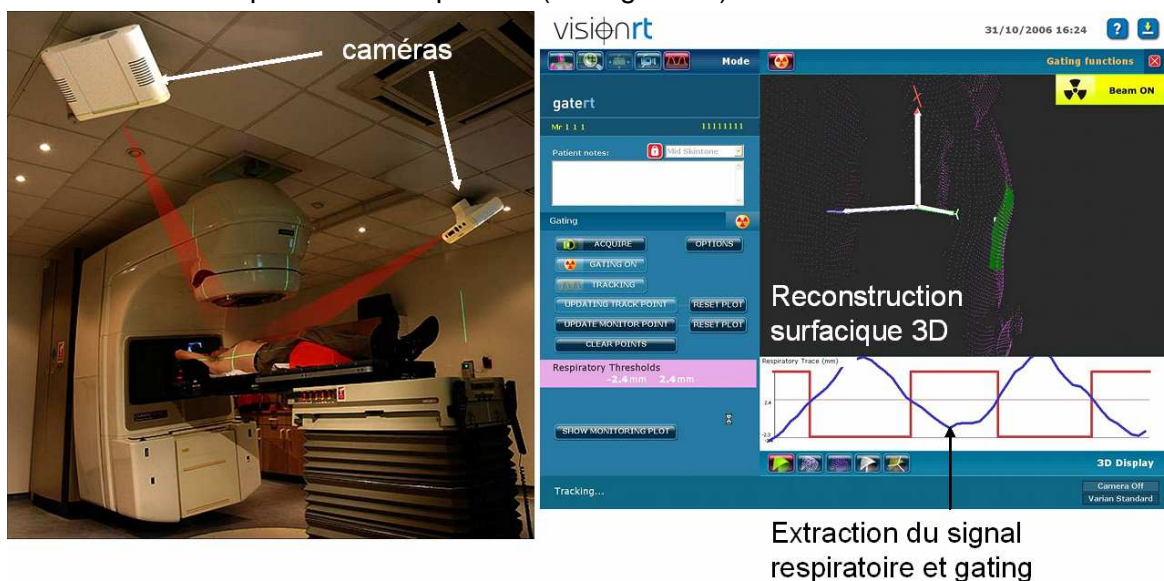


Figure 17 : Le système de reconstruction surfacique par Vision RT Ltd (à droite : GateRT® : interface d'asservissement respiratoire).

1.6. Image

Christensen et al. ont proposé une méthode d'extraction du signal respiratoire à partir des coupes scanners [Christensen et al., 2007]. Ils ont obtenu des résultats préliminaires qui montrent une très bonne corrélation entre l'expansion/la contraction mesurée par le log-Jacobien 3D sur des images CT consécutives (en mode multi coupes) et les données d'un spiromètre. Ce résultat suggère que l'algorithme utilisé (le SLICE image registration algorithm) est capable de suivre activement le mouvement respiratoire du poumon à travers des acquisitions d'images CT consécutives. Simon Rit a également proposé une méthode d'extraction du signal respiratoire à partir de la séquence de projections 2D cone-beam (CB) acquises autour du thorax en respiration libre sans système d'enregistrement externe [Rit, 2006]. Le mouvement est extrait entre deux projections cone-beam consécutives par un algorithme de mise en correspondance de blocs (Cf. Figure 18). Ceci nécessite cependant des travaux supplémentaires pour valider ces résultats et utiliser l'enregistrement de l'image pour améliorer la radiothérapie en temps réel.

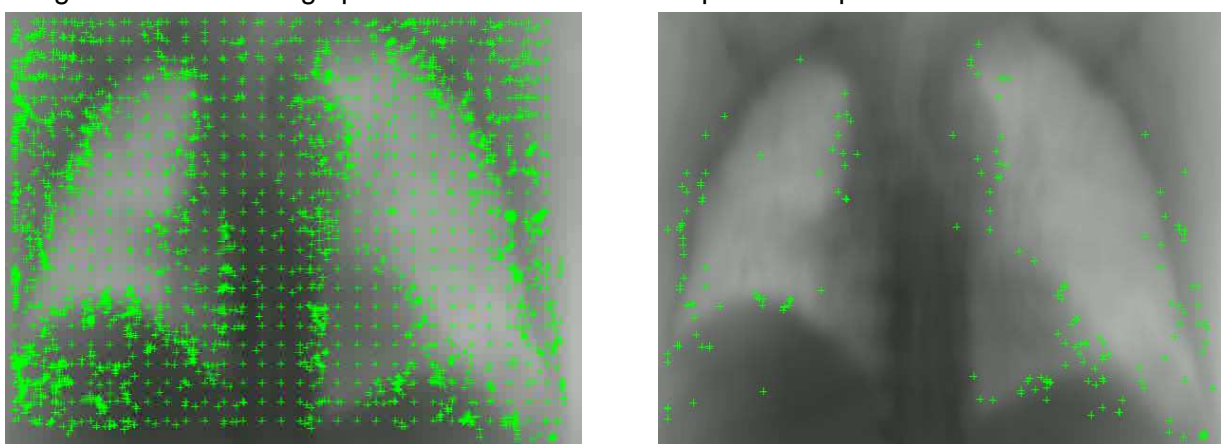


Figure 18 : A gauche, projection Cone Beam CT avec les points d'intérêt positionnés et les points des trajectoires définies à l'instant t du cycle respiratoire. A droite, points des trajectoires correspondant aux signaux sélectionnés en fonction de la durée et de l'amplitude moyenne des signaux.

Nous avons également mis au point un système original composé d'une baguette soutenue par un point d'appui sur le thorax du patient [Rit S et al., 2007]. Celle-ci, radio-opaque, est visible dans l'image tomographique ; son signal peut être exploité notamment pour le tri des coupes tomographiques en fonction de l'amplitude respiratoire (Cf. Figure 19). Nous ne la décrivons pas plus en détail ici car des tests sont encore en cours. Un système similaire a été décrit par Berlinger [Berlinger et al., 2006].

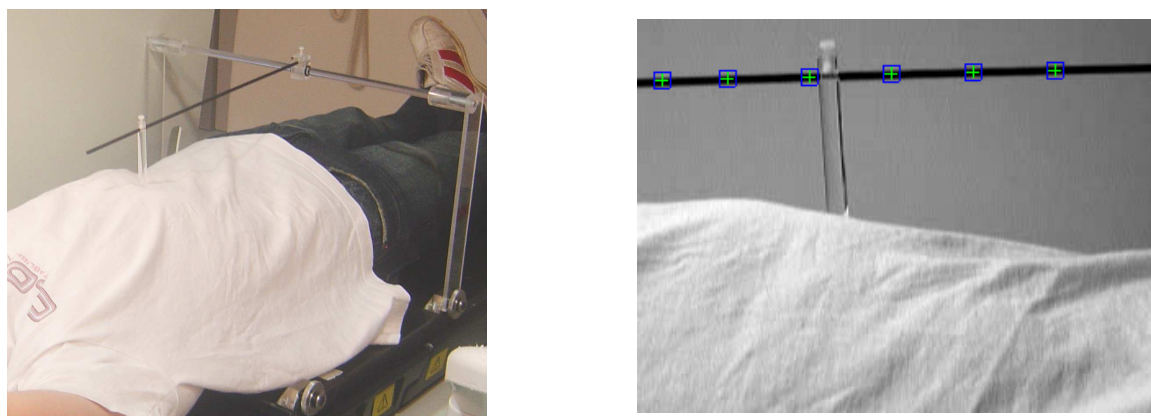


Figure 19 : A gauche, positionnement du système « baguette » sur le patient. A droite, extraction de points de la baguette en graphite à partir de l'image et de l'algorithme « Block Matching Algorithm ».

La Figure 20 représente une synthèse des dispositifs d'enregistrement du signal respiratoire les plus utilisés dans les centres de radiothérapie, qu'ils soient internes, externes, à une, deux ou trois dimensions.

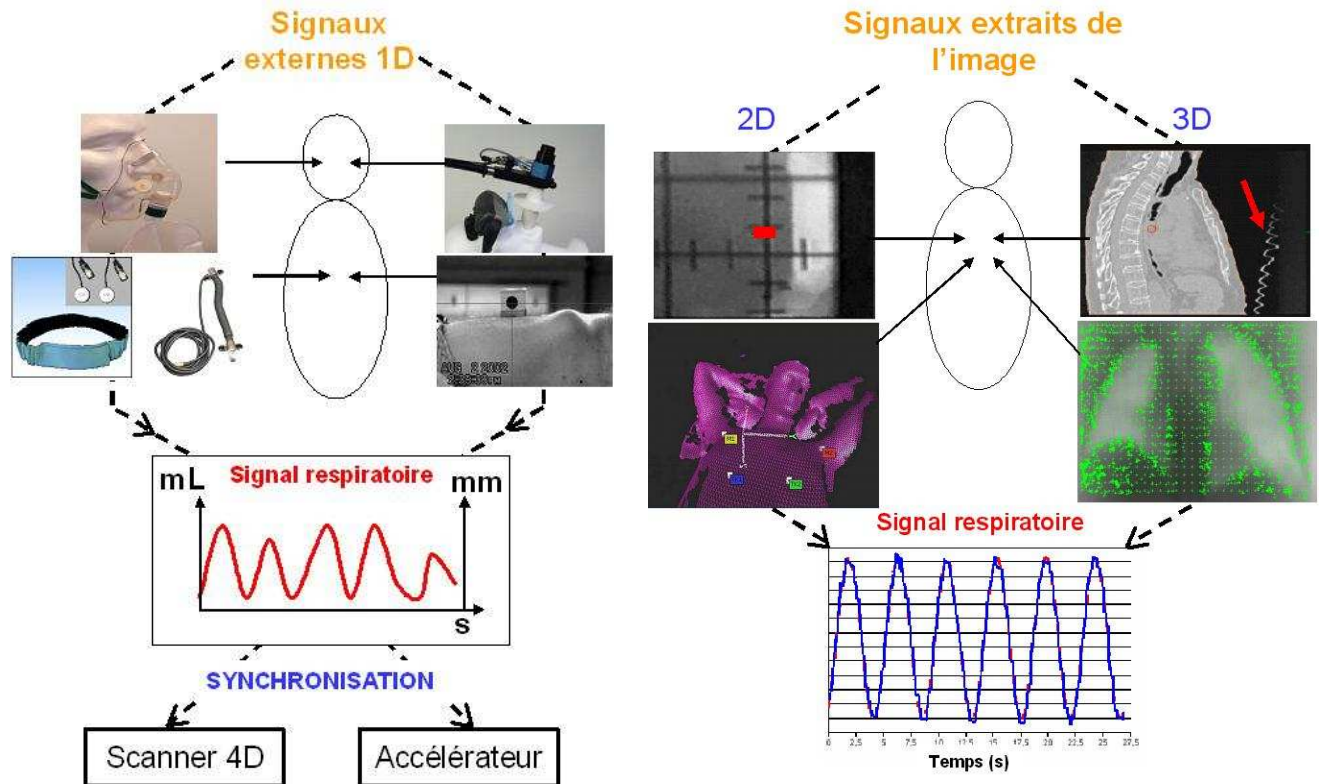


Figure 20 : Schémas récapitulatifs des méthodes d'acquisition du signal respiratoire du patient. A gauche, les signaux externes sont représentés par la ceinture, le spiromètre et le marqueur surfacique ; le signal respiratoire est exprimé en amplitude de volume en mL ou en amplitude de déplacement en mm. A droite, les signaux internes à l'image proviennent de la baguette, de la stéréovision, du marqueur interne imagé en scopie et des projections Cone Beam CT ; le signal respiratoire est exprimé en unité arbitraire.

1.7. Avantages et inconvénients de ces méthodes

L'avantage commun des différents systèmes, internes ou externes, est leur non invasivité pour le patient (Cf. Tableau 3). L'étape de validation des techniques précédemment citées est obligatoire afin d'en assurer la fiabilité et la reproductibilité durant tout le traitement du patient. La validation du spiromètre et des marqueurs abdominaux a été réalisée en terme de reproductibilité inter et intra séance au moyen de la fluoroscopie. D'après cette étude, le volume respiratoire a une meilleure corrélation avec le mouvement de la tumeur que les déplacements surfaciques abdominaux enregistrés [Hoisak et al., 2004]. Une étude à partir d'images IRM, a montré que le mouvement supéro inférieur était relativement bien décrit par le marqueur représenté par la peau, contrairement aux autres directions. Cette constatation est évidente puisque c'est dans cette direction que l'amplitude du mouvement respiratoire est maximale. L'inconvénient majeur des marqueurs surfaciques est donc la corrélation entre la position des structures internes pulmonaires et l'amplitude surfacique mesurée à la peau du patient [Koch et al., 2004; Liu et al., 2004]. Aussi, d'après une étude sur des tumeurs hépatiques, la position des marqueurs surfaciques influence la corrélation avec la position de la tumeur ; ici les marqueurs étaient placés à mi distance entre la xiphoïde et l'ombilic [Gierga et al., 2005].

	Avantages	Inconvénients
Spirométrie	Bonne corrélation avec le volume pulmonaire	Dérive du signal
Thermomètre	Bonne sensibilité	Dérive du signal
Ceinture	Facilité d'utilisation	Sensibilité du signal Reproductibilité du positionnement sur le patient
Marqueurs abdominaux	Facilité d'utilisation	Corrélation signal interne et externe
Reconstruction surfacique	Non gênant pour le patient	Corrélation signal interne et externe
Image	Non gênant pour le patient	Analyse a posteriori validation

Tableau 3 : Avantages et inconvénients des méthodes d'acquisition du mouvement respiratoire.

2. Quantification et modélisation du mouvement de la tumeur pulmonaire

La connaissance a priori de la trajectoire de tous les points de la cible pendant des cycles respiratoires du patient, permet d'assurer une couverture optimale de la dose à la tumeur au cours du traitement. Or, le déplacement tumoral, décrit par une composante spatiale et une composante temporelle, est complexe et lié à de nombreux paramètres tels que la localisation de la tumeur dans le poumon, sa taille et l'état respiratoire du patient. Sa connaissance permet de définir l'Internal Target Volume ou ITV représentant l'excursion maximale de la tumeur (GTV ou CTV) pendant la respiration.

Nous distinguons deux types de mouvement de la cible :

- intra-séance, qui a lieu durant la séance d'acquisition d'images ou durant le traitement,
- et inter-séance, qui diffère d'une séance à une autre.

En RTC3D « classique », le mouvement intra-séance est mesurable lors de la simulation en multipliant, par exemple, les acquisitions TDM ou en effectuant une TDM 4D, tandis que le mouvement inter-séance est mesurable les trois premières séances de traitement par imagerie de contrôle lorsque la tumeur (image portale numérique, CBCT...) est suffisamment visible sur les images. Dans le cadre d'un traitement stéréotaxique extra-craniale pulmonaire, il est capital de quantifier le mouvement intra-séance afin de s'assurer que la forte dose sera distribuée conformément au plan de traitement prévisionnel. L'objectif est donc de personnaliser la marge interne dans la réalisation du plan de traitement ou de vérifier que celle-ci « englobe » correctement les déplacements de la tumeur observés avant la séance.

2.1. Méthodes de quantification

Nous citons rapidement les techniques d'imagerie qui ont contribué à donner des valeurs de déplacement tumoral ou de structures pulmonaires (dont le déplacement est supposé corrélé à celui de la tumeur).

2.1.1. Fluoroscopie

Cette imagerie a été largement utilisée pour évaluer la mobilité de la cible, en mode ciné (« movie loops ») sur des vues antéro-postérieures ou latérales. Ceci suppose bien entendu que la tumeur pulmonaire soit visible sur l'image radiographique [Ekberg et al., 1998c; Hanley et al., 1999c]. Dans le cas contraire¹¹, la méthode la plus simple a été d'assimiler le mouvement de la tumeur à celle du diaphragme ou du poumon entier, organes facilement repérables en imagerie de basse énergie. Cependant elle n'est pas forcément satisfaisante en terme de précision sur le mouvement : elle est assez approximative. En effet, il est difficile de faire une corrélation entre le mouvement du diaphragme ou du poumon dans son entier et la tumeur car le déplacement de celle-ci peut être différent (du fait notamment de sa densité, plus grande que celle du poumon). Par ailleurs, cette imagerie est planaire et non tridimensionnelle. Il est délicat de relier les informations quantitatives spatiales recueillies lors de la fluoroscopie avec la TDM 3D du plan de traitement du fait de la position aléatoire de la tumeur sur le scanner.

Une comparaison entre les déplacements mesurés avec la fluoroscopie, d'une part, et avec la TDM 4D, d'autre part, a souligné une sur-estimation du mouvement de la tumeur pouvant aller jusqu'à 2,4 mm en moyenne [van der Geld et al., 2006a]. Ceci a une répercussion directe sur le volume de l'ITV, augmenté ici de plus de 52%. La fluoroscopie n'est donc pas l'imagerie adéquate pour les traitements stéréotaxiques pulmonaires quand le but est de limiter au maximum la taille de l'ITV. L'implantation de marqueurs dans la tumeur a permis de gagner en précision lors de l'utilisation de la fluoroscopie. Elle n'est pourtant pas dénuée d'inconvénients : invasivité pour le patient, risque de migration des marqueurs et technologie relativement lourde et coûteuse. Actuellement, seule une équipe au monde (Hokkaido, Japon) est dotée du système « real-time tumor-tracking radiotherapy » ou RTRT [Shimizu et al., 2001a]. Mais le développement du Cone beam CT est peut être un nouveau champ d'étude pour l'étude du mouvement, à partir, entre autre, des images fluoroscopiques.

2.1.2 Tomodensitométrie 3D et 4D

Une des premières études de quantification du mouvement de la tumeur a été basée sur l'analyse d'images TDM 3D ultra rapides [Ross et al., 1990b]. Elle a mis en évidence une prépondérance des mouvements latéraux pour les tumeurs médiastinales (en raison des battements cardiaques), des mouvements supéro-inférieurs pour les tumeurs des lobes inférieurs (proches du diaphragme) et des mouvements de moindre amplitude pour les tumeurs des lobes supérieurs. La TDM 4D, nouvelle modalité d'imagerie de simulation qui intègre le temps, est très informative quant à la position et à la forme de la tumeur dans un intervalle de temps précis du cycle respiratoire du patient [Liu et al., 2007a]. Nous y reviendrons en détails dans la partie suivante.

2.1.3 IRM dynamique

Le développement de l'IRM rapide a permis, avec une haute résolution spatiale et temporelle, une visualisation directe et dynamique du mouvement respiratoire notamment de la paroi thoracique et du diaphragme. Une bonne corrélation a été trouvée entre les marqueurs externes « coil » et le mouvement du poumon [Plathow et al., 2004b].

2.1.4 Imagerie portale

L'image portale numérique, issue du faisceau de traitement, donc de haute énergie, permet de repositionner le patient en cas de décalage entre le positionnement de la simulation et celui du

¹¹ Dans l'étude de van der Geld et al., 20% des vues antéro-postérieures étaient inexploitable en terme de mesure de déplacement tumoral [van der Geld et al., 2006b].

traitement. Il se fait généralement à l'aide de structures osseuses. Les tumeurs pulmonaires sont tout de même difficilement visibles et leur délimitation reste très aléatoire du fait de la faible résolution de l'image en haute énergie surtout pour les tissus mous. Néanmoins des études ont été réalisées sur des tumeurs pulmonaires [Erridge et al., 2003a].

2.1.5 Méthode de recalages

Les outils informatiques de traitement d'images sont devenus indispensables en radiothérapie. Ils sont généralement destinés à faciliter la visualisation des images et à quantifier des transformations permettant de passer d'une image à une autre et ceci de manière semi automatique. Ainsi l'erreur inter-observateur devient limitée et cela améliore l'interprétation clinique. Le but d'un recalage d'images est de mettre en correspondance deux images. Un recalage revient à trouver la transformation telle que le critère de similarité (par exemple somme des carrés des différences pixel à pixel) devienne optimal (c'est-à-dire minimal, « dissimilarité », ou maximal, « similarité ») entre deux images. L'expression mathématique du recalage est la suivante :

$$\tilde{T} = \underset{T}{\operatorname{argmax}} S(I_1, T(I_2))$$

avec T, transformation cherchée
 argmax, l'argument maximal de la transformation
 S, mesure de similarité
 I₁, image de référence
 I₂, image à recaler

Nous considérons deux familles de recalage d'images :

- le recalage rigide où la transformation est limitée à 3 translations et 3 rotations d'un objet rigide (Cf. Figure 21),
- et le recalage non rigide qui permet de déterminer des déformations locales entre deux images (Cf. Figure 22).

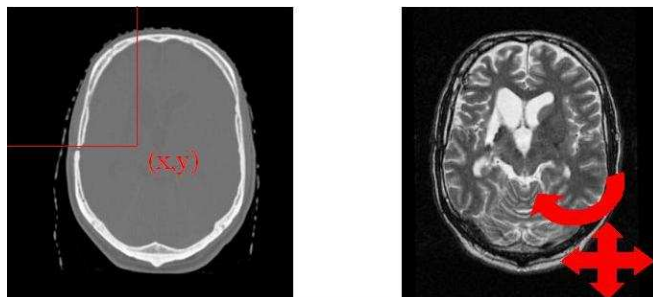


Figure 21 : Illustration du recalage rigide sur deux images de nature différente (TDM à gauche et IRM à droite) avec son expression mathématique.

Le recalage rigide est relativement bien maîtrisé. Son transfert dans le domaine de la médecine (radiologie, radiothérapie, médecine nucléaire, etc) existe depuis quelques années afin de recaler des images de même nature (monomodale¹²) ou de nature différente (multimodale¹³). Nos stations Focal[®] (CMS) de contournage sont dotées de la fonctionnalité fusion d'image. C'est en réalité un procédé de recalage rigide basé sur l'algorithme d'information mutuelle associé à un procédé de fusion d'images. Nous recalons entre autres des coupes TDM avec des coupes d'IRM, pour les tumeurs cérébrales, car ces dernières sont plus informatives au niveau des tissus mous cérébraux.

Le recalage déformable est en revanche un problème difficile [Cheung et al., 2003c; Sarrut, 2006]. De nombreuses méthodes existent mais très peu sont industrialisées. Ce type de recalage

¹² Par exemple TDM/TDM.

¹³ Par exemple TDM/IRM ou TDM/TEP.

consiste à chercher la correspondance entre chaque voxel de l'image de référence et chaque voxel correspondant de l'image objet. Le résultat d'un recalage non rigide 3D est un vecteur de déplacement en chaque point considéré du volume par mise en correspondance d'un point de l'image de référence avec un point de l'autre image (Cf. Figure 23).

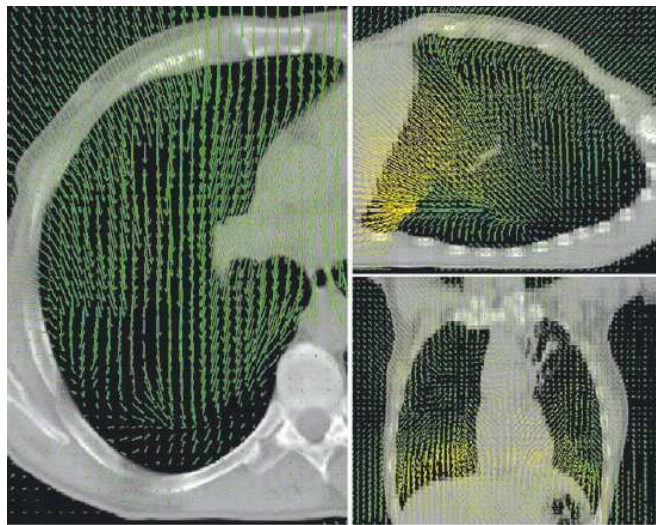


Figure 22 : Représentation du champ de vecteurs par surimpression des vecteurs de déplacement 2D sur les coupes TDM d'un patient. L'amplitude du déplacement est matérialisée par la longueur du vecteur et sa couleur. Ici les vecteurs sont espacés tous les 7 mm mais cette résolution est modifiable par l'utilisateur.

La mesure de similarité provient de méthodes basées :

- sur des points d'intérêt (« feature-based methods »),
- sur le niveau de gris du voxel (« intensity-based methods ») : Optical flow
- les points d'intérêt et le niveau de gris (méthodes « hybrides »).

De nombreux modèles de transformation, Φ , sont également disponibles comme (nous citons les plus connus dans nos applications cliniques) :

- les globaux : Transformation affine, polynomiale,
- les semi-globaux : B-Spline
- les locaux : linéaire élastique, Jacobien
- les biomécaniques : Finite-Element Model (FEM).

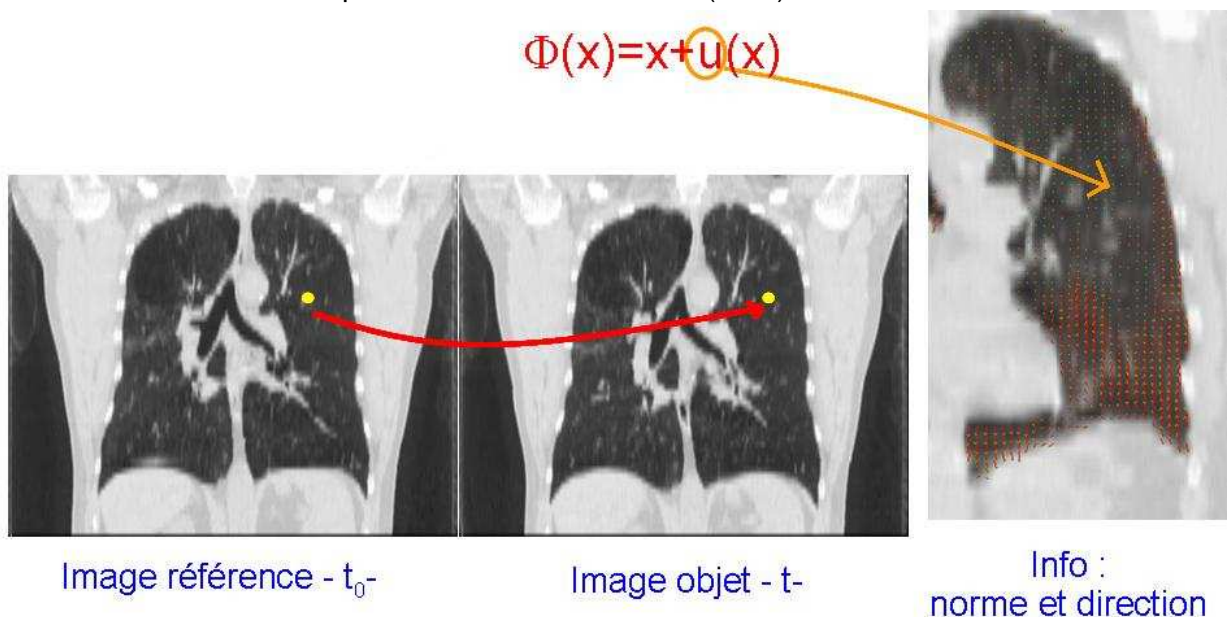


Figure 23 : Illustration du recalage déformable réalisé sur deux TDM d'un thorax acquis à des instants respiratoires différents.

Dans l'équation de la Figure 23, la transformation Φ associe à chaque point x un autre point x' , éloigné du premier par le vecteur $u(x)$. En ce qui concerne nos recherches, nous utilisons un algorithme proposé par Boldea et Sarrut [Boldea V, 2006;Sarrut et al., 2005d]. Il s'appuie sur la valeur des intensités des pixels de l'image. Pour chaque point considéré de l'image de référence, nous cherchons son correspondant dans l'image objet en suivant le sens du gradient. Un processus de régularisation est ensuite mis en place pour supprimer des incohérences spatiales (par exemple des vecteurs voisins avec des directions croisées). En pratique, nous limitons les solutions (pour supprimer un maximum de solutions aberrantes) par des processus de régularisation ou lissage entre deux itérations. Les applications de l'utilisation des champs de déformation en radiothérapie sont multiples :

- l'estimation de la trajectoire et du déplacement de la tumeur à partir d'un TDM 4D, [Sarrut D. et al., 2007],
- la propagation de contours sur plusieurs TDM (Atlas) [Boldea V. et al., 2006;Chao M. et al., 2007]
- la dosimétrie dynamique, quelle soit prévisionnelle ou adaptative¹⁴, que nous développerons en détails dans le chapitre 4 et 5.

Le point le plus délicat de ce genre de procédés informatiques en est la validation. Des travaux sont en cours d'élaboration au sein de notre équipe pour valider le recalage déformable avec des experts médicaux. La précision des champs de vecteurs a été estimée par l'expertise médicale de repères anatomiques dans des TDM 3D de poumon [Vandemeulebroucke J. et al., 2007]. Les erreurs moyenne et maximale mesurées sont respectivement 1,2 mm (S.D de 0,4 mm) et 2,6 mm (les données du POPI Model, Point-validated Pixel-based Breathing Thorax sont disponibles sur le site <http://www.creatis.insa-lyon.fr/rio/popi-model>). Rietzel et al. ont utilisé des points de contrôle sur des images TDM 4D pour valider leur méthode : ils en ont déduit que la précision de leur algorithme est de $2,1 \pm 1,5$ mm [Rietzel and Chen, 2006]. De même, nous décrirons dans le chapitre 4 (partie 2), une validation de la méthode au moyen d'un modèle expérimental, en l'occurrence un fantôme mobile.

2.1.6 Amplitudes des déplacements

Le Tableau 4 regroupe les valeurs d'amplitudes de mouvement relevées dans la littérature. D'après les valeurs de celui-ci nous dégageons les points importants suivants :

- les mouvements dans le sens supéro inférieur sont plus amples,
- les déplacements des différentes structures varient énormément d'une méthode à une autre.

Une relation entre la taille du GTV et l'amplitude du mouvement dans le sens supéro-inférieur a été constatée sur une cohorte de patients [Liu et al., 2007d]. Ekberg et al. ont souligné une grande variation individuelle du mouvement de la tumeur en respiration libre [Ekberg et al., 1998b;Wurstbauer et al., 2005e]. La marge interne issue d'une population de patients n'est donc pas satisfaisante, quelle que soit la localisation de la tumeur et la méthode de quantification du déplacement de la cible. Il convient de mesurer pour chaque patient ce mouvement afin de personnaliser cette marge.

¹⁴ Dans le cadre de l'IGART, Image Guide Adaptive radiothérapie (IGART) ou Radiothérapie adaptative guidée par l'image.

Structures	Méthodes Acquisition et traitement des images	Quantification du mouvement en mm	Références
Poumons	Scanner ultra rapide	- hile : 9,2 (D/G) - médiastin : 8,7 (D/G) - lobe inférieur : 10,1 (D/G et A/P) - lobe supérieur : 2,2	[Ross et al., 1990a]
	IRM Ultrason Fluoroscopie	13 12 ± 7 26,4	Korin, 1992 Davies, 1994 [Hanley et al., 1999a]
Tumeur	Fluoroscopie	- 2,4 en D/G et A/P - 3,9 en T/P	[Ekberg et al., 1998a; Wurstbauer et al., 2005d]
	IRM dynamique	sens TP - lobe supérieur : 3,4mm - lobe médian : 4,5 mm - lobe inférieur : 7,2 mm amplitude du mouvement - 6,8-15,9 en T/P	[Plathow et al., 2004a]
	RTRT	- 8,1-14,6 en A/P - 5,5-10,0 en D/G	[Shimizu et al., 2001b]
	TDM 4D	8 patients, amplitude du mouvement - 8,6 en T/P - 3,9 en A/P - 1,9 en D/G	[Britton et al., 2007]
	TDM 4D	Pour 95% des tumeurs étudiées, l'amplitude de mouvement était inférieure à : - 13,4 en T/P - 0,59 en A/P - 0,4 en D/G	[Liu et al., 2007b]

Tableau 4 : Amplitude des déplacements de structures pulmonaires mesurée par différentes techniques d'imagerie (T/P : sens tête pieds ; A/P : sens antéro postérieur ; D/G : sens droite gauche).

2.2 Modélisation du mouvement tumoral

Quelques études ont tenté de modéliser la trajectoire de la tumeur. Les travaux de Shirato sur le suivi de la trajectoire tumorale par imagerie en ligne de marqueurs implantés dans la tumeur (RTRT) ont permis de fournir des données précises. En respiration libre normale, les amplitudes moyennes mesurées sur 21 tumeurs pulmonaires étaient de 1 mm dans la direction droite gauche, 2,8 mm en tête-pieds, et 1,5 mm en antéro-postérieur. Les tumeurs du lobe inférieur sont plus mobiles que celles du lobe supérieur du fait du mouvement du diaphragme (12 mm par rapport à 2 mm respectivement). L'amplitude du mouvement tumoral et l'hystérésis¹⁵ sont constantes au cours de la respiration normale. Une autre analyse sur la variation de l'amplitude absolue des marqueurs dans la cible a montré des variations considérables entre les patients, lors d'une séance et entre les séances [Shirato et al., 2006]. Cela suppose qu'il faut tenir compte du

¹⁵ Ici cela revient à dire que les points du poumon ne prennent pas la même trajectoire à l'inspiration et à l'expiration.

mouvement résiduel de la tumeur inter-séance lors de l'acquisition des données anatomiques du patient. Toujours, dans le cadre du suivi tumoral, les positions de tumeur de 20 patients ont été relevées tout au long des cycles respiratoires du traitement [Seppenwoolde et al., 2002a]. Il a été constaté une position moyenne de la cible proche de la position en expiration pour tous les patients car celle-ci passe plus de temps dans la phase expiratoire que dans la phase inspiratoire (Cf. Figure 24). D'après leur étude, le mouvement de la tumeur ainsi que l'hystérésis* peuvent être modélisés avec une fonction asymétrique trigonométrique. La régression de la tumeur en terme de volume, au cours de traitement, a été étudiée avec l'imagerie portale numérique [Erridge et al., 2003b]. Pour 40% des patients, plus 20% de régression de volume ont été observés après en moyenne la 4^{ème}- 5^{ème} semaine de traitement. Jusqu'à présent, il est encore très délicat de prédire la trajectoire de la tumeur du fait de la respiration irrégulière de certains patients et de la variation de la forme de la tumeur entre les séances.

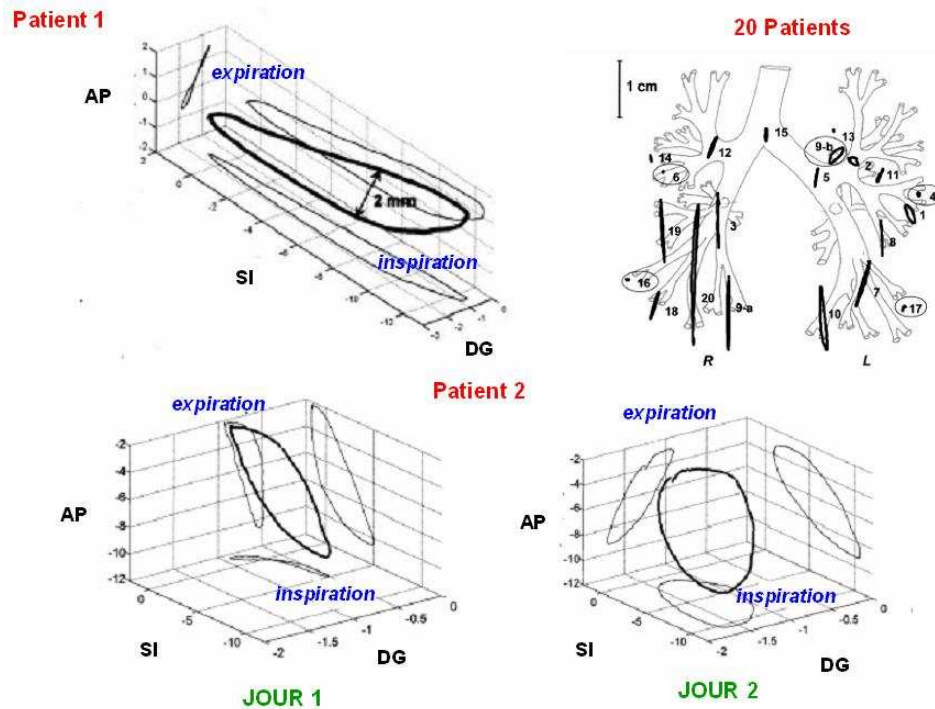


Figure 24 : Représentation 3D des trajectoires tumorales. En haut à gauche, trajectoire 3D pour le patient 1 ; En haut à droite, représentation des trajectoires 3D globales sur un arbre bronchique pour l'ensemble de la population étudiée ; En bas, variation inter-séance de la trajectoire 3D de la tumeur pour le patient 2 d'après [Seppenwoolde et al., 2002b].

3. Méthodes d'intégration du mouvement et d'asservissement respiratoire

Il existe trois grands types de méthodes d'intégration (de réduction ou de prise en compte) du mouvement de la tumeur dans le traitement en radiothérapie :

- l'addition d'une marge de sécurité interne,
- l'asservissement respiratoire
- et le suivi tumoral.

Ces méthodes sont de complexité et technicité variables. Elles sont donc appliquées selon la stratégie thérapeutique et les moyens de l'hôpital puisqu'elles restent encore très onéreuses et consommatrices de temps.

3.1. Définition de la marge de sécurité interne (IM)

Comme nous l'avons précisé dans la partie 2, les rapports de l'ICRU 50&62 ont défini l'ITV représentant le CTV additionné d'une marge interne tenant compte des mouvements

physiologiques internes, respiratoires pour nous. Au début de la radiothérapie conformationnelle, cette marge interne était totalement empirique, isotropique et basée sur une population de patients. Elle n'était donc pas personnalisée puisqu'elle ne reposait pas sur les déplacements réels de la tumeur du patient. Classiquement, le GTV (ou le CTV dans le cas d'un traitement post opératoire) est expansé d'une marge globale de 10-15 mm, comprenant la marge interne et la marge de repositionnement, pour obtenir le PTV. La marge interne ne représente alors que 5 à 10 mm si nous considérons une marge de repositionnement égale à 5 mm. Or nous avons vu dans le chapitre précédent que le déplacement de la tumeur peut atteindre jusqu'à 20 mm ; cette marge empirique peut facilement conduire à de graves sous dosages tumoraux et mettre en péril le contrôle local de la tumeur.

3.1.1. Acquisition tomодensitométrique 3D

L'acquisition tomодensitométrique du volume cible correspond à une capture d'image de sa position à un instant donné dans le cycle respiratoire¹⁶. Elle a une importance capitale dans la détermination de la marge interne. En effet, selon les paramètres d'acquisitions employés par les utilisateurs, des incertitudes peuvent survenir sur la reconstruction du volume cible.

Trois types d'artéfacts sont observés sur les images (le patient respirant normalement) :

- un « flou » de la tumeur si la vitesse d'acquisition est inférieure à la vitesse de la tumeur,
- une position et une forme de la tumeur capturées à des phases respiratoires arbitraires si la vitesse d'acquisition est supérieure à la vitesse de la tumeur,
- une position et une forme de la tumeur distordues si la vitesse d'acquisition est égale à la vitesse de la tumeur.

L'illustration caractéristique des artéfacts dus au mouvement respiratoire dans les acquisitions rapides spiralées (avec un pitch trop grand) est le flou de la coupole diaphragmatique et du dôme hépatique. Dans les lobes inférieurs pulmonaires, le diaphragme apparaît puis disparaît sur les coupes (sursauts). De même, un objet sphérique subit des distorsions : il apparaît avec une forme caractéristique de « poire » (Cf. Figure 25 et Figure 26).

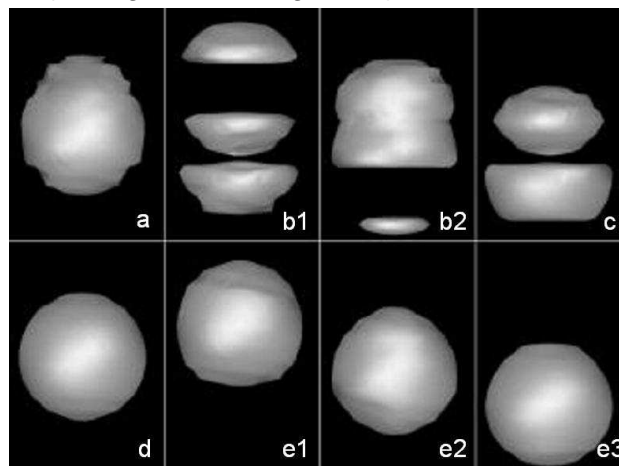


Figure 25 : Reconstruction des images d'une sphère mobile (amplitude = 1cm, période = 4,4 s). Différents artéfacts sont observés selon les paramètres d'acquisition. Images a, b et c issues d'acquisitions axiales : interférence entre la phase de mouvement de l'objet et de la TDM. Image d acquisition en position statique et images e1, e2 et e3 issues de reconstruction 4D en fonction de la phase du mouvement cm [Rietzel et al., 2005b].

¹⁶ Les acquisitions TDM 3D possèdent deux modes : spiralé (coupe acquise selon une hélice, déplacement de la table avec un certain pitch) et axial (une coupe transverse est à chaque position de table).

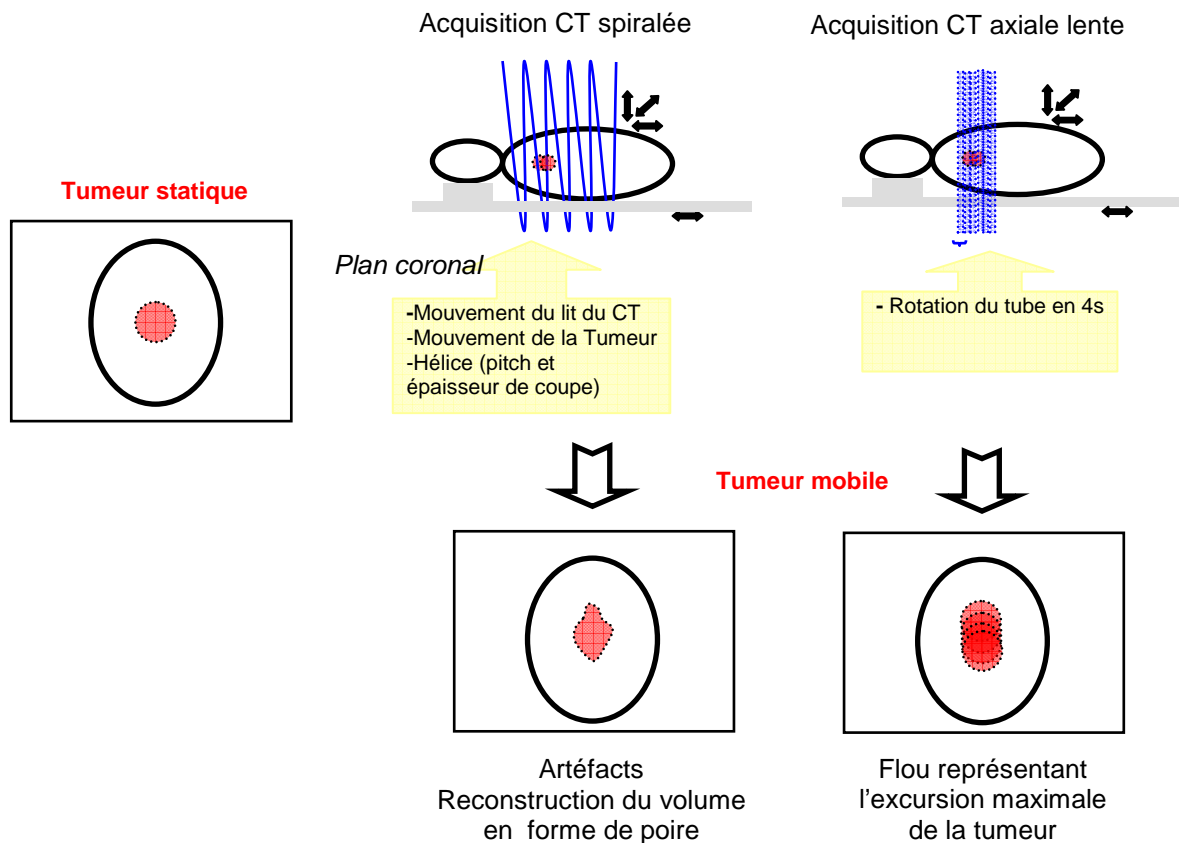


Figure 26: Incidence des paramètres d'acquisition du scanner sur la reconstruction de la tumeur.

Ainsi, un faible échantillonnage temporel du scanner par rapport à la période du cycle respiratoire, de 4s en moyenne, induit des erreurs :

- de reconstruction 3D du volume cible et des organes à risque (poumons et cœur) correspondant à un manque de données anatomiques,
- sur la position de l'isocentre (centre de la tumeur),
- sur le calcul des HDV, des TCP et NTCP.

L'impact du mouvement respiratoire sur les images tomodynamométriques et sur les indices dosimétriques du plan de traitement a été étudié dans le cadre de tumeurs abdominales et pulmonaires [Balter et al., 1996]. Des acquisitions tomodynamométriques spiralées en respiration libre (référence) ont été comparées à des acquisitions tomodynamométriques en inspiration et expiration bloquées (positions extrêmes du volume courant). Dans le traitement d'une tumeur hépatique, il a été constaté une différence de distance source peau non négligeable, de 1,5 cm sur l'axe du faisceau, entre le contour patient en inspiration bloquée et le contour patient en expiration bloquée. Ceci influe sur la pondération des faisceaux. Aussi, les NTCP ont été calculés pour chaque TDM. Les NTCP des plans de traitement pulmonaires sont plus faibles en inspiration qu'en expiration. D'une façon générale, les plans de traitement en expiration bloquée se rapprochent plus de ceux en respiration libre.

Une étude basée sur des acquisitions TDM multiples a permis de dégager une taille moyenne de marge interne égale à 5 mm pour les acquisitions lentes nécessaire pour couvrir l'excursion de la lésion. En revanche, les déplacements de tumeur dans les trois directions, mesurés à partir des acquisitions TDM spiralées rapides, sont très variables et ne permettent pas l'établissement d'une marge interne fiable. Il a également été confirmé dans cette étude que, quelle que soit la localisation du volume cible, son mouvement supéro-inférieur est plus grand que dans les deux autres directions [Van Sornsen de Koste JR et al., 2003b]. Shimizu et Langerwaard ont mis en évidence la meilleure fiabilité et reproductibilité de l'acquisition TDM lente pour la définition de l'excursion maximale des tumeurs pulmonaires périphériques ; cependant le manque de données

concernant la cible a été quantifié en moyenne à 20% [Lagerwaard et al., 2001; Van Sornsen de Koste JR et al., 2003a]. Shih a déterminé la taille de la marge interne en fonction du type d'acquisition TDM et ce sur une population de 13 patients [Shih et al., 2004]. Dans cette étude, l'ITV est considéré comme un GTV composite représentant la somme des GTVs issus d'images TDM acquises à différentes phases respiratoires (blocages en inspiration et expiration du volume courant, acquisition axiale lente 4s et acquisition spiralée rapide en respiration libre). Le Tableau 5 montre l'imperfection des paramètres d'acquisitions TDM spiralée rapide et axiale lente pour la définition de l'ITV.

	Acquisitions TDM		
	Spiralée rapide Respiration libre	Axiale lente Respiration libre	Blocage en expiration et inspiration (du volume courant)
Marge interne moyenne nécessaire à la détermination du GTV composite (écart type)	3,5 mm (4,2 mm)	2,7 mm (3,5 mm)	1,0 mm (1,9 mm)

Tableau 5 : Taille des marges internes mesurées à partir de différents types d'acquisitions TDM d'après Shih 2004.

Wurstbauer et al. ont mis en évidence une meilleure description du volume tumoral (GTV) avec une acquisition CT axial lente (sur 4s) par rapport à une acquisition CT spiralée avec une différence médiane sur le diamètre maximal de la tumeur s'élevant à 2 mm [Wurstbauer et al., 2005c]. La répétition de trois acquisitions TDM axiales lentes a montré une bonne reproductibilité avec une différence maximale sur les bords de la tumeur mesurée à 1,6 mm (dans toutes les directions). Les auteurs recommandent l'utilisation d'une marge de 7 mm autour du GTV (égale à la somme de la marge interne de 2 mm et la marge de repositionnement de 5 mm) pour l'obtention du PTV.

3.1.2. Acquisition tomodensitométrique 4D

a/ Principe

Le développement, entre autre, des détecteurs matriciels¹⁷, a permis l'apparition d'une nouvelle technologie pour la simulation en radiothérapie : la tomodensitométrie corrélée (ou synchronisée) à la respiration appelée communément scanner 4D. Cette imagerie est définie comme *l'acquisition d'une séquence d'images TDM 3D définie sur des moments consécutifs du cycle respiratoire* [Keall, 2004]. La stratégie consiste à associer à chaque coupe TDM une information indiquant sa situation dans le cycle respiratoire. Il est alors possible d'attribuer à chaque coupe sa position dans le cycle respiratoire, puis dans un second temps de sélectionner les coupes acquises à un moment respiratoire. Cette technique permet donc de reconstruire rétrospectivement (a posteriori) un examen 3D complet pour chaque instant du cycle respiratoire en fonction de l'amplitude ou de la phase respiratoire. Une image 4D correspond en fait à une image 3D sur échantillonnée. Le principe du tri des coupes CT acquises est le suivant : les coupes sont reconstruites à chaque position de table déterminée pour un intervalle de temps égal à la période du cycle respiratoire (Cf. Figure 27).

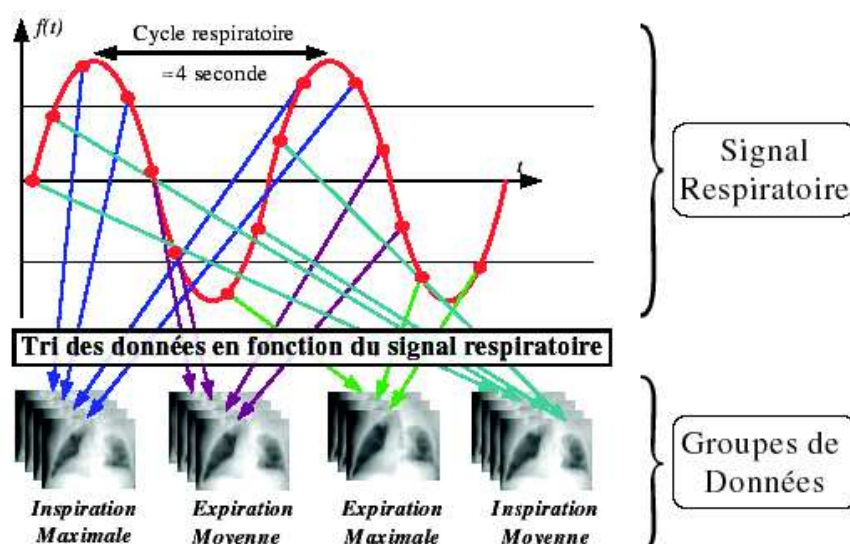


Figure 27 : Représentation schématique du principe de la tomodensitométrie corrélée à la respiration. Ici, le tri des images est effectué sur 4 instants du signal respiratoire (d'après S. Rit).

Les pré requis de la TDM 4D sont une rotation du tube à RX faible par rapport au cycle respiratoire et un pitch très petit.

La TDM 4D est obtenue selon deux modes distincts :

- le mode ciné : par position de table, une rotation du tube à rayons X en 4 s (le temps de cycle ou le temps à une position donnée doit être supérieur ou égal au temps respiratoire du patient additionné au temps de reconstruction d'une image)
- le mode spirale : l'avancée de la table pendant le cycle respiratoire doit être inférieure ou égale à la largeur de détection (nommée aussi collimation, correspondant à l'épaisseur de coupe nominale).

¹⁷ Actuellement, les constructeurs proposent jusqu'à 256 coupes par rotation du tube à RX grâce à la technologie des capteurs plan et de la géométrie d'acquisition Cone Beam [Mori et al., 2005] – Constructeur Toshiba.

La TDM 4D permet de suivre la position et la déformation du GTV en fonction de l'instant respiratoire. L'union des GTV appartenant à chaque TDM 3D, retranscrit la trajectoire du GTV pendant la respiration libre et représente donc l'ITV. Ce dernier peut s'exprimer comme l'union des GTV correspondant à l'expiration maximale et l'inspiration maximale (ou l'union de tous les GTV tracés sur chaque TDM 3D correspondant à un instant respiratoire) :

$$\text{ITV} = \text{GTV}_{\text{expimax}} \cup \text{GTV}_{\text{inspimax}} \text{ ou } \text{ITV} = \cup [\text{GTV}_1 + \text{GTV}_2 + \text{GTV}_3 + \dots + \text{GTV}_n]$$

Une étude sur fantôme (sphère placée sur une plateforme mobile) a montré la présence d'artéfacts de mouvement résiduel essentiellement à la surface de l'objet, qui sont de l'ordre de l'épaisseur d'une coupe. L'imprécision sur le volume de l'objet, ou le rapport entre le volume réel de l'objet et celui de l'image (à niveau de gris fixe), a été estimé supérieur à 92% pour un rayon de sphère de 1,2 cm et supérieur à 98% pour un rayon de sphère de 1,8 cm [Rietzel et al., 2005a].

Malgré l'amélioration de la précision en terme de position et de forme de la tumeur, il est important de tenir compte de la présence d'artéfacts liés à l'irrégularité de ventilation du patient, à l'effet de projection partiel et à la tolérance fixée pour le tri en fonction de la phase du cycle respiratoire. D'ailleurs dans le cadre du contrôle de qualité du TDM 4D, Simon et al. ont développé évaluer la précision du tri des images 4D, au moyen d'une plateforme et d'un objet représentant une tumeur dans un poumon [Simon et al., 2006].

b/ Synchronisation respiratoire

Le système de synchronisation respiratoire est également un facteur pouvant influencer la qualité de tri des images en fonction de la phase ou de l'amplitude. Lu et al. ont comparé la spirométrie et le RPM en tant signaux de synchronisation pour l'acquisition d'une TDM 4D [Lu et al., 2005a]. Ils ont constaté plus de variations dans le signal respiratoire du RPM que celui du spiromètre (volume courant pour la spirométrie et hauteur de l'abdomen pour le RPM) du fait de petites vibrations abdominales et cardiaques. Les deux systèmes ont une bonne corrélation avec le contenu d'air interne, mais d'une manière générale, le spiromètre offre une information métrique plus précise.

Une autre question se pose concernant cette nouvelle technologie : un seul examen TDM 4D est-il suffisant pour avoir une bonne représentation de l'ITV ? Une étude, menée dans le cadre de la stéréotaxie du poumon, a estimé le mouvement résiduel intra-séance de la tumeur en réalisant plusieurs acquisitions TDM 4D de suite [Guckenberger et al., 2007]. Il en ressort qu'il est préférable de réaliser plusieurs acquisitions seulement pour les patients ayant une fonction pulmonaire déficiente donc irrégulière.

Liu et al. ont confirmé la nécessité d'utiliser une marge interne anisotropie et personnalisée [Liu et al., 2007c]. En effet, 95% des 166 tumeurs analysées présentaient une amplitude de mouvement inférieur à 1,34 cm dans le sens supéro-inférieur, 0,40 cm dans le sens droite gauche et 0,59 cm dans le sens antéro postérieur. De plus, l'amplitude de mouvement de la cible est fortement corrélée avec son volume et sa position dans le poumon.

Depuis septembre 2006, nous disposons du Big Bore® de Philips, scanner de dernière génération, dédié à la radiothérapie. Il possède les principales caractéristiques suivantes :

- un large tunnel dont le diamètre est de 85 cm ; il facilite ainsi l'utilisation de contentions encombrantes comme les plans inclinés de sein,
- une matrice de détecteurs autorisant l'acquisition de 24 mm à chaque rotation du tube,
- une vitesse de rotation du tube allant jusqu'à 0,44 s par tour,
- la synchronisation respiratoire avec la ceinture de type Pneumo chest bellows (Lafayette Instruments®).

L'option synchronisation respiratoire permet bien entendu de réaliser, à posteriori (mode rétrospectif), un tri des coupes en fonction de l'instant respiratoire donc de réaliser des examens 4D. Nos études de simulation des distributions de dose dynamique ont été réalisées à partir des images de fantôme et de patient acquises en synchronisation respiratoire avec le Big Bore (Cf. Chapitre 4 partie 2 et Chapitre 5 partie 3).

3.2. Techniques d'asservissement respiratoire

L'asservissement respiratoire peut être défini comme toute technique contrôlant ou maîtrisant la respiration du patient au cours du traitement. Il a pour objectif de contraindre la respiration du patient, donc de réduire les mouvements de la tumeur. Comme nous l'avons décrit précédemment, le recueil et l'analyse d'un signal corrélé, au mieux, au mouvement de la tumeur sont nécessaires. Ce signal doit être recueilli à la fois à l'acquisition des données anatomiques et aux cours des séances. Nous décrivons les techniques les plus fréquemment employées dans les centres de radiothérapie à savoir le blocage respiratoire volontaire ou passif et le gating.

3.2.1. Blocage volontaire

Le blocage respiratoire volontaire, connu sous le terme anglais de *Deep Inspiration Breath Hold (DIBH)* consiste à demander au patient de retenir sa respiration en inspiration forcée lors de la délivrance du faisceau. Le blocage respiratoire peut être maximal (100 % de la capacité vitale) ou modérée (environ 70 % de la capacité vitale). Le contrôle du signal respiratoire se fait par un simple spiromètre. La variation du volume d'air inspiré/expiré est mesurée et transmise analogiquement à un programme informatique (Cf. Figure 28).

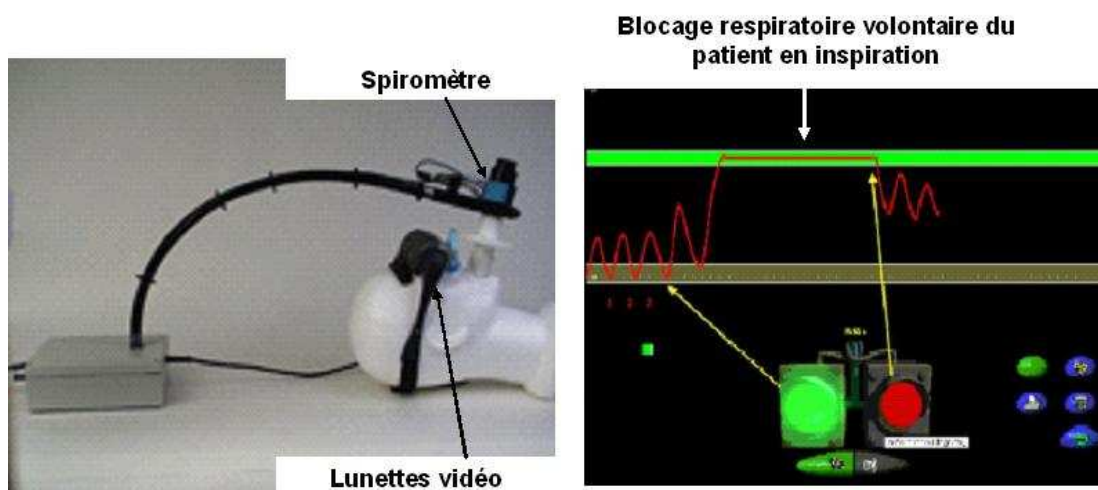


Figure 28: Les éléments constitutifs du blocage volontaire de Dyn'R.

Barnes et al. ont rapportés sur une population de 8 patients les bénéfices de la DIBH par rapport à la respiration normale [Barnes et al., 2001]. Ils correspondent à :

- une réduction de mobilité de la tumeur de 70,2%
- et une réduction du V_{20} de 32,5%.

Un gain en escalade de dose a également été prouvé avec le DIBH sans pour autant excéder les 25% de NTCP pulmonaires (69,4 Gy en respiration libre versus 87,9 Gy en blocage volontaire) [Rosenzweig et al., 2000]. La reproductibilité de cette méthode a été évaluée par fluoroscopie en mesurant la position du diaphragme. Le mouvement résiduel intra-blocage moyen a été estimé à 1 mm alors que le mouvement résiduel inter-blocage à 2,5 mm [Chapet, 2007b; Hanley et al., 1999b].

3.2.2. Blocage actif

L'Active Breathing Coordinator® (ABC), commercialisé par Elekta, est le second système autorisant le blocage respiratoire, mais cette fois-ci de manière active. En 1999, l'équipe de Wong, du William Beaumont Hospital (Royal Oak, E.U.), a été la première à publier une étude sur ce système dans le cadre des irradiations pulmonaires [Wong et al., 1999b]. D'autres types de cancer sont candidats à l'irradiation avec l'ABC comme le cancer du sein et du foie et la maladie d'Hodgkin [Stromberg et al., 2000; Frazier et al., 2004; Remouchamps et al., 2003].

L'Active Breathing Coordinator est constitué :

- d'un module de circulation du flux d'air relié au patient par un spiromètre
- d'un module informatique qui permet de suivre la variation du volume d'air inspiré et expiré par le patient au cours du temps (courbes ABC) et de définir un seuil de blocage pour l'irradiation (Cf. Figure 29).

Deux types de blocage respiratoire avec des seuils variables sont réalisables, en inspiration et en expiration.

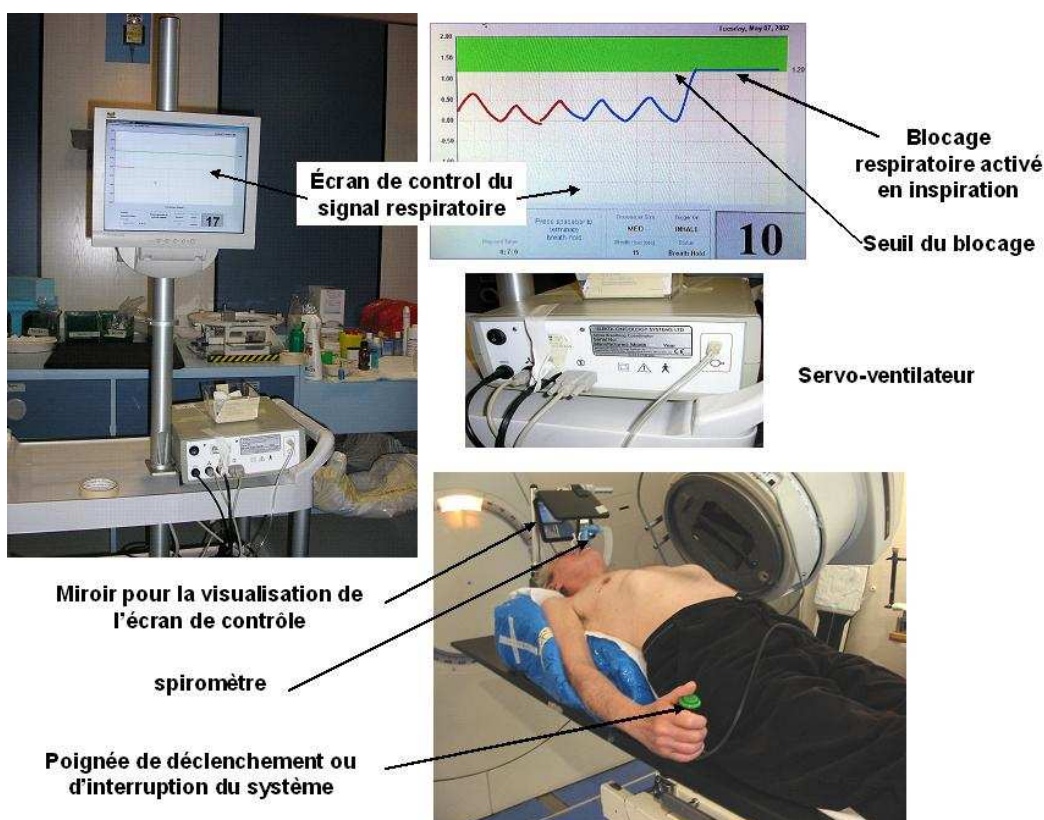
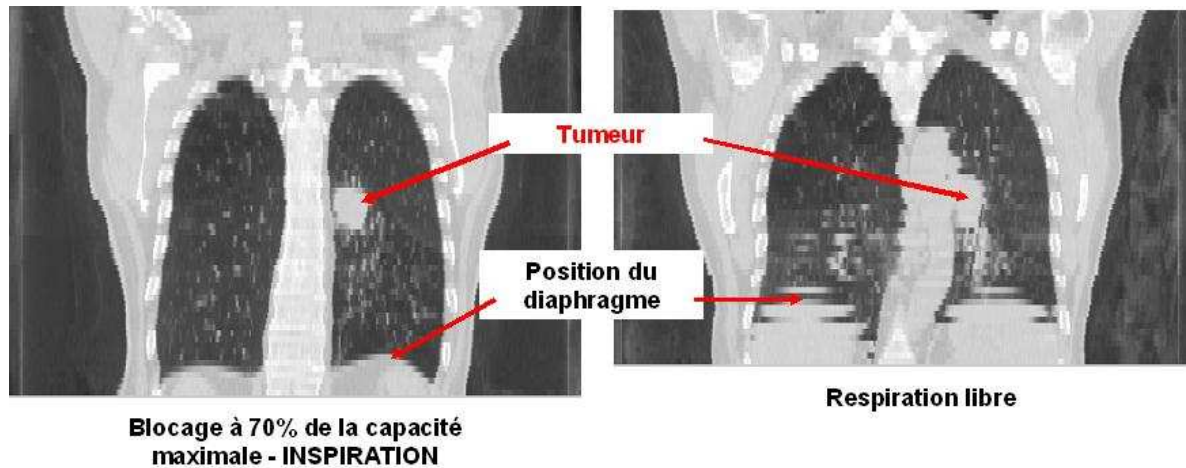


Figure 29 : Les éléments constitutifs de l'Active Breathing Control (Elekta).

Contrairement au système Dyn'R où le patient contrôle ses apnées inspiratoires (contrôle passif du blocage), l'ABC comporte une valve obstructive qui bloque la respiration du patient (contrôle actif du blocage). Quand l'opérateur active le système depuis le module informatique, le patient doit effectuer une inspiration profonde jusqu'à atteindre un seuil déterminé. La valve (ou ailette) est alors stoppée pendant un temps prédéfini, entraînant le blocage inspiratoire. Dans le cas de l'ABC, la valve ne mesure pas des variations de pression mais des variations de volume d'air inspiré/expiré (capteur de flux d'air). Les données recueillies (volumes d'air mesurés) sont ensuite envoyées à un servo-ventilateur. Outre l'immobilisation respiratoire permettant la réduction des marges internes, l'intérêt dosimétrique majeur de ces méthodes de traitement en inspiration profonde est de sortir le volume pulmonaire sain des isodoses élevées [Wong et al., 1999a].

La Figure 30 illustre le bénéfice en terme de qualité d'image thoracique d'une acquisition tomodensitométrique d'un poumon en blocage respiratoire avec l'ABC. Dans le cas du patient a dont la respiration est immobilisée en inspiration maximale, nous observons une dilatation importante des deux poumons ainsi que des contours du diaphragme et de la tumeur plus nets. En respiration libre, l'image est très floue au niveau du diaphragme. Il en est de même sur les images tomodensitométriques du patient b qui ont été acquises avec différents niveaux d'immobilisation respiratoire (expiration, inspiration moyenne et maximale).

Patient a



Patient b

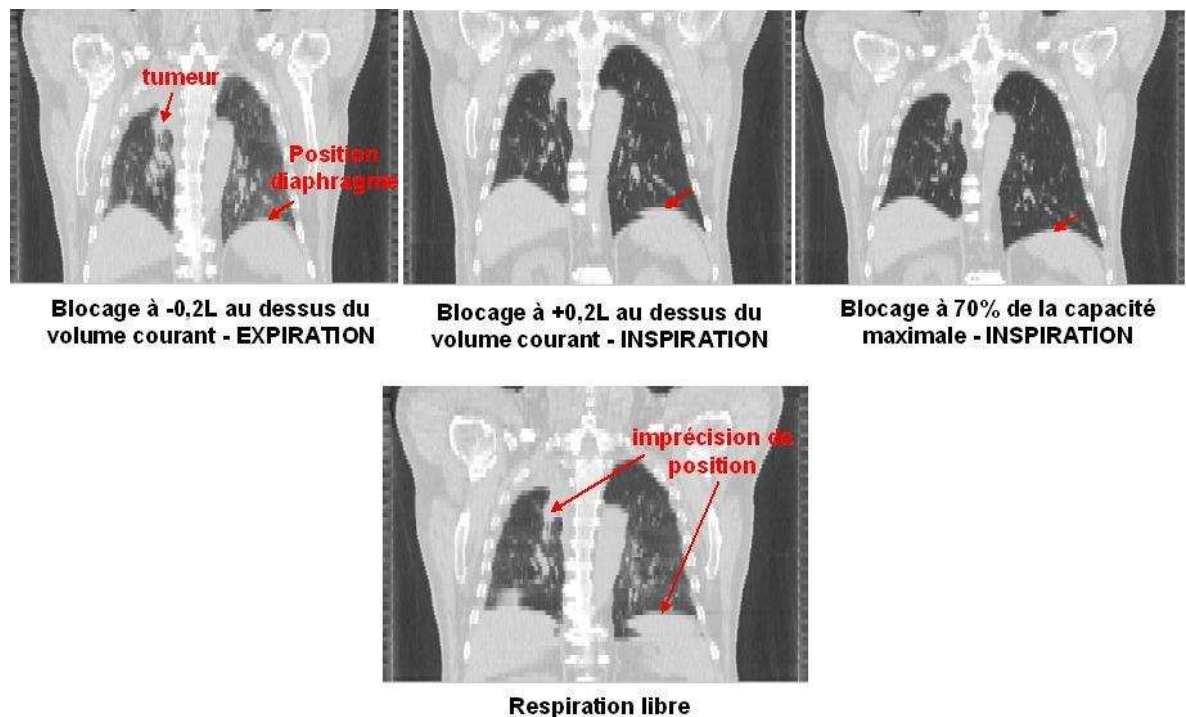


Figure 30 : Coupes tomographiques coronales reconstruites, acquises avec et sans blocage respiratoire actif (ABC).

De nombreuses méthodologies ont été exploitées afin d'évaluer la reproductibilité du blocage, que ce soit en intra-séance ou en inter-séance (Cf. Tableau 6).

<i>Méthode</i>	<i>Structure</i>	<i>Reprod. moy intra séance (mm)</i>	<i>Reprod. moy inter séance (mm)</i>	<i>Références</i>
Fluoroscopie		2,3	4,3	
	Foie (marqueurs)			[Dawson et al., 2001]
TDM 3D répétés		1,9 (SI) 0,6 (DG) 0,6 (AP)	6,6 (SI) 3,3 (DG) 3,2 (AP)	
TDM 3D	Tumeur pulmonaire	-	1,1 (SI) 0,3 (DG) 1,2 (AP)	[Cheung et al., 2003b;Wurstbauer et al., 2005b]
Recalage déformable	Tumeur pulmonaire	-	0,9 à 5,9 (SD respective de 0,4 et 0,7)	[Sarrut et al., 2005c;Wurstbauer et al., 2005a]
	Poumon	-	2,3 à 4 (SD respective de 1,4 et 3,3)	

Tableau 6 : Evaluation de la reproductibilité du blocage respiratoire par différentes méthodes (SI=supéroinférieur ; AP=antéro postérieur ; DG=droite gauche).

3.2.3. Gating

Le **Gating** consiste à contrôler la respiration libre du patient et à irradier la tumeur dans une phase stable du cycle respiratoire. Ce concept a été initialement développé en première intention pour les tumeurs mobiles (dues à la respiration) traités par protonthérapie ou thérapie par ions carbone au Japon [Ohara et al., 1989] puis mis en application pour la radiothérapie avec Kubo [Kubo and Hill, 1996].

L'ensemble du système, nommé RPM (Real time position Management, Varian®) se compose :

- d'un cube radio-transparent équipé de 2 réflecteurs,
- d'une caméra émettrice d'une lumière infrarouge et réceptrice du signal réfléchi par les réflecteurs,
- et d'un logiciel associé asservissant le scanner (acquisition d'images) et l'accélérateur (traitement) à la position choisie du réflecteur (Cf. Figure 31).

Il mesure la hauteur de la surface du thorax dans la direction antéro-postérieure. Comme on peut le voir sur la figure ci-dessous le cube radio-transparent est placé sur le thorax du patient (en bas du sternum). Ces réflecteurs renvoient la lumière d'un illuminateur infrarouge sur une caméra reliée à un ordinateur. Cette caméra recueille en temps réel les données de positionnement du capteur censées représenter de la position de la tumeur. Des travaux de Vedam et al. ressortent les paramètres optimaux ainsi que la démarche à suivre afin de procéder à un traitement « gaté » de qualité [Vedam et al., 2001]. La phase optimale dans le cycle respiratoire est l'expiration puisque elle correspond à une position relativement stable et reproductible de la tumeur.

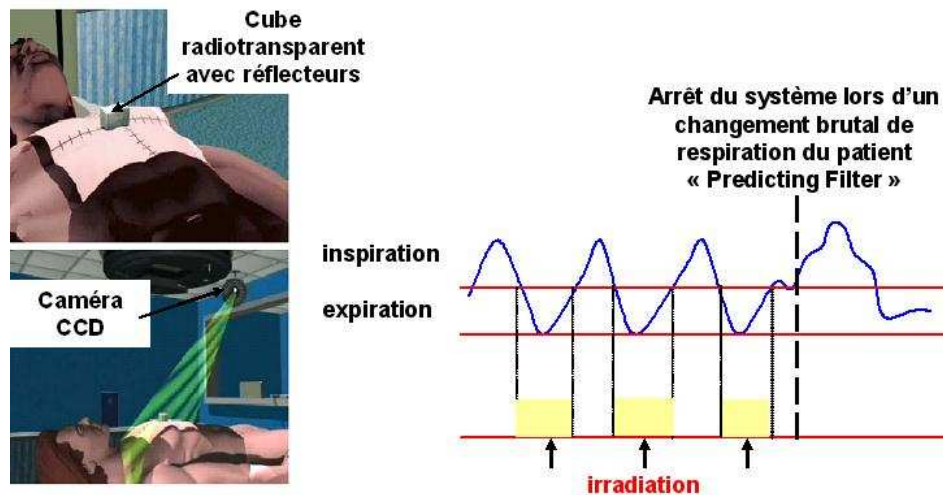


Figure 31 : Le Real-Time position Management RPM (Varian).

L'efficacité du gating a notamment été évaluée avec des images portales numériques et gammagraphies en mesurant de la variation de position du diaphragme [Ford et al., 2002]. Cette variation moyenne était de 2,8 mm entre la position de la DRR prévisionnelle et celle de la gammagraphie. Le mouvement résiduel intra-séance a également été estimé entre 0,6 et 1,4 mm à partir de plusieurs images portales numériques successives. L'acquisition TDM corrélée à la respiration (4D mode ciné) a permis de mesurer l'erreur intra-séance. Elle a été réduite de 50% par rapport à un traitement classique et estimée inférieure à 0,6 cm [Mageras et al., 2004].

Une étude récente a consisté à implanter des billes d'or en périphérie de tumeurs pulmonaires chez 5 patients et à relever le déplacement des billes sur des acquisitions TDM 4D hebdomadaires ainsi que des images portales numériques pendant le traitement « gaté » [Nelson et al., 2006; Nelson et al., 2007]. Il a été constaté un mouvement résiduel assez important (de 0 à 20 mm) pour certain patient et dans certaines directions, ainsi qu'une grande variabilité inter-séance pour tous les patients. D'après ces résultats, l'efficacité du gating semble meilleure pour des mouvements en respiration normale supérieurs à 5 mm.

Remarque : Un autre système existe pour contraindre la respiration du patient : **le Stereotactic Body Frame d'Elekta (SBF)**. Ce cadre stéréotaxique réservé aux irradiations thoraciques ou abdominales, comporte un système de compression diaphragmatique. Une vis de serrage sur une plaque posée sur l'abdomen (au niveau du diaphragme) permet de limiter l'amplitude respiratoire. Il est difficile de limiter le déplacement de la coupole diaphragmatique à moins d'un centimètre. Il reste donc moins efficace que les autres techniques citées plus haut mais il peut convenir pour des localisations des lobes supérieurs pulmonaires [Gassa et al., 2006].

3.3. Suivi tumoral

3.3.1. Suivi tumoral de type Real Time Tumor Tracking (RTRT)

Il a été décrit la première fois en 1999 par Shirato [Shirato et al., 1999; Shirato et al., 2000]. Cette technique relativement lourde, nécessite tout d'abord l'implantation d'une bille en or de 2mm de diamètre dans la tumeur ; les coordonnées de ce marqueur sont notées lors de l'acquisition scanner puis transférées au RTRT. Le système RTRT est constitué de deux fluoroscopes (couples tube à rayons X – amplificateur de brillance) dont les axes coïncident avec l'isocentre de l'accélérateur (Cf. Figure 32). Lors du traitement du patient, des images du marqueur sont réalisées et ses coordonnées sont enregistrées toutes les 0,03s. La synchronisation de l'accélérateur avec le système d'imagerie en temps réel autorise l'irradiation du patient seulement lorsque le marqueur se trouve dans une zone prédéfinie de déplacement toléré (Cf. Figure 33).

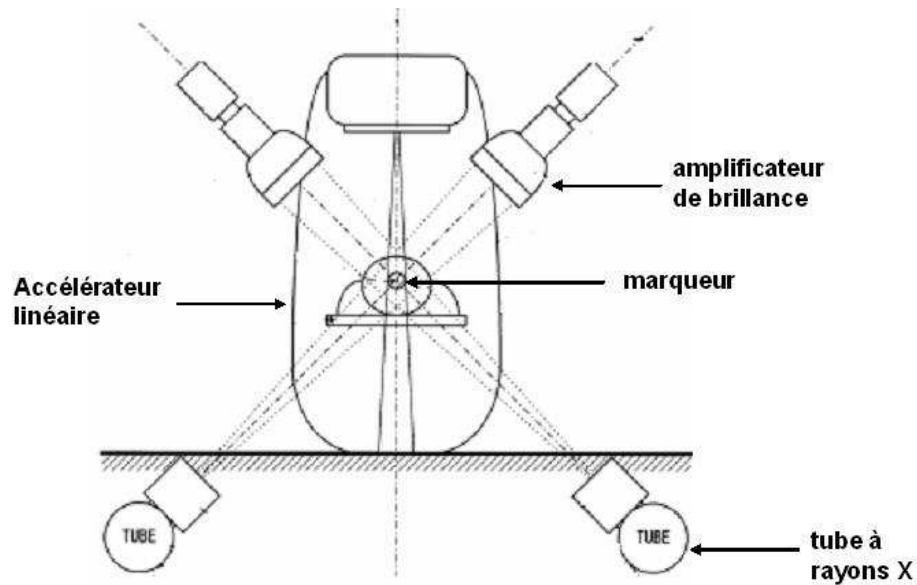


Figure 32 : Le système Real-time tumor tracking.

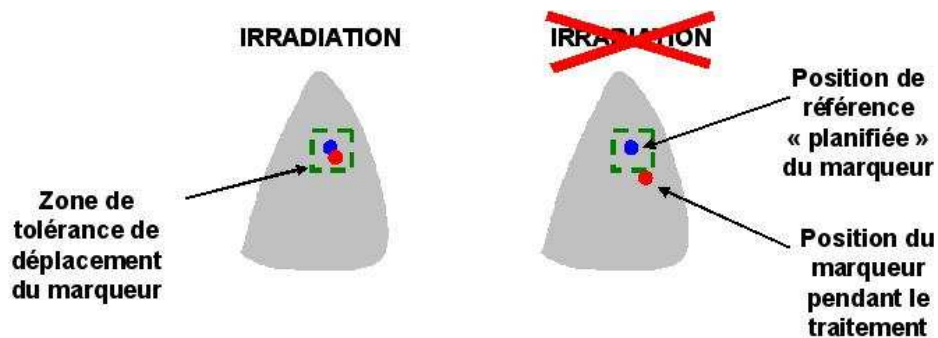


Figure 33 : Principe du suivi tumoral sur les images fluoroscopiques de la tumeur pulmonaire.

3.3.2. Cyberknife

Récemment, une nouvelle technologie de traitement, relativement « exotique », a vu le jour : **le Cyberknife®**. Il rassemble à la fois les propriétés de la stéréotaxie et du tracking. En effet, cette technique apparentée à la radiochirurgie, a la capacité d'irradier avec un fin pinceau de faisceau (photons de 6 MV) de petites lésions pulmonaires en synchronisation respiratoire. Sa précision est estimée à 1 mm. La Figure 34 ci-dessus montre le bras articulé du Cyberknife asservi aux mouvements de marqueurs externes et internes du patient le bras articulé. Le système de synchronisation respiratoire, représenté par une veste recouverte de marqueurs optiques. Ce matériel reste encore assez coûteux pour être démocratisé dans les centres de radiothérapie (à ce jour, nous n'en comptons qu'un seul en France). Cette technique apparaît intéressante cependant nous manquons encore de recul pour l'évaluer.



Figure 34 : Le Cyberknife et son système de synchronisation respiratoire.

3.3.3 SMART (Synchronized Moving Aperture Radiation Therapy)

Nous évoquons rapidement la SMART rassemblant à la fois les technologies de l'IMRT et du tracking. Elle consiste à suivre la cible avec un collimateur multilames* dynamique (ou dMLC). Des études ont été menées sur les éventuels problèmes d'interférences, appelés « interplay effect », entre le mouvement des lames et le mouvement de la tumeur. En effet, cet effet générerait une distribution de dose « floutée » (forte dose au centre et une augmentation du volume recevant de faibles dose) et par conséquence ainsi une diminution du contrôle tumoral [Ehler et al., 2007; Verellen et al., 2006].

3.5. Assurance qualité et contrôles

Afin d'assurer la qualité de l'asservissement respiratoire, il est crucial d'évaluer la reproductibilité de la méthode choisie [Simon et al., 2007]. Pour cela, une étape préliminaire d'information et d'apprentissage du patient au système est effectuée. En effet, elle permet d'une part de noter la tolérance du patient à l'asservissement avant d'effectuer la simulation. Aussi, l'entraînement favorise la régularisation du cycle respiratoire pour le cas du gating et la reproductibilité du niveau de blocage pour le blocage respiratoire. La tolérance des patients vis-à-vis de ces techniques d'asservissement respiratoire a été estimée notamment par Berson et al. : 97% des patients ont pu suivre la totalité de leur traitement soit en respiration libre soit en blocage respiratoire avec le système RPM [Berson et al., 2004; Yan et al., 2006].

D'autre part, un contrôle de qualité des systèmes est obligatoire pour éviter toute dérive des capteurs et autres moyens de mesure. Comme nous l'avons souligné précédemment, l'inconvénient du spiromètre est que son signal possède une dérive à long terme. Il est donc primordial de prendre en compte cette dérive en corrigeant le signal respiratoire afin d'obtenir un signal précis, ce qui est fait automatiquement par l'ABC. Il doit être étalonné environ une fois tous les 6 mois au moyen d'une seringue graduée de 3L afin de vérifier la précision des volumes enregistrés. Cette calibration est réalisée à partir d'une succession de volumes d'air inspiré et expiré (correspondant au volume courant, soit de 0 à 1,2L).

Simon et al. ont réalisé une étude comparative entre les volumes mesurés par le spiromètre et ceux avec le scanner 4D. Bien que l'information du mouvement donné par le RPM soit à une dimension, il a été constaté une bonne corrélation avec la variation de volume. Une variation de volume inférieure à 3% a été mesurée, respectivement avec le CT et le spiromètre, entre le DIBH et la fin d'expiration [Simon et al., 2005].

4. Conclusion du chapitre

Malgré le flot d'études et la complexité des techniques mises en œuvre afin de caractériser au mieux le mouvement des tumeurs pulmonaires selon leur taille, leur localisation, la modalité de traitement, etc..., leur trajectoire n'est pas encore prédictible avec une précision suffisante. Ne connaissant pas exactement la trajectoire tridimensionnelle de la tumeur durant le traitement, nous pouvons seulement l'estimer avec une erreur, ce qui rend obligatoire l'utilisation d'une marge de sécurité interne. Par ailleurs, la distribution de dose prévisionnelle n'est pas véritablement personnalisée à la trajectoire de la tumeur et n'est pas représentative de ce qu'elle recevra réellement, car actuellement les TPS ne génère pas de plans de traitement « dynamiques », c'est-à-dire des distributions de dose intégrant lors du calcul le mouvement de la tumeur (et du poumon dans son ensemble).

Les trois chapitres précédents ont permis de situer le contexte du problème de la prise en compte des marges de conformation et de respiration dans le CBNPC à la fois sur le plan médical,

physique et technologique. Dans le chapitre 4, nous proposons une série d'études expérimentales permettant d'analyser les phénomènes de déséquilibre électronique aux interfaces de milieux eau/air et l'élargissement de la pénombre du faisceau en présence de faible densité, avec ou sans mouvement du fantôme. Dans le chapitre 5, nous transposerons nos observations expérimentales sur fantôme sur des cas cliniques de patient. Nous proposerons également la mise en place d'une méthode permettant de calculer le dépôt de dose sur des organes en mouvement. La méthode de calcul ainsi que les études sur la précision des algorithmes de calcul sont mis à profit sur des cas cliniques.

Chapitre 4 : Mesures expérimentales à l'aide de fantômes simulant une tumeur dans le poumon

Ce chapitre concerne les mesures de doses relatives et absolues, sur fantômes, en modalité statique et dynamique. Nous avons voulu mettre en évidence les problèmes liés à la présence d'«**hétérogénéités**» dans un milieu d'intérêt, à la fois sur le plan prédiction de la dose et délivrance de la dose. Ces travaux ont été initialement motivés par les études du STIC RAR 2003 (Soutien aux Techniques Innovantes Couteuse dans le cadre de la Radiothérapie Asservie à la Respiration). Nous avons aussi proposé une **Méthode de Cumul de Dose** représentative de la dose dynamique intégrant la respiration du patient. Cela apportera quelques réponses aux problèmes soulevés dans le chapitre 2 (calcul des distributions de dose en milieu hétérogène) et le chapitre 3 (volume dynamique et déformable).

Toutes les irradiations décrites dans ce chapitre ont été effectuées avec l'accélérateur linéaire Precise d'Elekta. Quant aux prédictions de dose, elles ont été générées à partir du système de planification de traitement XiO[®] (CMS). Afin de nous affranchir au mieux des erreurs aléatoires et d'opérateur, toutes les mesures sur fantômes ont été répétées au moins deux fois et réalisées par le même opérateur.

1. Etude des déséquilibres électroniques en présence de milieux de faible densité en modalité statique

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux perturbations électroniques existant au niveau des interfaces de milieux possédant des densités massiques très différentes. Le choix des matériaux est représentatif, au mieux, de la composition du poumon. Nous avons donc choisi un matériau de densité proche de 1, équivalent eau, et des matériaux correspondant à des valeurs extrêmes de densités pulmonaires (fibrose* versus emphysème*), que nous nommons «**hétérogénéités**». Dans ce cas précis, la modalité d'irradiation est appelée « statique » car le fantôme n'a pas de mouvement.

1.1. Objectifs

Cette étude implique différentes configurations de fantômes et a pour but de répondre aux questions suivantes :

- Quelle est la variation de la dose aux interfaces milieu équivalent eau / milieu équivalent poumon ?
- Quelle est la performance des différents algorithmes disponibles dans le logiciel XiO en terme de la modélisation de la dose aux interfaces milieu équivalent eau / milieu équivalent poumon ?
- De quel ordre de grandeur est l'élargissement de la pénombre dans les milieux de faible densité ?

1.2 Dispositifs expérimentaux

1.2.1 Fantômes

Nous avons conçu deux fantômes originaux : le **fantôme A** destiné aux mesures de dose aux interfaces et le **fantôme B** destiné à la quantification de l'élargissement de la pénombre (Cf. Figure 35 et Figure 36).

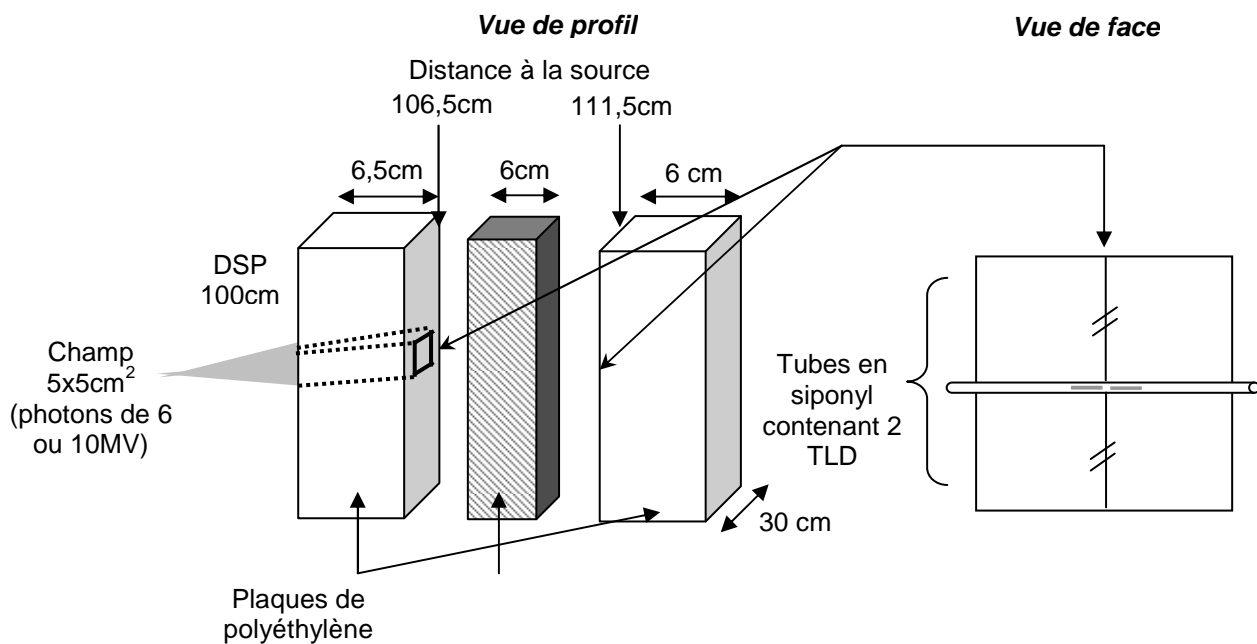


Figure 35 : Dispositif expérimental (fantôme A) pour la détermination de la dose aux interfaces. Exemple d'un champ de $5 \times 5 \text{cm}^2$ à la surface d'entrée du fantôme.

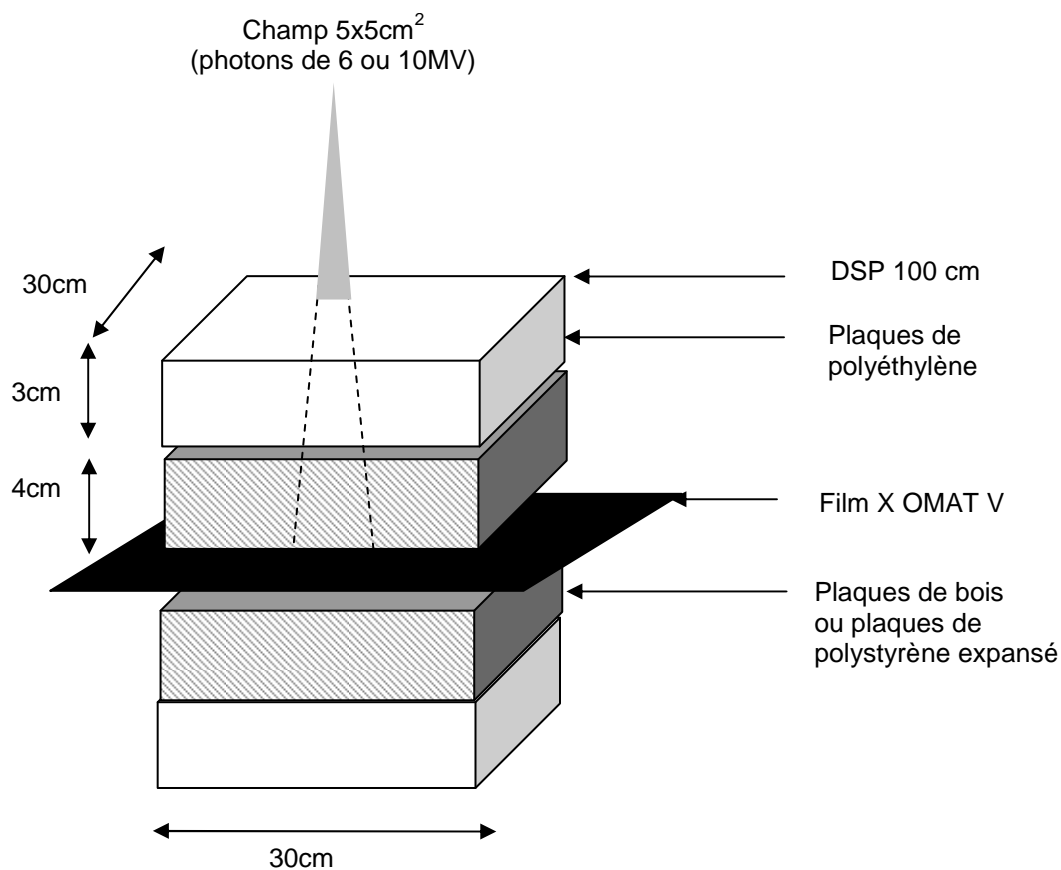


Figure 36 : Dispositif expérimental (fantôme B) pour la mesure de la pénombre du faisceau en présence de milieu de faible densité. Exemple d'un champ de $5 \times 5 \text{cm}^2$ à la surface d'entrée du fantôme.

Le **fantôme A** est constitué de plaques de polyéthylène (ou PolyE, densité 0,96), puis de plaques de matériaux de densités plus faibles, le bois (densité 0,45) et le polystyrène expansé (ou PE, densité 0,05), puis à nouveau de plaques de polyéthylène. La densité du bois peut ainsi simuler la densité d'un poumon fibrosé, et celle du polystyrène expansé la densité d'un poumon emphysémateux (cas fréquent chez les personnes âgées¹⁸). Les interfaces proximale et distale (entre les milieux de nature différente) sont dotées d'une rainure dans laquelle nous avons inséré des détecteurs thermoluminescents¹⁹.

Le **fantôme B** a la même constitution que le fantôme A, à la différence près de l'épaisseur des plaques. Au centre de la zone dite «**hétérogène**» (constituée de bois ou de polystyrène expansé), nous avons placé des films radiographiques.

1.2.2 Détecteurs

a/ Détecteurs thermoluminescents (TLD)

Dans le **fantôme A**, les TLD sont des bâtonnets de 6 mm de long et de 1 mm de diamètre de type 100 Rod HARSHAW. Ils sont composés de cristaux extrudés de fluorure de Lithium dopé au Magnésium et Titane (LiF:Mg, Ti). Les principaux intérêts d'utilisation de tels détecteurs sont leur équivalence aux tissus ($Z=8,2$; densité proche de 1), leur petite taille (bonne résolution de mesure) et leur forte sensibilité pour nos applications dosimétriques (seuil de détection 10 mGy).

Avant d'effectuer les mesures de dose absolue aux points cités plus haut, nous avons procédé aux étapes préliminaires, obligatoires, à savoir la détermination du facteur d'étalonnage propre à chaque détecteur et l'établissement de la courbe d'étalonnage en dose²⁰ (Annexe 5 et Annexe 6). Nous avons également évalué la répétabilité des mesures (Annexe 7 et Annexe 8). La répétabilité de nos mesures a été estimée à **1,8 %** pour des photons de 6 MV et de **1,6 %** pour des photons de 10 MV (celle du constructeur est de 2 %) : elle est donc très satisfaisante.

b/ Films XOMAT V

Les détecteurs placés dans le **fantôme B** sont des films X-OMAT V[®] (KODAK). Ils sont couramment utilisés en routine, non seulement pour réaliser des clichés de centrage mais aussi en tant qu'outil de contrôle de la géométrie et de la qualité du faisceau d'irradiation (vérification de taille, symétrie, homogénéité du champ). Ils peuvent être irradiés jusqu'à 0,8 Gy, zone de saturation du film à une densité optique de 2. Nous les avons utilisés ici comme outil de dosimétrie relative.

Avant toute mesure dans le fantôme, nous avons établi la courbe de calibration des films, déterminant la relation entre le noircissement du film (ou densité optique) et la dose reçue. D'après les recommandations de Pai et al, nous avons vérifié au préalable, l'influence de la méthode de calibration sur la mesure de la pénombre [Pai et al., 2007]. En effet, le coefficient d'atténuation massique de l'effet photoélectrique variant au cube avec le numéro atomique (Z^3), les films sont sensibles aux photons d'une énergie inférieure à 400 keV²¹. Ceci est d'autant plus vrai dans les conditions d'augmentation du diffusé, c'est-à-dire les grandes tailles de champ et les profondeurs importantes. Du fait de la configuration de notre fantôme B (matériaux de densités variables), nous avons donc estimé l'influence des paramètres suivants :

- la profondeur équivalente de calibration (Cf. Annexe 9)
- et l'énergie du faisceau (Cf. Annexe 10).

¹⁸ La densité d'un poumon emphysémateux est de l'ordre de 0,1.

¹⁹ Pour des raisons de facilité de compréhension, nous avons représenté, sur la figure 26, le fantôme à la verticale alors que dans la réalité il a été irradié à l'horizontale (bras à 0°).

²⁰ Cette courbe permet de passer d'une valeur de lecture de charges collectées (nC) à une valeur de dose (Gy).

²¹ Les films sont constitués d'ions Argent de Z élevé.

En faisant varier la profondeur du film dans le fantôme équivalent eau lors de la calibration, nous avons déduit un écart moyen en dose inférieur à 1,5 %.

L'étude de l'influence de la courbe d'étalonnage (en fonction de la profondeur équivalente) sur la mesure de la taille de la pénombre a montré des écarts maxima de 2,1 mm pour les champs de 15 x 15 cm² (Annexe 11). Nous n'avons pas trouvé de variation significative de la courbe d'étalonnage en faisant varier l'énergie. Nous nous sommes toutefois assurés :

- d'utiliser la courbe d'étalonnage à la profondeur équivalente correspondante, pour une énergie donnée
- et de réaliser systématiquement une nouvelle courbe d'étalonnage à chaque nouvelle boîte car des écarts importants ont pu être observés entre les courbes d'étalonnage correspondant aux différentes boîtes de films.

1.2.3 Modes d'irradiation des détecteurs et analyse des résultats

Les Figure 35 et Figure 36 décrivent les conditions d'irradiation. Nous avons fait varier l'énergie des photons (6 et 10 MV) et la taille de champ (5x5 cm², 10x10 cm², 15x15 cm²). Après un recuit post-irradiation, la lecture des TLD a été faite avec le lecteur TLD SYSTEM 4000 de la société Harshaw. Les lectures des TLD irradiées dans le **fantôme A** ont été converties en dose au moyen de la courbe d'étalonnage en dose (Cf. Annexe 5, Annexe 6 et Annexe 8).

Concernant les films, leurs lecture et analyse ont été réalisées avec le Vidar VXR-16[®] (Dosimetry Pro) associé au logiciel RIT 113. La densité optique mesurée sur chaque film a été convertie en dose au moyen de la courbe d'étalonnage correspondante (Cf. Annexe 9 et Annexe 10). Nous avons ensuite relevé les valeurs de pénombres mesurées, représentant la distance entre l'isodose 20% et 80% d'un profil de dose normalisé (à l'axe du faisceau), ainsi que la distance entre l'isodose 50% et 95%, représentant la distance entre le bord du champ et l'isodose de référence, cette dernière mesure possédant en effet un caractère plus clinique.

1.2.4 Simulation des mesures de dose avec le TPS

Les **fantômes A et B** ont été représentés sous forme de fantômes géométriques à l'aide du logiciel de planification afin de calculer les doses aux interfaces et les profils de dose avec les différents algorithmes disponibles, c'est-à-dire le Clarkson, la Convolution et la Superposition. Les densités électroniques affectées correspondent aux densités moyennes des matériaux du fantôme réel (Cf. Figure 37). Nous avons simulé les mêmes conditions d'irradiation :

- 3 tailles de champ,
- DSP 100, photons de 6 et 10 MV,
- 200 UM prescrits pour le **fantôme A** et **fantôme B**.

Une grille de calcul, suffisamment fine, de 2x2x2 mm³, a été utilisée. Nous avons enfin relevé les valeurs de dose aux profondeurs des détecteurs.

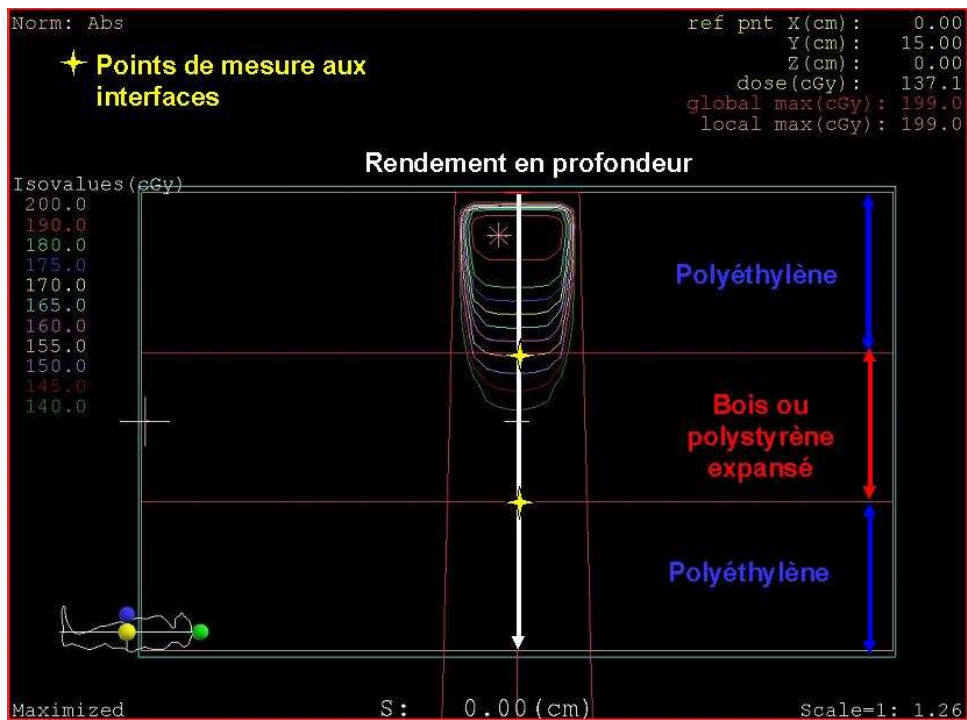


Figure 37 : Coupe sagittale montrant l'irradiation du fantôme A simulé sur le TPS. Les points de dose mesurés avec les TLD (points jaunes) ont été comparés avec les points calculés par les algorithmes de XiO.

1.3. Résultats

1.3.1 Mesure de dose aux interfaces

Nous avons tout d'abord comparé, en fonction de l'énergie, les doses mesurées avec les TLD pour chacune des configurations du **fantôme A**.

a/ Comparaison des algorithmes de calcul et des mesures avec TLD

Pour les photons de 6 MV, La dose à l'interface proximale du PE est plus faible que celle en milieu homogène. Ceci s'explique par le manque de rétrodiffusé dû à la faible densité du polystyrène expansé (PE) (Cf. *Figure 38*). A l'interface distale pour les champs 15x 15 cm² et 10x 10 cm², la dose du PE est plus élevée que celle du milieu homogène en raison de la très faible atténuation des 6 cm de PE. Ce n'est pas le cas du champ 5x 5 cm², car l'équilibre électronique n'est pas encore restitué. Concernant le bois, nos valeurs de dose à l'interface proximale ne semblent pas satisfaisantes car supérieures aux valeurs de dose dans le milieu homogène alors qu'elles devraient suivre la même tendance que dans le PE (Cf. *Figure 39*). En revanche, à l'interface distale nous retrouvons bien, pour toutes les tailles de champs, une dose plus élevée comme nous l'avons explicité avec le PE. Pour les photons de 10 MV, les mêmes phénomènes sont observés qu'avec des photons de 6 MV, si ce n'est qu'ils sont majorés surtout dans le PE (Cf. *Annexe 12*). Dans la *Figure 38* et la *Figure 39*, nous avons choisi de relier les points mesurés aux profondeurs 65 et 125 mm pour permettre une meilleure lisibilité. Bien entendu, cela n'est pas du tout représentatif des doses intermédiaires.

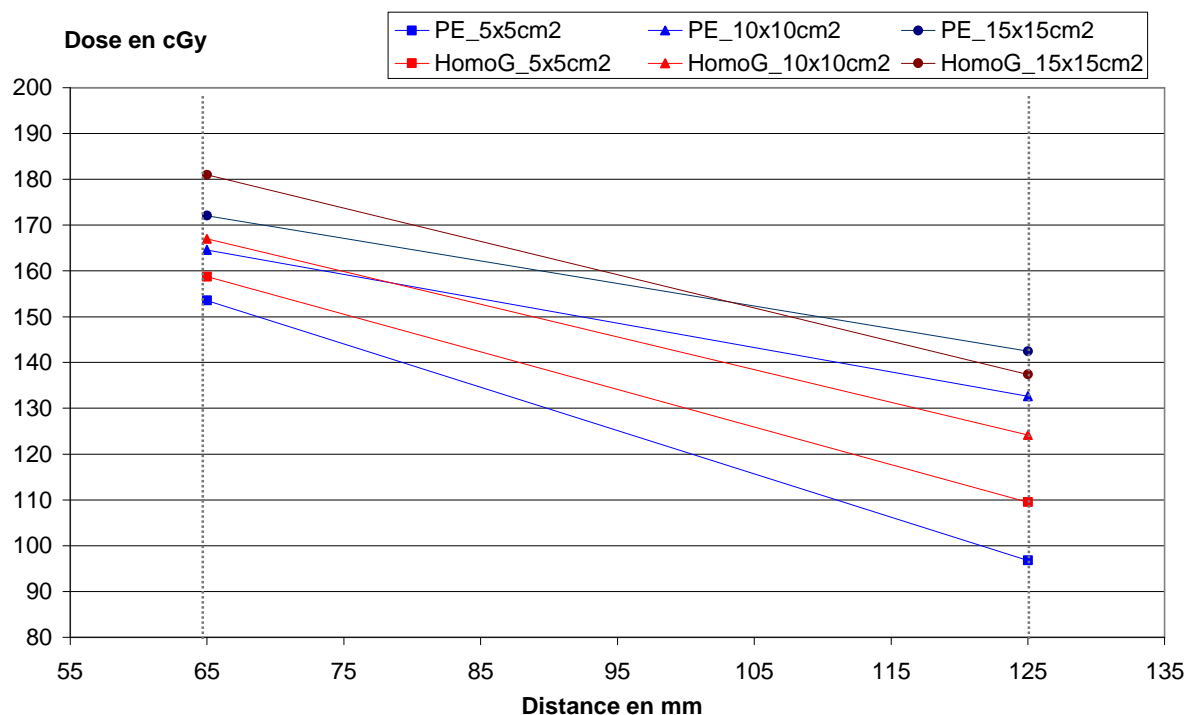


Figure 38 : Valeurs de dose mesurées des TLD irradiées avec des photons de 6 MV, aux profondeurs d'intérêt (6,5 cm et 12,5 cm) dans le fantôme A. Les points rouges correspondent aux valeurs de référence (fantôme A de configuration homogène). Les points bleus correspondent aux valeurs obtenues dans le fantôme A de configuration « Polystyrène expansé ».

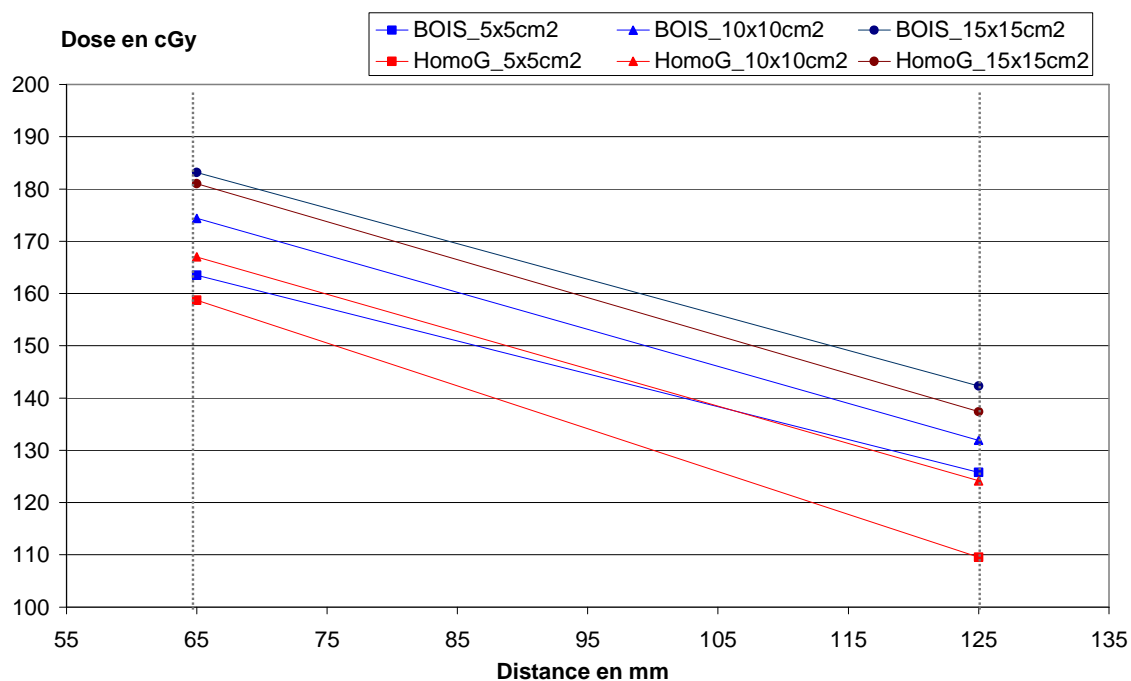


Figure 39 : Valeurs de dose mesurées avec les TLD irradiées, avec des photons de 6 MV, aux profondeurs d'intérêt (6,5 cm et 12,5 cm) dans le fantôme A. Les points rouges correspondent aux valeurs de référence (fantôme A de configuration homogène). Les points bleus correspondent aux valeurs obtenues dans le fantôme A de configuration « Bois ».

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les profils de dose (ou rendement en profondeur) calculés par les 3 algorithmes, à l'axe du faisceau, dans le **fantôme A**.

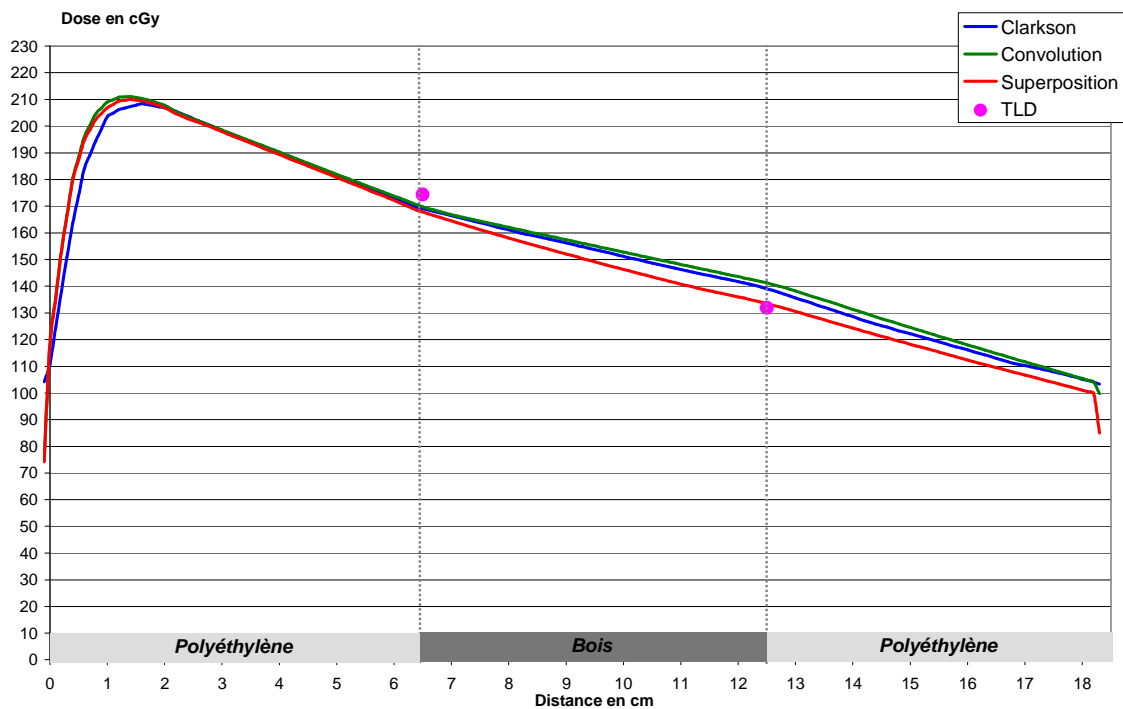


Figure 40 : Profils de dose issus du calcul dans le fantôme A (Bois) avec les algorithmes de Clarkson, Convolution et Superposition (champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$, photons de 6 MV) et mesures avec les TLD aux profondeurs d'intérêt.

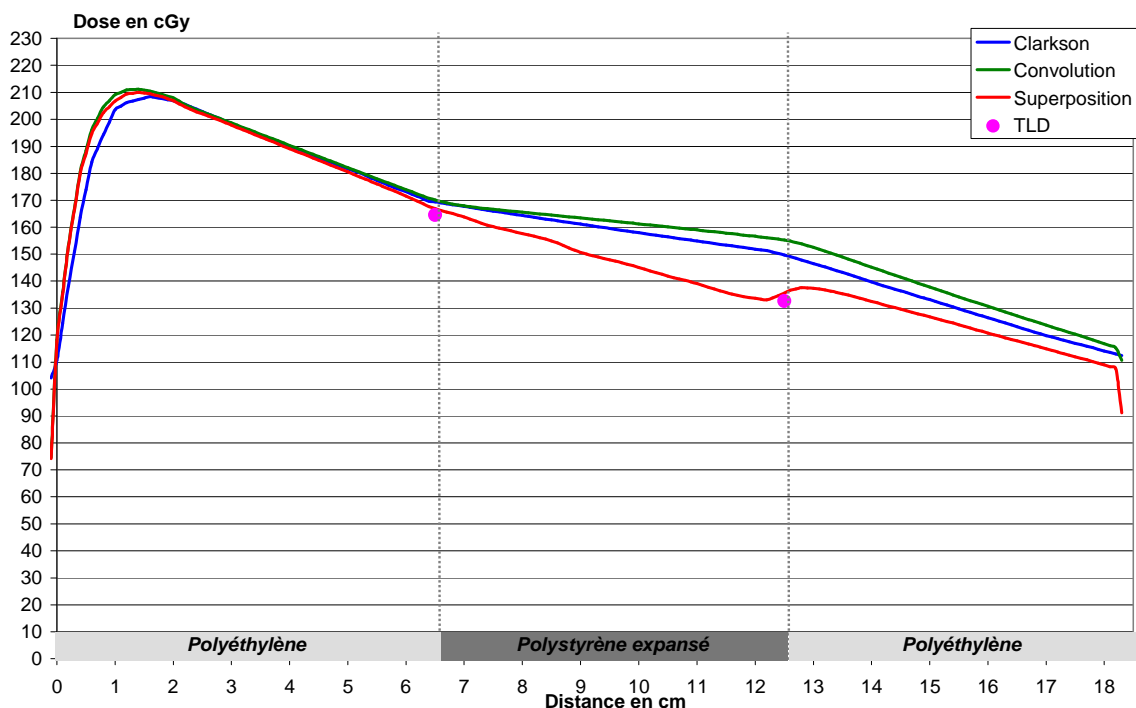


Figure 41 : Profils de dose issus du calcul dans le fantôme A (PE) avec les algorithmes de Clarkson, Convolution et Superposition (champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$, photons de 6 MV) et mesures avec les TLD aux profondeurs d'intérêt.

Les figures Figure 40 et Figure 41 illustrent, seulement pour le champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et des photons de 6 MV, la différence de prise en compte du transport des électrons dans les milieux peu denses

par les algorithmes de calcul de dose dans le bois et le PE (Cf. Annexe 13 pour le milieu homogène). Nous avons calculé la différence entre les valeurs données par les TLD et celles calculées par les différents algorithmes comme suit :

$$\text{Différence (\%)} = 100 \times (D_{\text{calculéeTPS}} - D_{\text{mesuréeTLD}}) / D_{\text{mesuréeTLD}}$$

A l'interface proximale, dans la configuration « Bois », les TLD semblent avoir une sur-réponse avec une différence maximale de 3,7 % (Superposition) par rapport aux valeurs données par les 3 algorithmes. Dans la configuration « PE », la différence est de 3,4 % au maximum (Clarkson).

A l'interface distale, le Clarkson et la Convolution surestiment la dose :

- de **12,4 %** et **16,7 %** respectivement, dans la configuration « PE » et
- de **4,9 %** et **6,7 %** respectivement dans la configuration « Bois ».

Quelle que soit l'interface, les valeurs de dose calculées par la Superposition sont en accord avec celles des TLD à **moins de 2,9%** (sauf pour l'interface proximale dans le bois). Dans la suite, nous avons retenu la Superposition pour les comparaisons de doses mesurées et calculées en fonction de la taille de champ, de l'énergie de l'irradiation et du milieu. Nous partons du postulat que cet algorithme modélise mieux les perturbations électroniques en milieu hétérogène.

b/ Comparaison des mesures avec TLD avec l'algorithme de Superposition dans le bois

Nous avons superposé les courbes de rendement en profondeur issues du calcul en Superposition avec les points de mesures (TLD) à partir du **fantôme A** irradié à 6 et 10 MV (en configuration bois et polystyrène expansé).

- Interface proximale – photons de 6 MV : nous ne constatons pas de variations significatives de la dose sur les profils du TPS quelle que soit la taille de champ (Cf. Figure 42).
- Interface distale – photons de 6 MV : nous observons un léger sous dosage pour le champ 5 x 5 cm² dans la zone de bois allant jusqu'à 4,8% par rapport au champ 15 x 15 cm² (Cf. Figure 42).
- Interface proximale – photons de 10 MV : la dose pour le champ 5 x 5 cm² est moindre par rapport aux autres champs du fait du manque de rétrodiffusé (Cf. Figure 43).
- Interface distale – photons de 10 MV : les profils issus du TPS se disjoignent dans le bois et de manière plus significative pour le champ 5 x 5 cm² en raison essentiellement du manque de diffusé (Cf. Figure 43).

c/ Comparaison des mesures avec TLD avec l'algorithme de Superposition dans le PE

- Interface proximale et distale – photons de 6 MV : dans la zone de l'interface distale l'allure des rendements en profondeur est caractéristique. En effet, nous observons une diminution de la dose notable à l'extrémité du polystyrène expansé (devenant critique pour le champ 5x 5 cm²) dès l'entrée dans le polyéthylène nous constatons une augmentation croissante de la dose. Pour le champ 5x 5 cm², cette zone de build up s'étend sur 10 mm (Cf. Figure 44).
- Interface proximale et distale – photons de 10 MV : le même phénomène est amplifié avec des photons de 10 MV. Pour le champ 5x 5 cm², le zone de build up s'étend sur 20 mm. Aux deux énergies, les doses calculées avec la Superposition sont en accord avec celles mesurées avec les TLD (Cf. Figure 44 et Figure 45).

Les comparaisons des mesures avec le calcul dans le milieu homogène sont rapportées dans l'Annexe 14.

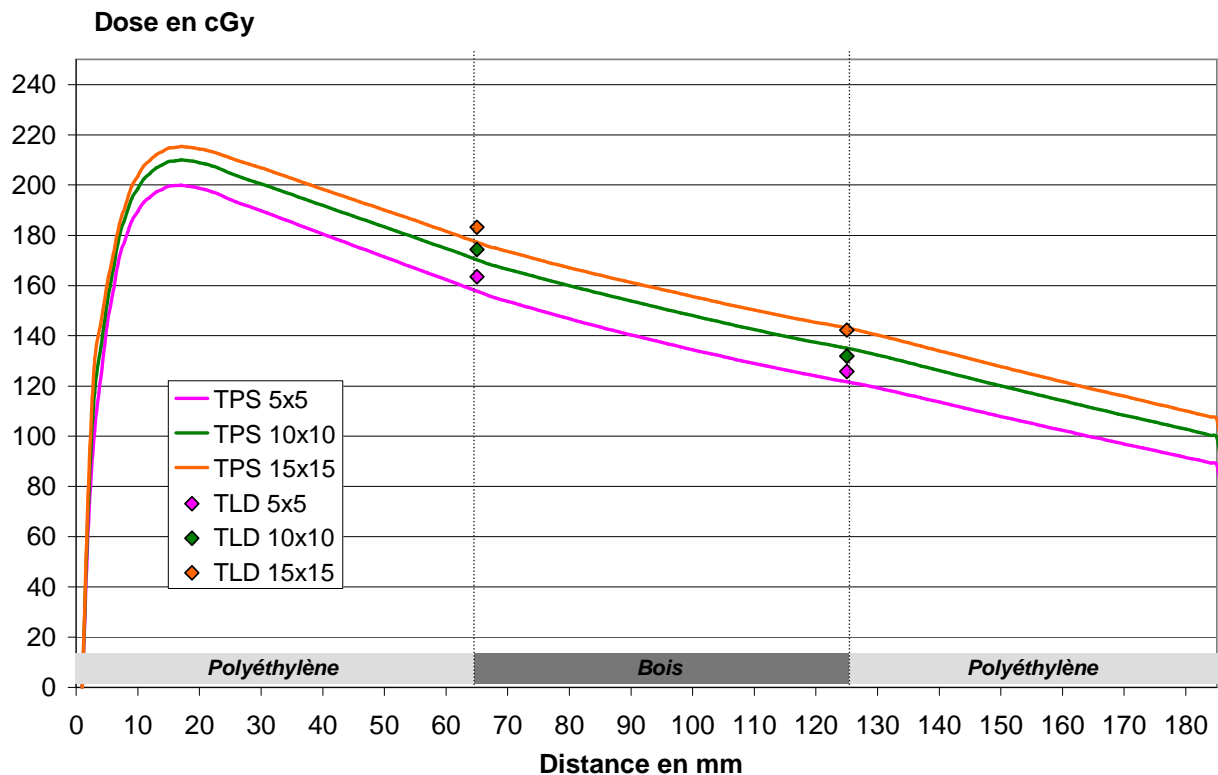


Figure 42 : Rendements en profondeur issus du calcul de dose dans le fantôme A (Bois) avec le TPS (photons de 6 MV) et points de dose mesurés avec les TLD aux interfaces proximale et distales.

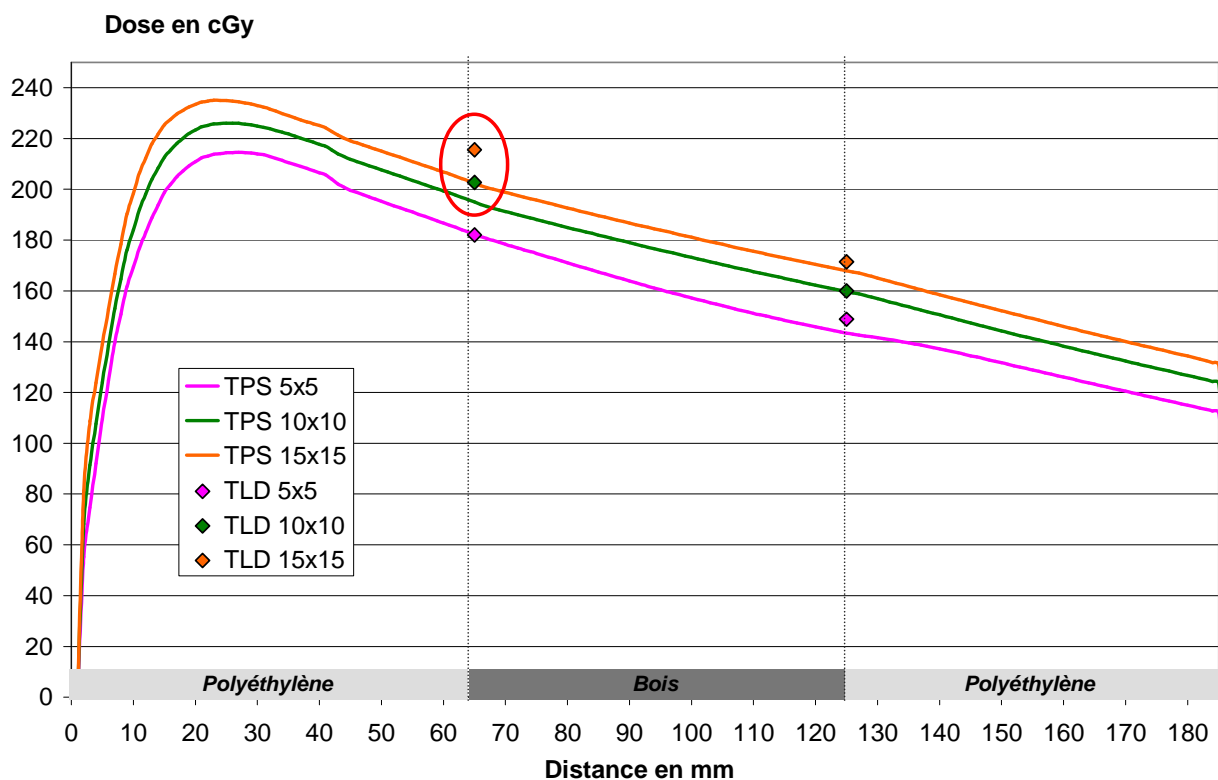


Figure 43 : Rendements en profondeur issus du calcul de dose dans le fantôme A (Bois) avec le TPS (photons de 10 MV) et points de dose mesurés avec les TLD aux interfaces proximale et distales.

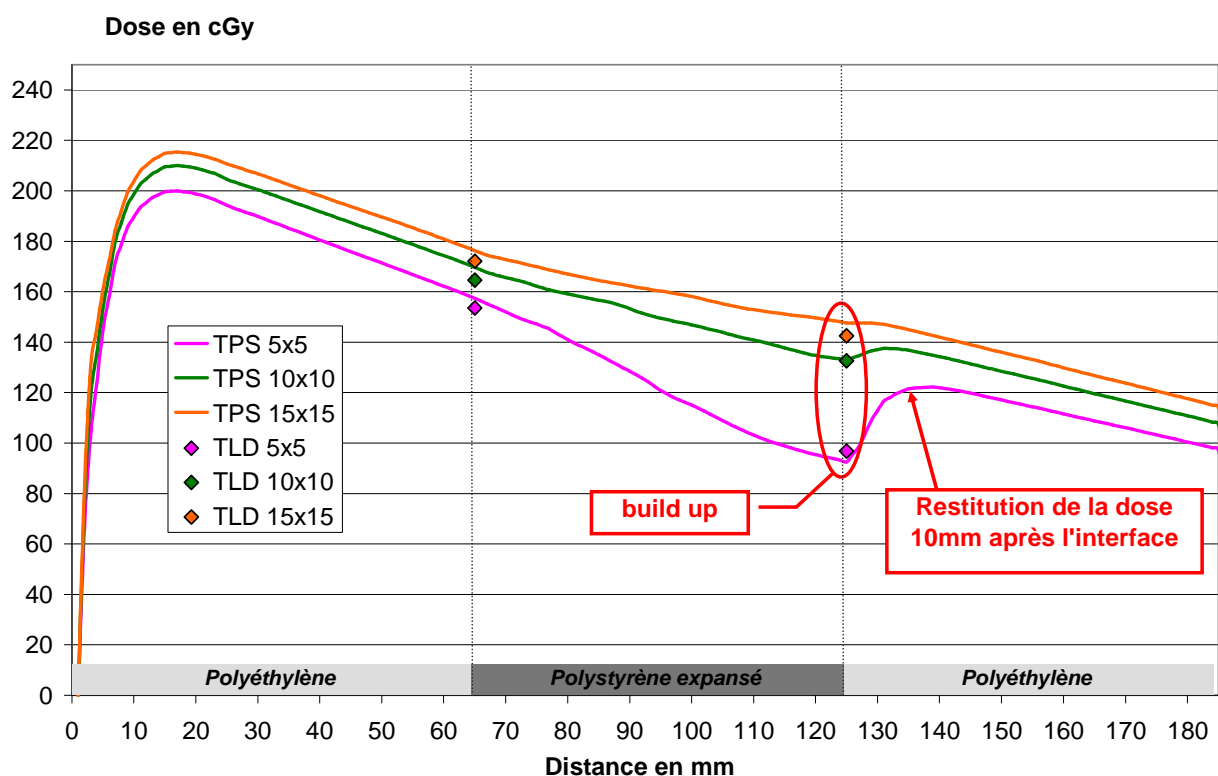


Figure 44 : Rendements en profondeur issus du calcul de dose dans le fantôme A (polystyrène expansé) avec le TPS (photons de 6 MV) et points de dose mesurés avec les TLD aux interfaces proximale et distales.

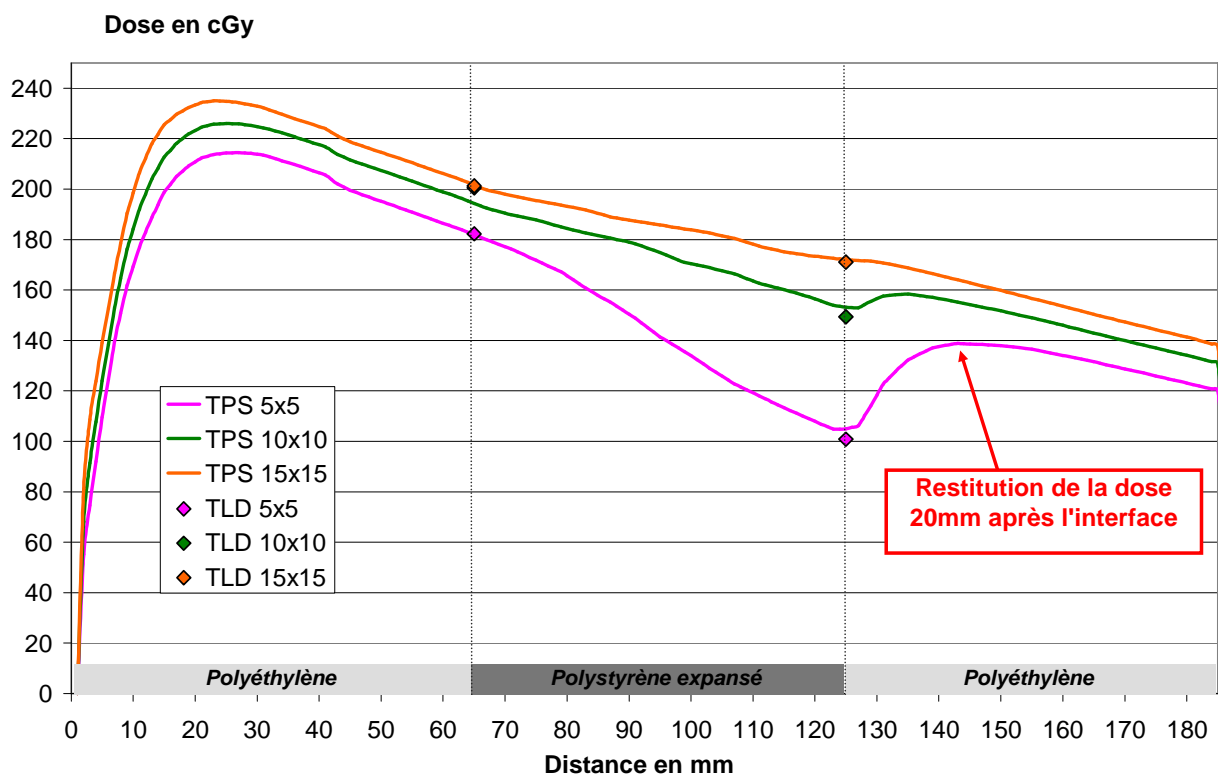


Figure 45 : Rendements en profondeur issus du calcul de dose dans le fantôme A (polystyrène expansé) avec le TPS (photons de 10 MV) et points de dose mesurés avec les TLD aux interfaces proximale et distales.

Les écarts observés entre les doses mesurées avec les TLD et celles calculées figurent dans le Tableau 7 et le Tableau 8. Des différences supérieures à 5% ont été notées essentiellement au niveau des interfaces proximale et distale avec le **fantôme A** en configuration bois. Nos mesures dans le bois, surtout en photons de 6 MV, ne sont pas en accord avec les valeurs de dose calculées avec la Superposition. A l'interface distale, dans la configuration polystyrène expansé, pour un champ de $5 \times 5 \text{ cm}^2$, nous avons également de grandes différences quelle que soit l'énergie (**7,18 % et 5,60 %** aux photons de 6 et 10 MV respectivement). Ceci est dû non seulement à la zone de gradient dans cette région mais aussi à l'absence d'équilibre électronique avec ce petit champ.

1.3.2 Pénombres mesurées vs pénombres calculés par le TPS

Outre l'étude de la variation de la dose aux interfaces en fonction du milieu irradié et de la modalité de calcul sur le TPS, nous avons quantifié la variation de la pénombre en fonction des mêmes paramètres que précédemment. Cette fois-ci nous avons utilisé le **fantôme B**. Volontairement, nous n'avons pas illustré toutes nos mesures mais retenus les plus pertinentes (les autres mesures sont en annexes). Les valeurs des pénombres mesurées en modalité statique pour des photons de 6 et 10 MV et nos tailles de champ d'intérêt, sont données dans la Figure 46 et la Figure 47. L'axe des ordonnées correspond à la pénombre dans le sens des lames, tandis que l'axe des abscisses correspond à la pénombre dans le sens des mâchoires du collimateur.

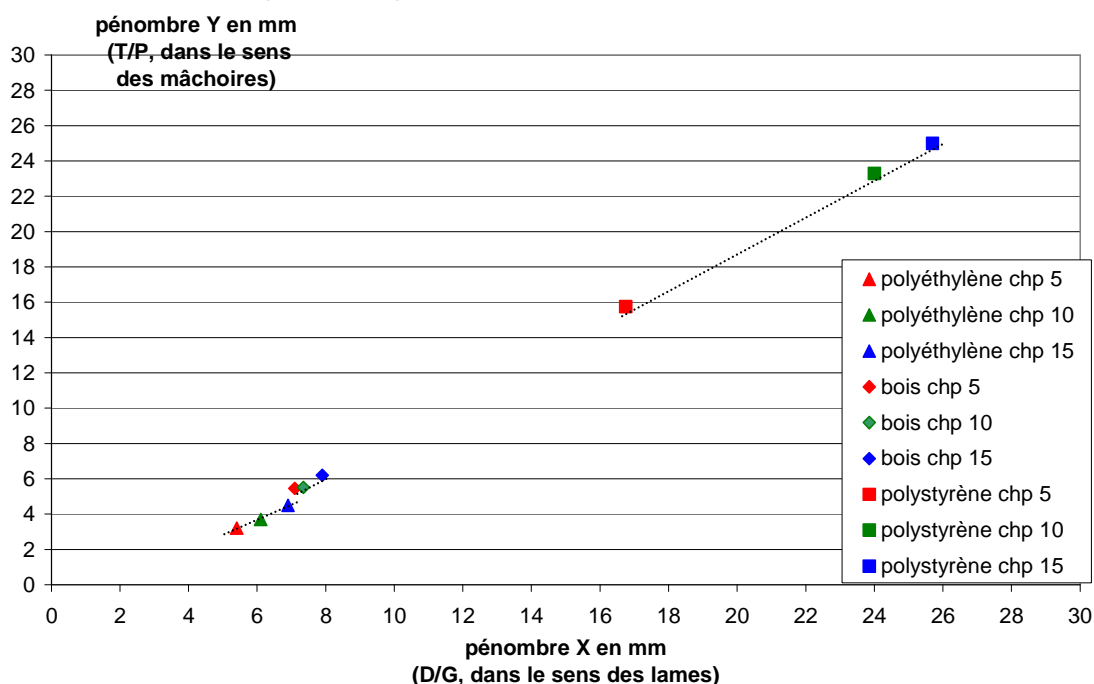


Figure 46 : Variation de la taille de la pénombre mesurée en fonction du milieu et de la taille du champ en mode Statique pour des photons de 6 MV (les droites en pointillé aident à la visualisation seulement).

Les pénombres dans le polyéthylène constituent notre référence (milieu homogène de densité 1). La pénombre des lames est toujours plus grande que celle des mâchoires, en raison de leur géométrie. En photons de 6 MV, les pénombres dans le bois sont élargies au plus de 2 mm dans les deux sens. Il en est tout autrement pour le PE : les pénombres ont très significativement augmenté par rapport au polyéthylène, pouvant atteindre 26 et 27 mm pour un champ de $15 \times 15 \text{ cm}^2$, dans les directions X et Y respectivement. Les pénombres du PE du champ $5 \times 5 \text{ cm}^2$ sont distantes de celles des champs $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et $15 \times 15 \text{ cm}^2$; nous ne sommes pas dans les conditions d'équilibre électronique latéral.

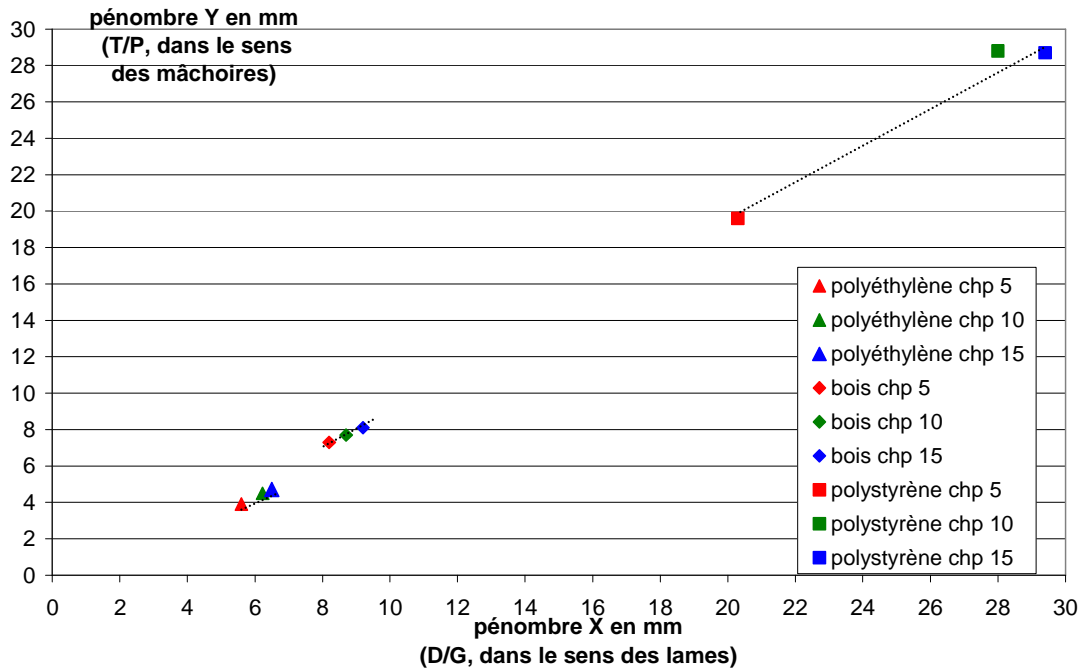


Figure 47 : Variation de la taille de la pénombre en fonction du milieu et de la taille du champ en mode Statique pour des photons de 10 MV.

Nous observons les mêmes phénomènes en photons de 10 MV mais encore plus amplifiés. Les pénombres dans le bois augmentent plus significativement par rapport au polyéthylène. Les pénombres dans le polystyrène expansé sont de l'ordre de 28 à 30 mm sauf pour le champ 5 x 5 cm² (mêmes raisons évoquées plus haut).

La Figure 48 montre l'allure des profils mesurés dans le **fantôme B**. Une comparaison des profils de dose normalisés à l'axe du faisceau, en configuration homogène et hétérogène.

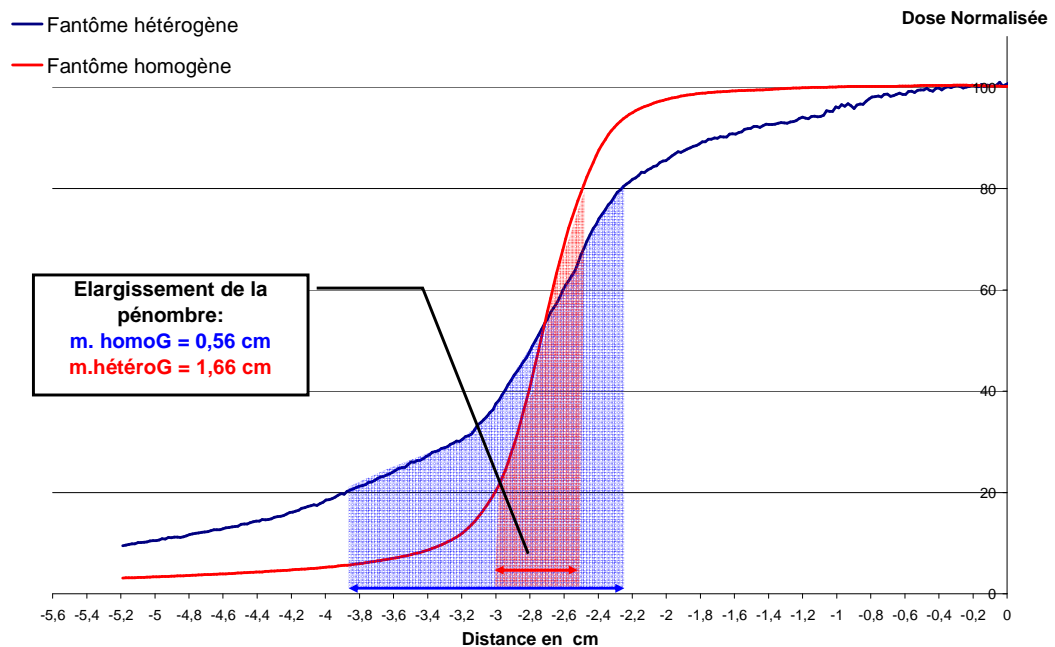


Figure 48 : Superposition des profils horizontaux du champ 5x5cm² dans le fantôme B en configuration homogène et hétérogène pour des photons de 6MV.

Dose en cGy à l'interface proximale (6,5 cm de profondeur)

Energie	Taille de champ	Homogène			Bois			Polystyrène expansé		
		TLD	Superposition	diff (%)	TLD	Superposition	diff (%)	TLD	Superposition	diff (%)
6 MV	15 X 15 cm ²	181,009	175,97	-2,78	183,190	174,89	-4,53	172,09	173,87	1,03
	10 X 10 cm ²	167,021	168,61	0,95	174,36	167,81	-3,76	164,59	166,88	1,39
	5 X 5 cm ²	158,726	155,6	-1,97	163,48	155,16	-5,09	153,57	154,1	0,35
10 MV	15 X 15 cm ²	205,00	200,82	-2,04	215,56	200,03	-7,20	201,25	199,13	-1,05
	10 X 10 cm ²	187,00	193,09	3,26	202,7	192,57	-5,00	200,48	192,43	-4,02
	5 X 5 cm ²	180,00	180,04	0,02	182,05	179,82	-1,22	182,22	179,92	-1,26

Tableau 7 : Comparaison des dose mesurées avec les TLD et celles calculées par le TPS, à l'interface proximale dans les différents milieux constituant le fantôme A (diff=différence).

Dose en cGy à l'interface distale (12,5 cm de profondeur)

Energie	Taille de champ	Homogène			Bois			Polystyrène expansé		
		TLD	Superposition	diff (%)	TLD	Superposition	diff (%)	TLD	Superposition	diff (%)
6 MV	15 X 15 cm ²	137,4	132,3	-3,71	142,31	141,47	-0,59	142,48	147,49	3,52
	10 X 10 cm ²	124,16	124,02	-0,11	131,89	133,47	1,20	132,65	135,61	2,23
	5 X 5 cm ²	109,53	110,41	0,80	125,77	120,29	-4,36	96,83	103,78	7,18
10 MV	15 X 15 cm ²	159,4	157,19	-1,39	171,4	167	-2,57	171,03	171,52	0,29
	10 X 10 cm ²	150,1	148,91	-0,79	159,98	158,77	-0,76	149,33	152,96	2,43
	5 X 5 cm ²	138,49	135,48	-2,17	148,87	142,55	-4,25	100,85	106,5	5,60

Tableau 8 : Comparaison des dose mesurées avec les TLD et celles calculées par le TPS, à l'interface proximale dans les différents milieux constituant le fantôme A.

La Figure 49 montre la variation de la pénombre en fonction de l'énergie des photons à partir des profils de dose mesurés normalisés à l'axe du faisceau dans le PE.

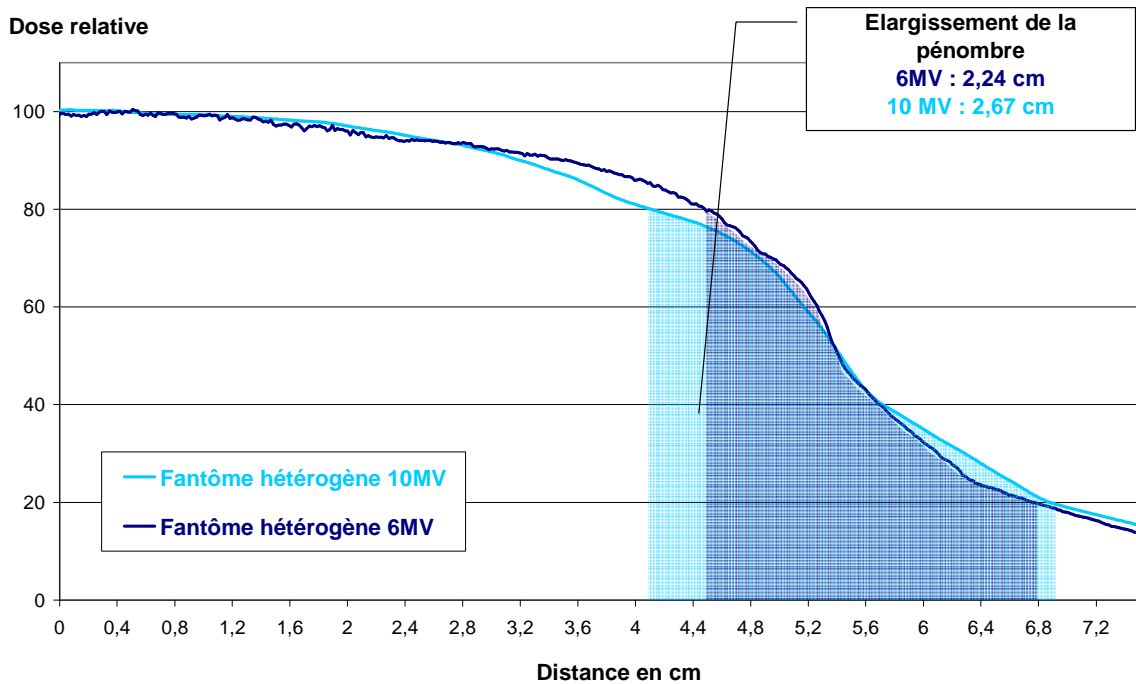


Figure 49 : Superposition des profils horizontaux du champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$ dans le fantôme B en configuration hétérogène pour des photons de 6 MV et 10 MV.

Nous avons ensuite comparé les profils de dose calculés avec les 3 algorithmes différents, illustrés à la Figure 50, pour toutes les tailles de champs, en photons de 10 MV, dans le PE. Les valeurs des pénombres pour les deux énergies sont dans l'Annexe 16.

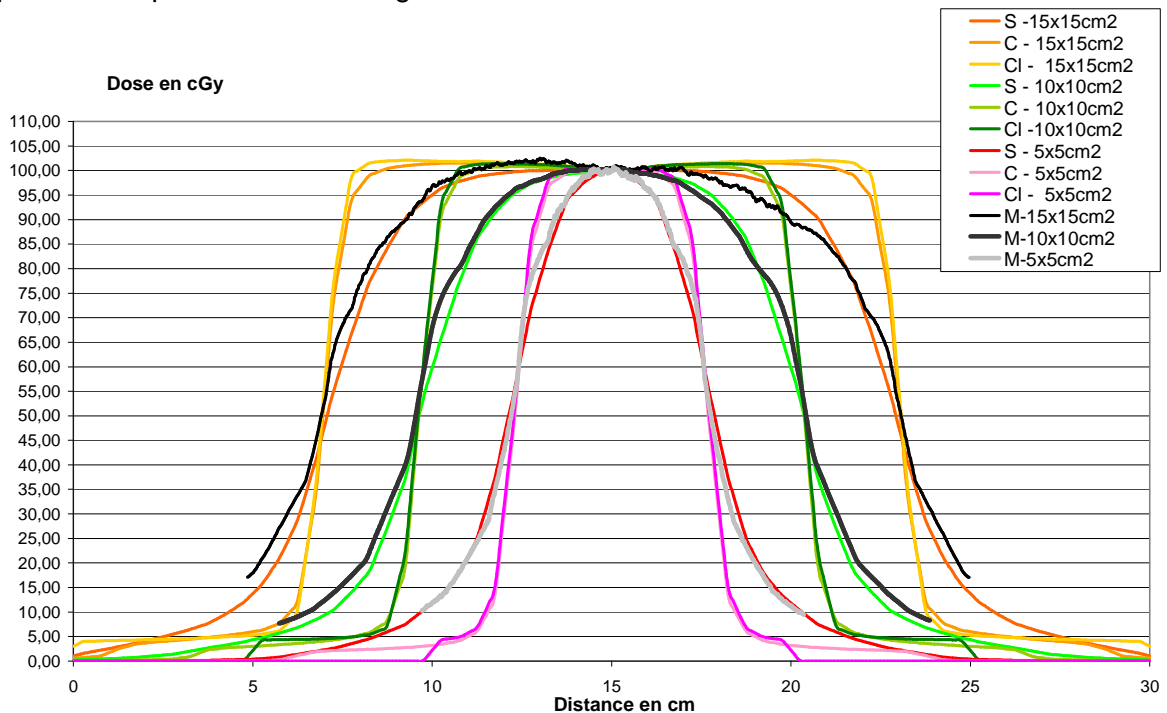


Figure 50 : Superposition des profils normalisés à l'axe du faisceau (profondeur de 7 cm) calculés avec les différents algorithmes et mesurés par film - photons de 10 MV (S : Superposition ; C : Convolution ; Cl : Clarkson ; M : Mesure).

Les caractéristiques majeures de ces comparaisons sont :

- le profil de dose en milieu peu dense présente une forme arrondie, ayant pour conséquence un sous dosage de part et d'autre de l'axe du faisceau ;
- un élargissement notable de la pénombre en milieu de faible densité. Il est par exemple, de plus de 11 mm par rapport au milieu homogène pour le champ 5 x 5 cm² (Cf. Figure 48) ;
- la pénombre est d'autant plus grande que l'énergie est augmentée. Une différence de 4 mm a été mesurée à partir de profils en configuration hétérogène pour un champ 10 x 10 cm² (Cf. Figure 49) ;
- l'algorithme de superposition modélise au plus près la pénombre en milieu de faible densité par rapport à la pénombre mesurée avec le film, notre référence (Cf. Figure 50).
- les algorithmes Clarkson et Convolution ne restituent pas correctement les déséquilibres électroniques latéraux.

Nous avons remarqué que les profils de dose mesurés dans le **fantôme B** avec les films possèdent deux points d'inflexion de part et d'autre de l'isodose 50%. Ils s'accroissent avec la taille de champ et l'énergie. Nous avons alors procédé à une comparaison avec une mesure à la chambre d'ionisation (CC13[®] ; Wellhofer). Nous n'avons pas retrouvé ses points sur le profil de dose avec la chambre (Cf. Annexe 15). Les raisons possibles expliquant ces phénomènes sont la sensibilité accrue des films aux rayonnements de faible énergie et la taille de la chambre trop importante (atténuant les effets).

1.4. Discussion

a/ Faiblesse de la modélisation des algorithmes de calcul

Les algorithmes de Clarkson et convolution ne sont pas adaptés pour restituer le plus précisément possible la dose après une épaisseur de milieu de faible densité. D'après nos mesures, ils peuvent engendrer des erreurs sur la dose allant jusqu'à 17% dans le PE (Convolution). Dans le cas du **Clarkson**, cette surestimation de la dose dans le poumon vient du fait qu'il accentue l'effet de perte d'atténuation du primaire dans le poumon sans tenir compte du manque de dépôt de dose des électrons secondaires provenant du diffusé [Ahnesjo and Aspradakis, 1999b]. D'ailleurs, des études similaires ont montré que les algorithmes basés sur une simple correction d'hétérogénéité pouvaient engendrer jusqu'à 14% d'erreur sur la dose [Carrasco et al., 2004b]. De même, l'algorithme de **Convolution** est basé sur un kernel invariant avec la densité du milieu. Cela implique que le milieu est considéré comme invariant ou homogène du point d'interaction jusqu'au point de dépôt de dose, considération applicable uniquement sur le faisceau primaire. La simplification de la modélisation du transport des électrons entraîne donc des erreurs dans les milieux de faible densité. Hormis les résultats obtenus dans la configuration du fantôme A avec le bois et quelques mesures de petits champs (Cf. Tableau 7 et Tableau 8), l'algorithme de **Superposition** respecte les critères préconisés par Venselaar, c'est-à-dire une différence de dose avec la mesure de ± 3 à 4% dans les zones de fort gradient et dans les zones hétérogènes [Venselaar et al., 2001a]. En effet, l'algorithme de **Superposition** basé sur des kernels de dépôt d'énergie mis à l'échelle avec la densité, tient compte des photons diffusés dans toutes les directions en présence d'hétérogénéités. Miften a montré que le calcul de la Superposition (Multigrid Superposition ou MGS) était en accord avec le code Monte Carlo « Beam » avec des tolérances de 3% - 3 mm dans un fantôme contenant du matériau équivalent poumon (densité 0,31) [Miften et al., 2000a]. Il nous semble que cet algorithme aurait tendance à sous estimer légèrement la dose quand on passe d'un milieu de faible densité à un milieu de forte densité (interface distale air-polyéthylène) pour des photons de 6 MV. En revanche, nous ne retrouvons pas la même tendance avec des photons de 10 MV comme le souligne [Arnfield et al., 2000a]. Woo et Cunningham ont aussi trouvé, pour l'algorithme Collapse Cone, une surestimation de la

dose au niveau des interfaces proximales et distales tissus mous/poumon [Woo and Cunningham, 1990].

Par ailleurs, les comparaisons de rendements en profondeurs dans le fantôme A ont souligné le fait que l'algorithme de Superposition est le seul des trois algorithmes restituant le build up après une interface « poumon/eau ».

b/ Variation en fonction de l'énergie

Plus l'énergie augmente plus les effets de déséquilibre électronique aux interfaces sont accentués. Les rendements en profondeur indiquent qu'après une épaisseur de milieu de faible densité, la zone de build up dans le milieu homogène atteint jusqu'à 20 mm pour des photons de 10 MV comparé à 10 mm pour des photons de 6 MV. Le même phénomène est noté en ce qui concerne l'élargissement de la pénombre dans un milieu peu dense : le parcours des électrons secondaires est d'autant plus grand que l'énergie est grande.

c/ Taille des pénombres en milieu de faible densité

Nos mesures par films ont permis de quantifier l'élargissement de la pénombre dans le polystyrène expansé (PE). C'est l'augmentation du parcours des électrons secondaires dans les régions peu denses qui génère un gradient de dose moins important (pentu) dans la zone de la pénombre. Nous ne pouvons réellement comparer nos valeurs de pénombre avec celles de la littérature car les géométries ainsi que les densités des fantômes utilisés varient énormément. Par ailleurs, nous ne pouvons pas vraiment nous prononcer sur la surestimation ou sous estimation de l'élargissement de la pénombre par l'algorithme de Superposition car nous avons les deux tendances (Cf. Annexe 16). Engelsman et al. ont montré que les algorithmes de leur simulation (tumeur dans un milieu constitué de liège de densité 0,25) sous estimaient la taille de la pénombre [Engelsman et al., 2001a]. Dans l'étude de Carrasco et al., l'algorithme Collapse Cone surestime légèrement les valeurs de pénombres en milieu peu dense par rapport à celles obtenues avec Monte Carlo [Carrasco et al., 2004a].

Il faut savoir aussi qu'une erreur systématique est introduite dans la mesure des pénombres sur le TPS XiO. En effet, lors de la modélisation des faisceaux et notamment le transfert des mesures de profils, seule la pénombre dans le sens des lames (droite-gauche) est prise en compte. Or c'est la pénombre la plus défavorable par rapport à celle des mâchoires principales du fait de la géométrie des lames.

c/ Petits champs

Le problème majeur causé par les petits champs irradiant des milieux contenant de faibles densités est le non équilibre électronique. En effet, le parcours des électrons secondaires étant plus grand dans un milieu peu dense, le manque d'équilibre électronique latéral est d'autant plus critique pour les faisceaux de petite section. Dans notre étude avec **le fantôme A**, nous avons constaté une diminution significative de la dose dans la zone d'hétérogénéité puis un accroissement de la dose après l'interface distale (plus ou moins grand selon l'énergie). Il faut donc être très prudent en bordure de cible en stéréotaxie pulmonaire. Les surestimations de la dose faites par le Clarkson et la Convolution peuvent donc entraîner un probable échec du contrôle tumoral. Ding et al. ont évalué la performance de différents algorithmes de calcul de dose pour un petit champ stéréotaxique du poumon de 3x3 cm² [Ding et al., 2007b]. Ils ont comparé les doses calculées par les algorithmes et celles mesurées à l'aide d'un fantôme ayant une géométrie proche de la notre et des détecteurs MOSFETS²².

Nous reparlerons de ce problème ultérieurement dans le cas clinique (chapitre 5, partie 1).

d/ Incertitudes de nos mesures

²² Les MOSFETS (Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor), dosimètres semi conducteurs caractérisés par leur faible résolution sont utilisés notamment en dosimétrie in vivo.

Nous avons choisi délibérément l'utilisation des TLD comme des dosimètres absolus. En effet, les chambres que nous disposons au centre ne sont pas adaptées à ce genre d'expérimentation en raison de leur grand diamètre, réduisant donc défavorablement la résolution de nos mesures. Nous avons essayé de limiter au maximum les imprécisions de mesures avec les TLD, notamment en répétant les mesures et en vérifiant systématiquement le coefficient d'étalonnage d'un lot de TLD (irradiation en milieu homogène, Cf. Annexe 6 et Annexe 7).

Il reste cependant des mesures non satisfaisantes telles que celles obtenues dans le bois. Nous avons sélectionné l'essence de bois ayant la densité massique la plus faible ; cependant celui-ci s'est avéré hétérogène (stries, veinages) ce qui peut expliquer la discordance mesures et calculs. Toutefois cela peut être représentatif des erreurs qui pourraient résulter de la prise en compte d'une densité moyenne plutôt que voxélisée.

2. Simulation de la dosimétrie dynamique sur une géométrie simple de fantôme

Le deuxième axe de notre étude sur fantôme porte sur l'analyse des variations de la dose en présence de mouvement. En effet, outre la différence de densité électronique liée à la nature du milieu, nous avons fait varier un deuxième paramètre, l'amplitude de déplacement. Rappelons tout de même, que cette expérimentation n'est qu'une approche basique des phénomènes de dépôt d'énergie dans le poumon. Ici nous ne considérons pas les déformations ; nous supposons que la tumeur subit une transformation rigide.

2.1. Objectifs

Cette étude a pour buts :

- de quantifier l'élargissement de la pénombre en présence de mouvement,
- de proposer une méthode de simulation de distribution de dose dynamique pour 1 seul mouvement (dans la direction supéro-inférieur), appelée Méthode de Cumul de Dose ou MCD,
- et de comparer les distributions de dose dynamiques mesurée (issues des irradiations de films) avec les distributions de dose cumulées (issues de la MCD et du calcul avec le TPS).

2.2. Proposition d'une Méthode de Cumul de Dose (MCD)

Nous proposons dans cette partie une Méthode de Cumul de Dose. Elle part du postulat que nous connaissons le modèle de mouvement de l'objet. En somme, la simulation d'une dose cumulée pour un élément de volume²³ consiste à discrétiser le mouvement en fonction du temps décrit par un modèle. Pour chaque intervalle élémentaire, nous attribuons une distribution de dose calculée « statiquement » pour un élément de volume à cet instant. La simulation dynamique revient à cumuler la dose reçue par ce même élément au cours du temps. Cette sommation est justifiée car le dépôt de d'énergie dans un élément de volume, ne changeant pas de masse, accroît linéairement avec le temps. En guise de bibliographie, nous rappellerons d'abord la méthode de sommation arithmétique, puis nous décrirons enfin notre propre Méthode de Cumul de Dose.

2.2.1 Méthode simple de sommation arithmétique de distributions de dose

Dans la littérature, il existe quelques travaux faisant référence à la modélisation mathématique du mouvement d'un organe. Dans l'étude de Lujan et al. [Lujan et al., 1999b], consistant à incorporer les mouvements respiratoires dans la distribution de dose statique par convolution, le mouvement de l'organe d'intérêt (foie) a été modélisé à partir des mesures de déplacement du diaphragme par fluoroscopie.

²³ Cet élément peut être par exemple un voxel (volume élément) d'une image TDM.

Le modèle est le suivant :

$$z(t) = z_0 - b \cos^{2n} \left(\frac{\pi t}{\tau} - \phi \right)$$

- où
- z_0 : position à l'expiration
 - b : amplitude
 - τ : période du cycle respiratoire
 - n : paramètre décrivant la pente et le plateau de la courbe
 - ϕ : phase de début du cycle.

La fonction de distribution de probabilité, ou PDF, est la probabilité affectée à un intervalle entre z et $z+dz$. Elle est égale au temps passé entre t et $t+dt$.

$$p(z) = \frac{2 dt}{\tau dz}$$

La position du foie en fonction du temps a été discrétisée en 10 intervalles de temps. La position correspondant à un intervalle correspond à la moyenne (pondérée par le temps) de la position de l'organe dans cet intervalle. George et al ont étendu le model de Lujan pour différentes valeurs de paramètres et démontré que les PDF pour de tels paramètres permettent d'obtenir un signal respiratoire plus réaliste [George et al., 2005]. Afin d'obtenir une distribution de dose dynamique (calculée et sommée), à une profondeur donnée, il suffit d'affecter un coefficient de pondération à chacune des distributions de dose calculées (statiques) avant de les sommer, puisque le signal du mouvement varie au cours du temps avec une fonction sinusoïdale (Cf.

Figure 51 et Figure 52).

Soit $f(t)$ la fonction sinusoïdale du déplacement du fantôme et \bar{f} la position moyenne du fantôme pour chaque intervalle de temps Δt , définie telle que :

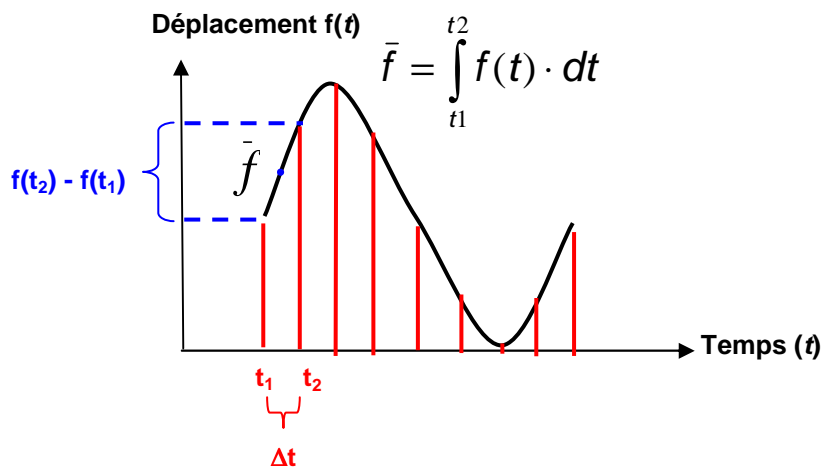


Figure 51 : Fonction $f(t)$ décrivant le déplacement au cours du temps. Ce signal est discrétisé en intervalle de temps Δt .

Cette méthode consiste en fait à approximer le mouvement par une seule position moyenne.

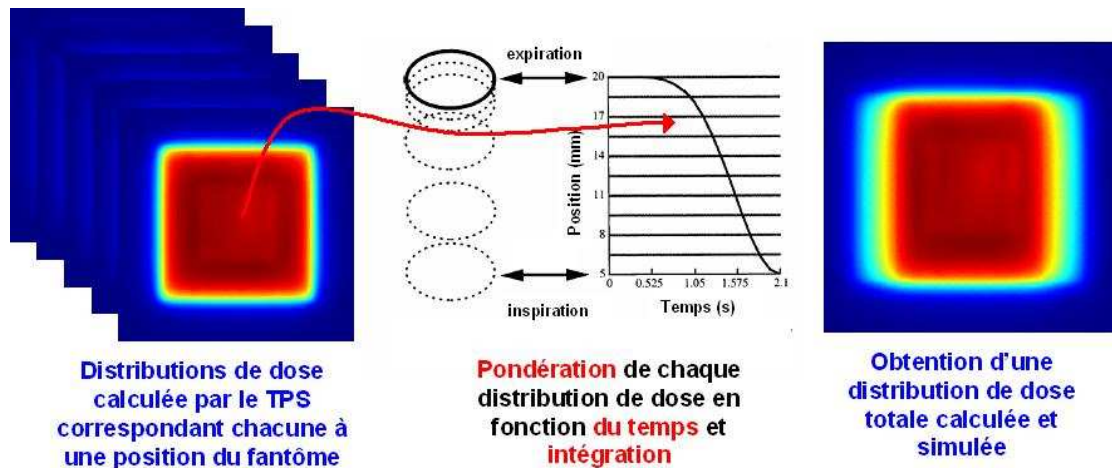


Figure 52 : Méthode de simulation d'une distribution de dose dynamique selon le modèle de Lujan [Lujan et al., 1999a].

2.2.2 Méthode de Cumul de Dose (MCD)

Notre méthode de Cumul de Dose (MCD) est basée sur un modèle de mouvement, c'est-à-dire la connaissance de tous les points d'une image au cours du temps. Ce modèle peut être décrit par la formule suivante :

$$\varphi(x, y, z, t) = x', y', z'$$

où φ est le champ de déformation,

x, y, z sont les coordonnées d'un point de l'image à l'instant t_0 de référence

x', y', z' sont les coordonnées d'un point de l'image à l'instant t .

D'après cette formule, connaissant le champ de déformation nous pouvons déduire la position du point à un instant t par rapport à l'instant de référence t_0 . Notons que cela nécessite de choisir un instant de référence t_0 qui peut être la fin d'expiration (phase la plus stable) ou la phase intermédiaire. Ce modèle de mouvement peut par exemple être obtenu par recalage déformable (Cf. Chapitre 3, partie 2.1.5). Il nous faut bien entendu disposer de l'image de l'objet :

- soit 2 TDM 3D, correspondant à deux instants différents du mouvement respiratoire comme par exemple la fin d'expiration et la fin d'inspiration [Sarrut et al., 2006],
- soit un TDM 4D.

Dans notre cas, nous disposons d'un TDM 4D, donc de 10 TDM 3D, parmi lesquels nous fixons un TDM 3D de référence t_0 (par exemple, la phase intermédiaire du cycle respiratoire). La dose cumulée revient donc à sommer des doses statiques correspondant à chaque instant selon le modèle de mouvement, c'est-à-dire en tenant compte du champ de déformation. Elle peut être exprimée de la façon suivante :

$$D_{cumulée}(x, y, z) = \int D_{tissu}(\varphi(x, y, z, t), t) dt$$

avec $D_{cumulée}(x, y, z)$, la dose que chaque élément de tissu reçoit (globale)

$D_{tissu}(\varphi(x, y, z, t), t)$, la dose que chaque élément de tissu reçoit à un instant t

t , temps couvrant l'ensemble du cycle respiratoire

La MCD nous a servi essentiellement à valider le procédé d'obtention de distributions de dose cumulée avec cette MCD puisque nous ne disposons pas encore de fantôme déformable (dans lequel nous pouvons faire des mesures avec détecteurs). Nous n'avons retenu ici qu'un seul mouvement du plateau mobile (sens supéro-inférieur) : nous ne mesurons qu'une transformation rigide (pas de déformation, distorsion du fantôme).

2.3 Dispositifs expérimentaux

2.2.1 Fantômes

Notre dispositif est composé de deux éléments : un fantôme cubique représentant le milieu d'intérêt à irradier et un plateau dynamique doté d'un mouvement supéro-inférieur et antéro-postérieur (Cf. Figure 53). Le fantôme cubique est dans la **configuration de référence « homogène »** lorsqu'il est constitué uniformément d'un matériau équivalent eau (polyéthylène de haute densité de densité 0,97). Ses dimensions sont de 20x20x20 cm³. Il est dans la **configuration « hétérogène » ou « tumeur dans le poumon »** lorsqu'il est constitué d'un insert en polyéthylène (« tumeur ») centré dans du bois (poumon). L'insert a pour dimensions : 4x4x4 cm³. Le plateau peut générer des mouvements sinusoïdaux, dans une ou deux directions (simultanément), avec une période fixée à 4s, correspondant à la période respiratoire moyenne chez l'homme, et des amplitudes de déplacement variables (0,5, 1 et 1,5 cm).

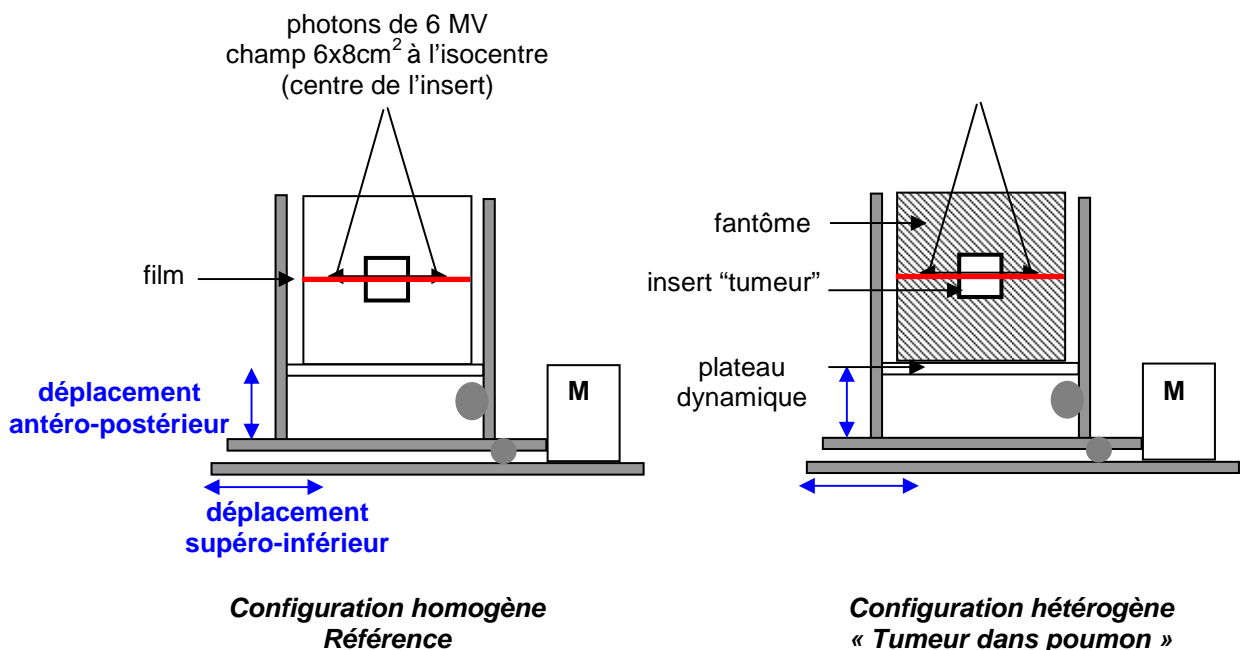


Figure 53 : Coupe sagittale du dispositif expérimental pour les mesures avec films en modalité dynamique (M : moteur).

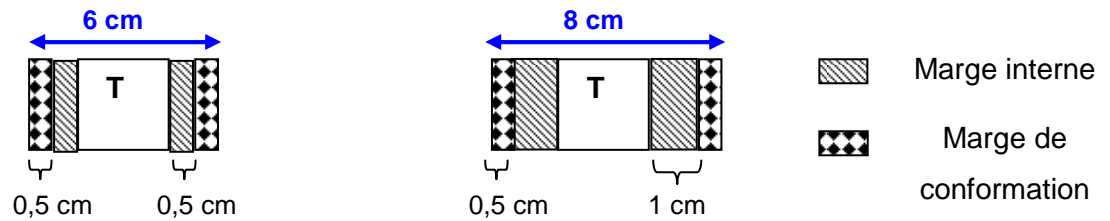
2.2.2 Modalités d'irradiation

Un film en position centrale dans le fantôme cubique a permis d'estimer l'élargissement de la pénombre en présence de mouvement (Cf. Figure 53) et de valider le modèle de cumul de la dose (Cf. Figure 55). Le choix de la taille des champs d'irradiation a été entrepris selon deux critères : le premier correspondant au cas clinique et le deuxième correspondant au cas le plus défavorable (pas de marges de sécurité). Dans la situation clinique, nous avons choisi d'irradier les films avec un champ de 6 x 8 cm². En effet, nous avons voulu tenir compte des différentes marges habituellement ajoutées à la tumeur (c'est-à-dire de l'insert). La marge interne compense du mouvement antéro postérieur d'amplitude de 5 mm et du mouvement supéro inférieur d'amplitude

de 10 mm. La marge de conformation est de 5 mm dans toutes les directions²⁴. Nous nous sommes affranchis de la marge de repositionnement (Cf.

Figure 54).

Ce cas nous a servi à la quantification de l'élargissement de la pénombre en fonction du milieu et de l'amplitude du mouvement ainsi qu'à la comparaison de profils de dose dynamique mesuré et simulé.

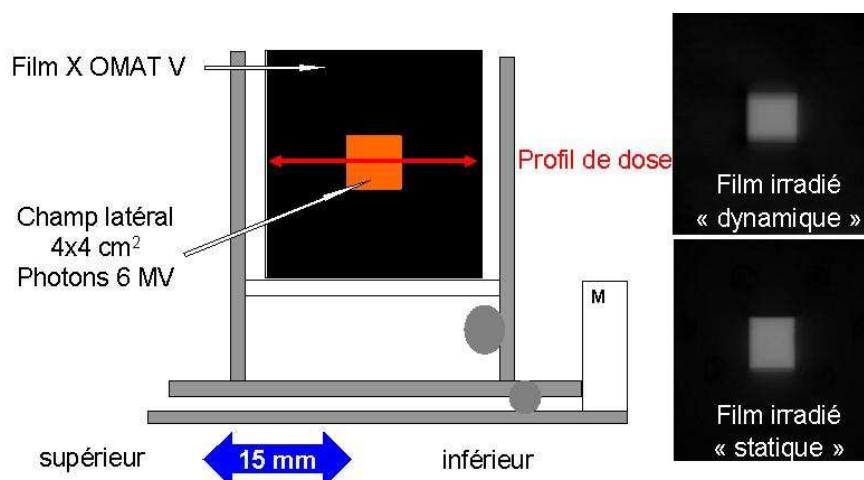


directions droite/gauche et antéro-postérieure direction supéro-inférieure

Figure 54 : Marges utilisées pour les irradiations en mode dynamique (T=tumeur).

Dans le cas de la validation de notre Méthode de Dose Cumulée, nous nous sommes placés dans les conditions les plus défavorables à savoir, l'irradiation du fantôme avec un champ correspondant strictement à la taille de l'insert soit un champ de $4 \times 4 \text{ cm}^2$. Nous n'avons donc pas pris en compte les différentes sources d'incertitudes dans ce cas là.

Toujours dans le cadre de la MCD, nous avons comparé les distributions de dose mesurées, issues de l'irradiation d'un film dans le fantôme en mode dynamique, et les distributions de dose cumulées par la MCD, issues de la simulation (calcul avec le TPS). En pratique, nous avons acquis, à l'aide du Big Bore, les images 4D du fantôme possédant un mouvement supéro inférieure sinusoidal de 15 mm d'amplitude. Nous avons reconstruit les images en 10 phases modélisant un cycle respiratoire. Ici, le déplacement entre deux phases du 4D TDM est estimé par recalage déformable. Nous avons ainsi obtenu un modèle de mouvement. Sur chacune des phases, nous avons calculé une distribution de dose avec un faisceau antérieur statique. Comme nous disposons du modèle de mouvement, nous pouvons suivre un élément de volume donc la dose reçue tout au long du cycle respiratoire. Nous pouvons représenter la dose dynamique sur n'importe qu'elle phase du cycle en attribuant à chaque élément de volume la dose cumulée par la MCD. Nous avons choisi de prendre la phase intermédiaire du cycle respiratoire, c'est-à-dire la phase 40%, comme référence. Des profils de dose ont été tracés dans la direction du mouvement et en passant par le centre de l'insert (Cf. Figure 55). Ces sont les profils mesurés et les profils simulés (par la MCD) que nous avons comparés.



²⁴ Classiquement, nous rajoutons 3 mm dans le sens supéro inférieure ; nous ne l'avons pas fait puisque nous n'avons qu'un seul faisceau.

Figure 55 : Coupe sagittale du fantôme « tumeur dans poumon » passant par le centre de l'insert ; visualisation du film, du champ d'irradiation et du mouvement du plateau dynamique dans le sens supéro-inférieur.

2.3. Résultats

2.3.1 Elargissement de pénombre

La Figure 56 et la Figure 57 montrent les valeurs de pénombres selon les deux dimensions du faisceau. Dans la Figure 56, les pénombres ont été mesurées par films dans le milieu homogène (HomoG), le bois (Bois) et le polystyrène expansé (Polyst). Les irradiations ont été effectuées avec un mouvement dans le sens antéro postérieur (AP) de 5 mm ou un mouvement dans le sens supéro-inférieur (TP) de 10 mm ou sans mouvement (statique). Dans la Figure 57, les mouvements sont combinés et d'amplitude 15 mm.

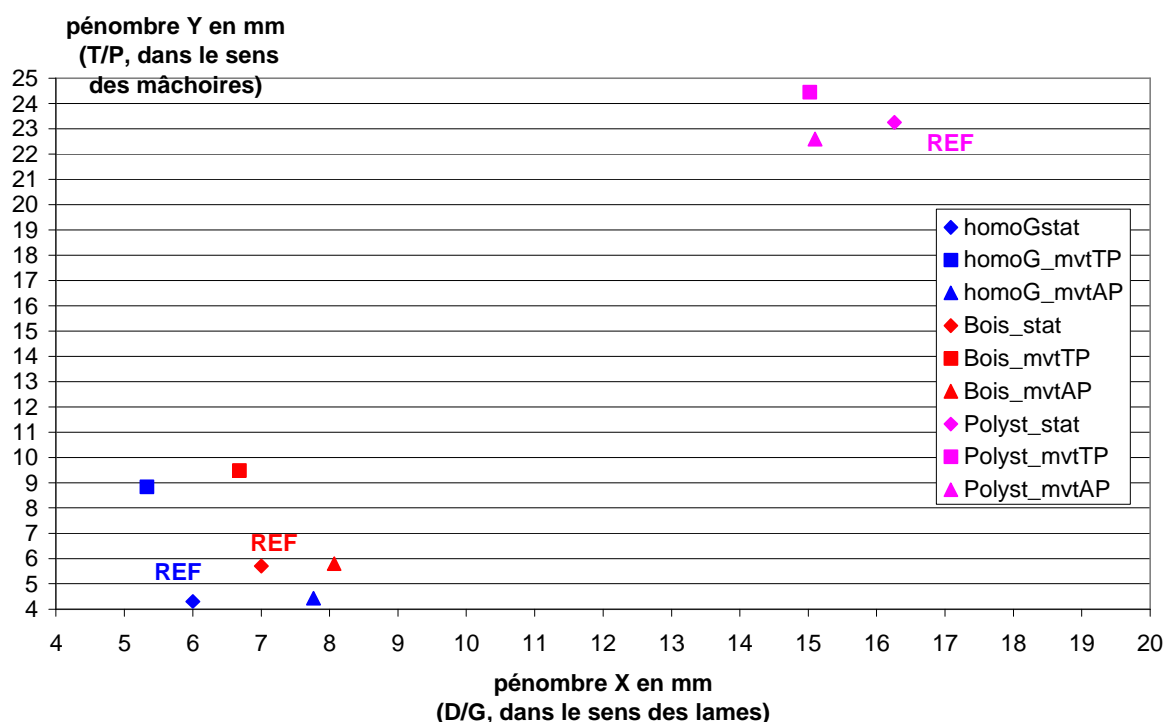


Figure 56 : Variation de la taille de la pénombre dans le milieu de référence homogène et dans les autres milieux hétérogènes, avec et sans mouvement d'amplitude Antéro-postérieure (de 5 mm et supéro-inférieure de 10 mm). (HomoG pour homogène ; Polyst pour polystyrène expansé)

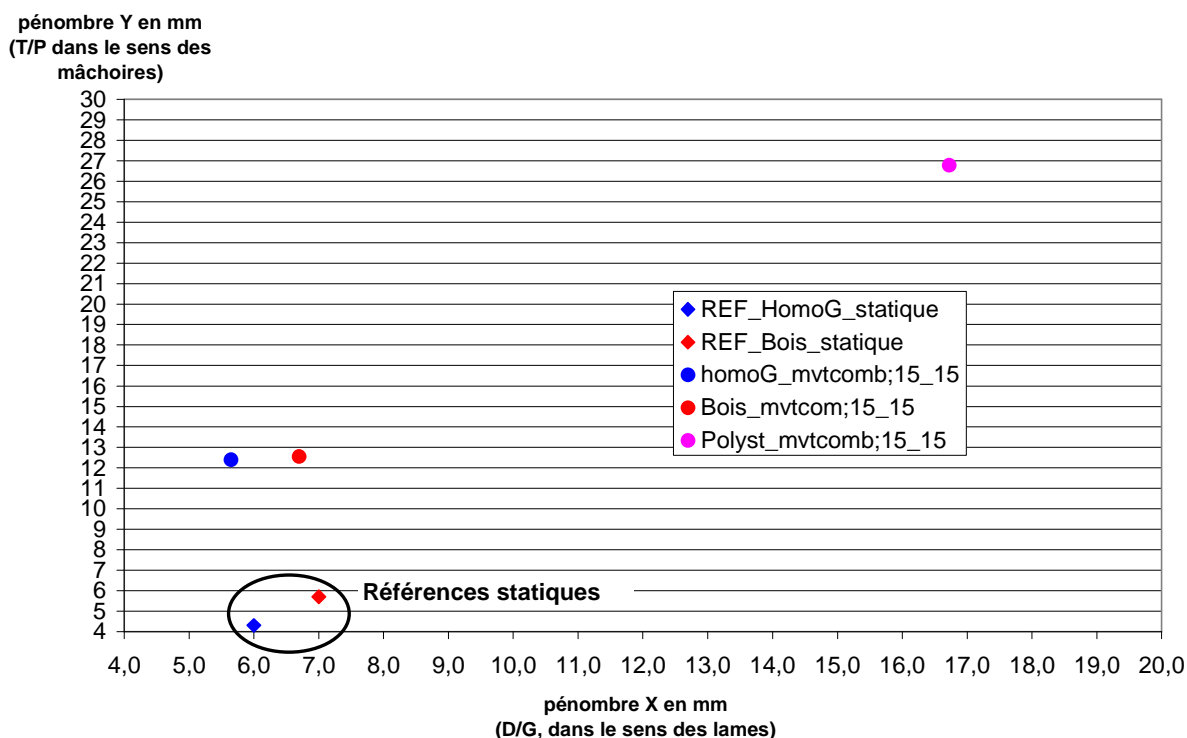


Figure 57 : Variation de la taille de la pénombre en fonction du milieu, le plateau mobile ayant les 2 mouvements combinés (antéro-postérieur et supéro-inférieur) d'une même amplitude de 15 mm.

Nous constatons d'après la Figure 56 que la pénombre est bien élargie dans la direction du mouvement par rapport à la référence statique. Le mouvement supéro inférieur (TP) a tendance à légèrement diminuer la largeur de la pénombre dans le sens droite-gauche (des lames) tandis que le mouvement antéro postérieur conserve la taille de la pénombre dans le sens TP des mâchoires, toujours par rapport à la référence statique. La Figure 57 montre l'effet des mouvements combinés de 15 mm sur l'élargissement de la pénombre. Le mouvement antero postérieur a peu d'influence sur cet élargissement. En effet, les films sont positionnés perpendiculairement au déplacement antéro postérieur du fantôme or celui-ci ne fait que varier la taille du champ. Les tailles de pénombres dans le PE sont particulièrement importantes puisqu'elles atteignent 27 mm dans le sens des mâchoires.

2.3.2 Comparaison des profils de dose dynamique mesurée et calculée (méthode basée sur le recalage)

Nous n'allons pas montré ici nos résultats effectués avec la méthode simple de sommation arithmétique de distributions de dose car le fantôme utilisé avait une tout autre configuration²⁵. Cependant, ils figurent dans l'

Annexe 17. La Figure 58 et la Figure 59 présentent les comparaisons d'hémi profils obtenus par la mesure et la simulation (MCD), en mode statique et dynamique, dans le bois et le polystyrène expansé respectivement. Concernant le bois, nous observons une assez bonne corrélation entre les hémi profils mesuré et simulé en mode dynamique. La comparaison des hémi profils en mode statique n'est pas satisfaisante dans la zone de pénombre (isodoses < à 50%). Les courbes se croisent au niveau de l'isodose 50% : le mouvement n'a pas d'influence sur la taille de champ.

²⁵ Ce fantôme possédait un seul mouvement sinusoïdal antéro-postérieur et un petit fantôme de 12x12x12 cm³ matérialisant « la tumeur dans le poumon »)

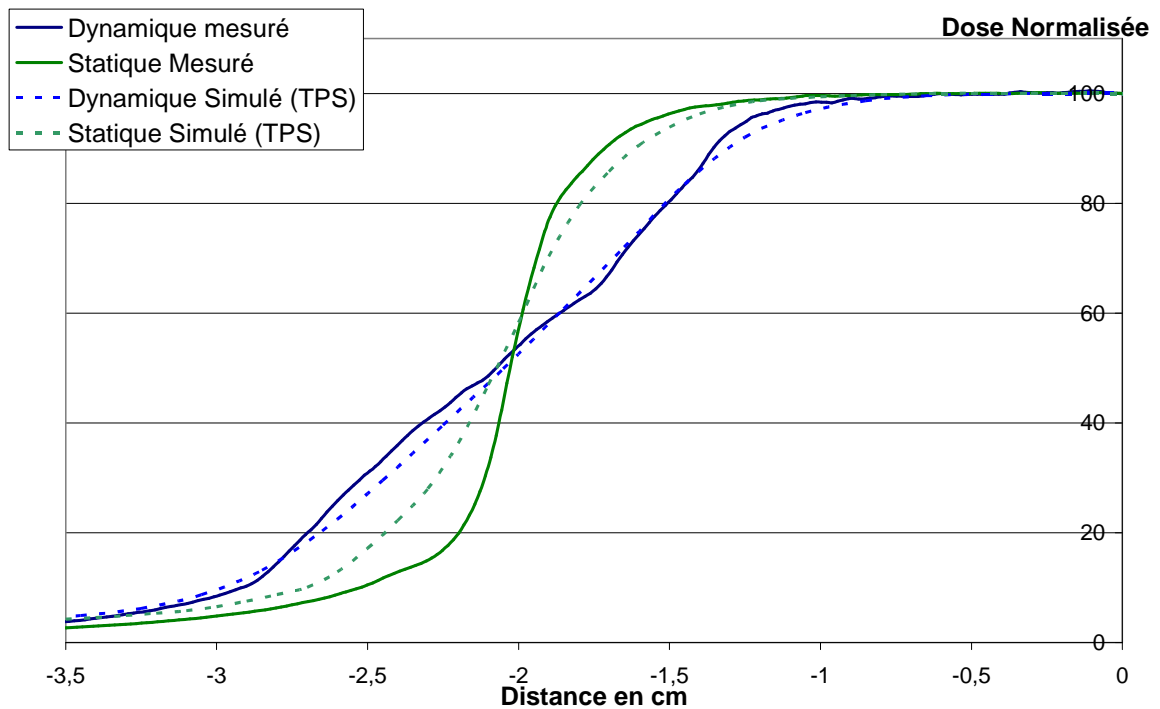


Figure 58 : Comparaison des héli-profils statique et dynamique, mesuré et simulé dans le fantôme en configuration « bois ».

En revanche, dans le polystyrène expansé, nous n’observons pas d’accord entre les profils mesurés et simulés. La pénombre mesurée est effectivement bien élargie lorsque nous passons du mode statique (4 mm) au mode dynamique (14 mm). Les pénombres simulées sont surestimées par rapport aux mesures.

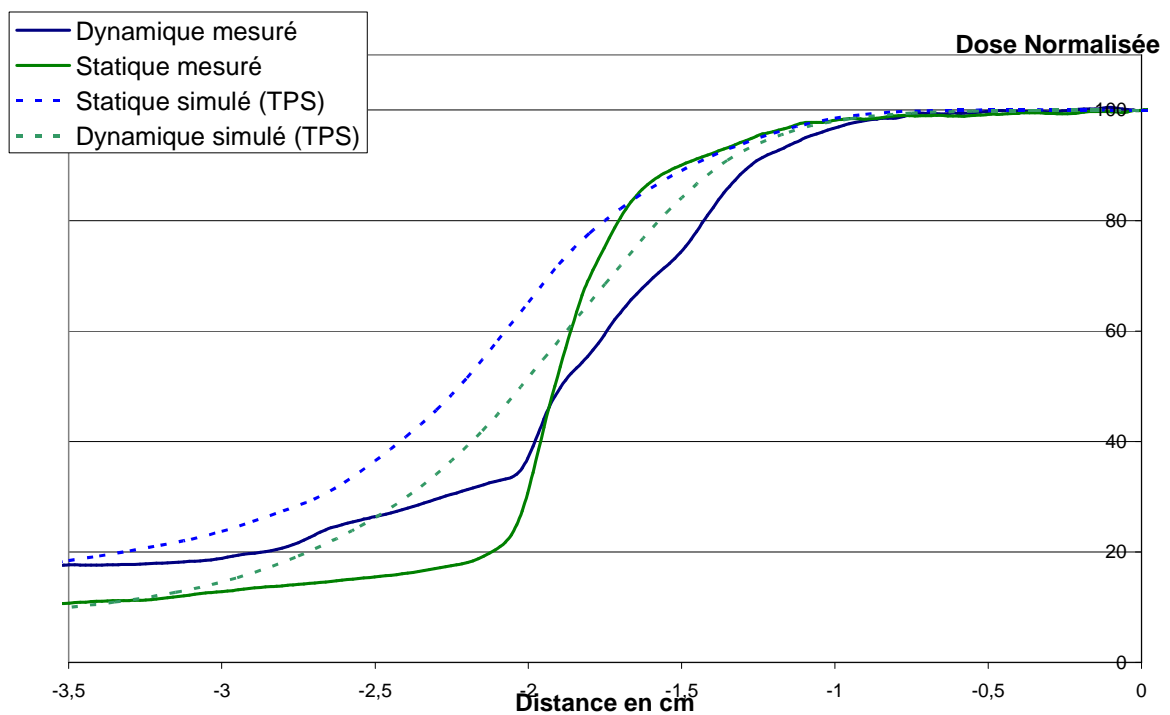


Figure 59 : Comparaison des héli-profils statique et dynamique, mesuré et simulé dans le fantôme en configuration « polystyrène expansé ».

2.4. Discussion

L'irradiation d'un objet en mouvement soulève plusieurs problèmes que nous allons discuter point par point.

a/ Conséquences du mouvement de l'objet sur la distribution de dose

Le mouvement d'un objet en cours d'irradiation entraîne un étirement des isodoses, donc un flou. Il se matérialise par l'élargissement de la pénombre. La comparaison des profils de dose issus d'une irradiation dynamique et statique montre que les courbes se croisent à l'isodose 50% : la taille de champ n'est pas agrandie par le mouvement.

b/ Faisabilité de la « dose cumulée » et limites

Nous avons vu que les résultats dans le bois semblent cohérents et qu'ils nous confortent dans la faisabilité et la validité de la Méthode du Cumul de la Dose puisque l'écart est faible entre le profil mesuré et le profil calculé (issu de la MCD). Dans la littérature, très peu d'études font l'objet d'une validation des méthodes permettant le calcul d'une dose cumulée. Le temps de calcul n'est pas vraiment rédhibitoire : il est de 2 heures environ pour modèle de mouvement et de moins de 2 minutes pour le calcul de la dose cumulée. La première limite est l'utilisation d'un seul mouvement du fantôme. En effet, notre plateau mobile ne possédant pas de mouvements synchronisés, nous n'avons utilisé que le mouvement supéro inférieur pour notre étude. L'utilisation d'un fantôme rigide, non déformable est également une limite.

c/ Qualité du dispositif expérimental

La conception d'un fantôme anthropomorphe respirant est délicate. D'un part, le choix des matériaux constituant le fantôme « tumeur dans le poumon » est limité car fonction de leur densité massique, géométrie, facilité d'usinage et coût. D'autre part, des nombreuses précautions sont à prendre dans la motorisation du plateau afin qu'aucun matériau de haute densité ne vienne perturber le champ direct d'irradiation. Nous pouvons dire que notre plateau dynamique et le fantôme représentent au mieux le poumon du point de vue de la densité de matériaux, du volume exploré (cube de 80 cm³) et des amplitudes et période de mouvement. Seulement quelques auteurs disposent d'un dispositif simulant le poumon. Kashani et al. ont publié une note technique concernant un fantôme déformable constitué d'un fantôme thoracique associé à un diaphragme motorisé. Ce dernier comprime et décomprime la mousse contenue dans le thorax [Kashani et al., 2007]. Une équipe anglaise a construit fantôme respirant anthropomorphe avec des poumons déformables [Nioutsikou et al., 2006]. Une tumeur, dont la trajectoire est pilotée, est insérée dans un des poumons. Des études dosimétriques ont été réalisées à l'aide de films Gafchromic pour étudier les effets de la respiration sur les traitements IMRT.

d/ Prise en compte des petits champs et du milieu de faible densité par la Superposition

Cette étude a encore soulevé le problème de la qualité de restitution de la dose par l'algorithme en condition de petit champ et de faible densité. Notre simulation de dose cumulée en présence de PE n'a pas pu être validée en raison de la faiblesse de la modélisation : pour que les profils mesurés et simulés en mode dynamique ne coïncident il faut tout d'abord que les profils statiques soient bien modélisés. Il faut souligner aussi que nous avons choisi le cas le plus défavorable c'est-à-dire que la taille du faisceau au centre du dispositif (isocentre) correspond strictement à la taille de l'insert. Donc deux phénomènes complexes viennent s'ajouter : la pénombre élargie du faisceau par le milieu peu dense et le mouvement du fantôme.

3. Conclusion du chapitre

Il y a quelques années encore la correction d'hétérogénéité créait un débat dans le domaine de la physique médicale. Nous avons montré que les algorithmes basés sur une correction simplifiée comme le Clarkson et la Convolution représentaient une source d'erreur non négligeable sur la restitution de la dose dans les milieux de faible densité puisqu'ils ont tendance à la surestimer. Par contre, l'algorithme de Superposition présente une performance de calcul satisfaisante, non

seulement au niveau des interfaces « poumon/eau » mais aussi en ce qui concerne l'élargissement de la pénombre du faisceau en milieu équivalent poumon, puisqu'il se rapproche de la mesure à moins de 4% (dans ces conditions). Notre modèle de calcul de référence dans les milieux de faible densité est donc la Superposition.

Ces études expérimentales sur fantômes nous ont également permis de mettre en exergue la difficulté de trouver un modèle expérimental ainsi que des détecteurs parfaits, c'est-à-dire limitant au maximum les incertitudes sur les mesures de la dose. En effet, nous avons constaté que le bois n'est pas satisfaisant en terme de précision de mesures de dose aux interfaces « poumon/eau ». Enfin, nous avons proposé et validé expérimentalement une méthode de cumul de dose. Cette méthode utilise un modèle de mouvement pour « déplacer les points de dose » et donc restituer la dose réellement reçue par l'objet en tenant compte du temps. Ce processus est encore délicat à mettre en œuvre dans la routine clinique car les TPS ne sont pas adaptés pour l'instant.

Dans le chapitre suivant, nous avons repris les comparaisons de performance des algorithmes du TPS ainsi que le modèle de cumul de la dose mais cette fois sur des données patient.

Chapitre 5 : Application clinique de la personnalisation des marges en modalité statique et dynamique

Ce chapitre correspond à l'application clinique de ce que nous avons mis en évidence expérimentalement dans le chapitre 4. Nous nous sommes donc appuyés sur des données de patient. Deux marges ont été étudiées, la marge correspondant au mouvement de la tumeur c'est-à-dire la **marge interne**, et la marge correspondant à la pénombre du collimateur que nous avons nommée **marge de conformation**. Nous rappelons que la marge interne intervient dans la construction du volume prévisionnel (PTV) tandis que la marge de conformation compense la décroissance de dose due à la pénombre du collimateur primaire²⁶. La **Méthode de Cumul de Dose** a également été utilisée afin de rendre compte de la dose réaliste reçue par le patient au cours de sa respiration.

1. Performance des algorithmes de calcul de dose et détermination de la taille de la marge de conformation en modalité statique

1.1. Objectifs

Cette étude est une vérification, sur les images TDM d'un patient, des observations faites avec les **fantômes A et B**. Elle a pour but :

- d'évaluer la performance des algorithmes de calcul de distribution de dose disponibles sur notre TPS,
- et les marges de conformation nécessaires afin que la couverture de dose du PTV soit conforme aux spécifications de l'ICRU 50 et 62.

1.2. Méthodes

1.2.1 Performance des algorithmes de calcul de dose

Nous avons sélectionné un examen TDM d'un patient atteint d'une petite tumeur dans le lobe pulmonaire inférieur gauche. Des profils dans les trois directions ainsi que l'analyse des histogrammes dose volume, nous ont permis de déduire qu'elles étaient les marges de conformation adaptées à ce traitement même (Cf. Figure 60).



Figure 60 : Coupe transverse passant par l'isocentre de la balistique (12 faisceaux, dose totale prescrite = 70Gy).

²⁶ Elle assure les critères de validation de la planimétrie décrits dans l'ICRU 50 et 62, une couverture de dose du PTV comprise entre 95% et 107% de la dose prescrite.

1.2.2 Taille des marges de conformation

Comme nous l'avons constaté avec les mesures sur fantôme statique, l'algorithme de Superposition est celui qui restitue le mieux les phénomènes de manque de diffusé liés aux faibles densités et l'accroissement de dose, « build up » à l'entrée d'un milieu de densité plus élevée (égale à 1). Nous avons donc estimé la taille des marges isotropiques nécessaires autour du PTV afin que celui-ci reçoive au moins 95% de la dose prescrite.

Nous avons simulé 4 cas cliniques correspondant à des tumeurs de diamètres différents irradiées avec ou sans blocage respiratoire :

- un GTV de diamètre 1cm en blocage respiratoire (GTV1 BR),
- un GTV de diamètre 1cm en respiration libre moyenne (GTV1 RL),
- un GTV de diamètre 3 cm (GTV3) en blocage respiratoire (GTV3 BR),
- et un GTV de diamètre 3 cm (GTV3) en respiration libre moyenne (GTV3 RL).

Dans le cas du blocage respiratoire, nous avons défini une marge de 0,5cm pour l'obtention du CTV et une marge de 1cm pour l'obtention du PTV (Cf. Figure 61). La marge de 1cm résulte de l'addition de la marge résiduelle de mouvement, de la marge de repositionnement du patient et des erreurs de calculs dosimétriques et de la géométrie de l'accélérateur. Les densités électroniques du GTV et des poumons ont été fixées respectivement à 1 et 0,15. Une balistique composée de 12 faisceaux équidistribués et isopondérés a été réalisée (dose totale de 70 Gy). Les faisceaux sont conformés au PTV avec des marges de conformation croissantes. L'algorithme utilisé pour le calcul de la distribution de dose est la Superposition (Cf. Figure 62). La même procédure a été suivie en respiration libre si ce n'est que la densité des poumons est de 0,25 et la marge assurant le passage du CTV au PTV fixée à 1,5 cm. La superposition de l'isodose 95% avec le bord du PTV nous permet de dire que la conformation est adaptée.

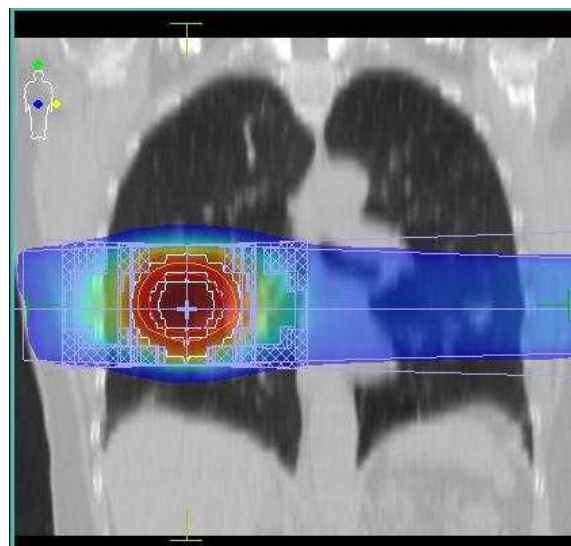
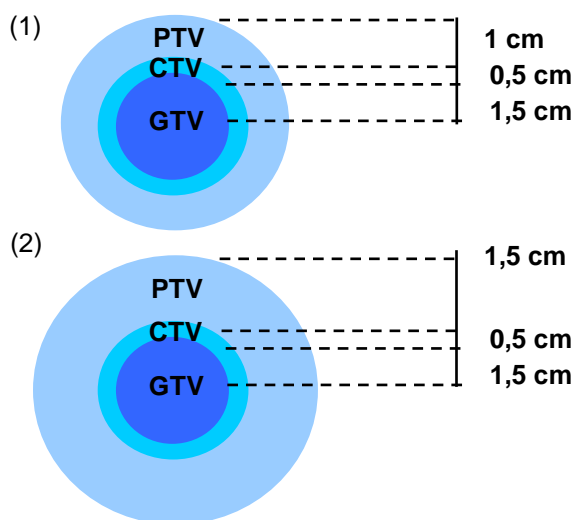


Figure 61 : A gauche (1) Simulation d'une tumeur du lobe médian droit chez un patient traité en blocage respiratoire. (2) Simulation d'une tumeur du lobe médian droit chez un patient traité en respiration libre moyenne ; A droite, coupe coronale montrant les GTV fictif, ses marges et la balistique de traitement.



Figure 62 : Coupe transverse montrant les volumes fictifs dans le poumon droit ainsi que la balistique à 12 faisceaux.

Nous avons repris la même configuration que précédemment à savoir, les deux tailles de GTV et les deux modalités respiratoires de traitement. Nous avons comparé ici trois méthodes de calcul de distribution de dose :

- Méthode 1 : un calcul avec l’algorithme de Clarkson et une marge de conformation de 5 mm,
- Méthode 2 : un calcul avec l’algorithme de Superposition et une marge de conformation de 10 mm,
- Méthode 3 : un calcul avec l’algorithme de Superposition et une marge de conformation adaptée à la taille de la tumeur et à la modalité respiratoire (Cf. Tableau 9).

		Marges de conformation en mm		
		Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
GTV1	BR	5	10	objet de l'étude
	RL			
GTV3	BR	5	10	objet de l'étude
	RL			

Tableau 9 : Marges de conformation appliquées dans chacune des méthodes.

Une marge de 3 mm dans la direction supéro-inférieure a systématiquement été rajoutée afin de compenser la différence de combinaison des pénombres de tous les faisceaux. Les volumes de l'isodose 95% et de l'isodose 50% ont été relevés dans les trois méthodes.

1.3. Résultats

1.3.1 Performance des algorithmes de calcul de dose

Sur la Figure 63, la Figure 64 et la Figure 65, nous avons comparé, dans chaque direction, les profils de dose calculés par les 3 algorithmes disponibles sur XiO, en indiquant les bords du PTV et du CTV ainsi que les isodoses de prescription de l'ICRU 50 et 62 (la 95 % et la 107%).

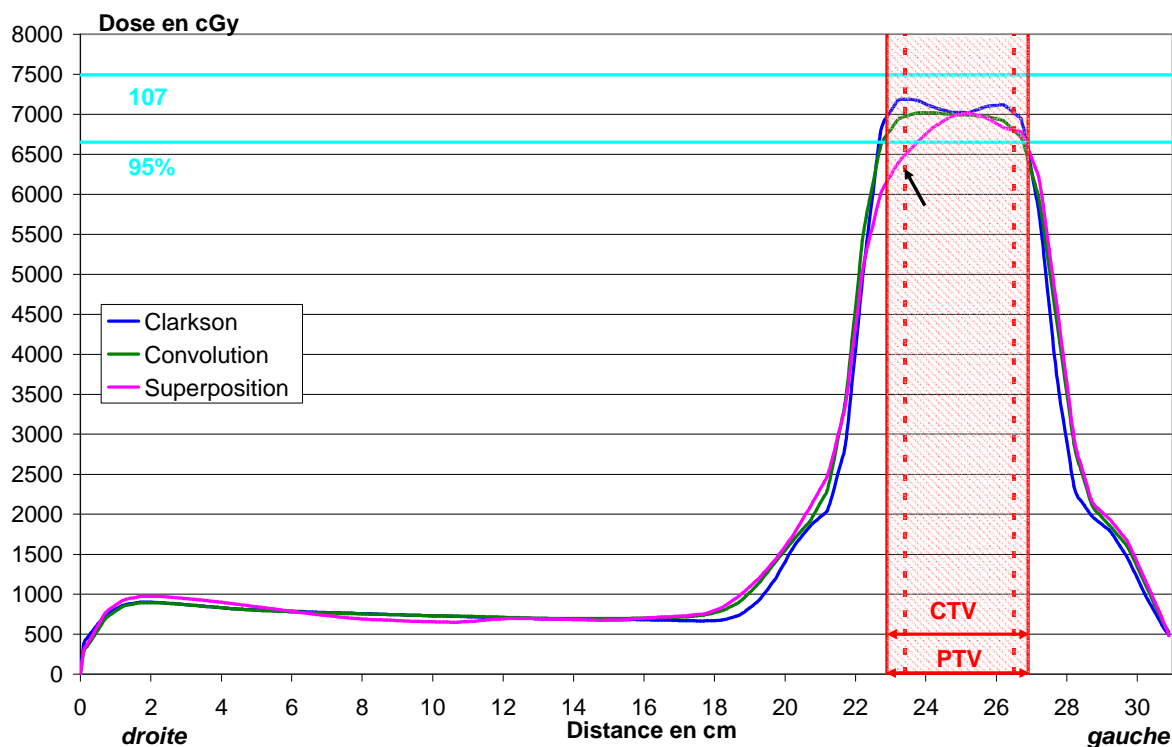


Figure 63 : Comparaison des profils dans le sens droite gauche pour une irradiation avec des photons de 6 MV avec les trois algorithmes de calcul de dose. Les droites horizontales bleues correspondent aux isodoses 95 et 107% (de référence). Les bords du CTV sont délimités par les droites verticales en pointillés rouges. La flèche noire indique la zone de sous-dosage.

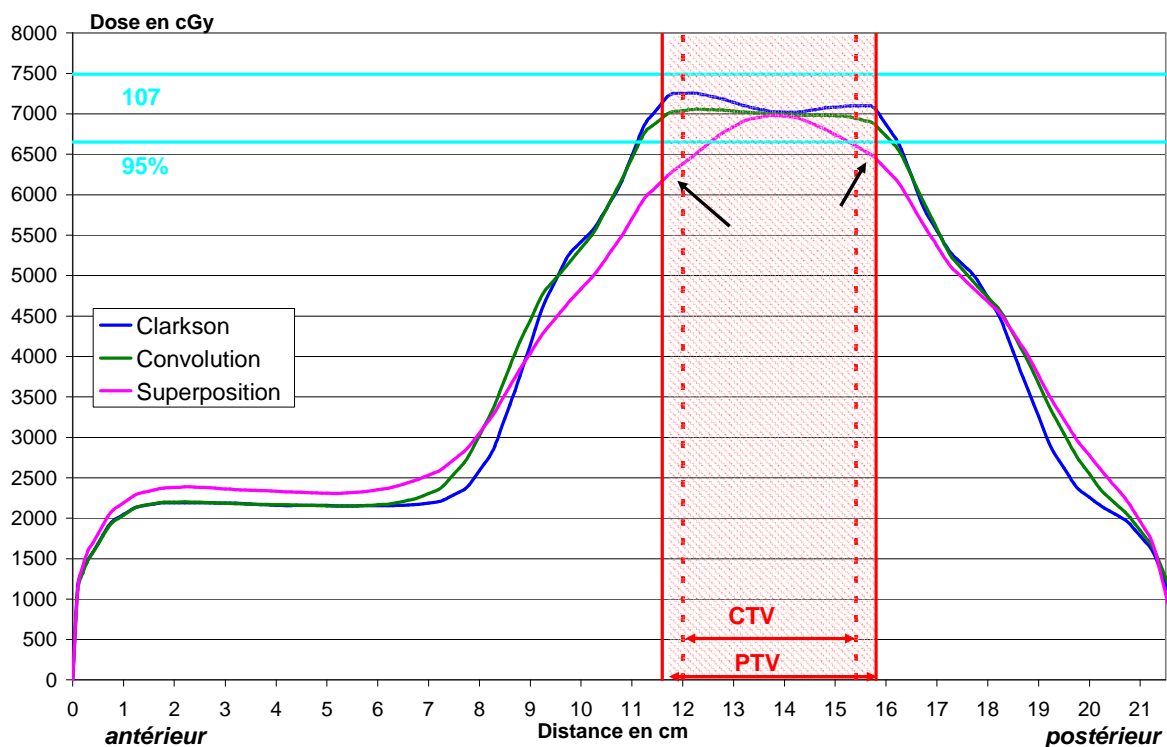


Figure 64 : Comparaison des profils dans le sens antéro-postérieur pour une irradiation avec des photons de 6 MV avec les trois algorithmes de calcul de dose.

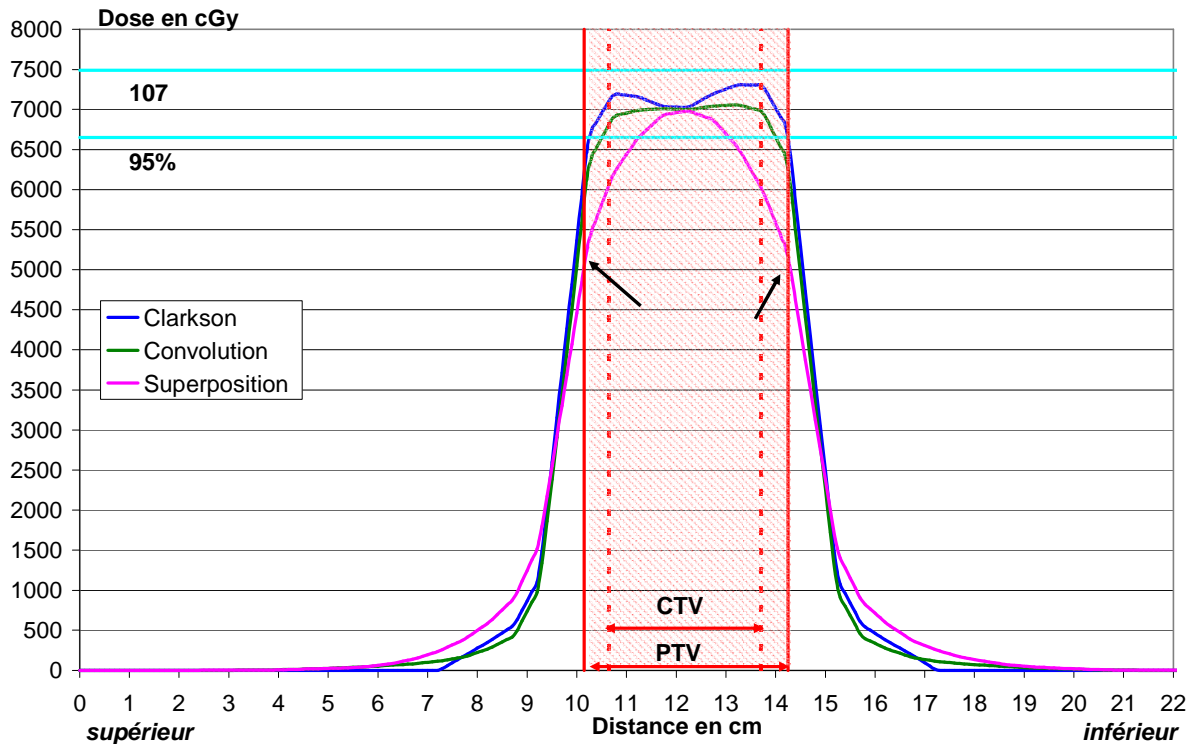


Figure 65 : Comparaison des profils dans le sens supéro-inférieur pour une irradiation avec des photons de 6 MV avec les trois algorithmes de calcul de dose.

Nous constatons que les distributions de dose issues des calculs avec les algorithmes de Clarkson et de Convolution semblent bien couvrir la tumeur. En revanche, un sous-dosage est observé sur les profils de dose obtenus avec la Superposition, plus précisément sur les bords du CTV et du côté du parenchyme pulmonaire. Il est estimé au maximum à **6,2%** (par rapport à l'isodose 95%) dans le sens droite gauche, **7,2%** dans le sens antéro postérieur et de **21,3%** dans le sens supéro inférieur. Concernant la répartition spatiale des isodoses, nous remarquons une différence nette entre les algorithmes (Cf. Figure 66). Tandis qu'avec le Clarkson et la convolution, les isodoses sont très rapprochées, traduisant un important gradient de dose, celles de la Superposition sont plus espacées. Ces dernières traduisent bien l'élargissement de pénombre qui existe au sein d'un milieu de faible densité. L'isodose 95% de la distribution de dose issue du calcul avec la Superposition n'a pas une forme arrondie comme les autres mais plutôt ovale avec une incursion en direction des côtes. La distribution de dose issue du calcul en Superposition est insatisfaisante car seul le GTV est couvert. Les marges de sécurité « standards » utilisées pour ce plan de traitement semblent correctes avec les algorithmes de Clarkson et Convolution mais sont tout à fait insuffisantes avec l'algorithme de Superposition.

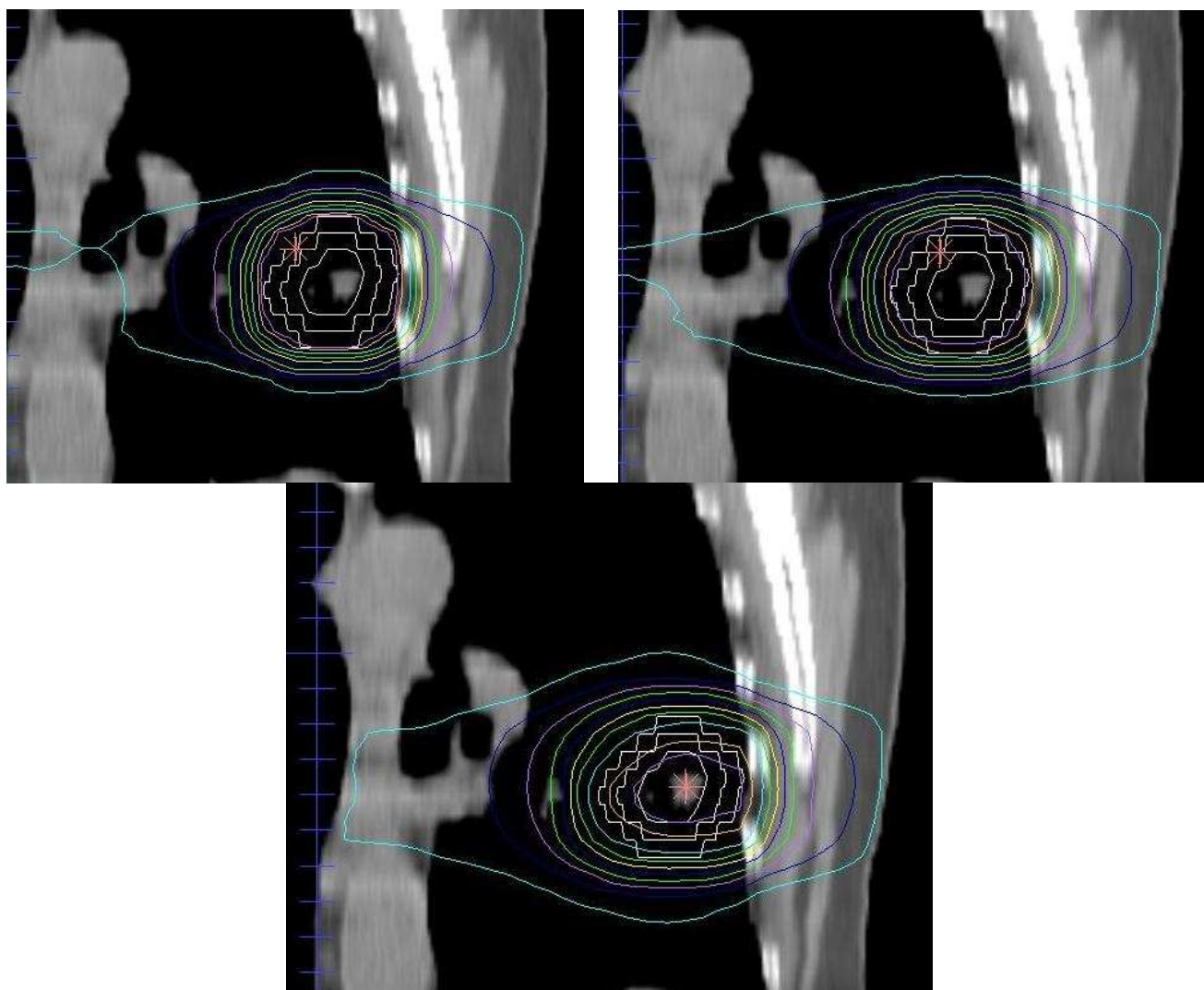


Figure 66 : Coupes coronales montrant les distributions de dose calculées par le Clarkson (en haut à gauche), la Convolution (en haut à droite), la Superposition (en bas). Les contours en blanc correspondent, aux GTV, CTV et PTV. L'isodose de référence (95%) apparaît en violet et la dose maximale apparaît sous forme d'étoile rose.

1.3.2 Taille des marges de conformation

a/ Simulation du blocage respiratoire - densité pulmonaire : 0,15 - Ø du GTV : 1 cm

D'après la Figure 67, la Figure 68 et la Figure 69 montrant les profils de dose dans deux directions, il serait nécessaire d'utiliser une marge dosimétrique de près de 18 mm tout autour du PTV afin d'assurer une couverture de dose compatible avec les critères décrits par l'ICRU 50 et 62. Dans le sens supéro-inférieur, 3 mm de plus sont nécessaires à bonne couverture de dose (Cf. Figure 69). La Figure 70 permet de visualiser l'évolution de la couverture de dose du CTV et du PTV en fonction de la marge de conformation utilisée.

Les variations de la couverture du volume cible par l'isodose de référence en fonction de la taille de la marge de conformation pour la simulation du blocage respiratoire avec un GTV de 3 cm se trouvent dans l'Annexe 18.

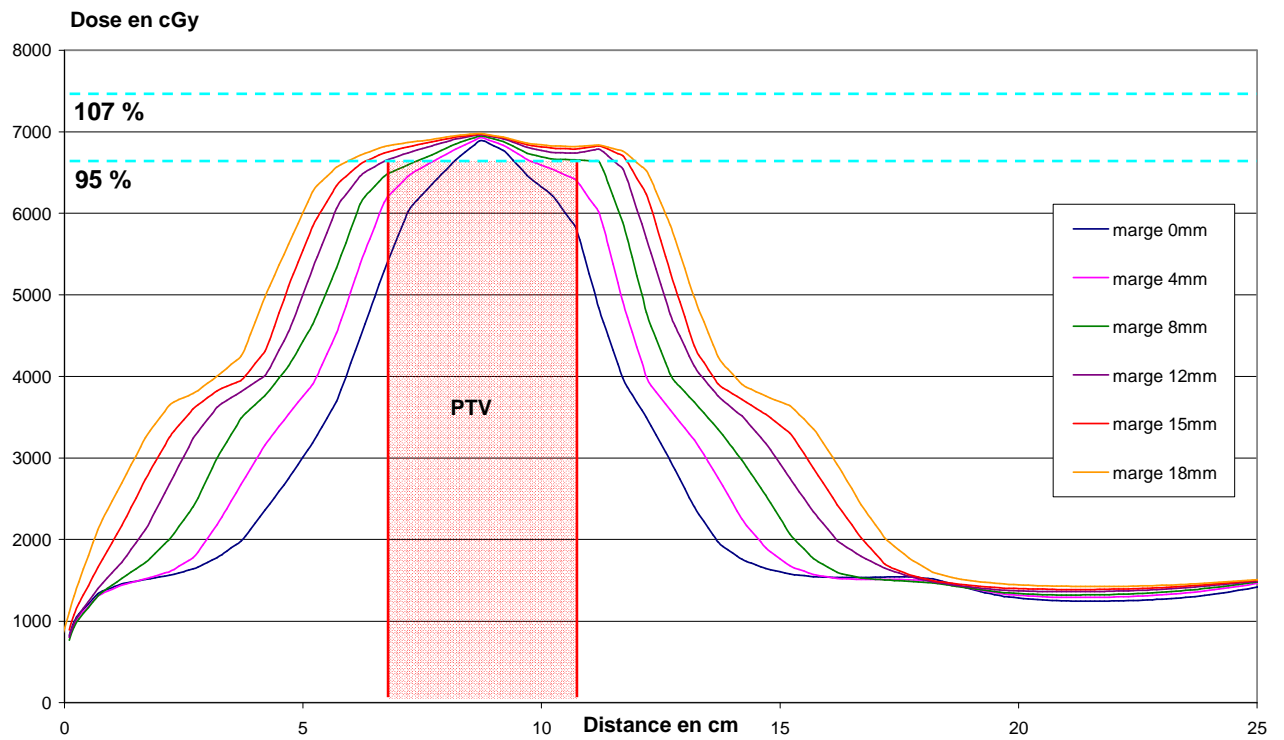


Figure 67 : Profils Droite Gauche en fonction de la taille de la marge.

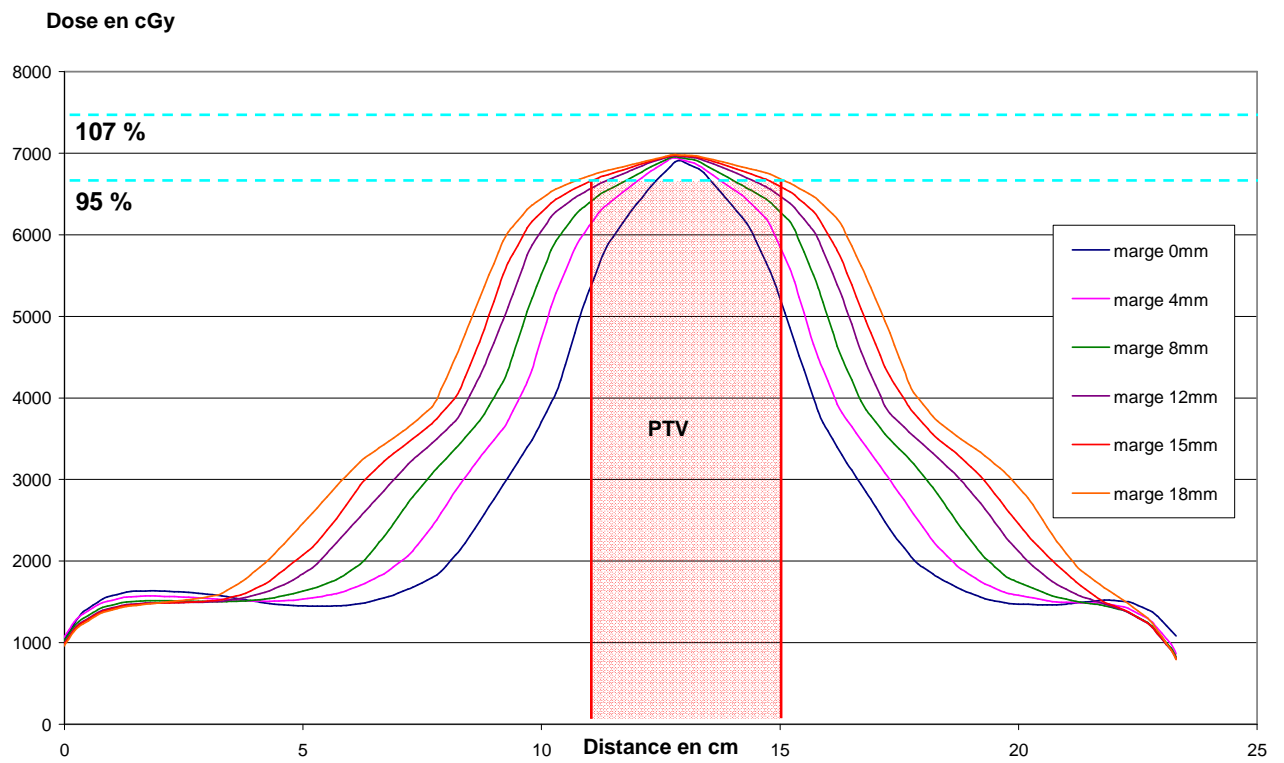


Figure 68 : Profils Antéro-Postérieur en fonction de la taille de la marge.

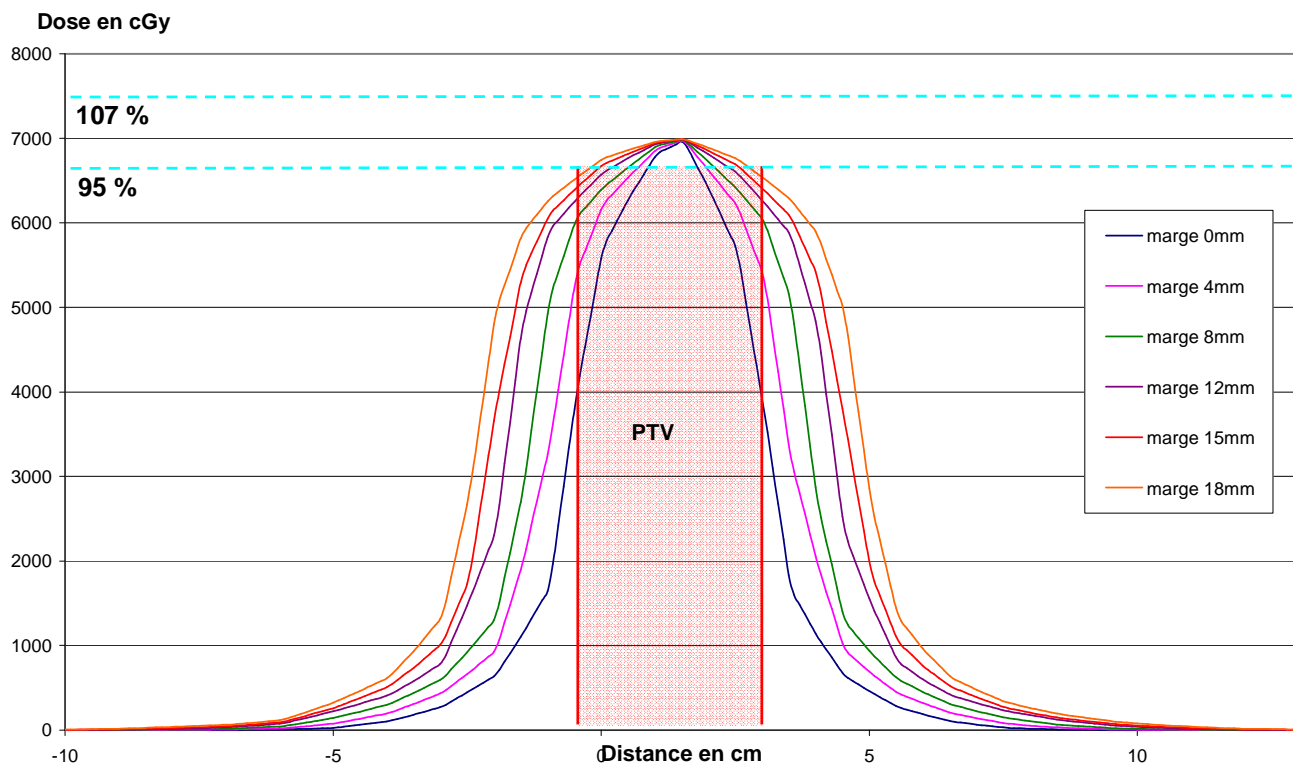


Figure 69 : Profils supéro-inférieur en fonction de la taille de la marge.

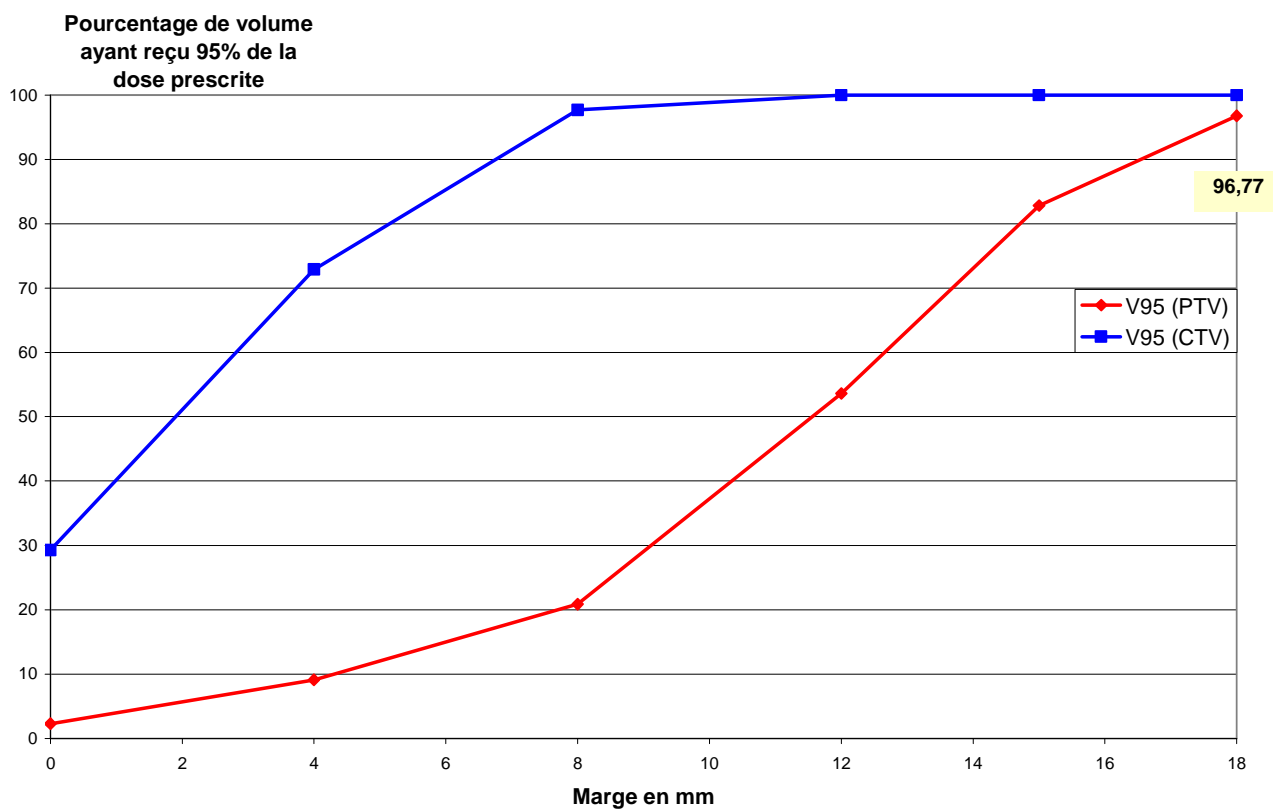


Figure 70 : Variation de la couverture du volume cible par l'isodose de référence en fonction de la taille de la marge de conformation.

b/ Simulation de la respiration libre - densité pulmonaire : 0,25 - Ø du GTV : 1 cm

Les résultats des profils de dose apparaissent dans l'Annexe 18 et l'Annexe 21. Dans ce cas, une marge de 12 mm était nécessaire afin que le PTV reçoive au moins 95% de la dose prescrite. La Figure 71, la Figure 72, la Figure 73 et la Figure 74 qui suivent donnent les variations de volume des isodoses de référence en fonction de la méthode et de la taille du GTV. Les points sont reliés par des droites pour faciliter la lecture. Les variations de la couverture du volume cible par l'isodose de référence en fonction de la taille de la marge de conformation pour la simulation du respiration libre avec un GTV de 3 cm se trouvent dans l'Annexe 19.

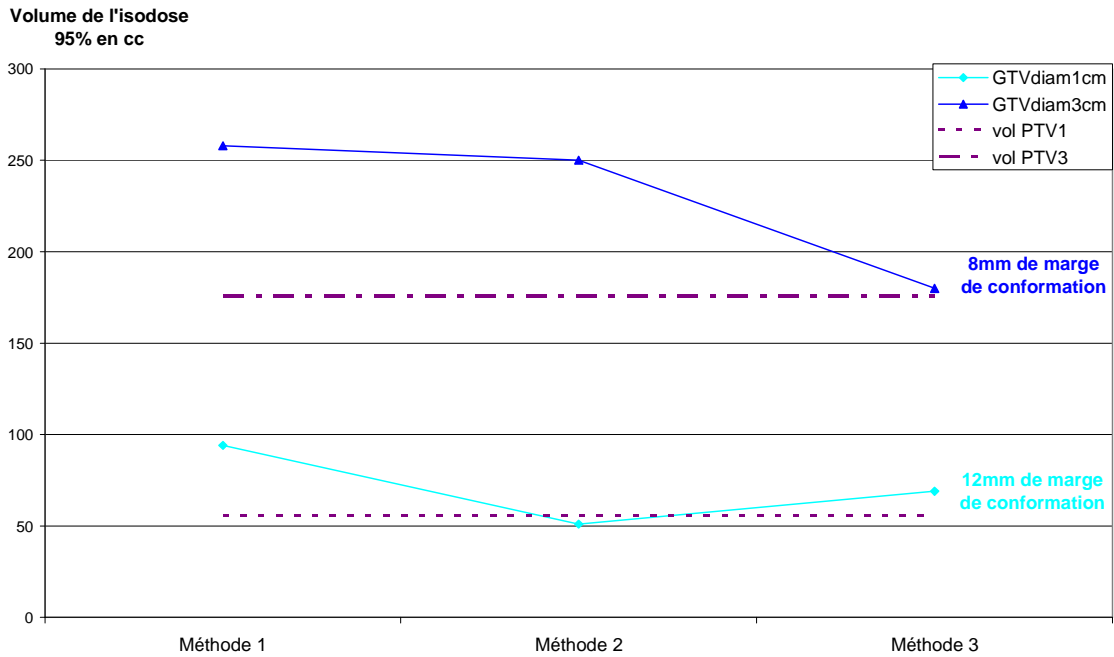


Figure 71 : Variation du volume de l'isodose 95% en fonction de la modalité de calcul et de sa marge de conformation associée - Respiration Libre

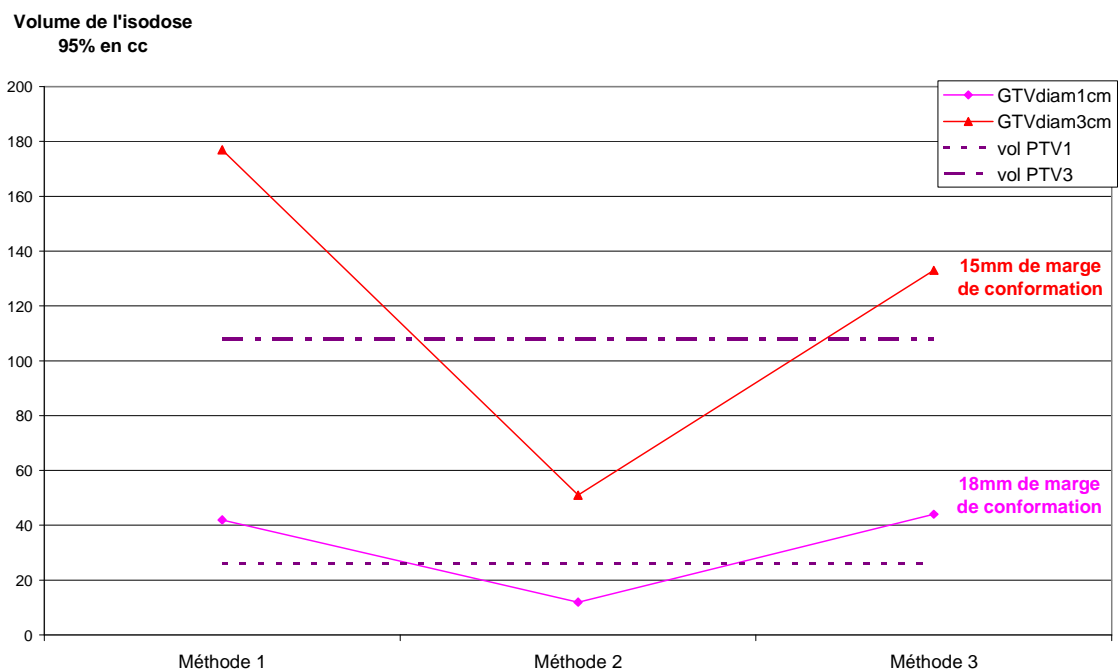


Figure 72 : Variation du volume de l'isodose 95% en fonction de la modalité de calcul et de sa marge de conformation associée - Blocage respiratoire

**Volume de l'isodose
50% en cc**

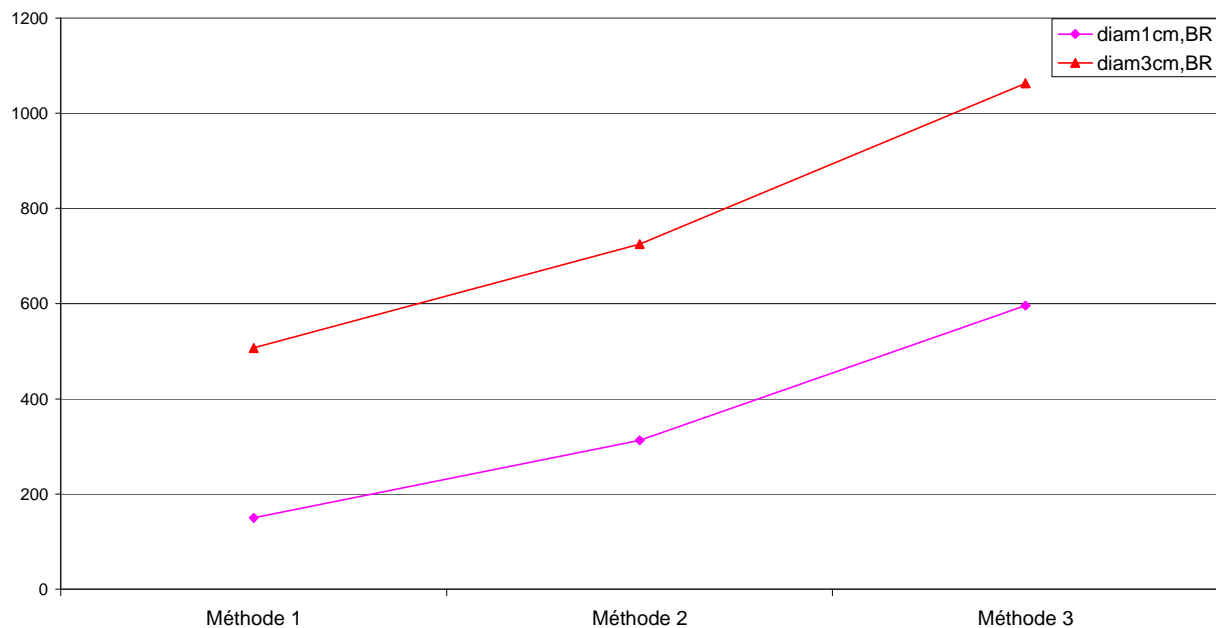


Figure 73 : Variation du volume de l'isodose 50% en fonction de l'algorithme de calcul et de sa marge de conformation associée - Blocage respiratoire

**Volume de l'isodose
50% en cc**

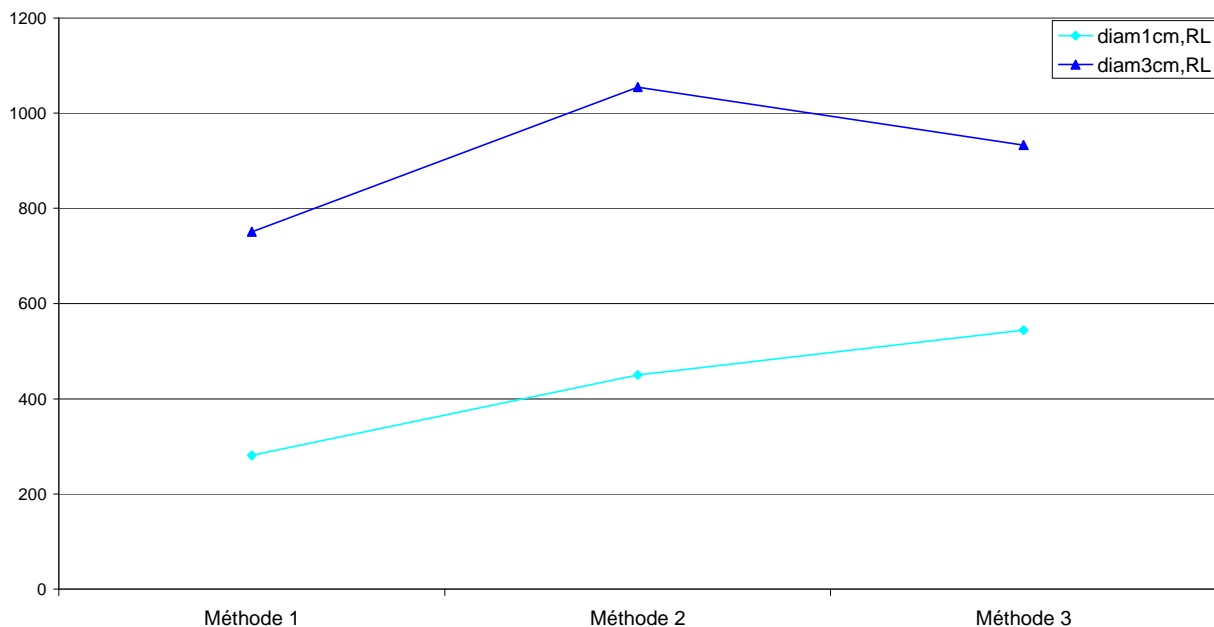


Figure 74 : Variation du volume de l'isodose 50% en fonction de l'algorithme de calcul et de sa marge de conformation associée - Respiration Libre

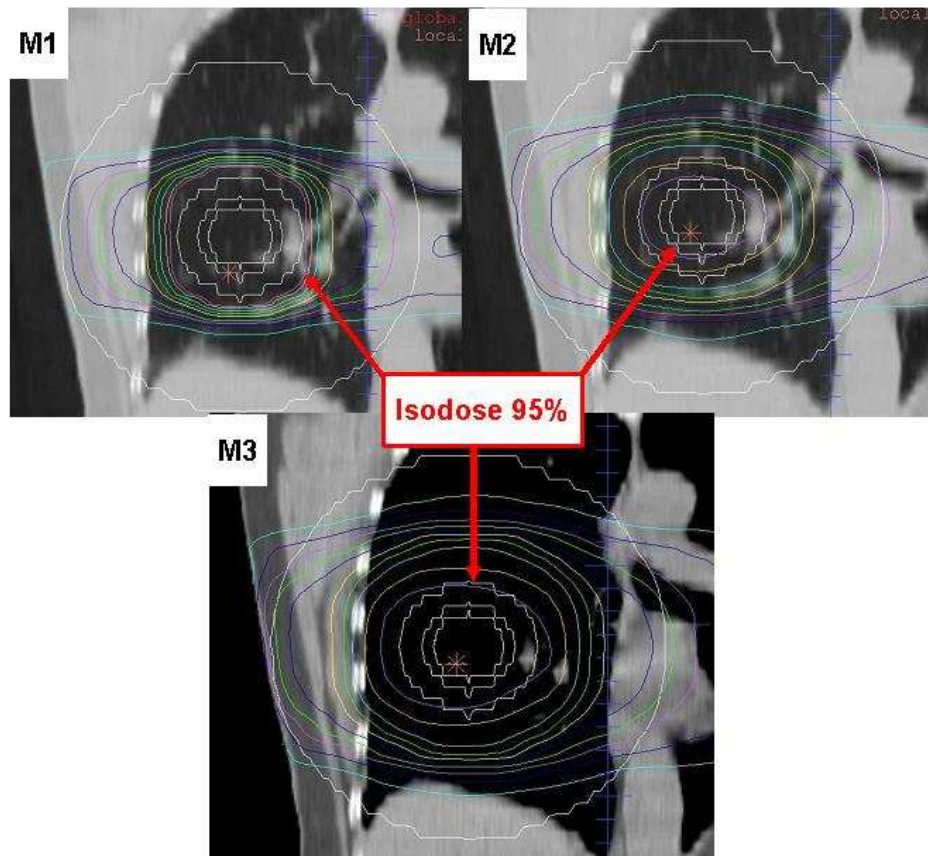


Figure 75 : Coupes coronales montrant les distributions de dose issues des méthodes 1, 2 et 3 (simulation du GTV de 1cm de diamètre, blocage respiratoire).

1.4. Discussion

a / Conséquences cliniques de la modélisation imparfaite des algorithmes de calcul

Tout comme l'étude expérimentale sur fantôme, nous constatons que les algorithmes de Clarkson et de Convolution surestiment la dose notamment aux bords de la lésion, c'est-à-dire à l'interface entre le poumon et la tumeur de densité 1. Ceci s'explique par la mauvaise prise en compte de l'équilibre électronique latéral. Il faut noter que nos observations en terme de faiblesse de corrections d'hétérogénéités sont moins prononcées au niveau du plan de traitement du fait de la compensation avec le nombre de faisceaux utilisés. Nous retrouvons les mêmes constatations que dans l'étude d'Engelsman et al. montrant des sous dosages du PTV allant jusqu'à 13% en photons de basse énergie et 21% en photons de haute énergie du fait de la mauvaise modélisation des algorithmes [Engelsman et al., 2001b].

Dans les cas cliniques, le danger de la faiblesse des algorithmes de calcul de dose réside au niveau de la validation du plan de traitement par le radiothérapeute. En effet cette validation repose sur une distribution de dose non réaliste, des calculs d'histogrammes dose –volume, de TCP et NTCP erronés.

b / Marge de conformation

Les marges de conformation que nous avons déduites de nos simulations sont relativement importantes (Cf. Tableau 10). Le passage du blocage respiratoire à la respiration libre, se traduisant par une augmentation de densité de 0,1 engendre tout de même une réduction de marge de conformation pouvant atteindre 6 mm.

diamètre du GTV	Taille des marges en mm	
	Blocage respiratoire (d=0,15)	Respiration libre (d=0,25)
1 cm	18	12
3 cm	15	8

Tableau 10 : Récapitulatif des marges de conformation nécessaires à la couverture du PTV par l'isodose 95%.

Bien entendu, avant d'introduire de telles marges, il faut s'assurer qu'elles ne sont pas délétères pour le poumon sain. Nous n'avons pu faire cette vérification que dans le cas du blocage respiratoire puisque l'acquisition TDM du patient a été réalisée ainsi (il n'y a donc pas d'extrapolation possible en respiration libre sinon nous introduisons le biais des volumes pulmonaires). C'est pourquoi, dans nos résultats nous avons toujours regardé le point de vue du PTV et CTV afin d'orienter le choix du radiothérapeute. Miller et al. ont également étudié les marges entre le bord du faisceau et le PTV afin que l'isodose 95% entoure ce dernier [Miller et al., 1998]. Des marges de 2 cm étaient nécessaires pour des énergies de 6 et 10 MV et de 2,5 cm pour une énergie de 25 MV.

Notre balistique consiste en 6 paires de faisceaux opposés co-planaires. Nous avons vu que dans le sens supéro-inférieur, la couverture du PTV est plus délicate : nous devons encore accroître la taille de la marge dans cette direction. L'utilisation de faisceaux multiples mais non co-planaires permettrait de pallier à ce problème car la contribution d'une pénombre spécifique à la dose à un certain point diminue.

b / Petits champs

Dans la partie expérimentale sur fantôme, nous avons déjà soulevé le problème des petits champs survenant particulièrement en stéréotaxie du poumon. Dans les traitements hypofractionnés, il arrive que le diamètre de la tumeur soit inférieur à 1 cm. Des champs trop petits compromettent l'homogénéité de dose sur la tumeur car les conditions d'équilibre électronique ne sont pas remplies. Donc un le choix d'une mauvaise modélisation peut être source d'un échec local du traitement. Ding et al. ont comparé différents algorithmes de calcul plus ou moins performants en terme de correction d'hétérogénéités dans les traitement stéréotaxiques extra-craniaux [Ding et al., 2007a]. Ils ont trouvé jusqu'à 40% de surestimation de la dose par l'algorithme Pencil Beam avec une correction d'hétérogénéité de type Batho.

2. Evaluation des marges internes résiduelles de mouvement pour le traitement du CBNPC par asservissement respiratoire

Depuis 2002, notre service de radiothérapie traite en asservissement respiratoire des patients atteints de CBNPC, de maladie de Hodgkin, de cancer du foie et de la glande surrénale, avec le système Active Breathing ControlTM (ABC) d'Elekta Oncology System (Cf. Figure 29 du chapitre 3). Nous comptons à ce jour plus de 200 patients ayant bénéficié de cette technique. Comme nous l'avons signalé dans le chapitre III, une étude basée sur un protocole clinique, appelé RESPI 2000, nous a permis d'évaluer la reproductibilité intra-séance dans l'ensemble du poumon [Sarrut et al., 2005b]. Nous commencerons donc dans cette partie à résumer les résultats de cette étude pour rebondir sur l'étude lui succédant, à savoir l'intégration dosimétrique des incertitudes de blocage respiratoire dans le plan de traitement.

2.1. Résumé de l'étude préliminaire "Non rigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer" [Sarrut et al., 2005a]

Nous n'avons extrait que le résumé de cet article dont l'intégralité figure à la fin du chapitre (voir Annexe 22). Cette étude a consisté à analyser la reproductibilité inter-séance du blocage respiratoire avec l'ABC et à développer des outils informatiques évaluant le déplacement pulmonaire tridimensionnel de chaque patient.

Onze patients atteints de CBNPC et insuffisants respiratoires ont été inclus dans un protocole clinique de phase II. Nous avons réalisé pour chacun d'eux 4 acquisitions TDM :

- une en respiration libre (référence),
- et trois en blocage respiratoire avec l'ABC (le patient se déplace entre chaque acquisitions, permettant ainsi une comparaison inter-séance des blocages respiratoire).

Le niveau de blocage a été effectué à environ 70% de la capacité vitale du patient ; il correspond à un blocage modéré. Nous avons utilisé des outils informatiques automatiques, basés sur le recalage déformable 3D (Cf. chapitre 3, partie 2.1.5) afin d'analyser les mouvements résiduels, inter-séance, du poumon et de la tumeur.

Tous les patients, sauf un, ont bien toléré le traitement conformationnelle avec l'ABC. Pour ces six patients, les différences de volume pulmonaires étaient inférieures à 5 %. Le déplacement résiduel 3D moyen à l'intérieur du poumon a été évalué entre 2,3 mm (SD 1,4) et 4 mm (SD 3,3), et celui du GTV de 0,9 mm (SD 0,4) à 5,9 mm (SD 0,7). Ce mouvement résiduel est apparu un peu plus élevé dans la partie inférieure du poumon. Pour 2 patients, nous avons mesuré des variations de volumes de plus de 300 cm³ et des déplacements supérieurs à 10 mm, probablement dû à la présence d'atélectasie et d'emphysème*.

Le blocage respiratoire avec l'ABC est efficace sur 6 patients. Des écarts significatifs ont été observés chez 2 patients en raison de leur état pulmonaire déficients. La méthode de recalage déformable est un outil performant dans l'évaluation de la reproductibilité de blocage et donc dans la personnalisation des marges internes.

2.2 Objectifs de notre étude

Des déplacements résiduels de la tumeur ont été observés dans l'étude préliminaire. En effet, d'un blocage à un autre, la tumeur peut avoir une position différente. On parle d'erreur intra-blocage lorsque les incertitudes de blocage surviennent entre deux blocages d'une même séance (entre deux champs par exemple) et d'erreur inter-blocages lorsque les incertitudes surviennent entre deux séances différentes. C'est pourquoi, nous avons défini deux objectifs :

- quantifier les conséquences dosimétriques de ces déplacements résiduels sur la couverture de dose du PTV,

- et déterminer les marges adaptées pour les traitements en blocage respiratoire avec l'ABC.

Remarque : Dans cette étude, nous nous affranchissons de l'algorithme de calcul. Cette étude étant antérieure aux travaux sur la performance des algorithmes de calcul et la personnalisation des marges de conformation, l'algorithme avec lequel les calculs de distribution de dose ont été faits est le Clarkson. Seul le mouvement résiduel inter-blocage est analysé.

2.2. Matériel et méthode

2.2.1 Acquisition des données patient

Huit patients, atteints de CBNPC et traités en radiothérapie, ont été inclus dans deux différents protocoles d'essai thérapeutique de phase II (Loi Huriet). Dans cette étude, notre critère d'éligibilité de patients a reposé sur le volume du GTV devant être inférieur à 100 cc (Cf. Tableau 11). Avant leur traitement les patients ont subi des tests de fonctionnalité respiratoire (Exploration Fonctionnelle Respiratoire*, EFR) afin d'évaluer leur état respiratoire ainsi que l'incidence du traitement sur leur fonction pulmonaire.

Le premier protocole, RESPI 2000, comprenait 4 patients ayant une tumeur non résécable (T1-T4, N0-N1, M0) et une sévère insuffisance respiratoire. Nous avons réalisé pour chacun de ces patients 3 examens tomодensitométriques en blocage respiratoire, appelés scan_{ref}, scan₁ et scan₂.

Le second protocole, OPTIM, comprenait 4 patients atteints de CBNPC ayant un volume expiratoire maximum par seconde* (VEMS) supérieur à 1 L. Nous avons réalisé pour chacun de ces patients seulement 2 examens tomодensitométriques en blocage respiratoire, appelés scan_{ref} et scan₁. Les blocages respiratoires ont été obtenus au moyen de l'ABC.

Patients	Protocole	Position de la tumeur	Volume du GTV (cc)
P1	OPTIM	BSG	89,6
P2	OPTIM	LSG	87,7
P3	OPTIM	LSG	55,1
P4	Respi 2000	LIG	4,8
P5	Respi 2000	LSD	85,8
P6	Respi 2000	LSG	22,9
P7	OPTIM	LMD	26,8
P8	Respi 2000	LID	38,7

Tableau 11 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude. Abréviations : BSG : bronche souche gauche ; LSG : lobe supérieur gauche ; LIG : lobe inférieur gauche ; LMD : lobe médian droit ; LID : lobe inférieur droit.

Avant l'acquisition des données anatomiques, les patients ont été informés sur la technique de traitement avec le système ABC et entraînés à effectuer plusieurs blocages respiratoires à la suite. En pratique, cette séance d'entraînement indispensable permet également de déterminer le seuil de blocage le plus adapté à la capacité respiratoire du patient. La durée moyenne des blocages respiratoires est de l'ordre de 15 s. Nous avons demandé aux patients de respirer régulièrement (succession de plusieurs volumes courant) puis d'inspirer de manière modérée jusqu'à atteindre le seuil de blocage, correspondant à environ 70% de la capacité vitale*.

Les examens tomодensitométriques ont été exécutés avec notre ancien scanner Picker® PQ 2000 (mono barrette) avec les paramètres suivants :

- mode spiralé,
- pitch de 1,5,
- épaisseur de coupe de 5 mm,
- temps de rotation du tube de 1s.

Avec un scanner monobarrette, 7 à 8 sessions de blocage respiratoires ont été nécessaires pour acquérir l'ensemble du thorax (10 à 12 coupes acquises par session). Contrairement au scan_{ref}, le

scan₁ et le scan₂ (RESPI 2000) ont été faits successivement dans le temps (sans bouger le patient de la table).

Les coupes tomodensitométriques ont ensuite été transférées sur la station dédiée à la fusion et au contourage, FocalSim (Computerized Medical System, Inc., St Louis, MO).

2.2.2 Définition des volumes et détermination des marges

Le GTV_{ref} a été contouré par un médecin sur les coupes axiales du scan_{ref}. Les poumons droit et gauche ainsi que la moelle épinière ont été contourés par segmentation automatique. Nous avons utilisé les deux méthodes suivantes afin de définir les marges internes spécifiques au plan de traitement en asservissement respiratoire (avec l'ABC) :

- **Méthode 1** : Cette méthode a consisté à recalcr puis fusionner les coupes tomodensitométriques des scan_{ref}, scan₁ et scan₂ (RESPI 2000) pour tous les patients à l'aide d'un algorithme basé sur la recherche d'information mutuelle. Si besoin, ce procédé était ajusté en utilisant des structures osseuses. Les GTV₁ et GTV₂ ont été créés par duplication du volume GTV_{ref} ; nous les avons ensuite repositionnés sur les acquisitions tomodensitométriques correspondantes à savoir le scan₁ et le scan₂. Une marge automatique a été additionnée au GTV_i ($i \in \{\text{ref}, 1, 2\}$) afin d'obtenir les volumes CTV_{ref}, CTV₁ et CTV₂. Le volume cible interne composite ou ITV_{comp} a été défini comme étant l'union géométrique du CTV_{ref}, CTV₁ et CTV₂. La marge de repositionnement (SM) a enfin été ajoutée au CTV_i et à l'ITV_{comp} pour l'obtention des PTV_i et PTV_{comp} respectivement (Cf. figure 54).

Les marges internes personnalisées à ce type de traitement ont donc pu être estimées dans les 6 directions à partir de la boîte englobante autour de l'ITV_{comp}. Ces marges résultantes correspondent bien au déplacement maximal dans chaque direction.

- **Méthode 2** : Les incertitudes de reproductibilité de blocage respiratoire peuvent conduire à des déformations locales du poumon. Celles-ci ne peuvent être mises en évidence par un simple recalage rigide des images tomodensitométriques. Ainsi, pour 5 patients (protocoles RESPI 2000 et OPTIM), nous avons quantifié les déplacements tumoraux à l'aide d'une méthode de recalage déformable conduisant à un champ de vecteurs de déplacements [Sarrut et al., 2005e]. Pour chaque patient, une ellipse englobant au mieux la tumeur originale a été représentée. Les vecteurs de déplacement ont été calculés sur cette même ellipse puis moyennés afin d'obtenir une valeur de déplacement moyenne de l'ellipse dans les 3 directions. Ces marges n'ont pas été intégrées dans le plan de traitement mais comparées à la méthode 1 (Cf. Figure 76).

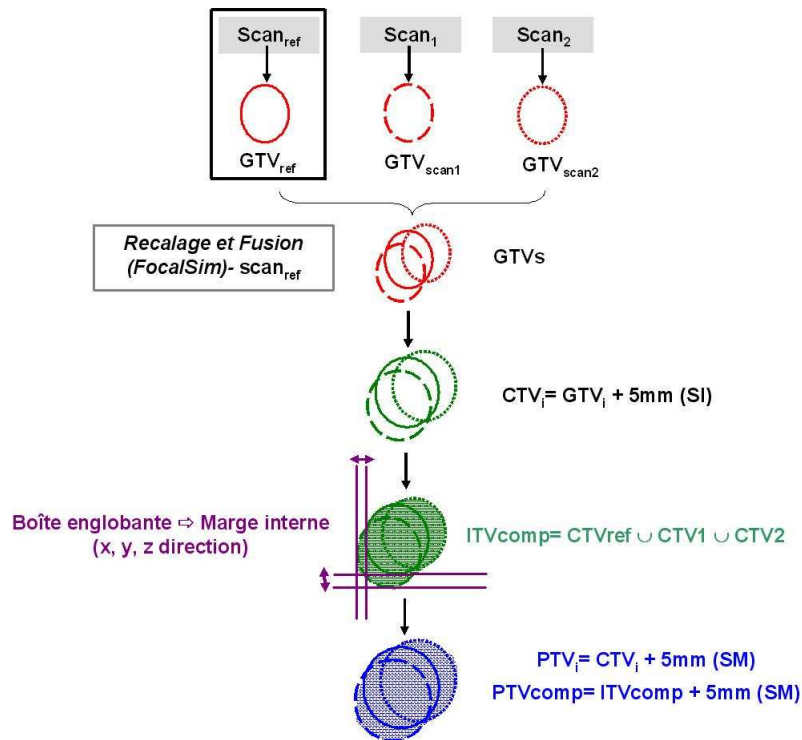


Figure 76 : Définition des volumes selon la Méthode 1. Après fusion des différents examens tomographiques (premier CT scan = scan_{ref}) et repositionnement du GTV₁ et du GTV₂ sur l'examen correspondant, CTV_i, ITV_{comp}, PTV_i and PTV_{comp} ont été obtenus selon les étapes successives décrites au dessus. (Abréviations : SI : subclinical invasion; SM : set up margin)

2.2.3 Planimétrie

Deux plans de traitement ont été générés à partir du scan_{ref} sur le logiciel de planification de traitement XiO (Computerized medical System, Inc., St Louis, MO). Un plan de traitement, **PLAN A**, vise à quantifier les conséquences dosimétriques dues aux déplacements tumoraux ; un deuxième plan, **PLAN B**, vise à évaluer l'éventuelle augmentation de la toxicité pulmonaire avec l'addition de marges internes spécifiques. Six paires de faisceaux parallèles opposés de photons de 18 MV (SL20, Elekta) centrés et conformés sur le PTV_{ref} and PTV_{comp} pour le **PLAN A et B** respectivement ont été créés ; la dose totale prescrite a été fixée à 70 Gy. Les critères de validation de la dosimétrie repose bien entendu sur ceux recommandés par l'ICRU 50&62 à savoir la couverture de dose du PTV (isodose 95%) et la tolérance aux organes à risque (poumons et moelle, Cf. Chapitre 1). Concernant le **PLAN A**, les HDVs des PTV_{ref}, PTV₁, PTV₂, PTV_{comp} et des poumons ont été calculés. Quant au **PLAN B**, seuls les HDVs des poumons ont été analysés puisque la balistique a été conformée sur le volume de PTV censée être le plus grand, le PTV_{comp}.

2.3. Résultats

2.3.1 Couverture de dose tumorale

La balistique du **PLAN A** étant conformée sur le PTV_{ref} (scan_{ref}), nous avons dans ce cas là négligé les déplacements tumoraux inter-blocages. Le Tableau 12 montre le volume de PTVs (PTV_{ref}, PTV_{scan1}, PTV_{scan2}, PTV_{comp}) recevant 95% de la dose prescrite (V_{95}) et la dose moyenne (D_{moy}) calculée à partir des HDVs du **PLAN A** pour chaque patient. La dose calculée pour le PTV_{comp} représente le cas le plus défavorable.

Pour les patients 4 et 6, la V_{95} du PTV_{scan1} diminue de 3 et 2% respectivement. Néanmoins nous n'observons pas de changement en terme de couverture de dose pour le PTV_{scan2}. Pour le patient

8, la V_{95} du PTV_{scan1} et PTV_{scan2} diminue. Dans ces trois cas, la couverture de dose du PTV_{comp} diminue fortement avec une V_{95} variant de 95% à 89%.

Patients	PTV_{ref}		PTV_{scan1}		PTV_{scan2}		PTV_{comp}		Isodose englobant les PTVs (%)
	V95 % (cc)	D_{moy} (Gy)	V95 % (cc)	D_{moy} (Gy)	V95 % (cc)	D_{moy} (Gy)	V95 % (cc)	D_{moy} (Gy)	
P1	100 (264)	70,6	100 (271)	70,6	-	-	99 (281)	70,6	95,9
P2	98 (247)	71,1	98 (255)	71,1	-	-	98 (268)	71,1	-
P3	83 [†] (139)	69,2	81 [†] (138)	68,8	-	-	81 [†] (147)	68,6	60,0
P4	99 (31)	70,2	96 (28)	69,9	99 (27)	70,19	95 (33)	69,7	79,6
P5	99 (236)	71,4	98 (234)	71,3	98 (234)	71,3	98 (254)	71,2	94,0
P6	98 (108)	70,1	96 (111)	69,9	98 (112)	70,1	95 (120)	79,8	85,0
P7	93 (95)	69,2	93 (98)	69,2	-	-	93 (104)	69,0	90,0
P8	96 (128)	70,4	94 (135)	70,1	94 (135)	70,3	89 (145)	69,7	78,3

Tableau 12 : Pourcentage de volume (et valeurs absolues) des différents PTV recevant au moins 95% de la dose prescrite (70 Gy), dose moyenne reçue par chaque PTV et isodose englobant tous les PTVs (Plan A); † tumeur envahissant le corps vertébral.

2.3.2 Marge interne résiduelle de déplacement

Les marges internes déterminées à partir de la boîte englobante autour de l' ITV_{comp} sont représentées dans le Tableau 13. La taille des marges varie entre 0 et 5mm.

Patients	Marges Internes (mm) selon les directions – Méthode 1					
	Supérieur	Inférieur	Antérieur	Postérieur	Droite	Gauche
P1	0,0	0,0	1,5	1,5	1,5	1,5
P2	0,0	0,0	3,0	1,0	1,0	2,5
P3	0,0	0,0	1,5	1,0	1,5	1,0
P4	5,0	0,0	1,0	3,0	1,0	1,0
P5	0,0	0,0	2,5	2,5	1,5	1,5
P6	0,0	0,0	1,0	2,5	2,5	1,0
P7	0,0	0,0	0,0	4,0	1,0	0,0
P8	0,0	0,0	3,0	2,0	4,0	2,0

Tableau 13 : Marges calculées dans toutes les directions selon la méthode 1.

Concernant les patients P4 à P8, les marges ont également été calculées en utilisant la méthode de recalage déformable (Méthode 2). Nous constatons que ces dernières sont comparables à celles obtenues par la méthode « manuelle » (Méthode 2).

Dans le cas du patient 4, le déplacement résiduel moyen de la tumeur, calculé entre $scan_{ref}/scan_1$ et $scan_{ref}/scan_2$, a été estimé de 5,5 mm dans le sens supéro-inférieur, 0,4 mm dans le sens droite gauche et 1,6 mm dans le sens antéro-postérieur.

La Figure 77 montre une coupe coronale de l'examen tomodensitométrique du $scan_{ref}$ sur laquelle ont été superposés (de manière graphique) les champs de vecteurs de déplacement dans tout le poumon et uniquement dans la tumeur. Bien que la position de la coupole diaphragmatique droite du $scan_{ref}$ semble bien recalée avec celle du $scan_1$, nous observons un déplacement important au

niveau de la coupole droite ainsi qu'au niveau de la tumeur, estimé de l'ordre de 5 mm dans la direction verticale.

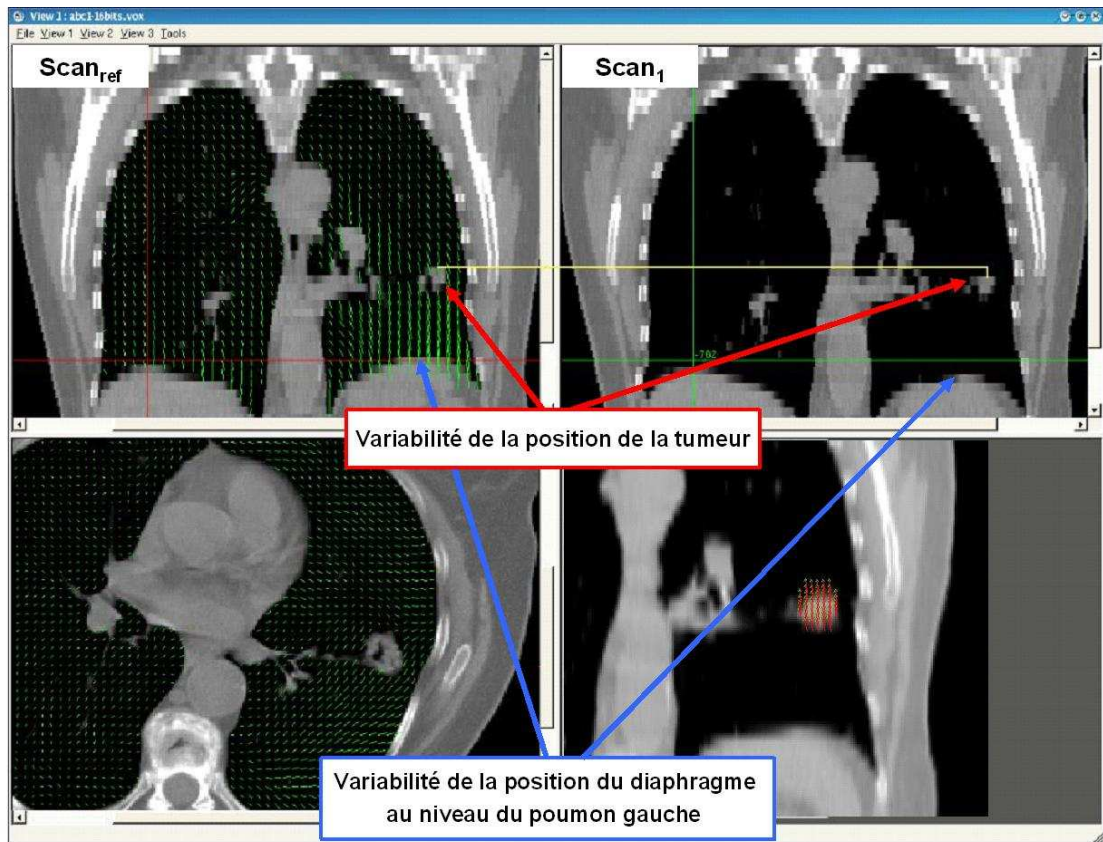


Figure 77 : Méthode de recalage déformable appliquée au $scan_{ref}$ et $scan_1$ pour le patient 4. En haut à gauche: coupe coronale du $scan_{ref}$ avec les champs de vecteurs en surimpression; en haut à droite: coupe coronale du $scan_1$; en bas à gauche: coupe axiale $scan_{ref}$ avec le champ de vecteurs, en bas à droite: coupe coronale du $scan_{ref}$ avec le champ de vecteurs sur la tumeur uniquement.

2.3.3 Toxicité pulmonaire

Comme nous l'avons dit précédemment, l'intérêt du **PLAN B** est de déterminer si le PTV_{comp} est corrélé avec une augmentation du volume pulmonaire irradié. Nous n'avons pas observé de changements significatifs sur les HDVs pulmonaires, quels que soient les patients.

2.3.4 Courbes ABC

Les courbes ABC du patient 8 ont été analysées (Cf. Figure 78). Bien que le seuil de blocage ait été fixé à 1,3L (pour ce patient), tous les blocages respiratoires ont été réalisés au-dessus de ce seuil. Ce phénomène s'explique par la réponse du détecteur et par la variation de la vitesse d'inspiration du patient. Ces variations de niveau de blocage respiratoire peuvent donc contribuer au déplacement résiduel de la tumeur, aussi bien en intra-blocage qu'en inter-blocage.

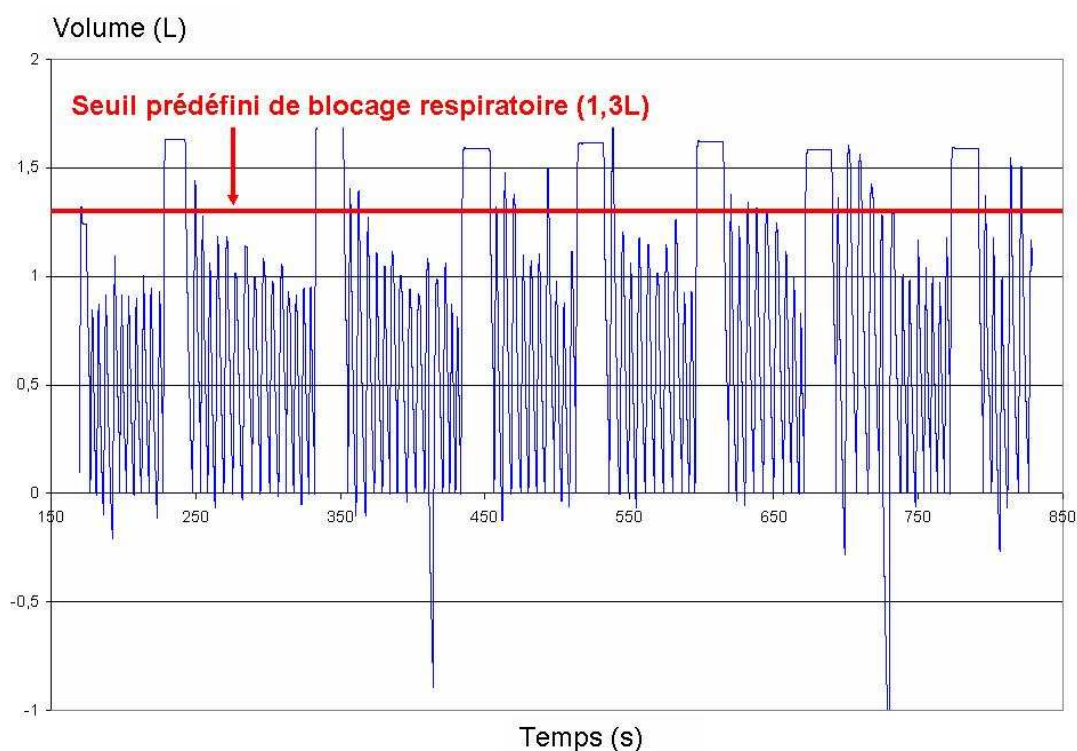


Figure 78 : Courbe respiratoire du patient 8 obtenue avec l'ABC. Le seuil de blocage prédéfini a été fixé ici à 1,3L (droite rouge). Dans ce cas, 7 blocage respiratoires ont été nécessaires afin d'acquérir l'ensemble du thorax du patient²⁷.

2.4. Discussion

D'après les chiffres du tableau, les plans de traitement se basés uniquement sur le PTV_{ref} ne sont pas satisfaisants en terme de couverture de dose reçue par le PTV_{scan1} et PTV_{scan2} . En effet, la $V95$ reçue par le PTV_{comp} peut être significativement diminué : de blocage en blocage, les critères de validation de la planimétrie peuvent ne plus être respectés du fait des sous-dosages sur le GTV liés aux déplacements résiduels du GTV même (Patients 4, 6 et 8). Ce phénomène compromettant la précision requise de la radiothérapie conformationnelle peut être donc responsable d'échecs locaux sur la tumeur.

Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre 3 partie 3, les principaux bénéfices du blocage respiratoire en inspiration profonde (DIBH) avec l'ABC sont l'immobilisation des poumons et leur expansion durant le traitement, permettant ainsi une diminution du pourcentage de volume pulmonaire irradié (le GTV gardant à peu près la même taille).

Pour une même couverture de dose du PTV, Hanley et al. ont obtenu un gain de 30% sur le volume du PTV (dont la marge interne était de 3 mm) sur les plans de traitement en DIBH compare au plans de traitement en respiration libre (PTV dont la marge interne était de 10 mm). Dans notre étude, l'addition d'une marge interne pour compenser des mouvements résiduels de la tumeur n'a pas modifié les HDVs sur les poumons. L'analyse du plan B du patient 5 n'a pas montré de variation significative du volume des poumons recevant 20 Gy : il est de 16% sur les poumons « globaux » (poumons composites c'est-à-dire représentant l'union des poumons des 2 ou 3 acquisitions tomodensitométriques) et de 17% sur les poumons du $scan_{ref}$.

La définition des marges est fortement liée aux éléments suivants :

- la modalité d'irradiation, c'est à dire quelle soit de type conventionnelle, conformationnelle 3D, par modulation d'intensité ou stéréotaxique,

²⁷ Rappelons que cette étude a été réalisée à partir d'images tomodensitométriques acquises au scanner PQ2000 de Picker, possédant une seule barrette de détecteurs.

- l'état respiratoire du patient, c'est à dire qu'il soit libre ou contrôlé (asservissement respiratoire),
- et la nature des images tomodensitométriques de référence (au plan de traitement), c'est-à-dire qu'elles soient 3D, 4D, fusionnées ou non [van Herk, 2004].

Wong et al. ont étudié la *reproductibilité intra –séance* de volume pulmonaires immobilisés avec l'ABC [Wong et al., 1999c]. Cette dernière a été estimée à 6 % avec une variation maximale de 3 mm dans la dimension des poumons. Cheung et al. se sont intéressés à la reproductibilité inter –séance dans le cas de tumeurs pulmonaires périphériques [Cheung et al., 2003a]. La marge interne requise pour prendre en compte les déplacements inter –séance du GTV (dus à la variation de blocage respiratoire) est de 3,6 mm dans la direction droite –gauche, 4,6 mm dans la direction antéro-postérieure et 7 mm dans la direction supéro-inférieure (avec un intervalle de confiance de 95%). Ces résultats confirment les marges internes mesurées pour le patient 4 et ceci principalement dans la direction supéro-inférieure (tumeur située dans le lobe inférieur gauche).

Les marges que nous avons déterminées sur l'ensemble des patients sont relativement faibles (<5mm). Cependant, la variabilité inter-patient n'est pas négligeable : l'amplitude de la marge semble étroitement dépendante de l'aptitude du patient à inspirer fortement de manière reproductible et de la localisation tumorale. Cependant, il faut savoir que les deux méthodes que nous proposons possèdent des limites :

- l'incertitude dans la direction supéro-inférieure due à l'épaisseur de coupe du TDM (5 mm),
- et l'incertitude due au recalage manuel entre 2 TDM bloqués (erreur de l'opérateur).

Nous n'avons pas pu savoir si trois acquisitions TDM sont suffisantes pour déterminer des marges internes statistiquement significatives. Pour le patient 4, la méthode de recalage déformable a mis en évidence une déformation locale (sur la tumeur) contrairement au recalage rigide qui ne montrait pas de déplacements.

3. Application clinique du Cumul des distributions de dose

Dans cette partie, nous avons appliqué sur un cas clinique la démarche décrite dans le chapitre 4 partie 2, c'est-à-dire la simulation d'une distribution de dose d'un objet en mouvement, ou distribution de dose dynamique.

3.1. Objectifs

Jusqu'à présent, aucun TPS commercialisé ne propose d'algorithme capable de réaliser la planimétrie sur un examen tomodensitométrique 4D de patient. Grâce à notre Méthode de Cumul de Dose (MCD), nous avons pu simuler la dose déposée dans le volume cible pulmonaire d'un patient au cours d'un cycle respiratoire. Cette distribution de dose se rapproche au mieux de la réalité : une balistique « statique » délivrée à chaque séance sur un patient dont la géométrie est variable dans le temps puisque son thorax bouge et se déforme lorsqu'il respire.

3.2. Matériels et méthodes

Afin de remplir notre objectif, nous avons disposé des éléments suivants : un examen tomodensitométrique 4D, un algorithme de recalage déformable et un système de planification de traitement.

3.2.1 Données patient

Le patient sélectionné pour cette étude comportait une tumeur de forme ellipsoïdale du lobe supérieur droit, sans adénopathie et sans métastase (N0, M0). La taille de la tumeur était de l'ordre de 3 cm dans le sens supéro-inférieur et 2,3 cm dans les autres directions.

3.2.2 Acquisitions tomodensitométriques

Nous avons effectué 2 types d'acquisitions tomodensitométriques du patient : un TDM hélicoïdal classique, dont les paramètres ont été adaptés pour le thorax, et un TDM 4D. La première acquisition a servi à l'élaboration du plan de traitement tandis que la deuxième acquisition a servi à notre étude. Les paramètres d'acquisition les plus pertinents de l'examen 4D figurent dans le Tableau 14 qui suit. La collimation et le pitch ont été choisis selon les préconisations du constructeur²⁸.

Paramètres	valeurs
Collimation	16*1,5
Epaisseur de coupe / Incrément	2 / -2
Pitch	0,15
Temps de rotation (s)	0,5
Nombre de cycles respiratoires	17
Temps d'acquisition (s)	43,42
Fréquence respiratoire moyenne	2,6 s / cycle
Nombre d'images par pile de coupes 3D du patient	141 x 10

Tableau 14 : Paramètres d'acquisition du TDM synchronisé à la respiration du patient.

²⁸ Nous avons cependant constaté, dans une étude sur fantôme ultérieure, que pour améliorer la qualité intrinsèque des images triées, il convenait d'utiliser une collimation de 16*1,5 et un pitch minimum de 0,079.

A l'issue de la reconstruction rétrospective de l'acquisition 4D, nous avons obtenu :

- un TDM 3D appelé « **untagged** », représentant une moyenne de toutes les coupes acquises c'est-à-dire une image « floutée », intégrant le mouvement respiratoire,
- 10 TDM 3D correspondant à chacune des phases respiratoires (triées en fonction de la phase, phases équitemporelles).

Tous les TDM ont ensuite été transférés sur la console de planimétrie Xio (devenant alors des studysets). Notre TDM de référence est l'**untagged** car c'est sur celui-ci que nous avons réalisé notre balistique.

3.2.3 Planimétrie

Le GTV a été contouré par un même opérateur sur chacun des 10 studysets. Le CTV et le PTV ont été générés par expansion automatique avec des marges de 5 mm dans les deux cas (CTV = GTV + 5 mm ; PTV = CTV + 5 mm). Volontairement, nous n'avons pas pris en compte les mouvements respiratoires puisque le TDM de référence comprend normalement l'excursion maximale de la tumeur (Cf. Figure 79). La balistique réalisée sur le TDM **untagged** comporte 12 faisceaux de photons de 6 MV, équidistribués (tous les 30°) et équipondérés. Les champs ont été conformés au PTV avec une marge de conformation de 12 mm (tumeur en plein parenchyme pulmonaire) afin de s'assurer que le PTV soit bien couvert par l'isodose 95%. L'algorithme de calcul utilisé est la Superposition (résolution de la grille de calcul de 5x5x5 mm³). La dose totale prescrite est de 70Gy.

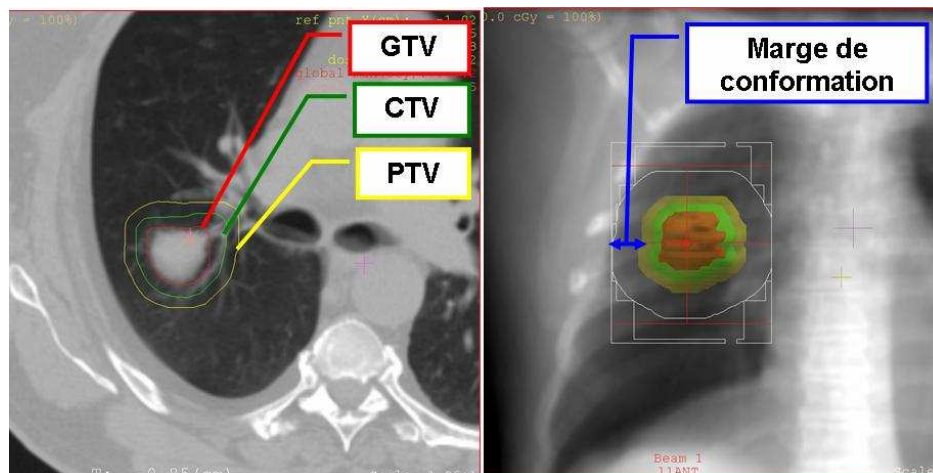


Figure 79 : A gauche, coupe transverse passant par les volumes GTV, CTV et PTV ; à droite, DRR antérieure montrant la conformation du champ autour du PTV.

La balistique a été exportée sur chaque studysset en conservant les mêmes coordonnées de l'isocentre (et non pas en se centrant sur le GTV du studysset).

Méthode de Cumul de Dose (MCD)

La MCD repose sur le même principe énoncé dans le Chapitre 4 partie 2. Le modèle de mouvement a été obtenu grâce au TDM 4D. Les champs de déformation ont été calculés par rapport au TDM de référence correspondant à la phase respiratoire intermédiaire, c'est-à-dire la 40%. Puis la dose cumulée a été déterminée en sommant les doses statiques de chaque TDM correspondant à un instant respiratoire selon le modèle de mouvement. La Figure 80 est une représentation schématique de notre méthodologie avec les différentes distributions de dose statiques qui ont été cumulées en tenant compte des champs de vecteurs (VF : vector field) et la dose cumulée qui est finalement superposée sur le TDM de référence.

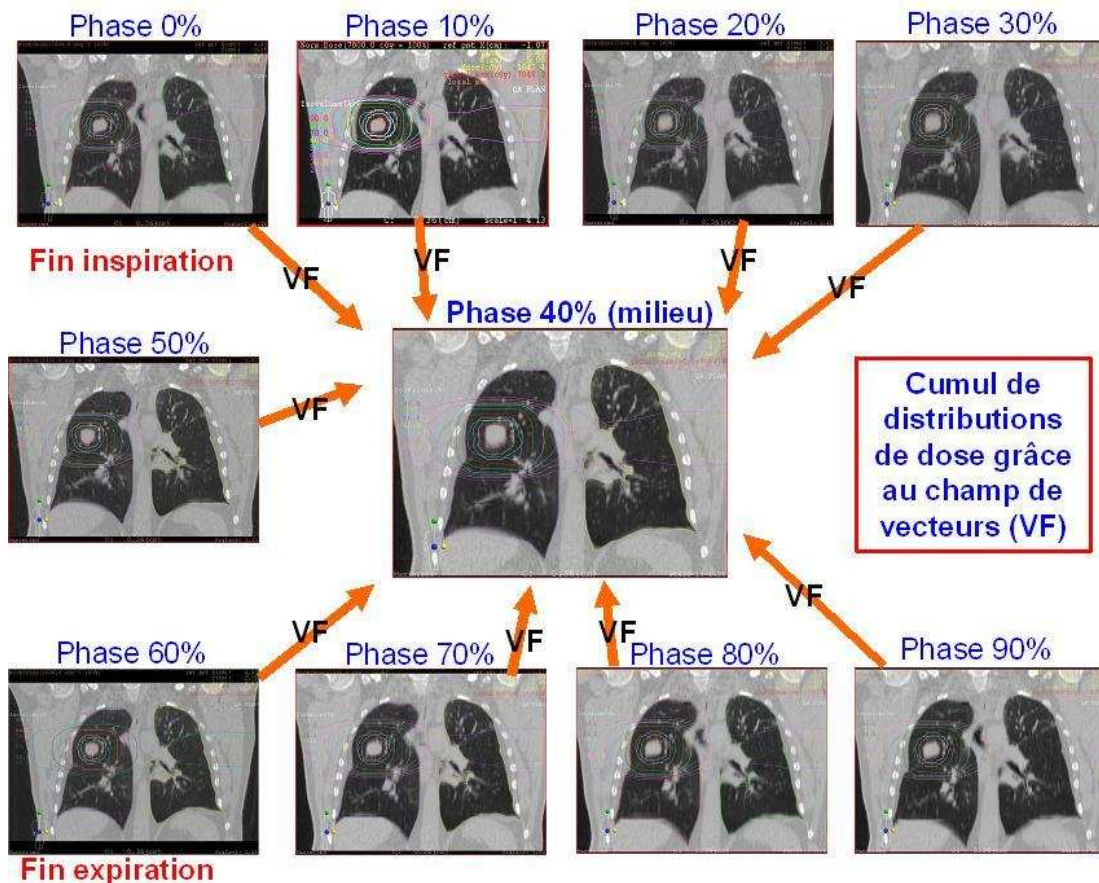


Figure 80 : Cumul des différentes distributions de dose (issues des TDM 3D correspondant à chaque phase du cycle respiratoire) sur la phase de référence (40%). VF = vector field.

3.3. Résultats

3.3.1 Etude de la variation des différents volumes

Avant de procéder à la comparaison qualitative d'une distribution de dose « statique » avec une distribution de dose « dynamique », nous avons analysé la variation de certains paramètres tels que le GTV, les volumes pulmonaires, les HDV pulmonaires en fonction des instants respiratoires. Les valeurs figurent dans un tableau récapitulatif de l'Annexe 21. La variation des volumes pulmonaires suit bien le cycle respiratoire : son amplitude est de 184 cm^3 pour le poumon gauche et de 256 cm^3 pour le poumon droit (Cf. Figure 81). En revanche, nous ne trouvons pas de réelle corrélation entre la phase respiratoire et la variation de la dose moyenne reçue par le PTV (Cf. Figure 82). Le volume du GTV ayant été contouré manuellement sur chacun des TDM 3D correspondant à une phase respiratoire, il persiste une erreur liée à l'opérateur.

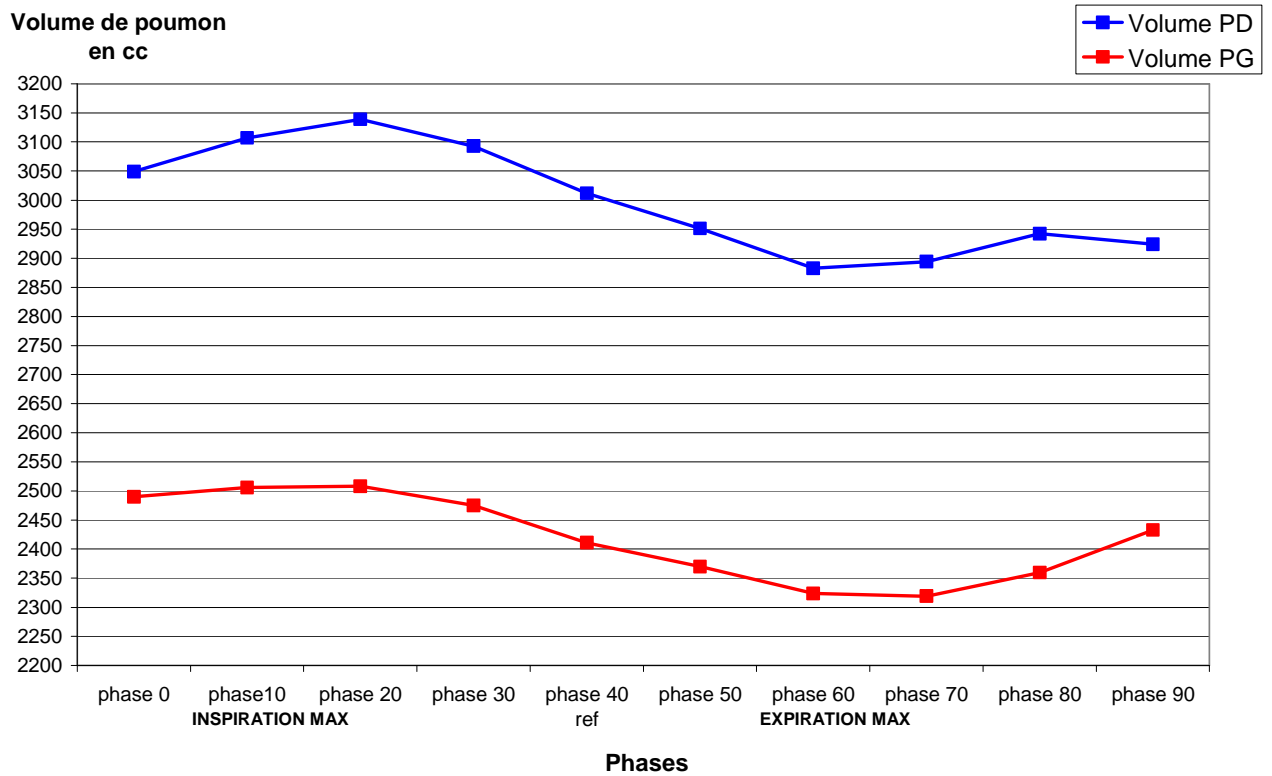


Figure 81 : Variation du volume de poumon en fonction de la phase respiratoire.

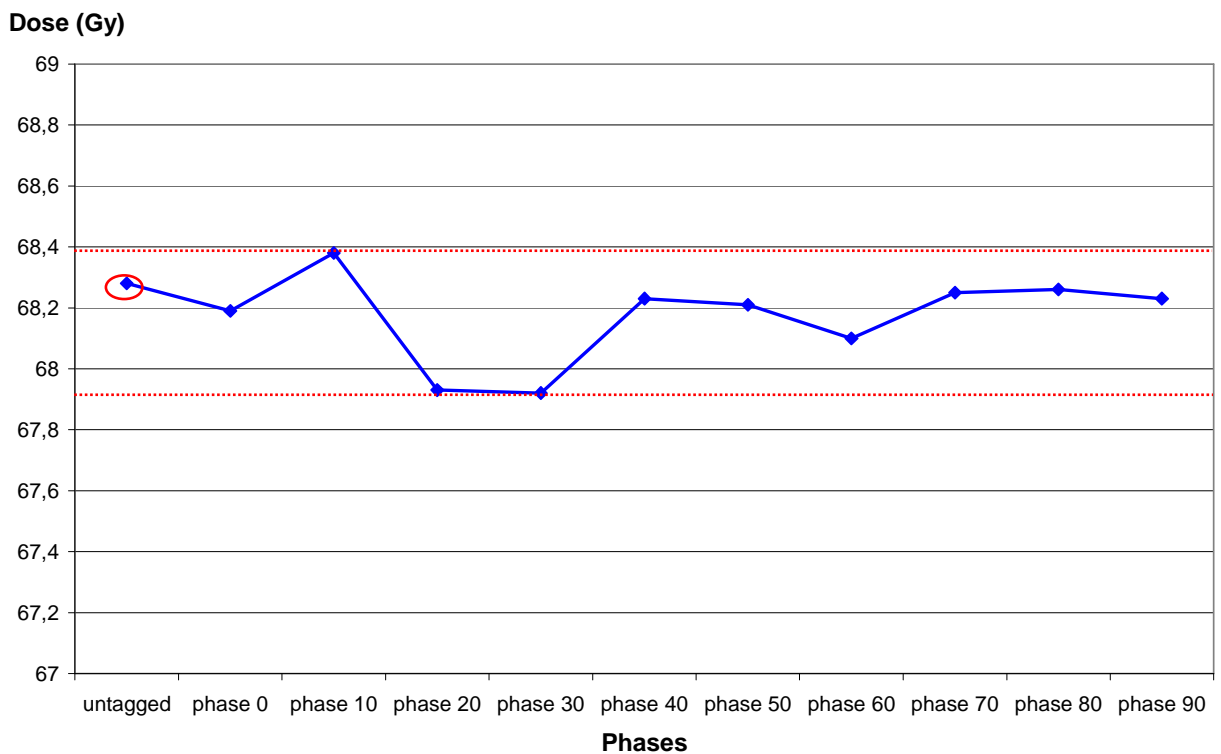


Figure 82 : Variation de la dose moyenne reçue par le PTV au cours du cycle respiratoire.

3.3.2 Cumul de la dose

La Figure 83 montre les coupes axiales de distributions de dose statique et cumulée de la phase intermédiaire ainsi que la différence des deux. D'après cette différence, nous avons estimé les écarts maximaux dans la coupe passant par l'isocentre à -2,8 Gy en antérieur et 3,4Gy en postérieur. Dans la Figure 84, nous nous sommes placés sur des plans coronaux. Les différences maximales entre la distribution de dose statique et la distribution de dose cumulée sont de -6,5 Gy et 20,2 Gy. D'après ces derniers chiffres, nous pouvons dire que la dose statique que nous avons calculée à partir du TDM untagged surestime la dose sur le bord inférieur de la tumeur par rapport à la distribution de dose cumulée, censée représenter au mieux la distribution de dose réaliste. Ces écarts peuvent paraître importants mais il faut garder à l'esprit que ces points sont situés en bord de champ donc en zone de gradient de dose.

3.4. Discussion

Notre étude est encore à l'état préliminaire et nous n'avons fait qu'une comparaison qualitative des distributions « statique » et « cumulée ». Nous ne pouvons pas à ce stade donner des conclusions sur les variations des HDV pulmonaires mais juste constater si la tumeur est au cours de la respiration bien couverte par l'isodose de référence. Néanmoins, nous avons observé une surestimation de la distribution de dose statique par rapport à la distribution de dose cumulée tenant compte de la respiration du patient. Nous souhaiterions alors dans ce cas diminuer de moins de 5 millimètres la marge interne dans le sens inférieur afin d'éviter un surplus de dose aux tissus sains. Guerrero et al. ont été parmi les premiers à décrire l'intégration du mouvement respiratoire dans une distribution de dose [Guerrero et al., 2005]. Huit phases de l'examen 4D d'un fantôme numérique (4D NCAT) représentant une tumeur dans un poumon ont été reconstruites. Dans leur étude, seule la marge d'extension a été considérée conduisant donc à l'analyse de la couverture de dose du CTV (celui-ci devait recevoir au moins 95% de 60 Gy, dose prescrite). Ils se sont donc placés dans le cas le plus défavorable, c'est-à-dire ne tenant pas compte de la marge de mouvement interne. Ils ont constaté que l'isodose 95% ne couvrait pas le CTV dans le sens supéro-inférieur : lorsque l'inspiration augmente, la tumeur se déplace dans le sens inférieur et donc la partie inférieure de la tumeur est sous-dosée pendant cette phase. Contrairement à leur protocole, nous avons tenu compte de l'extension maximale de la tumeur en utilisant le TDM untagged pour réaliser notre balistique.

Par ailleurs, nous devons tenir compte de l'incertitude générée par l'algorithme de recalage déformable sur le modèle de mouvement. Comme nous l'avons dit précédemment, son erreur maximale est estimée à 2,6 mm. Sa performance est donc assez satisfaisante. La limite de la méthode provient surtout du fait que nous ne disposons pas d'outils pour la partie TPS notamment dans les exports et imports de distributions de dose 3D.

A l'avenir, des critères d'analyse de dose 4D devront être développés afin de pouvoir interpréter réellement les bénéfices sur le traitement.

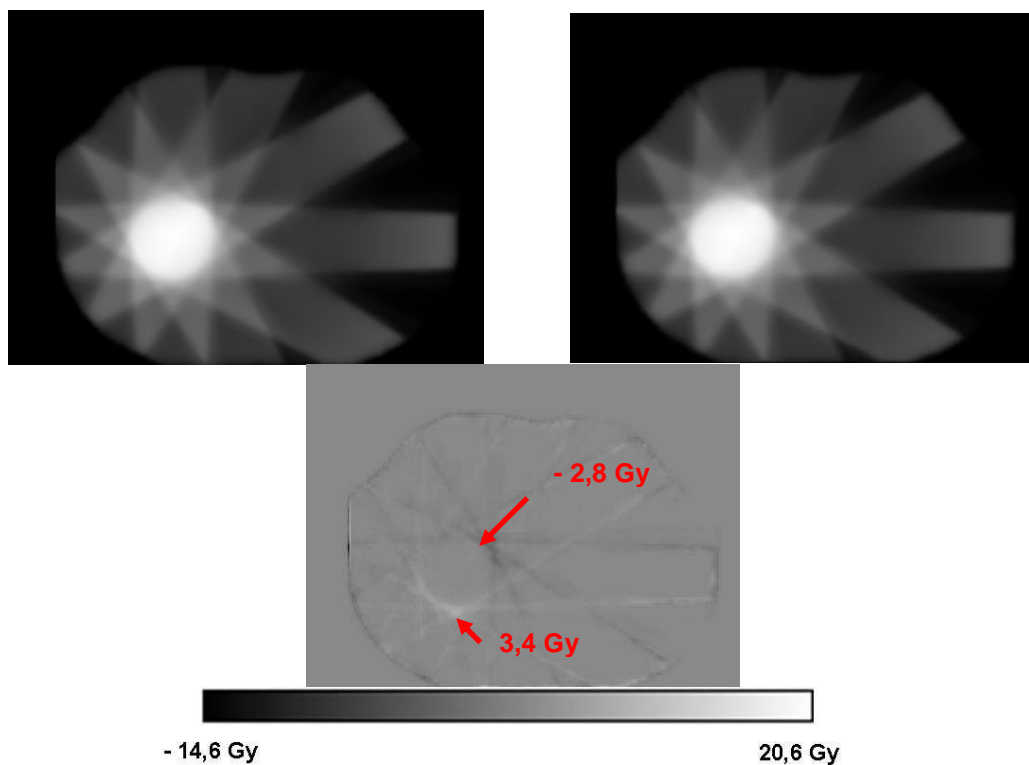


Figure 83 : Coupes axiales passant par le centre de la tumeur : en haut à gauche, distribution de dose statique de la phase intermédiaire 40, en haut à droite, distribution de dose cumulée projetée sur la phase 40, en bas au centre, différence des deux distributions de dose. Les valeurs indiquées en rouge correspondent aux valeurs maximales de différence de dose dans la coupe alors que l'échelle donne les valeurs maximales de différence de dose dans le patient 3D.

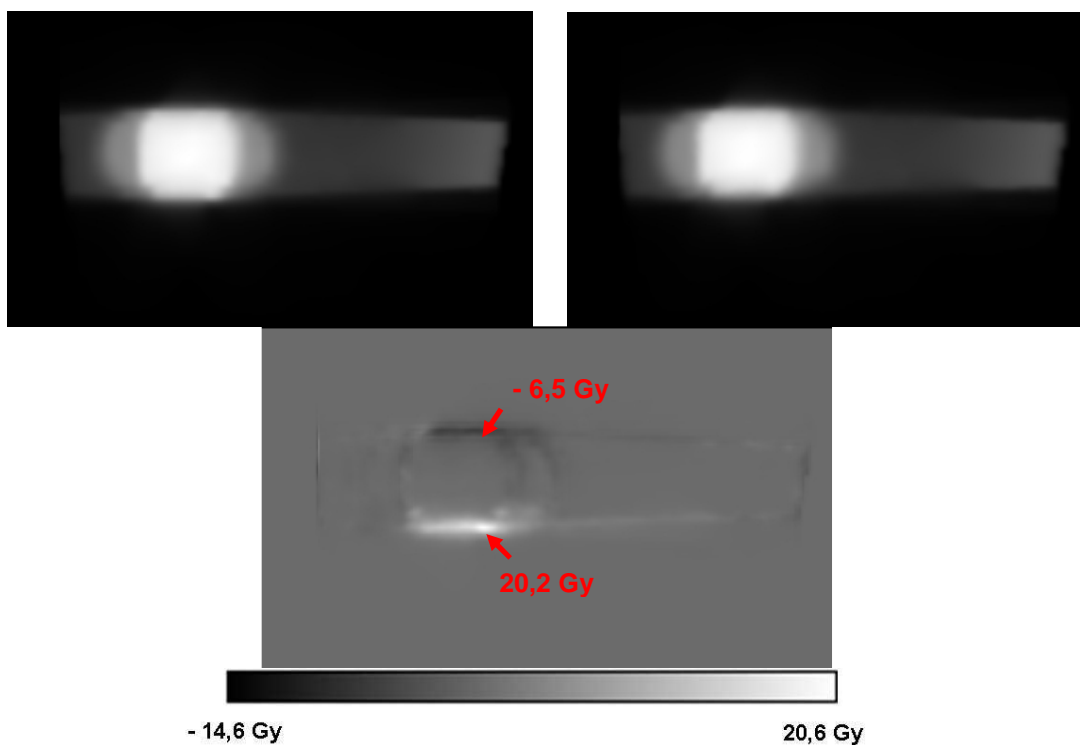


Figure 84 : Coupes axiales passant par le centre de la tumeur : en haut à gauche, distribution de dose statique de la phase intermédiaire 40, en haut à droite, distribution de dose cumulée projetée sur la phase 40, en bas au centre, différence des deux distributions de dose (mêmes remarques que précédemment pour les valeurs de dose).

4. Conclusion du chapitre

Aux vues des résultats sur un cas clinique, il est évident qu'il est indispensable de réaliser le calcul de distributions de dose avec la Superposition, qui intègre relativement bien les perturbations électroniques liées au poumon comme nous l'avons démontré dans le chapitre précédent. Par ailleurs, l'étude sur les marges de conformation a apporté des données quantitatives sur ces marges en fonction de la taille de la tumeur et de la densité pulmonaire. Ce qu'il faut rappeler, c'est que nos simulations correspondent à des tumeurs situées en plein parenchyme pulmonaire. Or ceci est loin d'être toujours le cas car de nombreuses tumeurs sont rattachées au médiastin. Il convient alors d'être prudent dans la valeur de marge de conformation à donner. Cette marge devrait certainement être asymétrique, non isotropique.

Les marges internes de déplacements résiduels de GTV, spécifiques au traitement avec l'ABC, ont été étudiées. Elles doivent être intégrées dans la planimétrie et adaptées au mieux aux conditions physiologiques du patient (état respiratoire et localisation de la tumeur). Nous avons vu que de telles marges issues d'une population de patients ne conviennent pas en raison de la forte variabilité inter-patients. La méthode de recalage déformable, utilisée ici, constitue un outil fiable dans la mesure de déformations locales au niveau du poumon global ou sur une zone bien spécifique du poumon donc de définition de marges internes spécifiques.

Nous avons enfin appliqué notre Méthode de Cumul de Dose sur un cas de patient. Nous l'avons au préalable validée sur fantôme (Cf. Chapitre 4 partie 2). Nous avons démontré sa faisabilité au moyen d'un modèle de mouvement. Malgré l'aspect relativement qualitatif des résultats, il nous semble que la distribution de dose statique surestime la dose sur la partie inférieure des champs d'irradiation par rapport à la distribution de dose cumulée. Il serait donc possible, à l'avenir de réduire, avec parcimonie, les marges internes du PTV.

Comme le souligne fortement Rosu et al., l'exacte restitution de la dose dans le poumon par l'algorithme du TPS est plus cruciale que la définition des marges de mouvement interne dans le plan de traitement des CBNPC [Rosu et al., 2005].

Conclusion générale

Durant nos travaux de recherche, nous avons cherché à apporter des données chiffrées et applicables en planimétrie pour l'optimisation des marges de conformation et de mouvement interne dans le traitement des CBNPC.

Nous avons tout d'abord mis au point des fantômes originaux, irradiés en modalité statique et dynamique. Ils nous ont permis de mettre en évidence les phénomènes de déséquilibre électronique dans les zones d'interfaces entre les milieux et l'élargissement de la pénombre en milieu de faible densité, toujours en quantifiant les écarts par rapport au milieu homogène et en fonction de l'énergie du faisceau. Après une zone de transition, le build-up est plus favorable avec des photons de 6 MV comparé à des photons de 18 MV. Les algorithmes disponibles sur nos systèmes de planification de traitement ont été évalués avec les différentes configurations de fantômes : l'algorithme de Superposition délivre les calculs de dose dans les valeurs de tolérances préconisées, c'est-à-dire entre 3 et 4%. Nous avons également contribué à la quantification de la marge de conformation en fonction de la taille de la tumeur et de l'énergie du faisceau incident pour une taille de tumeur spécifique et montrer qu'il était nécessaire d'ajouter une marge de conformation de 6 à 18 mm. Ces valeurs sont applicables uniquement pour les tailles de tumeurs simulées en plein parenchyme pulmonaire, en respiration libre et bloquée. Nous avons développé une méthode de calcul de dose sur une cible mobile et déformable. La faisabilité du cumul de distributions de dose statiques a été validée sur le fantôme composé de bois. Puis, elle a été appliquée sur un TDM 4D de patient et étudiée de manière qualitative. Cette simulation de dosimétrie intégrant la respiration du patient ne permet à ce stade là que de s'assurer que le PTV est toujours compris dans l'isodose de référence 95%.

D'après nos investigations, il semble évident que le facteur le plus limitant à la restitution la plus précise de la dose prévisionnelle du patient dans le poumon est la modélisation par l'algorithme. Cependant, il faut rester très précautionneux avant de modifier une méthodologie (en l'occurrence une augmentation marges de conformation dans le poumon). En effet, il est préférable de faire des modifications progressives plutôt qu'adopter une transition abrupte au risque de changer les résultats cliniques et peut être d'augmenter la toxicité du poumon sain.

En résumé, l'amélioration de la précision du calcul de dose impose de trouver l'algorithme de calcul le plus performant et de calculer une distribution de dose dynamique.

Les plateaux techniques n'étant pas pourvus de la même façon en France, nous pouvons proposer des démarches logiques et pratiques pour optimiser le traitement des CBNPC selon les moyens du service. Deux cas de figures sont envisagés :

Traitement conventionnel actuel :

Il faut quantifier les erreurs à toutes les étapes et les intégrer dans le plan de traitement. La première étape consiste à évaluer l'algorithme de calcul de dose du TPS en milieu hétérogène afin de convenir de la marge de conformation. La deuxième étape consiste à acquérir les données anatomiques du patient minimisant le mouvement de la tumeur. Cela permettra d'orienter la modalité de traitement c'est-à-dire de sélectionner la technique de traitement adaptée au patient, en fonction de son état général et pulmonaire, du stade de la maladie, etc. (Cf. Figure 85).

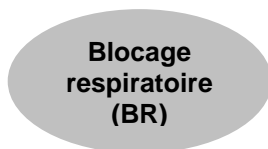


Taille +/- ganglions ?
Etat respiratoire du patient ?

GTV \leq 3cm

Insuffisant respiratoire

GTV $>$ 3cm
Ganglions +++



Acquisition scanner

- Entraînement
- ABC
- 1 acquisition TDM avec 2 BR au moins
- 1 acquisition centrée sur la tumeur pour évaluer la reproductibilité de BR

- Entraînement avec le système de synchronisation respiratoire en RL
- 1 acquisition TDM 4D
- Reconstruction rétrospective : au moins les phases extrêmes et la phase intermédiaire

Plan de traitement et définition des marges

- Résiduelle définie par l'acquisition TDM ou **3 mm**

- GTV_{inspi}-GTV_{expi}



- **5 mm**



Densité pulmonaire ?

$< 0,15$

$0,25$

$> 0,4$

- **16 mm**

- **8 mm**

- **6 mm**

Figure 85 : Démarche proposée pour le traitement des CBNPC en blocage respiratoire ou en respiration libre.

Traitement de haute précision (à venir) :

La précision et l'intégration du mouvement dans le calcul de la distribution de dose dans le poumon réclame l'évolution des TPS. En effet, ceux-ci doivent maintenant pouvoir :

- gérer des TDM 4D,
- propager de manière rapide et conviviale des contours du GTV et des OARs (poumons, œsophage, moelle/ organe « rigide ») sur les phases respiratoires d'intérêt,
- intégrer obligatoirement des algorithmes de recalage déformable (suffisamment robustes et validées),
- intégrer un algorithme de calcul de dose de type Monte Carlo,
- restituer la distribution de la dose cumulée en fonction de la respiration du patient,
- et enfin restituer des HDV pulmonaires, des TCP et NTCP tenant compte du mouvement respiratoire (avec des modèles suffisamment robustes).

L'automatisation des techniques de quantifications, l'utilisation des algorithmes de recalage par exemple, devient très utile pour supprimer les biais humains. Si les erreurs dans le calcul de distribution de la dose sont minimisées (ou maîtrisées ?) et que cette distribution devient plus réaliste, alors l'escalade de dose sur la tumeur bronchique devient envisageable.

Concernant l'avenir de la radiothérapie, nous tendons de plus en plus vers une stratégie **globale et individualisée** du patient. La Radiothérapie guidée par l'image (IGRT) en est l'exemple flagrant car elle s'inscrit dans une prise en charge du patient depuis l'acquisition des données anatomiques jusqu'au contrôle quotidien du traitement. Il ne s'agit donc pas de traiter des solutions isolées mais au contraire de prendre en compte un maximum de paramètres d'intérêt dans la réalisation du traitement du patient en radiothérapie, tels que :

- la tumeur : informations génétiques (marqueurs spécifiques), microscopiques (anatomopathologie) et macroscopiques (imagerie), sur la maladie (lien entre la tumeur et l'organisme du patient). Des voies de recherche sont actuellement en train d'essayer de modéliser le fonctionnement de la cellule tumorale dans son environnement.
- les caractéristiques du plateau technique : qualité du TPS, des appareils de traitement (collimateur multilames*, IMRT, etc...), du faisceau (photons, protons ou ions carbone), des systèmes de synchronisation respiratoire, des systèmes d'imagerie de contrôle (imagerie portale, Cone Beam CT, etc...). Bien entendu, plus le plateau technique sera complet et doté d'un programme d'assurance qualité régulier, plus il permettra de diminuer les incertitudes liées au traitement. Là encore, la modélisation Monte Carlo, devra améliorer la précision du calcul.
- la radiobiologie : modèles de survie des cellules saines et tumorales aux rayonnements. Les radiobiologistes affinent les modèles de survie cellulaires et les adaptent à la nature du rayonnement (efficacité biologique relative, EBR, plus importante en hadronthérapie).

La modélisation mathématique est donc en train d'investir les sciences biologiques et physiques afin de mieux **prédire l'efficacité** d'un traitement, et notamment celui de radiothérapie. D'ailleurs, un dernier concept a été introduit récemment, le **Biologically guided radiation therapy ou BGRT** visant à intégrer des informations biologiques dans le plan de traitement et à personnaliser au mieux le traitement au patient [Stewart R.D. and Li X.A., 2007].

Par ailleurs, les imageries de contrôle de plus en plus développées vont permettre de valider ou d'invalider les marges de mouvement déterminées lors de la simulation. Ceci sera intéressant pour les patients ayant une respiration irrégulière et pour ceux traités en hypofractionnement car nous pourrions adapter le jour de la séance ou la séance suivant le traitement. C'est la **radiothérapie adaptative en ligne (on line) ou hors ligne (off line)**.

L'idée est de tendre vers une radiothérapie adaptative et individuelle.

Les deux autres perspectives de traitement par rayonnement sont la protonthérapie et l'hadronthérapie. La protonthérapie a déjà une certaine avance sur la thérapie par ions carbone, avec, entre autre, l'expérience en France du Centre de Protonthérapie d'Orsay (CPO). Les deux modalités consistent à exploiter la précision balistique des protons et ions lourds. En effet, elles possèdent la particularité de délivrer un maximum d'énergie très localement (principe du Pic de Bragg) dans les tissus et d'autre part une efficacité biologique relative plus grande que les

photons. L'intérêt est donc la protection plus importante des tissus sains tout en administrant une dose importante au volume tumoral. Notre région Rhône-Alpes a élaboré depuis une dizaine d'années déjà le Projet Etoile, visant à construire un pôle d Hadronthérapie à Lyon, accepté en 2005. Nous devrions voir le premier patient traité en hadronthérapie en France vers 2012.

La difficulté dans la prise en charge thérapeutique des CBNPC est le recul nécessaire pour évaluer le bénéfice d'un traitement spécifique. Pour chaque utilisation de nouveaux protocoles il faut attendre des années avant d'être certain de l'efficacité ou non sur la survie des patients. Nous espérons que nos stratégies proposées amélioreront au mieux la qualité du traitement et peut être aussi l'efficacité thérapeutique.

Perspectives de travaux

Fantôme mobile :

Comme nous l'avons souligné dans le chapitre IV, notre dispositif expérimental est encore assez primitif. En effet, il ne permet pour l'instant que l'étude de mouvement rigide. Nous souhaitons par la suite améliorer la synchronisation des deux mouvements actuels et pouvoir moduler la forme et l'amplitude du signal. Ce plateau dynamique nous permettra de compléter notre démarche d'optimisation des paramètres d'acquisition 4D Big Bore[®] et nos études sur les conséquences dosimétriques du mouvement. Nous ferons d'ailleurs à ce sujet une mesure de l'isodose enveloppe. Cette mesure se fera à l'aide de TLD insérés dans des tubes en siponyl et entourant quatre arrêtes de l'insert (Cf. Figure 85) que nous irradierons avec une balistique « standard » de traitement conformationnel du poumon. Nous comparons les mesures de dose avec TLD et celles délivrées par le calcul avec l'algorithme de Superposition.

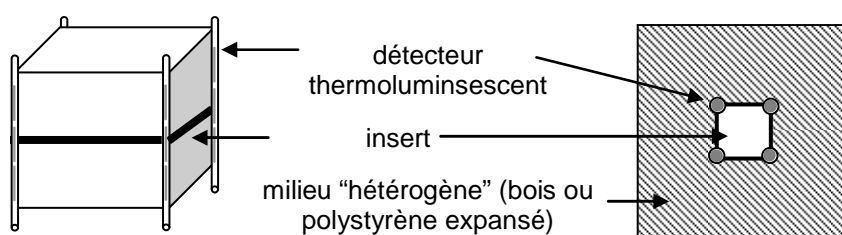


Figure 86 : Représentation de la disposition des détecteurs thermoluminescents pour les mesures de l'isodose enveloppe ; à droite coupe coronale du fantôme cubique.

De nouveaux détecteurs, les OSL pour « optically stimulated luminescence », seront également évalués pour se substituer éventuellement aux TLD assez délicats à manipuler.

Calcul Monte Carlo :

Le calcul Monte Carlo devrait d'ici quelques années être intégré dans la routine clinique. Nous possédons dans notre groupe de recherche des plateformes Monte Carlo de type MCNPX, Géant 4 et THIS (fast-Gate). Concernant MCNPX, un accélérateur a entièrement été modélisé avec un point photon (6 MV). Nous avons d'ores et déjà procédé à quelques simulations de dose aux interfaces de milieux de densités différentes comme dans notre configuration de **fantôme A**²⁹. Les résultats préliminaires de simulation sont encourageants aux deux interfaces puisqu'ils se rapprochent de la mesure avec une différence maximale étant de 2,4% (Cf. Figure 87). Nous pourrions donc quantifier les écarts entre l'algorithme de superposition et Monte Carlo en fonction de la densité pulmonaire et ajuster nos marges de conformation.

La voxélisation³⁰ de TDM 3D de poumon de patient permettra aussi d'appréhender la dose « réellement » délivrée au patient. L'étape ultime sera bien évidemment de voxéliser un examen TDM 4D afin de réunir les deux éléments délicats du plan de traitement du poumon : la dose absorbée par des tissus de faibles densités qui se déforment au cours du cycle respiratoire.

²⁹ Une différence est à noter : l'épaisseur de notre milieu hétérogène (polystyrène expansé) n'est ici que de 5 cm.

³⁰ La voxélisation est une modélisation de données TDM nécessaire pour être intégrer dans un modèle de calcul de type Monte Carlo.

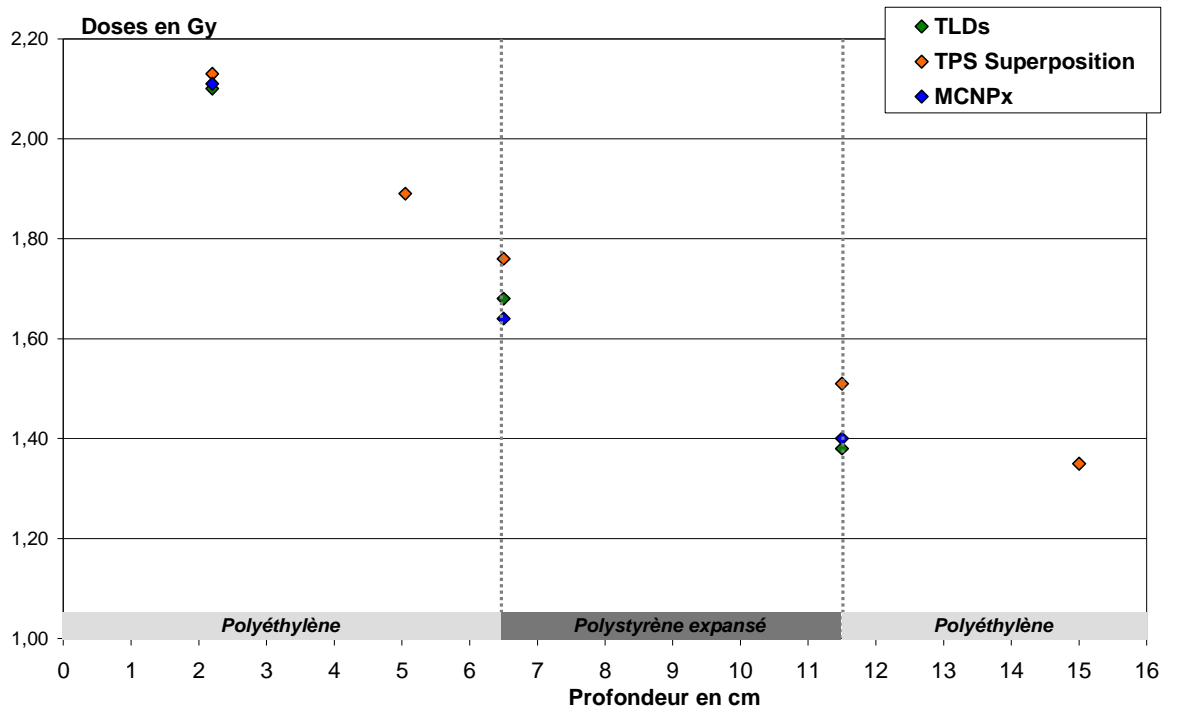


Figure 87 : Comparaison des doses distales et proximales, mesurées avec les TLD et calculées par les algorithmes de Superposition et de MCNPX pour un champ 15*15cm² et des photons de 6MV.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ahnesjo A (1989a) Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med Phys* 16: 577-592
- Ahnesjo A, Aspradakis MM (1999a) Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys Med Biol* 44: R99-155
- Arib M, Yaich A, Messadi A, Dari F (2006) Optimum parameters of TLD100 powder used for radiotherapy beams calibration check. *Med Dosim* 31: 184-189
- Arnfield MR, Siantar CH, Siebers J, Garmon P, Cox L, Mohan R (2000a) The impact of electron transport on the accuracy of computed dose. *Med Phys* 27: 1266-1274
- Balter JM, Ten Haken RK, Lawrence TS, Lam KL, Robertson JM (1996) Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment planning associated with patient breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36: 167-174
- Barnes EA, Murray BR, Robinson DM, Underwood LJ, Hanson J, Roa WH (2001) Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1091-1098
- Berlinger K, Sauer O, Vences L, Roth M (2006) A simple method for labeling CT images with respiratory states. *Med Phys* 33: 3144-3148
- Berson AM, Emery R, Rodriguez L, Richards GM, Ng T, Sanghavi S, Barsa J (2004) Clinical experience using respiratory gated radiation therapy: comparison of free-breathing and breath-hold techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 419-426
- Boldea V. Intégration de la respiration en radiothérapie : apport du recalage d'images. 9-2-2006.
- Boldea V., Sharp G., Jiang S., Choi N., Ginestet C., Carrie C., and Sarrut D. Implementation and Evaluation of Automatic Contour Propagation in 4DCT of Lung. 2006. 20-7-2006.
Ref Type: Conference Proceeding
- Boyer A, Mok E (1985) A photon dose distribution model employing convolution calculations. *Med Phys* 12: 169-177
- Boyer AL (1984) Shortening the calculation time of photon dose distributions in an inhomogeneous medium. *Med Phys* 11: 552-554
- Bradley J (2005) A review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group. *Semin Oncol* 32: S111-S113
- Bradley J, Graham MV, Winter K, Purdy JA, Komaki R, Roa WH, Ryu JK, Bosch W, Emami B (2005) Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 318-328
- Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, Bosch W, Bertrand RJ (2004) Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 78-86

Britton KR, Starkschall G, Tucker SL, Pan T, Nelson C, Chang JY, Cox JD, Mohan R, Komaki R (2007) Assessment of gross tumor volume regression and motion changes during radiotherapy for non-small-cell lung cancer as measured by four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

Camilleri J.P and Coursaget J. Pionniers de la radiothérapie. 8-9-2005. EDP Sciences. Sciences & Histoire .

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

Caneva S, Tsiakalos MF, Stathakis S, Zefkili S, Mazal A, Rosenwald JC (2006) Application of the quality index methodology for dosimetric verification of build-up effect beyond air-tissue interface in treatment planning system algorithms. *Radiother Oncol* 79: 208-210

Carrasco P, Jornet N, Duch MA, Weber L, Ginjaume M, Eudaldo T, Jurado D, Ruiz A, Ribas M (2004a) Comparison of dose calculation algorithms in phantoms with lung equivalent heterogeneities under conditions of lateral electronic disequilibrium. *Med Phys* 31: 2899-2911

Chao M., Schreiber E., Li T., Wink N., Xing L. (2007) Automated contour mapping using sparse volume sampling for 4D radiation therapy. *Med Phys* 34: 4023-4029

Chapet O (2007a) [Acute and late toxicities in thoracic irradiation.]. *Cancer Radiother*

Cheung PC, Sixel KE, Tirona R, Ung YC (2003a) Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass within the planning target volume using active breathing control (ABC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 1437-1442

Christensen GE, Song JH, Lu W, El N, I, Low DA (2007) Tracking lung tissue motion and expansion/compression with inverse consistent image registration and spirometry. *Med Phys* 34: 2155-2163

Claude L, Malet C, Pommier P, Thiesse P, Chabaud S, Carrie C (2007) Active breathing control for hodgkin's disease in childhood and adolescence: Feasibility, advantages, and limits. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

Claude L, Perol D, Ginestet C, Falchero L, Arpin D, Vincent M, Martel I, Hominal S, Cordier JF, Carrie C (2004) A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother Oncol* 71: 175-181

Dawson LA, Brock KK, Kazanjian S, Fitch D, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK, Balter J (2001) The reproducibility of organ position using active breathing control (ABC) during liver radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 1410-1421

Devaraj A, Cook GJ, Hansell DM (2007) PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol* 62: 97-108

Dietrich L, Jetter S, Tucking T, Nill S, Oelfke U (2006) Linac-integrated 4D cone beam CT: first experimental results. *Phys Med Biol* 51: 2939-2952

Ding GX, Duggan DM, Lu B, Hallahan DE, Cmelak A, Malcolm A, Newton J, Deeley M, Coffey CW (2007a) Impact of inhomogeneity corrections on dose coverage in the treatment of lung cancer using stereotactic body radiation therapy. *Med Phys* 34: 2985-2994

Ehler ED, Nelms BE, Tome WA (2007) On the dose to a moving target while employing different IMRT delivery mechanisms. *Radiother Oncol* 83: 49-56

Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, Bjelkengren G, Landberg T (1998a) What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiother Oncol* 48: 71-77

Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, Bjelkengren G, Landberg T (1998c) What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiother Oncol* 48: 71-77

el Khatib E, Battista JJ (1984) Improved lung dose calculation using tissue-maximum ratios in the Batho correction. *Med Phys* 11: 279-286

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M (1991a) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 109-122

Engelsman M, Damen EM, Koken PW, 't Veld AA, van Ingen KM, Mijnheer BJ (2001a) Impact of simple tissue inhomogeneity correction algorithms on conformal radiotherapy of lung tumours. *Radiother Oncol* 60: 299-309

Engelsman M, Damen EM, Koken PW, 't Veld AA, van Ingen KM, Mijnheer BJ (2001b) Impact of simple tissue inhomogeneity correction algorithms on conformal radiotherapy of lung tumours. *Radiother Oncol* 60: 299-309

Erridge SC, Seppenwoolde Y, Muller SH, van Herk M, De Jaeger K, Belderbos JS, Boersma LJ, Lebesque JV (2003a) Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 66: 75-85

Fletcher GH (1973b) Clinical dose response curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Radiol* 46: 151

Fletcher GH (1973a) Clinical dose response curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Radiol* 46: 151

Ford EC, Mageras GS, Yorke E, Rosenzweig KE, Wagman R, Ling CC (2002) Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 522-531

Frazier RC, Vicini FA, Sharpe MB, Yan D, Fayad J, Baglan KL, Kestin LL, Remouchamps VM, Martinez AA, Wong JW (2004) Impact of breathing motion on whole breast radiotherapy: a dosimetric analysis using active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 1041-1047

Gassa F, Biston MC, Malet C, Lafay F, Ayadi M, Badel JN, Carrie C, Ginestet C (2006) [The stereotactic body radiation therapy: initiation and clinical program]. *Cancer Radiother* 10: 444-450

George R, Keall PJ, Kini VR, Vedam SS, Ramakrishnan V, Mohan R (2005) Is the diaphragm motion probability density function normally distributed? *Med Phys* 32: 396-404

Gierga DP, Brewer J, Sharp GC, Betke M, Willett CG, Chen GT (2005) The correlation between internal and external markers for abdominal tumors: implications for respiratory gating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 1551-1558

Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, De Rycke Y, Carette MF, Rosenwald JC, Cosset JM, Housset M, Touboul E (2000) Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1015-1024

Giraud P, De Rycke Y, Rosenwald JC, Cosset JM (2007) Conformal radiotherapy planning for lung cancer: analysis of set-up uncertainties. *Cancer Invest* 25: 38-46

Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA (1999) Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 323-329

Gregoire V, Haustermans K, Geets X, Roels S, Lonneux M (2007) PET-Based Treatment Planning in Radiotherapy: A New Standard? *J Nucl Med* 48: 68S-77S

Guckenberger M, Wilbert J, Meyer J, Baier K, Richter A, Flentje M (2007) Is a single respiratory correlated 4D-CT study sufficient for evaluation of breathing motion? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 1352-1359

Guerrero T, Zhang G, Segars W, Huang TC, Bilton S, Ibbott G, Dong L, Forster K, Lin KP (2005) Elastic image mapping for 4-D dose estimation in thoracic radiotherapy. *Radiat Prot Dosimetry* 115: 497-502

Hanley J, Debois MM, Mah D, Mageras GS, Raben A, Rosenzweig K, Mychalczak B, Schwartz LH, Gloeggler PJ, Lutz W, Ling CC, Leibel SA, Fuks Z, Kutcher GJ (1999a) Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 603-611

Hoisak JD, Sixel KE, Tirona R, Cheung PC, Pignol JP (2004) Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 1298-1306

Hunt MA, Desobry GE, Fowble B, Coia LR (1997) Effect of low-density lateral interfaces on soft-tissue doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 475-482

IARC. Les causes du cancer en France. version abrégée. 2007.
Ref Type: Report

International Commission on Radiation Units and Measurements. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement. Report 44 of the International Commission on Radiation Units and Measurements. 1989.
Ref Type: Report

International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report 50 of the International Commission on Radiation Units and Measurements. 1993.
Ref Type: Report

International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Report 62 of the International Commission on Radiation Units and Measurements. 1999.
Ref Type: Report

Kashani R, Lam K, Litzenberg D, Balter J (2007) Technical note: a deformable phantom for dynamic modeling in radiation therapy. *Med Phys* 34: 199-201

Keall P (2004) 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol* 14: 81-90

Koch N, Liu HH, Starkschall G, Jacobson M, Forster K, Liao Z, Komaki R, Stevens CW (2004) Evaluation of internal lung motion for respiratory-gated radiotherapy using MRI: Part I--correlating internal lung motion with skin fiducial motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 1459-1472

- Kong FM, Ten Haken R, Eisbruch A, Lawrence TS (2005) Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis. *Semin Oncol* 32: S42-S54
- Kriminski S, Mitschke M, Sorensen S, Wink NM, Chow PE, Tenn S, Solberg TD (2005) Respiratory correlated cone-beam computed tomography on an isocentric C-arm. *Phys Med Biol* 50: 5263-5280
- Kubo HD, Hill BC (1996) Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol* 41: 83-91
- Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, Oetzel D, Spahn U, Graham MV, Drzymala RE, Purdy JA, Lichter AS, Martel MK, Ten Haken RK (1998) Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 1-9
- Lagerwaard FJ, Van Sornsen de Koste JR, Nijssen-Visser MR, Schuchhard-Schipper RH, Oei SS, Munne A, Senan S (2001) Multiple "slow" CT scans for incorporating lung tumor mobility in radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 932-937
- Langen KM, Jones DT (2001) Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 265-278
- Ling CC, Humm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, Koutcher JA (2000) Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 551-560
- Liu HH, Balter P, Tutt T, Choi B, Zhang J, Wang C, Chi M, Luo D, Pan T, Hunjan S, Starkschall G, Rosen I, Prado K, Liao Z, Chang J, Komaki R, Cox JD, Mohan R, Dong L (2007a) Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 531-540
- Liu HH, Koch N, Starkschall G, Jacobson M, Forster K, Liao Z, Komaki R, Stevens CW (2004) Evaluation of internal lung motion for respiratory-gated radiotherapy using MRI: Part II-margin reduction of internal target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 1473-1483
- Lu W, Low DA, Parikh PJ, Nystrom MM, El Naqa IM, Wahab SH, Handoko M, Fooshee D, Bradley JD (2005a) Comparison of spirometry and abdominal height as four-dimensional computed tomography metrics in lung. *Med Phys* 32: 2351-2357
- Lu W, Parikh PJ, El Naqa IM, Nystrom MM, Hubenschmidt JP, Wahab SH, Mutic S, Singh AK, Christensen GE, Bradley JD, Low DA (2005b) Quantitation of the reconstruction quality of a four-dimensional computed tomography process for lung cancer patients. *Med Phys* 32: 890-901
- Lujan AE, Larsen EW, Balter JM, Ten Haken RK (1999a) A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations. *Med Phys* 26: 715-720
- Lyman JT (1985) Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 8: S13-S19
- Lyman JT, Wolbarst AB (1989) Optimization of radiation therapy, IV: A dose-volume histogram reduction algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 433-436
- Mackie TR, el Khatib E, Battista J, Scrimger J, Van Dyk J, Cunningham JR (1985) Lung dose corrections for 6- and 15-MV x rays. *Med Phys* 12: 327-332

- Mageras GS, Pevsner A, Yorke ED, Rosenzweig KE, Ford EC, Hertanto A, Larson SM, Lovelock DM, Erdi YE, Nehmeh SA, Humm JL, Ling CC (2004) Measurement of lung tumor motion using respiration-correlated CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 933-941
- Miften M, Wiesmeyer M, Monthofer S, Krippner K (2000) Implementation of FFT convolution and multigrid superposition models in the FOCUS RTP system. *Phys Med Biol* 45: 817-833
- Miller RC, Bonner JA, Kline RW (1998) Impact of beam energy and field margin on penumbra at lung tumor-lung parenchyma interfaces. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 707-713
- Mori S, Endo M, Obata T, Murase K, Fujiwara H, Susumu K, Tanada S (2005) Clinical potentials of the prototype 256-detector row CT-scanner. *Acad Radiol* 12: 148-154
- Mornex F, Loubeyre P, Giraud P, Chapet O, Van Houtte P, Bonnette P, Sentenac I (2001) [Gross tumor volume and clinical target volume in radiotherapy: lung cancer]. *Cancer Radiother* 5: 659-670
- Nelson C, Starkschall G, Balter P, Morice RC, Stevens CW, Chang JY (2007) Assessment of lung tumor motion and setup uncertainties using implanted fiducials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 915-923
- Nelson C, Starkschall G, Chang JY (2006) The potential for dose escalation in lung cancer as a result of systematically reducing margins used to generate planning target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 573-586
- Nioutsikou E, Richard NS-T, Bedford JL, Webb S (2006) Quantifying the effect of respiratory motion on lung tumour dosimetry with the aid of a breathing phantom with deforming lungs. *Phys Med Biol* 51: 3359-3374
- Ohara K, Okumura T, Akisada M, Inada T, Mori T, Yokota H, Calaguas MJ (1989) Irradiation synchronized with respiration gate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 853-857
- Pai S, Das IJ, Dempsey JF, Lam KL, Losasso TJ, Olch AJ, Palta JR, Reinstein LE, Ritt D, Wilcox EE (2007) TG-69: radiographic film for megavoltage beam dosimetry. *Med Phys* 34: 2228-2258
- Papanikolaou N., Battista J., Boyer A., Kappas C., Klein E., Mackie T., Sharpe M., and Dyk J. Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. Task group No 65. 85. 2004. Ref Type: Report
- Parkin D.M. WSLFJTLatDB (2002) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. *IARC Scientific Publication* 155:
- Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, Brown GS, Concannon J, Rotman M, Seydel HG (1980) A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 45: 2744-2753
- Plathow C, Ley S, Fink C, Puderbach M, Hosch W, Schmahl A, Debus J, Kauczor HU (2004) Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 952-959
- PORT Meta-analysis Trialists Group (1998) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 352: 257-263

Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB (2005) Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Semin Oncol* 32: S71-S80

Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Réseau français des registres du cancer, Francim Hôpitaux de Lyon Institut national de la santé et de la recherche médicale Inserm Institut de veille sanitaire InVS. 2003.

t

Remouchamps VM, Letts N, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Chen PY, Martinez AA, Wong JW (2003) Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 704-715

Rietzel E, Chen GT (2006) Deformable registration of 4D computed tomography data. *Med Phys* 33: 4423-4430

Rietzel E, Pan T, Chen GT (2005b) Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med Phys* 32: 874-889

Rietzel E, Pan T, Chen GT (2005a) Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med Phys* 32: 874-889

Rit S, Giroud E., Chaieb E., Ginestet C., and Sarrut D. A new system for the acquisition of the respiratory signal in 4D CT imaging. 2007.

Rit S (2006) Extraction du signal respiratoire à partir de projections cone-beam pour l'imagerie TDM 4D. *Traitement du Signal* 23: 307-319

Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, Van Dyk J (2004) Prediction of radiation pneumonitis by dose - volume histogram parameters in lung cancer--a systematic review. *Radiother Oncol* 71: 127-138

Rogers DW (2006) Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics. *Phys Med Biol* 51: R287-R301

Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, Mageras G, Hunt M, Toner S, Burman C, Ling CC, Mychalczak B, Fuks Z, Leibel SA (2000) The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 81-87

Ross CS, Hussey DH, Pennington EC, Stanford W, Doornbos JF (1990) Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 671-677

Rosu M, Chetty IJ, Balter JM, Kessler ML, McShan DL, Ten Haken RK (2005) Dose reconstruction in deforming lung anatomy: dose grid size effects and clinical implications. *Med Phys* 32: 2487-2495

Sarrut D., Delhay B., Villard PF., Boldea V., Beuve M., Clarisse P. (2007) A comparison framework for breathing motion estimation methods from 4D imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*

Sarrut D (2006) Deformable registration for image-guided radiation therapy. *Z Med Phys* 16: 285-297

- Sarrut D, Boldea V, Ayadi M, Badel JN, Ginestet C, Clippe S, Carrie C (2005e) Nonrigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 594-607
- Sarrut D, Boldea V, Ayadi M, Badel JN, Ginestet C, Clippe S, Carrie C (2005a) Nonrigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 594-607
- Sarrut D, Boldea V, Miguet S, Ginestet C (2006) Simulation of four-dimensional CT images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold CT scans. *Med Phys* 33: 605-617
- Seco J, Evans PM (2006) Assessing the effect of electron density in photon dose calculations. *Med Phys* 33: 540-552
- Senan S, De Ruyscher D, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V (2004) Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 71: 139-146
- Seppenwoolde Y, Lebesque JV, De Jaeger K, Belderbos JS, Boersma LJ, Schilstra C, Henning GT, Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK (2003) Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 724-735
- Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, van Herk M, Lebesque JV, Miyasaka K (2002) Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 822-834
- Shih HA, Jiang SB, Aljarrah KM, Doppke KP, Choi NC (2004) Internal target volume determined with expansion margins beyond composite gross tumor volume in three-dimensional conformal radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 613-622
- Shim SS, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Shim YM, Chung MJ, Kwon OJ, Lee EJ (2006) Integrated PET/CT and the dry pleural dissemination of peripheral adenocarcinoma of the lung: diagnostic implications. *J Comput Assist Tomogr* 30: 70-76
- Shimizu S, Shirato H, Ogura S, Akita-Dosaka H, Kitamura K, Nishioka T, Kagei K, Nishimura M, Miyasaka K (2001b) Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 304-310
- Shimizu S, Shirato H, Ogura S, Akita-Dosaka H, Kitamura K, Nishioka T, Kagei K, Nishimura M, Miyasaka K (2001a) Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 304-310
- Shirato H, Shimizu S, Kunieda T, Kitamura K, van Herk M, Kagei K, Nishioka T, Hashimoto S, Fujita K, Aoyama H, Tsuchiya K, Kudo K, Miyasaka K (2000) Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1187-1195
- Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, Nishioka T, Miyasaka K (1999) Real-time tumour-tracking radiotherapy. *Lancet* 353: 1331-1332
- Shirato H, Suzuki K, Sharp GC, Fujita K, Onimaru R, Fujino M, Kato N, Osaka Y, Kinoshita R, Taguchi H, Onodera S, Miyasaka K (2006) Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 1229-1236

Simon L, Giraud P, Dumas JL, Marre D, Dupont S, Varmenot N, Ginestet C, Caron J, Marchesi V, Ferreira I, Lorchel F, Garcia R, Rosenwald JC (2007) [Practical recommendations for breathing-adapted radiotherapy]. *Cancer Radiother* 11: 214-224

Simon L, Giraud P, Servois V, Rosenwald JC (2005) Lung volume assessment for a cross-comparison of two breathing-adapted techniques in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 602-609

Simon L, Giraud P, Servois V, Rosenwald JC (2006) Initial evaluation of a four-dimensional computed tomography system using a programmable motor. *J Appl Clin Med Phys* 7: 50-65

Sontag MR, Cunningham JR (1978) The equivalent tissue-air ratio method for making absorbed dose calculations in a heterogeneous medium. *Radiology* 129: 787-794

Steenbakkens RJ, Duppen JC, Fitton I, Deurloo KE, Zijp L, Uitterhoeve AL, Rodrigus PT, Kramer GW, Bussink J, De Jaeger K, Belderbos JS, Hart AA, Nowak PJ, van Herk M, Rasch CR (2005) Observer variation in target volume delineation of lung cancer related to radiation oncologist-computer interaction: a 'Big Brother' evaluation. *Radiother Oncol* 77: 182-190

Steenbakkens RJ, Duppen JC, Fitton I, Deurloo KE, Zijp LJ, Comans EF, Uitterhoeve AL, Rodrigus PT, Kramer GW, Bussink J, De Jaeger K, Belderbos JS, Nowak PJ, van Herk M, Rasch CR (2006) Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 435-448

Stewart R.D., Li X.A. (2007) BGRT: Biologically guided radiation therapy-The future is fast approaching! *Med Phys* 34: 3739-3751

Stromberg JS, Sharpe MB, Kim LH, Kini VR, Jaffray DA, Martinez AA, Wong JW (2000) Active breathing control (ABC) for Hodgkin's disease: reduction in normal tissue irradiation with deep inspiration and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 797-806

Van de SJ, Linthout N, de Mey J, Vinh-Hung V, Claassens C, Noppen M, Bel A, Storme G (2002) Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability. *Radiother Oncol* 62: 37-49

van der Geld YG, Senan S, Van Sornsen de Koste JR, van Tinteren H, Slotman BJ, Underberg RW, Lagerwaard FJ (2006) Evaluating mobility for radiotherapy planning of lung tumors: a comparison of virtual fluoroscopy and 4DCT. *Lung Cancer* 53: 31-37

van Herk M (2004) Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 14: 52-64

van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV (2000) The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 1121-1135

Van Sornsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen-Visser MR, Graveland WJ, Senan S (2003) Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors: a 3D analysis of data generated from multiple CT scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 348-354

Vandemeulebroucke J., Sarrut D., and Clarisse P. The POPI-model, a point-validated pixel-based breathing thorax model. 2007. 4-6-2007.
Ref Type: Conference Proceeding

Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R (2001) Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys* 28: 2139-2146

- Venselaar J, Welleweerd H, Mijnheer B (2001a) Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems. *Radiother Oncol* 60: 191-201
- Venselaar J, Welleweerd H, Mijnheer B (2001b) Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems. *Radiother Oncol* 60: 191-201
- Venselaar J, Welleweerd H, Mijnheer B (2001c) Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems. *Radiother Oncol* 60: 191-201
- Verellen D, Tournel K, Linthout N, Soete G, Wauters T, Storme G (2006) Importing measured field fluences into the treatment planning system to validate a breathing synchronized DMLC-IMRT irradiation technique. *Radiother Oncol* 78: 332-338
- Wang L, Yorke E, Desobry G, Chui CS (2002) Dosimetric advantage of using 6 MV over 15 MV photons in conformal therapy of lung cancer: Monte Carlo studies in patient geometries. *J Appl Clin Med Phys* 3: 51-59
- Webb S, Nahum AE (1993) A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys Med Biol* 38: 653-666
- Witschi H. (2001) A short history of lung cancer. *toxicological sciences* 64: 4-6
- Wolthaus JW, Schneider C, Sonke JJ, van Herk M, Belderbos JS, Rossi MM, Lebesque JV, Damen EM (2006) Mid-ventilation CT scan construction from four-dimensional respiration-correlated CT scans for radiotherapy planning of lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 1560-1571
- Wolthaus JW, van Herk M, Muller SH, Belderbos JS, Lebesque JV, de Bois JA, Rossi MM, Damen EM (2005) Fusion of respiration-correlated PET and CT scans: correlated lung tumour motion in anatomical and functional scans. *Phys Med Biol* 50: 1569-1583
- Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, Martinez AA (1999c) The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 911-919
- Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, Martinez AA (1999a) The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 911-919
- Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, Martinez AA (1999b) The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 911-919
- Woo MK, Cunningham JR (1990) The validity of the density scaling method in primary electron transport for photon and electron beams. *Med Phys* 17: 187-194
- Wurstbauer K, Deutschmann H, Kopp P, Sedlmayer F (2005a) Radiotherapy planning for lung cancer: slow CTs allow the drawing of tighter margins. *Radiother Oncol* 75: 165-170
- Wurstbauer K, Deutschmann H, Kopp P, Sedlmayer F (2005b) Radiotherapy planning for lung cancer: slow CTs allow the drawing of tighter margins. *Radiother Oncol* 75: 165-170
- Wurstbauer K, Deutschmann H, Kopp P, Sedlmayer F (2005c) Radiotherapy planning for lung cancer: slow CTs allow the drawing of tighter margins. *Radiother Oncol* 75: 165-170

Wurstbauer K, Deutschmann H, Kopp P, Sedlmayer F (2005d) Radiotherapy planning for lung cancer: slow CTs allow the drawing of tighter margins. *Radiother Oncol* 75: 165-170

Wurstbauer K, Deutschmann H, Kopp P, Sedlmayer F (2005e) Radiotherapy planning for lung cancer: slow CTs allow the drawing of tighter margins. *Radiother Oncol* 75: 165-170

Yan H, Yin FF, Zhu GP, Ajlouni M, Kim JH (2006) The correlation evaluation of a tumor tracking system using multiple external markers. *Med Phys* 33: 4073-4084

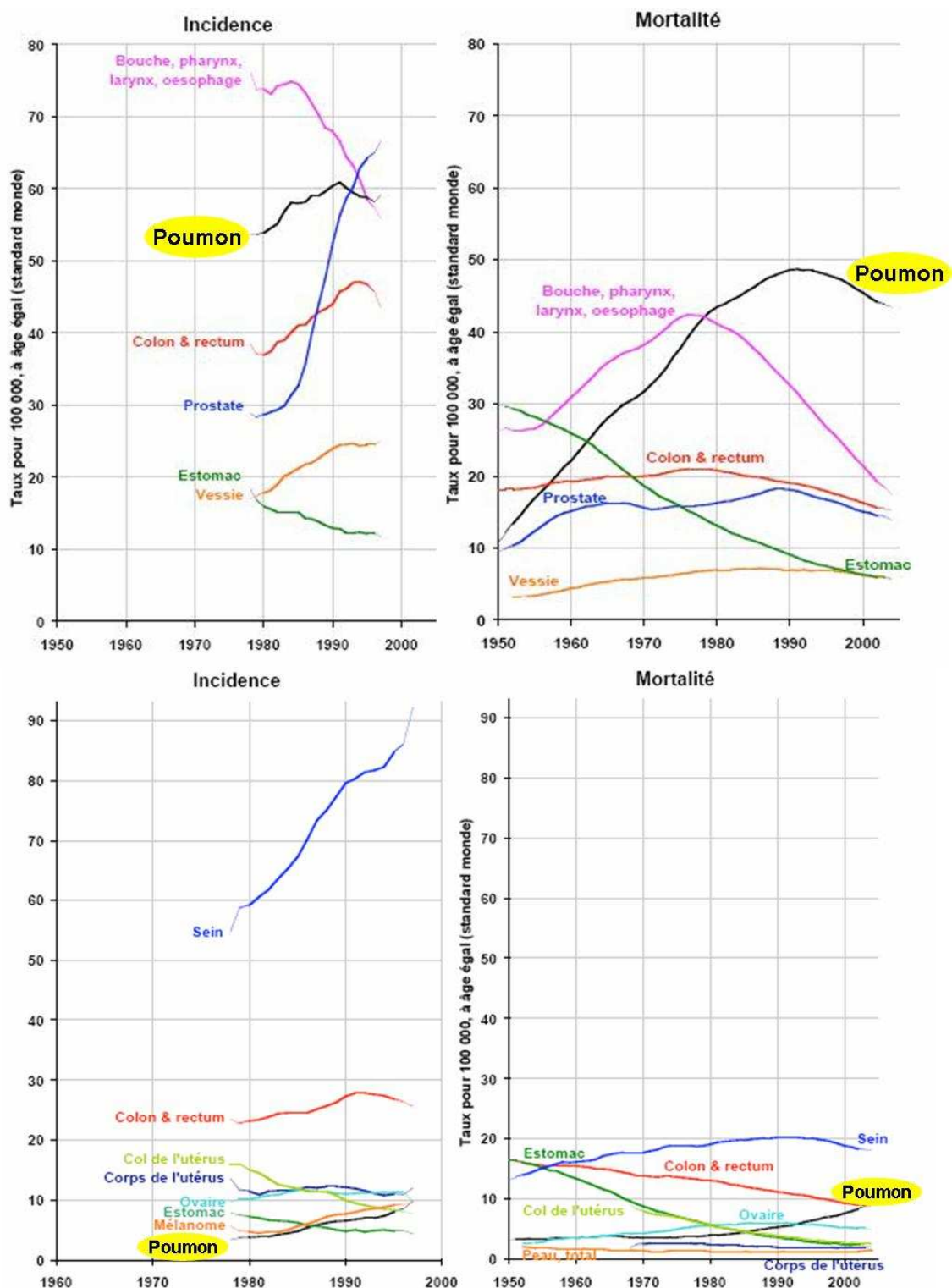
Yorke E, Harisiadis L, Wessels B, Aghdam H, Altemus R (1996) Dosimetric considerations in radiation therapy of coin lesions of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 481-487

Zhang T, Keller H, O'Brien MJ, Mackie TR, Paliwal B (2003) Application of the spirometer in respiratory gated radiotherapy. *Med Phys* 30: 3165-3171

ANNEXES

Annexe 1 : Incidence et mortalité des principaux cancers chez l'homme et chez la femme [IARC, 2007]	130
Annexe 2 : Nombre et proportion de morts par cancer attribuables à l'exposition professionnelle, par type de cancer en 2000 [IARC, 2007]	131
Annexe 3 : Classification TNM et Stades.....	132
Annexe 4 : Illustration du Rapport Tissu-Air (RTA)	133
Annexe 5 : Procédure d'utilisation des détecteurs thermoluminescents (TLD).....	134
Annexe 6 : Etalonnage des TLD.....	135
Annexe 7 : Etude de la variation de la réponse des TLD	136
Annexe 8 : Etalonnage des TLD avec des photons de 6 MV et 10 MV	137
Annexe 9 : Variation de la courbe d'étalonnage des films X OMAT V en fonction de la profondeur de milieu équivalent eau (3, 5 et 7 cm) pour des photons de 6 MV	138
Annexe 10 : Variation de la courbe d'étalonnage des films X OMAT V en fonction l'énergie des photons.....	138
Annexe 11 : Ecart absolu en mm sur la taille de la pénombre, dans le sens droite gauche en fonction de la profondeur d'étalonnage (7cm et profondeur équivalente)	139
Annexe 12 : Valeurs de dose mesurées des TLD irradiées avec des photons de 10 MV, aux profondeurs d'intérêt (6,5 cm et 12, 5 cm) dans le fantôme A.	140
Annexe 13 : Profils de dose issus du calcul dans le fantôme A (Polyéthylène) avec les algorithmes de Clarkson, Convolution et Superposition (champ 10 x 10 cm ² , photons de 6 MV) et mesures avec les TLD aux profondeurs d'intérêt.....	141
Annexe 14 : Profils de dose issus du calcul de dose dans le fantôme A (polyéthylène) avec le TPS et points de dose mesurés avec les TLD aux interfaces proximale et distales.	142
Annexe 15 : Comparaison des profils avec films obtenus dans le fantôme B et des profils avec la chambre d'ionisation CC13 (Wellhoffer) pour un champ 10 x 10 cm ² et des photons de 6 MV.	143
Annexe 16 : Valeurs de pénombres en mm issues du calcul avec les 3 algorithmes de Xio (superposition, convolution, et Clarkson) et de la mesure par films.....	144
Annexe 17 : Abstract soumis et accepté pour un poster à l'AAPM - American Association of physicist in Medecine (juillet 2006) : Cumul de distributions de dose dans le cadre de la simulation de la dose dynamique : étude expérimentale.....	145
Annexe 18 : Profils de dose mesurés dans les trois directions, dans le cas de la simulation de l'irradiation d'un GTV de diamètre 1 cm traité en respiration libre - densité pulmonaire : 0,25	147
Annexe 19 : Variation de la couverture du volume cible par l'isodose de référence en fonction de la taille de la marge de conformation (dans le cas de la simulation de l'irradiation d'un GTV de diamètre 1 cm traité en respiration libre - densité pulmonaire : 0,25)	151
Annexe 20 : Article sur l'utilisation du recalage déformable pour l'avaluation de la reproductibilité de blocage avec l'ABC [Sarrut, 2006]	152
Annexe 21: Tableau d'analyse des paramètres volumes et couverture de dose issus de l'étude du cumul de dose	153

Annexe 1 : Incidence et mortalité des principaux cancers chez l'homme et chez la femme [IARC, 2007]



Annexe 2 : Nombre et proportion de morts par cancer attribuables à l'exposition professionnelle, par type de cancer en 2000 [IARC, 2007]

Cancer	Hommes		Femmes	
	FA%	Décès	FA%	Décès
Poumon	11.3	2320	4.2	177
Mésothéliome	83.2	504	38.4	62
Vessie	5.1	165	0.6	6
Leucémie	4.1	109	0.4	9
Larynx	3.1	63	0.3	0
Sinus Nasal	27	27	6.5	3
Tous cancers	3.7	3183	0.5	258

FA = fraction attribuable

Annexe 3 : Classification TNM et Stades

T

- T1 < 3 cm, sans envahissement de la bronche souche, entourée de poumon ou de plèvre
- T2 : toute tumeur ayant une des caractéristiques suivantes :
> 3 cm, ou atteinte de la plèvre viscérale, ou de la bronche souche à distance de la carène (> 2 cm), ou atelectasie étendue à la région hilare mais pas à tout le poumon.
- T3 : tumeur de toute taille envahissant la paroi thoracique, ou le diaphragme, ou la plèvre médiastinale, ou le péricarde, ou proche de la carène (< 2 cm).
- T4 : tumeur de toute taille envahissant le médiastin, la carène, les gros vaisseaux, le cœur, l'œsophage, la trachée ou épanchement pleural ou péricardique métastatique, ou nodule satellite dans le même lobe pulmonaire

N

- N0 : absence d'envahissement
- N1 : envahissement hilare ou péribronchique
- N2 : envahissement médiastinal homolatéral
- N3 : envahissement controlatéral ou susclaviculaire

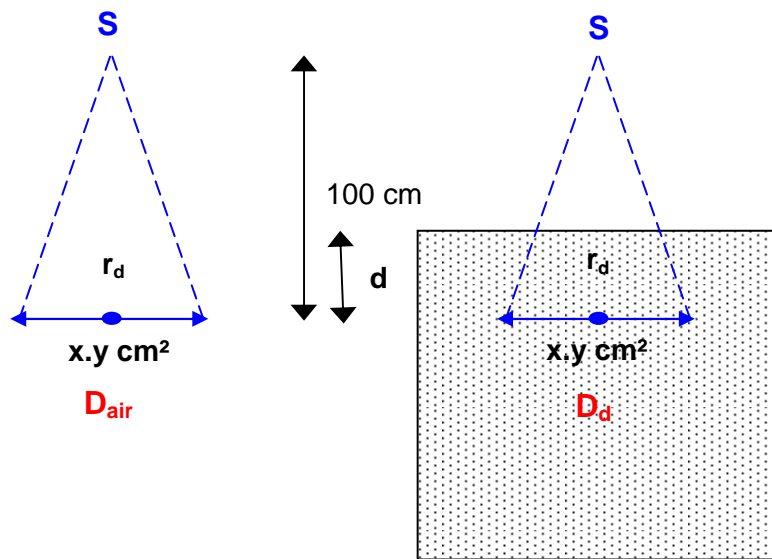
M

- M0 : absence
- M1 : présence (dont nodule satellite dans un lobe non envahi par la tumeur primitive)

Stades

Stade 0	Tis	NO	MO
Stade I	T1	NO	MO
	T2	NO	MO
Stade II	T1	N1	MO
	T2	N1	MO
Stade III A	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	NO	MO
	T3	N1	MO
Stade III B	T3	N2	MO
	tous T	N3	MO
	T4	tous N	MO
Stade IV	tous T	tous N	M1

Annexe 4 : Illustration du Rapport Tissu-Air (RTA)



$$RTA(d, r_d) = \frac{D_d}{D_{air}}$$

$D_d(d, r_d)$: dose à la profondeur d dans le fantôme
 $D_{air}(d, r_d)$: dose dans l'air à la même profondeur
 r_d : le rayon du champ circulaire
 x et y : taille du champ en cm^2

Annexe 5 : Procédure d'utilisation des détecteurs thermoluminescents (TLD)

Nous disposons de 63 TLD au Fluorure de Lithium de type TLD 100 Rod de Harshaw. Ceux-ci ont été préparés à partir de lithium naturel 7,4 % ^6Li et se présentent sous forme de bâtonnets de diamètre 1 mm et de longueur 4 mm.

La lecture des dosimètres TL s'effectue toujours par chauffage dans un lecteur (le CLB dispose d'un lecteur TLD SYSTEM 4000 de la société Harshaw).

Après une irradiation à forte dose, les cristaux ne reviennent pas complètement à leur état initial. La répartition des pièges stables dans le cristal est modifiée, de telle sorte que même plusieurs relectures successives ne sont pas suffisantes pour vider totalement les pièges. De ce fait une dose résiduelle vient s'ajouter systématiquement aux mesures et les propriétés dosimétriques ne sont plus valables. Ainsi, après une irradiation à forte dose, un traitement thermique spécial, appelé régénération, est appliqué aux dosimètres TL afin de rétablir la structure stable du cristal. Le CLB possède un four du type Servelec de la société d'Etude Techniques Chimiques Electriques thermiques. Ce four constitue un maillon important de la chaîne de mesure. Il permet le traitement thermique des TLD avant et après leur irradiation.

Traitement pré-irradiation :

Cette opération permet de régénérer les TLD (pour vider complètement les pièges du réseau cristallin).

A réaliser avant toutes nouvelles irradiations Elle consiste à chauffer les détecteurs selon le cycle de 400°C pendant 1 heure puis 100°C pendant 2 heures.

Traitement post-irradiation :

Juste avant la lecture, permet d'éliminer les pics instables indésirables (cycle de chauffage de 100°C pendant 10 minutes).

La chambre d'ionisation IC13 Wellhöffer a été utilisée pour la mesure de dose dans les conditions de référence (TOP) en photons.

Annexe 6 : Etalonnage des TLD

▪ Calcul de la sensibilité individuelle

Pour le calcul de la sensibilité, 2 séries d'irradiation de 90 UM sont effectuées (DSP 98 cm, TLD à l'isocentre/profondeur 2 cm, champ de 15*15 cm², faisceau de photons de 6 MV du Precise). La valeur du TOP est mesurée dans les mêmes conditions que pour les TLD.

La lecture s'effectue un jour après l'irradiation car le signal est stabilisé [Arib et al., 2006].

Le BDF, mesuré en effectuant 8 lectures sans TLD, est soustrait de la lecture. La moyenne est faite sur les 2 lectures et si l'écart entre les 2 lectures est supérieur à 3 %, nous éliminons les TLD de notre étude.

Nous calculons un coefficient de sensibilité défini par :

$$S_i = \frac{\text{moyenne}}{\text{lecture}_i} \text{ où « moyenne » est la moyenne des lectures de tous les TLD.}$$

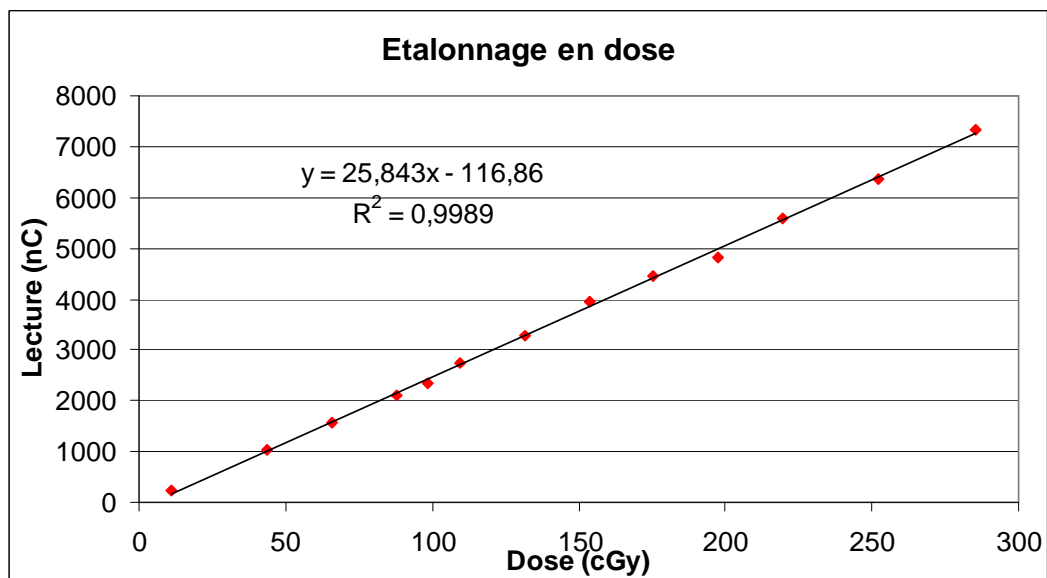
La lecture corrigée du TLD_i sera égale au produit entre la lecture brute moins le bruit de fond et la sensibilité :

$$L_{cor,i} = (L_{brute} - BDF) \cdot S_i$$

▪ Etalonnage en dose

Différentes irradiations à des valeurs de dose croissante permettent de déterminer le passage entre la lecture lue (nC) et la dose (cGy).

Nous formons plusieurs groupes de 4 TLD qui sont irradiés de 0.2 Gy à 3 Gy. Le tracé de la courbe de la lecture corrigée en fonction de la dose donne la droite d'étalonnage des TLD :



Annexe 7 : Etude de la variation de la réponse des TLD

Les TLD ont été étalonnés pour l'énergie 6 MV. Le but de cette étude est de connaître si nous pouvons utiliser les TLD étalonnés pour un faisceau d'une énergie donnée avec un faisceau d'une autre énergie et/ou de nature différente (électrons/photons).

▪ Energie du faisceau

Matériels et méthode

- Un lot de 4 TLDs irradiés en X6 (100 UM)
- Un lot de 4 TLDs irradiés en X10 (100 UM)
- Un lot de 4 TLDs irradiés en X18 (100 UM)
- TLD placées à 5 cm de profondeur (DSP = 95 cm)
- Mesure de la valeur de l'UM pour chaque énergie dans les conditions d'irradiation des TLD.

Résultats

Nous corrigeons les lectures comme précédemment. On corrige les lectures du TOP c'est-à-dire, nous multiplions les lectures des TLD irradiés en X10 et X18 par le rapport :

$$\frac{TOP_{X6}}{TOP_{X10}} \text{ ou } \frac{TOP_{X6}}{TOP_{X18}} \text{ (au final, la lecture correspond à la même dose reçue).}$$

Energie	Lecture corrigée (nC)	TOP (cGy/UM)	Lecture corrigée TOP (nC)	Ecart / Lect _{X6} (%)
X6	2569,53	1,035	2569,53	//
X10	2803,07	1,181	2456,54	- 4,4
X18	2655,83	1,137	2417,58	- 5,9

Comparaison de la dose lue par TLD (en utilisant la droite d'étalonnage réalisée en X6) et de la dose mesurée à la chambre d'ionisation :

Energie	Dose Chambre (cGy)	Dose TLD (cGy)	Ecart / chambre (%)
X6	103,5	103,9	0,44
X10	113,0	118,1	- 4,3
X18	107,3	113,7	- 5,6

La réponse du détecteur diminue avec l'augmentation de l'énergie du faisceau.

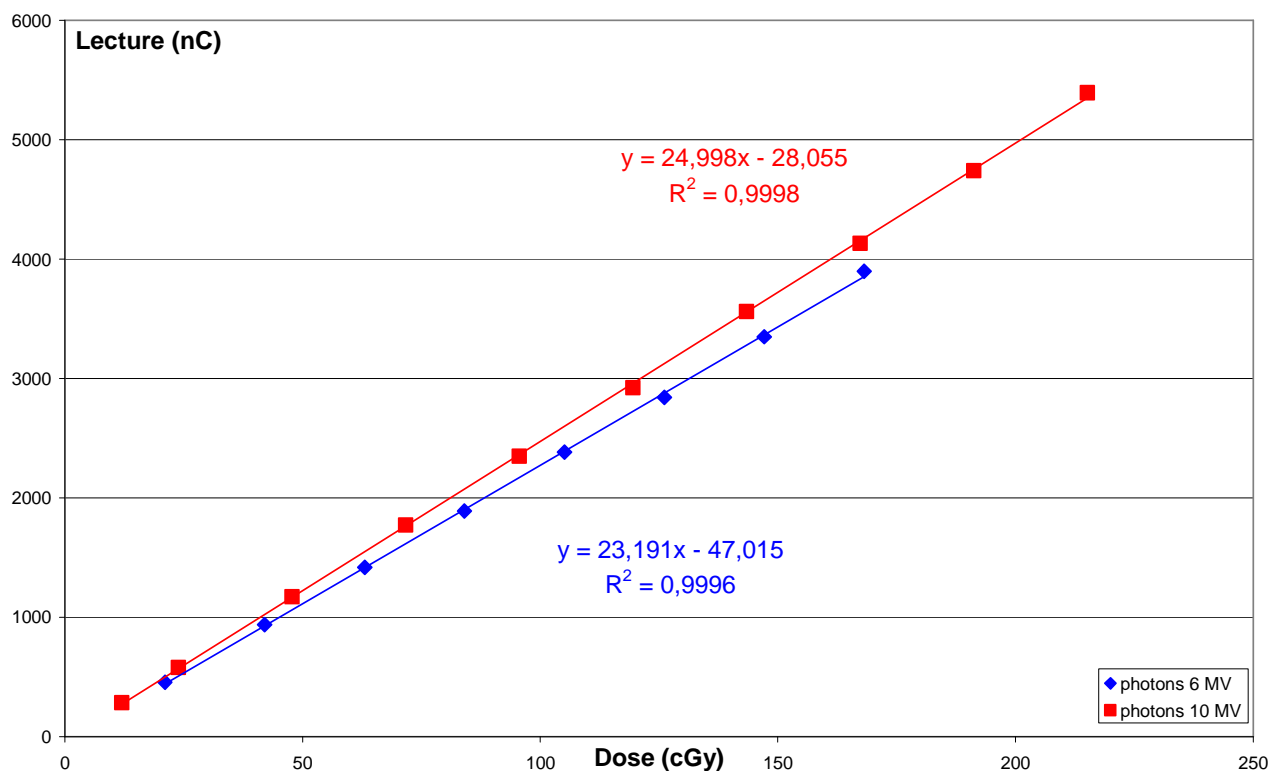
Les écarts en dose entre la mesure à la chambre et la mesure des TLD issues de la courbe d'étalonnage en photons de 6 MV sont excellents en 6 MV, par contre, aux autres énergies, l'écart est de 5 %.

Par conséquent, il faut réaliser un étalonnage par énergie du faisceau.

Annexe 8 : Etalonnage des TLD avec des photons de 6 MV et 10 MV

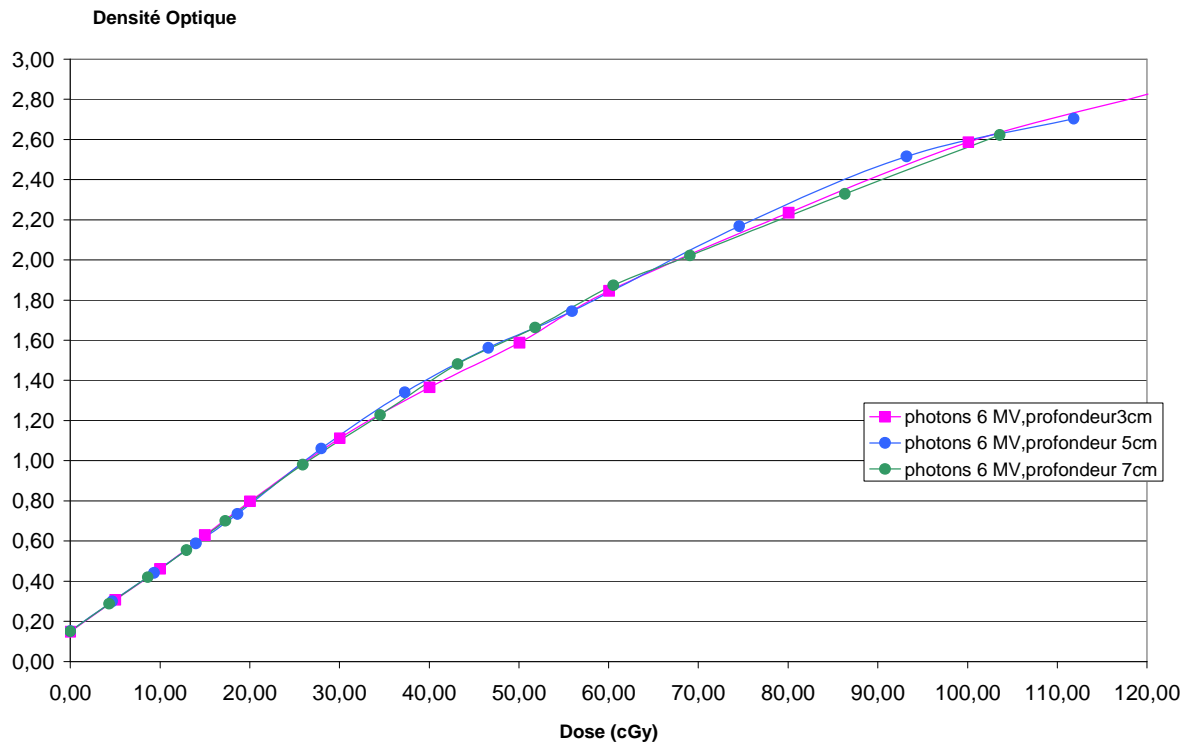
Pour étudier l'effet de l'énergie des photons sur la réponse des TLD, nous avons étalonné une trentaine de TLD avec des photons de 6 MV et une trentaine avec des photons de 10 MV (il aurait été préférable d'utiliser les mêmes TLD pour les 2 étalonnages mais le temps pour cela est bien trop long...).

La sensibilité des TLD est calculée à partir de 3 irradiations. La reproductibilité est également étudiée à partir de 3 mêmes irradiations. L'écart type relatif à la moyenne pour chaque TLD est **inférieur à 3%**. L'escalade de dose est réalisée dans les mêmes conditions que la sensibilité (technique DSA, 5 cm de milieu DSP 95 cm et 6 cm de rétro diffusé avec un champ de 15*15 cm). Nous obtenons deux droites d'étalonnage dont le coefficient directeur est quasi égal. Par contre l'ordonnée à l'origine est bien différente. L'écart entre les 2 courbes pour une même lecture donne des valeurs de dose différente de **5 à 8 %** (voir graphe ci dessous).

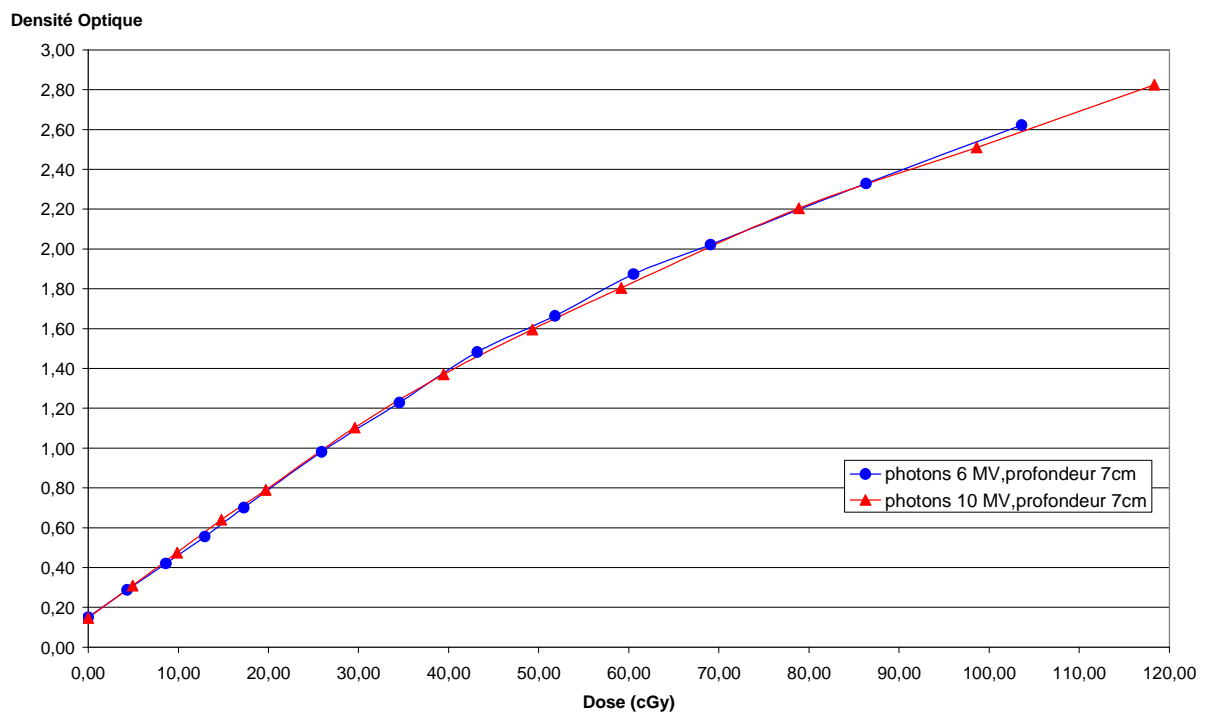


Annexe 9 : Variation de la courbe d'étalonnage des films X OMAT V en fonction de la profondeur de milieu équivalent eau (3, 5 et 7 cm) pour des photons de 6 MV

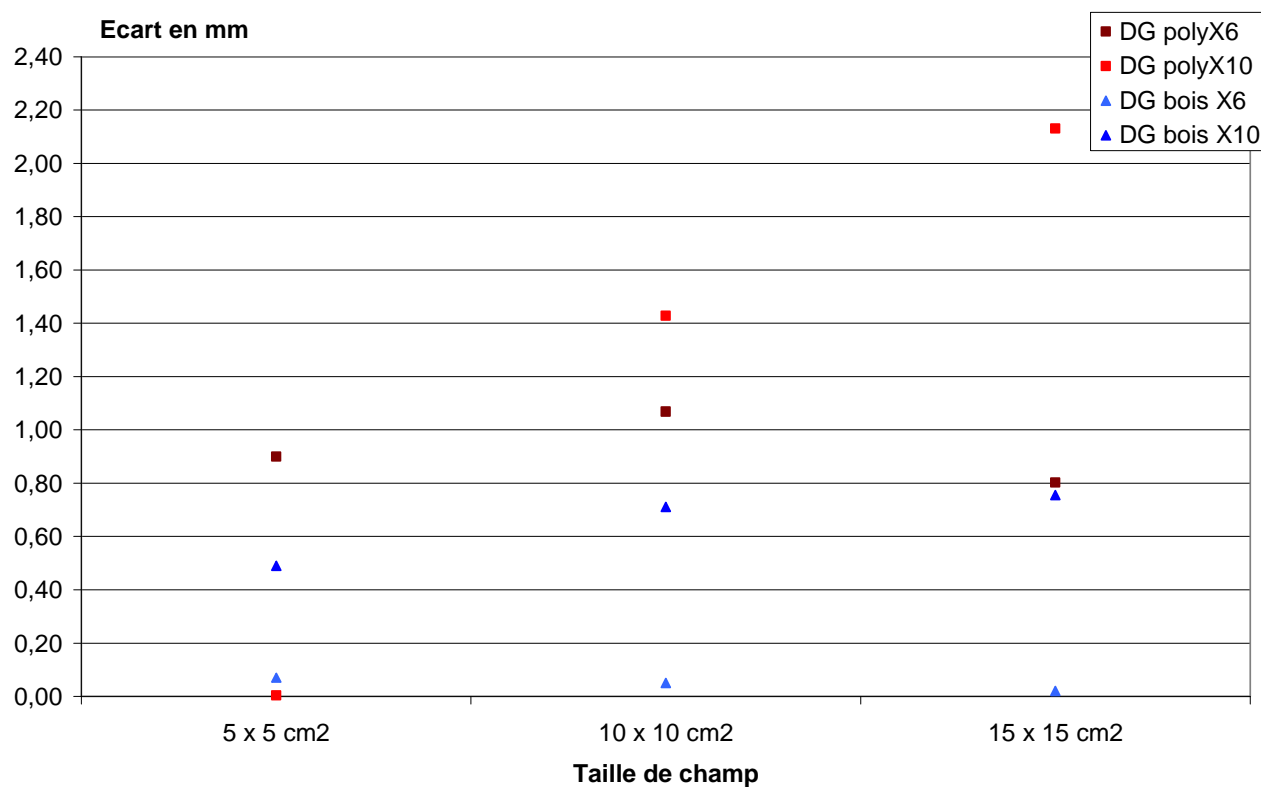
Remarque : toutes les courbes de calibration ont été réalisées dans le fantôme équivalent eau spécial IMRT.



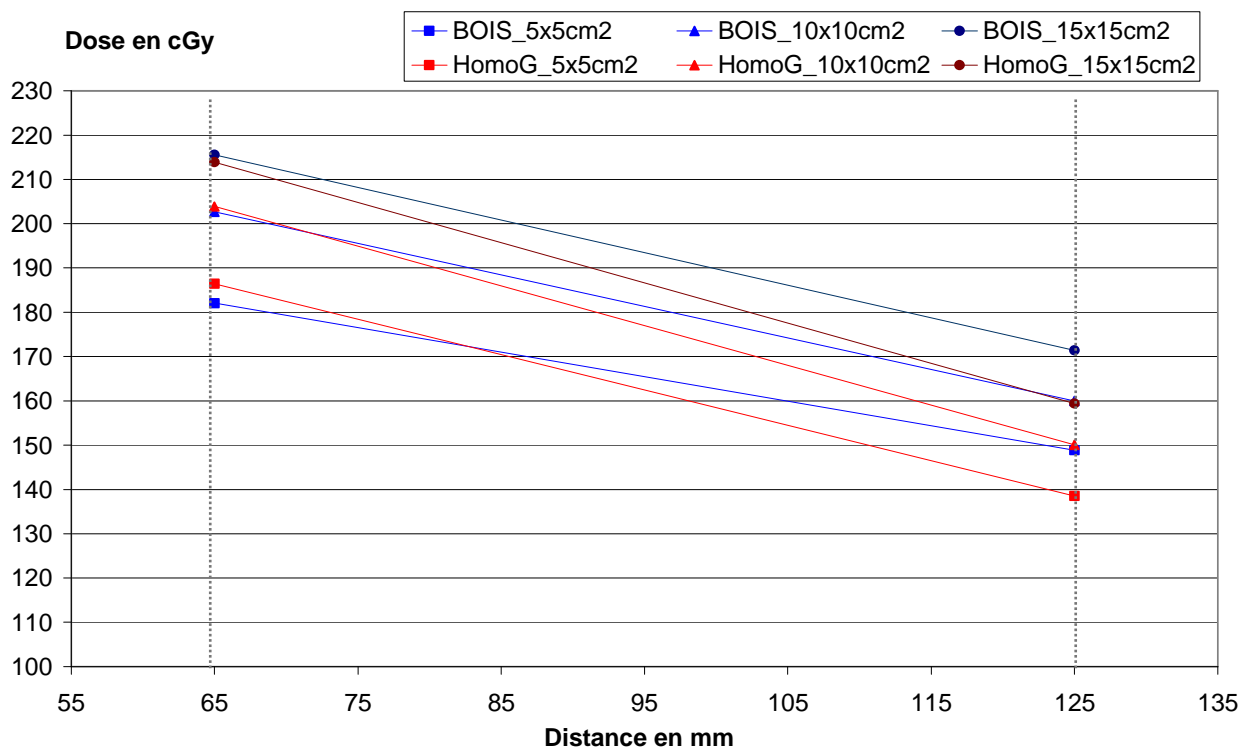
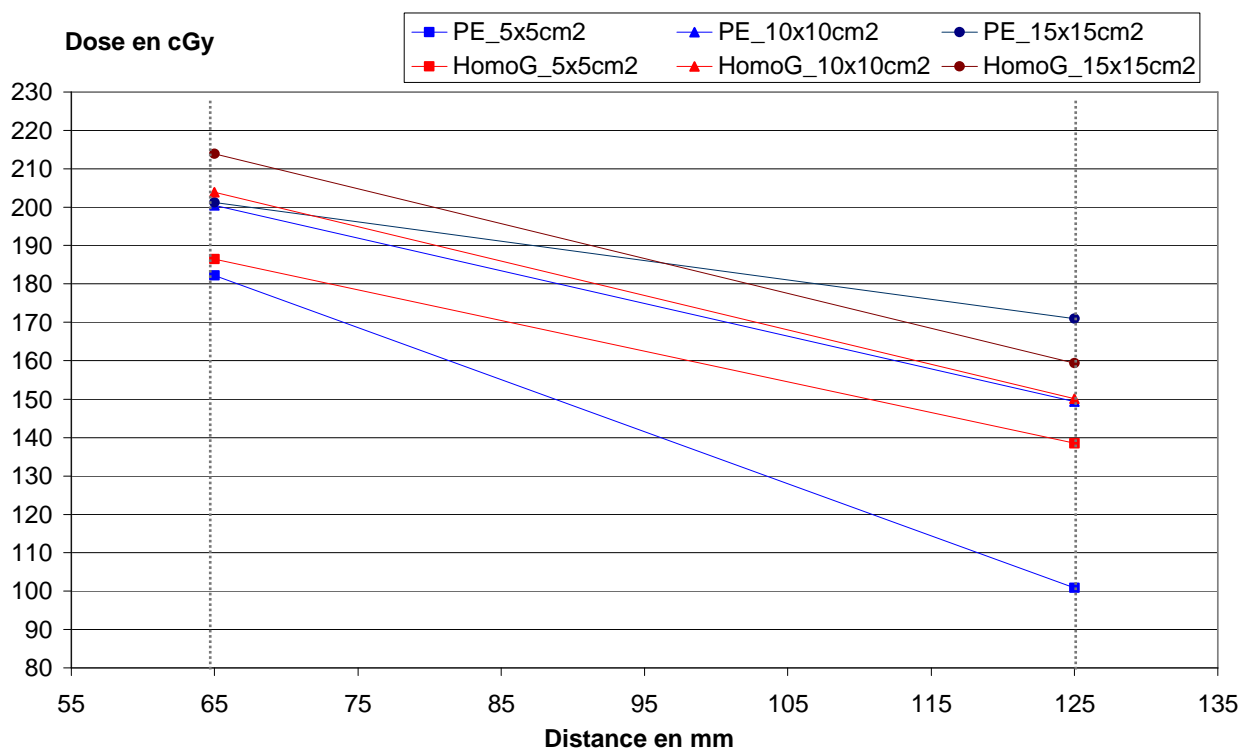
Annexe 10 : Variation de la courbe d'étalonnage des films X OMAT V en fonction l'énergie des photons.



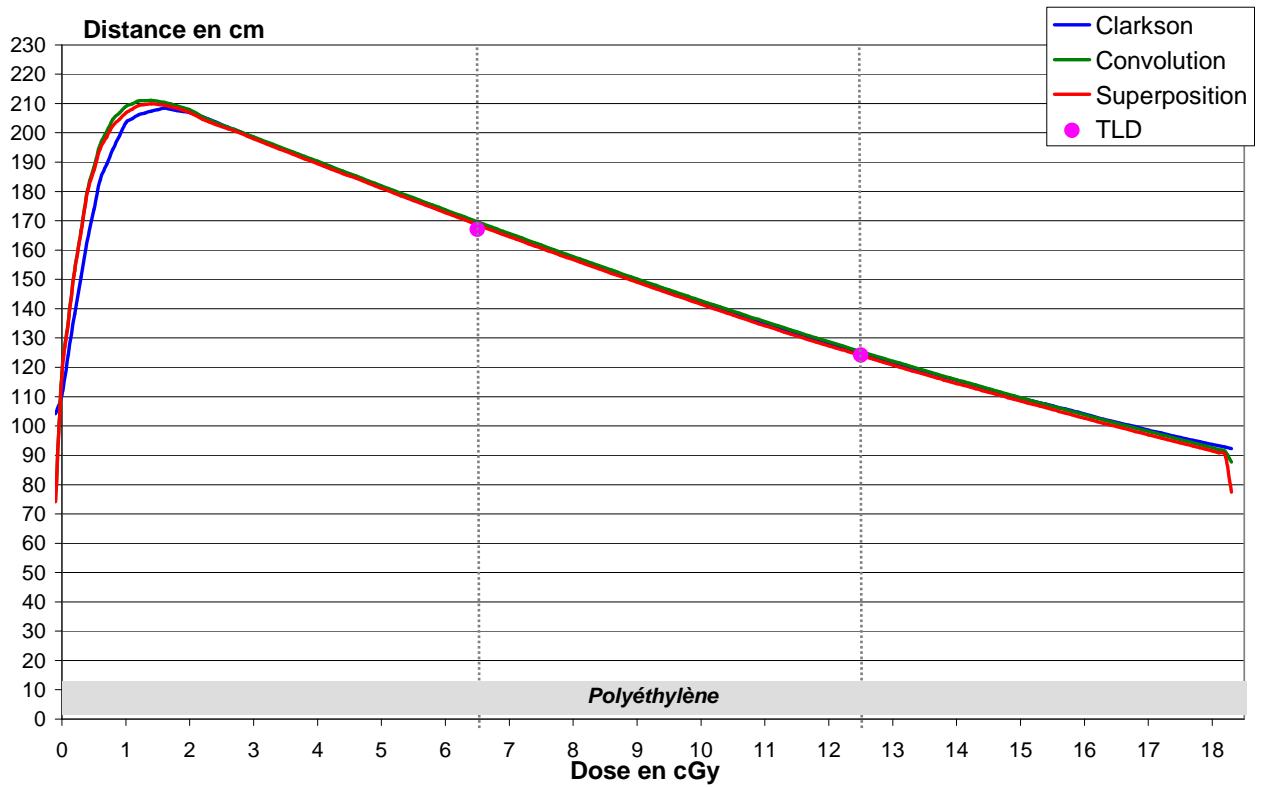
Annexe 11 : Ecart absolu en mm sur la taille de la pénombre, dans le sens droite gauche en fonction de la profondeur d'étalonnage (7cm et profondeur équivalente)



Annexe 12 : Valeurs de dose mesurées des TLD irradiées avec des photons de 10 MV, aux profondeurs d'intérêt (6,5 cm et 12,5 cm) dans le fantôme A. Les points rouges correspondent aux valeurs de référence (fantôme A de configuration homogène). Les points bleus correspondent aux valeurs obtenues dans le fantôme A de configuration Polystyrène expansé ou bois.

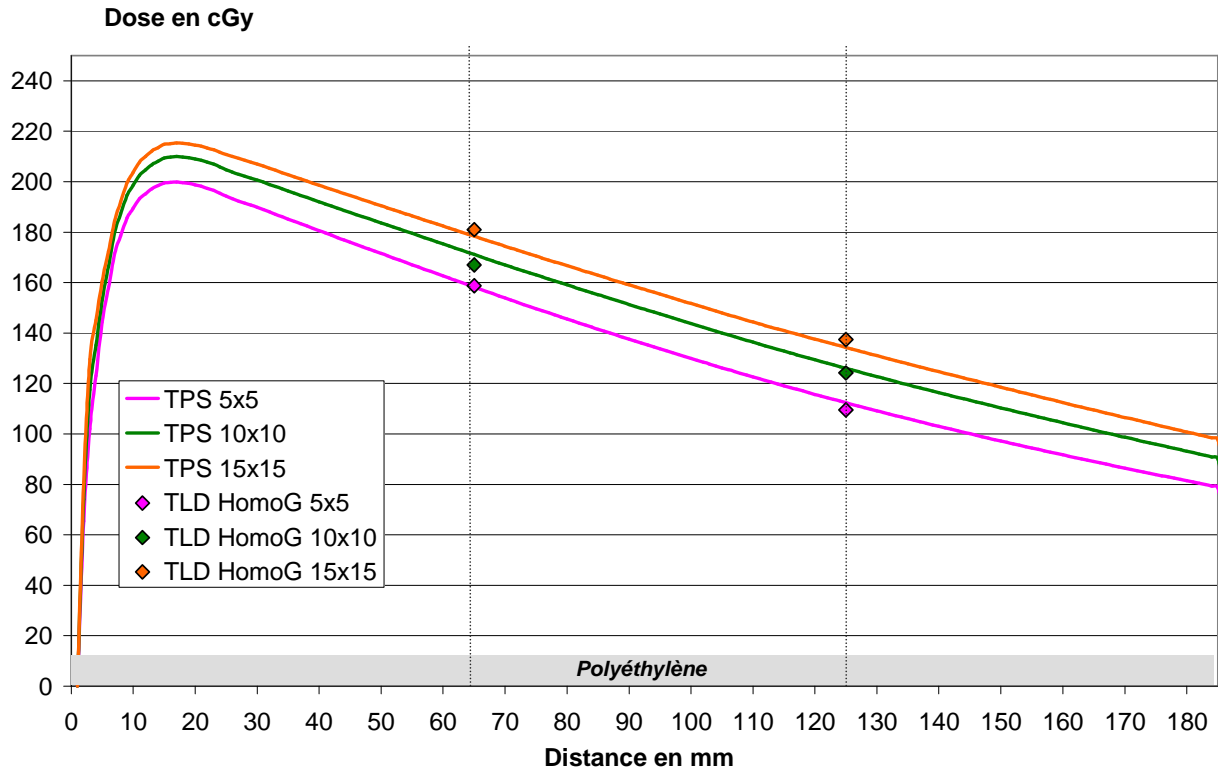


Annexe 13 : Profils de dose issus du calcul dans le fantôme A (Polyéthylène) avec les algorithmes de Clarkson, Convolution et Superposition (champ 10 x 10 cm², photons de 6 MV) et mesures avec les TLD aux profondeurs d'intérêt.

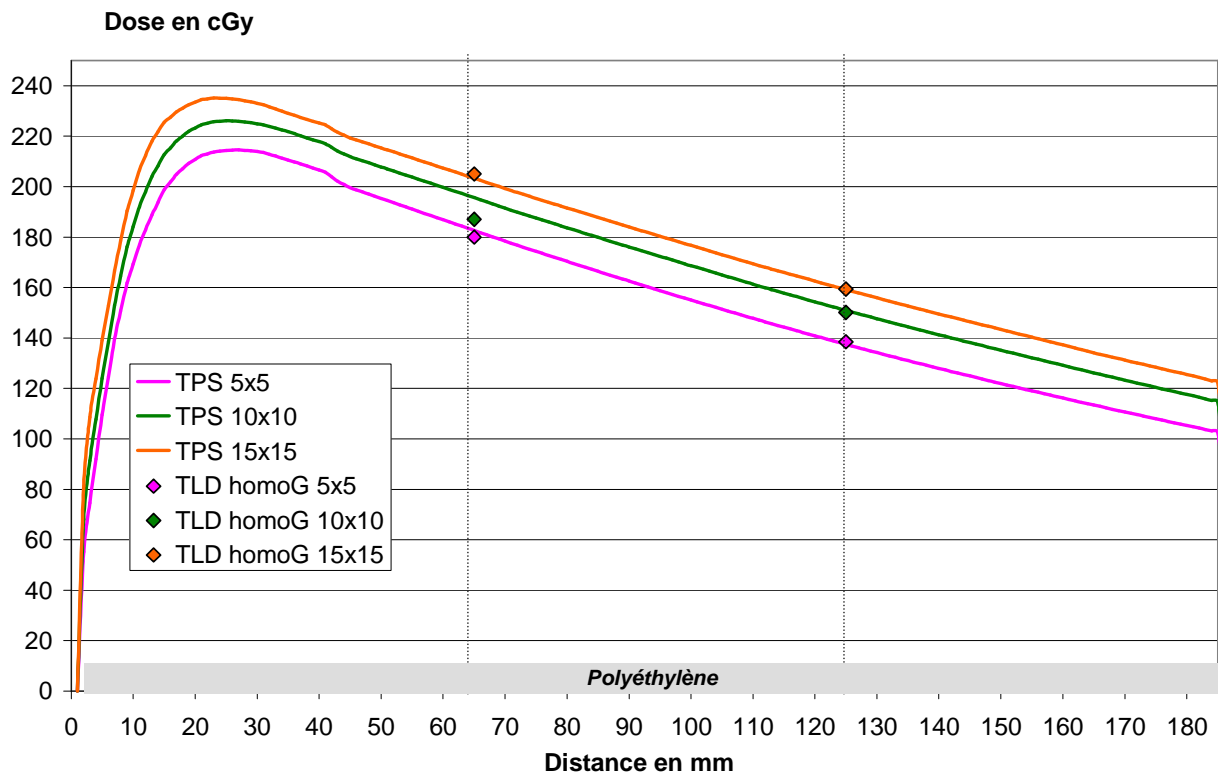


Annexe 14 : Profils de dose issus du calcul de dose dans le fantôme A (polyéthylène) avec le TPS et points de dose mesurés avec les TLD aux interfaces proximale et distales.

• **photons de 6 MV**

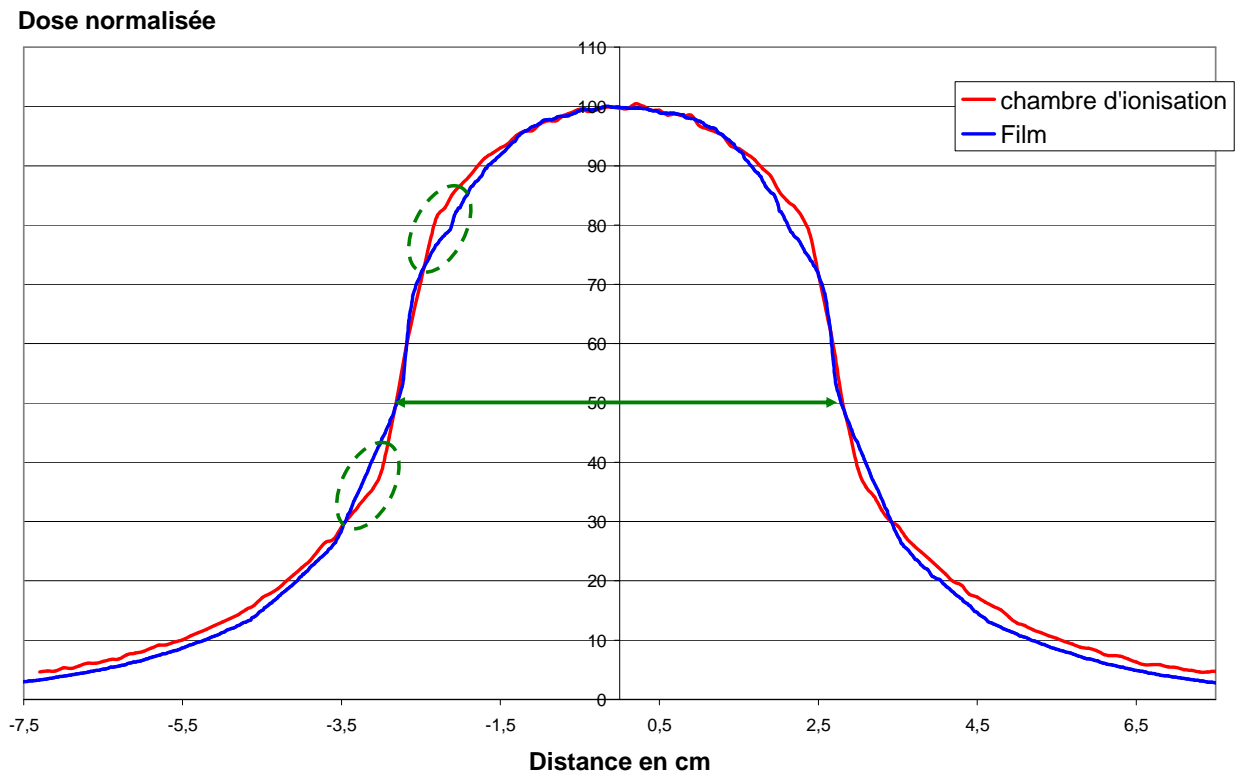


• **photons de 10 MV**



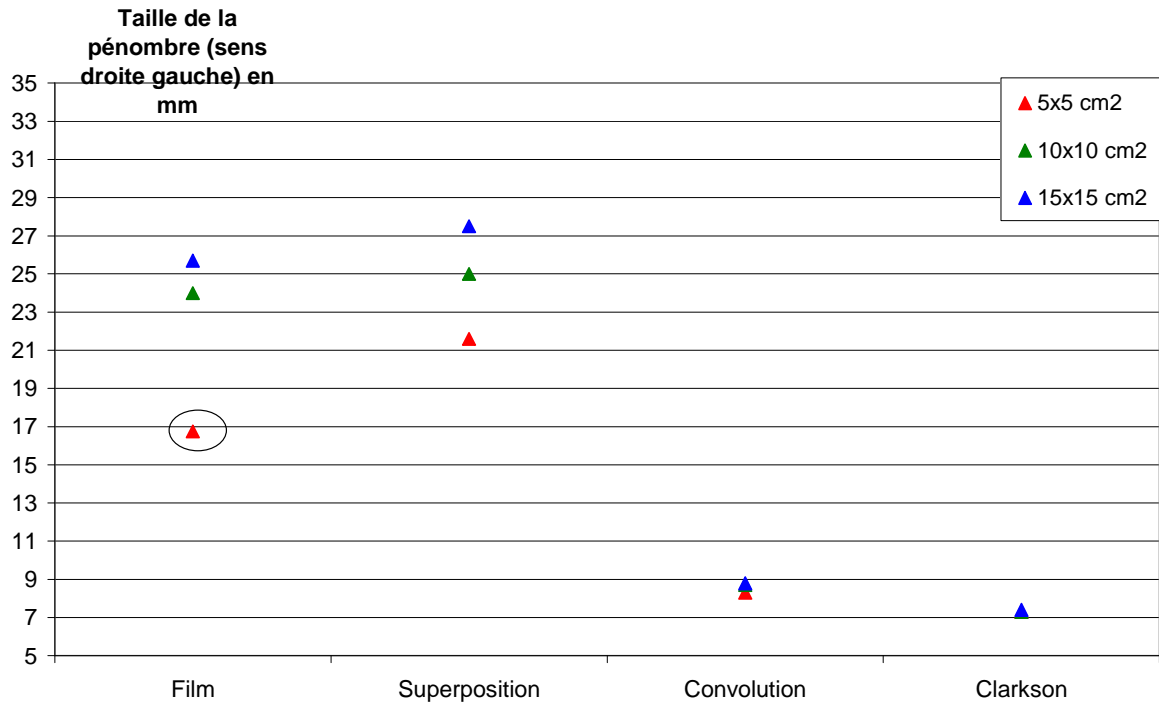
Annexe 15 : Comparaison des profils avec films obtenus dans le fantôme B et des profils avec la chambre d'ionisation CC13 (Wellhoffer) pour un champ 10 x 10 cm² et des photons de 6 MV.

Les points d'inflexion du profil de dose par film en vert, sont notés.
La taille de champ reste identique quel que soit le détecteur (flèche verte).

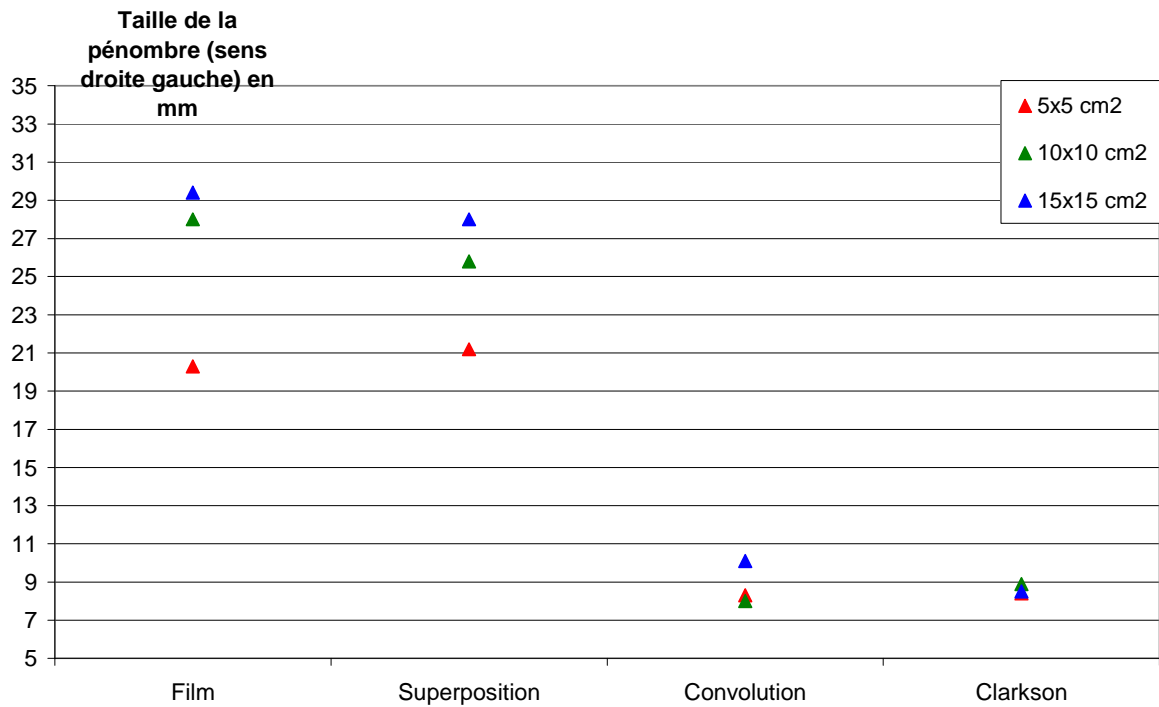


Annexe 16 : Valeurs de pénombres en mm issues du calcul avec les 3 algorithmes de Xio (superposition, convolution, et Clarkson) et de la mesure par films.

- photons de 6 MV



- photons de 10 MV



Annexe 17 : Abstract soumis et accepté pour un poster à l'AAPM - American Association of physicist in Medecine (juillet 2006) : Cumul de distributions de dose dans le cadre de la simulation de la dose dynamique : étude expérimentale

Cumulating static dose distributions to simulate dynamic dose distributions: an experimental study

Introduction: The irradiation of a moving object leads to a blurred dose distribution. The "blurring effect" is characterized by an enlarged beam penumbra mainly depending on the object movement patterns. It can be obtained by the convolution of the dose distribution with a motion kernel [1]. The blurred dose distribution induced by the breathing can compromise the goal of conformal radiotherapy which tends to reduce the margins around lung tumors. Engelsman et al. evaluated the influence of tumor motion on 3D cumulative dose with a static inhomogeneous phantom [2]. They simulated respiration-induced tumor motion with an amplitude of 5mm. They found that a small amplitude of breathing motion contributed very slightly to the decrease of Equivalent Uniform Dose and Tumor Control probability. Lujan et al. validated the convolution based method to incorporate organ motion due to breathing in dose distributions [3]. In this study, we analyzed the dose deposit in an inhomogeneous moving phantom with an amplitude of 2cm. We quantified the increase of the beam penumbra. We also propose to compare measured Dynamic Dose Distributions (DDD) with calculated and simulated DDD.

Materials and method: An inhomogeneous moving phantom, representing "a tumor in lung" was used for the study. It consisted of a 4x4x4cm³ polyethylene insert embedded in a 12x12x12cm³ wood phantom. The phantom was set on a moving plate which simulated respiration. The sinusoidal movement of the plate was defined by a vertical amplitude of 2cm and a 4s period (figure 1). X-OmatV films were placed at the center of the phantom and were irradiated perpendicularly to the direction of the movement with a 8x8cm² field size of a 6MV photon beam (figure 1). The movement of the plate was split in 4 intervals of positions. We determined the duration in which the plate stayed for each interval of position. The total dose received at the center of the tumor can be described according to the equation 1:

$$\bar{D}(x) = \sum T(D(x,t))\omega_t$$

where $\bar{D}(x)$ is the dose incorporating organ motion at a point x in the object, T the displacement of the point from the instant t to the instant t_0 (reference), $D(x,t)$ the dose at the point x at the instant t and ω_t the temporal weight. In our case, we assume that the "tumor" in the phantom had a vertical motion. Static Dose Distributions (SDD) were calculated for the different positions of the moving phantom with the superposition convolution algorithm of the Xio-TPS. Dynamic dose distributions (DDD) were simulated by summing SDD weighted with the temporal weight according equation 1. Different dose distributions comparisons were made at the center of the phantom (figure 2):

- measured SDD from the films *versus* measured DDD from the films
- measured DDD from the films *versus* simulated DDD from the TPS

The beam penumbra (D_{80} - D_{20} distance) was measured from each comparison.

Results: Table 1 indicates penumbræ values for the different dose distributions. The penumbra calculated from the TPS is 1.3mm larger than the penumbra measured in the static configuration. This is due to the superposition convolution algorithm which does not accurately predict the beam penumbra, mostly in non-homogeneous media. The ratio between penumbræ from measured and calculated SDD is 0.81. The ratio between penumbræ from measured and simulated DDD is 0.93. These preliminary results will be completed with measurements for two other depths (interfaces of the insert).

Discussion and Conclusion: For an amplitude of 2cm, the penumbra increased with a factor of 2.7 while penumbra from calculated dose distributions increased with a factor of 2.4. Our experimental system allowed first to quantify the increase of penumbra, and secondly, to validate the method simulating dynamic dose distribution.

References:

- ¹ T. Borfeld, S.B. Jiang, E. Rietzel, "Effects of motion on the total dose distribution", Seminars in radiation oncology, Vol 14, No 1, 41-51, 2004.
- ² M. Engelsman, E. Damen, K. De Jaeger, K. van Ingen, B. Mijnheer, "The effect of breathing and set-up errors on the cumulative dose to a lung tumor", Radiother Oncol. Vol. 60, p95-105, 2001.
- ³ A. Lujan, E. Larsen, J. Balter, R. Ten Haken, "A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations", Med. Phys. Vol. 26(5), p715-720, 1999.

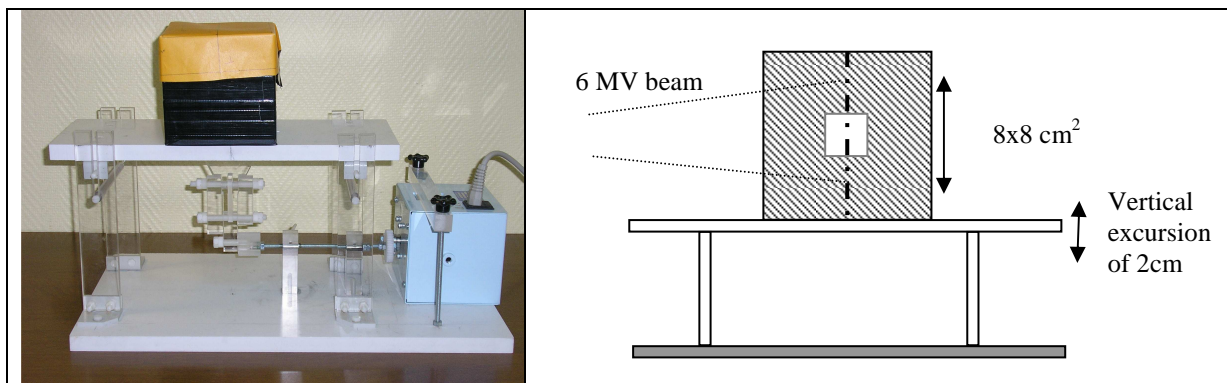


Figure 1: The inhomogeneous phantom set on the dynamic plate and the irradiation configuration

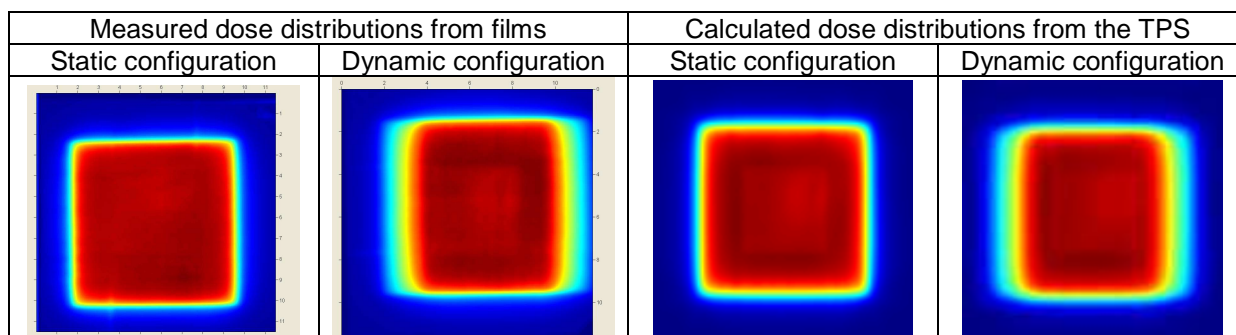
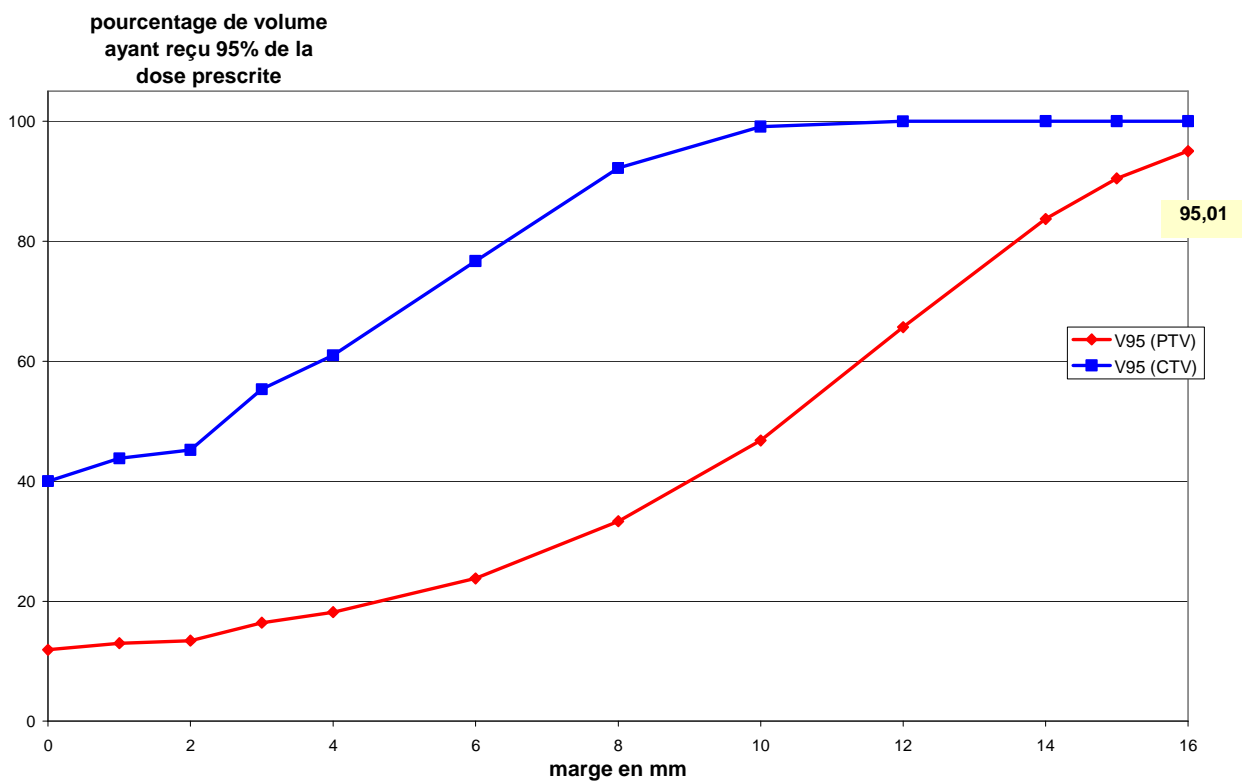


Figure 2: Static/dynamic dose distributions obtained at the center of the phantom from either film measurement or the TPS.

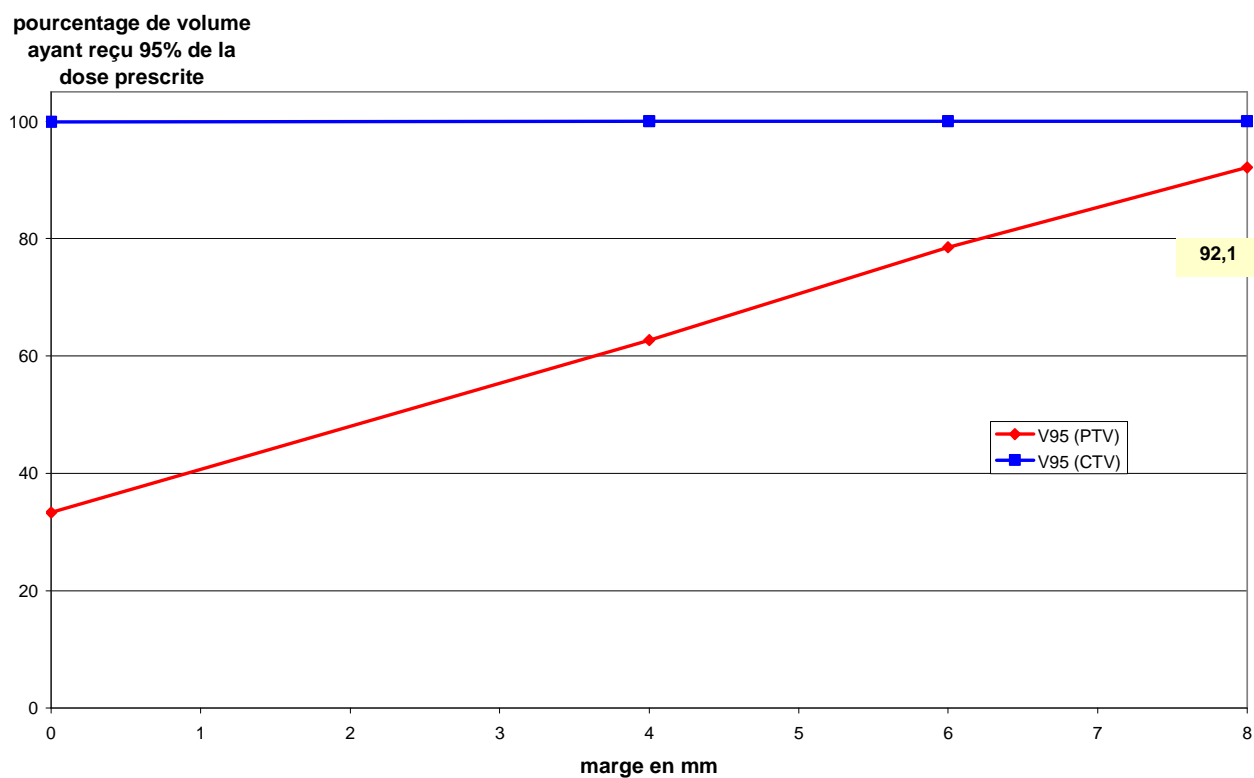
Penumbra = D_{80} - D_{20} distance in mm			
Measured		Calculated	Simulated
Film / Static	Film / Dynamic	Sup. Conv. / Static	Sup. Conv. / Dynamic
5.7	15.7	7.0	16.9

Table 1: Table of penumbra widths measured at the center of the phantom in the direction of the movement (beam perpendicular to the motion).

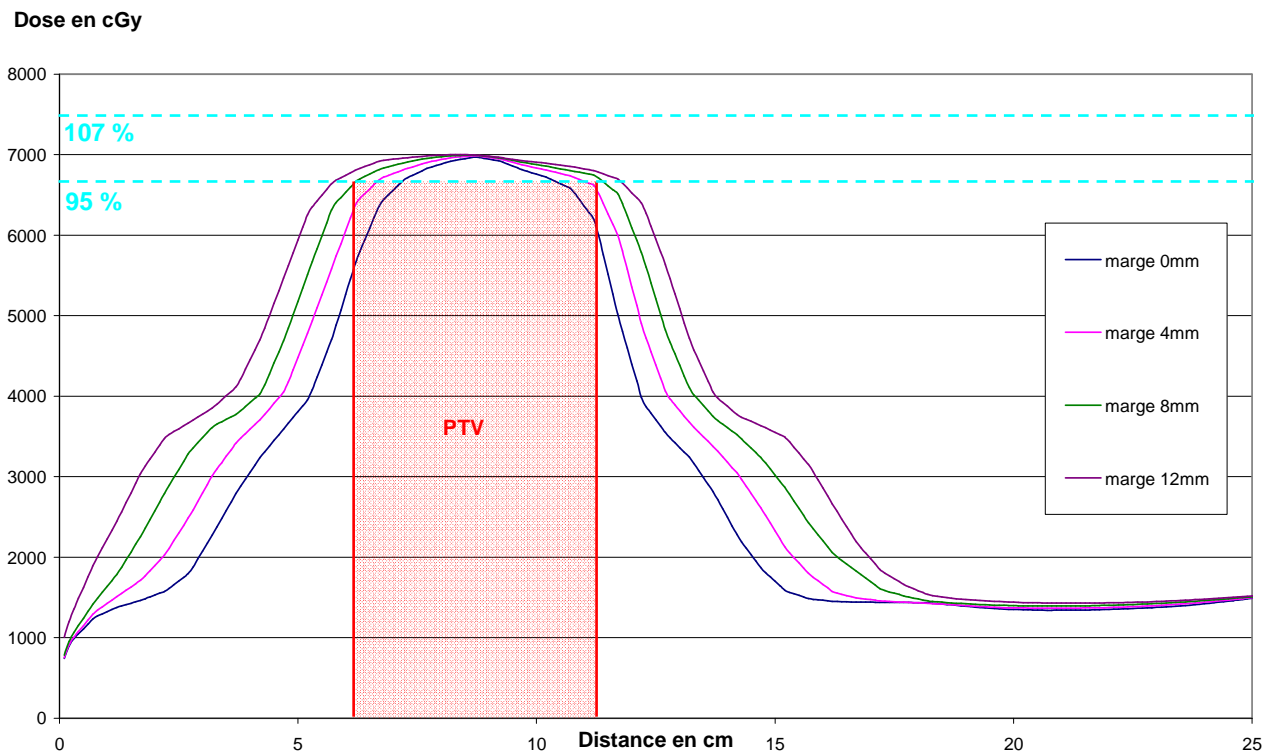
Annexe 18 : Variation de la couverture du volume cible par l'isodose de référence en fonction de la taille de la marge de conformation - simulation de l'irradiation d'un GTV de diamètre 3 cm traité en blocage respiratoire - densité pulmonaire : 0,15



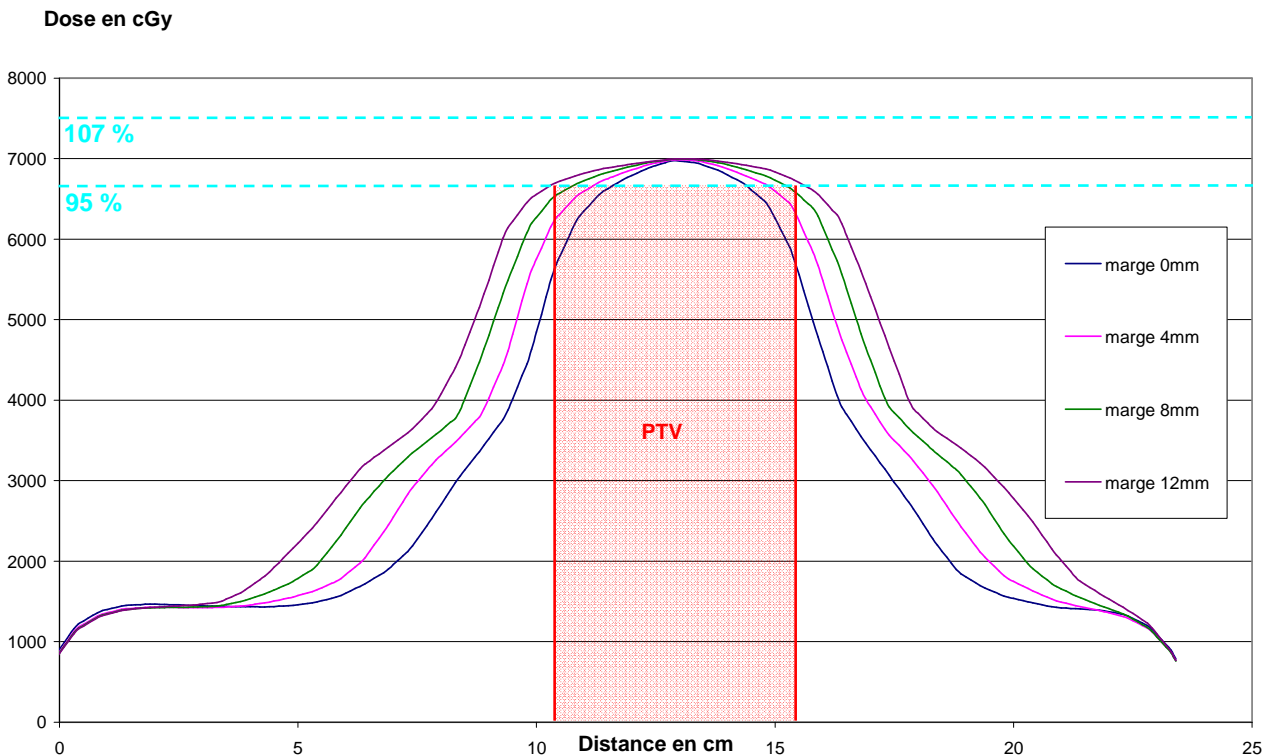
Annexe 19 : Variation de la couverture du volume cible par l'isodose de référence en fonction de la taille de la marge de conformation - simulation de l'irradiation d'un GTV de diamètre 3 cm traité en respiration libre - densité pulmonaire : 0,25



Annexe 20 : Profils de dose mesurés dans les trois directions, dans le cas de la simulation de l'irradiation d'un GTV de diamètre 1 cm traité en respiration libre - densité pulmonaire : 0,25

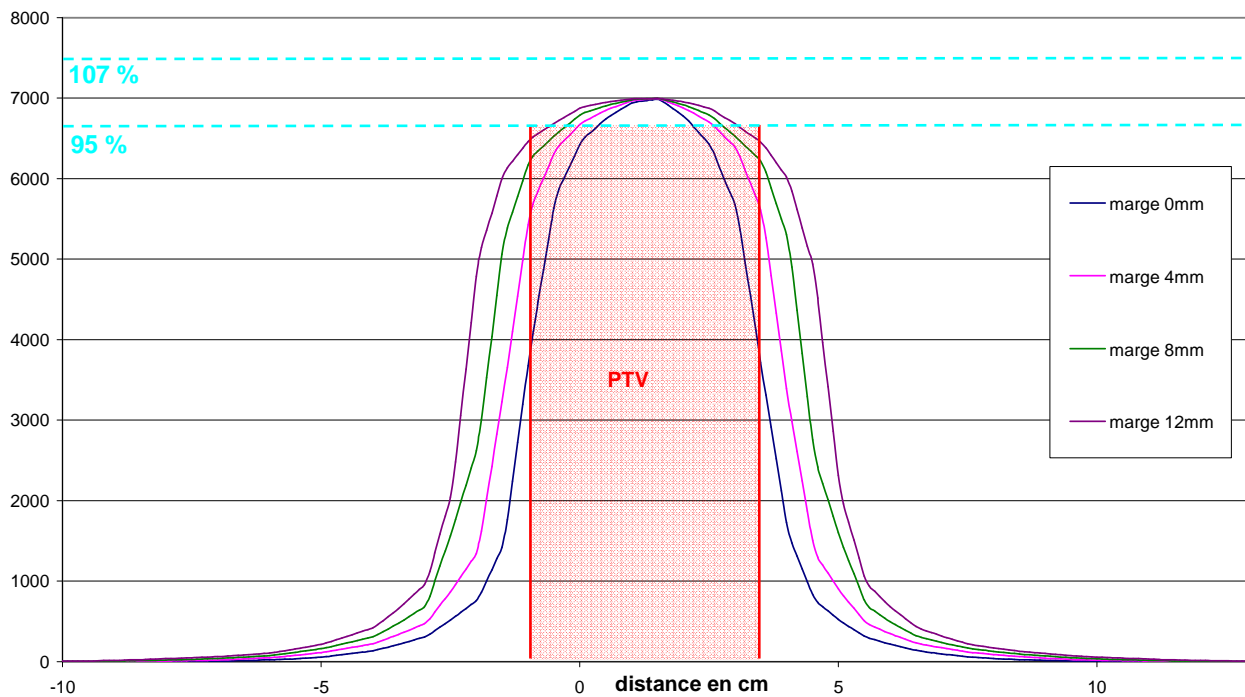


Profils Droite Gauche en fonction de la taille de la marge.



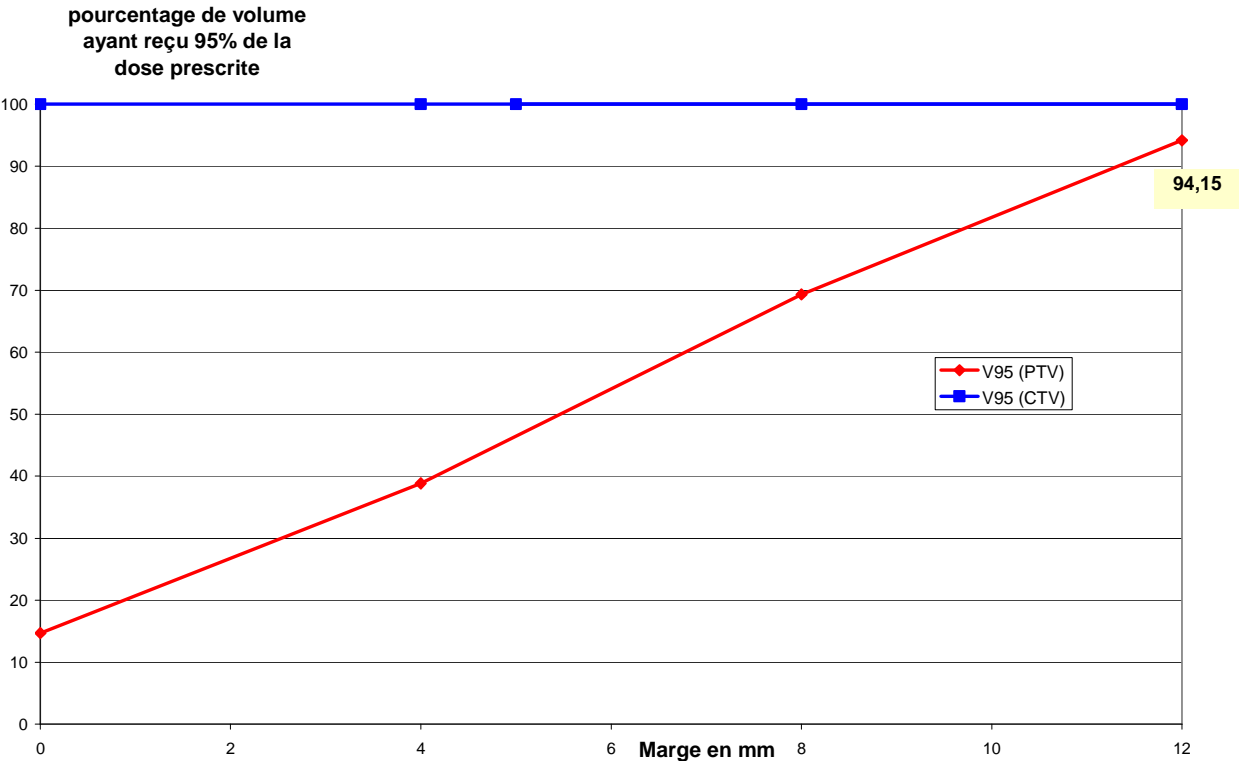
Profils Antéro-Postérieur en fonction de la taille de la marge.

Dose en cGy



Profils supéro-inférieur en fonction de la taille de la marge.

Annexe 21 : Variation de la couverture du volume cible par l'isodose de référence en fonction de la taille de la marge de conformation (dans le cas de la simulation de l'irradiation d'un GTV de diamètre 1 cm traité en respiration libre - densité pulmonaire : 0,25)



Annexe 22 : Article sur l'utilisation du recalage déformable pour l'évaluation de la reproductibilité de blocage avec l'ABC [Sarrut, 2006]

Nonrigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer, Sarrut,D.; Boldea,V.; Ayadi,M.; Badel,J.N.; Ginestet,C.; Clippe,S.; Carrie,C.

(Voir page suivante)

Annexe 23 : Tableau d'analyse des paramètres volumes et couverture de dose issus de l'étude du cumul de dose

		Untagged	phase 0	phase 10	phase 20	phase 30	phase 40	phase 50	phase 60	phase 70	phase 80	phase 90
Volumes	GTV	10,8	10,03	11,9	16,15	16,27	15,49	13,03	13,03	13,88	12,94	12,41
	CTV	40,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PTV	81,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PD	3085	3049	3107	3139	3093	3012	2939	2883	2894	2942	2983
	PG	2471	2490	2506	2508	2475	2411	2369	2324	2319	2360	2433
PTV	Dose min	63,87	63,93	63,93	62,2	61,97	64,69	63,89	64,06	64,23	64	63,88
	Dose max	70,65	70,47	70,48	70,47	70,45	70,64	70,55	70,38	70,5	70,49	70,48
	D99	65,38	65,35	65,11	64,27	64,39	65,65	65,16	65,23	65,46	65,42	65,17
	Dose moy	68,28	68,19	68,38	67,93	67,92	68,23	68,21	68,1	68,25	68,26	68,23
PD³¹	Dose min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Dose max	70,65	70,47	70,48	70,47	70,45	70,64	70,55	70,38	70,5	70,49	70,48
	Dose moy	16,57	16,34	16,46	16,23	16,49	16,91	17,29	17,4	17,19	16,95	16,82
PG³²	Dose min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Dose max	25,87	25,7	25,67	25,63	25,65	25,86	25,75	25,35	25,56	25,74	25,68
	Dose moy	5,6	5,54	5,57	5,49	5,56	5,63	5,65	5,85	5,83	5,77	5,68
PD+PG -PTV³³	Dose max	69,36	69,16	69,17	68,67	68,52	68,78	68,89	68,98	69,03	69,09	68,9
	Dose moy	11,04	10,82	10,94	10,65	10,8	11,05	11,31	11,48	11,36	11,24	11,12
	V20 en %	16,67	16,34	16,51	16,07	16,32	16,75	17,22	17,69	17,35	17,02	16,79
	V30 en %	11	10,74	10,86	10,47	10,67	10,97	11,26	11,79	11,42	11,22	11

³¹ PD : poumon droit

³² PG: poumon gauche

³³ PD+PG-PTV : somme des volumes des poumons droit et gauche soustraits du PTV, volume global utilisé pour l'analyse des HDV pulmonaires.