



HAL
open science

**Modélisation Monte-Carlo d'un accélérateur linéaire
pour la prise en compte des densités pulmonaires dans le
calcul de la dose absorbée en Radiothérapie
Stéréotaxique.**

Sara Beilla

► **To cite this version:**

Sara Beilla. Modélisation Monte-Carlo d'un accélérateur linéaire pour la prise en compte des densités pulmonaires dans le calcul de la dose absorbée en Radiothérapie Stéréotaxique.. Physique des Hautes Energies - Expérience [hep-ex]. Université Toulouse 3 Paul Sabatier, 2016. Français. NNT: . tel-01383148

HAL Id: tel-01383148

<https://hal.science/tel-01383148>

Submitted on 18 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par : *l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)*

Présentée et soutenue le *27/09/2016* par :

Sara BEILLA

Modélisation Monte-Carlo d'un accélérateur linéaire pour la prise en compte des densités pulmonaires dans le calcul de la dose absorbée en Radiothérapie Stéréotaxique.

JURY

ISABELLE BERRY	PU-PH, Université Toulouse III	Présidente du jury
RÉGINE GSCHWIND	PU, Université Franche-Comté	Rapporteur
DIDIER PAUL	Ingénieur CEA, IAEA, Vienne	Rapporteur
SOPHIE CHIAVASSA	Physicienne médicale, ICRG	Examinatrice
XAVIER FRANCERIES	Maître de conférence, Université Toulouse III	Directeur
LUC SIMON	Physicien médical, IUCT, Toulouse	Codirecteur
NICOLAS CHAUVEAU	Ingénieur de recherche, INSERM, Toulouse	Invité

École doctorale et spécialité :

GEET : Radio-physique et Imagerie Médicale

Unité de Recherche :

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (UMR 1037)

Directeur(s) de Thèse :

Xavier FRANCERIES et Luc SIMON

Rapporteurs :

Régine GSCHWIND et Didier PAUL

*A mon père,
Mon bien aimé,*

Remerciements

Par ces quelques lignes en avant-propos de mon manuscrit de thèse, je tiens à remercier les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de mon travail.

Je tiens, en premier lieu, à remercier et exprimer ma profonde gratitude au Docteur Luc Simon, physicien médical à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, pour la confiance qu'il m'a accordé, pour les échanges scientifiques pertinents, pour sa rigueur mais également pour sa gentillesse. Merci d'avoir dirigé ma thèse avec brio, c'était un réel plaisir de travailler et d'apprendre à tes côtés.

Un grand merci, à Régine Gschwind et Didier Paul d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je vous remercie pour vos remarques et vos commentaires pertinents qui m'ont permis d'améliorer sans aucun doute ce manuscrit. Merci à Sophie Chiavassa d'avoir accepté d'être examinatrice à mon jury de thèse.

Merci à Isabelle Berry d'avoir présidé mon jury de thèse mais également pour nos échanges lors de la préparation des enseignements effectués à la faculté de médecine.

Je remercie Xavier Franceries de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse, merci à vous de m'avoir permis de découvrir le monde fascinant de l'enseignement.

Un immense merci à Nicolas Chauveau, je te remercie de m'avoir soutenu tout au long de ma thèse et d'avoir été là. Merci d'avoir pris le temps de relire mon manuscrit et pour toutes tes remarques pertinentes et tes conseils.

Merci à Manuel Bardiès de m'avoir permis d'intégrer son équipe de recherche dynamique.

Je remercie Jean-Jacques Fournié et Pierre Celsis de m'avoir accueilli dans leur laboratoire de recherche.

Merci à Régis Ferrand, chef du département de physique médical de m'avoir permis l'accès à son service de radiothérapie afin de réaliser toutes mes mesures.

Je remercie Marie-Claude Bordage pour tous ses conseils et son accompagnement dans la difficulté des démarches des commissions de thèse. Merci d'avoir été là dans la dernière ligne droite de l'envoi de mon manuscrit.

Merci à Laure Vieilleville et Emanuelle Cassol pour toutes les discussions et échanges scientifiques lors des réunions du vendredi.

Je tiens à remercier Sébastien Balduyck, de m'avoir accordé sa confiance en me confiant grand nombre de ses enseignements. Je te remercie sincèrement pour tous ce que tu as pu me transmettre durant toutes ces années. Notre collaboration est, je pense et je l'espère, loin d'être terminée.

Je remercie également Marie-Christine Félicité, Thierry Buscato, Philippe Desforges, Françoise Copetti, Corinne Oliver-Viard, Isabelle Rossignol, Thierry Hugot, et Aurélie pour leur collaboration dans les enseignements effectués à l'IFMEM de Toulouse.

Cette thèse n'aurait sûrement pas été la même sans mes collègues de travail ... que de belles rencontres.

D'abord, merci à Sara Marcatili, pour tous ces moments passés ensemble dans le bureau et nos discussions qui n'en finissaient pas. Merci de m'avoir fait découvrir les vraies pizzas italiennes. Je sais que le meilleur t'attend pour la suite. Ti auguro buono coraggio.

À Alice Petit-Guillaume, merci pour ta bonne humeur au quotidien, on se revoit très vite à Paris.

À Richard Brown, « The English man » tu es vraiment quelqu'un de gentil et d'adorable que j'apprécie beaucoup, je ne doute pas que tu vas réussir ta thèse avec les félicitations du Jury ;) ... juste un conseil pour la suite, ne ramène plus jamais ton « British Pudding ».

À Gustavo « Da » Costa, tu es le seul à avoir réussi à me faire aimer le café, je repasserai vous voir pour boire un « vrai » café ... ah peut être pas maintenant que j'ai tout le matériel qu'il faut, je te recontacterai pour la phase de calibration. Merci également de m'avoir fait découvrir le maté et enfin merci « d'essayer » de nous faire rire tous les jours avec tes blagues de « papa ». Boa sorte para o resto, você é o melhor.

À Julien Bordes, le sage du groupe, je ne m'inquiètes pas de ton avenir, même si parfois tu manques un peu de confiance en toi, il n'y a aucune raison car tu finis toujours par assurer lors de tes présentations qui sont toujours au top, tu es un bosseur alors n'en doutes pas.

À Erick Alfonso Mora Ramirez (Rodriguez B...es), tu es une très belle rencontre, quelqu'un plein de sagesse et de gentillesse ... Je vous attends avec Viviana à Paris « Quoi c'est ça ??? » ... « Pura Vida ».

À Frédéric Chatrie alias Siegfried, tu es quelqu'un que j'apprécie je te souhaite de réussir tout ce que tu as entrepris, tu le mérites et je ne doute pas que tu vas y arriver, alors accroche toi. Mon élève le plus studieux.

À Jonathan Tranel, l'écolo puissance mille, tu m'as fait découvrir les randonnées... (et les tiques qui vont avec), tu m'as poussé à venir en vélo (16 km A/R c'est pas rien), et tu y es arrivé. Même si nous sommes très différents sur plusieurs points, au fond on partage beaucoup de valeurs communes comme tu sais et c'est une part que j'apprécie beaucoup chez toi.

À Tony Younes, je n'ai malheureusement pas eu l'occasion de te connaître mieux, tu es vite repartis pour le Liban et tu reviens quand moi je m'en vais. De toute manière, on reste en contact. Je te souhaite de réussir et de terminer ta thèse avec brio.

À Alan Courteau, merci pour toutes tes attentions et de m'avoir soutenu dans les mauvais moments.

À Daphné Villoing, je te souhaite le meilleur dans ta nouvelle vie de l'autre côté de l'océan Atlantique.

À Pauline Petitjean, maintenant thésarde je te souhaite le meilleur pour la suite à Montpellier, accroche-toi, je ne doute pas de ta réussite.

À Maxime Chauvain, nous avons partagé notre bureau pendant quelques semaines seulement mais je suis sûre que dans quelques temps tu connaîtras tout du domaine médical et de la médecine nucléaire, accroche toi et bon courage pour la suite.

Je remercie également Fatima Tensaouti pour sa bonne humeur et nos discussions, je te souhaite le meilleur pour la suite.

Merci à Soleakhena Ken de m'avoir accueilli dans son bureau durant mes travaux sur le TPS Eclipse et d'avoir eu la gentillesse de répondre à mes questions.

À Eric Martinez, toujours une touche d'humour ou une petite blague, enfin toujours en train de plaisanter « Yala Zid ».

À Emilie Batcrabère, ma meilleure amie, merci de m'avoir soutenu jusqu'au bout et d'être là pour moi dans les moments importants.

À Alice Jay, Marie-Ange Jassin, Amélie Vallois, Jeremy Camilleri, Jérôme Llido, Charlotte Dutilleul, Mélanie Planton, Brigitta Malagurski et Serge Martinez.

Et enfin, le meilleur pour la fin ...

Merci à ma famille, merci de me soutenir et d'être là pour moi dans tout ce que j'entreprends.

Merci à ma mère, la plus merveilleuse des mères, tu m'as toujours poussé à dépasser mes limites et tu m'as soutenu toutes ces années, c'est avant tout grâce à toi si j'en suis arrivé là aujourd'hui.

Merci à Salima, Yacin, Hajar, Taha, Smahane, Emilie, Djamel, Ilyesse et Rayan, je vous aime plus que tout, j'espère que vous n'êtes pas en mode « khop khopage », seule la famille Beilla comprendra.

Je n'oublie pas mes tantes chéries Zahra et Nadège et mes cousins, cousines : Pierre, Vincent, Nahym, Btissame, Nadia, Fatima-Zahra, Asma, Awatif.

À Marouen Sta, merci de m'avoir soutenu et d'avoir été là dans les bons comme dans les mauvais moments.

Je terminerai ces remerciements en dédiant ce travail à mon père, un homme plein de sagesse, tu es ma moitié, mon modèle, et ma force.

Table des matières

Table des figures	XV
Liste des tableaux	xxiii
Sigles et acronymes.....	xxv
Introduction générale.....	1
I. CANCER ET RADIOTHERAPIE	5
I.1 LE CANCER EN FRANCE	5
I.1.1 Généralités	5
I.1.2 Le cancer broncho pulmonaire	5
I.1.2.1 Epidémiologie.....	5
I.1.2.2 Classification	6
I.1.2.3 Diagnostic	8
I.1.2.4 Stratégies thérapeutiques	9
I.1.2.4.1 La chirurgie.....	9
I.1.2.4.2 La chimiothérapie	10
I.1.2.4.3 La radiothérapie	10
I.2 LA RADIOTHERAPIE	12
I.2.1 L'accélérateur linéaire	12
I.2.1.1 Production des Rayons X dans l'accélérateur linéaire	12
I.2.1.2 Composition de la tête de l'accélérateur.....	13
I.2.2 Etapes du traitement en radiothérapie externe.....	15
I.2.2.1 Acquisition des données anatomiques.....	15
I.2.2.2 Définition des volumes.....	15
I.2.2.3 Plan de traitement	17
I.2.3 Les différentes techniques de traitement	19
I.2.3.1 Radiothérapie conventionnelle	19
I.2.3.2 Radiothérapie conformationnelle	19
I.2.3.3 Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)	19
I.2.3.4 VMAT	20
I.2.3.5 L'Arc-thérapie dynamique	20
I.2.3.6 La stéréotaxie et la radiochirurgie	20
I.2.3.7 Cas particulier des traitements pulmonaires.....	21
I.2.3.7.1 Variation du mouvement et de la densité pulmonaire.....	21

Table des Matières

1.2.3.7.2	Traitement en respiration libre	22
1.2.3.7.3	La synchronisation respiratoire de la radiothérapie (gating)	22
1.2.3.7.4	Traitement en blocage en inspiration profonde.....	22
1.2.3.7.5	Tracking respiratoire	23
I.3	CONCLUSION	24
II.	LA DOSE ABSORBEE EN RADIOTHERAPIE	27
II.1	RAPPELS DE PHYSIQUE	27
II.1.1	Interactions photon-matière.....	27
II.1.1.1	L'effet Compton	27
II.1.1.2	L'effet Photo-électrique.....	28
II.1.1.3	La création de paires.....	28
II.1.1.4	L'effet Thomson-Rayleigh	29
II.1.1.5	L'effet Photo-nucléaire.....	29
II.1.2	Mécanisme de production des rayons X.....	29
II.1.3	Effets biologiques des photons	30
II.2	MESURE DE LA DOSE ABSORBEE	31
II.2.1	Définition de la dose absorbée	31
II.2.2	Mesure absolue de la dose absorbée.....	31
II.2.3	Mesure de la distribution relative de la dose absorbée	32
II.2.3.1	Le profil de dose absorbée.....	33
II.2.3.2	Le rendement en profondeur.....	34
II.2.3.3	Le Facteur d'ouverture collimateur	35
II.2.3.4	Histogramme Dose-Volume	36
II.3	CALCUL DE LA DOSE ABSORBEE : METHODES ANALYTIQUES.....	38
II.3.1	Introduction	38
II.3.1	Prise en compte des hétérogénéités tissulaires	39
II.3.2	Algorithme Analytique Anisotrope	40
II.3.3	Algorithme Acuros	41
II.3.4	Limites des algorithmes analytiques	42
II.4	CALCUL DE LA DOSE ABSORBEE : METHODE MONTE-CARLO	48
II.4.1	Principe général de Monte-Carlo.....	48
II.4.2	La plateforme GATE	48
II.4.2.1	Structure d'une macro	49
II.4.2.1.1	La géométrie et les matériaux.....	49
II.4.2.1.2	Les modèles physiques	49
II.4.2.1.3	Données de sortie : les Actors	50
II.4.2.1.4	Données d'entrée : les sources.....	51
II.4.2.2	Les limites.....	51
II.4.2.3	Réduction des temps de calcul.....	51

II.4.2.3.1	Les seuils de coupures	51
II.4.2.3.2	Limitation de la taille du pas	51
II.4.2.3.3	Techniques de réduction de variance.....	52
II.4.2.3.3.1	Splitting et Roulette Russe	52
II.4.2.3.3.2	KillActor.....	52
II.5	CONCLUSION	55
III.	MODELISATION ET VALIDATION DE L'ACCELERATEUR LINEAIRE	
TRUEBEAM.....		59
III.1	INTRODUCTION	59
III.2	SIMULATION MONTE-CARLO	59
III.2.1	GATE/GEANT4.....	59
III.2.2	Espace des phases.....	59
III.2.3	Eléments de la tête modélisés.....	61
III.2.3.1	Les mâchoires X/Y	62
III.2.3.2	Le « baseplate ».....	63
III.2.3.3	Le mylar.....	63
III.2.4	Paramètres utilisés.....	64
III.3	MESURES EXPERIMENTALES	66
III.3.1.1	Fantôme utilisé	66
III.3.1.2	Détecteurs : chambre d'ionisation.....	67
III.4	COMPARAISON DES DISTRIBUTIONS DE DOSE ABSORBEE.....	67
III.4.1	Méthode du Gamma Index	68
III.4.2	Ecart relatif.....	69
III.4.3	Comparaison des rendements en profondeur	70
III.4.3.1	Résultats.....	70
III.4.3.2	Gamma Index	76
III.4.4	Comparaison des profils de dose absorbée.....	79
III.4.4.1	Résultats.....	79
III.4.4.2	Gamma index.....	89
III.4.5	Facteur d'ouverture collimateur	92
III.5	CONCLUSION	94
IV.	ETUDES EN MILIEUX HETEROGENES : CAS MESURABLES.....	97
IV.1	INTRODUCTION	97
IV.2	MESURES EXPERIMENTALES	97
IV.2.1	Fantômes.....	97
IV.2.2	Mesure	98
IV.2.2.1	Les films radiochromiques	99
IV.2.2.1.1	Calibration.....	100

IV.3	CALCUL MONTE-CARLO	102
IV.4	ALGORITHMES ANALYTIQUES	103
IV.5	RESULTATS	104
IV.5.1	Variation de la taille de champ	105
IV.5.1.1	Champ 8x8 cm ² , 10X FFF, ρ 0,24 g.cm ⁻³	106
IV.5.1.2	Champ 8x8 cm ² , 6X FFF, ρ 0,24 g.cm ⁻³	108
IV.5.1.3	Champ 3x3 cm ² , 10X FFF, ρ 0,24 g.cm ⁻³	110
IV.5.1.4	Champ 3x3 cm ² , 6X FFF, ρ 0,24 g.cm ⁻³	112
IV.5.2	Variation de la densité	114
IV.5.2.1	Champ 3x3 cm ² , 10X FFF, ρ 0,12 g.cm ⁻³	115
IV.5.2.2	Champ 3x3 cm ² , 6X FFF, ρ 0,12 g.cm ⁻³	117
IV.6	DISCUSSION.....	119
IV.7	CONCLUSION.....	120
V.	ETUDES DE CAS COMPLEXES.....	123
V.1	CONTEXTE.....	123
V.2	TRAITEMENT SBRT : OBJET-TEST NUMERIQUE.....	123
V.2.1	Matériels et méthodes.....	123
V.2.1.1	Objet-Test Numérique	123
V.2.1.2	Paramètres des simulations.....	123
V.2.1.3	Simulation Monte-Carlo.....	124
V.2.1.4	Algorithmes analytiques.....	125
V.2.1.5	Analyse	125
V.2.2	Résultats	126
V.2.2.1	Distribution de dose absorbée.....	126
V.2.2.1.1	GATE vs AAA	126
V.2.2.1.1.1	OTN ρ 0,4 g.cm ⁻³	126
V.2.2.1.1.2	OTN ρ 0,12 g.cm ⁻³	129
V.2.2.1.2	GATE vs Acuros	131
V.2.2.1.2.1	OTN ρ 0,4 g.cm ⁻³	131
V.2.2.1.2.2	OTN ρ 0,12 g.cm ⁻³	133
V.2.2.2	Profils de dose absorbée	136
V.2.3	Conclusion	139
V.3	TRAITEMENT STATIQUE SUR PATIENT	140
V.3.1	Contexte.....	140
V.3.2	Matériels et méthodes.....	140
V.3.2.1	Plan de traitement.....	140
V.3.2.2	Simulation Monte-Carlo.....	140
V.3.2.2.1	Gestion du temps de calcul.....	140
V.3.2.2.2	Gestion des images TDM	141

Table des Matières

V.3.2.2.3 Simulations	142
V.3.2.3 Algorithmes analytiques	143
V.3.2.4 Analyse	144
V.3.3 Résultats	144
V.3.4 Conclusion	145
V.4 TRAITEMENT ARC SBRT SUR PATIENT	147
V.4.1 Contexte	147
V.4.2 Matériels et méthodes	147
V.4.2.1 Plan de traitement	147
V.4.2.2 Simulation Monte-Carlo	147
V.4.2.3 Algorithmes analytiques	149
V.4.3 Résultats	150
V.4.3.1 Analyse relative	150
V.4.4 Conclusion	152
V.5 CONCLUSION	153
Conclusion générale	155
Références bibliographiques	159
Production scientifique	173
Liste des annexes	175
Annexe A : Etude des hétérogénéités cérébrales : cas du glioblastome	183
Annexe B : « Dose To Medium » et « Dose to Water » en Radiothérapie externe	217

Table des Matières

Table des figures

FIGURE I-1 : CLASSEMENT DES CANCERS PAR MORTALITE ESTIMEE EN 2012 EN FRANCE METROPOLITAINE PAR LOCALISATIONS SELON LE SEXE, SOURCES : BINDER-FOUCARD F, 2013. TRAITEMENT : INCA 2014	5
FIGURE I-2 : A. RADIOGRAPHIE THORACIQUE DE FACE ; B. RADIOGRAPHIE THORACIQUE DE PROFIL	8
FIGURE I-3 : IMAGES DE SCANNER THORACIQUE, COUPE AXIALE, SAGITTALE ET CORONALE.	9
FIGURE I-4 : PROCEDURES DE RESECTIONS PULMONAIRE ; A) RESECTION EN COIN ; B) SEGMENTECTOMIE ; C) LOBECTOMIE ; D) PNEUMONECTOMIE.	10
FIGURE I-5 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA TETE D'UN ACCELERATEUR LINEAIRE DE RADIOTHERAPIE : 1. CIBLE, 2. COLLIMATEUR PRIMAIRE, 3. CONE EGALISATEUR, 4. CHAMBRE D'IONISATION, 5. FILTRE EN COIN MOTORISE, 6. MACHOIRE Y, 7. MACHOIRE X, 8. COLLIMATEUR MULTI-LAMES (MLC), S1 : PARTIE FIXE, S2 : PARTIE ROTATIVE AUTOUR DE L'AXE DU COLLIMATEUR, S3 : PATIENT	13
FIGURE I-6 : DISTRIBUTIONS DES ISODOSES POUR DES FAISCEAUX PHOTONS DE 6X ET 10X EN MODE FF ET FFF (FLATTENING FILTER FREE) DANS LE PLAN DE L'AXE DU FAISCEAU, TAILLE DE CHAMP 10x10 cm ²	14
FIGURE I-7 : COLLIMATEUR MULTI-LAME (MLC).....	15
FIGURE I-8 : REPRESENTATIONS DES PRINCIPAUX VOLUMES CIBLES EN RADIOTHERAPIE SELON LE RAPPORT ICRU N°50, GTV : GROSS TUMORAL VOLUME, CTV : CLINICAL TARGET VOLUME, PTV : PREVISIONAL TARGET VOLUME, BTV : BIOLOGICAL TARGET VOLUME.	16
FIGURE I-9 : RADIOGRAPHIE DU POUMON EN PHASE INSPIRATOIRE ET EXPIRATOIRE (POINTILLE)	21
FIGURE I-10 : TRAITEMENT EN INSPIRATION PROFONDE (DIBH) AVEC UN SPIROMETRE. GAUCHE : LE SYSTEME SPIRODYN [®] RX COMPOSE D'UN SPIROMETRE, PINCE-NEZ ET PAIRE DE LUNETTES VIDEOS. DROITE : ECRAN DE VISUALISATION DU VOLUME PULMONAIRE AU COURS DU TEMPS (COURBE ROUGE) ET DU NIVEAU DE BLOCAGE RESPIRATOIRE (ZONE VERTE) PENDANT LA SEANCE DE TRAITEMENT (SIMON, 2006).	23
FIGURE I-11 : PHOTO DU CYBERKNIFE [®]	24
FIGURE II-1 : DOMAINE DE PREDOMINANCE DES DIFFERENTES INTERACTIONS FONDAMENTALES.....	28
FIGURE II-2 : PRODUCTION DU RAYONNEMENT DE FREINAGE (BREMSSTRAHLUNG)	30
FIGURE II-3 : CONDITIONS DE REFERENCES RECOMMANDEES PAR L'IAEA POUR LA MESURE DE DOSE ABSOLUE, TAILLE DE CHAMP 10x10 cm ² , DSA 100 CM (PROTOCOLE IAEA TRS 398).....	32
FIGURE II-4 : SCHEMA REPRESENTATIF DE LA MESURE DU PROFIL DE DOSE ABSORBEE A DIFFERENTES PROFONDEURS DU FAISCEAU, A UNE DISTANCE SOURCE PEAU DE 100 CM.	33
FIGURE II-5 : PROFIL DE DOSE ABSORBEE DANS L'EAU POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS 6X EN MODE FF, TAILLE DE CHAMP DE 10x10 cm ² , DSP 100 CM; Z=15MM EN TRAIT PLEIN, Z=100MM POINTILLES ; 3 PARTIES : 1. LA PARTIE CENTRALE, 2. LA PENOMBRE, 3. LA TRANSMISSION.....	34
FIGURE II-6 : SCHEMA REPRESENTATIF DE LA MESURE DU RENDEMENT EN PROFONDEUR LE LONG DE L'AXE DU FAISCEAU.....	34

Table des Figures

FIGURE II-7 : RENDEMENT EN PROFONDEUR DANS L'EAU POUR UN FAISCEAU DE PHOTON DE 6X EN MODE FF, TAILLE DE CHAMP DE 10x10 cm ² , DSP 100 CM; 1. REGION DE BUILD-UP ; 2. ZONE D'EQUILIBRE ELECTRONIQUE.....	35
FIGURE II-8 : HISTOGRAMME DOSE-VOLUME CUMULE (HDVC), VOLUME DE LA STRUCTURE (CM ³) EN FONCTION DE LA DOSE ABSORBEE (GY) ; COURBE MARRON GTV ; COURBE VIOLETTE CTV ; COURBE BLEUE PTV.	36
FIGURE II-9 : HISTOGRAMME DOSE-VOLUME DIFFERENTIEL (HDVD), dVOLUME/dDOSE (CM ³ /GY) EN FONCTION DE LA DOSE (GY) ; COURBE MARRON GTV ; COURBE VIOLETTE CTV ; COURBE BLEUE PTV.....	37
FIGURE II-10 : PROFILS DE DOSE CALCULES AVEC DIFFERENTS ALGORITHMES, MONTE CARLO (MC), COLLAPSED CONE (CC), PENCIL BEAM (PB) ET LA MESURE (MEAS) POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 10x10cm ² A GAUCHE ET DE 20x20 cm ² A DROITE, POUR DIFFERENTS DECALAGES (OS). (KRIEGER AND SAUER, 2005).....	45
FIGURE II-11 : RENDEMENTS EN PROFONDEUR D'UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 18 MV DANS UNE SUCCESSION DE MILIEUX D'HETEROGENEITES DIFFERENTES CALCULES AVEC LE CODE GEANT4 ET EGS4 (CARRIER ET AL., 2004).....	45
FIGURE II-12 : DISTRIBUTION DE DOSE A TRAVERS UN FANTOME EAU-LIEGE-EAU, FAISCEAU DE PHOTONS 6X, ET RENDEMENT EN PROFONDEUR. A) PENCIL BEAM, B) SUPERPOSITION, C) MONTE-CARLO (SCHOLZ, 2004). ...	46
FIGURE II-13 : INTERFACE GRAPHIQUE DU LOGICIEL ROOT AVEC LES DIFFERENTES INFORMATIONS D'UN ESPACE DES PHASES (PSF) GENERE AVEC GATE ; « PARTICULENAME » : NOM ET QUANTITE DE PARTICULES PRODUITES ;	53
FIGURE II-14 : A. CREATION DES FICHIERS D'ESPACE DES PHASES (PSF) SOIT AVANT LE COLLIMATEUR PRINCIPALE (MACHOIRES X ET Y) EN S2 :PSF1 OU APRES PSF 2. B. SIMULATION CLASSIQUE, UTILISATION DU PSF 1 EN FICHIER D'ENTREE DE LA SIMULATION AVANT LA COLLIMATION. C. UTILISATION DU PSF 2 PLACE A LA SORTIE DE LA COLLIMATION POUR UNE TAILLE DE CHAMP FIXE.	55
FIGURE III-1 : POSITION D'UTILISATION DU PSF FOURNI PAR VARIAN (CONSTANTIN ET AL., 2011).....	60
FIGURE III-2 : CREATION D'UN PSF AU FORMAT ROOT A PARTIR D'UN PSF AU FORMAT IAEA DANS UN VOLUME CONTENANT DU VIDE.....	61
FIGURE III-3 : VISUALISATION 3D (SOUS QT) DES ELEMENTS MODELISES DE LA TETE DE L'ACCELERATEUR LINEAIRE TRUEBEAM DE VARIAN.	61
FIGURE III-4 : MODELISATION MONTE-CARLO DES MACHOIRES X/Y, VISUALISATION LA TAILLE DU CHAMP, DE 3x3 A 20x20 cm ³ (DE GAUCHE A DROITE).	62
FIGURE III-5 : MODELISATION MONTE-CARLO DES MACHOIRES X/Y, VISUALISATION DE L'OUVERTURE DES MACHOIRES Y, DE 3x3 A 20x20 cm ³ (DE GAUCHE A DROITE).....	62
FIGURE III-6 : MODELISATION MONTE-CARLO DES MACHOIRES X/Y, VISUALISATION DE L'OUVERTURE DES MACHOIRES X, , DE 3x3 A 20x20 cm ³ (DE GAUCHE A DROITE).....	62
FIGURE III-7 : MODELISATION MONTE-CARLO DU « BASE PLATE »	63
FIGURE III-8 : MYLAR PERMETTANT LA VISUALISATION DE LA REGLE GRADUEE (MESURE DSP) ET DE LA TAILLE DE CHAMP.....	63
FIGURE III-9 : MODELISATION MONTE-CARLO DU MYLAR.....	64
FIGURE III-10 : MODELISATION MONTE-CARLO DES « KILLBOXS » ASSOCIEES AU KILLACTOR (EN BLEU).....	64
FIGURE III-11 : VISUALISATION 3D DE LA TETE D'IRRADIATION ET DE LA CUVE A EAU POUR L'ETAPE DE VALIDATION.	65
FIGURE III-12 : CUVE A EAU MODELE MP3 (PTW, FREIBURG, GERMANY), DIMENSION 40x40x40 cm ³	66

Table des Figures

FIGURE III-13 : VISUALISATION DE LA CHAMBRE D'IONISATION FIXEE SUR SON SUPPORT DANS LA CUVE D'EAU (ZOOM SUR LA CHAMBRE).	67
FIGURE III-14 : REPRESENTATION GEOMETRIQUE DU CONCEPT DU GAMMA INDEX POUR DES CRITERES D'EVALUATION DE DISTRIBUTION DE DOSE EN UTILISANT UNE ELLIPSOÏDE AVEC LES CRITERES DE TOLERANCE DE DOSE ET DE DISTANCE (LOW ET AL., 1998).....	68
FIGURE III-15 : INCERTITUDES RELATIVES CALCULEES PAR GATE DANS UNE CUVE D'EAU POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 10x10 CM ² ET UN FAISCEAU DE PHOTON DE 10X EN MODE FFF.....	71
FIGURE III-16 : COMPARAISON DES COURBES DE RENDEMENTS EN PROFONDEUR, DES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), DE L'ALGORITHME AAA, ET DES CALCULS MONTE CARLO DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 CM ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 10X EN MODE FFF.	72
FIGURE III-17 : COMPARAISON DES COURBES DE RENDEMENTS EN PROFONDEUR, DES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), DE L'ALGORITHME AAA, ET DES CALCULS MONTE-CARLO DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 CM ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 10X EN MODE FF.	73
FIGURE III-18 : COMPARAISON DES COURBES DE RENDEMENTS EN PROFONDEUR, DES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), DE L'ALGORITHME AAA, ET DES CALCULS MONTE-CARLO DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 CM ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 6X EN MODE FFF.	74
FIGURE III-19 : COMPARAISON DES COURBES DE RENDEMENTS EN PROFONDEUR, DES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), DE L'ALGORITHME AAA, ET DES CALCULS MONTE-CARLO DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 CM ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 6X EN MODE FF.	75
FIGURE III-20 : ANALYSE GRAPHIQUE PAR METHODE GAMMA INDEX DES COMPARAISONS DE RENDEMENTS EN PROFONDEUR, DES MESURES EXPERIMENTALES ET MONTE CARLO, DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 CM ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS 10X EN MODE FFF ET POUR DES CRITERES DE TOLERANCES DE 3%-3MM, 2%-2MM ET 1%-1MM.	77
FIGURE III-21 : ANALYSE GRAPHIQUE PAR METHODE GAMMA INDEX DES COMPARAISONS DE RENDEMENTS EN PROFONDEUR, DES MESURES EXPERIMENTALES ET MONTE CARLO, DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 CM ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS 6X EN MODE FFF ET POUR DES CRITERES DE TOLERANCES DE 3%-3MM, 2%-2MM ET 1%-1MM.	78
FIGURE III-22 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DANS UNE CUVE D'EAU POUR UN CHAMP 10x10 CM ² OBTENUE PAR SIMULATION MONTE CARLO GATE.....	79
FIGURE III-23 : COMPARAISON DE PROFILS DE DOSE ABSORBEE, DES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), DE L'ALGORITHME AAA (AAA) ET DES CALCULS MONTE CARLO (MC), DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 CM ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 10X EN MODE FFF, A UNE PROFONDEUR DE 24MM.	80
FIGURE III-24 : COMPARAISON DE PROFILS DE DOSE ABSORBEE, DES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), DE L'ALGORITHME AAA (AAA) ET DES CALCULS MONTE CARLO (MC), DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 CM ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 10X EN MODE FF, A UNE PROFONDEUR DE 24 MM.	81
FIGURE III-25 : COMPARAISON DE PROFILS DE DOSE ABSORBEE, DES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), DE L'ALGORITHME AAA (AAA) ET DES CALCULS MONTE CARLO (MC), DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 CM ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 6X EN MODE FFF, A UNE PROFONDEUR DE 15 MM.	82

Table des Figures

FIGURE III-26 : COMPARAISON DE PROFILS DE DOSE ABSORBEE, DES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), DE L'ALGORITHME AAA (AAA) ET DES CALCULS MONTE CARLO (MC), DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 cm ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 6X EN MODE FF, A UNE PROFONDEUR DE 15 MM.	83
FIGURE III-27 : COMPARAISON DE PROFILS DE DOSE ABSORBEE, DES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), DE L'ALGORITHME AAA (AAA) ET DES CALCULS MONTE CARLO (MC), DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 cm ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 10X EN MODE FFF, A UNE PROFONDEUR DE 100 MM.	85
FIGURE III-28 : COMPARAISON DE PROFILS DE DOSE ABSORBEE, DES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), DE L'ALGORITHME AAA (AAA) ET DES CALCULS MONTE CARLO (MC), DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 cm ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 10X EN MODE FF, A UNE PROFONDEUR DE 100 MM.	86
FIGURE III-29 : COMPARAISON DE PROFILS DE DOSE ABSORBEE, DES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), DE L'ALGORITHME AAA (AAA) ET DES CALCULS MONTE CARLO (MC), DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 cm ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 6X EN MODE FFF, A UNE PROFONDEUR DE 100 MM.	87
FIGURE III-30 : COMPARAISON DE PROFILS DE DOSE ABSORBEE, DES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), DE L'ALGORITHME AAA (AAA) ET DES CALCULS MONTE CARLO (MC), DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 cm ² , POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 6X EN MODE FF, A UNE PROFONDEUR DE 100 MM.	88
FIGURE III-31 : ANALYSE GRAPHIQUE PAR METHODE GAMMA INDEX DES COMPARAISONS DE PROFILS DE DOSE ABSORBEE, DES MESURES EXPERIMENTALES ET MONTE-CARLO (MC), DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 cm ² , UN FAISCEAU DE PHOTONS 10X FFF, A UNE PROFONDEUR DE 24 MM, POUR DES CRITERES DE TOLERANCE 3%-3MM, 2%-2MM ET 1%-1MM.....	90
FIGURE III-32 : ANALYSE GRAPHIQUE PAR METHODE GAMMA INDEX DES COMPARAISONS DE PROFILS DE DOSE ABSORBEE, DES MESURES EXPERIMENTALES ET MONTE CARLO (MC), DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 20x20 A 3x3 cm ² , UN FAISCEAU DE PHOTONS 6X FFF, A DIFFERENTES PROFONDEURS 15 MM, POUR DES CRITERES DE TOLERANCE 3%-3MM, 2%-2MM ET 1%-1MM.....	91
FIGURE III-33 : MESURE DES FOC, DSD DE 100 CM, PROFONDEUR ZR=5 CM, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE REFERENCE AR EN FONCTION D'UNE TAILLE DE CHAMP A.	92
FIGURE III-34 : FACTEUR D'OUVERTURE COLLIMATEUR (FOC) A DSS: 100 CM, UNE PROFONDEUR DE 5 CM DANS LA CUVE D'EAU, POUR UN FAISCEAU DE PHOTONS DE 6X ET 10X EN MODE FF ET FFF, POUR 4 TAILLES DE CHAMP 3x3, 5x5, 10x10 ET 20x20 cm ²	93
FIGURE IV-1 : PLAQUES DE LIEGE ; A) LIEGE NON EXPANSE: P: 0,24 G.CM ⁻³ ; B) LIEGE EXPANSE: P: 0,12 G.CM ⁻³	97
FIGURE IV-2 : A) PHOTO DU FANTOME HETEROGENE COMPOSE DE LIEGE NON EXPANSE A GAUCHE (P: 0,24 G.CM ⁻³); B) PHOTO DU FANTOME HETEROGENE COMPOSE DE LIEGE EXPANSE A DROITE (P: 0,12 G.CM ⁻³).....	98
FIGURE IV-3: SCHEMA DU FANTOME HETEROGENE, COMPOSE DE COUCHES DE PMMA (DENSITE EQUIVALENTE EAU) ET DE LIEGE (DENSITE EQUIVALENTE POUMON). LES FILMS GAFCHROMIC EBT3 SONT PLACES A DIFFERENTES PROFONDEURS ET IDENTIFIES PAR DES TRAIT NOIRS.	98
FIGURE IV-4 : FILM GAFCHROMIC EBT3 VU EN COUPE.....	100

Table des Figures

FIGURE IV-5 : FILM GAFCHROMIC [®] EBT3 VIERGE A GAUCHE ET IRRADIE A DROITE, TAILLE DE CHAMP 8x8 cm ² , ENERGIE 6X MODE FFF.....	100
FIGURE IV-6 : IRRADIATION DES FILMS EBT3 SELON 4 NIVEAUX DE DOSE POUR REALISER LA COURBE DE CALIBRATION, 0%,16%, 40%, ET 100% DE GAUCHE A DROITE	101
FIGURE IV-7: COURBE DE CALIBRATION DES FILMS GAFCHROMIC [®] AVEC FILM QAPRO2014 DE LA SOCIETE ASHLAND POUR UNE ENERGIE DE PHOTONS DE 10XFFF.....	101
FIGURE IV-8 : FILM EBT3 CONVERTIE AU FORMAT .TIF.....	101
FIGURE IV-9 : DISTRIBUTION DE LA DOSE ABSORBEE (CGY) EN FONCTION DE L'AXE X ET Y (MM) DU FILM EBT3.....	102
FIGURE IV-10 : A. MODELISATION MONTE-CARLO DU FANTOME MULTICOUCHE HETEROGENE (CF. FIGURE IV-2) ; B. SIMULATION TAILLE DE CHAMP 8x8 cm ² ; C. SIMULATION TAILLE DE CHAMP 3x3 cm ²	103
FIGURE IV-11 : A. TDM DU FANTOME HETEROGENE LIEGE (CF. FIGURE IV-2 B); B. AVEC CALCUL DE DOSE REALISE AVEC LE TPS ECLIPSE.....	103
FIGURE IV-12 : REPRESENTATION DES POINTS OU ONT ETE TRACES LES PDD PARALLELEMENT A L'AXE DU FAISCEAU, EXEMPLE POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 3x3 cm ² . CROIX AU CENTRE, PLUS DANS LE BORD, ET ETOILE DANS LE COIN.....	104
FIGURE IV-13 : MATRICES DE DOSE ABSORBEE (GY) 2D OBTENUES AVEC MC DANS LE FANTOME EN RESPIRATION LIBRE, ENERGIE 6FFF ; A) TAILLE DE CHAMP 8x8 cm ² ; B) TAILLE DE CHAMP 3x3 cm ² ; C) ECHELLE DE DOSE ABSORBEE (GY).....	105
FIGURE IV-14 : COMPARAISON DES RENDEMENTS EN PROFONDEUR DANS LE FANTOME HETEROGENE (CF. FIGURE IV-2 A), DENSITE PULMONAIRE 0,24, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 8x8 cm ² ET UN FAISCEAU 10X FFF, ENTRE LES CALCULS MONTE-CARLO (MC), LES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), LES ALGORITHMES AAA ET ACUROS DOSE TO MEDIUM (DTM). A) PDD AU CENTRE ; B) PDD AU BORD ; C) PDD AU COIN (CF. FIGURE IV-12).....	107
FIGURE IV-15 : COMPARAISON DES RENDEMENTS EN PROFONDEUR DANS LE FANTOME HETEROGENE (CF. FIGURE IV-2 A), DENSITE PULMONAIRE 0,24, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 8x8 cm ² ET UN FAISCEAU 6X FFF, ENTRE LES CALCULS MONTE-CARLO (MC), LES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), LES ALGORITHMES AAA ET ACUROS DOSE TO MEDIUM (DTM). A) PDD AU CENTRE ; B) PDD AU BORD ; C) PDD AU COIN (CF. FIGURE IV-12).....	109
FIGURE IV-16 : :COMPARAISON DES RENDEMENTS EN PROFONDEUR DANS LE FANTOME HETEROGENE (CF. FIGURE IV-2 A), DENSITE PULMONAIRE 0,24, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 3x3 cm ² ET UN FAISCEAU 10X FFF, ENTRE LES CALCULS MONTE-CARLO (MC), LES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), LES ALGORITHMES AAA ET ACUROS DOSE TO MEDIUM (DTM). A) PDD AU CENTRE ; B) PDD AU BORD ; C) PDD AU COIN (CF. FIGURE IV-12).....	111
FIGURE IV-17 : COMPARAISON DES RENDEMENTS EN PROFONDEUR DANS LE FANTOME HETEROGENE (CF. FIGURE IV-2 A), DENSITE PULMONAIRE 0,24, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 3x3 cm ² ET UN FAISCEAU 6X FFF, ENTRE LES CALCULS MONTE-CARLO (MC), LES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), LES ALGORITHMES AAA ET ACUROS DOSE TO MEDIUM (DTM). A) PDD AU CENTRE ; B) PDD AU BORD ; C) PDD AU COIN (CF. FIGURE IV-12).....	113

Table des Figures

FIGURE IV-18 : CARTES DE DOSE ABSORBEE OBTENUS PAR MC POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 3X3 CM ² , ENERGIE 6FFF : A): FANTOME RESPIRATION LIBRE (0.24 G.CM ⁻³); B): FANTOME RESPIRATION PROFONDE DIBH (0.12 G.CM ⁻³) ; C) ECHELLE DE DOSE ABSORBEE EN GY.....	114
FIGURE IV-19 : COMPARAISON DES RENDEMENTS EN PROFONDEUR DANS LE FANTOME HETEROGENE (CF. FIGURE IV-2 B), DENSITE PULMONAIRE 0,12, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 3X3 CM ² ET UN FAISCEAU 10X FFF, ENTRE LES CALCULS MONTE-CARLO (MC), LES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), LES ALGORITHMES AAA ET ACUROS DOSE TO MEDIUM (DTM). A) PDD AU CENTRE ; B) PDD AU BORD ; C) PDD AU COIN (CF. FIGURE IV-12).	116
FIGURE IV-20 : COMPARAISON DES RENDEMENTS EN PROFONDEUR DANS LE FANTOME HETEROGENE (CF. FIGURE IV-2 B), DENSITE PULMONAIRE 0,12, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 3X3 CM ² ET UN FAISCEAU 6X FFF, ENTRE LES CALCULS MONTE-CARLO (MC), LES MESURES EXPERIMENTALES (MESURE), LES ALGORITHMES AAA ET ACUROS DOSE TO MEDIUM (DTM). A) PDD AU CENTRE ; B) PDD AU BORD ; C) PDD AU COIN (CF. FIGURE IV-12).	118
FIGURE V-1 : PARAMETRES DE LA SIMULATION DE L'OTN PULMONAIRE.	124
FIGURE V-2 : SIMULATION MONTE CARLO D'UN OTN : FANTOME POU MON CONTENANT UNE TUMEUR SPHERIQUE DE 1.5 CM DE RAYON, TRAITEMENT SUR 360°, ENERGIE 10X FFF.....	124
FIGURE V-3 : A. OTN PULMONAIRE CYLINDRIQUE AVEC LES 3 AXES DANS LESQUELS ONT ETE TRACES LES PROFILS DE DOSE ABSORBEE ; B. ORIENTATION DES AXES ANATOMIQUES, AP, CC ET GD SUR UN SQUELETTE.	125
FIGURE V-4 : REPRESENTATION DES DEUX AXES AP ET DES DEUX AXES GD SUR LESQUELS ONT ETE TRACES LES PROFILS DE DOSE ABSORBEE (GY) DANS LA TUMEUR PULMONAIRE.	126
FIGURE V-5 : DISTRIBUTION DE LA DOSE ABSORBEE DE LA COUPE TUMORALE CENTRALE DANS L'OTN P 0,4 G.CM ⁻³ . A GAUCHE : CALCUL MONTE-CARLO ; AU CENTRE : CALCUL ECLIPSE AAA ; A DROITE L'ECHELLE DE DOSE ABSORBEE (GY) ; PLAN A) CC ; B) GD ; C) AP.	127
FIGURE V-6 : DIFFERENCE DE DOSE ABSORBEE (ΔD) ENTRE LE CALCUL MC ET ECLIPSE AAA DANS L'OTN P 0,4 G.CM ⁻³ SUR LE PLAN CENTRAL DE LA TUMEUR; A GAUCHE : ΔD TOTALE ; AU CENTRE: ΔD ZOOMÉ SUR LA TUMEUR ; A DROITE : ECHELLE DE DOSE ABSORBEE (GY) DE -0,1 A 0,1 GY. LES ZONES GRISÉES AUTOUR DE LA TUMEUR REPRESENTENT DES ECARTS SUPÉRIEURS A 5% ENTRE LES DEUX CALCULS. PLAN A) CC ; B) GD ; C) AP.....	128
FIGURE V-7 : DOSE STRUCTURE EQUIVALENTE A UNE ΔD DE 0,1 GY ENTRE MC ET AAA POUR L'OTN P 0,4 G.CM ⁻³ . PLAN DE COUPE : A GAUCHE : CC ; AU CENTRE GD ; A DROITE AP.	128
FIGURE V-8 : DISTRIBUTION DE LA DOSE ABSORBEE DE LA COUPE TUMORALE CENTRALE DANS L'OTN P 0,12 G.CM ⁻³ . A GAUCHE : CALCUL MONTE-CARLO ; AU CENTRE : CALCUL ECLIPSE AAA ; A DROITE L'ECHELLE DE DOSE ABSORBEE (GY) ; PLAN A) CC ; B) GD ; C) AP.	130
FIGURE V-9 : DIFFERENCE DE DOSE ABSORBEE (ΔD) ENTRE LE CALCUL MC ET ECLIPSE AAA DANS L'OTN P 0,12 G.CM ⁻³ SUR LE PLAN CENTRALE DE LA TUMEUR; A GAUCHE : ΔD TOTALE ; AU CENTRE: ΔD ZOOMÉ SUR LA TUMEUR ; A DROITE : ECHELLE DE DOSE ABSORBEE (GY) DE -0,1 A 0,1 GY. PLAN A) CC ; B) GD ; C) AP... ..	130
FIGURE V-10 : DOSE-STRUCTURE EQUIVALENTE A UNE ΔD DE 0,1 GY ENTRE MC ET AAA POUR L'OTN P 0,12 G.CM ⁻³ . PLAN DE COUPE : A GAUCHE : CC ; AU CENTRE GD; A DROITE AP.	131
FIGURE V-11 : DISTRIBUTION DE LA DOSE ABSORBEE DE LA COUPE TUMORALE CENTRALE DANS L'OTN P 0,4 G.CM ⁻³ . A GAUCHE : CALCUL MONTE-CARLO ; AU CENTRE : CALCUL ECLIPSE ACUROS; A DROITE L'ECHELLE DE DOSE ABSORBEE (GY) ; PLAN A) CC ; B) GD ; C) AP.	132

Table des Figures

FIGURE V-12 : DIFFERENCE DE DOSE ABSORBEE (ΔD) ENTRE LE CALCUL MC ET ECLIPSE ACUROS DANS L'OTN P 0,4 G.CM ³ SUR LE PLAN CENTRALE DE LA TUMEUR; A GAUCHE : ΔD TOTALE ; AU CENTRE: ΔD ZOOMÉ SUR LA TUMEUR ; A DROITE : ECHELLE DE DOSE ABSORBEE (GY) DE -0,1 A 0,1 GY. PLAN A) CC ; B) GD ; c) AP...	133
FIGURE V-13 : DOSE-STRUCTURE EQUIVALENTE A UNE ΔD DE 0,1 GY ENTRE MC ET ACUROS POUR L'OTN P 0,4 G.CM ³ . PLAN DE COUPE : A GAUCHE : CC ; AU CENTRE GD ; A DROITE AP	133
FIGURE V-14 : DISTRIBUTION DE LA DOSE ABSORBEE DE LA COUPE Tumorale CENTRALE DANS L'OTN P 0,12 G.CM ³ . A GAUCHE : CALCUL MONTE-CARLO ; AU CENTRE : CALCUL ECLIPSE ACUROS; A DROITE L'ECHELLE DE DOSE ABSORBEE (GY) ; PLAN A) CC ; B) GD ; c) AP	134
FIGURE V-15 : DIFFERENCE DE DOSE ABSORBEE (ΔD) ENTRE LE CALCUL MC ET ECLIPSE ACUROS DANS L'OTN P 0,12 G.CM ³ SUR LE PLAN CENTRALE DE LA TUMEUR; A GAUCHE : ΔD TOTALE ; AU CENTRE: ΔD ZOOMÉ SUR LA TUMEUR ; A DROITE : ECHELLE DE DOSE ABSORBEE (GY) DE -0,1 A 0,1 GY. PLAN A) CC ; B) GD ; c) AP.	135
FIGURE V-16 : DOSE-STRUCTURE EQUIVALENTE A UNE ΔD DE 0,1 GY ENTRE MC ET ACUROS POUR L'OTN P 0,12 G.CM ³ . PLAN DE COUPE : A GAUCHE : CC ; AU CENTRE GD ; A DROITE AP	135
FIGURE V-17 : COMPARAISONS DES PROFILS DE DOSE ABSORBEE DANS UN FANTOME CYLINDRIQUE, ENERGIE 10X FFF, TAILLE DE CHAMP 3X3 CM ² , DENSITE PULMONAIRE 0.4, ENTRE MONTE CARLO (MC), AAA AND ACUROS DTM.	137
FIGURE V-18 : COMPARAISONS DES PROFILS DE DOSE ABSORBEE DANS UN FANTOME CYLINDRIQUE, ENERGIE 10X FFF, TAILLE DE CHAMP 3X3 CM ² , DENSITE PULMONAIRE 0.12, ENTRE MONTE CARLO (MC), AAA AND ACUROS DTM.	138
FIGURE V-19 : PARAMETRES DE LA SIMULATION SUR LE TDM BRONCHIQUE AVEC UN CHAMP FIXE POSITIONNE A UN ANGLE DE 270°, DSA 100 CM, A UNE ENERGIE DE 10X FFF.	140
FIGURE V-20 : A. CREATION DE L'ESPACE DES PHASES PSF2 SOUS LES MACHOIRES A PARTIR DU PSF1. B. POSITION D'UTILISATION DU PSF2 EN ENTREE SOURCE AVEC LES IMAGES TDM DU PATIENT.	141
FIGURE V-21 : EXAMEN TDM INITIAL A GAUCHE ET ROGNE A DROITE	142
FIGURE V-22 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DANS UN TDM THORACIQUE AVEC UN CHAMP FIXE A 270° DE 3X3 CM ² CENTRE SUR LA TUMEUR, POUR UNE ENERGIE DE 10X FF PAR SIMULATION MC. LES DONNEES DOSIMETRIQUES SONT FUSIONNEES AVEC LES DONNEES ANATOMIQUES.	142
FIGURE V-23 : REPRESENTATION DES INCERTITUDES RELATIVES CALCULES AVEC GATE DANS L'ETUDE DU FAISCEAU STATIQUE 270° AVEC DES IMAGES TDM DE PATIENT ; A. REPRESENTATION EN NIVEAU DE GRIS ; B. COURBE 3D DES INCERTITUDES SUR L'AXE DU FAISCEAU D'IRRADIATION AVEC ECHELLE DE COULEUR ASSOCIEE.	143
FIGURE V-24 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DANS UN TDM THORACIQUE AVEC UN CHAMP FIXE A 270° DE 3X3 CM ² CENTRE SUR LA TUMEUR, POUR UNE ENERGIE DE 10X FF REALISE AVEC L'ALGORITHME ANALYTIQUE AAA. L'ECHELLE DE DOSE ABSORBEE EST COMPRISE ENTRE 0,5 ET 2 GY.	144
FIGURE V-25 : AXES DANS LESQUELS SONT TRACES LES PROFILS DE DOSE ABSORBEE DANS LES 3 PLANS DE L'ESPACE, DANS L'AXE DU FAISCEAU AU CENTRE DE LA TUMEUR ET A 1.3 CM DE L'AXE. A) COUPE AXIALE : AXE AP ET DG ; B) COUPE FRONTALE : AXE CC.	144
FIGURE V-26 : COMPARAISON DES PROFILS DE DOSE ABSORBEE SUR L'IMAGE TDM AVEC UN CHAMP FIXE A 270°, FAISCEAU 10X FFF, TAILLE DE CHAMP 3X3 CM ² , ENTRE MC, AAA AND ACUROS DTM, DANS LES 3 AXES AP,	

Table des Figures

CC ET DG DE HAUT EN BAS, AU CENTRE DE LA TUMEUR SUR L'AXE DU FAISCEAU A GAUCHE ET A 1,3 CM DU BORD DE L'AXE.....	145
FIGURE V-27 : PARAMETRES DE LA SIMULATION SUR LE TDM BRONCHIQUE.	147
FIGURE V-28 : SIMULATION DE STEREOTAXIE PULMONAIRE REALISEE AVEC LE CODE MONTE-CARLO AVEC UNE IMAGE CT INTEGREE CONTENANT UNE TUMEUR PULMONAIRE, TRAITEMENT EN ARC SUR 180°, FAISCEAU 10X FFF.....	148
FIGURE V-29 : SIMULATION MONTE-CARLO EN TRAITEMENT STEREOTAXIQUE PULMONAIRE, FUSIONNE AUX IMAGES TDM.	148
FIGURE V-30 : REPRESENTATIONS DES INCERTITUDES RELATIVES CALCULES AVEC GATE DANS L'ETUDE STEREOTAXIQUE DU POU MON AVEC ARC A 180° SUR DES IMAGES TDM DE PATIENT; A. REPRESENTATION EN ECHELLE; B. COURBE 3D DES INCERTITUDES SUR L'AXE DU FAISCEAU D'IRRADIATION AVEC ECHELLE DE COULEUR ASSOCIEE.	149
FIGURE V-31 : SIMULATION REALISEE AVEC L'ALGORITHME AAA D'UN TRAITEMENT DE STEREOTAXIQUE PULMONAIRE. L'ECHELLE DE DOSE ABSORBEE EST COMPRISE ENTRE 0,5 ET 2 GY.	149
FIGURE V-32 : COMPARAISON DES PROFILS DE DOSE ABSORBEE SUR L'IMAGE TDM EN TRAITEMENT STEREOTAXIQUE PULMONAIRE, ARC 180°, FAISCEAU 10X FFF, TAILLE DE CHAMP 3X3 CM ² , ENTRE MC, AAA AND ACUROS DTM, DANS LES 3 AXES AP, CC ET DG DE HAUT EN BAS, AU CENTRE DE LA TUMEUR SUR L'AXE DU FAISCEAU (COLONNE GAUCHE) ET A 1,3 CM DU BORD DE L'AXE (COLONNE DROITE).	151

Liste des tableaux

TABLEAU I-1 : DEFINITIONS PROPOSEES POUR LA CLASSIFICATION TNM DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES (GOLDSTRAW ET AL., 2007A).....	7
TABLEAU I-2 : CLASSIFICATION PROPOSEE POUR LA CATEGORIE T ET M, REGROUPEMENT DE STADE PROPOSE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES (GOLDSTRAW ET AL., 2007B).....	8
TABLEAU I-3 : PROCEDURE DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT EN RADIOTHERAPIE.....	18
TABLEAU II-1 : LISTE DES ETAPES LES PLUS CRITIQUES DANS L'UTILISATION CLASSIQUE D'UN TPS POUR LA PREPARATION D'UN PLAN DE TRAITEMENT (RAPPORT SFPM N°27, 2010).....	43
TABLEAU II-2 : SOURCES D'INCERTITUDE POUVANT ENTRAINER UNE VARIATION DE LA DOSE ABSORBEE PENDANT LE PROCESSUS DE TRAITEMENT DU PATIENT EN RADIOTHERAPIE (AHNESJÖ AND ASPRADAKIS, 1999).....	44
TABLEAU II-3 : DONNEES CONTENUES DANS LES FICHIERS D'ESPACES DES PHASES (PSF) AU FORMAT IAEA ET ROOT.	54
TABLEAU III-1 : CRITERES DE TOLERANCE POUR LE CALCUL DE LA DOSE ABSORBEE EN RADIOTHERAPIE EXTERNE. ^A CES VALEURS SONT EXPRIMEES, DE PREFERENCE, EN MM. UN CHANGEMENT DE 1 MM CORRESPONDANT A UNE VARIATION DE LA DOSE DE 5 % EST SUPPOSE ETRE UNE VALEUR REALISTE DANS LES REGIONS DE FORTE DOSE ET LES FORTS GRADIENTS DE DOSE (VENSELAAR ET AL., 2001)	70
TABLEAU III-2 : ECART DE DOSE ABSORBEE RELATIF DES FOC POUR LES FAISCEAUX 6X ET 10X EN MODE FF ET FFF, POUR LES TAILLES DE CHAMP 3x3 A 20x20 CM ²	94
TABLEAU IV-1 : RECAPITULATIF DES MESURES EXPERIMENTALES REALISEES POUR L'ETUDE DANS DES FANTOMES HETEROGENES	99

Sigles et acronymes

AAA	Algorithme Analytique Anisotrope
AAPM	American Association of Physicists in Medicine, association américaine des physiciens médicaux
ADC	Apparent Diffusion Coefficient, coefficient de diffusion apparent
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AP	Antéro-Postérieur
BTV	Biological Target Volume, volume cible biologique
CBP	Cancer Broncho-Pulmonaire
CBPC	Cancer Broncho-Pulmonaire à petites Cellules
CBNPC	Cancer Broncho-Pulmonaire Non à petites Cellules
CC	Cranio-Caudal
CCC	Collapsed Cone Convolution
CERN	Centre Européen de Recherche Nucléaire
CPU	Central Processing Unit, unité centrale de traitement
CT	Computed Tomography, tomodensitométrie
CTV	Clinical Target Volume, volume cible anatomo-clinique
CUDA	Compute Unified Device Architecture
DG	Droite Gauche
DIBH	Deep Inspiration Breath Hold, inspiration profonde bloquée
DO	densité Optique
DPK	Dose Point Kernel
DSA	Distance Source Axe
DSP	Distance Source Patient
DTA	Distance To Agreement
DTM	Dose To Medium, dose dans le milieu
DTW	Dose To Water, dose dans l'eau
ETAR	Equivalent Tissue Air Ratio, Rapport Tissu Air Equivalent
ETLB	Equation de Transport Linéaire de Boltzmann
FB	Free Breathing, respiration libre
FC	Facteur de Correction

Sigles et acronymes

FF	Flattening Filter
FFF	Flattening Filter Free
FOC	Facteur Ouverture Collimateur
GATE	GEANT4 Application for Tomographic Emission
GBM	Glioblastome
GEANT	GEometry ANd Tracking
GI	Gamma Index, index gamma
GPU	Graphics Processing Unit, processeur graphique
GTV	Gross Tumor Volume, volume tumoral macroscopique
HAS	Haute Autorité de Santé
HDV	Histogramme Dose Volume
HDVc	Histogramme Dose Volume cumulé
HDVd	Histogramme Dose Volume différentiel
IAEA	International Atomic Energy Agency
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICRU	International Commission on Radiation Units
IMRT	Intensity Modulated conformal Radiation Therapy, RCMi en français
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IUCT	Institut Universitaire du Cancer de Toulouse
ITV	Internal Target Volume, volume cible interne (mouvement)
Linac	LINear ACcellerator
MC	Monte-Carlo
MLC	Collimateur Multi Lames
MV	MégaVolte
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OAR	Organe A Risque
OTN	Objet-Test Numérique
PDD	Percentage Depth Dose, rendement en profondeur
PMMA	PolyMethylMethAcrylate
PSF	Phase Space File, fichier d'espace des phases
PTV	Planning Target Volume, volume cible planifié
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité, IMRT en anglais
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RTA	Rapport Tissu Air
RTM	Rapport Tissu Maximum
RTE	Radiothérapie Externe
RX	Rayons X

Sigles et acronymes

SBRT	Stéréotaxie Body Radiation Therapy, RadioThérapie Stéréotaxique
SNC	Système Nerveux Central
SRM	Spectroscopie par Résonance Magnétique
STEC	STéréotaxieExtra Crânienne
STIC	STéréotaxie Intra Crânienne
TDM	TomoDensitoMétrie
TEL	Transfert d'Énergie Linéique
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TPS	Treatment Planning System, système de planification de traitement
TRS	Technical Report Series
UM	Unité Moniteur
UH	Unité Hounsfield
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy, Modulation d'intensité Volumétrique par Arc-Thérapie

Introduction générale

Problème majeur de santé publique, le cancer est la première cause de mortalité en France. Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est connu pour son mauvais pronostic vital avec un taux de survie à 5 ans de 15% seulement. Il est, à ce jour, la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la deuxième chez la femme (HAS, 2013).

Malgré l'essor de nouvelles techniques toujours plus innovantes dans le traitement du cancer, la radiothérapie externe reste l'une des techniques de traitement les plus utilisées. L'objectif est de délivrer un maximum de dose absorbée dans la tumeur tout en épargnant au mieux les organes sains avoisinants grâce à l'utilisation de rayonnements ionisants. Les techniques de traitement en radiothérapie ont énormément évolué ces dernières années afin de se conformer au mieux à la tumeur et ainsi augmenter la dose absorbée au sein de cette dernière tout en réduisant le risque de toxicité au patient.

De conventionnelle dans les années quatre-vingt, la radiothérapie est devenue conformationnelle puis modulée (voir paragraphe I.2.3 la description de ces techniques). La tendance aujourd'hui est la radiothérapie stéréotaxique. Il s'agit de petits faisceaux délivrant de très fortes doses quotidiennes (en comparaison à l'étalement classique de 2 Gy par jour).

Pour toutes ces techniques, la réalisation du plan de traitement est incontournable et se fait en plusieurs étapes. L'une des étapes essentielles est le calcul prévisionnel de la distribution de dose absorbée fourni par le système de planification de traitement (TPS) implémenté. Actuellement, le TPS utilisé en routine clinique à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) est l'Algorithme Analytique Anisotrope (AAA). La réussite du traitement dépend de la précision du calcul de dose qui doit être optimal afin de garantir un traitement le plus efficace possible. Ainsi il faut éviter soit un surdosage qui pourrait avoir des effets secondaires aigus ou chroniques, soit un sous-dosage qui entraînerait un risque de récurrence chez le patient. Ces algorithmes actuellement implémentés dans les TPS, sont basés sur des méthodes analytiques qui permettent des temps de calcul adaptés à une utilisation en routine clinique mais qui sont basés sur des approximations vite limitées dans certains cas comme les hétérogénéités. La solution pour pallier ce problème est de basculer sur des calculs Monte-Carlo (MC).

Les calculs MC sont des méthodes de calcul statistiques basées sur la simulation des interactions rayonnement matière de manière précise. Malgré cette précision, ils sont difficilement applicables en routine clinique du fait des temps de calculs trop élevés.

Le traitement du cancer broncho-pulmonaire (CBP) en condition stéréotaxique requiert une précision particulière dans la distribution de la dose absorbée à la tumeur. Cependant, la précision du traitement peut être entachée par des incertitudes spécifiques à cette localisation qui viennent s'ajouter aux autres sources d'erreur, notamment le mouvement respiratoire et la variation de la densité pulmonaire. Le but de ce travail de recherche est d'estimer la qualité des traitements de radiothérapie actuels notamment dans le cas du CBP afin de comparer les algorithmes cliniques implémentés dans les TPS actuels aux mesures expérimentales et aux calculs MC.

Ce travail de recherche est présenté sous 5 chapitres :

Le *premier chapitre* présente le contexte de l'étude et l'importance du CBP et de la radiothérapie en France. Il y sera décrit la physique de l'accélérateur linéaire de particules, les étapes du traitement et les différentes techniques utilisées.

Le *deuxième chapitre* aborde, après un rappel des notions de physique des particules, les méthodes de calculs analytiques implémentés dans le TPS Eclipse et la méthode de calcul de dose absorbée par MC.

Le *troisième chapitre* développe la modélisation de l'accélérateur linéaire implémentée avec le code de calcul MC GATE/Geant4, sa validation dans un fantôme d'eau par rapport aux mesures expérimentales et sa comparaison avec l'algorithme AAA.

Le *quatrième chapitre* évalue la prise en compte des hétérogénéités pulmonaires dans le cas des traitements de tumeurs bronchiques en inspiration libre et en Deep Inspiration Breath Hold (DIBH, inspiration profonde) afin d'étudier la prise en compte de la variation de densité massique des poumons et de la variation de taille de champ. Les distributions de dose absorbée ont été comparées à des mesures expérimentales, aux algorithmes AAA et Acuros et aux calculs MC.

Enfin, le *dernier chapitre* traite des traitements pulmonaires en conditions stéréotaxiques d'abord sur un objet-test numérique (OTN) puis dans le cas d'un patient réel sur la base de données tomodensitométriques (TDM) avec un champ d'irradiation fixe et enfin pour terminer avec un champ stéréotaxique. Dans ce cas, ont été comparées les distributions de dose absorbée entre l'algorithme AAA, Acuros et MC.

Chapitre 1

I. CANCER ET RADIOTHERAPIE.....	5
I.1 LE CANCER EN FRANCE	5
I.1.1 Généralités.....	5
I.1.2 Le cancer broncho pulmonaire	5
I.1.2.1 Epidémiologie.....	5
I.1.2.2 Classification	6
I.1.2.3 Diagnostic.....	8
I.1.2.4 Stratégies thérapeutiques	9
I.2 LA RADIOTHERAPIE	12
I.2.1 L'accélérateur linéaire	12
I.2.1.1 Production des Rayons X dans l'accélérateur linéaire	12
I.2.1.2 Composition de la tête de l'accélérateur.....	13
I.2.2 Etapes du traitement en radiothérapie externe.....	15
I.2.2.1 Acquisition des données anatomiques.....	15
I.2.2.2 Définition des volumes	15
I.2.2.3 Plan de traitement	17
I.2.3 Les différentes techniques de traitement	19
I.2.3.1 Radiothérapie conventionnelle	19
I.2.3.2 Radiothérapie conformationnelle	19
I.2.3.3 Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)	19
I.2.3.4 VMAT	20
I.2.3.5 L'Arc-thérapie dynamique	20
I.2.3.6 La stéréotaxie et la radiochirurgie	20
I.2.3.7 Cas particulier des traitements pulmonaires.....	21
I.3 CONCLUSION	24

I. CANCER ET RADIOTHERAPIE

I.1 LE CANCER EN FRANCE

I.1.1 Généralités

En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer en France est estimé à 355 000 dont 200 000 chez l'homme et 155 000 chez la femme. En terme de mortalité, le nombre de décès par cancer en 2012 est estimé à 148 000 (Institut National du Cancer, 2015), le cancer du poumon étant la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la deuxième chez la femme (cf. Figure I-1). Nous détaillons dans cette partie les caractéristiques du CBP.

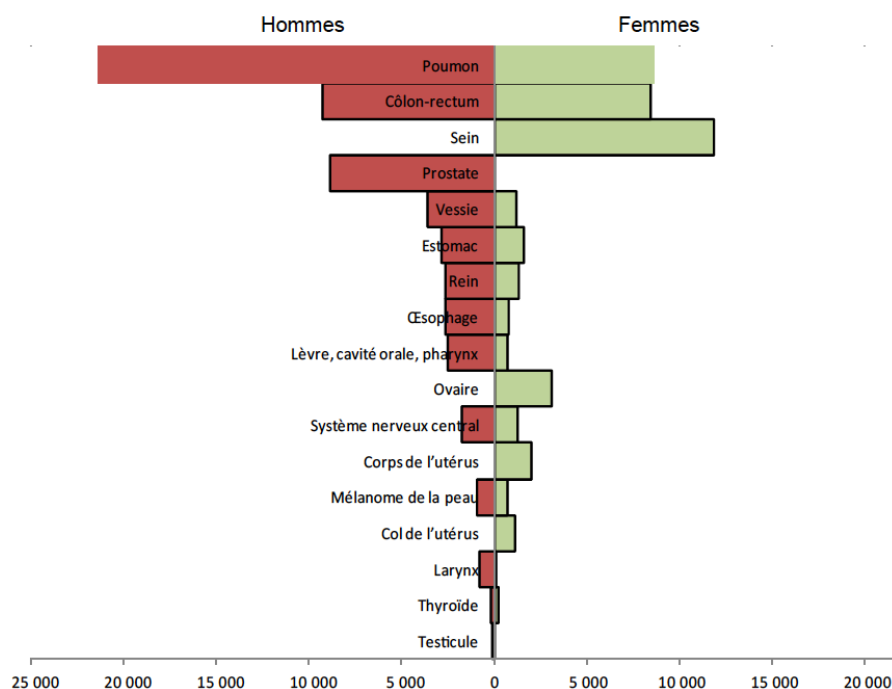


Figure I-1 : Classement des cancers par mortalité estimée en 2012 en France métropolitaine par localisations selon le sexe, Sources : Binder-Foucard F, 2013. Traitement : INCa 2014

I.1.2 Le cancer broncho pulmonaire

I.1.2.1 Epidémiologie

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le cancer du poumon ou cancer broncho-pulmonaire (CBP) se situe au 4^{ème} rang des cancers incidents en France. 39 500 nouveaux cas ont été répertoriés en France en 2012 et 29 950 décès (Haute Autorité de Santé, 2014).

Le CBP est classé parmi les cancers de mauvais pronostic, le taux de survie à 5 ans étant de 14%. En France, l'âge médian au diagnostic a été estimé à 66 ans chez l'homme et à 65 ans chez la femme, l'âge médian au décès à 68 ans chez l'homme et à 67 ans chez la femme en 2012. Il représente deux grandes catégories histologiques : les CBP à petites cellules (CBPC) et les CBP non à petites cellules (CBNPC) représentant respectivement 15 et 85% des cas.

Le CBPC est formé de cellules cancéreuses de petites tailles dont la croissance est rapide, avec dans la plupart des cas l'apparition de métastases. Le CBNPC regroupe le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome et le carcinome à grandes cellules.

Le diagnostic du CBP se fait souvent de façon tardive car son évolution initiale est asymptomatique.

L'effet cancérigène du tabagisme n'est aujourd'hui plus à démontrer, responsable de plus de 80% des CBP et 30% de tous les cancers. En effet, le risque de développer un cancer est 20 à 40 fois plus élevé chez les fumeurs de longue durée que chez les non-fumeurs (Ozlü and Bülbül, 2005). Bien qu'il soit en légère baisse chez l'homme ces dernières années, son incidence chez la femme est à la hausse (Siegel et al., 2013). Cette incidence dépend évidemment de plusieurs facteurs : nombre de paquets consommés, nombre d'années de consommation, âge de début de la consommation, type de tabac, durée depuis l'arrêt (Boyle and Bernard, 2008). Entrent en ligne de compte, d'autres facteurs pouvant être responsables du CBP comme les expositions professionnelles à l'amiante, à l'arsenic, au nickel. Le radon, gaz radioactif, causerait une incidence de 9% des décès par cancer. Il devient la deuxième cause de mortalité par cancer du poumon en France et dans le monde (Bayssoy et al., 2004; Sun et al., 2007) chez les non-fumeurs. Enfin, le tabagisme passif, les infections pulmonaires chroniques comme la tuberculose, les facteurs hormonaux ont également une part d'incidence.

I.1.2.2 Classification

Le système de classification des tumeurs a été développé par le chirurgien français, Pierre Denoix en 1952. Il a classé les tumeurs selon 3 paramètres : l'extension locale (T, pour Tumor en anglais), l'extension ganglionnaire (N, pour Node en anglais) et la présence ou non de métastase (M, pour Métastase) (Denoix, 1946). La classification TNM n'a cessé d'évoluer avec les années, en 1973, il y a eu la première classification pour les CBP jusqu'en 2009 où l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) a proposé une 7^{ème} révision de cette classification (Goldstraw et al., 2007a). Cette dernière classification à ce jour publiée est développée dans les Tableau I-1 et Tableau I-2.

TX	Primary tumor cannot be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus) ^a
T1a	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension
T1b	Tumor > 2 cm but ≤ 3 cm in greatest dimension
T2	Tumor > 3 cm but ≤ 7 cm or tumor with any of the following features (T2 tumors with these features are classified T2a if ≤ 5 cm) Involves main bronchus, ≥ 2 cm distal to the carina Invades visceral pleura Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
T2a	Tumor > 3 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension
T2b	Tumor > 5 cm but ≤ 7 cm in greatest dimension
T3	Tumor > 7 cm or one that directly invades any of the following: chest wall (including superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus < 2 cm distal to the carina ^a but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe
T4	Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina; separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe
N (Regional Lymph Nodes)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M (Distant Metastasis)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion ^b
M1b	Distant metastasis

Tableau I-1 : Définitions proposées pour la classification TNM des cancers broncho-pulmonaires (Goldstraw et al., 2007a)

Sixth Edition T/M Descriptor	Proposed T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2–3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5–7 cm)	T2b	IIA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIA	IIA	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIA	IIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)		IIA	IIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)	T4	IIA	IIA	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (pleural effusion)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (contralateral lung)		IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

Tableau I-2 : Classification proposée pour la catégorie T et M, regroupement de stade proposé des cancers broncho-pulmonaires (Goldstraw et al., 2007b).

I.1.2.3 Diagnostic

Le bilan diagnostique du CBP se fait dans un premier temps par un examen clinique afin d'évaluer l'état général du patient. Une douleur thoracique, des toux persistantes, une dyspnée, des hémoptysies, une asthénie, sont les principaux signes cliniques du CBP. Cependant, l'apparition de ces symptômes indique un état déjà bien avancé de la maladie et les chances de guérison à ce stade sont très minces.

La radiographie thoracique est l'examen radiologique principal permettant parfois une découverte fortuite de la maladie. Elle consiste en la réalisation de deux clichés thoraciques : face et profil en inspiration profonde (cf. Figure I-2).

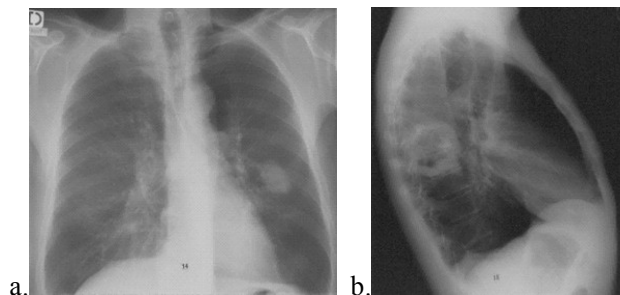


Figure I-2 : a. Radiographie thoracique de face ; b. Radiographie thoracique de profil

En cas de lésion pulmonaire suspecte, une image TomoDensitoMétrique thoracique (TDM) est réalisée. La TDM thoracique est l'examen de référence permettant d'apprécier l'extension locale du cancer (Hollings and Shaw, 2002). Il permet de préciser les rapports de la tumeur avec les structures avoisinantes, notamment la plèvre, le médiastin, et l'extension lymphatique (Sone et al., 1998). Un TDM thoracique est présenté sur la Figure I-3.



Figure I-3 : Images de scanner thoracique, coupe axiale, sagittale et coronale.

L'examen de référence confirmant le diagnostic de cancer est la fibroscopie bronchique qui permet de réaliser une biopsie¹ afin de faire le diagnostic anatomo-pathologique.

Une fois la maladie posée avec certitude il s'en suit un bilan d'extension afin d'évaluer la classification TNM (cf. Tableau I-1). Ce bilan d'extension sera composé d'un TDM thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste et d'une tomographie par émission de positon (TEP) afin de mettre en évidence d'éventuels envahissements des ganglions médiastinaux et à distance des métastases (Schrevens et al., 2004).

I.1.2.4 Stratégies thérapeutiques

Le diagnostic de CBP étant souvent tardif et malgré les avancées constantes en recherche clinique, le taux de survie reste faible. Le traitement standard dépend de la classification TNM et regroupe plusieurs thérapies et principalement la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

I.1.2.4.1 La chirurgie

L'exérèse chirurgicale est une solution curative permettant de retirer la majorité des cellules cancéreuses, par une résection en coin, d'un segment (segmentectomie), d'un lobe pulmonaire (lobectomie) ou de la totalité du poumon (pneumectomie) (cf. Figure I-4). Malheureusement, limitée aux patients présentant un CBP de stade précoce, sans atteinte métastatique, et avec une bonne fonction respiratoire, moins de 20% des patients peuvent en bénéficier du fait de l'évolution silencieuse de la maladie. Cette opération n'est pas sans risque et en fonction de la comorbidité des patients, elle peut entraîner pneumothorax, pneumonie, infection. La chirurgie est souvent associée à de la chimiothérapie adjuvante, soit avant la chirurgie pour permettre de diminuer la taille de la tumeur soit après pour un meilleur contrôle local.

¹ prélèvement d'un fragment de tissu ou d'organe (poumon, ganglion, etc.), afin de l'analyser au microscope.

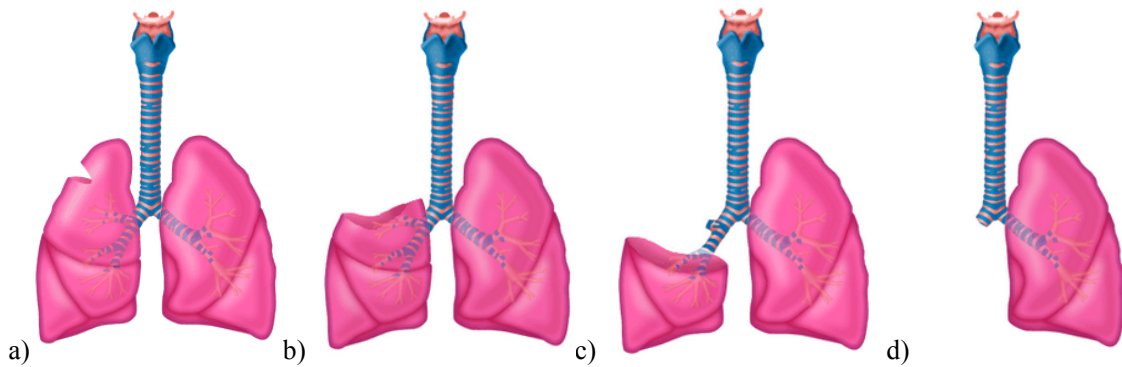


Figure I-4 : Procédures de résections pulmonaire ; a) résection en coin ; b) segmentectomie ; c) lobectomie ; d) pneumonectomie.

I.1.2.4.2 La chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement de base des patients n'ayant pas recouru à la chirurgie. Elle est un traitement systémique agissant dans tout le corps, car administrée dans la majorité des cas par voie intraveineuse à l'aide d'un cathéter ou d'un dispositif implantable afin de préserver les veines des bras. Les molécules agissent sur les cellules de l'organisme qui se développent rapidement, ce qui entraîne dans un délai assez court des effets secondaires. Le traitement principal associe des molécules de sel de platine associé à une molécule de troisième génération. La chimiothérapie exclusive est réservée aux CBP métastatiques ou suite à une rechute (Ardizzoni et al., 2007), (Baggstrom et al., 2007).

I.1.2.4.3 La radiothérapie

La radiothérapie est souvent réalisée en concomitance avec la chimiothérapie. Contrairement à la chimiothérapie qui est un traitement interne la radiothérapie est un traitement dit externe. Il permet à l'aide d'un accélérateur de particules (voir paragraphe I.2.1) de délivrer des rayonnements ionisants de très haute énergie de l'ordre du Mégaélectronvolt (MeV) afin de stériliser le lit tumoral en tuant les cellules cancéreuses. Les rayonnements ionisants ne faisant pas la distinction entre cellules saines et cellules cancéreuses, la balistique de traitement doit être extrêmement précise afin de préserver les cellules saines et les organes à risques (OAR) avoisinants la tumeur afin d'éviter les effets secondaires indésirables. Afin d'éviter une trop forte exposition aux organes sains (poumon sain, cœur, foie), le traitement est dit fractionné afin de permettre aux cellules saines de réparer les dommages entre les séances de traitements quotidiennes. Les traitements se font généralement par fraction de 2 Gy par séance, 5 jours par semaine, durant 6 à 8 semaines.

La radiothérapie peut être utilisée à des fins palliatives notamment dans le cas de métastases afin de soulager la douleur du patient.

Malgré l'évolution de nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques, comme nous l'avons vu le diagnostic tardif du CBP entraîne des taux de mortalité importants avec un pronostic de survie sombre à court terme. Ainsi, cela rend essentiel l'amélioration constante des techniques de traitements et la maîtrise complète de toutes ces techniques et notamment de la radiothérapie externe. Dans le cadre de ce travail de recherche nous nous sommes intéressés à ce dernier traitement.

I.2 LA RADIOTHERAPIE

La RTE est l'une des techniques de traitement du cancer les plus utilisées, elle représente plus de 50% des traitements. Les traitements par RTE se sont fortement améliorés depuis sa conception grâce à un développement constant des systèmes informatiques et une évolution considérable des accélérateurs de particules toujours plus performants.

I.2.1 L'accélérateur linéaire

Les accélérateurs utilisés en RTE sont des accélérateurs linéaires (Linac) permettant la production d'électrons ou de photons d'une énergie supérieure au mégaelectronvolt (MeV). Les énergies sont à tort dénommées par la tension d'accélération. Dans la suite du manuscrit, nous utiliserons la dénomination suivante : 10X et 6X respectivement pour des photons accélérés par des tensions de 10 et 6 MV. Il est basé sur le principe d'accélération des électrons par des ondes électromagnétiques de haute fréquence. Ils permettent de réaliser deux modes de traitements possibles. Directement par des électrons, pour les tumeurs dites « superficielles », car situées à quelques millimètres de profondeur, ou par des photons, (après conversion des électrons en photons par interaction sur une cible de forte Z) pour les tumeurs plus profondes, c'est le cas des tumeurs cérébrales ou pulmonaires.

I.2.1.1 Production des Rayons X dans l'accélérateur linéaire

L'accélérateur linéaire est composé de deux grandes parties : la section accélératrice et la tête de l'accélérateur. Le premier élément situé à l'entrée de la section accélératrice est le canon à électrons qui permet l'émission d'électrons produite par effet thermoélectronique par les filaments de tungstène chauffés de la cathode. Une fois ces électrons créés, ils sont dirigés vers la section accélératrice qui permet d'accélérer les électrons à chaque passage dans les différentes cavités (tension positive croissante) afin de leur conférer une énergie cinétique importante avant l'interaction de ces derniers avec la cible. Un klystron ou un magnétron permet de produire ces accélérations par des ondes électromagnétiques de haute fréquence. Cette section est placée sous vide à une pression de 13 hPa afin de permettre la libre propagation des électrons dans chaque cavité. Le faisceau d'électrons arrivant horizontalement doit alors être dévié de sa trajectoire. Ces électrons effectuent alors une déviation de 270° avant d'interagir avec la cible, située dans la tête de l'accélérateur, afin de produire les rayons X.

Ces RX sont produits par deux interactions physiques possibles, la fluorescence et le rayonnement de freinage appelé Bremsstrahlung (cf. paragraphe II.1.2).

La tête du Linac est entourée d'un blindage permettant d'absorber le rayonnement de fuite.

I.2.1.2 Composition de la tête de l'accélérateur

Une fois les RX produits, ils passent dans la seconde partie de l'accélérateur : la tête de l'accélérateur qui permet de contrôler et de mettre en forme le faisceau. Pour cela plusieurs éléments sont nécessaires : le collimateur primaire, le cône égalisateur, la chambre d'ionisation, le filtre en coin et enfin le collimateur secondaire composé des mâchoires (X/Y) et du collimateur multi-lames (MLC) cf. Figure I-5.

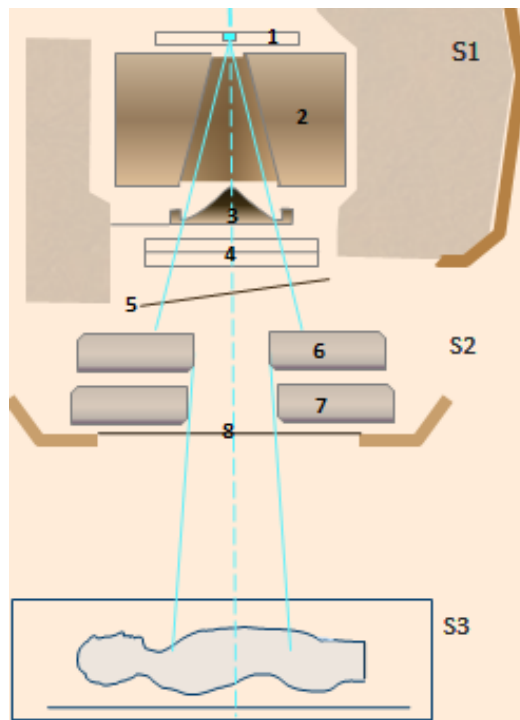


Figure I-5 : Représentation schématique de la tête d'un accélérateur linéaire de radiothérapie : 1. Cible, 2. Collimateur primaire, 3. Cône égalisateur, 4. Chambre d'ionisation, 5. Filtre en coin motorisé, 6. Mâchoire Y, 7. Mâchoire X, 8. Collimateur multi-lames (MLC), S1 : partie fixe, S2 : partie rotative autour de l'axe du collimateur, S3 : patient

- Le collimateur primaire

Le collimateur primaire est de forme conique (cf. élément n°2 de la figure précédente) et composé principalement de tungstène. Il permet de limiter la propagation des RX dans toutes les directions afin d'assurer une première collimation vers le patient.

- Le cône égalisateur

Le cône égalisateur permet d'obtenir une distribution de dose absorbée plate à une certaine profondeur d'eau à DSP 100 cm. L'utilisation du cône égalisateur peut être activé mode FF (Flattening Filter) ou désactivé mode FFF (Flattening Filter Free). Dans la suite du document, les termes « 10X FFF » et « 10X FF » renvoient par exemple à des photons de 10 MV en mode FFF et FF respectivement. La

Figure I-6 représente les distributions de dose absorbée pour l'accélérateur linéaire Truebeam (Varian, Palo Alto, CA).

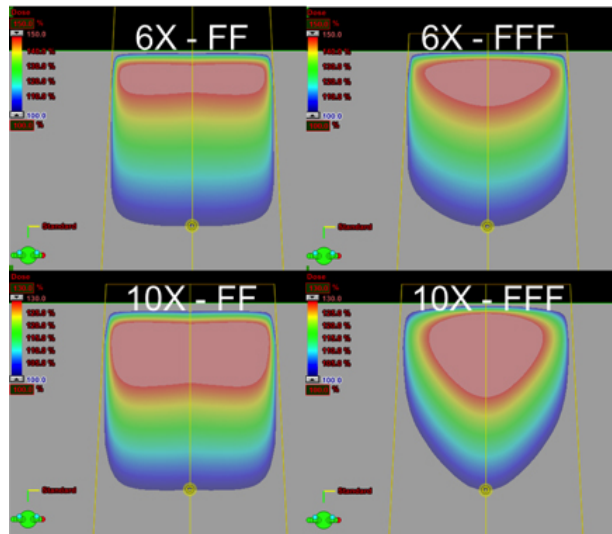


Figure I-6 : Distributions des isodoses pour des faisceaux photons de 6X et 10X en mode FF et FFF (Flattening Filter Free) dans le plan de l'axe du faisceau, taille de champ 10x10 cm².

- Les chambres moniteurs

Une double chambre d'ionisation est placée entre le cône égalisateur et les mâchoires. Le rôle de la chambre d'ionisation est de mesurer par transmission, la dose pendant l'irradiation afin d'asservir la valeur du débit de dose. Elle est constituée par une cavité fermée lui permettant de garantir une réponse indépendamment de la température et de la pression.

Le contrôle de la dose se fait en Unité Moniteur¹ (UM).

- Le filtre en coin

Le filtre en coin lorsqu'il est utilisé, permet d'adapter la distribution de la dose à la morphologie du patient afin d'incliner les isodoses.

- Le collimateur secondaire : mâchoires et MLC

Le collimateur secondaire permet de se conformer au volume à traiter grâce aux mâchoires X/Y et au collimateur multi-lames (MLC) en tungstène. Les mâchoires en X et en Y délimitent le champ d'irradiation, par une forme carrée ou rectangulaire. Il est donc composé de 4 blocs : 2 en X et 2 en Y. Le MLC permet de se conformer de manière précise aux contours du volume à traiter grâce aux 60 lames disposées de part et d'autre du faisceau de rayonnement. Le MLC permet également de moduler la fluence pour les traitements RCMI et VMAT (cf. paragraphe I.2.3).

¹ UM est un chiffre proportionnel au flux de particules émises par la source et détecté par la chambre d'ionisation. Généralement 1 UM correspond à 1 cGy dans les conditions de référence.

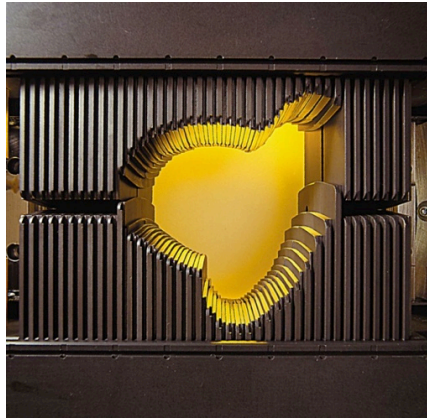


Figure I-7 : Collimateur multi-lame (MLC)

I.2.2 Etapes du traitement en radiothérapie externe

Les étapes successives de la mise en traitement en radiothérapie externe sont essentielles et doivent faire l'objet de procédure règlementée.

I.2.2.1 Acquisition des données anatomiques

Dans un premier temps, il est réalisé un examen tomodensitométrie (TDM ou scanner) au sein même du centre de traitement où la contention adaptée sera choisie. Les manipulateurs en radiologie médicale doivent s'assurer du confort du patient afin de pouvoir être reproductible à chaque séance de traitement par la suite. Des points de centrages sont mis en place sur le patient (tatouage) ou sur la contention afin d'assurer le centrage lors des séances.

Une fois l'acquisition des données anatomiques terminées, elles seront transférées vers le TPS. Un recalage peut être réalisé avec d'autres techniques d'imageries (IRM, TEP, TEMP) afin de mieux apprécier les volumes cibles et les OAR. Le scanner est inévitable car il permet l'obtention de la cartographie des densités électroniques de chaque structure anatomique. Une courbe relie en effet les unités Hounsfield du scanner (HU) à la densité électronique.

I.2.2.2 Définition des volumes

A ce stade le radiothérapeute segmente manuellement les structures d'intérêt : organes à risque (OAR) et cibles.

L'ICRU définit les principaux volumes cibles (cf. Figure I-8) dans le rapport 50 et 62 (ICRU report 50, 1993; ICRU report 62, 2001):

- Le volume tumoral macroscopique (GTV, Gross Tumoral Volume) comprend l'ensemble des lésions tumorales palpables cliniquement, mesurables et visibles sur l'imagerie.
- Le volume cible anatomo-clinique (CTV, Clinical Target Volume) est l'ensemble du volume anatomique dans lequel est présente la maladie cancéreuse macroscopique et/ou microscopique. Il est défini en prenant des marges autour du GTV afin d'englober les extensions microscopiques de la maladie.
- Le volume cible interne (ITV) est introduit dans le rapport 62 de l'ICRU pour tenir compte des mouvements internes intra-fraction (respiration) ou inter-fraction (remplissage de la vessie) des structures.
- Le volume cible prévisionnel (PTV, Previsional Target Volume) est défini en prenant des marges de sécurité autour du CTV pour tenir compte des incertitudes de positionnement et d'équipement.
- Le volume traité est le volume compris à l'intérieur d'une surface isodose absorbée dont la valeur est la dose absorbée minimale acceptée dans le CTV.
- Le volume irradié est le volume recevant une dose absorbée considérée comme significative pour la tolérance des tissus sains.
- Le volume cible biologique macroscopique (BTM, Biological Tumor Volume) est peu utilisé. Il est rendu possible grâce à l'apport de l'imagerie fonctionnelle et métabolique.

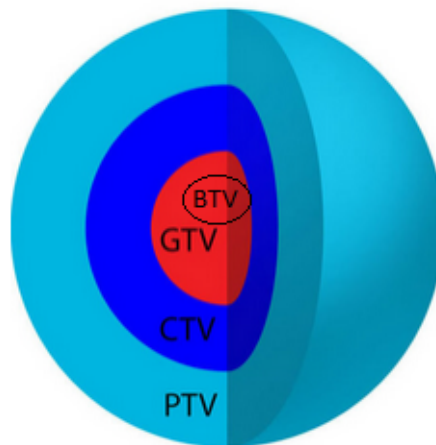


Figure I-8 : Représentations des principaux volumes cibles en radiothérapie selon le rapport ICRU n°50, GTV : Gross Tumoral Volume, CTV : Clinical Target Volume, PTV : Previsional Target Volume, BTM : Biological Target Volume.

Les organes à risques (OAR) représentent les tissus sains qui doivent être préservés au maximum de l'irradiation dans le but de réduire les probabilités de complications.

I.2.2.3 Plan de traitement

La balistique de traitement est alors élaborée par la mise en place des faisceaux d'irradiations (énergie, angle d'incidence, nombre), par le positionnement d'un isocentre, la création d'images radiologiques digitales reconstruites (DRR), et la conformation au volume à irradier par les mâchoires et le MLC.

Un algorithme permet alors le calcul de la distribution de dose (cf. paragraphe II.3). L'opérateur saisit la dose prescrite afin de calculer la distribution de dose dans le patient, les histogrammes dose-volume (HDV), les courbes isodoses, le temps de traitement (en UM) permettant de délivrer la dose prescrite.

Parfois, l'ajout de bolus ou de filtre en coin est utilisé pour améliorer la distribution de la dose en modifiant la géométrie des faisceaux.

L'association américaine des physiciens médicaux (AAPM) a défini en 1998 la procédure à suivre de planification des traitements en RT (Fraass et al., 1998). Le Tableau I-3 reprend les différentes étapes.

<ol style="list-style-type: none">1. Positionnement du patient et du système de contention<ul style="list-style-type: none">▪ Recherche de la position du patient la plus adaptée au traitement (confort, reproductibilité, dégagement des tissus sains)▪ Recherche du système de contention le plus performant pour maintenir le patient dans la position de traitement2. Acquisition des images diagnostiques (scanner, IRM, PET)<ul style="list-style-type: none">▪ Acquisition et transfert des images sur le TPS▪ Recalage éventuel des données (IRM, PET) sur le scanner de référence réalisé en position de traitement3. Définitions anatomiques (optimisation géométrique)<ul style="list-style-type: none">▪ Définition et délimitation des contours correspondant aux structures saines et critiques▪ Définition du volume tumoral et expansion en 3D de ces volumes pour tenir compte des mouvements internes et externes du patient, des incertitudes de contourage et du repositionnement à chaque séance▪ Obtention de la cartographie des densités électroniques de chaque structure au moyen d'un étalonnage du contraste des images TDM en terme de densité électronique4. Définition des faisceaux (optimisation géométrique)<ul style="list-style-type: none">▪ Détermination des faisceaux (énergie, nombre, incidence)▪ Affichage du champ et des structures dans des vues multiples et notamment depuis la source de rayonnement▪ Conformation des champs aux structures à irradier au moyen de caches et collimateur muti-lames▪ Détermination des modificateurs de faisceaux (bolus, filtre en coin)▪ Détermination de la pondération de chaque faisceau5. Calcul de la dose (optimisation dosimétrique)<ul style="list-style-type: none">▪ Sélection de l'algorithme de calcul de dose et de la méthodologie de calcul, choix de la grille▪ Entrée de la dose prescrite et calcul de la dose6. Evaluation du plan de traitement (optimisation dosimétrique)<ul style="list-style-type: none">▪ Affichage en 2-D et en 3-D des distributions de dose▪ Analyse visuelle des distributions de dose▪ Analyse des distributions de dose au moyen d'histogrammes dose-volume (représentation graphique du pourcentage de volume irradié en fonction de la dose délivrée)▪ Utilisation d'outils d'optimisation pour répondre aux objectifs cliniques7. Mise en application du plan de traitement (optimisation dosimétrique)<ul style="list-style-type: none">▪ Calcul des Unités Moniteur (temps de traitement par faisceau)▪ Vérification et validation du plan de traitement▪ Transfert du plan de traitement vers le système d'enregistrement et de vérification des traitements puis, vers l'appareil de traitement
--

Tableau I-3 : Procédure de planification de traitement en radiothérapie

I.2.3 Les différentes techniques de traitement

Nous décrivons ci-après les différentes techniques de traitement dans l'ordre chronologique de leur apparition.

I.2.3.1 Radiothérapie conventionnelle

La Radiothérapie conventionnelle est de moins en moins utilisée. Il s'agit d'une Radiothérapie dite en 2D basée sur des simples clichés radiographiques ou même sans aucune donnée anatomique. Le temps de traitement (ou nombre d'UM) est estimé par un simple calcul basé sur la seule profondeur de la cible. Ce type de traitement se rencontre aujourd'hui essentiellement dans des cas urgents de traitements palliatifs (antalgiques ou hémostatiques). Les champs sont de formes simples, généralement carrés ou rectangles.

I.2.3.2 Radiothérapie conformationnelle

Le terme de Radiothérapie conformationnelle (RTC) a fait son apparition dans les années 1990. Il s'agit ici de *conformer* la forme des faisceaux à la forme de la cible afin d'épargner les tissus sains. La forme des faisceaux est assurée soit par des caches coulés à la demande en cerrobend (alliage de métaux à base de plomb) soit plus récemment par le collimateur multi-lames ou MLC (cf. paragraphe I.2.1.2). Le terme a été utilisé pour des pratiques assez différentes. Un article de Jean-Claude Rosenwald a défini plus précisément ce terme. Il est depuis réservé à une radiothérapie basée sur des images TDM (Cancer/Radiothérapie, 1999).

I.2.3.3 Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)

Si la RTC permettait de conformer les isodoses à la forme d'une tumeur de forme convexe, elle se heurterait à deux difficultés. Il est impossible de réaliser des isodoses concaves (par exemple irradier autour d'un OAR) et de plus le gradient de dose (pente de la distribution de dose au-delà de la cible dans les tissus sains) était subi (essentiellement lié à la pénombre du faisceau) (Pollack et al., 2002; Zelefsky et al., 1998).

La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI ou plus couramment IMRT pour Intensity Modulated Conformal Radiotherapy) consiste à délivrer la dose par une séquence dynamique de positions de MLC. Cette séquence peut se faire par plusieurs positions statiques consécutives (technique Step and Shoot) ou par une irradiation continue pendant que le MLC bouge (dynamic IMRT) (Papatheodorou et al., 1998; Chui et al., 1994; Brahme et al., 1982). Elle permet de

délivrer des isodoses de formes complexes, avec une grande homogénéité dans la cible et un fort gradient de dose autour de celle-ci.

Elle est obligatoirement délivrée après une optimisation par un système de planification inverse. Celle-ci s'oppose à la planification directe qui consiste à fixer une balistique de faisceaux, obtenir un résultat puis modifier la planification et ainsi de suite jusqu'à obtenir une distribution de dose satisfaisante. En planification inverse, l'utilisateur demande des objectifs (pour les cibles) et des contraintes (pour les OAR) au système qui va ensuite réaliser une optimisation itérative et proposer une séquence de lames MLC (dynamique ou pas) qui donne un résultat supposé optimal. Généralement la RCMi classique est réalisée par plusieurs faisceaux (généralement de 5 à 9) dits statiques (le bras ne bouge pas pendant la délivrance d'un faisceau). Lorsque le bras tourne également, la technique est appelée VMAT chez le constructeur Elekta et RapidArc chez le constructeur Varian.

I.2.3.4 VMAT

Le terme de VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) concerne les techniques de RCMi délivrées par *arcs* : le bras tourne autour du patient pendant la délivrance du faisceau lui-même modulé. Le débit de dose peut également être modulé et les mâchoires principales (X et Y) peuvent bouger de façon continue. Le nom commercial de cette technique chez Varian est RapidArc, et ce terme est parfois abusivement utilisé à la place de VMAT. Cette technique développée par Varian en réponse à l'apparition de la Tomotherapy (Accuray, Madison, WI) permet de délivrer un traitement très modulé en peu de temps (entre 30 à 60 secondes).

I.2.3.5 L'Arc-thérapie dynamique

Souvent utilisée pour la stéréotaxie, il s'agit ici de délivrer la dose par des arcs, en conformant la forme du MLC à la forme de la cible à chaque angle de bras. Il ne s'agit pas de RCMi car il n'y a pas de modulation ni de planification inverse.

I.2.3.6 La stéréotaxie et la radiochirurgie

La RTE en condition stéréotaxique a d'abord été développée pour les localisations intracrâniennes (STIC) du fait de la facilité d'immobilisation du patient grâce à l'utilisation de cadre de stéréotaxie rigide (ex. le cadre de Leksell), avant de se généraliser. Le traitement est réalisé en hypo fractionnement (1 à 5 séances), à forte dose absorbée (dose/fraction > 6 Gy pouvant atteindre 20 ou 30 Gy), avec des photons de hautes énergies, en multipliant les portes d'entrées d'où la nécessité d'une bonne précision du contourage des volumes cibles et des organes à risques et d'une contention adaptée. La Haute Autorité de Santé recommande, dans son rapport de 2016, un contrôle des

mouvements des organes notamment dans le cas des CBP, une immobilisation complète du patient, un repositionnement pour chaque fraction de traitement, une excellente balistique de traitement avec une chute rapide de la dose absorbée en dehors du volume cible (Haute Autorité de Santé, 2006). Hors du crâne (stéréotaxie extra- crânienne ou STEC) il s'agit en fait d'une arc-thérapie hypo-fractionnée avec de petits champs. C'est la technique sur laquelle porte ce travail. Dans le cas du CBP des résultats très prometteurs ont été obtenus en utilisant la STEC (Berriochoa et al., 2016; Rieber et al., 2016).

I.2.3.7 Cas particulier des traitements pulmonaires

I.2.3.7.1 Variation du mouvement et de la densité pulmonaire

Le poumon étant un organe en mouvement constant par la succession de phases d'inspiration et d'expiration provoquées principalement par le diaphragme (muscle inspiratoire principal), cela rend difficile la localisation de la tumeur pendant les séances de traitement de radiothérapie. La Figure I-9 illustre le mouvement respiratoire sur une radiographie pulmonaire. De plus, les mouvements n'étant pas réguliers, ils sont variables selon l'état et la volonté du patient, il n'est pas possible d'établir des marges standard dans l'incertitude du calcul de dose absorbée. Il est donc primordial de mettre en place des moyens qui permettent de pallier ce problème afin de limiter cette source d'incertitude (Goitein, 2004). Le risque principal étant un sous-dosage de la tumeur qui pourra entraîner par la suite une récurrence ou un surdosage des tissus sains entraînant des complications aiguës ou chroniques. Des études ont démontré que plus la tumeur est située proche du lobe inférieur du poumon, plus le mouvement de la tumeur est marqué (Seppenwoolde et al., 2002; Plathow et al., 2004).

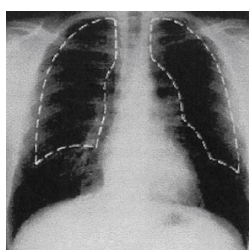


Figure I-9 : Radiographie du poumon en phase inspiratoire et expiratoire (pointillé)

De plus, les mouvements pulmonaires n'étant pas réguliers, le volume d'air inspiré fluctue et peut ainsi varier pendant et entre les séances de traitement. En effet, l'inspiration profonde permet un remplissage plus important d'air dans les alvéoles pulmonaires ; ce qui entraîne la diminution de la densité massique pulmonaire. Cette densité peut varier entre la réalisation du TDM et durant les séances de traitement ce qui peut entraîner des erreurs dans le calcul prévisionnel de la distribution de dose absorbée réalisée par TPS, l'efficacité du traitement peut alors être compromise. Dans le cadre de

ce travail, nous avons évalué la prise en compte de la variation de densité pulmonaire massique par l'algorithme AAA et Acuros implémenté dans le TPS Eclipse en le comparant aux mesures expérimentales et aux calculs Monte-Carlo (MC) (cf. chapitre IV et V).

Afin de pallier le problème de mouvements pulmonaires et réduire les mouvements tumoraux, il existe différentes techniques permettant de réduire ce biais en contrôlant la respiration du patient pendant le traitement.

I.2.3.7.2 Traitement en respiration libre

Si aucune stratégie n'est utilisée pour gérer la respiration du patient pendant le traitement d'une cible intra-thoracique, il faut prendre en compte la respiration par des marges adaptées lors de la délimitation du TDM. Si le patient a bénéficié d'un simple examen 3D les marges autour du CTV doivent être isotropes (dans toutes les directions) afin de créer l'ITV et le PTV, et d'une valeur obtenue dans la littérature (entre 6 et 8) (Giraud, 2000). Il faut alors supposer que le patient respirera de la même manière pendant tout le traitement.

L'utilisation d'un scanner 4D permet d'obtenir des images aux différentes phases de la respiration en se basant sur le suivi d'un marqueur externe (Simon et al., 2006). Si le patient a bénéficié de cette technique, la tumeur est délimitée sur chacune des phases respiratoires et l'ITV sera alors l'addition des différents GTV. Ce volume est généralement plus petit qu'un ITV créé sur un scanner 3D. Si aucune synchronisation n'est utilisée au Linac cette méthode est généralement nommée « traitement en ITV ».

Afin de pallier ce problème, il a été développé différentes techniques permettant de stabiliser la tumeur pendant l'irradiation ou de la suivre.

I.2.3.7.3 La synchronisation respiratoire de la radiothérapie (gating)

En se basant sur l'utilisation du scanner 4D, il est également possible de traiter le patient en « gating » i.e. en synchronisant la respiration du patient avec l'irradiation. Le patient n'est irradié que pendant une phase particulière du cycle respiratoire. Le patient respire librement ou peut être guidé par des instructions audio ou vidéo (Haasbeek et al., 2008). Le mouvement de la cage thoracique est mesuré grâce à un boîtier radio-transparent déposé sur le thorax du patient et une caméra qui suit ses déplacements. Nous pouvons citer le système RPM (Real Time position Management) de Varian.

I.2.3.7.4 Traitement en blocage en inspiration profonde

Cette technique demande la coopération du patient. Le patient est équipé d'un spiromètre et de lunettes qui permettent de visualiser son cycle respiratoire (cf. Figure I-10). Il lui est demandé de réaliser des

apnées en inspiration profonde à un niveau fixé en séance d'apprentissage de la technique. Le patient doit pouvoir bloquer sa respiration pendant une vingtaine de secondes. Le TDM est réalisé pendant un seul blocage. Ainsi la planification est réalisée sur ce TDM et le patient est traité sur la machine avec le même appareillage et le même niveau d'apnée (en général par plusieurs apnées).

Cette méthode est appelée Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) (Hanley et al., 1999). L'inspiration profonde lors de l'irradiation entraîne une augmentation du volume pulmonaire par l'extension du poumon et donc une diminution de la dose relative au poumon sain (Remouchamps et al., 2003; Rosenzweig et al., 2000). Plusieurs études ont démontré l'efficacité de cette technique (Barnes et al., 2001; Nissen and Appelt, 2013).

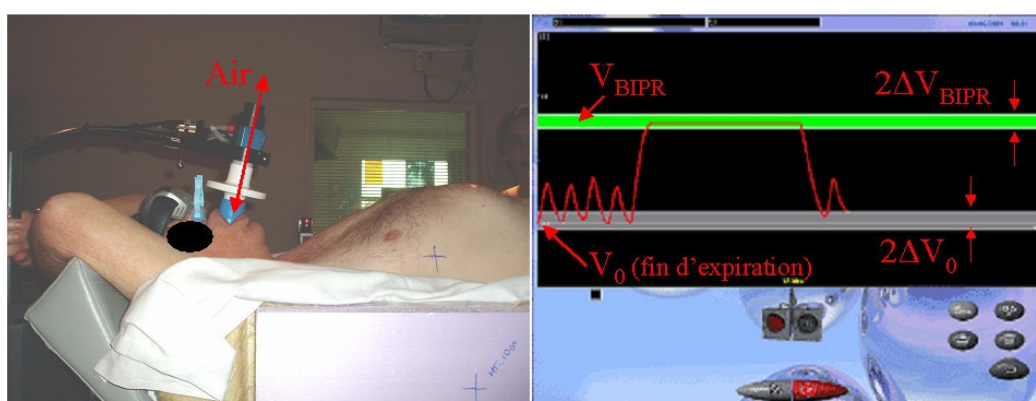


Figure I-10 : Traitement en inspiration profonde (DIBH) avec un spiromètre. Gauche : Le système spiroDyn'RX composé d'un spiromètre, pince-nez et paire de lunettes vidéos. Droite : Ecran de visualisation du volume pulmonaire au cours du temps (courbe rouge) et du niveau de blocage respiratoire (zone verte) pendant la séance de traitement (Simon, 2006).

Tous les patients ne peuvent pas réaliser ces apnées mais elles sont généralement bien acceptées. Une partie du travail réalisé dans cette thèse porte sur l'utilisation de cette technique qui diminue fortement la densité pulmonaire apparente.

I.2.3.7.5 Tracking respiratoire

Les techniques de tracking consistent à laisser le patient respirer librement tout en l'irradiant de façon continue en suivant les mouvements de la tumeur. Le traitement est réalisé dans les mêmes conditions que la réalisation du TDM qui a permis d'obtenir le plan de traitement.

Le « Tracking » se caractérise généralement par la mise en place de marqueurs implantés dans la tumeur. Cette technique permet de suivre le volume tumoral, de manière précise, en temps réel grâce à un système intégré de synchronisation respiratoire. Ainsi, des marqueurs radio-opaques (clip, grain d'or, ...) implantés dans la tumeur sont suivis pendant la séance d'irradiation (Chen et al., 2001; Yan et al., 2012). Souvent ces marqueurs internes sont associés à un marqueur externe (type RPM). Les marqueurs externes sont suivis de façon continue tandis qu'un cliché RX réalisé toutes les secondes

permet de repérer et de vérifier la position des marqueurs internes. C'est la technique utilisée lors de la stéréotaxie robotisée avec le Cyberknife (Accuray, Madison, WI). Nous pouvons également citer l'appareil VERO (BrainLAB AG, Feldkirchen, Germany) qui permet de réaliser du tracking.



Figure I-11 : Photo du CyberKnife®

I.3 CONCLUSION

Ce premier chapitre nous a permis d'aborder la place du CBP et des traitements possibles qui s'offrent à lui. La radiothérapie externe a une place majeure dans la prise en charge de ce cancer. La structure de l'accélérateur linéaire a été développée, ainsi que les plans et les techniques de traitements mis en place dans ce cadre. Par sa localisation, le CBP entraîne des contraintes dans sa prise en charge, liées à la fois au mouvement permanent du poumon pendant la respiration et à la variation de densité pulmonaire lors des différents cycles respiratoires.

Chapitre 2

II.	LA DOSE ABSORBEE EN RADIOTHERAPIE	27
II.1	RAPPELS DE PHYSIQUE	27
II.1.1	Interactions photon-matière.....	27
II.1.2	Mécanisme de production des rayons X.....	29
II.1.3	Effets biologiques des photons.....	30
II.2	MESURE DE LA DOSE ABSORBEE	31
II.2.1	Définition de la dose absorbée	31
II.2.2	Mesure absolue de la dose absorbée.....	31
II.2.3	Mesure de la distribution relative de la dose absorbée.....	32
II.3	CALCUL DE LA DOSE ABSORBEE : METHODES ANALYTIQUES.....	38
II.3.1	Introduction	38
II.3.1	Prise en compte des hétérogénéités tissulaires	39
II.3.2	Algorithme Analytique Anisotrope	40
II.3.3	Algorithme Acuros	41
II.3.4	Limites des algorithmes analytiques	42
II.4	CALCUL DE LA DOSE ABSORBEE : METHODE MONTE-CARLO	48
II.4.1	Principe général de Monte-Carlo.....	48
II.4.2	La plateforme GATE.....	48
II.5	CONCLUSION	55

II. LA DOSE ABSORBÉE EN RADIOTHERAPIE

II.1 RAPPELS DE PHYSIQUE

Nous exposons dans cette partie les interactions des photons avec la matière susceptibles de se produire aux gammes d'énergies utilisées en radiothérapie externe, les mécanismes de production des RX, la notion de dose absorbée et les effets biologiques sur l'organisme.

II.1.1 Interactions photon-matière

En radiothérapie externe, on utilise des rayons X (RX) de très haute énergie, entre 4 et 25 MeV. Sous ces niveaux d'énergie 4 types d'interactions peuvent se produire entre les photons et la matière (cf. Figure II-1).

- L'effet Compton
- L'effet Photo-électrique
- La Création de paires
- L'effet Thomson-Rayleigh

II.1.1.1 L'effet Compton

L'effet Compton est l'interaction entre un photon et un électron situé sur les couches périphériques de l'atome et donc faiblement lié. Le photon incident transmet une partie de son énergie à l'électron de recul qui est projeté selon un angle φ et le reste au photon diffusé selon un angle Θ de 0 à 180°, alors que le photon diffusé peut être émis dans tout l'espace, l'électron de recul est projeté en avant du point d'interaction, on parle donc de diffusion Compton. L'atome est ionisé, il en résulte un phénomène de réarrangement électronique entraînant des réactions de fluorescence et d'émission d'électrons Auger. La section efficace (notion de probabilité d'interaction) dépend de l'énergie du photon incident et du numéro atomique Z de l'atome :

$$\sigma_c \approx \frac{Z}{E}$$

Équation II-1 : Section efficace de l'effet Compton, en fonction de Z , numéro atomique, et de E , énergie du photon incident.

C'est l'effet prédominant aux énergies utilisées en RTE.

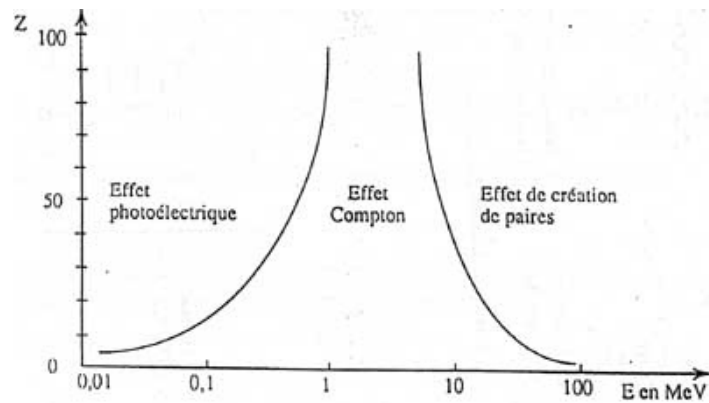


Figure II-1 : Domaine de prédominance des différentes interactions fondamentales.

II.1.1.2 L'effet Photo-électrique

L'effet photoélectrique correspond à l'interaction d'un photon d'énergie $E = h\nu$ avec un électron fortement lié situé sur les couches profondes de l'atome, avec une énergie de liaison (E_l). La totalité de l'énergie du photon est transmise à l'électron qui est alors éjecté et est appelé photoélectron (pe). Ceci conduit à l'ionisation de l'atome. Son énergie cinétique vaut :

$$E_{pe} = h\nu - E_l$$

Équation II-2 : Energie du photoélectron (E_{pe}) en joule (J) ; h : constante de Planck $\approx 6,62 \times 10^{-34}$ J·s ; E_l , énergie de liaison de l'électron sur sa couche

Il en résulte un phénomène de réarrangement électronique pour combler la place vacante laissée par l'électron éjecté. Un électron situé sur les couches orbitales supérieures vient donc combler la place vacante en émettant un photon de fluorescence dont l'énergie est égale à la différence d'énergie de liaison entre les deux orbites. La section efficace dépend fortement de l'énergie du photon incident et du numéro atomique Z de l'atome :

$$\sigma_{pe} \approx \frac{Z^5}{E^{3.5}}$$

Équation II-3 : Section efficace de l'effet photo-électrique, en fonction de Z , numéro atomique, et de E , énergie du photon incident.

Dans le cas de la RTE, l'effet photoélectrique est prédominant pour des énergies inférieures à 100 keV dans le corps humain. C'est l'effet prépondérant en Radiologie conventionnelle.

II.1.1.3 La création de paires

Appelée également matérialisation, la création de paires se traduit par la matérialisation d'un photon incident en une paire électron-positon lors de son interaction avec le noyau atomique. La condition

sine qua non permettant cette production est que l'énergie minimale du photon incident soit au minimum égale à 1022 keV afin de transférer 511 KeV à chaque particule.

La rencontre entre un positon et un électron dans le milieu entraîne l'annihilation de ces derniers, conduisant aussitôt à la formation de deux photons d'énergie de 511 KeV émis à 180° l'un de l'autre.

La probabilité d'apparition de l'effet de création de paires est possible pour des énergies élevées (> 1,022 MeV). Il devient prépondérant à une énergie de 5 MeV et pour des numéros atomiques Z élevés. Sans ce cas, la section efficace dépend de l'énergie du photon incident et du numéro atomique Z de l'atome :

$$\sigma_{cp} \approx Z^2 \cdot E$$

Équation II-4 : : Section efficace de la création de paires, en fonction de Z, numéro atomique , et de E, énergie du photon incident.

En RTE, cette réaction suivie de l'effet d'annihilation est peu probable. En effet, pour un faisceau de photons de 10X par exemple, la tension d'accélération des électrons est de 10 MV mais l'énergie moyenne est d'environ 3 MeV. A ces énergies, la création de paires est rare.

II.1.1.4 L'effet Thomson-Rayleigh

L'effet Thomson-Rayleigh se caractérise par la diffusion d'un photon sans changement d'énergie (diffusion élastique). Le photon incident subit une collision dite élastique à travers le nuage électronique.

L'effet Thomson-Rayleigh est prépondérant aux faibles énergies (< 40 keV) et son effet dans le corps humain est faible en comparaison des autres interactions rayonnement-matière possible.

II.1.1.5 L'effet Photo-nucléaire

L'effet Photo-nucléaire est possible lorsqu'un photon de haute énergie (>10 MeV) est absorbé par un noyau. Le noyau de l'atome est alors excité, ce qui se traduit par l'émission possible d'un neutron, d'un proton, de rayonnements gamma ou de fragments nucléaires.

II.1.2 Mécanisme de production des rayons X

- La fluorescence (X caractéristique)

L'électron incident interagit par collision avec un électron de la couche électronique profonde de la cible de tungstène (interaction coulombienne). L'électron est alors éjecté et laisse une place vacante. Il

s'en suit un phénomène de réarrangement électronique, un électron situé sur une couche d'énergie supérieur (E_0) vient combler la place vacante de l'électron éjecté en émettant un photon de fluorescence d'énergie ($E_\gamma = E_0 - E$ de liaison de la couche). Ces photons de fluorescence seront émis avec des énergies bien définies et caractéristiques des couches électroniques de l'atome créant ainsi un spectre de raies. Le rendement de production de rayon X par la fluorescence est très faible (<1%), la majeure partie de l'énergie cinétique (99%) est dissipée sous forme de chaleur.

- Le rayonnement de freinage (Bremsstrahlung)

Le rayonnement de freinage ou communément appelé Bremsstrahlung résulte de l'interaction coulombienne entre un électron et le noyau de l'atome de la cible (cf. Figure II-2). L'électron est attiré par le noyau et est dévié de sa trajectoire initiale en perdant une partie de son énergie par radiation. Un rayonnement de freinage est donc créé. On parle de spectre continu en énergie, car l'énergie du photon ainsi produit a une énergie qui peut varier de 0 à l'énergie de l'électron incident (MeV).

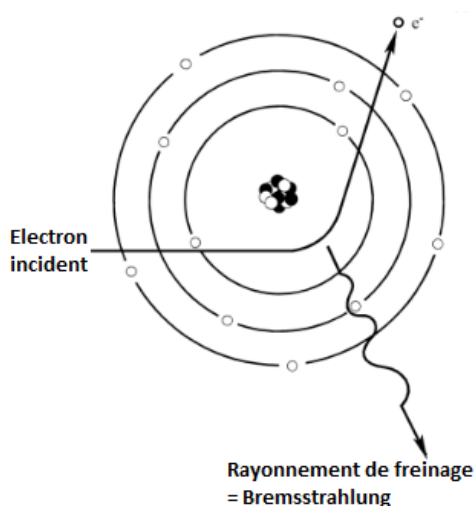


Figure II-2 : Production du rayonnement de freinage (Bremsstrahlung)

Pour les plages d'énergies des électrons incidents (MeV) utilisées en RTE et des numéros atomiques élevés de la cible (généralement en tungstène ; $Z=74$), l'émission de rayonnement X de freinage est prépondérante.

II.1.3 Effets biologiques des photons

Les effets biologiques des photons sur l'organisme sont la conséquence directe ou indirecte des interactions photon-matière vues précédemment entraînant des dommages biologiques. Ces dommages agissent au niveau cellulaire en entraînant des altérations directes ou indirectes de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique)

- Effet direct :

Le rayonnement incident interagit directement sur l'ADN de la cellule entraînant des cassures de cette dernière. Ce type d'effet est principalement produit lorsque le transfert d'énergie linéique (TEL), qui représente l'énergie moyenne transférée au milieu par la particule par unité de longueur de la trajectoire parcourue, est grand.

- Effet indirect :

Dans ce cas, le rayonnement va principalement interagir avec la molécule d'eau (85% du corps humain) en produisant un électron secondaire comme vu précédemment. Ce dernier entraîne la production de radicaux libres OH° et H° provenant de la radiolyse de l'eau et pouvant ainsi provoquer des altérations des bases puriques ou pyrimidiques de l'ADN, entraînant ainsi des dégâts biologiques.

En RTE, la majorité des dommages biologiques est produite par effet indirect.

II.2 MESURE DE LA DOSE ABSORBEE

Le chapitre III se basera en partie sur les notions introduites dans ce chapitre notamment lors de la comparaison des mesures expérimentales aux calculs Monte-Carlo.

II.2.1 Définition de la dose absorbée

Lors de l'irradiation d'un volume de masse m par des particules ionisantes une partie E_m de l'énergie est déposée dans le volume. La dose absorbée dont l'unité est le Gray ($Gy=J.Kg^{-1}$) est définie par l'ICRU (ICRU, 2011) comme :

$$D = \frac{E_m}{m}$$

Équation II-5 : Dose absorbée (D) par unité de masse exprimée en $J.kg^{-1}(Gy)$, E_m énergie moyenne (J), m masse du volume en kg.

II.2.2 Mesure absolue de la dose absorbée

La mesure de la dose absolue avec des chambres d'ionisation étalonnées dans des laboratoires d'étalonnage primaires reste la référence dans les services cliniques de RTE. Cependant il est possible d'obtenir la dose absolue avec d'autres types de détecteurs, généralement étalonnés avec une chambre d'ionisation : films radiochromiques, matrices de détecteurs, Dosimètres ThermoLuminescents (TLD), diodes.

Le protocole IAEA 398 définit les conditions de référence (cf. Figure II-3) recommandées pour la mesure absolue du débit de dose absorbée (Gy/UM). Pour les faisceaux de photons de haute énergie la mesure est réalisée dans un fantôme d'eau à une Distance Source Axe (DSA) de 100 cm, pour une taille de champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$, à 5 ou 10 cm de profondeur (IAEA TRS 398, 2000). Le laboratoire primaire d'étalonnage (en France c'est le Laboratoire National Henri Becquerel, LNHB) fournit un coefficient d'étalonnage (N_{dw}) pour la chaîne de mesure (chambre, câble et électromètre). La mesure de la charge récoltée par la chambre en nC est corrigée de facteurs prenant en compte les conditions de mesures (Température, Pression, débit de dose) et des différences de spectre énergétique entre le LNHB et le service clinique (k_{Q,Q_0}). Ce résultat est multiplié par N_{dw} pour obtenir la dose dans les conditions de référence. Toutes les autres mesures de dose relative seront normalisées à cette valeur de dose absolue. Généralement les machines sont réglées pour obtenir 1 cGy/UM au point de mesure dans les conditions de référence.

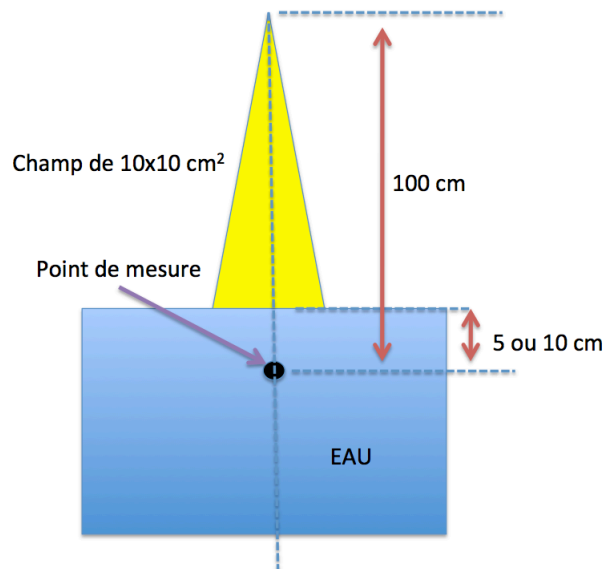


Figure II-3 : Conditions de références recommandées par l'IAEA pour la mesure de dose absolue, taille de champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$, DSA 100 cm (protocole IAEA TRS 398).

II.2.3 Mesure de la distribution relative de la dose absorbée

Les distributions de dose absorbée sont généralement réalisées dans une cuve d'eau avec une chambre d'ionisation. Selon l'axe dans lequel est réalisée la mesure, on récupère :

- soit le rendement en profondeur le long de l'axe du faisceau,
- soit le profil de dose en X ou en Y, dans le plan perpendiculaire à l'axe du faisceau.

II.2.3.1 Le profil de dose absorbée

Le profil de dose absorbée est la représentation graphique de la dose absorbée relative en fonction de l'axe perpendiculaire au faisceau (cf. Figure II-4), à différentes profondeurs et tailles de champs. Il permet de vérifier la bonne symétrie du faisceau et la pénombre. Le profil est composé de 3 parties : la transmission, la pénombre et la partie centrale (cf. Figure II-5).

La pénombre est la partie de la courbe représentant une variation brusque de dose absorbée. Elle représente la distance entre deux isodoses. L'ICRU définit la pénombre à une profondeur donnée comme étant la distance entre l'isodose 80 et 20% (ICRU 35, 1984).

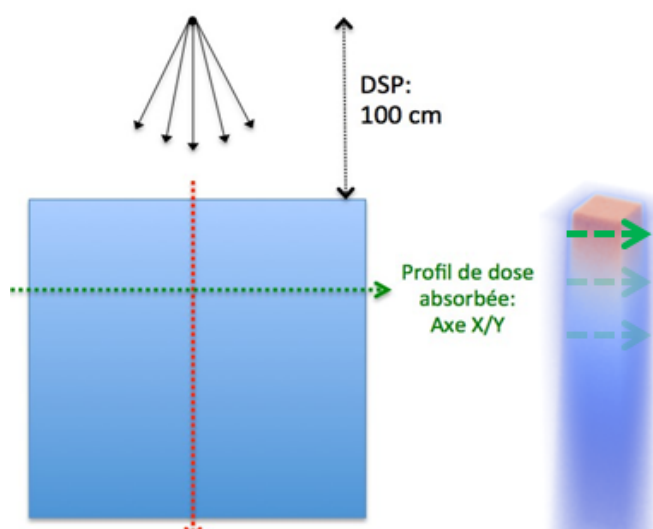


Figure II-4 : Schéma représentatif de la mesure du profil de dose absorbée à différentes profondeurs du faisceau, à une Distance Source Peau de 100 cm.

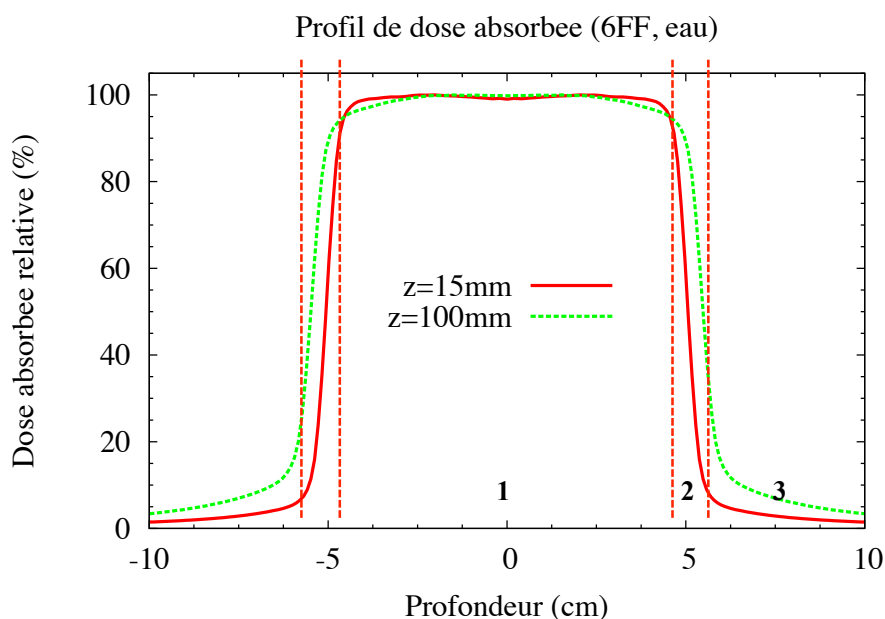


Figure II-5 : Profil de dose absorbée dans l'eau pour un faisceau de photons 6X en mode FF, taille de champ de 10x10 cm², DSP 100 cm; z=15mm en trait plein, z=100mm pointillés ; 3 parties : 1. La partie centrale, 2. la pénombre, 3. La transmission

II.2.3.2 Le rendement en profondeur

Le rendement en profondeur (PDD, acronyme de « percentage depth dose ») est la représentation graphique du pourcentage de dose absorbée relative en fonction de la profondeur sur l'axe du faisceau de rayonnement. Il est défini comme étant le rapport entre la dose absorbée (Gy) en un point D(z) et la dose absorbée à la profondeur du maximum de dose absorbée D(z_{max}) pour une même énergie, une même distance source peau (DSP) et une taille de champ fixe (A).

$$PDD = \frac{D(z, A)}{D(z_{max}, A)} \cdot 100$$

Équation II-6 : Formule mathématique du rendement en profondeur (PDD) en pourcentage, D(z) est la dose absorbée à la profondeur z et D(z_{max}) la profondeur du max de la dose absorbée sur l'axe du faisceau (Gy) pour une taille de champ, une énergie et une DSP fixe.

La figure ci-dessous présente schématiquement la mesure du PDD.

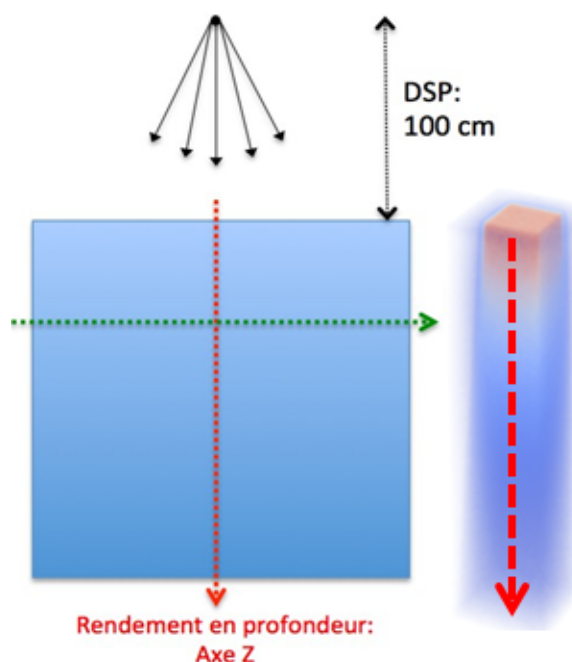


Figure II-6 : Schéma représentatif de la mesure du rendement en profondeur le long de l'axe du faisceau

La forme de ce dernier varie en fonction du spectre énergétique du faisceau. Il se décompose en 2 régions (cf. Figure II-7). Cette courbe est normalisée au point du maximum de dose absorbée tout en vérifiant qu'un bon accord est également trouvé par la normalisation d'un autre point sur le reste de la courbe.

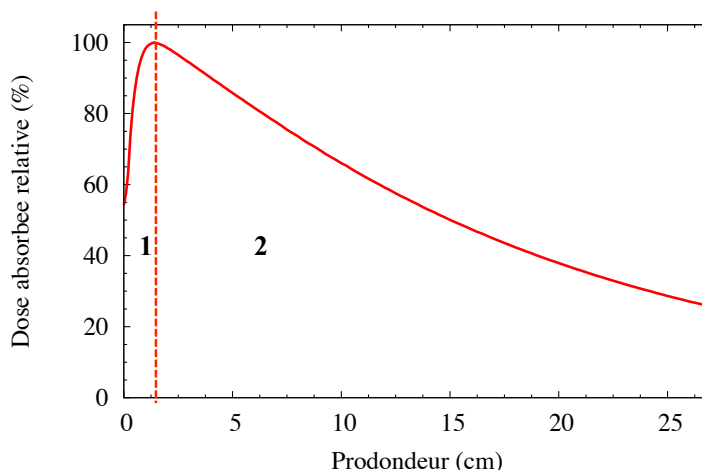


Figure II-7 : Rendement en profondeur dans l'eau pour un faisceau de photon de 6X en mode FF, taille de champ de $10 \times 10 \text{ cm}^2$, DSP 100 cm; 1. Région de Build-up ; 2. Zone d'équilibre électronique

Région 1 : Zone de Build-up (aussi appelé zone d'accumulation), région de mise en équilibre électronique longitudinal liée au déplacement des électrons secondaires, le rendement en profondeur augmente jusqu'à atteindre son maximum à Z_{max} où l'énergie transportée par les particules chargées entrant dans le volume est égale à celle des particules chargées sortant du volume.

Région 2 : Zone d'équilibre électronique, décroissance importante du rendement dû à l'atténuation du faisceau primaire en fonction de la densité du milieu traversé et à l'éloignement de la source (loi de l'inverse carré de la distance).

Dans ce travail de thèse, les courbes seront normalisées à la profondeur du maximum de dose (Z_{max}).

II.2.3.3 Le Facteur d'ouverture collimateur

Le facteur d'ouverture collimateur (FOC) est le rapport entre la dose absorbée dans l'eau sur l'axe du faisceau à une profondeur de référence z_r et une taille de champ A , $D(z_r, A)$ et la dose absorbée à cette même profondeur z_r mais pour la taille de champ de référence A_r , $D(z_r, A_r)$ pour une DSP fixe sur l'axe du faisceau :

$$FOC = \frac{D(z_r, A)}{D(z_r, A_r)}$$

Équation II-7 : Formule du facteur d'ouverture collimateur (FOC), $D(z_r, A)$ est la dose absorbée (Gy) à la profondeur de référence pour une taille de champ et $D(z_r, A_r)$, la dose absorbée à la même profondeur de référence pour la taille de champ de référence, à DSP fixe.

Le FOC permet notamment de prendre en considération la variation du diffusé dans la tête de l'accélérateur et dans le fantôme d'eau en fonction de la taille de champ. De plus, le débit de dose peut être déterminé à partir du débit de dose de référence pour toutes les tailles de champ sur l'axe du faisceau.

II.2.3.4 Histogramme Dose-Volume

L'histogramme Dose-Volume (HDV) est un outil d'analyse graphique quantitatif très utilisé en radiothérapie externe. L'HDV représente les doses absorbées en fonction des volumes cibles et des OAR. Il peut se présenter sous 2 formes : cumulatif ou différentiel.

L'HDV cumulatif (HDVc) permet d'analyser la proportion de volume de chaque structure ou volume cible qui reçoit une certaine dose absorbée supérieur ou égale à la dose donnée (cf. Figure II-8).

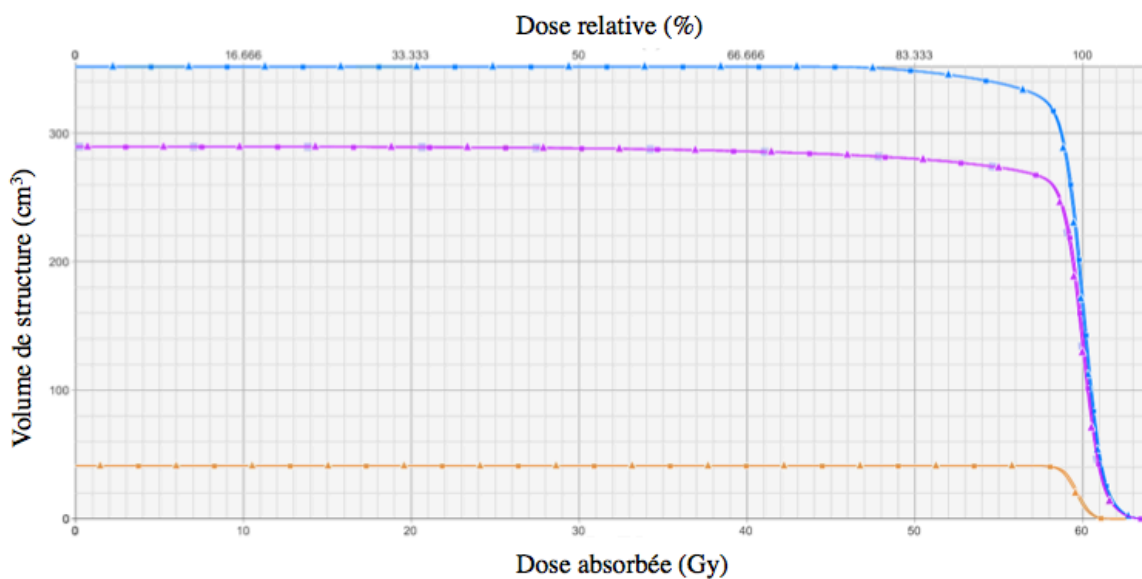


Figure II-8 : Histogramme Dose-Volume cumulé (HDVc), Volume de la structure (cm^3) en fonction de la dose absorbée (Gy) ; courbe marron GTV ; courbe violette CTV ; courbe bleue PTV.

L'HDV (HDVd) représente les portions de volumes qui reçoivent une dose comprise dans un intervalle de dose (cf. Figure II-9).

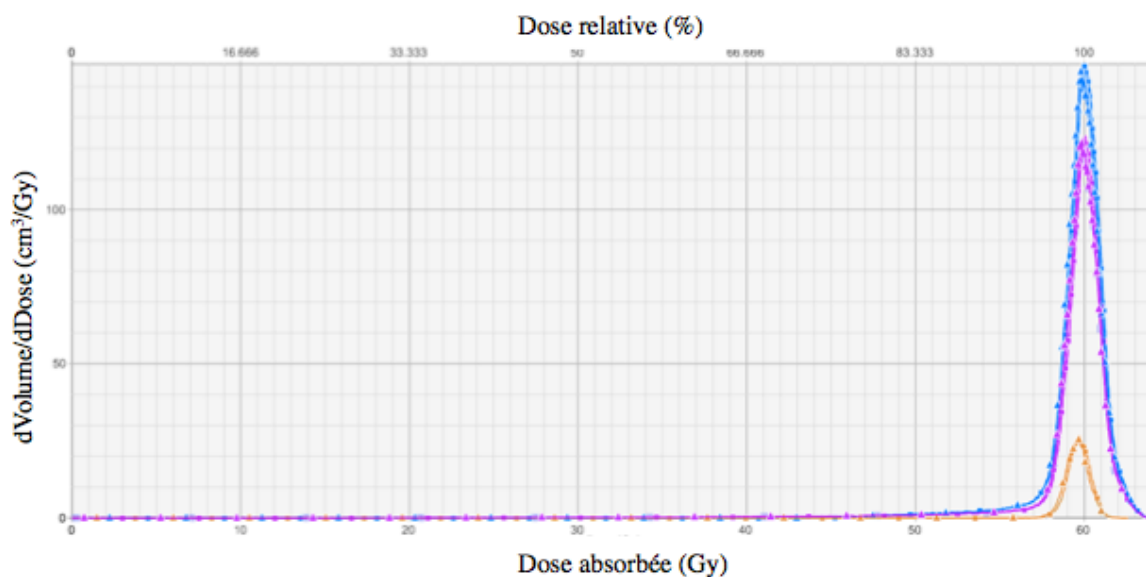


Figure II-9 : Histogramme Dose-Volume différentiel (HDVd), $d\text{Volume}/d\text{Dose}$ (cm^3/Gy) en fonction de la dose (Gy) ; courbe marron GTV ; courbe violette CTV ; courbe bleue PTV.

II.3 CALCUL DE LA DOSE ABSORBÉE : METHODES ANALYTIQUES

II.3.1 Introduction

L'établissement de la distribution de dose absorbée par le TPS est primordial et doit être précis. Il a été constaté ces dernières années une évolution considérable des algorithmes de calcul de dose absorbée implémentés dans les TPS grâce à l'évolution des systèmes d'imagerie anatomique tel que le TDM, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et le TEP (Tomographie par Emission de Position). L'évolution de la puissance de calcul des ordinateurs a permis d'améliorer considérablement les temps de calcul afin qu'ils soient adaptés à une utilisation en routine.

Nous verrons dans cette partie les méthodes de calcul de dose absorbée. Mise à part la méthode Monte-Carlo (cf. paragraphe II.4), qui est considérée comme le calcul de référence (Chen et al., 2014; Metcalfe et al., 2007), les algorithmes de calcul de dose peuvent être classés en trois groupes :

1. Les méthodes basées sur la mise à l'échelle d'une longueur équivalente de parcours (EPL) (Milan and Bentley, 1974) ou d'un rapport tissu-air équivalent (ETAR) (Sontag and Cunningham, 1978) pour les corrections d'hétérogénéités. Pour ces méthodes les modifications du transport latéral des électrons ne sont pas prises en compte (comme par exemple pour la méthode de Batho modifiée) (Webb and Fox, 1980). Le changement de densité est pris en compte pour le rayonnement primaire (directement de la source au point d'intérêt) mais pas pour le rayonnement diffusé (rayonnement ne provenant pas de la source). Elles surestiment la dose en présence de faibles densités et la sous estiment en présence de fortes densités. Ces méthodes sont encore utilisées pour obtenir un résultat approximatif rapidement ou pour un double calcul.
2. Les méthodes basées sur la convolution pour lesquelles les hétérogénéités sont prises en compte soit par une correction d'EPL ou une mise à l'échelle de kernels en fonction de la densité. Le transport latéral des électrons est pris en compte de façon approximative. Ces méthodes (Boyer and Mok, 1985; Fogliata et al., 2006) sont les plus utilisées en routine clinique. Leurs résultats sont souvent proches des méthodes Monte-Carlo mais elles sont plus rapides. Ce sont par exemple les méthodes Collapsed Cone Convolution (CCC) (Knöös et al., 2006) du TPS Pinnacle (Phillips) ou AAA du TPS Eclipse (Varian) (Gagne and Zavgorodni, 2007; Ulmer and Kaissl, 2003; Ulmer et al., 2005).
3. Les approximations des méthodes de résolution de l'équation de Boltzman comme par exemple l'algorithme Acuros de Varian (voir paragraphe II.3.3).

II.3.1 Prise en compte des hétérogénéités tissulaires

L'avènement des TDM a permis la prise en compte des hétérogénéités tissulaires par la conversion des Unités Hounsfield (UH) en densité massique pour le calcul de dose absorbée. Ainsi, l'échelle Hounsfield est utilisée afin de définir la densité des tissus grâce à la mesure de l'atténuation du rayonnement. L'échelle des UH est définie de -1000 à +1000 en passant par 0, -1000 correspondant aux faibles densités (air), +1000 aux tissus denses (os) et 0 est attribué à l'eau.

$$UH = \frac{\mu_{milieu} - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \times 1000$$

Équation II-8 : Echelle d'Unité Hounsfield (UH) ; μ coefficient d'atténuation linéique (cm^{-1})

Les courbes d'étalonnage du scanner, reliant densité électronique et UH sont utilisées pour les calculs de dose absorbée par les algorithmes.

La distribution tissulaire dans le patient étant hétérogène, elle doit être prise en compte afin d'assurer la dose absorbée en un point. Les hétérogénéités entraînent une modification de l'absorption du faisceau primaire, du rayonnement diffusé et une modification de la fluence d'électrons. Plusieurs méthodes de correction ont été développées afin de tenir compte de la présence d'hétérogénéités : Rapport Tissu Air (RTA), RTA équivalent (ETAR), loi de Batho, et correction par soustraction de faisceau :

- Rapport Tissu Air : RTA

Le RTA ne tient pas compte des modifications du diffusé, de la position du point d'intérêt par rapport à l'hétérogénéité et de l'extension latérale de l'hétérogénéité. Ce facteur de correction est le rapport entre les valeurs de RTA aux profondeurs équivalente¹ (Z_{eq}) et réelle (Z). Dans cette méthode, la dose absorbée en un point est modifiée par le facteur de correction FC :

$$FC = \frac{RTA(Z_{eq})}{RTA(Z)}$$

Équation II-9 : Facteur de correction du rapport tissu-air (sans unité).

- Rapport Tissu Air équivalent : ETAR

La méthode ETAR a été introduite par Sontag et Cunningham en 1978

, et a pour objectif de réaliser un calcul tridimensionnel. Elle est identique à la méthode du rapport tissu-air sauf que la taille du champ est modifiée en fonction de la densité pour tenir compte de la

¹ Profondeur équivalente en un point est l'épaisseur d'eau qui atténuerait les rayonnements autant que les tissus traversés.

position du point d'intérêt par rapport à l'hétérogénéité. Elle ne tient pas compte des modifications du diffusé et de la position relative de l'hétérogénéité.

La dose absorbée en un point est modifiée par le facteur de correction suivant :

$$FC = \frac{RTA(Z_{eq}, A_{eq})}{RTA(Z, A)}$$

Équation II-10 : Facteur de correction du rapport tissu-air équivalent $A_{eq} = A \times \rho$, ρ en g.cm^{-3}

- Loi de BATHO

La loi établie par Batho en 1964 utilise le rapport des RTA pour calculer la dose dans un milieu à deux couches et elle a été ensuite adaptée à un milieu multicouches pour finalement la rendre utilisable dans des images scanners (Batho, 1964). Cette méthode tient compte de la position du point de mesure par rapport à l'hétérogénéité, mais elle ne tient pas compte de l'extension latérale de l'hétérogénéité et des modifications du diffusé. Cette correction améliore la précédente en introduisant la densité des tissus.

La loi Batho surestime la dose absorbée lorsque la densité est supérieure à 1 et la sous-estime pour les densités inférieures. Une surestimation de la dose absorbée de 20% est observée dans le poumon pour les traitements avec de petits champs à cause du manque d'équilibre électronique latéral

- Correction par soustraction de faisceau

Batho tient compte de la modification du premier diffusé mais donne de mauvais résultats lorsque l'hétérogénéité est plus petite que le champ d'irradiation. La correction par soustraction de faisceau est une amélioration de la correction de Batho pour prendre en compte le rayonnement rétrodiffusé. Elle permet l'utilisation d'un faisceau virtuel qui couvre totalement l'hétérogénéité (Kappas et Rosenwald 1982).

II.3.2 Algorithme Analytique Anisotrope

L'algorithme analytique anisotrope (AAA) est un algorithme de convolution superposition utilisé dans le TPS Eclipse (Varian Medical System, Palo Alto, CA). Son développement s'est finalisé par la publication du modèle de noyau photonique à triple gaussienne en 1995 (Ulmer and Harder, 1995, 1996). La distribution finale de la dose absorbée est obtenue en superposant les convolutions de photons et d'électrons à la dose absorbée calculée. La distribution de dose 3D est calculée à partir de convolutions distinctes pour la source primaire de photons, la source de photons secondaire, la source de diffusion de filtre en coin et la source de contamination électronique (Gagne and Zavgorodni, 2007).

La convolution de dose dans l'algorithme AAA est exécutée en termes d'énergie qui est convertie en dose absorbée.

L'énergie absorbée en un point de calcul quelconque du patient s'obtient en superposant les différentes contributions énergétiques des photons primaires, des photons extra-focaux et des électrons de contamination.

Enfin, la distribution d'énergie absorbée est convertie en dose absorbée. Il est supposé que les différentes hétérogénéités pourront être modélisées par une mise à l'échelle dans l'eau. Les densités électroniques ou massiques sont utilisées pour convertir l'énergie en dose absorbée.

L'algorithme AAA prend en compte l'hétérogénéité de façon anisotrope dans tout l'environnement d'un site d'interaction à l'aide de noyaux de diffusion de photons dans plusieurs directions latérales. La distribution finale de dose absorbée est obtenue en superposant les convolutions de photons et d'électrons à la dose calculée.

$$D(\text{milieu}) = cE_{\text{milieu}} \times \frac{\rho_{\text{eau}}}{\rho_{\text{milieu}}}$$

Équation II-11 : Conversion de l'énergie absorbée en dose absorbée. D : dose absorbée (Gy), E : énergie absorbée (J), ρ_{eau} : masse volumique de l'eau, ρ_{milieu} : masse volumique du milieu ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$), c : conversion unité J/m^3 en Gy

L'algorithme AAA est utilisé dans le cadre de cette thèse.

II.3.3 Algorithme Acuros

L'algorithme Acuros XB a été développé pour fournir des calculs de dose rapides pour les traitements de radiothérapie externe avec faisceaux de photons, de 4 MeV à 25 MeV. Les hétérogénéités comme le poumon, l'air, les os et les implants peuvent modifier considérablement la distribution de la dose absorbée au sein du patient, en particulier en présence de petits champs ou de champs irréguliers. Grâce à la résolution de l'équation de transport linéaire de Boltzmann (ELTB), Acuros XB prend directement en compte les hétérogénéités.

Le calcul de la dose absorbée avec Acuros XB s'effectue selon les étapes suivantes :

1. Création de la carte des matériaux.
2. Transport des composants du faisceau de photons (source de photons primaires et secondaires et source de contamination électronique) dans le patient.
3. Transport de la fluence des photons diffusés dans le patient.
4. Transport de la fluence des électrons dans le patient.
5. Calcul du mode de dose désiré : dose dans le milieu (DTM) ou dose dans l'eau (DTW).

Un seuil de coupure spatial est utilisé dans Acuros XB pour les énergies d'électrons inférieures à 200 KeV et pour les énergies de photons inférieures à 1 KeV. Lorsqu'une particule passe en-dessous de

l'énergie du seuil de coupure, elle est supposée déposer la totalité de son énergie dans le voxel de grille de dose correspondant. La fluence électronique dépendant de l'énergie est calculée en fonction des propriétés matériaux du patient.

Les données fondamentales utilisées par Acuros XB sont des sections efficaces atomiques macroscopiques. Acuros XB utilise des sections efficaces photons-électrons couplées produites par CEPXS31 (Lorence et al., 1989). Pour les interactions des photons, CEPXS intègre la diffusion Compton, l'effet photoélectrique et la production de paires. CEPXS ne prend pas en compte la diffusion Rayleigh. De plus, l'énergie des photons du rayonnement de freinage produite par les interactions des électrons dans le patient, est ignorée. La conséquence de ces hypothèses est négligeable pour des distributions de dose absorbée pour les énergies de photons utilisées en radiothérapie externe.

Contrairement à d'autres centres en France et à l'étranger, l'algorithme Acuros n'est à ce jour pas utilisé en routine clinique à l'IUCT. Une partie de cette thèse permettra de mesurer et d'analyser sa réponse dans des situations simples et complexes.

II.3.4 Limites des algorithmes analytiques

En RTE, la dose délivrée au patient ne représente pas exactement la dose absorbée calculée par le TPS. Plusieurs facteurs peuvent influencer cette variation : les incertitudes de positionnement du patient entre chaque séance de traitement, la mobilité des organes, les incertitudes liées à la machine elle-même et enfin l'algorithme de calcul de dose implémenté dans le TPS (IAEA, report 430, 2004). L'algorithme de calcul de dose absorbée doit être capable de prendre en compte les différentes interactions rayonnements matières, afin d'estimer la dose délivrée au patient tout en prenant en compte les hétérogénéités et dans un laps de temps convenable à l'application clinique.

Le risque d'erreur potentiel susceptible de se produire dans la procédure de traitement a été classé en attribuant un barème allant de 1 à 3, (Rapport SFPM n°27, 2010) :

1 : risque d'erreur entachant la précision (géométrique ou dosimétrique) des résultats sans conséquences cliniques significatives

2 : risque d'erreur faible mais susceptible d'avoir de graves conséquences

3 : risque d'erreur élevé susceptible d'avoir de graves conséquences

Le Tableau II-1 liste les étapes les plus critiques dans l'utilisation du TPS :

Chapitre II : La dose absorbée en Radiothérapie

Étape	Poids	Commentaire
<i>Configuration de la bibliothèque des appareils</i>	3	Étape cruciale en particulier pour tout ce qui touche au débit de référence, au facteur d'ouverture du collimateur et aux facteurs de transmission des filtres en coin
Acquisition et transfert des données anatomiques vers le TPS	2	Le risque essentiel est celui d'une mauvaise gestion de la position du patient (décubitus ventral, tête bêche...)
Construction du modèle du patient, délinéation du contour externe	1	Susceptible de modifier l'épaisseur traversée utilisée pour calcul des UM ; attention à la gestion des coupes extrêmes, en particulier pour les faisceaux non coplanaires
Détermination de la forme et de la densité des hétérogénéités	1	Susceptible de modifier le calcul des UM
Délinéation du volume cible et des organes critiques	1	Susceptible de modifier la balistique
Expansion des volumes cibles	1	Susceptible de modifier la balistique
Choix des appareils, modalités et énergies	2	Ne pas utiliser de données périmées; être sûr de la cohérence avec ce qu'il sera possible d'utiliser pour le traitement, surtout sans réseau
Positionnement des faisceaux	2	Attention au risque de confusion entre technique isocentrique et DSP (+ valeur de la DSP) ; attention à la signification des coordonnées affichées (surtout si DSP différente de DSA) ; attention aux conventions pour les rotations collimateur et table
Définition de la forme du champ	1	En supposant que le logiciel dispose de sécurités vis-à-vis d'un relevé de champ irrégulier (cf. accident de Panama)
Ajout de modificateurs (porte-caches, filtres, compensateurs,...)	3	Présence et nature des modificateurs à vérifier soigneusement car forte influence sur UM
Choix des points de pondération	3	Il faut en particulier éviter qu'ils se trouvent dans une région de faible dose (sous une cache) ou de gradient élevé (bordure de champ)
Définition de la contribution des faisceaux (totale et par séance)	2	Conditionne directement le calcul des UM ; quelquefois difficile à comprendre
Calcul et affichage des distributions de dose	1	Attention au choix des options de calcul (isodoses en valeurs absolue ou relative)
Calcul et affichage des histogrammes dose volume	1	Attention aux choix des options de calcul et aux limites des volumes (sont-ils pris en compte dans leur intégralité ?)
Choix du plan de traitement	2	Lorsque plusieurs études sont réalisées, il faut que le plan retenu soit celui utilisé pour le traitement
Calcul des unités moniteur	3	A pu être réalisé avant le choix final du plan de traitement mais étape critique où tout doit être revérifié
Transfert des données du TPS vers l'appareil de traitement	3	Autre étape critique où une vérification de l'ensemble des paramètres est indispensable

Tableau II-1 : Liste des étapes les plus critiques dans l'utilisation classique d'un TPS pour la préparation d'un plan de traitement (Rapport SFPM n°27, 2010).

Les erreurs liées à l'utilisation de l'algorithme de calcul de dose absorbée ont été évaluées par (Ahnesjö and Aspradakis, 1999) pour les faisceaux de photons. Ils ont défini que l'incertitude liée au calcul de la dose absorbée représentait presque la moitié de l'incertitude totale. Le Tableau II-2 regroupe les sources d'incertitude de calcul de dose absorbée et notamment la part d'incertitude de l'algorithme implémenté dans le TPS :

Source d'incertitude	Incertaince « actuelle » (%)	Incertaince dans le futur (%)
Dose dans l'eau au point de calibration	2.5	1.0
Passage à la dose aux autres points	0.6	0.3
Stabilité de la chambre moniteur	1.0	0.5
Homogénéité du faisceau	1.5	0.5
Données du patient	1.5	1.0
Repositionnement patient et mouvement des organes	2.5	2
Total (sauf calcul de dose)	4.3	2.5
Algorithme calcul de dose du TPS (différentes hypothèses)	1.0 / 2.0 / 3.0 / 5.0	1.0 / 2.0 / 3.0
TOTAL	4.4 / 4.7 / 5.2 / 6.6	2.7 / 3.2 / 3.9

Tableau II-2 : Sources d'incertitude pouvant entraîner une variation de la dose absorbée pendant le processus de traitement du patient en radiothérapie (Ahnesjö and Aspradakis, 1999).

Une partie de ce travail a consisté à évaluer et comparer différents algorithmes de calculs de dose implémentés dans le TPS, aux mesures expérimentales et aux calculs Monte-Carlo.

Plusieurs études ont démontré que le calcul de dose par méthode MC est plus précis que les méthodes analytiques (Solberg et al., 1998; Ma et al., 1999a), et notamment en présence d'hétérogénéités (Krieger and Sauer, 2005; Ma et al., 1999a; Martens et al., 2002; Paelinck et al., 2005). Dans cette dernière étude, Krieger et Sauer ont réalisé un fantôme constitué d'une superposition de polystyrène et de matériau équivalent poumon irradié par un faisceau de photons de 6 MV. Ils ont démontré que dans les milieux de faibles densités, l'algorithme Pencil Beam (PB) et Collapsed Cone ne se conformaient plus aux mesures expérimentales alors que MC en était très proche cf. Figure II-10.

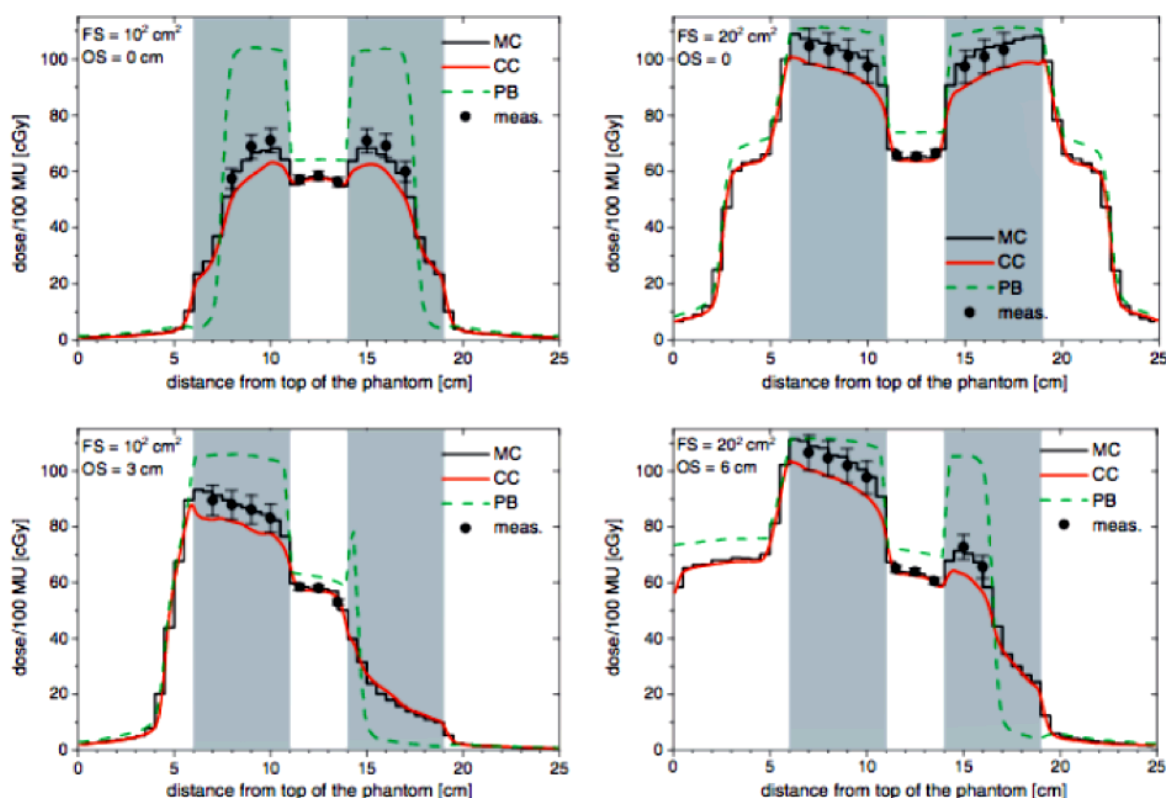


Figure II-10 : Profils de dose calculés avec différents algorithmes, Monte Carlo (MC), Collapsed Cone (CC), Pencil Beam (PB) et la mesure (meas) pour une taille de champ de 10x10cm² à gauche et de 20x20 cm² à droite, pour différents décalages (OS). (Krieger and Sauer, 2005)

Une étude a comparé le code de calcul Geant4 avec EGS4 dans un milieu contenant une succession de couche d'hétérogénéités différentes : eau, aluminium, poumon, eau irradiée par un faisceau de photons de 18 MV. Les résultats ont montré une bonne adéquation des résultats entre les différents codes de calcul Geant4, EGS4 (Carrier et al., 2004).

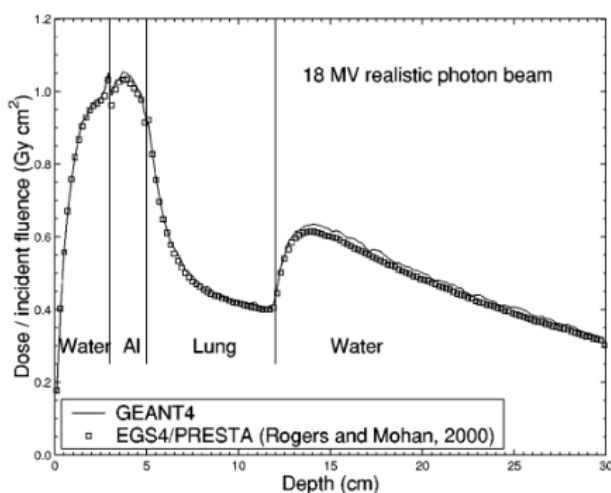


Figure II-11 : Rendements en profondeur d'un faisceau de photons de 18 MV dans une succession de milieux d'hétérogénéités différentes calculés avec le code Geant4 et EGS4 (Carrier et al., 2004).

Une autre étude réalisée par Rodrigues (Rodrigues et al., 2004), avec des faisceaux de photons de 6 MV dans une cuve d'eau et dans un fantôme anthropomorphique tête-cou et thorax a montré que les résultats de Geant4 sont en accord avec les mesures expérimentales. Ils ont mesuré un écart de dose absorbée de 2,6% pour la région thoracique et pour la tête de 2 et 6% respectivement pour les zones homogènes et aux interfaces de densités différentes notamment pour le larynx. Des régions de sous dosage ont été mis en évidence par Geant4 alors qu'elles ont été ignorées par les codes de calculs analytiques.

Scholz et al. (Scholz, 2004) ont étudié l'influence d'hétérogénéités pulmonaires avec une densité de 0,2 qu'ils ont simulée avec du liège. Pour cela ils ont utilisé un fantôme composé avec la superposition de matériaux équivalents eau - liège - eau. Ils ont comparé l'algorithme PencilBeam, un algorithme de superposition avec les calculs MC sur l'accélérateur Siemens Primus et le code BEAMnrc pour un faisceau de 6X et une taille de champ de 3x3 cm².

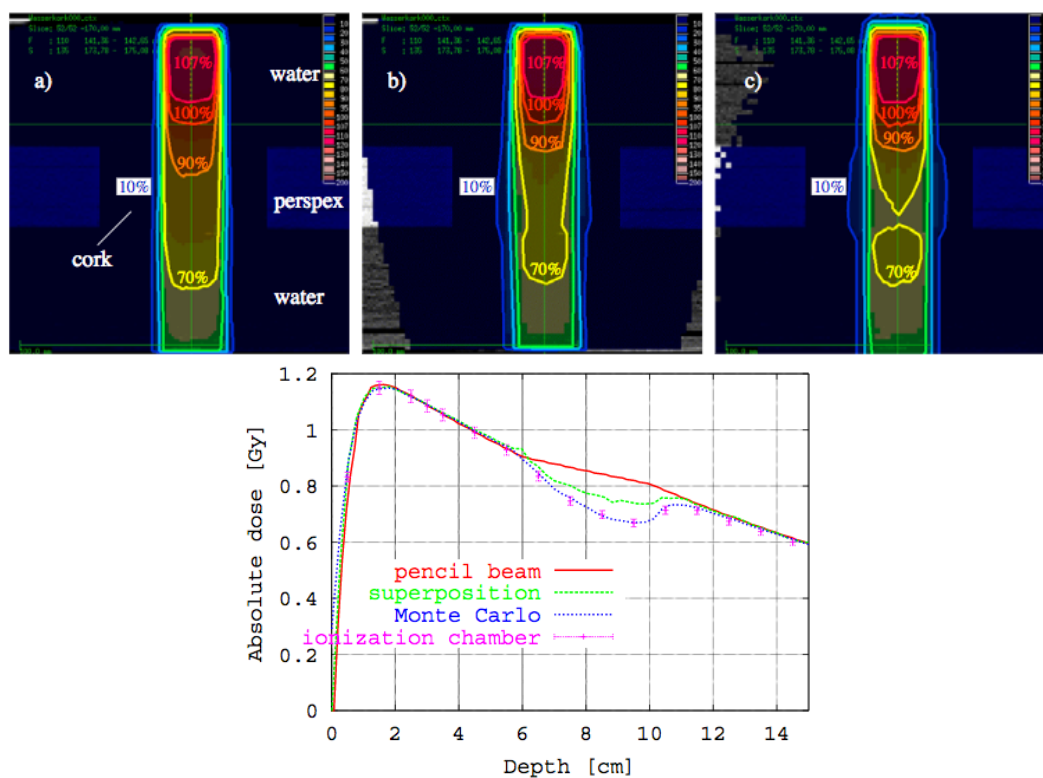


Figure II-12 : Distribution de dose à travers un fantôme eau-liège-eau, faisceau de photons 6X, et rendement en profondeur. a) Pencil Beam, b) superposition, c) Monte-Carlo (Scholz, 2004).

Cette étude a montré que l'algorithme Pencil Beam ne prenait pas en compte la diffusion latérale dans les milieux de faibles hétérogénéités, entraînant une surestimation de la dose absorbée dans le liège.

La limite des algorithmes analytiques a été particulièrement démontrée en milieu hétérogène.

Les algorithmes de calcul de la dose absorbée AAA et Acuros XB présentent des limites connues et documentées dans le manuel Eclipse version 11.0:

- Précision de l'algorithme AAA au niveau du poumon :

Pour les énergies de 4 à 6 MeV et les tailles de champ supérieures ou égales à $5 \times 5 \text{ cm}^2$, AAA a tendance à sous-estimer la dose dans le poumon et à la surestimer dans le tissu équivalent-eau au-delà du poumon. Pour l'énergie de 6 MeV, les erreurs sont inférieures à 3 % de la dose maximale du champ sur l'axe central. Cependant, l'erreur de dose locale peut être beaucoup plus importante si cette dernière est faible par rapport à la dose maximale.

Pour les modes d'énergie de 10 à 20 MeV et les tailles de champ inférieures ou égales à $5 \times 5 \text{ cm}^2$, AAA a tendance à surestimer la dose dans le poumon. Les erreurs sont plus importantes lorsque la taille de champ et la densité pulmonaire baissent. Pour le mode d'énergie de 18 MeV et les tailles de champ de $3 \times 3 \text{ cm}^2$, l'erreur maximale dans le poumon avec une densité de 1,85 est d'environ 7 % par rapport à la valeur de la dose maximale du champ.

II.4 CALCUL DE LA DOSE ABSORBÉE : METHODE MONTE-CARLO

II.4.1 Principe général de Monte-Carlo

La méthode de calcul MC est connue pour être le « gold standard » en physique médicale grâce à sa précision et sa flexibilité (Mohan and Antolak, 2001). La méthode MC permet de réaliser des simulations probabilistes du transport de particules et d'interaction avec la matière. Elle estime efficacement la distribution spatiale des particules et leurs dépôts d'énergie. Elle utilise un générateur de nombres aléatoires afin de simuler individuellement les trajectoires et dépôts d'énergie de chaque particule à chaque étape (hormis pour les électrons). Leur histoire est suivie de « leur naissance à leur mort ». Dans le cas des interactions des électrons avec la matière, comme ils déposent très peu d'énergie et sont peu déviés à chaque interaction, le travail ne se fait plus étape par étape mais ces changements sont regroupés en un ensemble d'étapes dans le but de diminuer le temps de calcul. L'électron est alors transporté le long d'une droite dans la direction qu'il avait au début de l'étape. Une approximation doit être réalisée et doit être compensée en utilisant une petite taille de pas (« step ») mais dans une certaine limite pour ne pas engendrer des temps de calcul trop importants. Cependant les temps de calcul trop élevés ne permettent généralement pas son utilisation en routine clinique et limite la méthode à une utilisation en recherche, bien que quelques TPS aient intégré une méthode de calcul par MC plus rapide notamment Eclipse de Varian, Monaco d'Elekta et Viway.

Plusieurs codes de calculs peuvent être utilisés dans le domaine de la physique médicale et de la recherche, Penelope (PENetration and EnergyLOSS of Positrons and Electrons) (Salvat et al., 2006), Geant4 (GEometry And Tracking) (Agostinelli et al., 2003; Allison et al., 2006), EGS (Electron Gamma Shower) (Rogers et al., 1995), BEAMnrc (Rogers et al., 2004), ou encore MCNP (Monte Carlo N-Particle Transport) (Briesmeister, 2000).

GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission) est la plateforme de simulation Monte-Carlo basée sur Geant4 que nous allons utiliser dans ce travail de recherche (Jan et al., 2011; Sarrut et al., 2014)¹.

II.4.2 La plateforme GATE

La plateforme de simulation Monte-Carlo GATE est basée sur GEANT4 et développée par la collaboration OpenGate depuis 2002. D'abord dédiée principalement à la réalisation de simulation MC en médecine nucléaire (TEMP, TEP), son champ d'action s'est vu rapidement élargi par l'utilisation de l'imagerie TDM et les applications de radiothérapie. L'évolution pour la radiothérapie a été

¹ Site : <http://imnc-gate.in2p3.fr/home>

proposée en 2010 avec la version GATE 6.0 (bibliothèques Geant4 9.1 et 9.2). Ces avancées permettent l'utilisation d'outils pour la simulation et la modélisation de scanner TDM (Jan et al., 2011).

GEANT4, développé par le Centre Européen de Recherche Nucléaire (CERN), est destiné à la simulation du transport des particules dans la matière grâce à l'utilisation de modèles physiques implémentés et d'un ensemble de classes C++.

La plateforme de simulation a été développée avec le code C++ mais la connaissance de ce code de programmation n'est pas indispensable pour permettre son utilisation. Dans ce travail, la version GATE 7.2 (bibliothèques Geant4 10.2) a été utilisée.

II.4.2.1 Structure d'une macro

II.4.2.1.1 La géométrie et les matériaux

La création des volumes géométriques dans GATE doit répondre à certains critères. La règle essentielle est que le premier volume modélisé est le «world» (monde en anglais), c'est le volume mère puis les autres volumes sont les «filles» appelées «daughters» (filles en anglais) lorsqu'ils sont imbriqués dans un nouveau volume. Les volumes ne doivent pas se superposer mais être imbriqués les uns dans les autres.

Les matériaux sont définis dans un fichier comportant l'extension «.db» pour «database» et sont appelés dans chaque définition de nouveau volume.

II.4.2.1.2 Les modèles physiques

Trois modèles physiques sont disponibles pour les processus électromagnétiques : Standard, Livermore et Penelope.

La «physicist» regroupe l'ensemble des particules, des processus physiques et des seuils de productions des particules secondaires. Les processus peuvent y être activés ou non. Par exemple le paramètre "AugerElectron" qui est présent dans les processus électromagnétiques permet de comptabiliser les électrons Augers produits lors des interactions.

Le modèle dit Standard a été développé pour la physique des hautes énergies et des expériences du LHC (Large Hadron Collider). En effet, le modèle standard a une gamme d'énergie de 1 keV à 100 TeV.

Les modèles Livermore et Penelope sont des modèles supplémentaires pour les photons, les électrons, les hadrons et les ions. Ils appartiennent à la catégorie des modèles "LowEnergy". Comme leur nom l'indique ils permettent de s'étendre à des énergies plus faibles que le modèle Standard. Ils peuvent

atteindre des énergies de 250 eV pour les processus photoélectrique et Compton. Ils disposent de sections efficaces adaptées au transport des particules à l'échelle des couches atomiques. Ils permettent donc de prendre en compte la fluorescence et les électrons Auger qui peuvent être activés ou non selon le choix de l'utilisateur. Ils seront par conséquent privilégiés par rapport au modèle Standard.

Depuis la version GATE7.0, un gros changement est apparu dans l'utilisation de la « physicist ». Alors qu'elle était utilisée dans une macro contenant les différents processus physiques à ajouter, à présent il suffit d'utiliser les « physicists » fournis par la communauté Geant4 en ajoutant une ligne de code à la macro : `/gate/physics/addPhysicsList emlivermore` par exemple.

II.4.2.1.3 Données de sortie : les Actors

Le paramètre d'acteur « actor » permet d'interagir avec la simulation et de générer des données de sortie grâce à l'implémentation des classes utilisateur de GEANT4 : `G4UserRunAction`, `G4UserEventAction`, `G4UserTrackingAction` et `G4UserSteppingAction`. La plateforme GATE permet l'utilisation de ces « actors » notamment pour les applications de RTE: `DoseActor`, `KillActor`, `PhaseSpaceActor`, `SecondaryProductionActor`, `EnergySpectrumActor` ...

Le DoseActor permet d'obtenir une matrice de dose 3D dans une région d'intérêt choisie par l'utilisateur. La dimension des voxels, la résolution, l'incertitude statistique et le nombre de "Hits" peuvent être paramétrés. Il sera utilisé pour connaître la distribution de dose absorbée dans nos volumes d'intérêts afin de tracer les courbes de rendements en profondeur et de profils et connaître le dépôt de dose absorbée. Ainsi, la matrice de dose peut être récupérée sous différents formats : ROOT (1D ou 2D), Analyse (hdr/img), ASCII (txt), MetaImage (mhd/raw).

Le KillActor arrête le suivi des particules pénétrant dans le volume défini par l'« actor » auquel il est attaché. Il permet d'arrêter de suivre les particules qui ne contribuent pas au volume d'intérêt et ainsi il permet de réduire le temps de calcul (cf. paragraphe II.4.2.3.3.2).

Le PhaseSpaceActor permet de créer un fichier d'espace des phases qui contient l'ensemble des particules qui traverse un volume cible dans lequel est attaché l'« actor ». Il permet de stocker les informations concernant chaque particule le traversant : type de particule (photon, électron, positon), énergie, position, direction, poids. Les fichiers d'espaces des phases peuvent être générés avec GATE au format IAEA ou ROOT.

Ces fichiers de sortie peuvent être utilisés en entrée comme fichier source d'une prochaine simulation.

II.4.2.1.4 Données d'entrée : les sources

Les sources dans GATE peuvent être introduites de plusieurs manières. Elles sont représentées par un volume dans lequel les particules (photons, électrons, protons, ions ...) sont émises. L'utilisateur peut définir la géométrie de la source et ses caractéristiques (direction d'émission, distribution énergétique, position, activité).

L'utilisateur doit définir le type de source :

- LinacBeam
- PencilBeam
- TPSPencilBeam
- GPS
- Voxélisé
- Espace des phases (Phase Space File, PSF)

Les PSF seront utilisés comme fichiers sources dans ce travail de thèse afin de définir la source d'irradiation.

II.4.2.2 Les limites

L'inconvénient principal du calcul MC est qu'il est très coûteux en temps de calcul ; ce qui demande des ressources informatiques importantes et rend donc son utilisation limitée en routine clinique.

II.4.2.3 Réduction des temps de calcul

II.4.2.3.1 Les seuils de coupures

Les processus électromagnétiques gammas, électrons et positons exigent un seuil de coupure qui définit la limite jusqu'à laquelle les particules seront suivies. Il existe des « cuts » de production qui définissent un seuil énergétique limite en dessous duquel aucune particule ne sera générée. Ce seuil peut être modifié par l'utilisateur. Ce seuil est défini comme une longueur à laquelle est associée une énergie en fonction du milieu d'interaction.

II.4.2.3.2 Limitation de la taille du pas

Un seuil de production des particules secondaires doit être défini de telle sorte que seules les particules qui ont un parcours supérieur au seuil de production soient générées. La perte d'énergie continue impose une limite à la taille du « step » à cause de la dépendance en énergie des sections efficaces

d'interactions. Les sections efficaces sont quasiment constantes le long du « step » à condition que ce dernier soit suffisamment petit. Plus les « steps » sont petits, plus précise sera la simulation mais le temps de calcul sera d'autant plus important. Il faut donc un compromis entre précision et rapidité du temps de calcul. La limitation de la taille du « step » se fait au travers de la fonction "StepFunction" en fonction de la taille des voxels utilisés (Opengate collaboration, 2016).

II.4.2.3.3 Techniques de réduction de variance

Les temps de calcul relativement longs lors des simulations par les codes Monte-Carlo poussent fortement l'utilisateur à utiliser des moyens afin de réduire autant que possible le temps de calcul sans biaiser le résultat final.

II.4.2.3.3.1 Splitting et Roulette Russe

Le splitting et la Roulette Russe sont deux techniques de réduction de variances. Le but est d'une part de favoriser le flux de particules vers une région d'intérêt, et d'autre part de l'inhiber lorsqu'on s'en éloigne. Le poids associé à chaque particule est alors modifié.

II.4.2.3.3.2 KillActor

Le KillActor (cf. paragraphe II.4.2.1.3) permet de gagner du temps de calcul en arrêtant de suivre les particules qui ne contribueront pas à la dose absorbée dans le volume d'intérêt.

L'espace des phases (« Phase Space File » en anglais, PSF) est un fichier contenant les informations des particules qui le traversent à un moment donné. Chaque particule le traversant est stockée à une position fixe dans l'espace des phases. Lors de l'utilisation de cet espace des phases, chaque particule sera émise de l'endroit où elle a été stockée. L'espace des phases stocke pour chaque particule les informations suivantes : la nature de la particule (photons, électrons, positons), l'énergie, la direction (u, v, w), la position (x, y, z), le poids. Le PSF est placé dans l'axe perpendiculaire au faisceau de la tête de l'accélérateur. La taille du PSF doit être la même lors de sa création et de son utilisation.

Comme vu précédemment, le PSF peut être généré au format IAEA ou Root avec GATE. Le format IAEA est le format standard compris par un grand nombre de code. Il est composé de deux fichiers : « .IAEAphsp » et « .IAEAheader ». Le format ROOT comprend un seul fichier « .root », il n'est pas standard mais est plus flexible, permettant l'accès aux informations sur l'énergie, le poids, la position X, Y, Z , la direction dX, dY, dZ , le nom des particules ... en utilisant le logiciel Root. Toutes ces informations sont visibles avec une interface graphique (cf. Figure II-13).

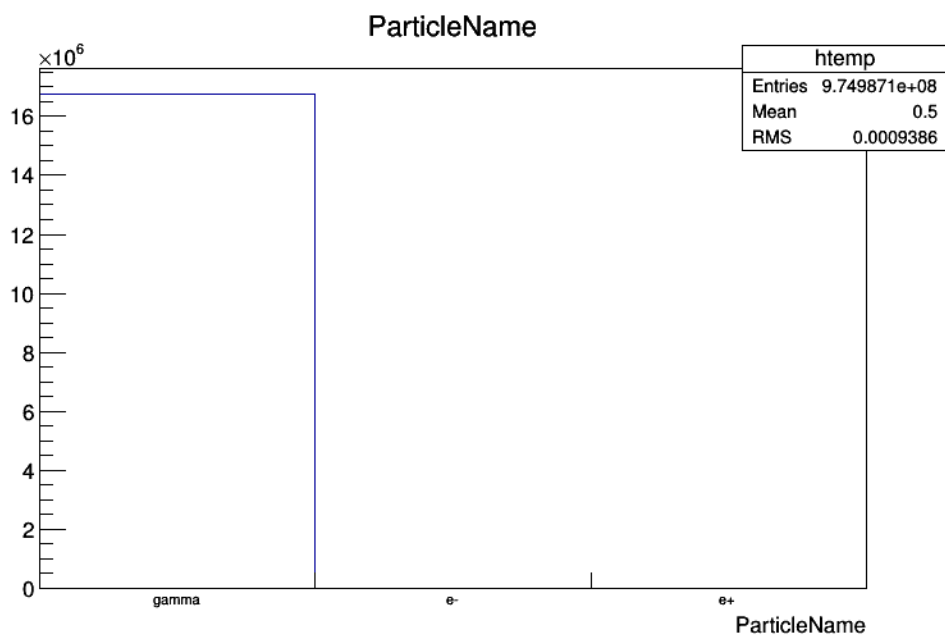


Figure II-13 : Interface graphique du logiciel Root avec les différentes informations d'un espace des phases (PSF) généré avec GATE ; « ParticleName » : nom et quantité de particules produites ;

Le fichier Root a deux éléments d'informations supplémentaires : le nom du volume où la particule a été produite et le nom du processus qui a produit la particule. Il est néanmoins possible de désactiver certaines informations contenues dans le PSF dans la macro GATE manuellement car toutes les informations sont activées par défaut :

```

/gate/actor/source/enableEkine false
/gate/actor/source/enableXPosition false
/gate/actor/source/enableYPosition false
/gate/actor/source/enableZPosition false
/gate/actor/source/enableXDirection false
/gate/actor/source/enableYDirection false
/gate/actor/source/enableZDirection false
/gate/actor/source/enableProductionVolume false
/gate/actor/source/enableProductionProcess false
/gate/actor/source/enableParticleName false
/gate/actor/source/enableWeight false
    
```

Les données contenues dans ces deux formats sont regroupées dans le Tableau II-3 :

	Format IAEA		Format ROOT	
	Variable	Type	Variable	Type
Energie cinétique	E	Réel	Ekine	Réel
Poids statistique	Statistical_weight	Réel	Weight	Réel
Type de particule	Particule_type	Entier	ParticleName	Chaîne de caractère
Coordonnée	x	Réel	X	Réel
Coordonnée	y	Réel	Y	Réel
Coordonnée	z	Réel	Z	Réel
Direction	u	Réel	dX	Réel
Direction	v	réel	dY	Réel
Direction	w	booléen	dZ	Réel

Tableau II-3 : Données contenues dans les fichiers d'espaces des phases (PSF) au format IAEA et ROOT.

Le PSF est généré une seule fois, à la position souhaitée dans la tête de l'accélérateur, pour une énergie fixe et réutilisable autant de fois que souhaité. Les temps de calcul sont ainsi réduits car il n'est plus nécessaire de simuler tout ce qui est situé en amont du PSF.

Afin d'optimiser le temps de calcul pour les simulations générant des temps trop élevés, la simulation peut être lancée afin de créer un PSF au-dessus des éléments permettant la mise en forme du faisceau (mâchoires X/Y), PSF 1 visible sur la Figure II-14. Ainsi, il reste un libre choix à l'utilisateur de simuler la taille de champ souhaitée. La deuxième possibilité est de créer le PSF sous les mâchoires X/Y, PSF 2 visible sur la Figure II-14, contenant un nombre de particules moins important car une grande partie des particules est arrêtée par la collimation. Dans ce cas le PSF 2 est utilisé en entrée et permettra des temps de calcul plus faibles (environ 99% de particules en moins qui sont perdus dans les mâchoires). Le seul inconvénient est que ce dernier PSF ne pourra être utilisé que dans les mêmes conditions dans lesquelles il a été généré (taille de champ identique).

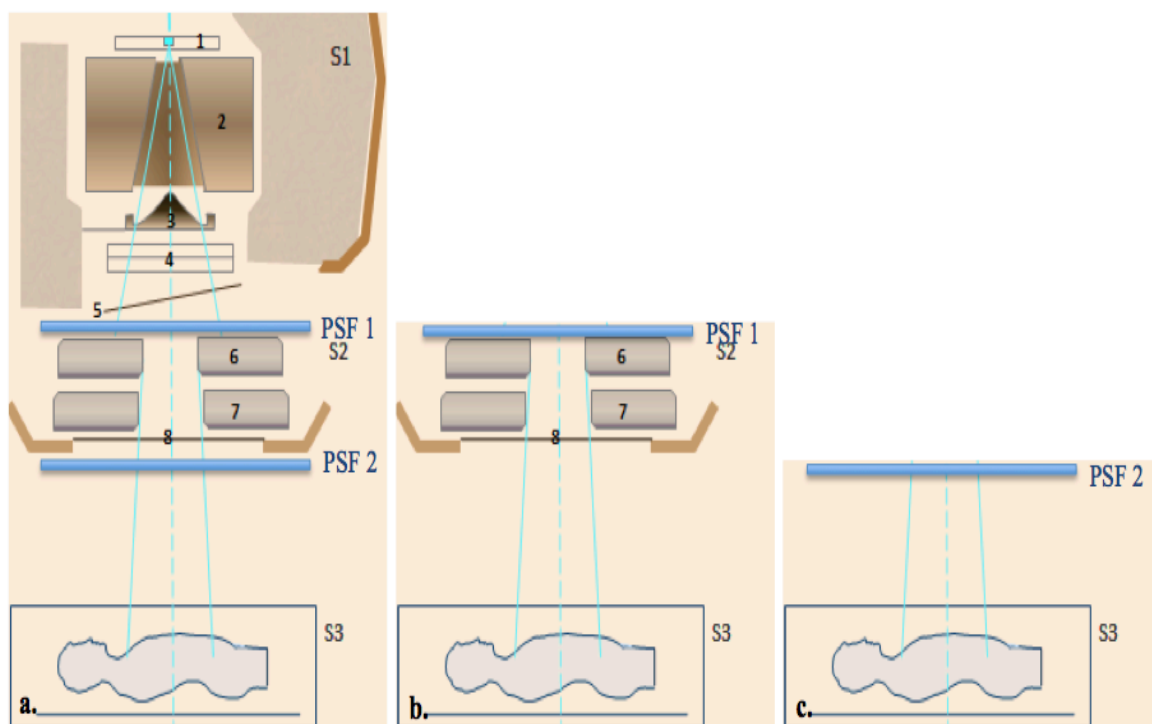


Figure II-14 : a. Création des fichiers d'espace des phases (PSF) soit avant le collimateur principale (mâchoires X et Y) en S2 :PSF1 ou après PSF 2. b. Simulation classique, Utilisation du PSF 1 en fichier d'entrée de la simulation avant la collimation. c. Utilisation du PSF 2 placé à la sortie de la collimation pour une taille de champ fixe.

Dans ce travail, les PSF réduits sont générés et utilisés au format IAEA car les PSF générés au format Root ont un poids plus important.

II.5 CONCLUSION

La première partie de ce chapitre, nous a permis de rappeler succinctement les interactions des photons avec la matière susceptibles de se produire aux énergies utilisées en radiothérapie externe, leurs mécanismes de production, la notion de dose absorbée et les conséquences biologiques sur l'organisme. Nous avons développé les différentes méthodes de calculs possibles et utilisées en radiothérapie, notamment les algorithmes analytiques AAA et Acuros qui seront utilisés dans nos études et le « gold standard » du calcul de dose absorbée MC. Ainsi, nous avons présenté les différents outils adoptés pour réaliser nos simulations.

Chapitre 3

III. MODELISATION ET VALIDATION DE L'ACCELERATEUR LINEAIRE	
TRUEBEAM.....	59
III.1 INTRODUCTION.....	59
III.2 SIMULATION MONTE-CARLO.....	59
III.2.1 GATE/GEANT4.....	59
III.2.2 Espace des phases.....	59
III.2.3 Eléments de la tête modélisés.....	61
III.2.4 Paramètres utilisés.....	64
III.3 MESURES EXPERIMENTALES.....	66
III.4 COMPARAISON DES DISTRIBUTIONS DE DOSE ABSORBEE.....	67
III.4.1 Méthode du Gamma Index.....	68
III.4.2 Ecart relatif.....	69
III.4.3 Comparaison des rendements en profondeur.....	70
III.4.4 Comparaison des profils de dose absorbée.....	79
III.4.5 Facteur d'ouverture collimateur.....	92
III.5 CONCLUSION.....	94

III. MODELISATION ET VALIDATION DE L'ACCELERATEUR LINEAIRE TRUEBEAM

III.1 INTRODUCTION

Ce chapitre est consacré à la validation de la modélisation de l'accélérateur linéaire de particules Truebeam de Varian® (Palo Alto, CA) de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) pour les faisceaux de photons de 6 et 10 MV en mode FF et FFF. La validation est réalisée en comparant les mesures expérimentales réalisées en milieu homogène, dans une cuve d'eau, aux calculs MC, en utilisant la plateforme de simulation GATE, et aux algorithmes AAA et Acuros implémentés dans le TPS Eclipse.

III.2 SIMULATION MONTE-CARLO

III.2.1 GATE/GEANT4

La plateforme de simulation utilisée est GATE (Jan et al., 2011) dans sa version 7.2 associée aux bibliothèques de GEANT4.10.02 (Agostinelli et al., 2003).

III.2.2 Espace des phases

Les espaces des phases utilisés sont fournis par Varian pour deux énergies de faisceaux couramment utilisées en routine clinique 6 et 10 MV et pour les modes FF et FFF (ils seront nommés 6X FF, 6X FFF, 10X FF et 10X FFF dans la suite du manuscrit). Ces espaces des phases ont été générés au-dessus des mâchoires X/Y (cf. Figure III-1) ; ce qui permet de pouvoir créer les tailles de champ désirées (www.myvarian.com). Varian fournit pour chaque énergie environ 50 PSF de 1 Go chacun contenant au total entre 2,4 et 2,6 milliards de particules. Il s'agit de la version 2 de ces fichiers d'espaces des phases (Constantin et al., 2011). L'avantage d'avoir 50 PSF pour chaque énergie permet de pouvoir lancer les simulations sur plusieurs coeurs en fournissant le nombre de PSF souhaité et de regrouper les résultats une fois les calculs terminés.

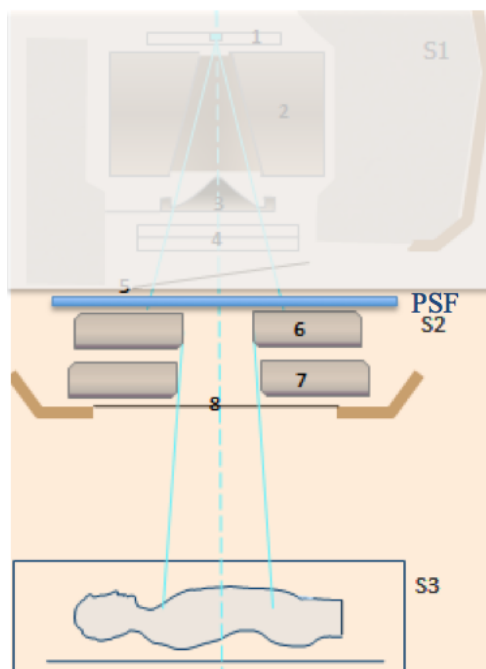


Figure III-1 : Position d'utilisation du PSF fourni par Varian (Constantin et al., 2011).

Comme il a été explicité précédemment concernant les espaces des phases, les PSF peuvent être utilisés ou créés avec GATE au format IAEA ou Root. Afin d'évaluer la possibilité de travailler avec des fichiers au format Root (root.cern.ch), quelques tests de simulations ont été générés en utilisant un PSF au format IAEA de 1 Go comme donnée d'entrée source. Un second PSF au format Root est créé à quelques cm en-dessous dans un volume composé de vide afin d'éviter d'éventuelles interactions entre les deux fichiers. La Figure III-2 schématise la simulation. Une première simulation est lancée en laissant toutes les options activées par défaut. Ainsi, le PSF obtenu en sortie au format Root était de 10 Go, soit 10 fois plus lourd que le format IAEA contenant un même nombre de particules. Une seconde simulation est réalisée mais en désactivant les options « enableProductionVolume » (volume dans lequel sont produit les particules) et « enableProductionProcess » (processus physiques mis en jeu) car ces données ne sont pas nécessaires à la réutilisation du PSF. Ce nouveau PSF Root avait alors une taille de 4 Go.

Ainsi, pour un même nombre de particules, la taille des PSF produits au format Root est plus élevée que celle du format IAEA (un PSF de 1 Go au format IAEA équivaut à 4 Go au format Root). Les PSF Root étant trop lourds, nous avons choisi de travailler avec le format IAEA.

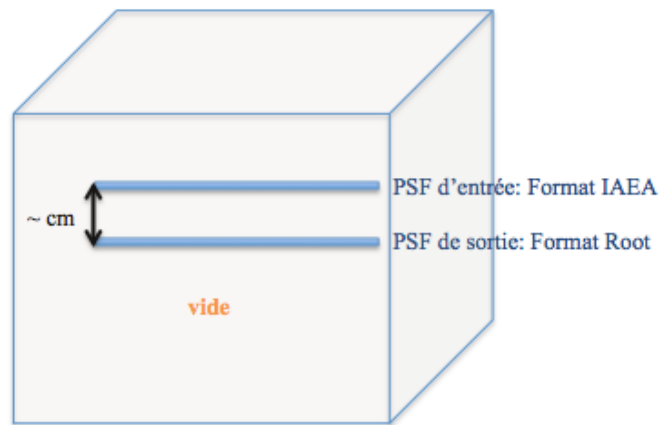


Figure III-2 : Création d'un PSF au format Root à partir d'un PSF au format IAEA dans un volume contenant du vide.

III.2.3 Eléments de la tête modélisés

La documentation des informations techniques des différents éléments présents dans la tête de l'accélérateur est fournie par Varian. Les données concernant les matériaux des éléments ont été documentées dans le papier de Constantin et al. (Constantin et al., 2011).

Les différents éléments présents dans la tête de l'accélérateur ont été décrits dans le chapitre II. Les espaces des phases étant placés au-dessus des mâchoires, tous les éléments de la tête de l'accélérateur situés au-dessous de l'espace des phases seront modélisés avec la plateforme de simulation GATE. Ces éléments sont les mâchoires X/Y, le « base plate » et le mylar (cf. Figure III-3). Le MLC a été modélisé mais n'est pas utilisé dans cette étude. Il fait l'objet d'une validation en cours.

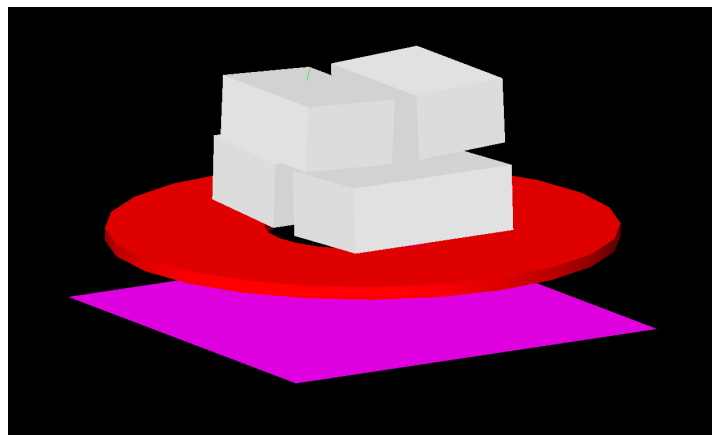


Figure III-3 : Visualisation 3D (sous Qt) des éléments modélisés de la tête de l'accélérateur linéaire TrueBeam de Varian.

III.2.3.1 Les mâchoires X/Y

Les mâchoires X et Y sont composées de deux paires de blocs placées à deux hauteurs différentes dans la tête d'irradiation. Elles permettent la collimation du faisceau et délimitent la taille de champ (cf. Figure III-4). La mâchoire X ajuste le champ dans le sens droite gauche par rapport au patient et la mâchoire Y dans le sens cranio-caudal. Cette collimation agit sur la zone de pénombre (cf. paragraphe II.2.3.1). Une partie de la pénombre est liée à une transmission partielle de l'extrémité des mâchoires. La modélisation des mâchoires X et Y est réalisée de telle sorte que leurs extrémités soient parallèles à la direction de propagation des rayons. Comme on peut le constater sur la Figure III-5 et la Figure III-6 l'obliquité des faces dépendra de la taille du champ désirée.

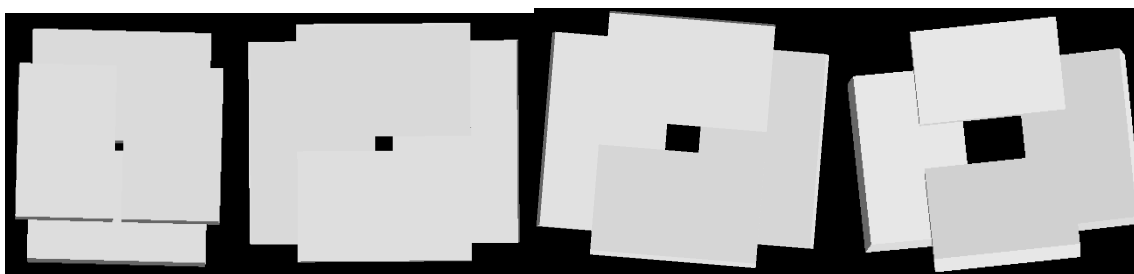


Figure III-4 : Modélisation Monte-Carlo des mâchoires X/Y, visualisation la taille du champ, de 3x3 à 20x20 cm³ (de gauche à droite).

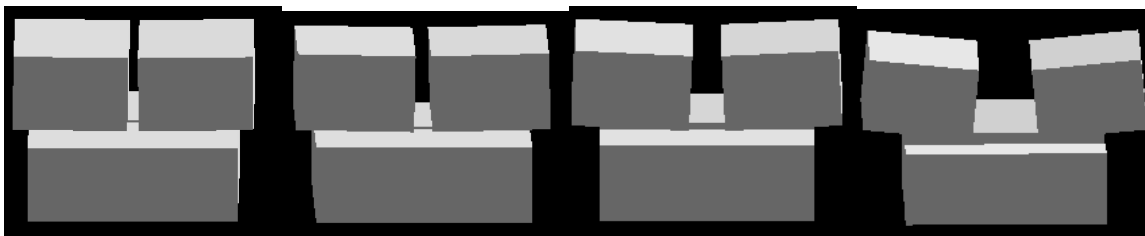


Figure III-5 : Modélisation Monte-Carlo des mâchoires X/Y, visualisation de l'ouverture des mâchoires Y, de 3x3 à 20x20 cm³ (de gauche à droite).

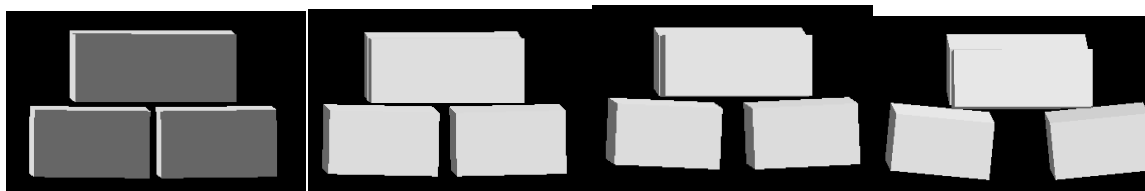


Figure III-6 : Modélisation Monte-Carlo des mâchoires X/Y, visualisation de l'ouverture des mâchoires X, de 3x3 à 20x20 cm³ (de gauche à droite).

III.2.3.2 Le « baseplate »

Le « base plate » est un cylindre vide en son centre afin de laisser passer les particules. Il est placé sous les mâchoires X/Y en sortie de la tête de l'accélérateur. Il soutient les mâchoires. La modélisation de ce dernier est visible sur la Figure III-7.



Figure III-7 : Modélisation Monte-Carlo du « base plate »

III.2.3.3 Le mylar

Le mylar est un fin feuillet de quelques micromètres (μm) d'épaisseur situé sur l'axe du faisceau d'irradiation. Il devient visible lorsque la lumière située dans la tête de l'accélérateur est activée. Une règle graduée et la taille de champ est reflétée permettant ainsi la mesure de la DSP et la visualisation du champ. La Figure III-8 montre ce dispositif sur un fantôme.

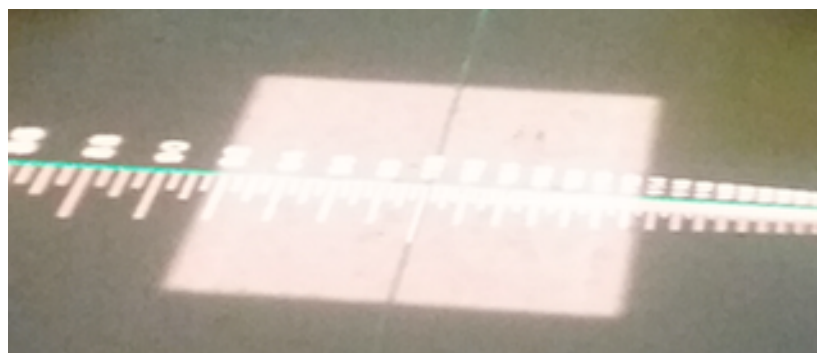


Figure III-8 : Mylar permettant la visualisation de la règle graduée (mesure DSP) et de la taille de champ.

Cet élément, situé sous les mâchoires X/Y, a été modélisé bien que nous n'ayons pas étudié s'il a une réelle influence sur les distributions de dose (cf. Figure III-9).

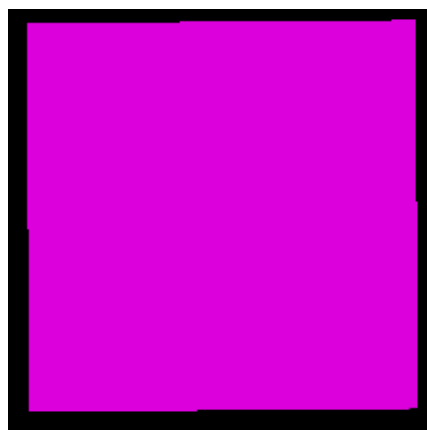


Figure III-9 : Modélisation Monte-Carlo du mylar

III.2.4 Paramètres utilisés

Afin de réduire les temps de calcul, et ne plus suivre les particules qui ne vont pas dans la direction souhaitée, cinq « killBoxes » associées au killActor (cf. paragraphe II.4.2.3.3.2) ont été modélisées afin de tuer les particules ne se dirigeant pas vers le patient (cf. Figure III-10).

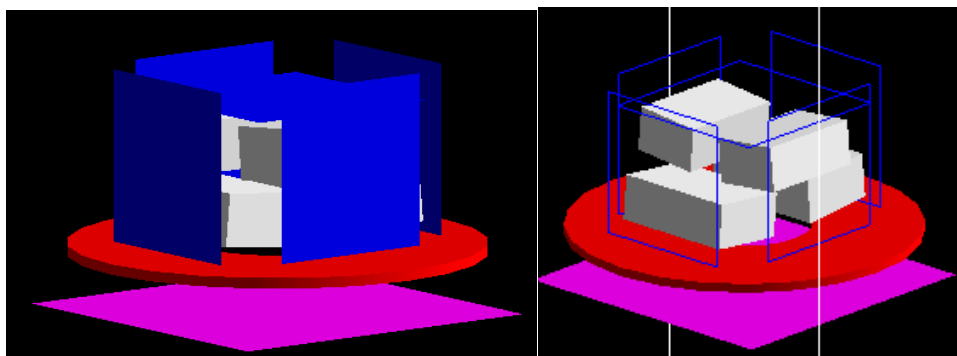


Figure III-10 : Modélisation Monte-Carlo des « killBoxes » associées au killActor (en bleu).

L'étape de validation de la modélisation est réalisée en modélisant une cuve d'eau de $40 \times 40 \times 40 \text{ cm}^3$ pour une DSP de 100 cm et plusieurs tailles de champs : 3×3 , 5×5 , 10×10 et $20 \times 20 \text{ cm}^2$. Plusieurs modes d'énergies ont été validés 6 et 10 MeV en mode FF et FFF.

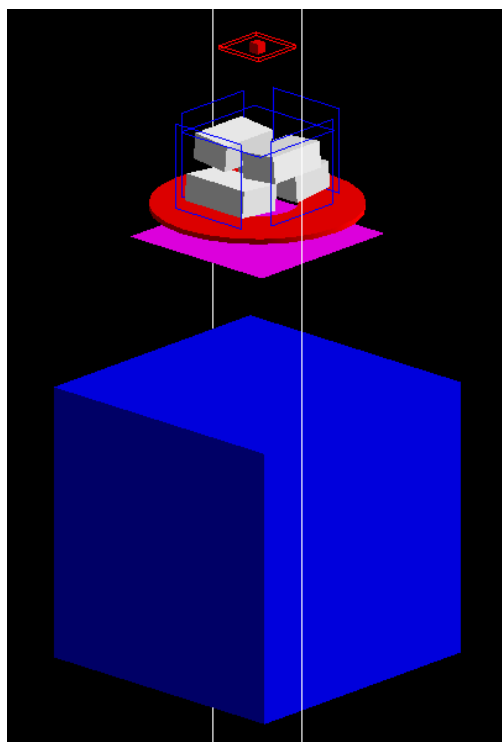


Figure III-11 : Visualisation 3D de la tête d'irradiation et de la cuve à eau pour l'étape de validation.

Afin de limiter les temps de calcul, les doseActor ne sont pas appliqués sur l'ensemble du fantôme mais autour du faisceau et sont donc adaptés à chaque taille de champ d'irradiation. Les fichiers de sortie sont obtenus au format « .raw/.mhd ». Les résultats des distributions de dose absorbée obtenus avec MC seront comparés aux mesures expérimentales et accessoirement à l'algorithme AAA.

III.3 MESURES EXPERIMENTALES

Les mesures expérimentales représentent les données de référence qui seront comparées aux distributions de dose absorbée obtenues avec les calculs MC et les algorithmes analytiques. Les mesures sont réalisées à l'IUCT avec l'accélérateur TrueBeam® avec une chambre d'ionisation dans un fantôme d'eau pour les tailles de champs citées précédemment.

III.3.1.1 Fantôme utilisé

En RTE, les fantômes sont utilisés pour simuler le patient et réaliser des mesures de validation des paramètres utilisés en routine clinique. Dans le cadre de la validation de la modélisation du TrueBeam, la première étape est de réaliser cette validation en milieu homogène dans l'eau. L'eau est un excellent matériau grâce auquel on peut se conformer pour se rapprocher de la physique du corps humain, l'homme étant constitué à 70% d'eau dont la densité est de 1. Une cuve d'eau MP3 (PTW, Freiburg, Germany) de dimension 40x40x40 cm³ composée de polyméthylméthacrylate (PMMA) est utilisée (cf. Figure III-12). La cuve est constituée d'un support sur lequel est fixé la chambre d'ionisation qui est contrôlée par deux moteurs permettant son déplacement dans l'axe vertical pour la mesure du rendement en profondeur et dans l'axe horizontal pour la mesure des profils de dose absorbée (cf. Figure III-13).

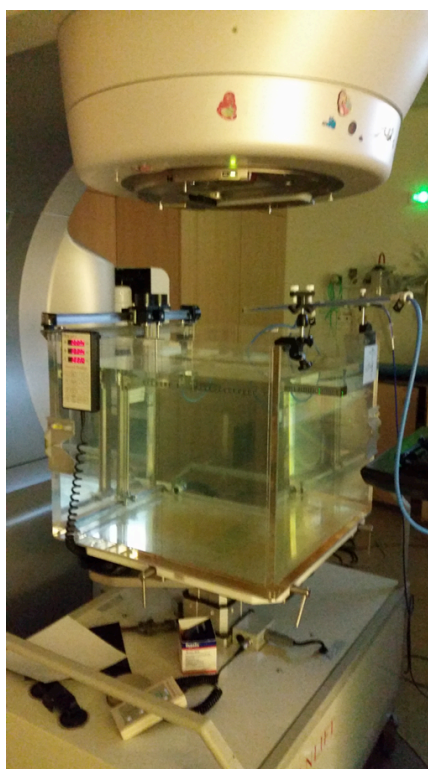


Figure III-12 : Cuve à eau modèle MP3 (PTW, Freiburg, Germany), dimension 40x40x40 cm³.



Figure III-13 : Visualisation de la chambre d'ionisation fixée sur son support dans la cuve d'eau (zoom sur la chambre).

III.3.1.2 Détecteurs : chambre d'ionisation

Le rapport IAEA 2000 a défini la chambre d'ionisation comme étant le détecteur de référence utilisé en physique médicale (IAEA 2000 TRS398). Les particules interagissant dans le détecteur vont ioniser ou exciter la région gazeuse composant le détecteur. Les électrons alors ionisés vont être attirés par la cathode grâce à la différence de potentiel appliquée entre les électrodes. La réponse du détecteur est proportionnelle aux ionisations produites et donc à l'énergie déposée dans le détecteur. La chambre donne un signal en Coulomb (C) qui peut être utilisé tel quel pour les mesures de dose absorbée relative, ou converti en Gray (Gy) en utilisant un coefficient d'étalonnage fourni par un laboratoire agréé (cf. paragraphe II.2.2).

Plusieurs chambres d'ionisations sont utilisées pour réaliser les mesures expérimentales en fonction de la taille de champ du faisceau. La chambre d'ionisation Semiflex 31010 (PTW, Freiburg, Germany) contient une cavité cylindrique dont le volume actif est de $0,125 \text{ cm}^3$, et est utilisée pour les champs supérieurs à $5 \times 5 \text{ cm}^2$. La chambre Pinpoint, dont le volume actif est de $0,01 \text{ cm}^3$ (PTW, Freiburg, Germany), a été employée pour les autres tailles de champs et pour la mesure des Facteurs Ouvertures Collimateurs (FOC).

III.4 COMPARAISON DES DISTRIBUTIONS DE DOSE ABSORBEE

La distribution de la dose absorbée est évaluée en sortie du TrueBeam[®] dans le volume irradié. L'évaluation de la comparaison de dose absorbée par l'étude de l'écart type entre une distribution de dose mesurée D_m , prise comme référence, et calculée D_c n'est pas pertinente car elle négligerait la prise en compte de la distance entre deux points et ainsi les zones de fort gradient de dose absorbée. D'autres méthodes plus complètes permettent de faire cette évaluation de manière pertinente.

Dans le cas d'un traitement en RTE, deux critères importants doivent être pris en compte afin d'assurer une bonne irradiation. L'irradiation dans le volume cible PTV doit avoir une distribution de dose absorbée la plus homogène possible afin d'éviter les points de sous dosage et les OAR avoisinant doivent respecter les limites de doses fixées. Les deux critères qui doivent donc être respectés sont les critères de différence de dose et de distance DTA, Distance To Agreement.

III.4.1 Méthode du Gamma Index

Le gamma index est couramment utilisé en routine clinique afin d'évaluer les distributions de dose absorbée par les algorithmes de calculs analytiques en radiothérapie (Childress et al., 2005; Nelms and Simon, 2007; Van Esch et al., 2002, 2002). La méthode par gamma index a été développée par Low (Low et al., 1998) et permet de prendre en compte deux paramètres: le critère de différence de dose ΔD_{max} (%) et le critère de distance, DTA (mm) entre deux points. La DTA est la plus petite distance qui sépare le point de dose absorbée mesuré et calculé. Les données des mesures expérimentales représentent les points de référence. Une ellipse d'acceptabilité est définie autour de chaque point de référence (r_m, D_m) .

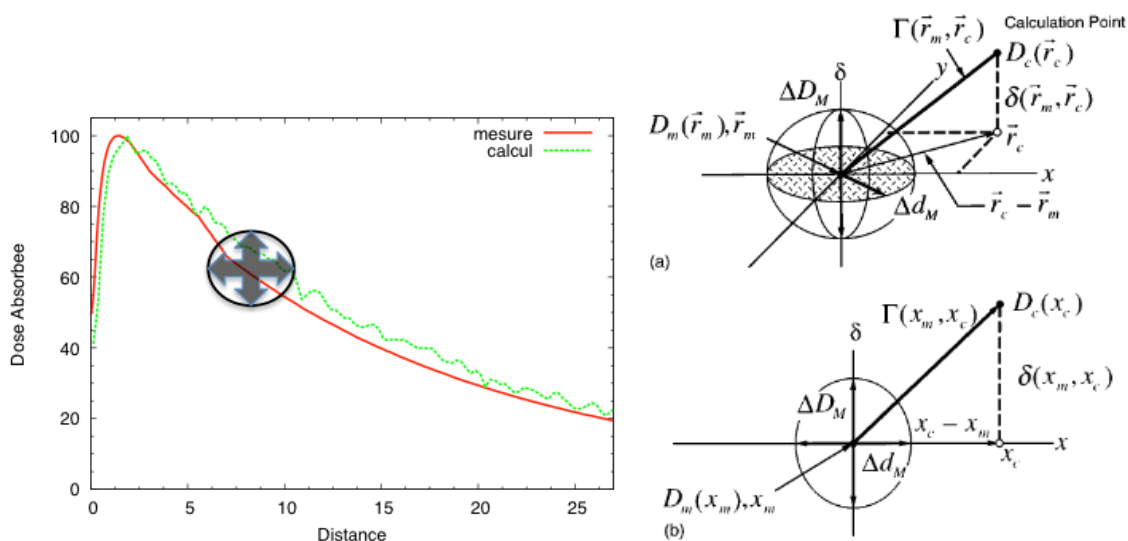


Figure III-14 : Représentation géométrique du concept du Gamma Index pour des critères d'évaluation de distribution de dose en utilisant une ellipsoïde avec les critères de tolérance de dose et de distance (Low et al., 1998).

Le point à évaluer remplit les critères d'acceptabilité s'il est situé dans l'ellipse. Cette ellipse est définie par l'équation :

$$\gamma = \left(\frac{\Delta D^2}{\Delta D_{max}^2} + \frac{\Delta r^2}{DTA^2} \right)$$

Équation III-1 : Gamma index, $\Delta r = r_m - r_c$, distance entre le point de référence r_m et le point calculé r_c (mm); $\Delta D = D_m(r_m) - D_c(r_c)$ (Gy), différence de dose entre le point de référence r_m et le point calculé r_c .

Si le gamma index est inférieur à 1, on considère que la comparaison faite entre le point mesuré et calculé est acceptable pour les critères de tolérances fixés, par contre s'il est supérieur à 1, alors le test ne sera pas satisfait.

III.4.2 Ecart relatif

L'écart relatif permet de comparer une valeur expérimentale et une valeur théorique de référence. Dans l'Équation III-2 de l'écart relatif, D_c représente la dose absorbée calculée et D_m , la dose absorbée mesurée qui est la référence (Venselaar et al., 2001).

$$Ecart\ relatif\ (\%) = \frac{|D_c - D_m|}{D_m} \times 100$$

Équation III-2 : Ecart relatif de la dose absorbée (%); D_c dose calculée en Gy; D_m dose mesurée pris pour référence en Gy.

Venselaar et al. ont défini les critères de tolérance en radiothérapie externe pour le calcul de la dose absorbée (cf. Tableau III-1).

Tolérance	(1) Géométrie simple homogène	(2) Géométrie complexe (filtre en coin, hétérogénéité, asymétrie)	(3) Géométrie plus complexe i.e. combinaison de (1) et (2)
Axe central du faisceau Forte dose, faible gradient de dose	2%	3%	4%
Région central du build-up et pénombre ^a Forte dose et fort gradient	2 mm ou 10%	3 mm ou 15%	3mm ou 15%
Hors de l'axe central du faisceau Forte dose, faible gradient	3%	3%	4%
En dehors du champ Faible dose, faible gradient	30%	40%	50%

Tableau III-1 : Critères de tolérance pour le calcul de la dose absorbée en radiothérapie externe. ^a Ces valeurs sont exprimées, de préférence, en mm. Un changement de 1 mm correspondant à une variation de la dose de 5 % est supposé être une valeur réaliste dans les régions de forte dose et les forts gradients de dose (Venselaar et al., 2001)

III.4.3 Comparaison des rendements en profondeur

III.4.3.1 Résultats

Les distributions de dose absorbée de référence sont comparées à celles calculées avec le code Monte-Carlo GATE, en mode Dose To Medium (DTM) et Dose To Water (DTW), et l'algorithme AAA du TPS. Pour les calculs MC, les matrices de calcul de dose sont variables selon la taille de champ utilisées. Entre 2,4 et 2,6 milliards de particules sont lancées par énergie et taille de champ. Afin de limiter les temps de calculs, les PSF sont lancés par paquets de 10 sur des CPU différents puis fusionnés ce qui permet de réduire le temps de calculs à 5h. Les données ont été utilisées de manière brute sans lissage et normalisées au maximum de dose absorbée comme indiqué précédemment. Les incertitudes relatives pour une taille de champ de 10x10 cm² et un faisceau de photons de 10X en mode FFF sont présentées dans la Figure III-15 et sont de l'ordre de 2,4% à l'entrée du faisceau. A

noter, le calcul des incertitudes dans GATE est détaillé page 106 du manuel d'utilisateur (Opengate collaboration, 2016).

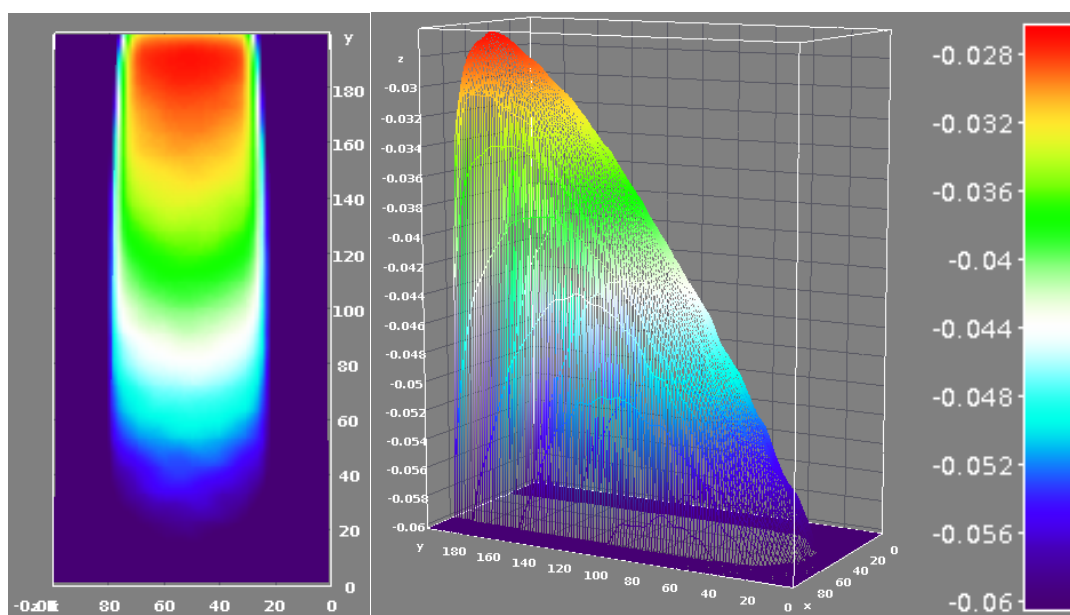


Figure III-15 : Incertitudes relatives calculées par GATE dans une cuve d'eau pour une taille de champ de 10x10 cm² et un faisceau de photon de 10X en mode FFF.

Les résultats obtenus avec le mode DTM et DTW étant identiques seuls seront présentés les résultats DTM qui seront dénommés « Monte-Carlo » ou « MC ». Les Figure III-16 à Figure III-19 représentent la comparaison entre MC, AAA et Acuros pour les rendements en profondeur des tailles de champ, 3x3, 5x5, 10x10, 20x20 cm² et pour les faisceaux 6X et 10X en mode FF et FFF.

10X FFF

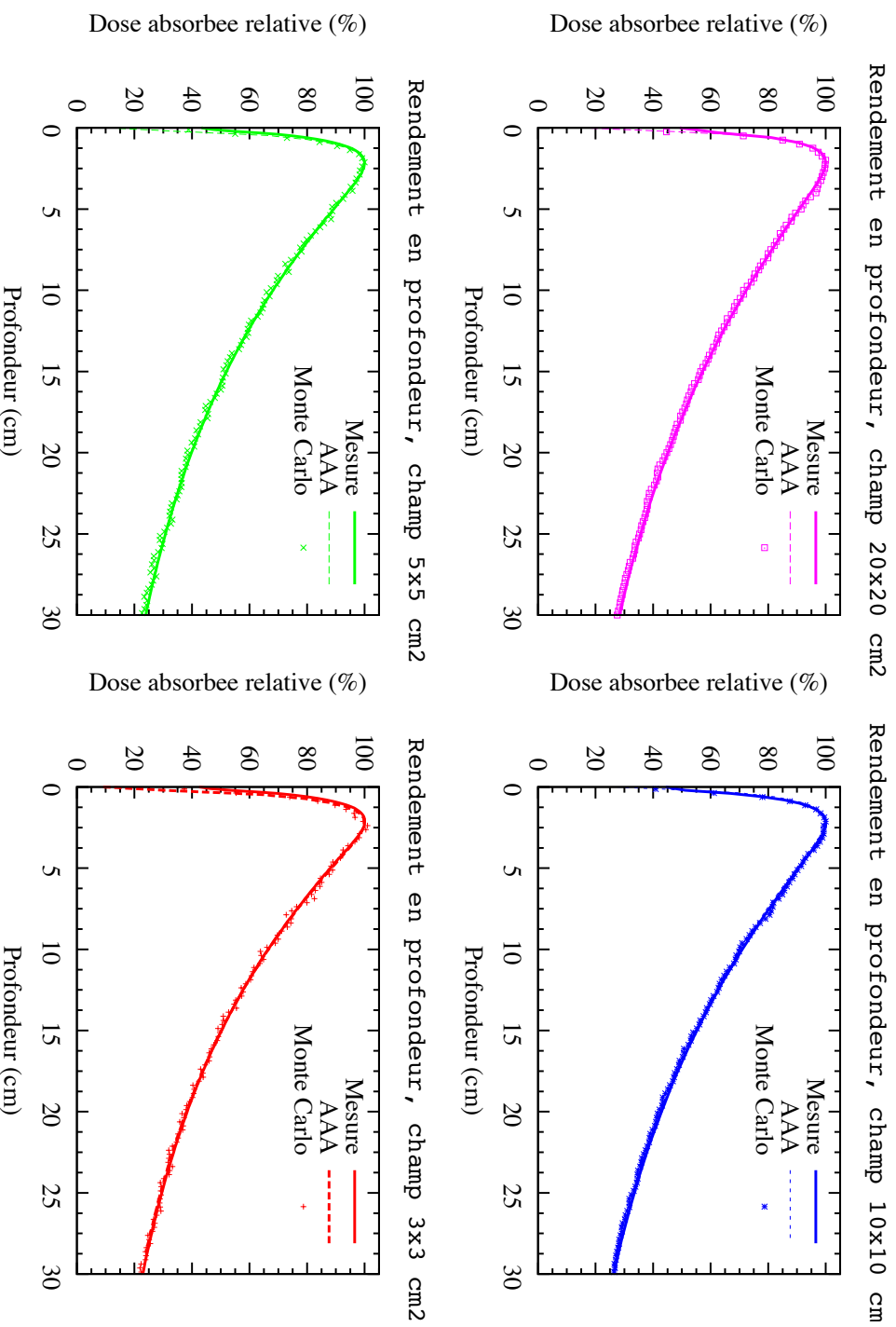


Figure III-16 : Comparaison des courbes de rendements en profondeur, des mesures expérimentales (mesure), de l'algorithme AAA, et des calculs Monte Carlo dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons de 10X en mode FFF.

10X FF

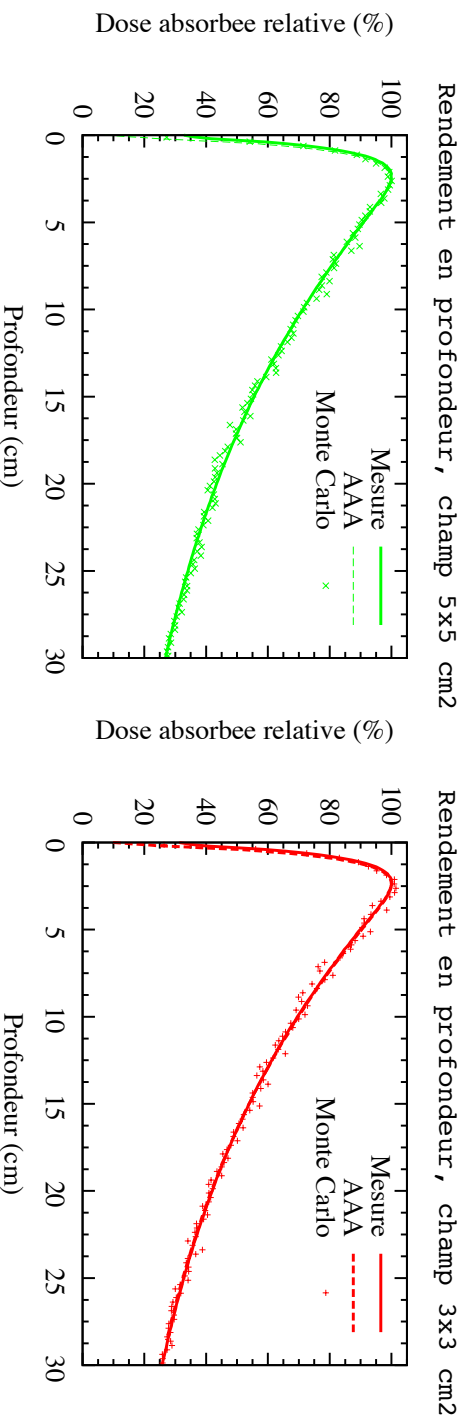
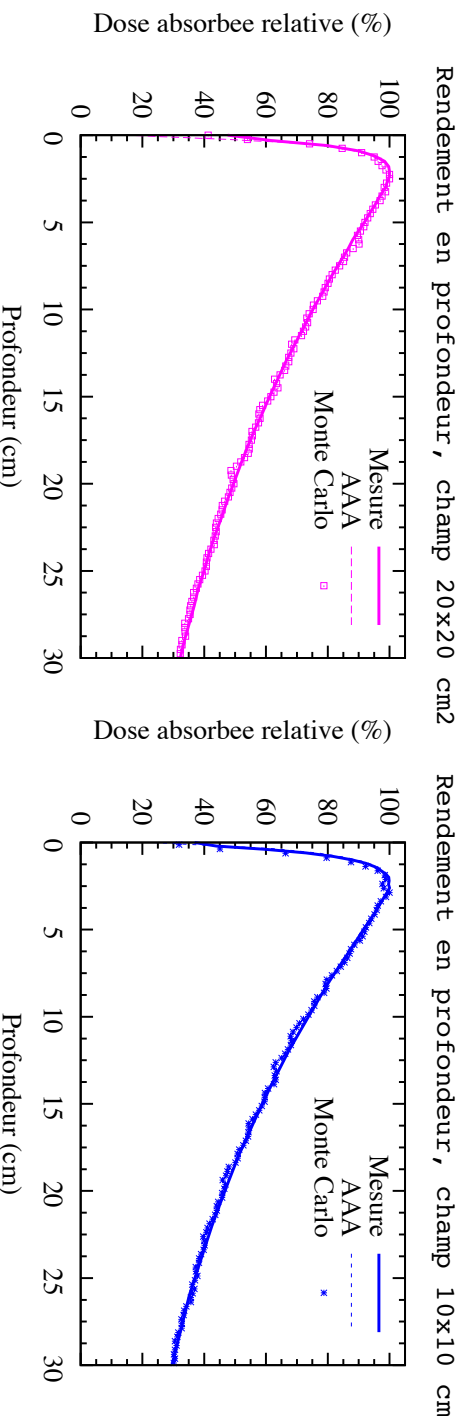


Figure III-17 : Comparaison des courbes de rendements en profondeur, des mesures expérimentales (mesure), de l'algorithme AAA, et des calculs Monte-Carlo dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons de 10X en mode FF.

6X FFF

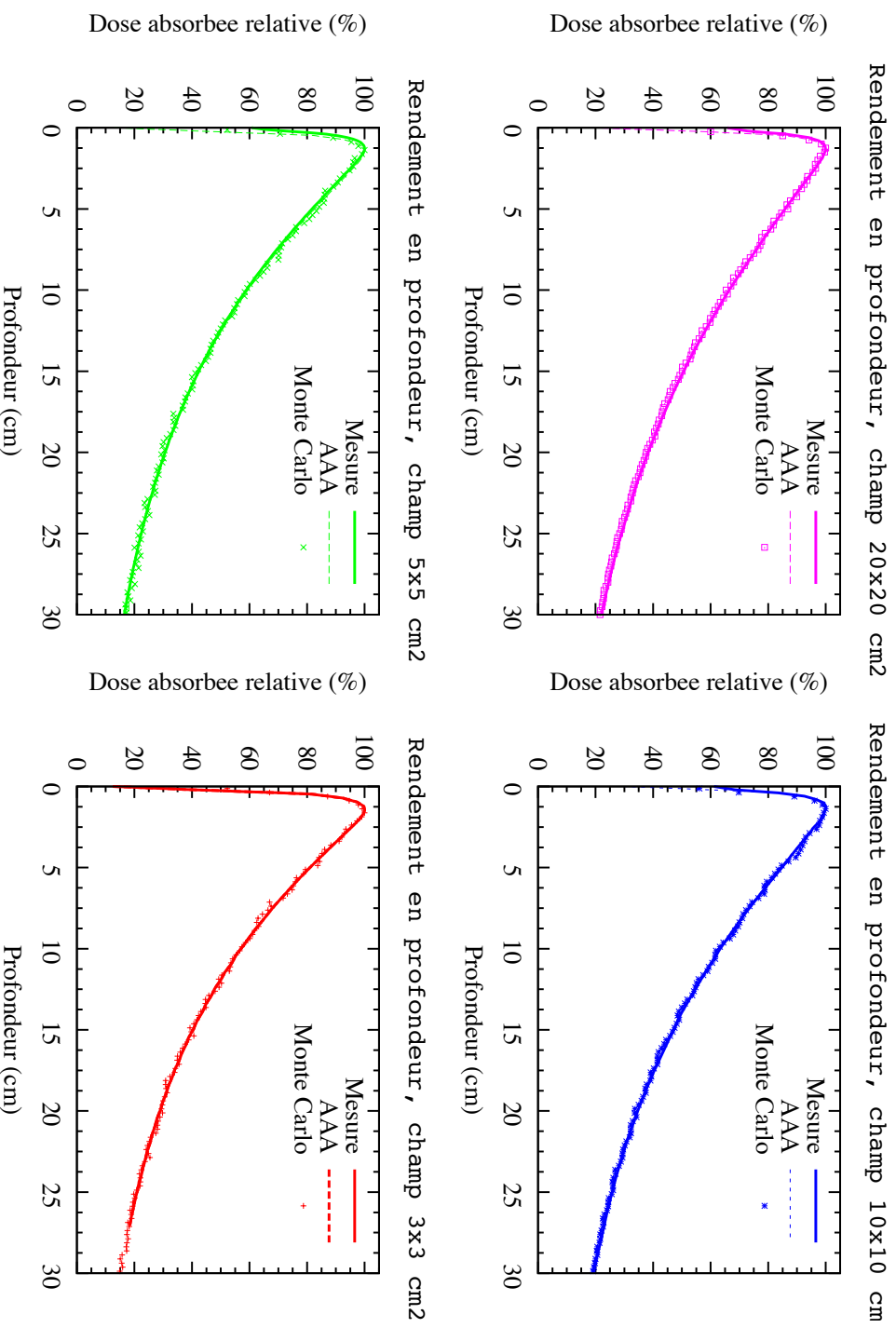


Figure III-18 : Comparaison des courbes de rendements en profondeur, des mesures expérimentales (mesure), de l'algorithme AAA, et des calculs Monte-Carlo dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons de 6X en mode FFF.

6X FF

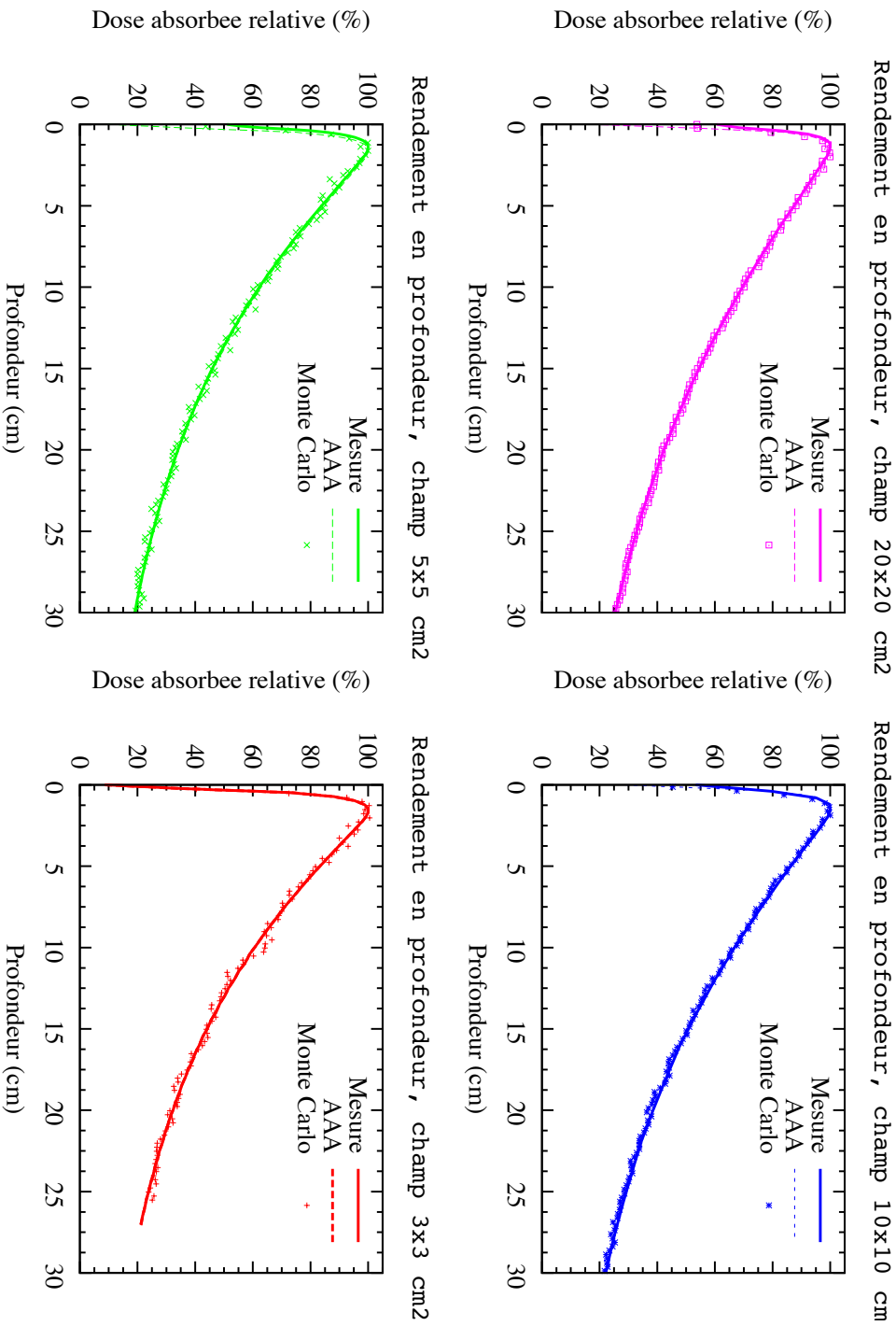


Figure III-19 : Comparaison des courbes de rendements en profondeur, des mesures expérimentales (mesure), de l'algorithme AAA, et des calculs Monte-Carlo dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons de 6X en mode FF.

III.4.3.2 Gamma Index

Bien que les rendements en profondeur de tous les faisceaux de photons 6X et 10X en mode FF et FFF aient été simulés et représentés graphiquement dans le paragraphe III.4.3, la suite de nos études (chapitres IV et V) ne concerneront que les faisceaux de photons 6X et 10X en mode FFF car ce sont les gammes d'énergies utilisées dans les traitements des cancers pulmonaires. C'est pourquoi nous avons choisi de présenter dans ce manuscrit seulement le gamma index de ces deux énergies pour toutes les tailles de champ simulées 3x3 à 20x20 cm².

Les résultats présentés dans la Figure III-20 et la Figure III-21 montrent que 99% des points respectent le critère défini par le gamma index de 2%-2mm.

10X FFF

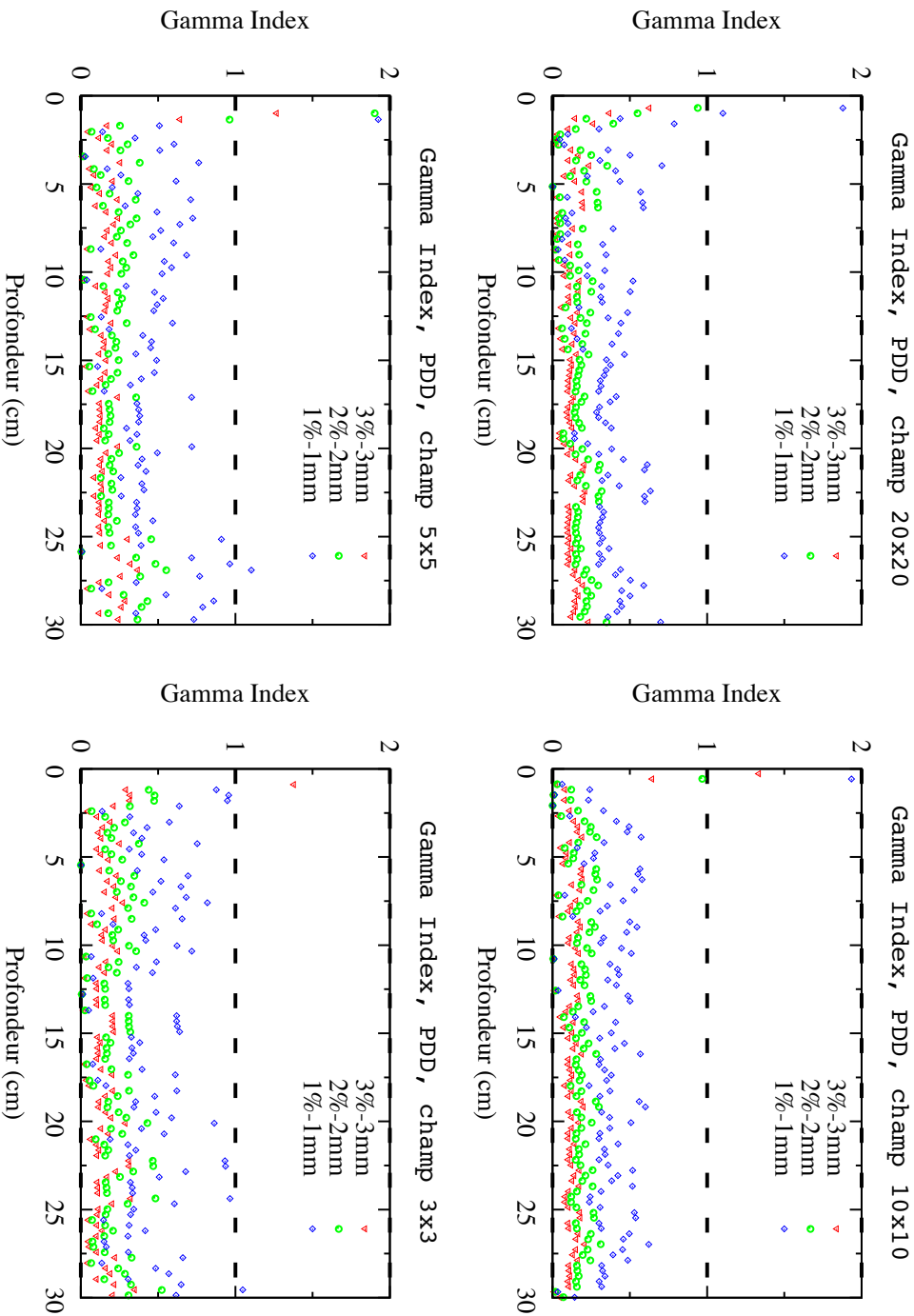


Figure III-20 : Analyse graphique par méthode Gamma Index des comparaisons de rendements en profondeur, des mesures expérimentales et Monte Carlo, dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons 10X en mode FFF et pour des critères de tolérances de 3%-3mm, 2%-2mm et 1%-1mm.

6X FFF

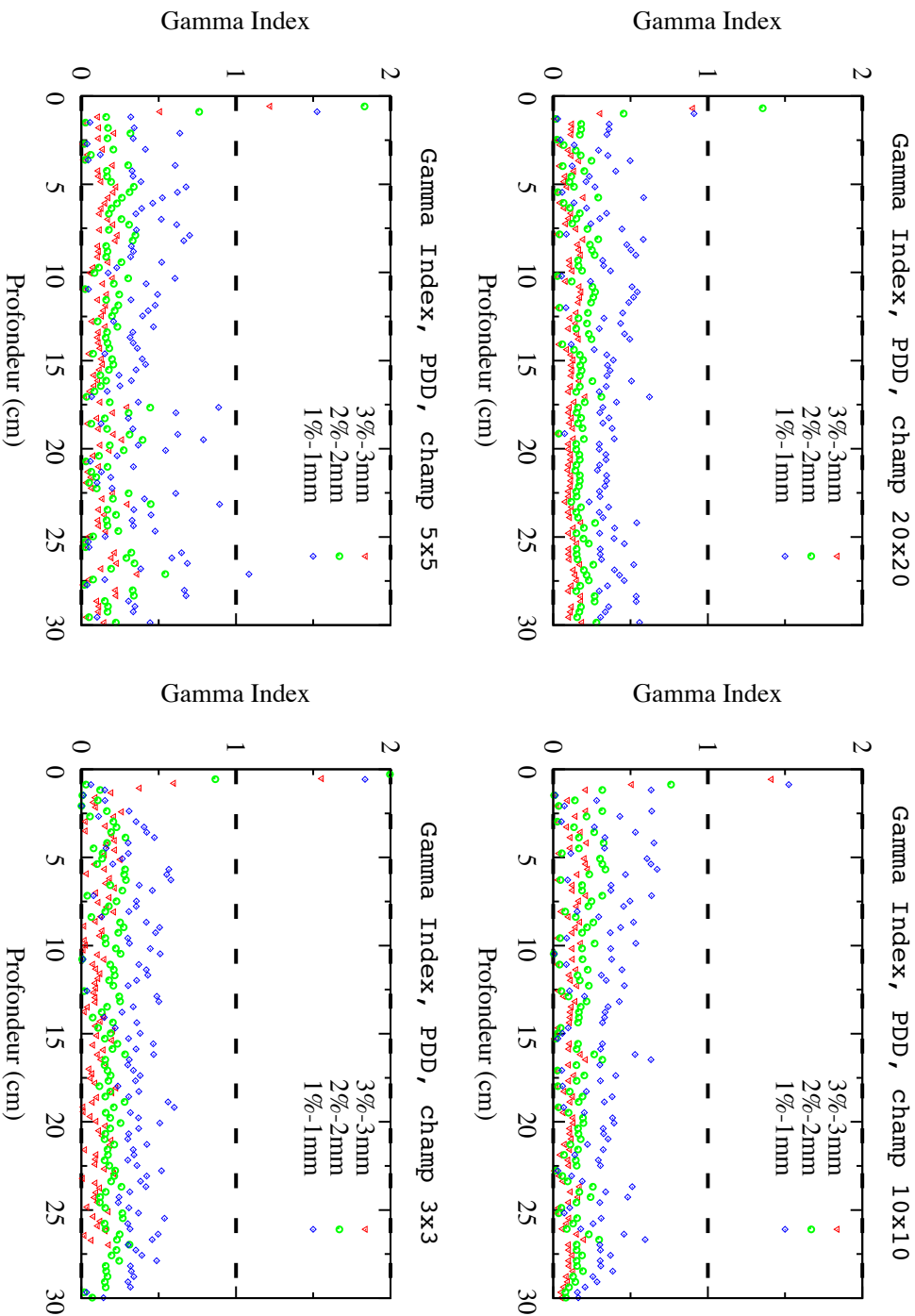


Figure III-21 : Analyse graphique par méthode Gamma Index des comparaisons de rendements en profondeur, des mesures expérimentales et Monte Carlo, dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons 6X en mode FFF et pour des critères de tolérances de 3%-3mm, 2%-2mm et 1%-1mm.

III.4.4 Comparaison des profils de dose absorbée

III.4.4.1 Résultats

L'étude des profils lorsque la profondeur augmente peut poser des problèmes de statistique car le rapport signal sur bruit diminue, comme on peut le constater sur la figure ci-dessous :

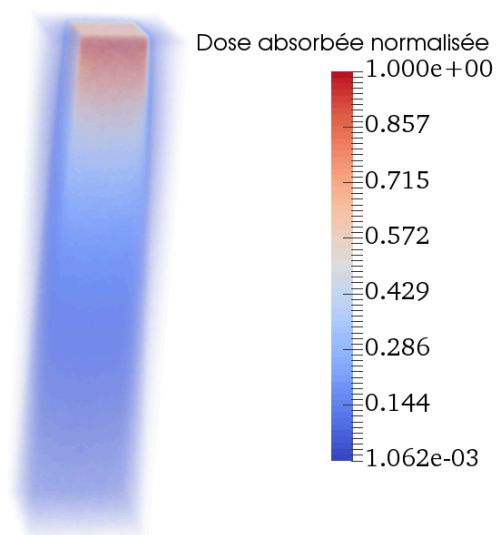


Figure III-22 : Distribution de dose absorbée dans une cuve d'eau pour un champ 10x10 cm² obtenue par simulation Monte Carlo GATE.

Les profondeurs auxquelles sont réalisées les profils de dose absorbée sont celles utilisées habituellement en routine clinique pour les contrôles règlementaires mensuels. Nous en avons choisis deux, une première à 15 mm et 24 mm respectivement pour les faisceaux de photons 6X et 10X et une deuxième à 100 mm car ce sont deux profondeurs habituellement utilisées en routine clinique.

Z : 15/24 mm

10X FFF

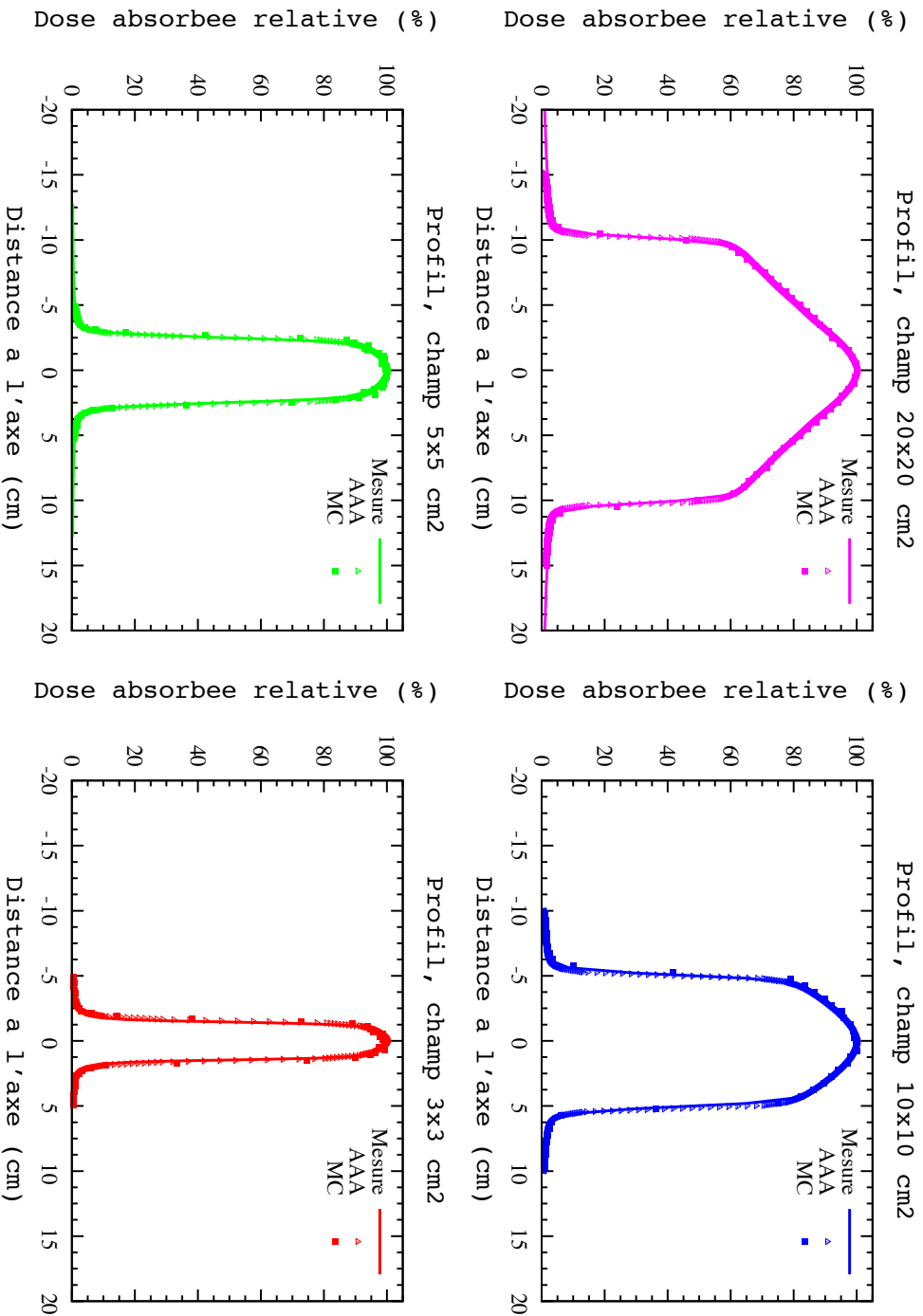


Figure III-23 : Comparaison de profils de dose absorbée, des mesures expérimentales (mesure), de l'algorithme AAA (AAA) et des calculs Monte Carlo (MC), dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons de 10X en mode FFF, à une profondeur de 24mm.

10X FF

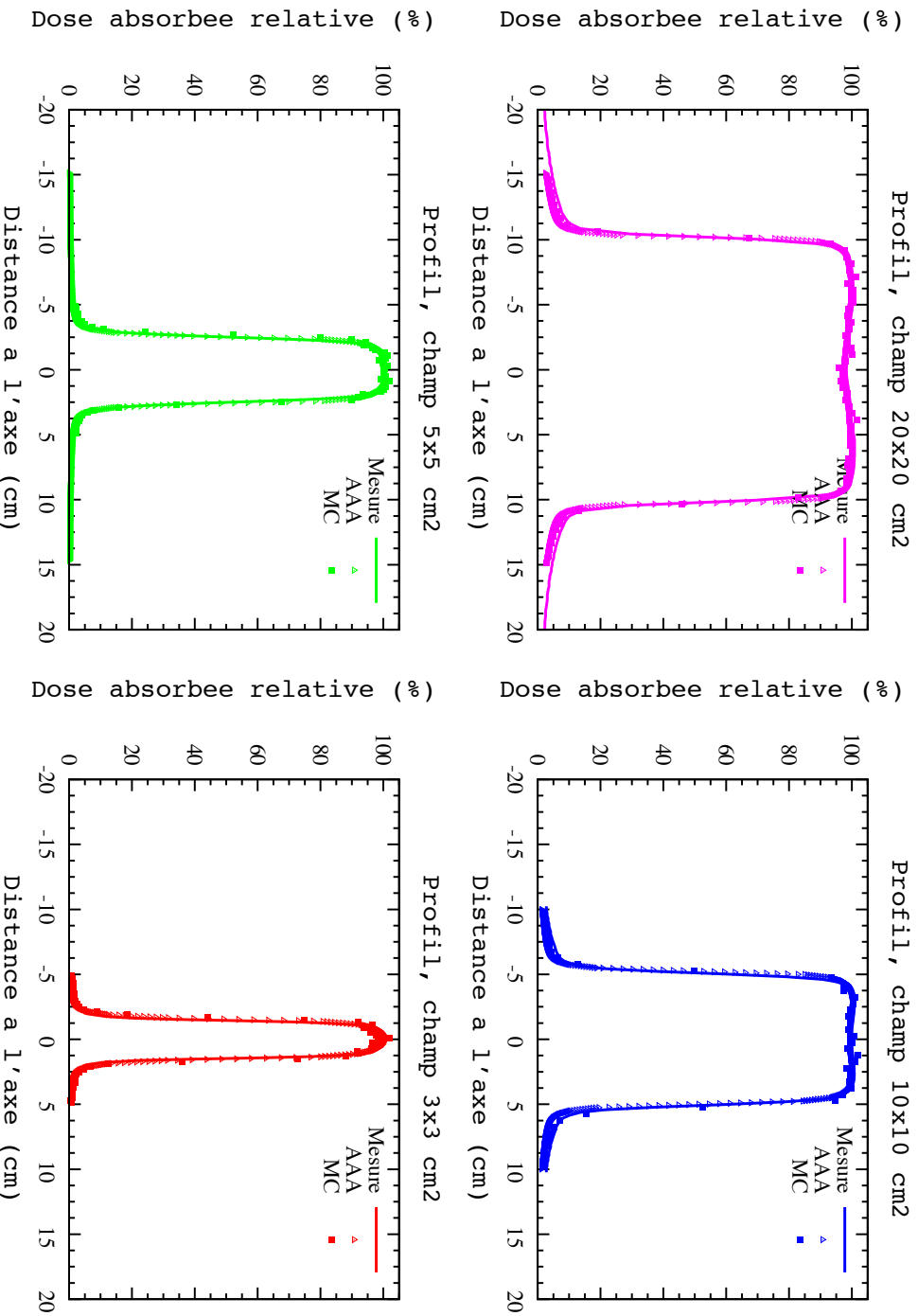


Figure III-24 : Comparaison de profils de dose absorbée, des mesures expérimentales (mesure), de l'algorithme AAA (AAA) et des calculs Monte Carlo (MC), dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons de 10X en mode FF, à une profondeur de 24 mm.

6X FFF

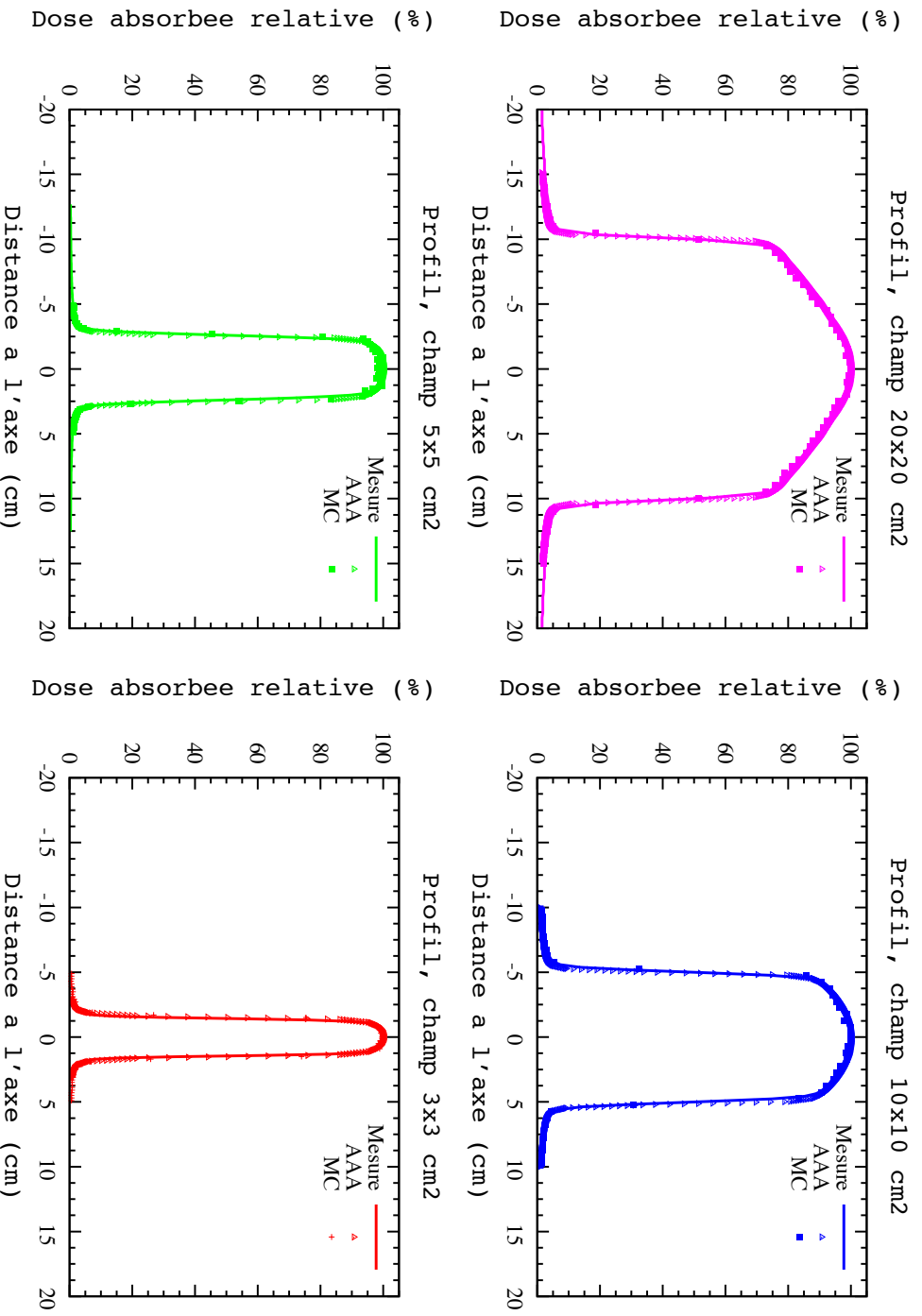


Figure III-25 : Comparaison de profils de dose absorbée, des mesures expérimentales (mesure), de l'algorithme AAA (AAA) et des calculs Monte Carlo (MC), dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons de 6X en mode FFF, à une profondeur de 15 mm.

6X FF

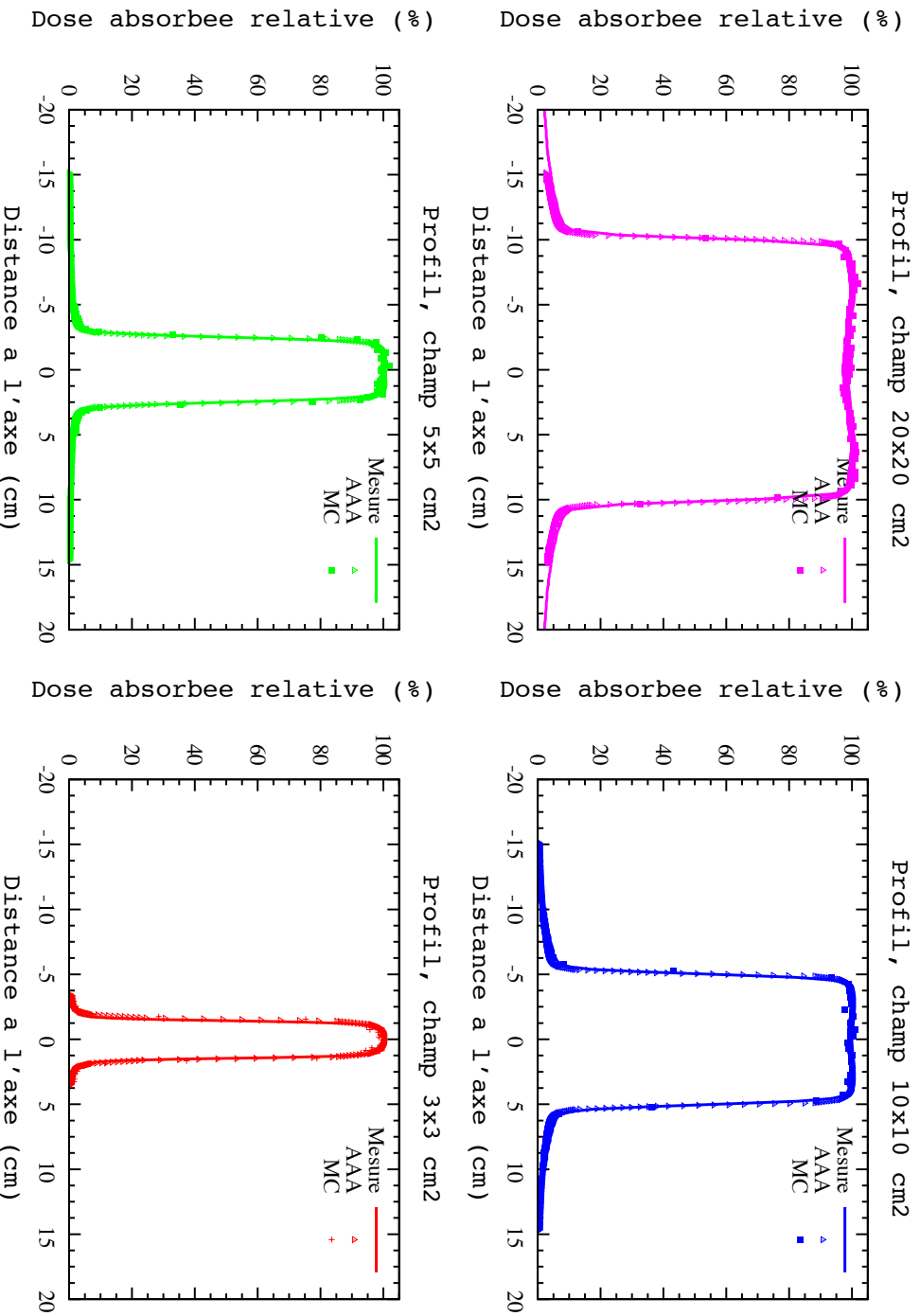


Figure III-26 : Comparaison de profils de dose absorbée, des mesures expérimentales (mesure), de l'algorithme AAA (AAA) et des calculs Monte Carlo (MC), dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons de 6X en mode FF, à une profondeur de 15 mm.

Z : 100 mm

10X FFF

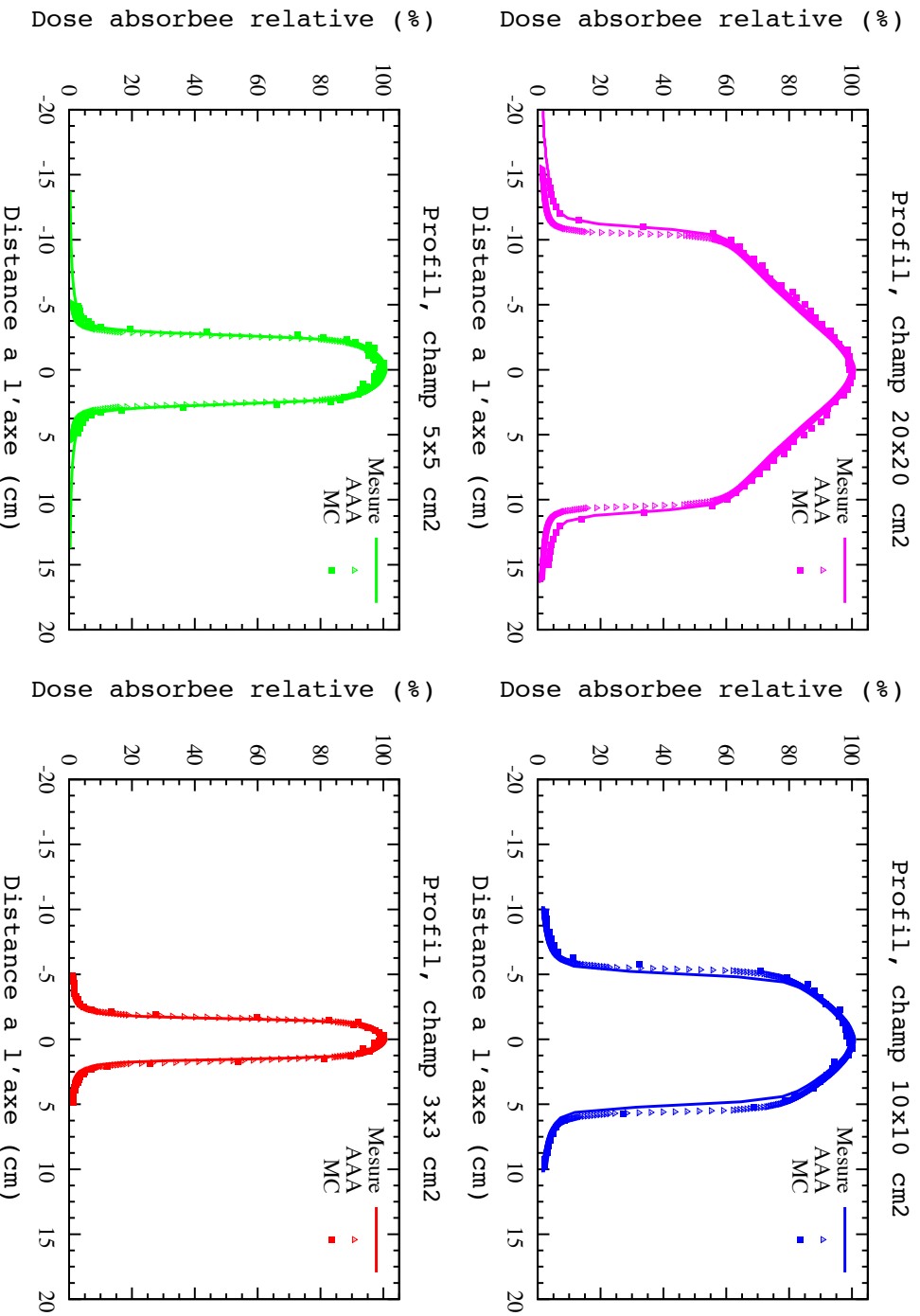


Figure III-27 : Comparaison de profils de dose absorbée, des mesures expérimentales (mesure), de l'algorithme AAA (AAA) et des calculs Monte Carlo (MC), dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons de 10X en mode FFF, à une profondeur de 100 mm.

10X FF

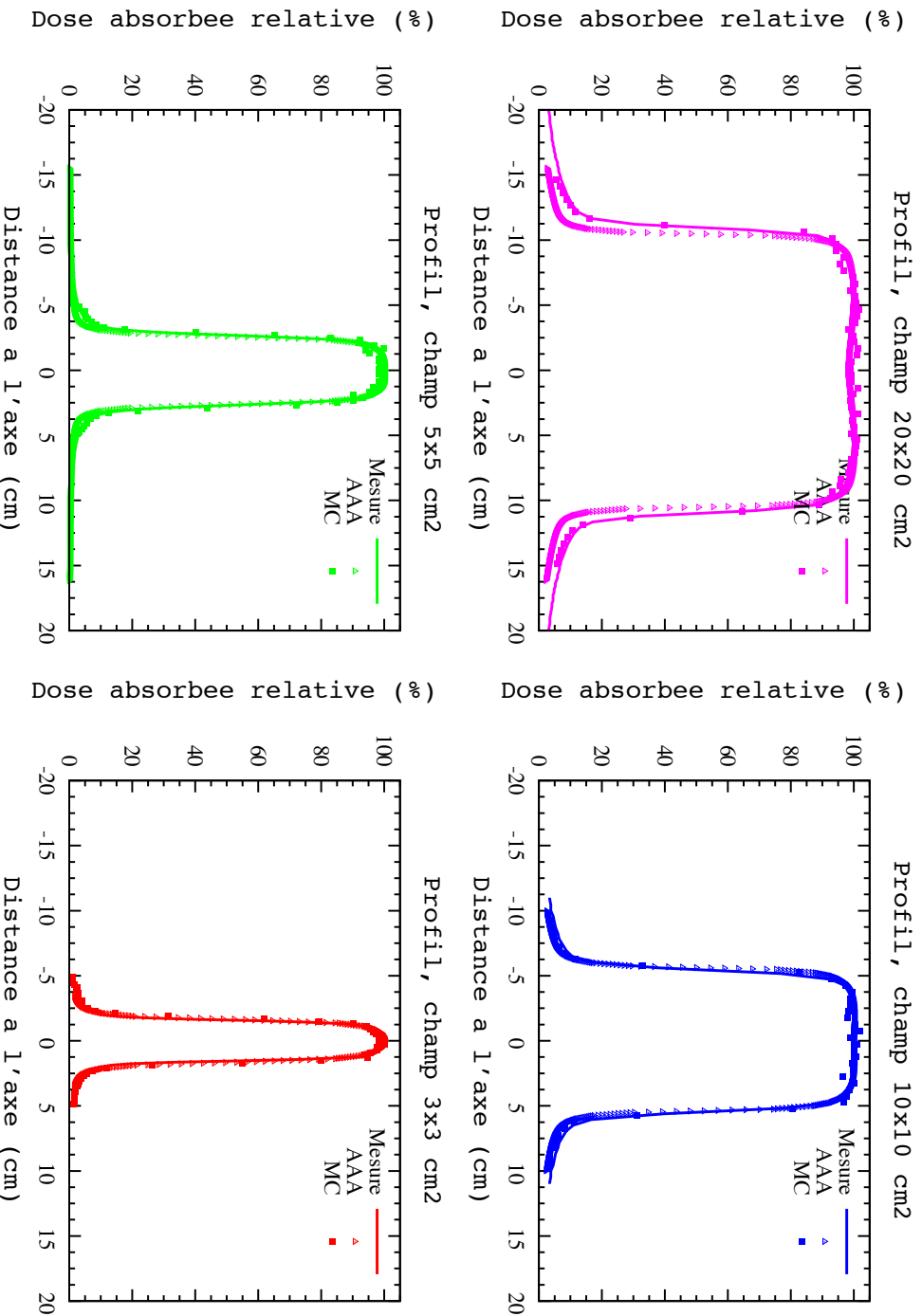


Figure III-28 : Comparaison de profils de dose absorbée, des mesures expérimentales (mesure), de l'algorithme AAA (AAA) et des calculs Monte Carlo (MC), dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons de 10X en mode FF, à une profondeur de 100 mm.

6X FFF

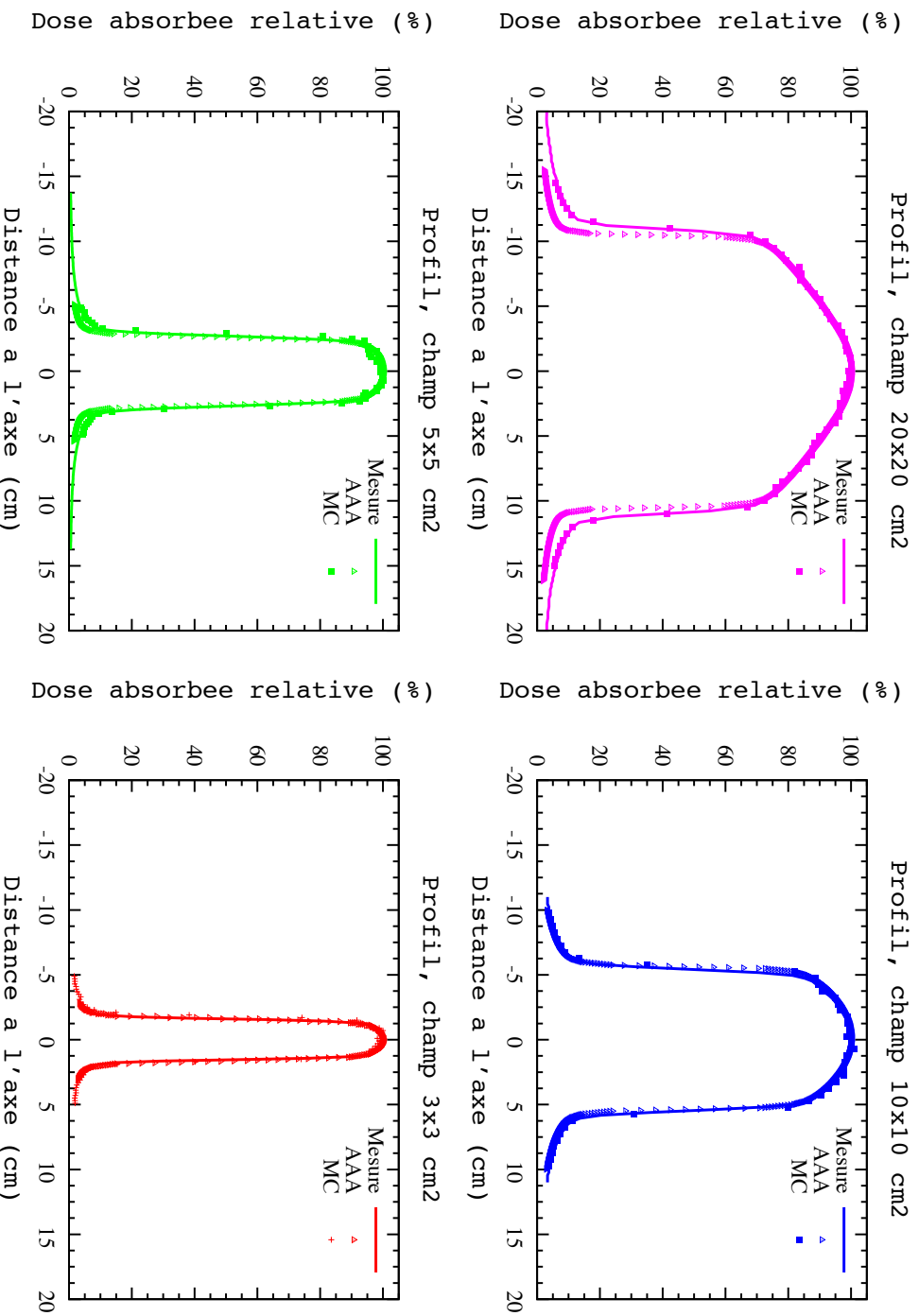


Figure III-29 : Comparaison de profils de dose absorbée, des mesures expérimentales (mesure), de l'algorithme AAA (AAA) et des calculs Monte Carlo (MC), dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons de 6X en mode FFF, à une profondeur de 100 mm.

6X FF

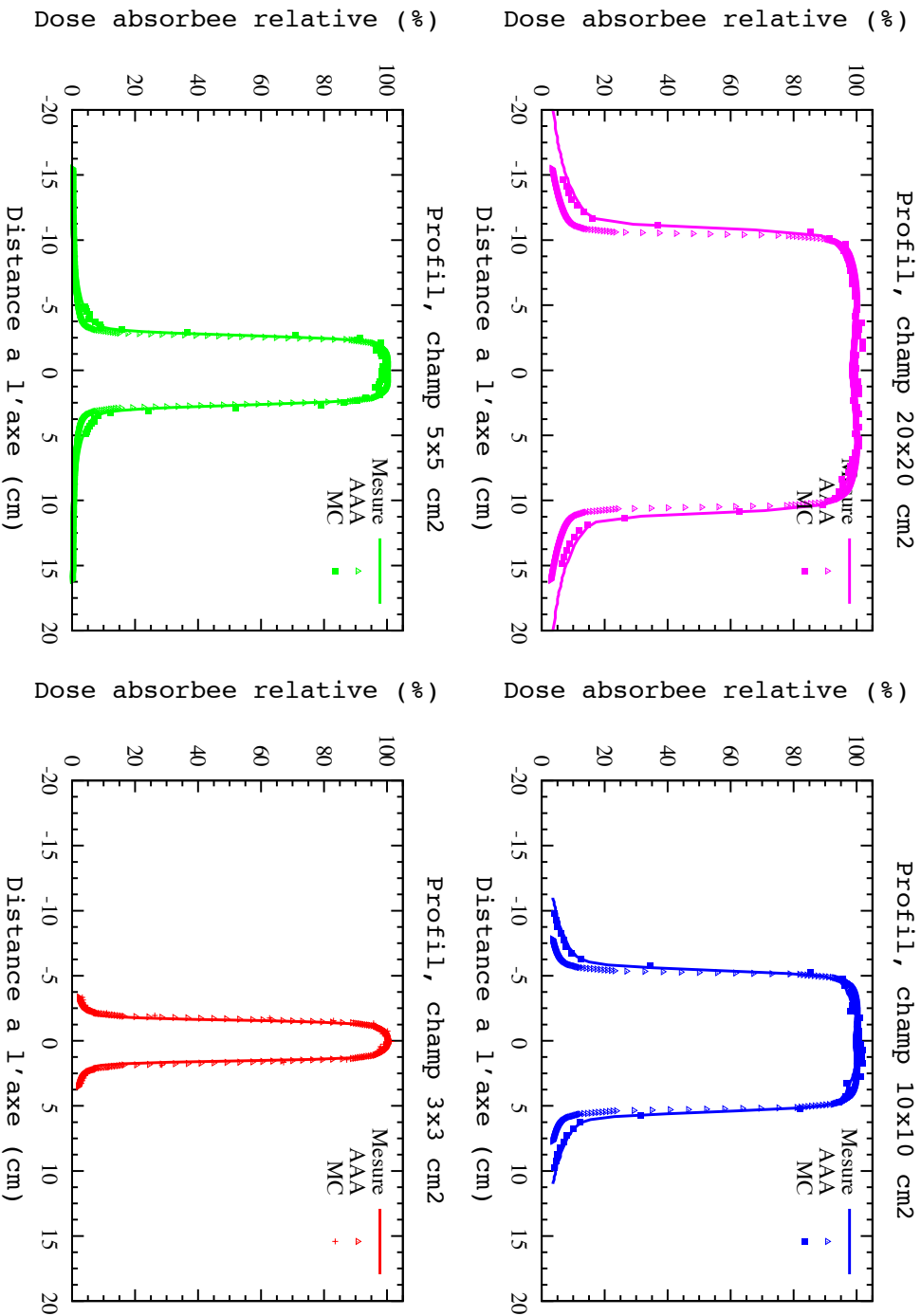


Figure III-30 : Comparaison de profils de dose absorbée, des mesures expérimentales (mesure), de l'algorithme AAA (AAA) et des calculs Monte Carlo (MC), dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², pour un faisceau de photons de 6X en mode FF, à une profondeur de 100 mm.

III.4.4.2 Gamma index

Pour les mêmes raisons citées précédemment pour l'analyse par gamma index des PDD, seuls les gammas index des faisceaux de photons 6X et 10X en mode FFF seront présentés à la profondeur de 15 mm et 24 mm respectivement pour les faisceaux de photons 6X FFF et 10X FFF pour les tailles de champ de 3x3 à 20x20 cm².

L'algorithme AAA surestime la largeur des faisceaux 20x20 cm², cela provient soit d'un mauvais réglage des mâchoires pour cette taille de champ, soit plus probablement des choix de modélisation effectués par les physiciens : en effet, lors de la configuration, il faut parfois avantager certaines de tailles de champ, car il arrive que le modèle ne soit pas aussi performant pour toutes les dimensions.

Les résultats présentés dans la Figure III-31 et Figure III-32 correspondent à 97% des points respectant le critère défini par le gamma index de 2%-2mm.

10X FFF

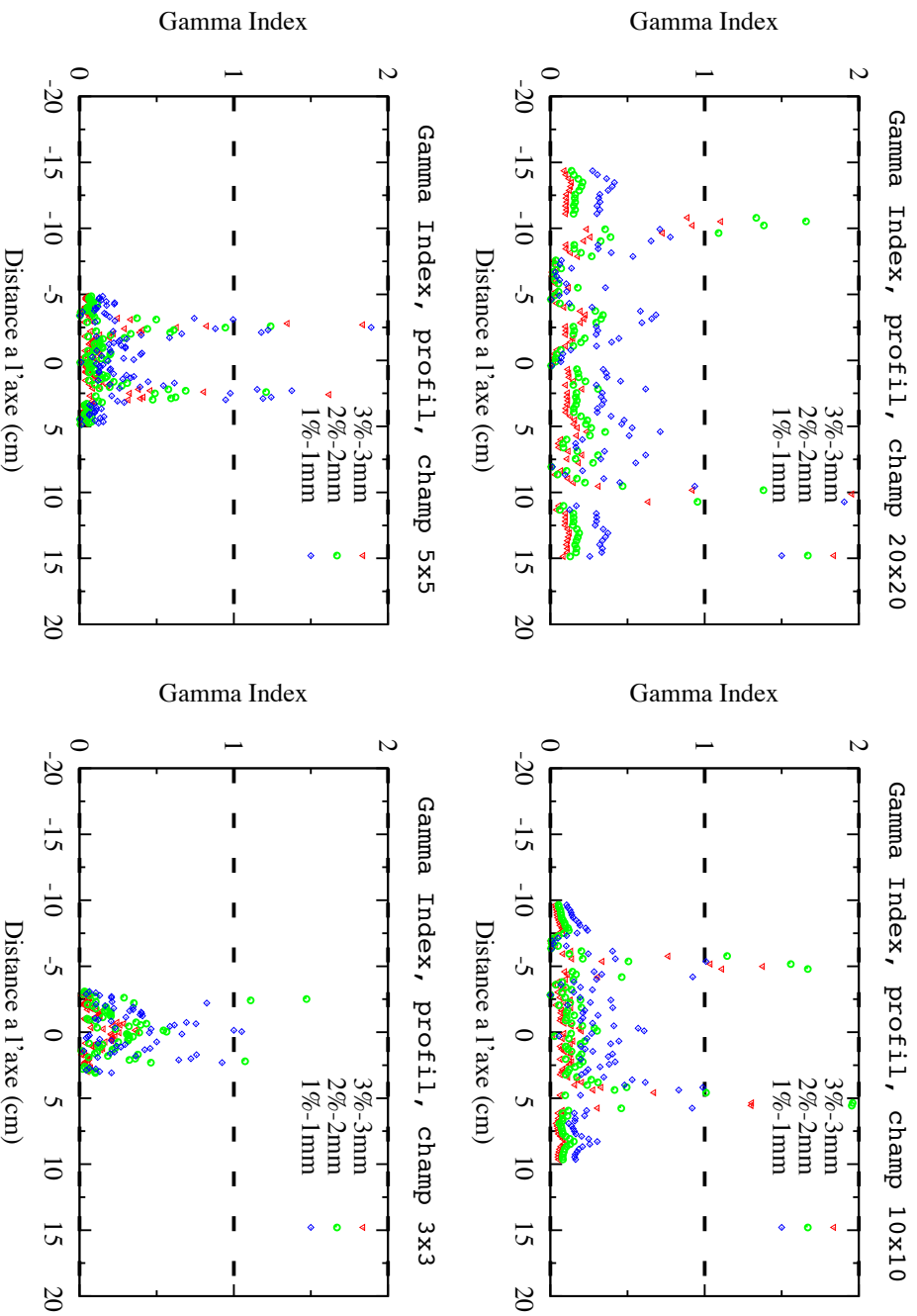


Figure III-31 : Analyse graphique par méthode Gamma Index des comparaisons de profils de dose absorbée, des mesures expérimentales et Monte-Carlo (MC), dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², un faisceau de photons 10X FFF, à une profondeur de 24 mm, pour des critères de tolérance 3%-3mm, 2%-2mm et 1%-1mm.

6X FFF

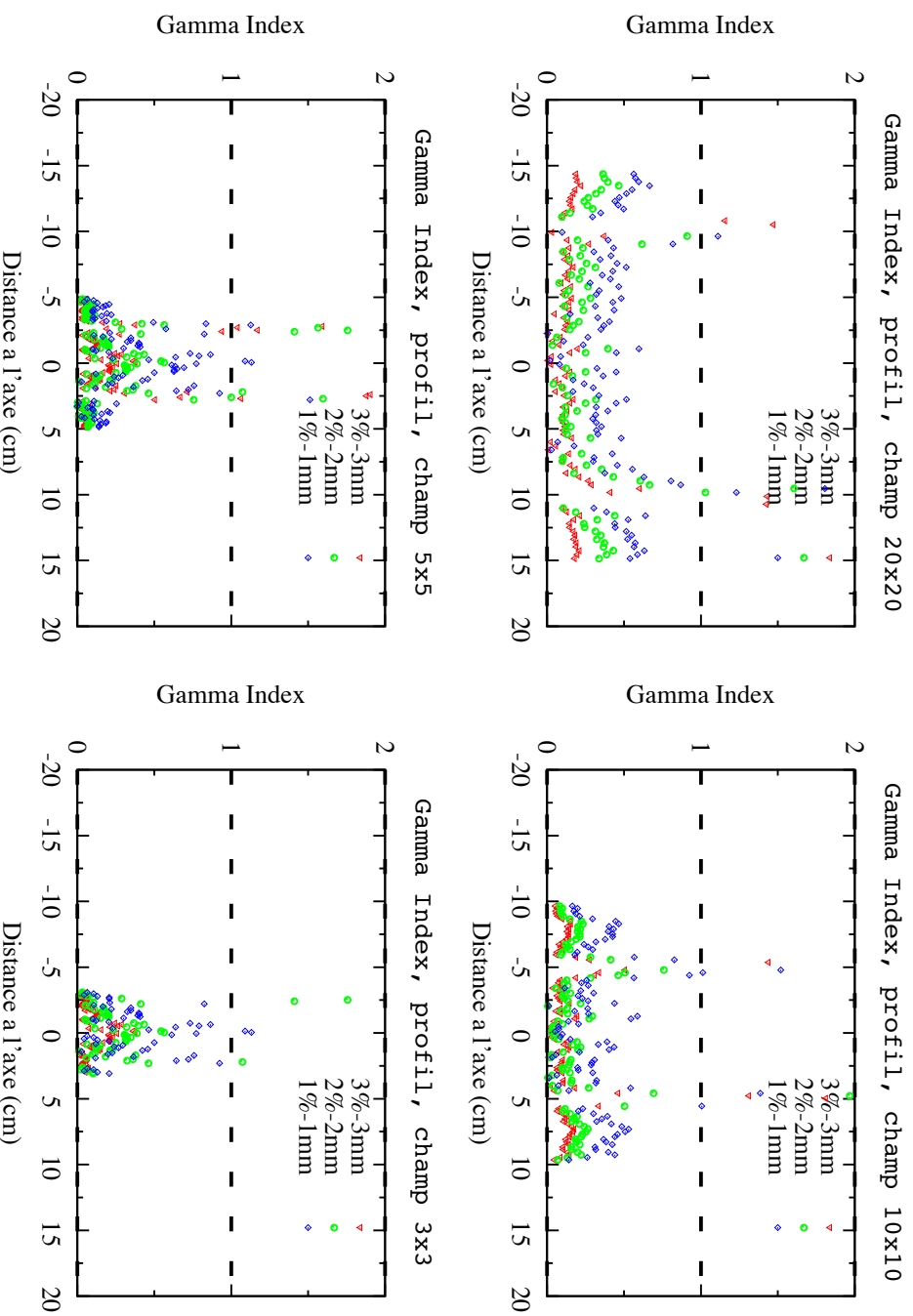


Figure III-32 : Analyse graphique par méthode Gamma Index des comparaisons de profils de dose absorbée, des mesures expérimentales et Monte Carlo (MC), dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 20x20 à 3x3 cm², un faisceau de photons 6X FFF, à différentes profondeurs 15 mm, pour des critères de tolérance 3%-3mm, 2%-2mm et 1%-1mm.

III.4.5 Facteur d'ouverture collimateur

Il n'existe pas de procédures précises de référence de mesure des FOC imposées par la réglementation. Différentes techniques sont utilisées et publiées. Certains choisissent de réaliser la mesure à une DSP de 100 cm avec une profondeur de 10 cm (Glide-Hurst et al., 2013; Foster et al., 2014; Narayanasamy et al., 2016), d'autres choisissent une profondeur de 5 cm pour une DSP de 95 cm (Beyer, 2013), ou de 100 cm (Saminathan et al., 2010) ou encore une profondeur de 5 cm pour une DSP de 100 cm (Bacala, 2013).

Nous avons choisi de mesurer et de simuler avec MC les FOC dans une cuve d'eau pour une taille de champ de référence A_r de $10 \times 10 \text{ cm}^2$, à une profondeur de référence Z_r de 5 cm, et une DSP de 100 cm en fonction des tailles de champ 3×3 , 5×5 , 10×10 (référence) et $20 \times 20 \text{ cm}^2$. La Figure III-33 schématise le dispositif.

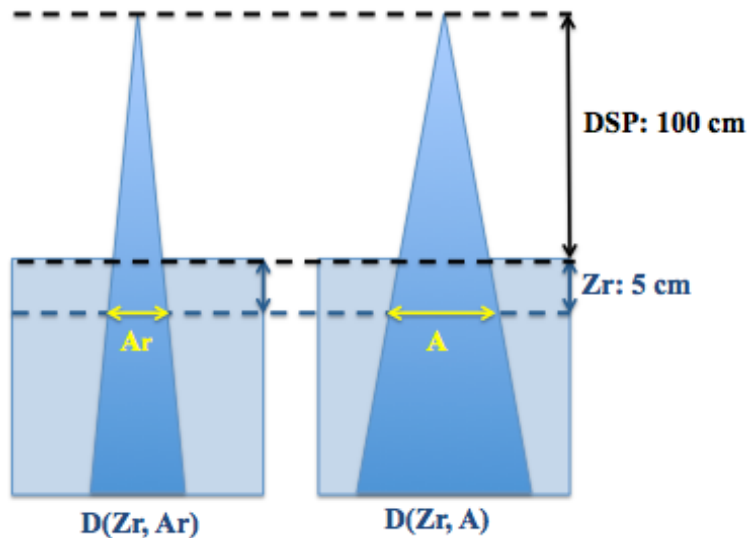


Figure III-33 : Mesure des FOC, DSD de 100 cm, profondeur $Z_r=5$ cm, pour une taille de champ de référence A_r en fonction d'une taille de champ A .

Les résultats des FOC entre les données mesurées et les calculs MC sont présentés dans la Figure III-34.

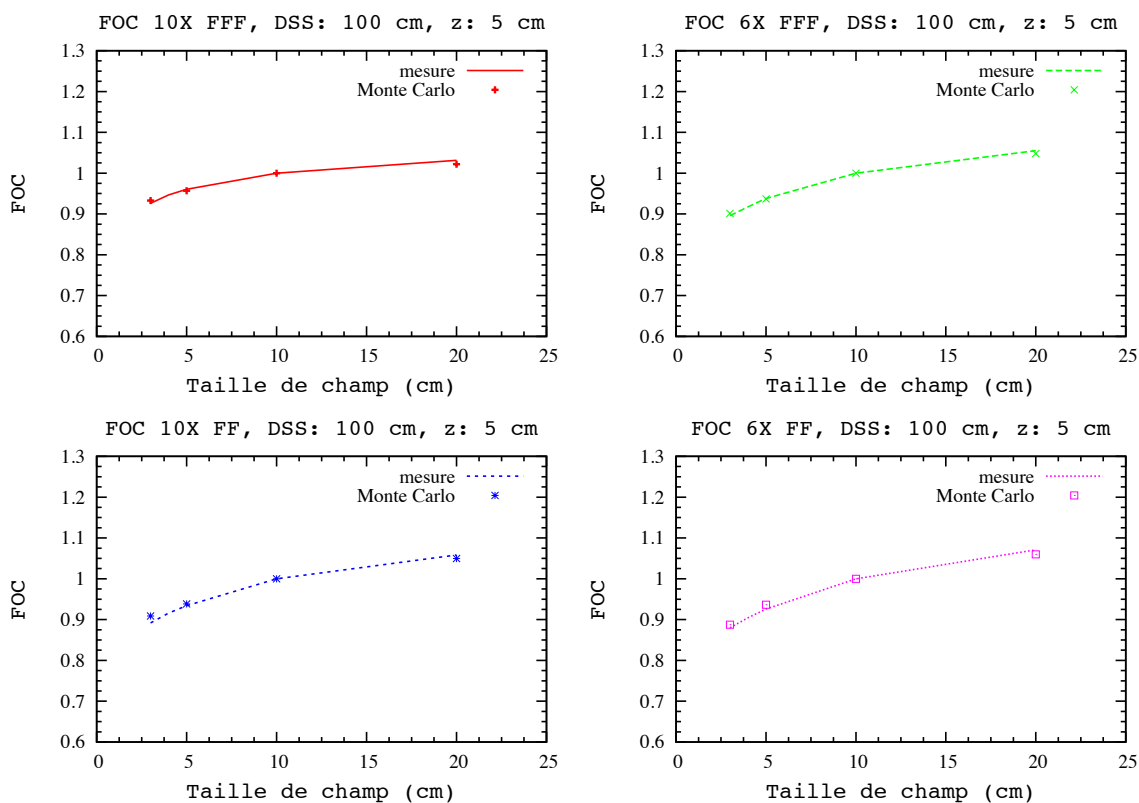


Figure III-34 : Facteur d'ouverture collimateur (FOC) à DSS: 100 cm, une profondeur de 5 cm dans la cuve d'eau, pour un faisceau de photons de 6X et 10X en mode FF et FFF, pour 4 tailles de champ 3x3, 5x5, 10x10 et 20x20 cm².

La comparaison des FOC mesurés et calculés montrent une bonne concordance entre eux, avec un écart de dose relative calculé inférieur à 1% pour toutes les énergies et tailles de champ sauf pour l'énergie 6X FF avec une taille de champ de 5x5 cm² et l'énergie 10X FF avec la taille de champ 3x3 cm² où l'écart relatif est de 1,13% et 1,9% (resp.). Le Tableau III-2 regroupe les écarts relatifs de la dose absorbée calculés pour toutes les énergies et tailles de champ étudiées.

Ecart relatif des FOC (%)				
Taille de champ (cm ²)	Types de faisceaux (énergies)			
	6X FFF	10X FFF	6X FF	10X FF
20x20	0,68	0,89	1,03	0,83
10x10	0	0	0	0
5x5	0,13	0,36	1,13	0,44
3x3	0,61	0,74	0,83	1,9

Tableau III-2 : Ecart de dose absorbée relatif des FOC pour les faisceaux 6X et 10X en mode FF et FFF, pour les tailles de champ 3x3 à 20x20 cm².

III.5 CONCLUSION

Dans ce chapitre nous avons modélisé les éléments de la tête de l'accélérateur linéaire TrueBeam[®] de Varian au moyen de la plateforme de simulation Monte-Carlo GATE. Afin de réaliser nos simulations, les fichiers d'espace des phases fournis par Varian ont été utilisés au-dessus des éléments permettant la mise en forme du faisceau d'irradiation.

Notre modèle a été comparé aux mesures expérimentales grâce aux rendements en profondeur, aux profils de dose absorbée et aux facteurs d'ouverture collimateur pour des tailles de champ allant de 3x3 à 20x20 cm² et pour quatre énergies 6X FF, 10X FF, 6X FFF et 10X FFF. Nous avons démontré une bonne concordance, au travers de l'analyse faite par gamma index, entre les mesures expérimentales et les calculs MC, respectivement 99% et 97% des points de dose des rendements et des profils respectent les critères de gamma index de 2%-2mm et des écarts acceptables pour l'analyse des FOC inférieur à 1% pour les faisceaux de photons 6X et 10X en mode FFF. Ceci a permis sa validation dans les milieux homogènes.

Cette première étape nous permet de valider la base principale de l'accélérateur qui sera utilisé pour les prochaines études. Bien que quatre énergies aient été simulées, la suite de nos études concerne les modes d'énergies 6X et 10X FFF, énergies utilisées dans le cadre des traitements des CBP.

Chapitre 4

IV. ETUDES EN MILIEUX HETEROGENES : CAS MESURABLES	97
IV.1 INTRODUCTION	97
IV.2 MESURES EXPERIMENTALES	97
IV.2.1 Fantômes	97
IV.2.2 Mesure	98
IV.2.2.1 Les films radiochromiques	99
IV.2.2.1.1 Calibration	100
IV.3 CALCUL MONTE-CARLO.....	102
IV.4 ALGORITHMES ANALYTIQUES	103
IV.5 RESULTATS.....	104
IV.5.1 Variation de la taille de champ	105
IV.5.1.1 Champ 8x8 cm ² , 10X FFF, ρ 0,24 g.cm ⁻³	106
IV.5.1.2 Champ 8x8 cm ² , 6X FFF, ρ 0,24 g.cm ⁻³	108
IV.5.1.3 Champ 3x3 cm ² , 10X FFF, ρ 0,24 g.cm ⁻³	110
IV.5.1.4 Champ 3x3 cm ² , 6X FFF, ρ 0,24 g.cm ⁻³	112
IV.5.2 Variation de la densité	114
IV.5.2.1 Champ 3x3 cm ² , 10X FFF, ρ 0,12 g.cm ⁻³	115
IV.5.2.2 Champ 3x3 cm ² , 6X FFF, ρ 0,12 g.cm ⁻³	117
IV.6 DISCUSSION.....	119
IV.7 CONCLUSION	120

IV. ETUDES EN MILIEUX HETEROGENES : CAS MESURABLES

IV.1 INTRODUCTION

Le but de ce chapitre est d'estimer les limites de l'algorithme AAA utilisé actuellement en routine clinique et de l'algorithme Acuros (en phase d'essai) dans des cas mesurables en fonction de la variation de la taille de champ et de la densité pulmonaire. Les résultats obtenus avec les algorithmes AAA et Acuros seront comparés aux mesures expérimentales et aux calculs MC.

IV.2 MESURES EXPERIMENTALES

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe I.2.3.7, les traitements du cancer du poumon peuvent être réalisés en respiration libre (RL) ou en inspiration profonde, « Deep Inspiration Breath Hold » (DIBH). Entre ces deux cas, une variation de la densité du poumon est observée. Nous avons estimé la densité pulmonaire pour ces deux techniques à l'aide des images TDM des patients de l'IUCT. La densité pulmonaire observée variait en moyenne de 0,11 à 0,4, respectivement pour les traitements en DIBH et RL (en phase expiratoire).

IV.2.1 Fantômes

Afin de simuler ces densités pulmonaires, le liège, matériau de faible densité, est choisi. Deux types de liège sont utilisés : du liège non expansé avec une densité de 0,24 (correspondant à du tissu pulmonaire en RL) et du liège expansé avec une densité plus faible de 0,12 (DIBH), cf. Figure IV-1.

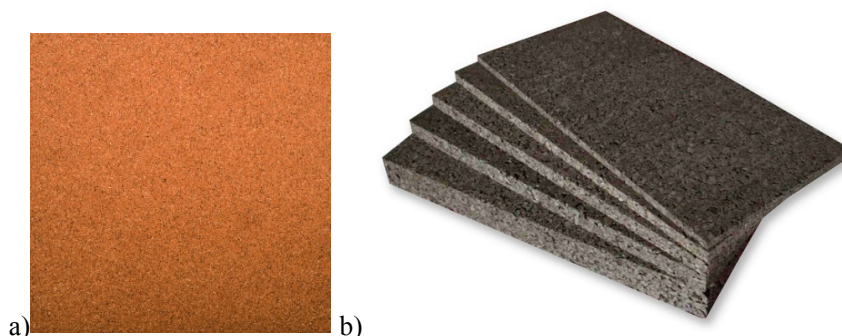


Figure IV-1 : Plaques de liège ; a) liège non expansé: ρ : 0,24 g.cm⁻³; b) liège expansé: ρ : 0,12 g.cm⁻³

Les fantômes inhomogènes contiennent des plaques de polyméthacrylate de méthyle (PMMA), équivalent eau et de liège, équivalent poumon. Leurs dimensions sont de 30x30x25 cm³ et ils sont

composés de 3 cm de PMMA (plaque ayant une épaisseur de 1 cm), 7 cm de liège (épaisseur de 2 mm pour le liège non expansé et 1 cm pour le liège expansé) et enfin 15 cm de PMMA (cf. Figure IV-2).



Figure IV-2 : a) Photo du fantôme hétérogène composé de liège non expansé à gauche ($\rho: 0,24 \text{ g.cm}^{-3}$); b) Photo du fantôme hétérogène composé de liège expansé à droite ($\rho: 0,12 \text{ g.cm}^{-3}$)

IV.2.2 Mesure

La dose absorbée est mesurée à différentes profondeurs du fantôme avec des films EBT3 Gafchromic (Ashland ISP, Wayne, NJ) à une DSP de 100 cm, pour deux énergies de photons 6X et 10X en mode FFF et pour une taille de champ de $8 \times 8 \text{ cm}^2$ et $3 \times 3 \text{ cm}^2$. Un schéma du fantôme hétérogène avec la mise en place des films est visible en Figure IV-3.

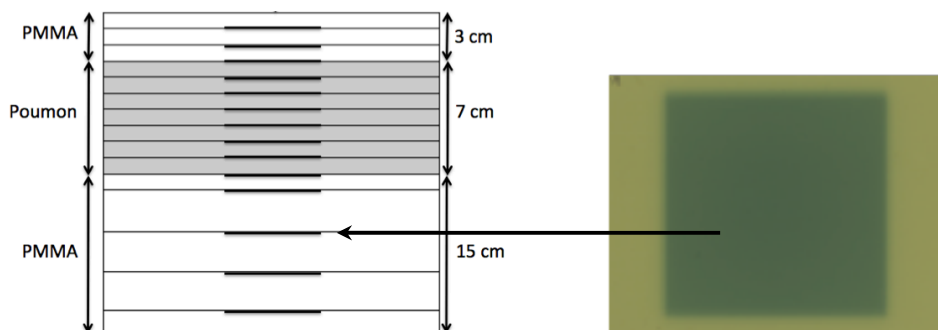


Figure IV-3: Schéma du fantôme hétérogène, composé de couches de PMMA (densité équivalente eau) et de liège (densité équivalente poumon). Les films Gafchromic EBT3 sont placés à différentes profondeurs et identifiés par des traits noirs.

Le récapitulatif des mesures réalisées est consigné dans le Tableau IV-1 :

Type de faisceaux (énergie)	Taille de champ (cm ²)		
	8x8	3x3	
	densité		
	0,24	0,24	0,12
6X FFF	✓	✓	✓
10X FFF	✓	✓	✓

Tableau IV-1 : Récapitulatif des mesures expérimentales réalisées pour l'étude dans des fantômes hétérogènes

IV.2.2.1 Les films radiochromiques

Les films radiochromiques sont des détecteurs passifs très utilisés en RTE qui permettent de fournir une distribution spatiale en deux dimensions de la dose absorbée avec une excellente résolution spatiale. La Figure IV-4 schématise la composition d'un film Gafchromic EBT3. Il est composé de trois couches : une couche active centrale ($\approx 30 \mu\text{m}$) et de deux couches de part et d'autre de cette dernière permettant de la protéger ($\approx 125 \mu\text{m}$) à base de polyester transparent (ISP). Ils sont à développement direct ce qui enlève les contraintes du développement chimique. Le film EBT3 se colore immédiatement au moment de l'irradiation (cf. Figure IV-5) mais il est recommandé de le stocker à l'abri de la lumière pendant au moins 12h afin que le processus de polymérisation se stabilise. L'intensité de la coloration du film est proportionnelle à la dose absorbée et est exprimée en densité optique (DO). L'Équation IV-1 énonce la formule de la DO, où I_0 correspond au flux lumineux traversant le film et I le flux en sortie du film.

$$DO = \log\left(\frac{I_0}{I}\right)$$

Équation IV-1 : Loi de Beerlambert, formule de la densité optique DO (sans unité), où I , intensité de la lumière transmise à travers le film et I_0 , intensité de la lumière incidente mesurée en absence de film.

La gamme de doses acceptable pour les films est assez large de 0,02 à 8 Gy. Les films ont été découpés par souci d'ergonomie car l'influence de la taille du film n'affecte pas sa réponse, ni l'incertitude de la mesure (Martisíková et al., 2008). Leur efficacité a été prouvée par son indépendance en énergie (Cheung et al., 2001). Les mesures de dose absorbée en 2D sont réalisées avec des films Gafchromic[®] EBT3 dans le plan perpendiculaire à l'axe du faisceau incident à différentes profondeurs du fantôme.

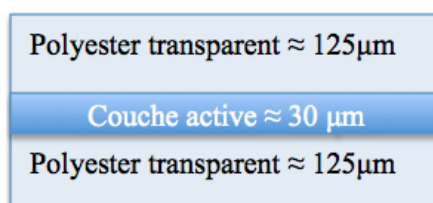


Figure IV-4 : Film Gafchromic EBT3 vu en coupe

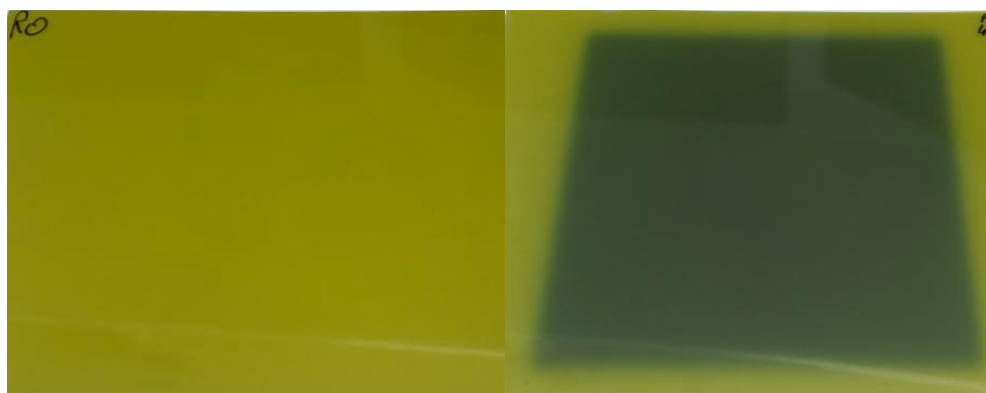


Figure IV-5 : Film Gafchromic[®] EBT3 vierge à gauche et irradié à droite, taille de champ 8x8 cm², énergie 6X mode FFF.

Les films EBT3 présentant une variation de réponse inférieure à 5 % au sein d'un même lot et la variation entre différents lots pouvant atteindre 12 % (Reinhardt et al., 2012), l'étalonnage des films de notre étude a donc été réalisé pour chaque lot de film.

Le scanner utilisé pour la lecture des films est Epson 10000XL. Afin d'optimiser la linéarité de réponse et la sensibilité, des sources de lumière rouge avec une longueur d'onde de 630 nm sont utilisées car c'est la longueur d'onde de sensibilité maximale du film (Butson et al., 2005; Zeidan et al., 2006). La réponse des films étant très sensible à l'orientation sur le scanner (Buston et al., 2003), ils ont été scannés sur la même face présentée au faisceau et dans la même orientation. Il a été placé un repère sur chaque film afin de pouvoir s'orienter facilement (lettre R en haut du film).

IV.2.2.1.1 Calibration

Une calibration permettant de relier la densité Optique (DO) à la dose absorbée par le film est générée pour chaque énergie de faisceau utilisée. L'irradiation est réalisée par l'accélérateur linéaire TrueBeam[®] pour des faisceaux de photons de 6X et 10X en mode FFF. Pour ce faire, pour chaque énergie, 4 films sont irradiés à DSP95 (Distance source film de 1 m), à une profondeur de 5 cm sous les plaques de PMMA, pour une taille de champ de 10x10 cm² et un débit de dose de 400 UM/min. Dans ces conditions, 1 UM vaut 1 cGy (incertitude de 1%). La Figure IV-6 montre l'irradiation de chaque film avec 4 niveaux de dose, un nombre d'UM à 100%, 40%, 16% et 0% (à blanc) de la dose maximale, soit respectivement 400, 160, 64 et 0 UM. Les courbes de calibration sont générées à l'aide du logiciel FilmQA Pro 2014[®] de la marque 3Cognition LLC (Great Neck, NY). Une courbe de calibration est produite pour chaque énergie utilisée. La Figure IV-7 représente la courbe de calibration obtenue pour l'énergie 10X FFF.

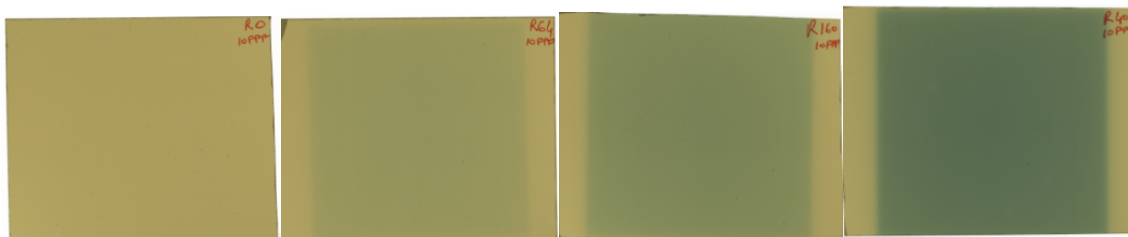


Figure IV-6 : Irradiation des films EBT3 selon 4 niveaux de dose pour réaliser la courbe de calibration, 0%, 16%, 40%, et 100% de gauche à droite

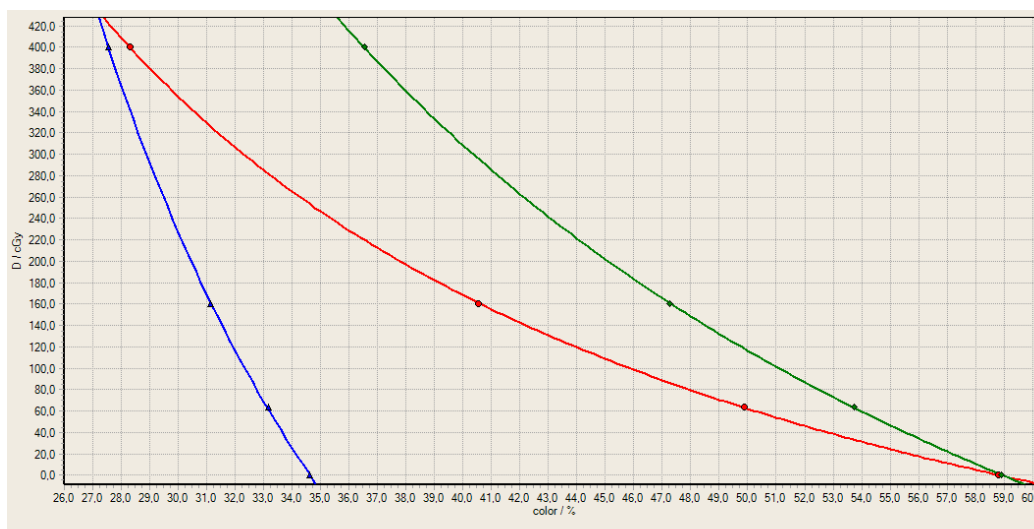


Figure IV-7: Courbe de calibration des films Gafchromic[®] avec FilmQPro2014 de la société Ashland pour une énergie de photons de 10XFFF.

Les films doivent être correctement irradiés et numérisés. La numérisation est réalisée après une chauffe du scanner définie par le constructeur et avec une résolution de 71 dpi au format .tif (cf. Figure IV-8).

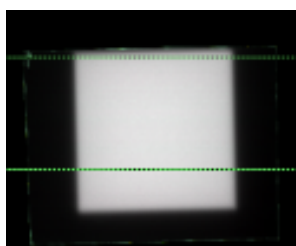


Figure IV-8 : Film EBT3 convertie au format .tif.

La Figure IV-9 présente la distribution de la dose absorbée obtenue sur un film EBT3 irradié et étalonné avec la courbe de calibration.

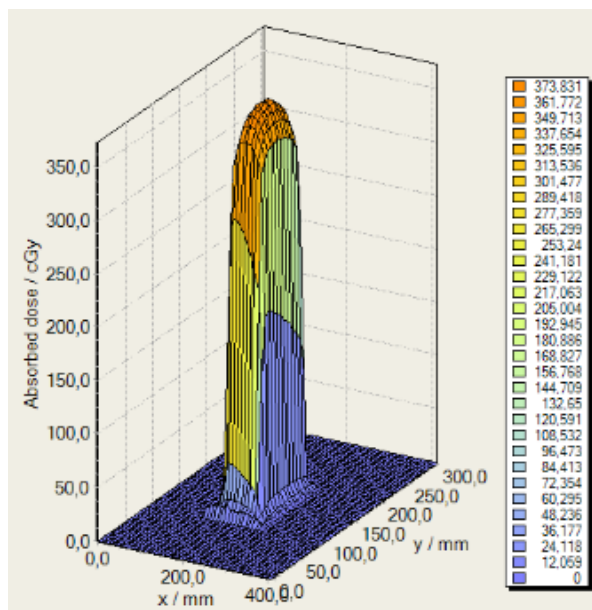


Figure IV-9 : Distribution de la dose absorbée (cGy) en fonction de l'axe x et y (mm) du film EBT3.

IV.3 CALCUL MONTE-CARLO

Les mêmes conditions établies dans les mesures expérimentales sont simulées en utilisant l'accélérateur linéaire de particules modélisé avec le code GATE (cf. chapitre III). Les fichiers d'espaces des phases fournis par Varian, contenant au total pour chaque énergie entre 2,4 et 2,6 milliards de particules, sont placés au-dessus des mâchoires X et Y afin de pouvoir ajuster la taille de champ voulue (cf. Figure III-1).

Ainsi, le calcul MC a été réalisé à une DSP de 100 cm, pour deux énergies de photons 6X et 10X en mode FFF et pour une taille de champ de $8 \times 8 \text{ cm}^2$ et $3 \times 3 \text{ cm}^2$ dans les fantômes multicouches hétérogènes représentés sur la Figure IV-2. La Figure IV-10 présente la modélisation MC du fantôme multicouche hétérogène pour les tailles de champ de 8×8 et $3 \times 3 \text{ cm}^2$. Le même nombre de particules et les mêmes PSF ont été utilisés que pour les études dans l'eau. La taille de la matrice est variable et adaptée à la dimension du champ.

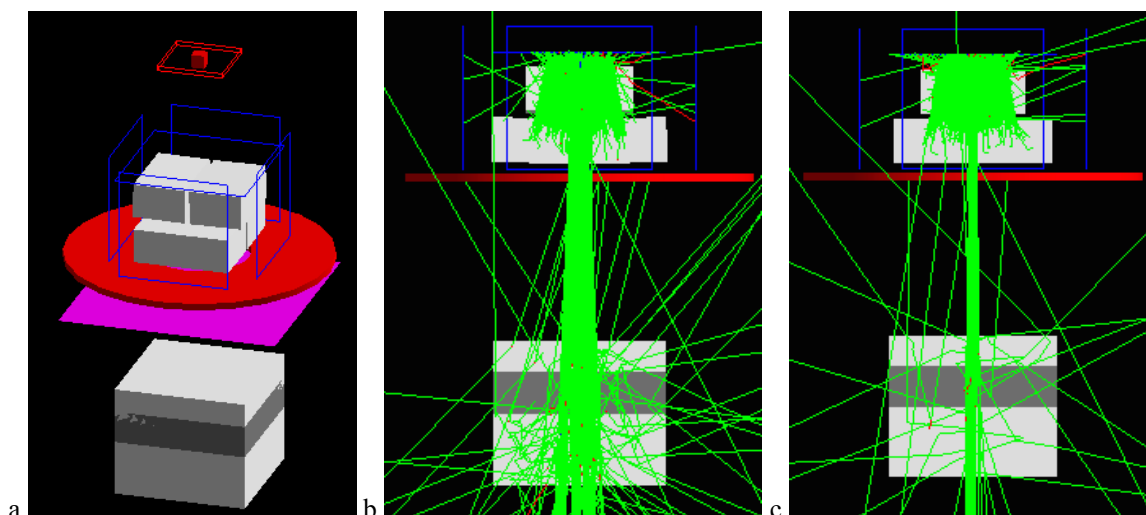


Figure IV-10 : a. Modélisation Monte-Carlo du fantôme multicouche hétérogène (cf. Figure IV-2); b. Simulation taille de champ $8 \times 8 \text{ cm}^2$; c. Simulation taille de champ $3 \times 3 \text{ cm}^2$.

Afin de limiter les temps de calcul, les « doseActor » ne sont pas appliqués sur l'ensemble du fantôme mais autour du faisceau. Les fichiers de sortie sont obtenus au format .raw/.mhd.

IV.4 ALGORITHMES ANALYTIQUES

Les calculs sont effectués avec les algorithmes AAA et Acuros d'Eclipse (cf. paragraphe II.3). Afin de réaliser les calculs dans la même configuration que les mesures expérimentales, les deux fantômes hétérogènes (cf. Figure IV-2) sont scannés (scanner General Electric Lightspeed) et implémentés dans Eclipse. Les images TDM d'un des fantômes hétérogènes et la distribution de la dose absorbée dans ce dernier sont visibles sur la Figure IV-11. La taille du voxel de la grille utilisé est de 0,25 cm.

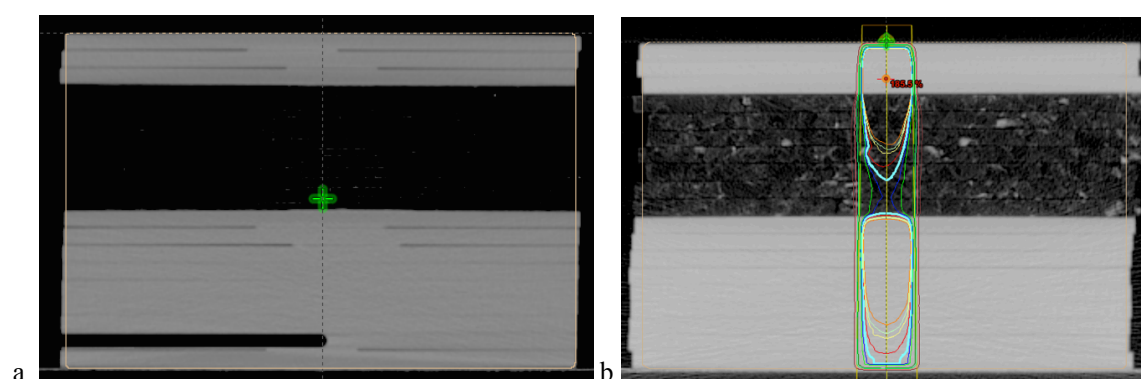


Figure IV-11 : a. TDM du fantôme hétérogène liège (cf. Figure IV-2 b); b. Avec calcul de dose réalisé avec le TPS Eclipse.

IV.5 RESULTATS

La Figure IV-12 montre les différentes positions sur le champ du faisceau où ont été tracés les PDD pour les calculs MC, sur les films Gafchromics pour les mesures expérimentales, sur le TPS Eclipse pour l'algorithme AAA et Acuros DTM. Les résultats sont représentés pour les énergies de 6 et 10X en mode FFF pour les deux fantômes hétérogènes (respiration libre and DIBH) pour des tailles de champ de 3x3 et 8x8 cm².

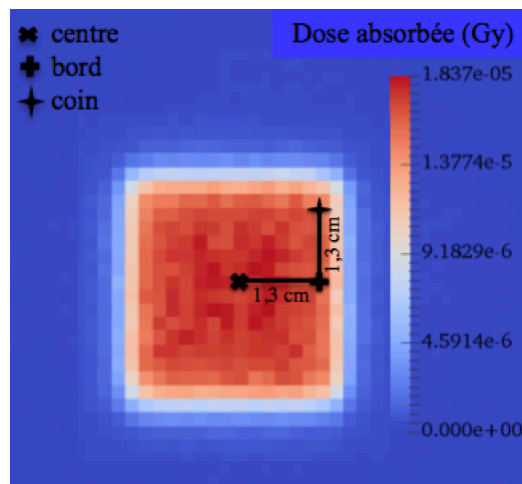


Figure IV-12 : Représentation des points où ont été tracés les PDD parallèlement à l'axe du faisceau, exemple pour une taille de champ de 3x3 cm². *Croix* au centre, *plus* dans le bord, et *étoile* dans le coin.

Les premiers résultats évaluent la variation de la taille de champ pour une même densité massique pulmonaire, puis dans un second temps la variation de la densité pour une taille de champ fixe.

IV.5.1 Variation de la taille de champ

La Figure IV-13 montre le résultat pour deux tailles de champ de 8x8 et 3x3 cm² pour une densité de 0.24 (fantôme hétérogène avec le liège non expansé) et un faisceau de 6X FFF.

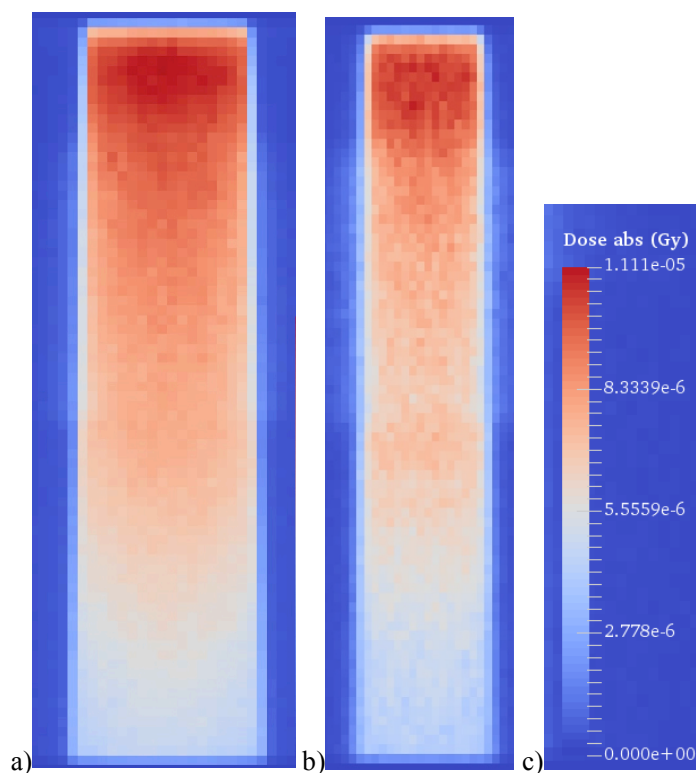


Figure IV-13 :Matrices de dose absorbée (Gy) 2D obtenues avec MC dans le fantôme en respiration libre, énergie 6FFF ; a) taille de champ 8x8 cm² ; b) taille de champ 3x3 cm² ; c) Echelle de dose absorbée (Gy)

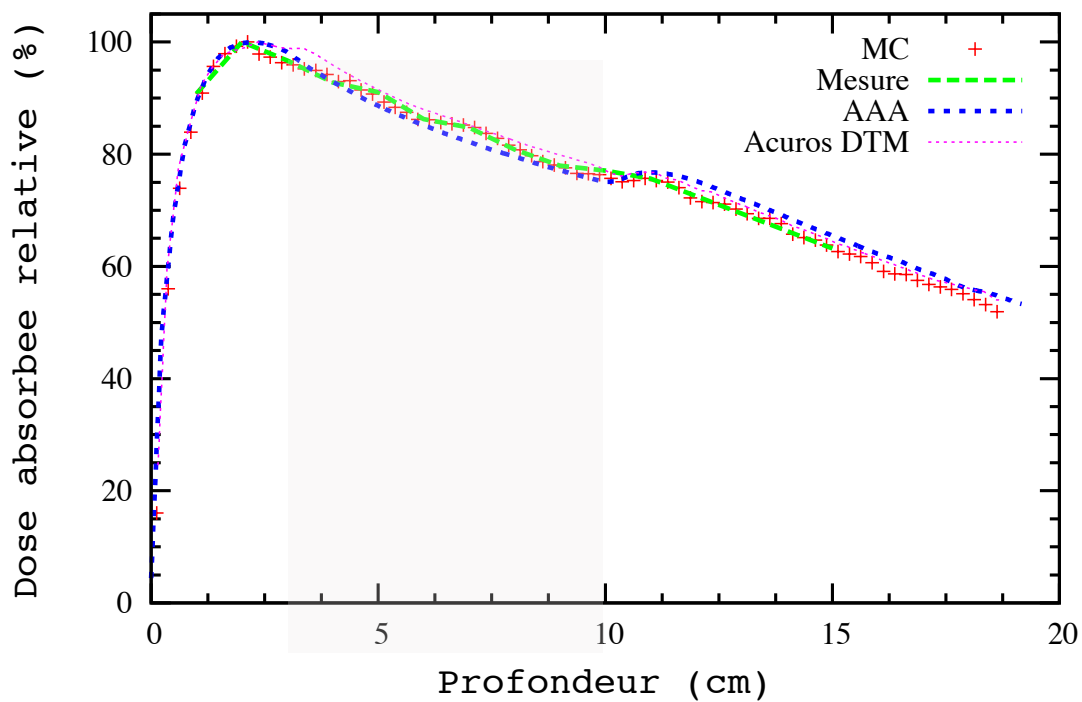
Visuellement sur ces matrices 2D une modification de la distribution de dose dans le liège est observée. Lorsque la taille de champ diminue la dose absorbée dans le faisceau primaire et en dehors diminue également.

Sont représentés dans un premier temps les comparaisons des PDD obtenus pour un faisceau 10X FFF (cf. Figure IV-14) puis 6X FFF (cf. Figure IV-15) pour une taille de champ de 8x8 cm², puis de 3x3 cm² (cf. Figure IV-16 et Figure IV-17).

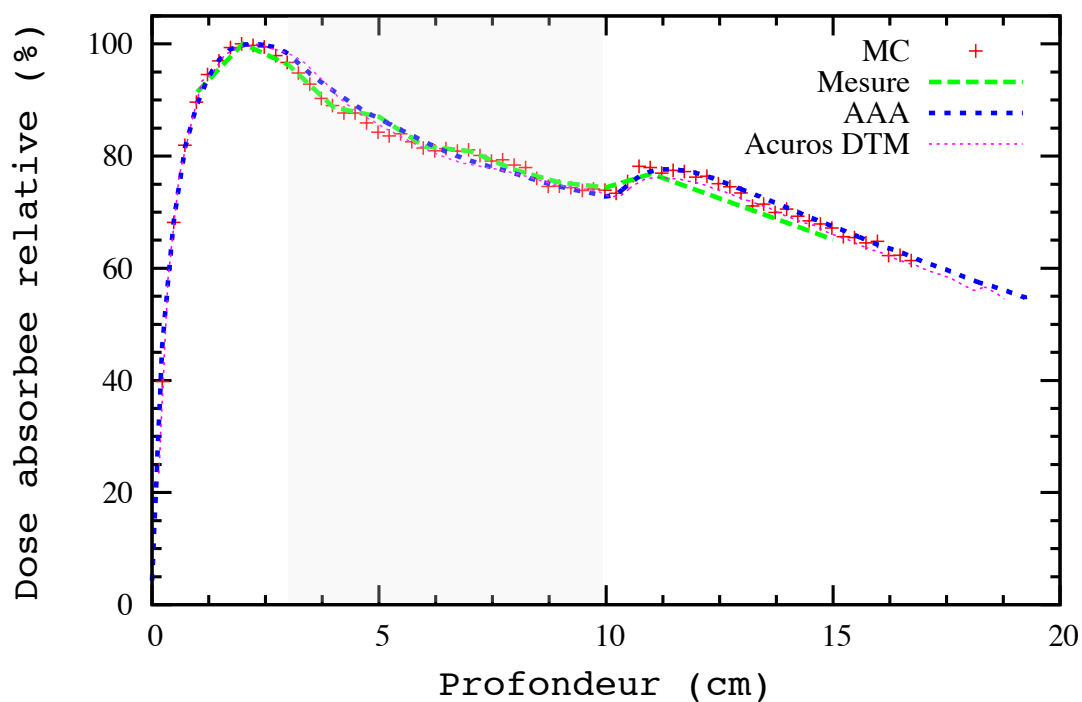
L'ensemble des représentations graphiques comparent les distributions de dose absorbée par rapport aux mesures expérimentales, des calculs MC, de l'algorithme AAA et de l'algorithme Acuros pour les rendements tracés sur les 3 axes définis dans la Figure IV-12. La normalisation est réalisée au maximum de dose absorbée.

IV.5.1.1 Champ 8x8 cm², 10X FFF, ρ 0,24 g.cm⁻³

10X FFF, 8x8 cm², densite: 0.24 g.cm⁻³, centre



10X FFF, 8x8 cm², densite: 0.24 g.cm⁻³, bord



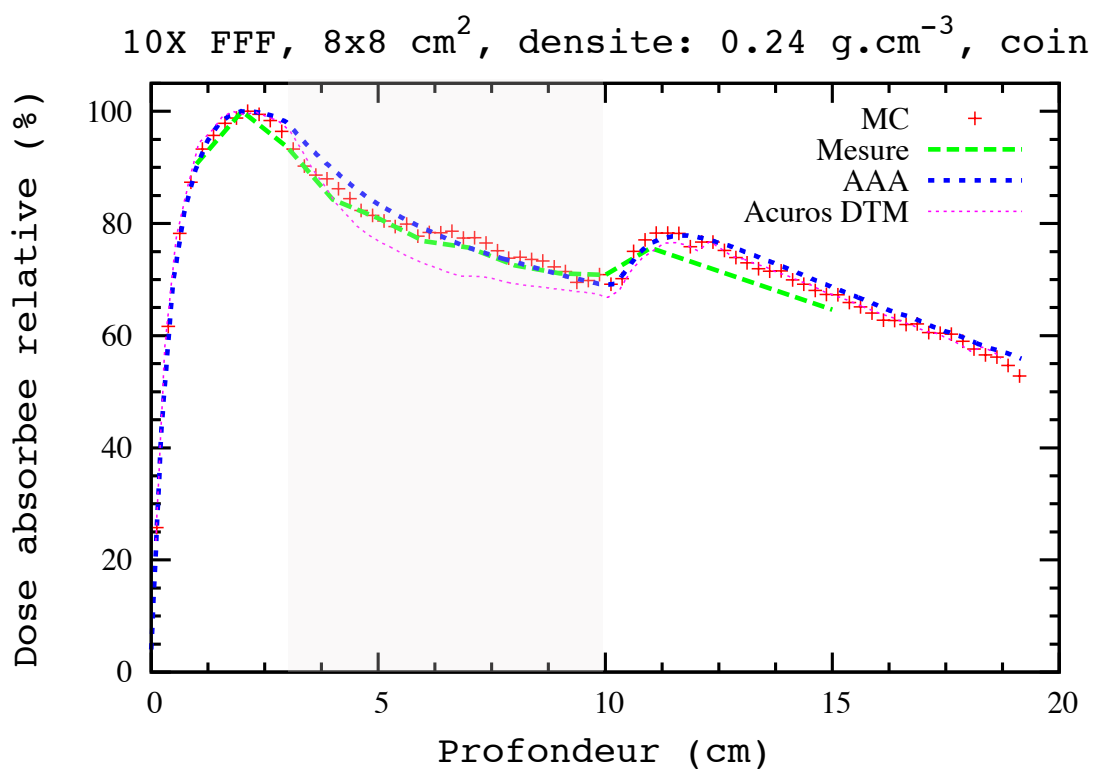
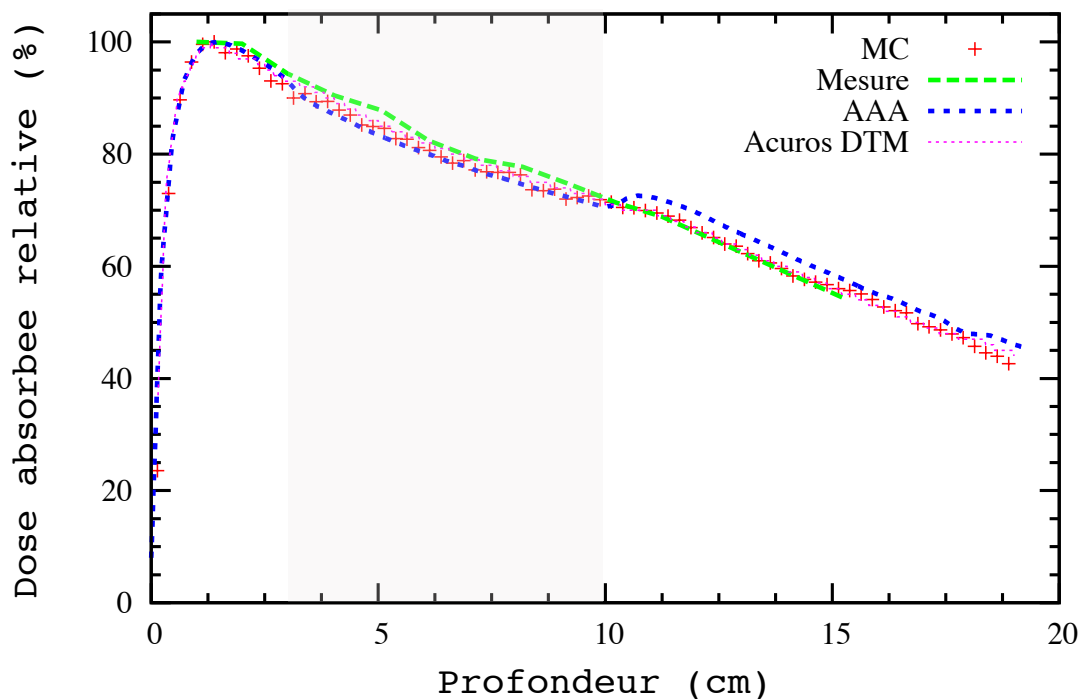


Figure IV-14 : Comparaison des rendements en profondeur dans le fantôme hétérogène (cf. Figure IV-2 a), densité pulmonaire 0,24, pour une taille de champ de 8x8 cm² et un faisceau 10X FFF, entre les calculs Monte-Carlo (MC), les mesures expérimentales (mesure), les algorithmes AAA et Acuros Dose To Medium (DTM). a) PDD au centre ; b) PDD au bord ; c) PDD au coin (cf. Figure IV-12).

Pour un faisceau 10X FFF, une taille de champ 8x8 cm² et une densité de 0,24, que ce soit pour les PDD dans l'axe (centre), dans le bord ou dans le coin MC, AAA et Acuros se conforme aux mesures expérimentales dans l'hétérogénéité et en dehors.

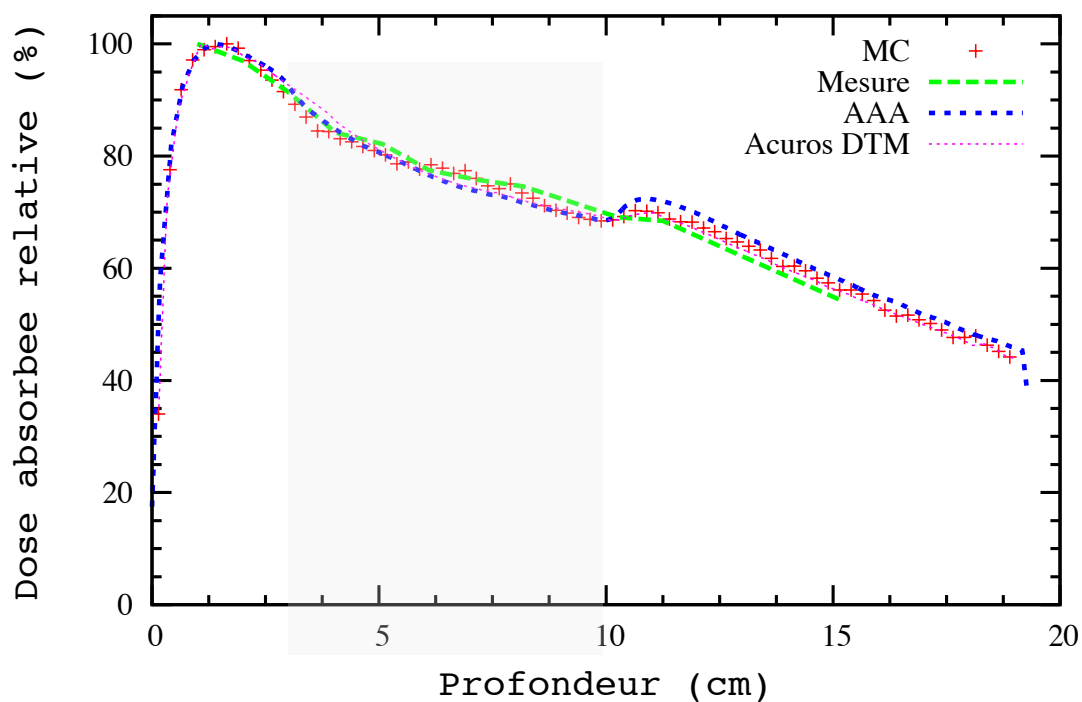
IV.5.1.2 Champ 8x8 cm², 6X FFF, ρ 0,24 g.cm⁻³

6X FFF, 8x8 cm², densite: 0.24 g.cm⁻³, centre



a)

6X FFF, 8x8 cm², densite: 0.24 g.cm⁻³, bord



b)

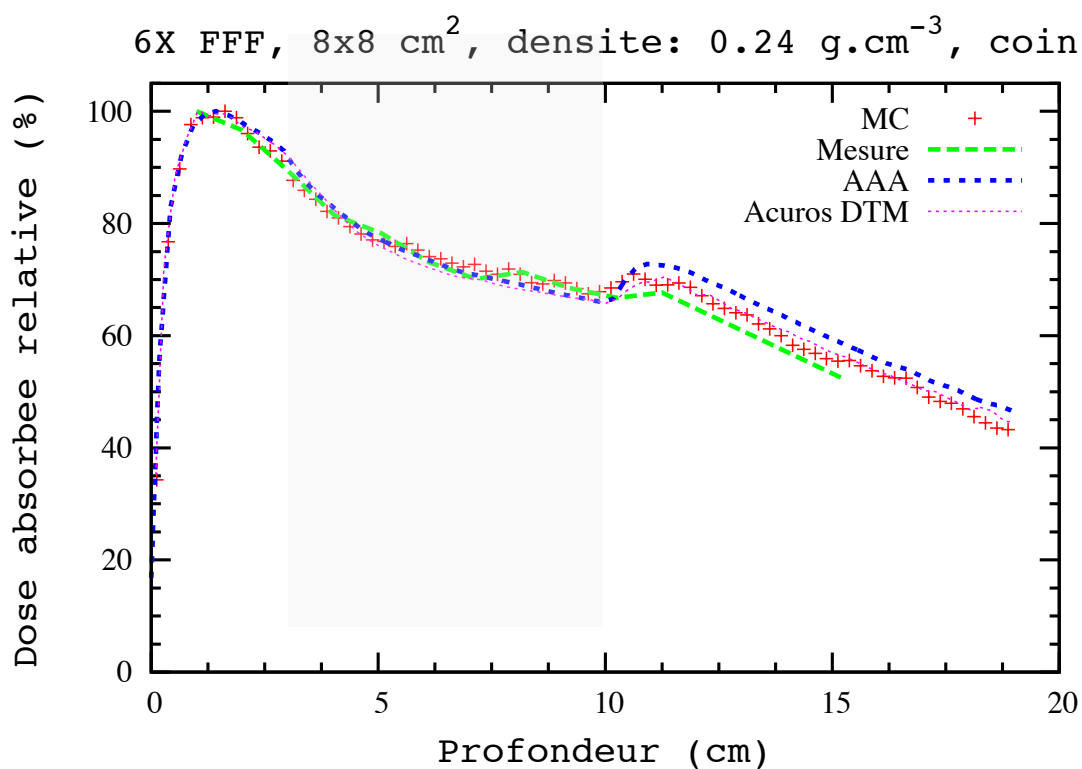


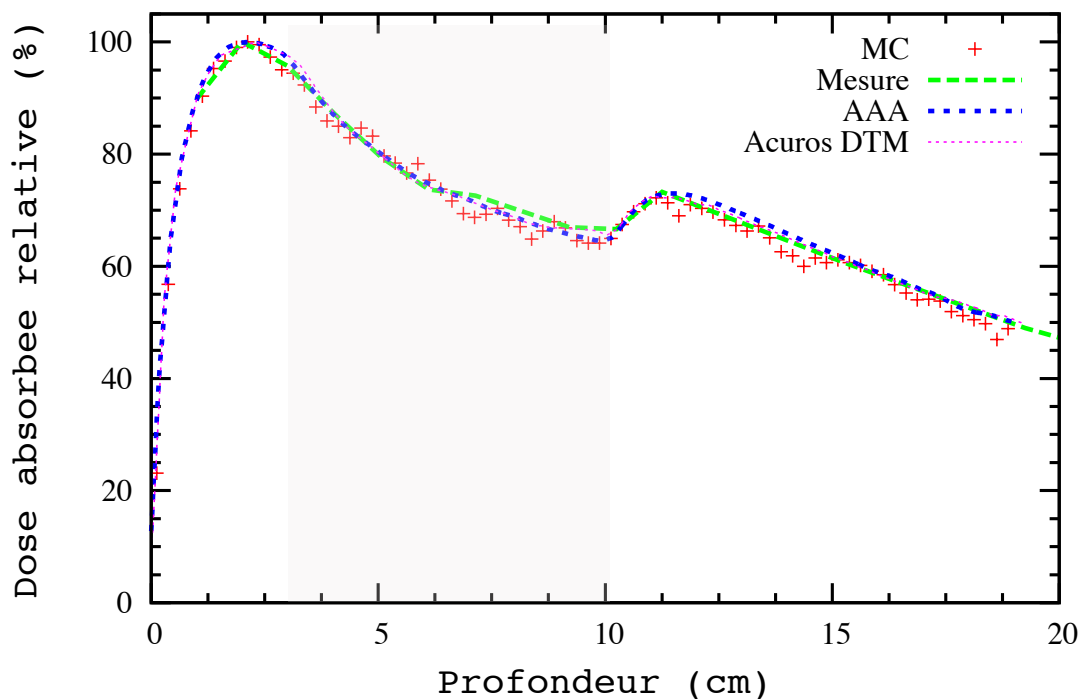
Figure IV-15 : Comparaison des rendements en profondeur dans le fantôme hétérogène (cf. Figure IV-2 a), densité pulmonaire 0,24, pour une taille de champ de 8x8 cm² et un faisceau 6X FFF, entre les calculs Monte-Carlo (MC), les mesures expérimentales (mesure), les algorithmes AAA et Acuros Dose To Medium (DTM). a) PDD au centre ; b) PDD au bord ; c) PDD au coin (cf. Figure IV-12).

Avec un faisceau de 6X FFF, une taille de champ 8x8 cm² et une densité de 0,24, à peu près les mêmes allures sont observées que pour 10X FFF. Les plus grandes différences sont constatées en sortie de l'hétérogénéité pulmonaire équivalente, où AAA surestime de 3% la dose absorbée dans l'axe du faisceau mais cette différence atteint 7% sur le PDD tracé sur le coin du champ.

Tandis que, MC et Acuros se superposent entre eux et aux mesures expérimentales sur tous les axes analysés.

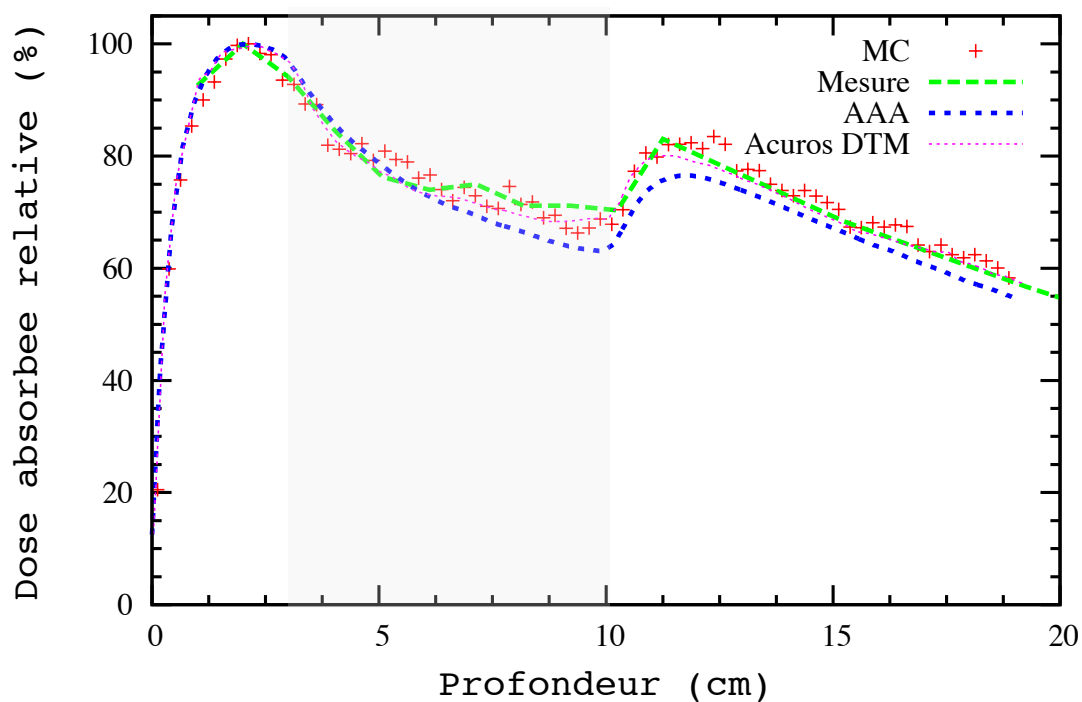
IV.5.1.3 Champ 3x3 cm², 10X FFF, ρ 0,24 g.cm⁻³

10X FFF, 3x3 cm², densite: 0.24 g.cm⁻³, centre



a)

10X FFF, 3x3 cm², densite: 0.24 g.cm⁻³, bord



b)

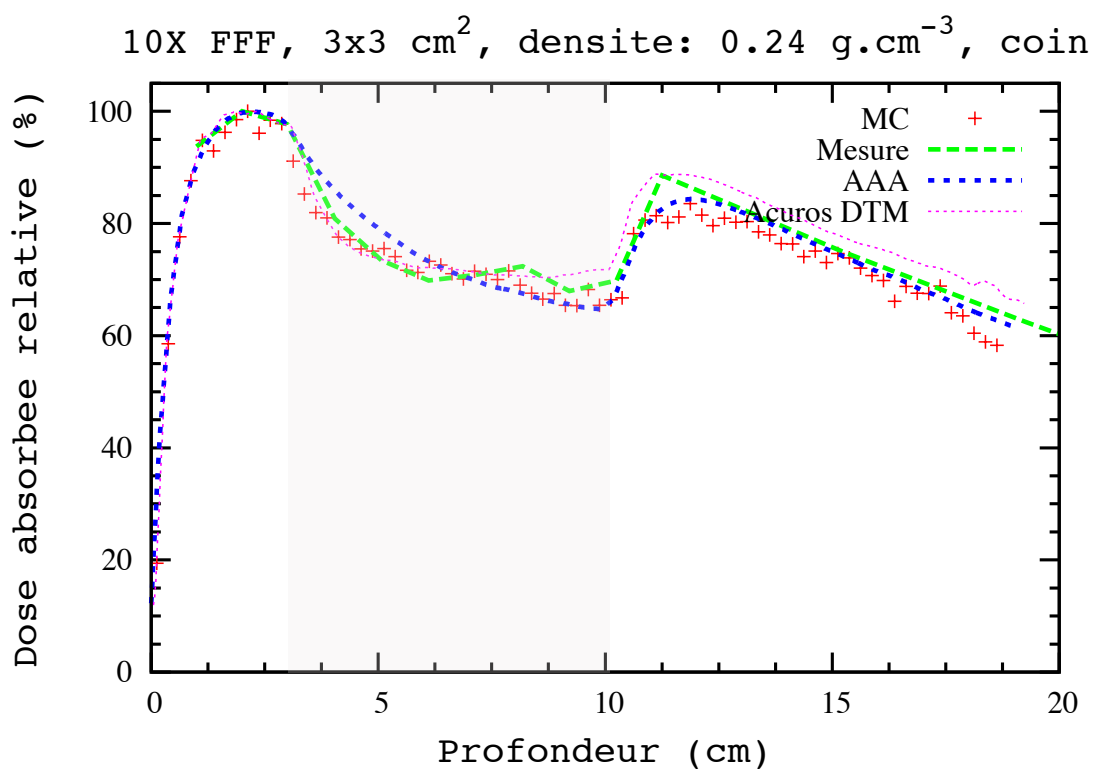


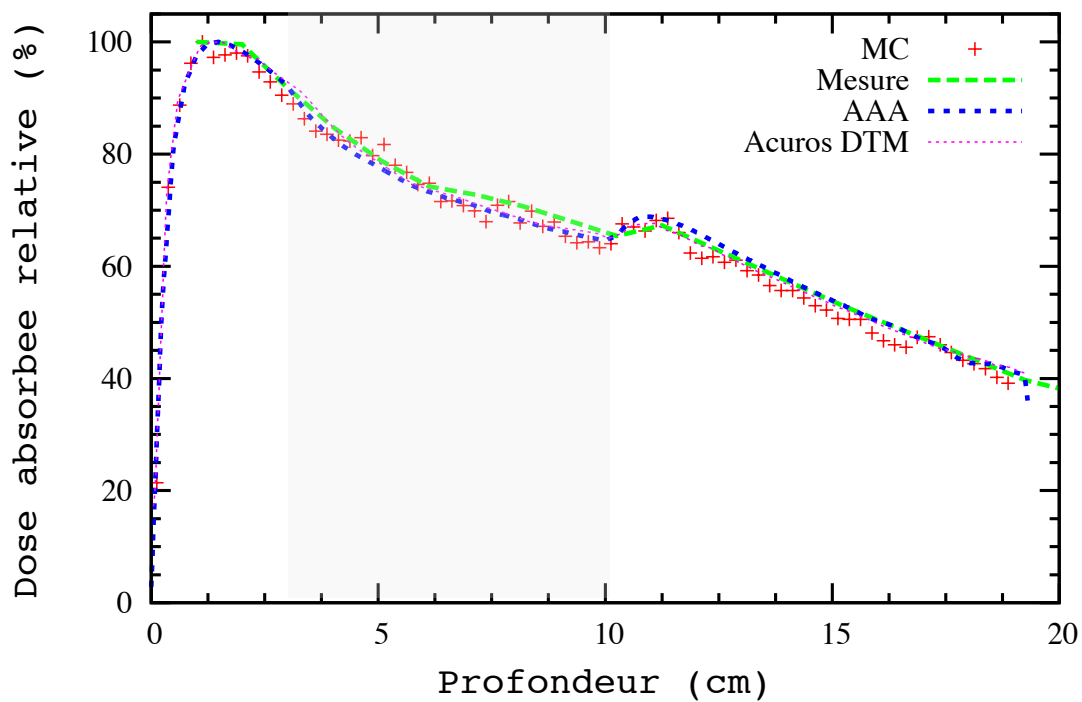
Figure IV-16 : Comparaison des rendements en profondeur dans le fantôme hétérogène (cf. Figure IV-2 a), densité pulmonaire 0,24, pour une taille de champ de 3x3 cm² et un faisceau 10X FFF, entre les calculs Monte-Carlo (MC), les mesures expérimentales (mesure), les algorithmes AAA et Acuros Dose To Medium (DTM). a) PDD au centre ; b) PDD au bord ; c) PDD au coin (cf. Figure IV-12).

Les résultats ici permettent d'apprécier la variation de la taille de champ passant de 8x8 à 3x3 cm² pour la même densité de 0,24 pour un faisceau 10X FFF. Sur l'axe du faisceau les calculs sont fidèles aux mesures expérimentales. Les différences s'observent principalement pour AAA 2 cm avant et en sortie de l'hétérogénéité dans l'eau où AAA sous-estime la dose absorbée.

MC et Acuros, quant à eux respectent l'ensemble des courbes expérimentales.

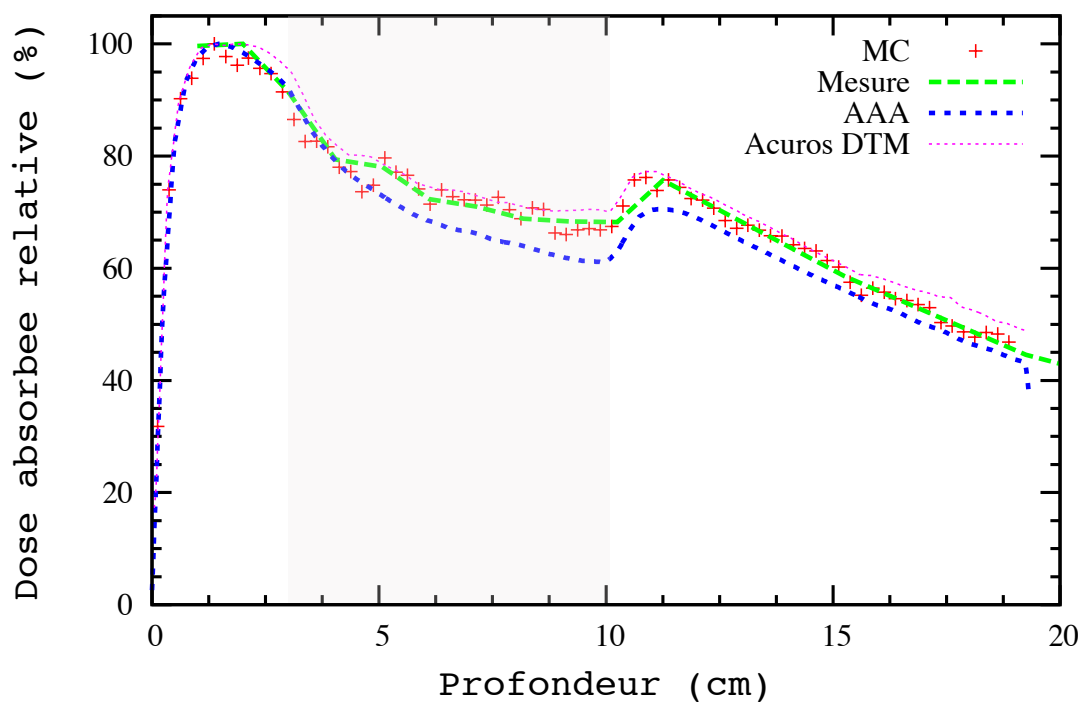
IV.5.1.4 Champ 3x3 cm², 6X FFF, ρ 0,24 g.cm⁻³

6X FFF, 3x3 cm², densite: 0.24 g.cm⁻³, centre



a)

6X FFF, 3x3 cm², densite: 0.24 g.cm⁻³, bord



b)

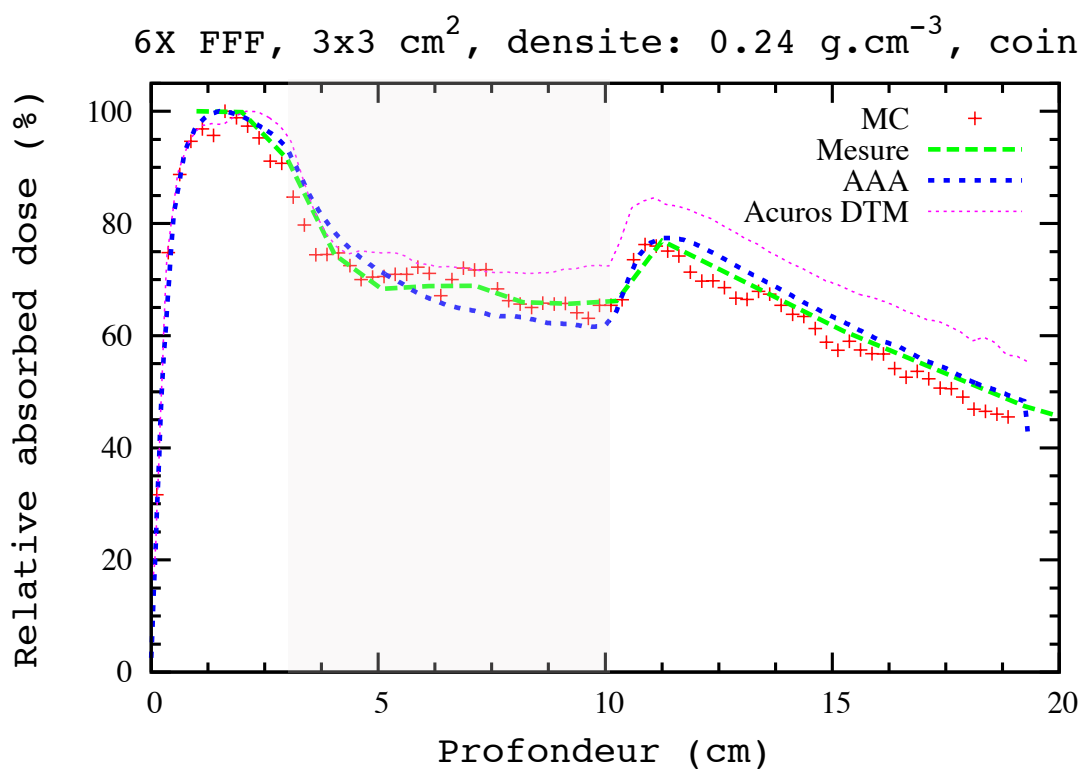


Figure IV-17 : Comparaison des rendements en profondeur dans le fantôme hétérogène (cf. Figure IV-2 a), densité pulmonaire 0,24, pour une taille de champ de 3x3 cm² et un faisceau 6X FFF, entre les calculs Monte-Carlo (MC), les mesures expérimentales (mesure), les algorithmes AAA et Acuros Dose To Medium (DTM). a) PDD au centre ; b) PDD au bord ; c) PDD au coin (cf. Figure IV-12).

Pour un faisceau 6X FFF, une taille de champ de 3x3 cm² et une densité de 0,24, les résultats obtenus dans l'axe du faisceau répondent bien aux mesures expérimentales. Mais comme pour le 10X FFF, l'algorithme AAA sous-estime plus fortement et plus tôt la dose absorbée au sein de l'hétérogénéité équivalente poumon qui continue à la sous-estimer en dehors.

Alors qu'Acuros se conformait parfaitement aux mesures expérimentales dans l'axe du faisceau, à 1,3 cm du bord, et dans le coin du champ les résultats sont moins fidèles aux mesures. Le calcul MC se conforme quant à lui correctement aux mesures expérimentales.

IV.5.2 Variation de la densité

Après avoir évalué l'influence de la taille de champ, les différentes méthodes de calculs ont été comparées pour une taille de champ de $3 \times 3 \text{ cm}^2$ afin d'être proche des conditions cliniques en RTE, et pour les deux fantômes utilisés (densité de 0,24 à 0,12). Les cartes de dose absorbée obtenues pour ces deux densités avec les calculs MC sont représentées sur la Figure A-0-13.

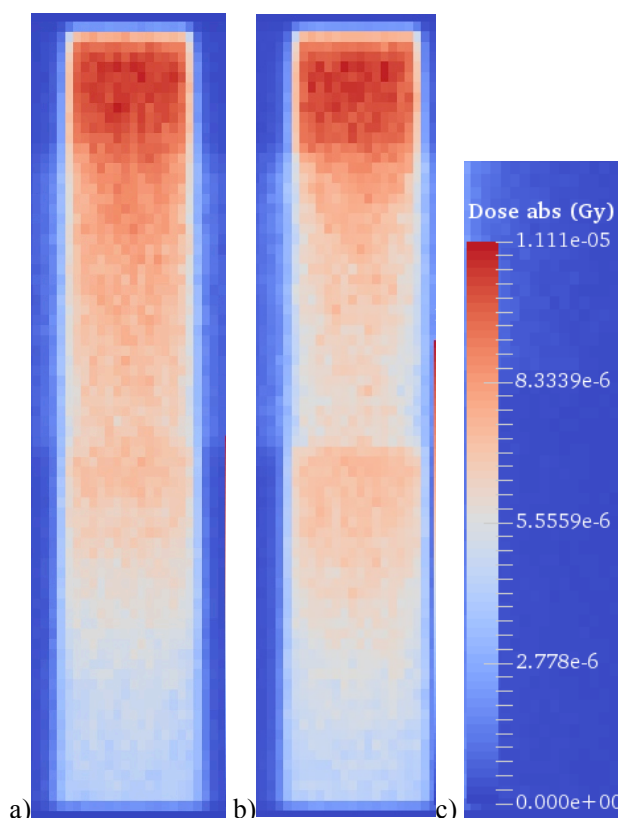


Figure IV-18 : Cartes de dose absorbée obtenus par MC pour une taille de champ de $3 \times 3 \text{ cm}^2$, énergie 6FFF : a): fantôme respiration libre (0.24 g.cm^{-3}); b): fantôme respiration profonde DIBH (0.12 g.cm^{-3}); c) Echelle de dose absorbée en Gy.

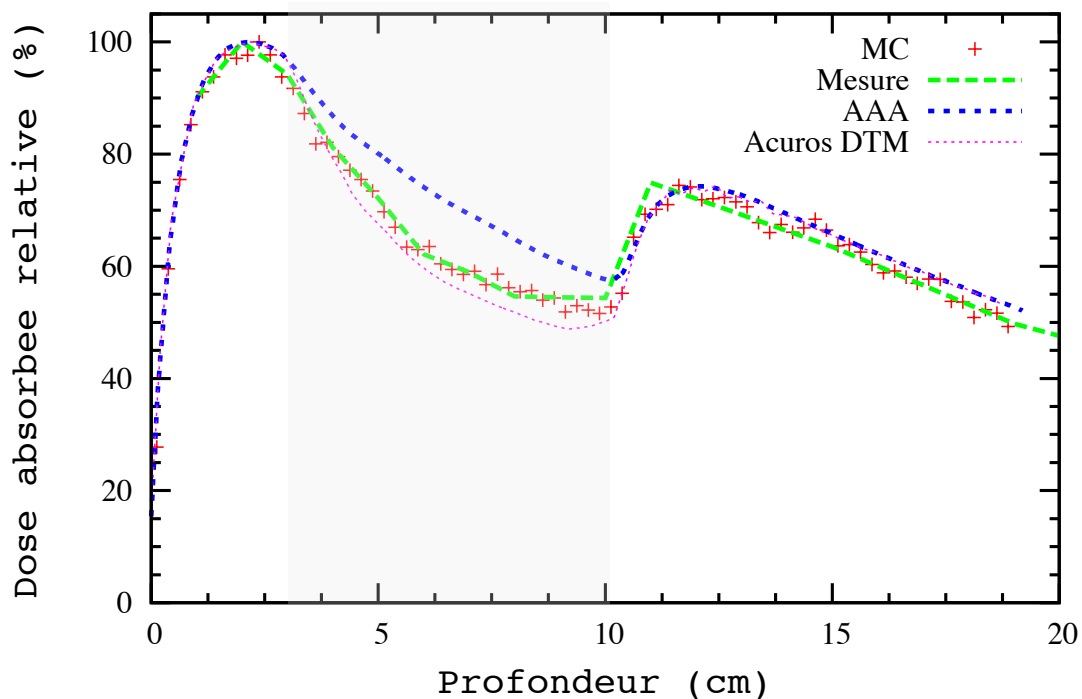
La Figure IV-18 b montre une diminution de la distribution de dose dans le liège plus marquée pour le fantôme hétérogène composé de liège de plus faible densité (0,12).

La Figure IV-19 représente les comparaisons des PDD obtenus pour un faisceau 10X FFF et la Figure IV-20 pour un faisceau de 6X FFF pour une densité de 0.12 et une taille de champ de $3 \times 3 \text{ cm}^2$.

L'ensemble des représentations graphiques comparent les distributions de dose absorbée par rapport aux mesures expérimentales, des calculs MC, de l'algorithme AAA et de l'algorithme Acuros pour les rendements tracés sur les 3 axes définis dans la Figure IV-12.

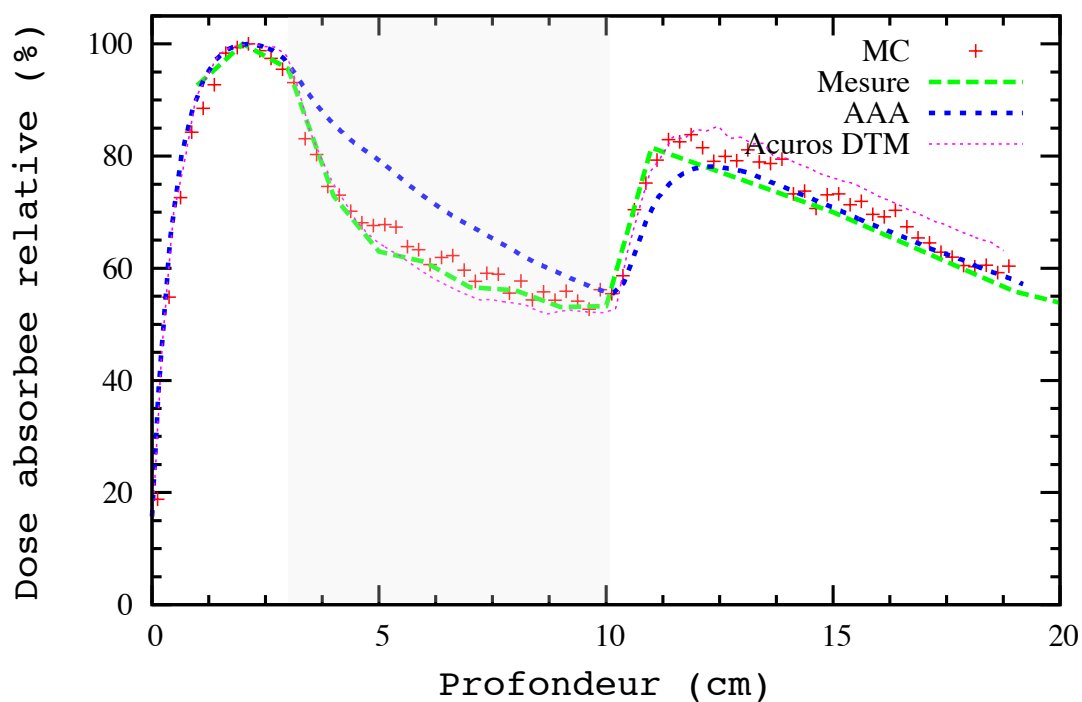
IV.5.2.1 Champ 3x3 cm², 10X FFF, ρ 0,12 g.cm⁻³

10X FFF, 3x3 cm², densite: 0.12 g.cm⁻³, centre



a)

10X FFF, 3x3 cm², density: 0.12 g.cm⁻³, bord



b)

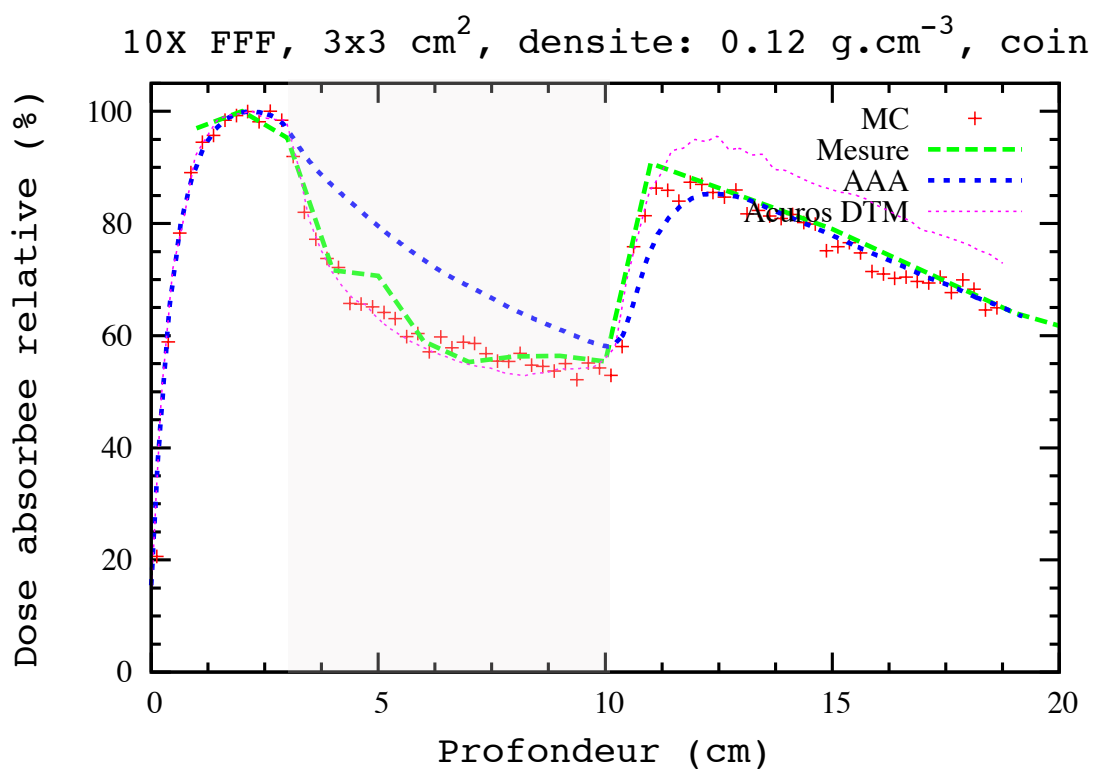


Figure IV-19 : Comparaison des rendements en profondeur dans le fantôme hétérogène (cf. Figure IV-2 b), densité pulmonaire 0,12, pour une taille de champ de 3x3 cm² et un faisceau 10X FFF, entre les calculs Monte-Carlo (MC), les mesures expérimentales (mesure), les algorithmes AAA et Acuros Dose To Medium (DTM). a) PDD au centre ; b) PDD au bord ; c) PDD au coin (cf. Figure IV-12).

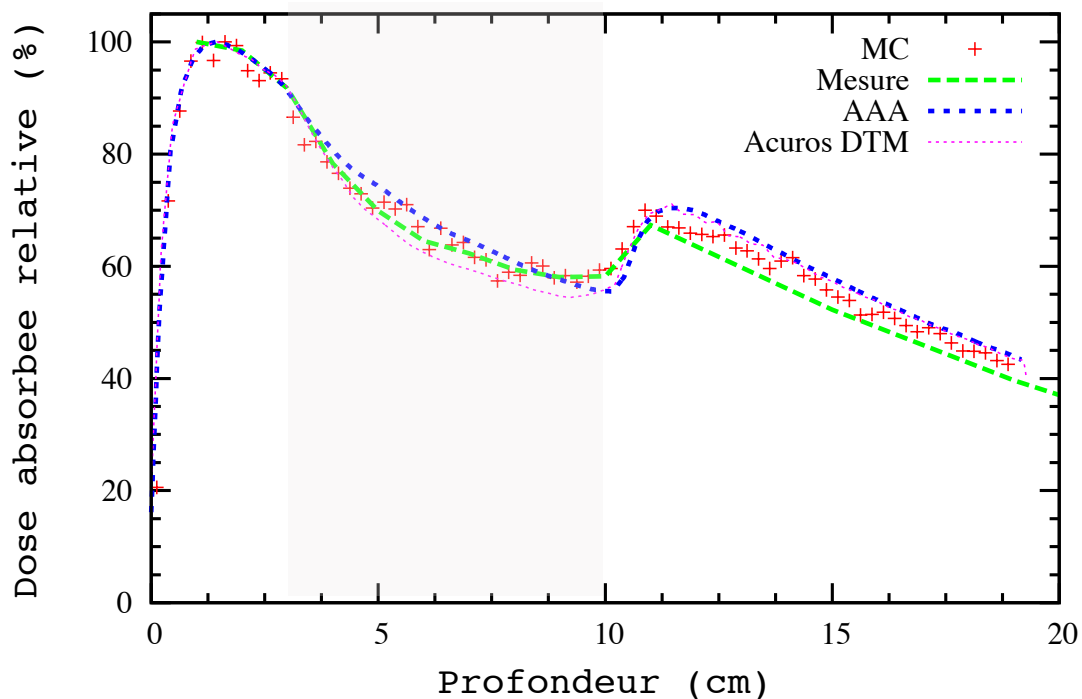
Pour une taille de champ de 3x3 cm² et un faisceau 10X FFF dans le fantôme hétérogène de faible densité pulmonaire (0,12), une surestimation importante de la dose absorbée est observée pour l'algorithme AAA. En effet, une augmentation de l'ordre de 16% est observée à une profondeur de 7 cm (dans l'hétérogénéité) dans l'axe du faisceau de rayonnement. De plus, une sous-estimation de AAA est constatée à la sortie de l'hétérogénéité et jusqu'à 2,5 cm après.

La plus significative dérive d'Acuros est constatée environ 2,05 cm en dehors de l'hétérogénéité dans l'axe du bord et s'accroît dans l'axe du coin.

Même pour les petites tailles de champ et les faibles densités, Monte-Carlo continue à respecter les mesures expérimentales et ce quel que soit l'axe dans lequel est tracé le rendement.

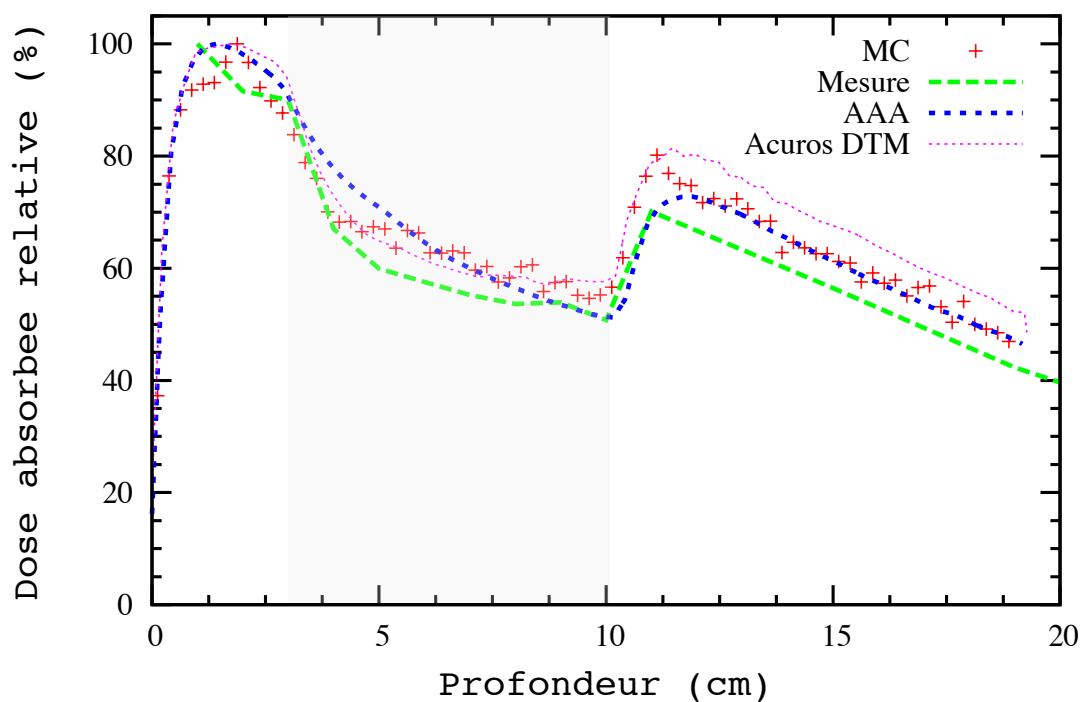
IV.5.2.2 Champ 3x3 cm², 6X FFF, ρ 0,12 g.cm⁻³

6X FFF, 3x3 cm², densite: 0.12 g.cm⁻³, centre



a)

6X FFF, 3x3 cm², densite: 0.12 g.cm⁻³, bord



b)

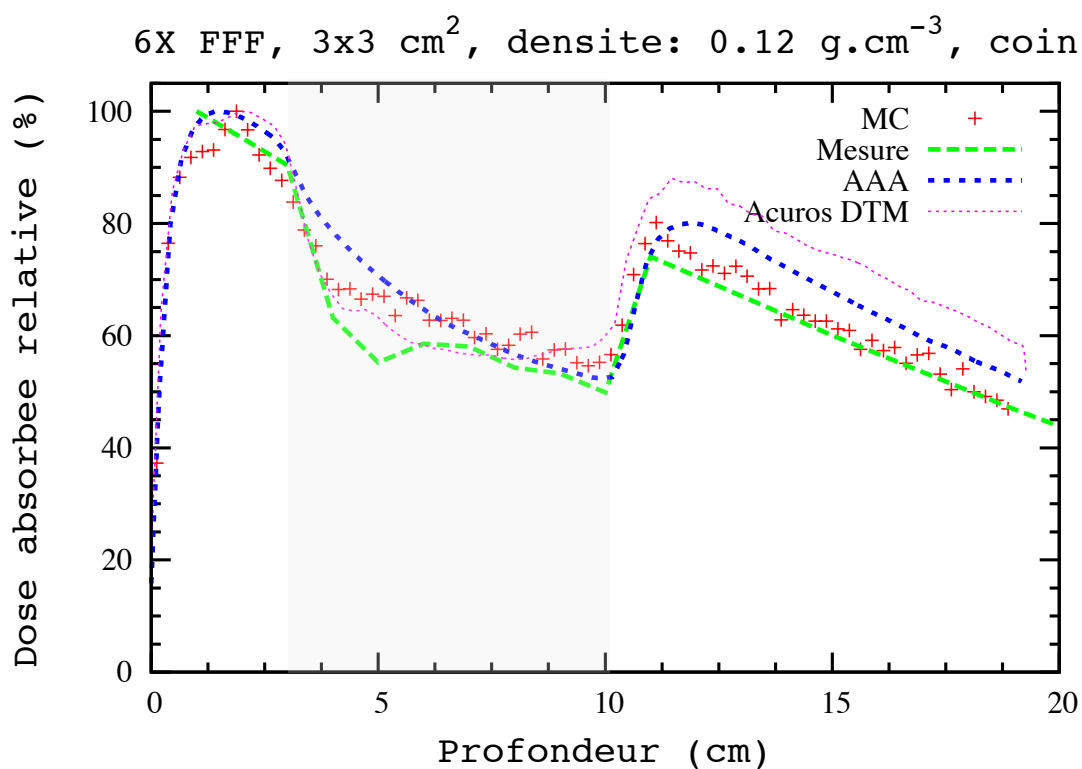


Figure IV-20 : Comparaison des rendements en profondeur dans le fantôme hétérogène (cf. Figure IV-2 b), densité pulmonaire 0,12, pour une taille de champ de 3x3 cm² et un faisceau 6X FFF, entre les calculs Monte-Carlo (MC), les mesures expérimentales (mesure), les algorithmes AAA et Acuros Dose To Medium (DTM). a) PDD au centre ; b) PDD au bord ; c) PDD au coin (cf. Figure IV-12).

Pour un faisceau 6X FFF, dans l'axe du faisceau (centre), les résultats restent corrects par rapport aux mesures expérimentales. AAA ne surestime plus aussi fortement la dose absorbée au sein de l'hétérogénéité dans l'axe du faisceau contrairement à l'énergie 10X FFF.

Par contre, pour les résultats obtenus au bord et sur le coin, Acuros surestime la dose absorbée en sortie de l'hétérogénéité alors qu'il s'y conforme dans l'hétérogénéité.

Les PDD MC sont satisfaisants dans l'axe et dans le coin du faisceau mais une surestimation de la dose en sortie du liège est observée pour la mesure faite au bord.

IV.6 DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons constaté que pour des tailles de champ de $8 \times 8 \text{ cm}^2$ et pour des densités équivalentes pulmonaires de 0,24, les algorithmes et MC se conforment aux mesures expérimentales et ce que ce soit pour les faisceaux de 6X ou 10 X FFF.

De manière générale, un effondrement de la dose absorbée dans le liège est visible et majoré quand la densité diminue. Ceci est provoqué par l'augmentation du flux de photons diffusés et du parcours des électrons secondaires lors du passage du faisceau de photons dans le milieu de faible hétérogénéité. Il est par conséquent observé une diminution de la dose absorbée dû à la perte d'équilibre électronique. Cette diminution dans l'hétérogénéité est également constatée pour les petites tailles de champ.

Ainsi, il est constaté dans un premier temps un affaissement de la dose absorbée dans la zone de faible densité puis un rehaussement dans la zone équivalente à l'eau (zone de reprise d'équilibre électronique). Ce rehaussement est la conséquence d'une augmentation de la densité du milieu, qui permet aux particules de déposer leur énergie de manière plus importante à ce niveau.

Ces phénomènes d'affaissement et de rehaussement sont majorés lorsque la taille de champ ou la densité diminue. Ceci a pu être observé lorsque nous sommes passés d'une taille de champ de 8×8 à $3 \times 3 \text{ cm}^2$ pour une même densité et de 0,24 à 0,12 pour une même taille champ.

Pour une densité de 0,24, la diminution de la taille de champ (8×8 à $3 \times 3 \text{ cm}^2$) entraîne pour un faisceau 10X FFF une légère sous-estimation de la dose absorbée par AAA dans le bord du champ en sortie de l'hétérogénéité. Le même constat est observé pour le faisceau 6X FFF toujours en bordure de champ mais avec une différence plus marquée, alors qu'Acuros et MC se conforment plutôt bien aux mesures expérimentales.

Pour une même taille de champ de $3 \times 3 \text{ cm}^2$, la diminution de la densité équivalente pulmonaire (0,24 à 0,12) provoque une forte surestimation de la dose absorbée dans l'hétérogénéité sur l'axe du faisceau, qui s'accroît pour les rendements au bord et dans le coin pour l'énergie de 10X FFF. Dans les mêmes conditions, le faisceau 6X FFF n'agit pas du tout de la même manière. De plus, les différences observées ne sont pas aussi marquées que pour le 10X FFF, AAA, Acuros et MC ont des réponses convenables sur l'axe du faisceau, il n'est observé aucune surestimation de la dose absorbée dans le liège. La différence principale est visible en bordure de champ pour AAA qui sous-estime la dose dans le liège pour la densité de 0,24.

Alors que la majorité des incohérences sont rencontrées avec AAA au sein même de l'hétérogénéité pulmonaire, Acuros montre ses limites en sortie de l'hétérogénéité dans l'eau.

Dans la majorité des situations, MC s'est toujours mieux conformé aux mesures expérimentales alors que les algorithmes AAA et Acuros montraient des dérives.

IV.7 CONCLUSION

Ce chapitre a été consacré à l'étude des hétérogénéités pulmonaires pour des cas mesurables expérimentalement à l'aide des films radiochromiques. Deux fantômes hétérogènes contenant une succession de couches composées de matériau équivalent eau, poumon, eau, ont été utilisés. Deux types de lièges, matériau équivalent poumon, de deux densités différentes ont permis de simuler deux types de traitements bronchiques. Le liège non expansé d'une densité de 0,24 représente les traitements en respiration libre et le liège expansé de densité 0,12 équivaut à la densité pulmonaire des traitements DIBH (en inspiration profonde). Comme pour les traitements des cancers bronchiques, les mesures et les simulations ont été réalisées pour les faisceaux de photons 6X et 10X en mode FFF.

Nous avons étudié l'influence de la variation de la taille de champ d'irradiation, 8x8 et 3x3 cm², et de la densité pulmonaire 0,24 et 0,12, en comparant les mesures expérimentales avec le calcul de la distribution de dose absorbée avec MC et les algorithmes AAA et Acuros.

Nous avons pu constater que même lorsque la densité passe de 0,24 à 0,12, notre modèle MC se conforme toujours aux mesures expérimentales. Ceci en est de même pour les petites tailles de champ passant de 8x8 à 3x3 cm², alors que l'algorithme AAA, actuellement utilisé en routine clinique, surestime fortement (16%) la dose au sein du poumon pour un faisceau 10X FFF. Dans ce cas, Acuros et MC se conforme aux mesures expérimentales.

Les mesures expérimentales réalisées dans cette étude, nous ont permis de valider la modélisation MC du TrueBeam® dans les hétérogénéités pulmonaires et d'envisager des cas plus complexes, non mesurables expérimentalement.

Chapitre 5

V.	ETUDES DE CAS COMPLEXES	123
V.1	CONTEXTE	123
V.2	TRAITEMENT SBRT : OBJET-TEST NUMERIQUE	123
V.2.1	Matériels et méthodes.....	123
V.2.2	Résultats	126
V.2.3	Conclusion	139
V.3	TRAITEMENT STATIQUE SUR PATIENT	140
V.3.1	Contexte.....	140
V.3.2	Matériels et méthodes.....	140
V.3.3	Résultats	144
V.3.4	Conclusion.....	145
V.4	TRAITEMENT ARC SBRT SUR PATIENT	147
V.4.1	Contexte.....	147
V.4.2	Matériels et méthodes.....	147
V.4.3	Résultats	150
V.4.4	Conclusion	152
V.5	CONCLUSION	153

V. ETUDES DE CAS COMPLEXES

V.1 CONTEXTE

L'étude avec un faisceau statique nous a permis de valider notre modélisation MC dans des cas mesurables expérimentalement en présence d'hétérogénéités (cf. chapitre IV). A présent, des configurations plus complexes grâce à l'utilisation d'Objets-Test Numériques (OTN) modélisés sont possible afin d'étudier des cas non mesurables notamment pour les traitements utilisant des arcs. La première partie de ce chapitre sera consacrée à l'étude de deux OTN modélisés ayant des caractéristiques différentes et la deuxième partie sera consacrée à l'étude sur des images TDM réelles de patients atteints de tumeur bronchique.

V.2 TRAITEMENT SBRT : OBJET-TEST NUMERIQUE

V.2.1 Matériels et méthodes

V.2.1.1 Objet-Test Numérique

Un OTN est un fantôme virtuel de géométrie et de composition connues. L'objet étant complètement maîtrisé, il devient facile de le concevoir avec des applications différentes.

L'OTN est modélisé par un fantôme cylindrique (cf. Figure V-1), constitué d'eau, de 15 cm de rayon et de 40 cm de hauteur (structure bleue) à l'intérieur duquel est placé un cylindre, constitué de matériau équivalent poumon, de 13 cm de rayon et 40 cm de hauteur (structure rouge). Enfin au centre de l'OTN est placée une tumeur sphérique, constituée d'eau, de 1,5 cm de rayon.

Ce fantôme reproduit de façon grossière, la paroi thoracique, le poumon et une tumeur pulmonaire.

Deux OTN sont modélisés avec une différence au niveau de la densité massique pulmonaire. Le premier a une densité de 0,12 équivalent à la densité pulmonaire en inspiration (traitement en DIBH) et le deuxième est modélisé avec une densité pulmonaire de 0,4 équivalent à la phase expiratoire de la respiration libre.

V.2.1.2 Paramètres des simulations

Le traitement en condition stéréotaxique est réalisé dans ce cas avec un arc de 360° autour de l'OTN, car la tumeur est placée au centre de ce dernier. Le faisceau est placé sur le centre de la tumeur à une DSA de 100 cm. Les simulations sont réalisées pour une énergie de 10X FFF afin de respecter les conditions cliniques des traitements réalisés à l'IUCT.

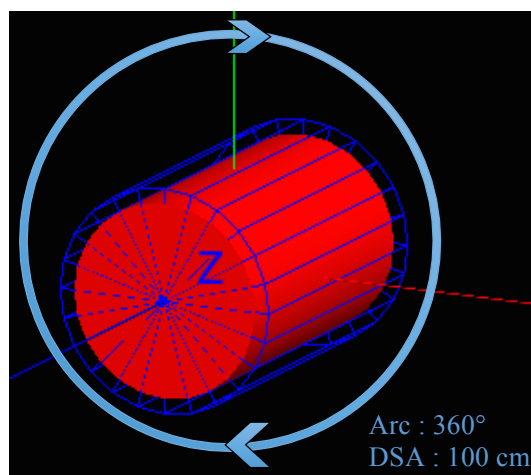


Figure V-1 : Paramètres de la simulation de l'OTN pulmonaire.

V.2.1.3 Simulation Monte-Carlo

Les OTN sont modélisés avec la plateforme de simulation GATE en utilisant l'accélérateur linéaire modélisé et validé dans l'eau dans le Chapitre III et dans les hétérogénéités dans le Chapitre IV.

Les PSF avec une énergie de 10X FFF fournis par Varian, au-dessus des mâchoires X/Y, sont utilisés pour réaliser la simulation (cf. Figure V-2). Afin de limiter les temps de calcul, 52 simulations sont lancées sur chaque CPU avec un PSF par simulation contenant chacun entre 46 et 49 millions de particules. La matrice de dose absorbée de l'OTN contient des voxels de dimension $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. Enfin, les matrices obtenues pour chaque simulation sont sommées (« mergées ») en une seule afin d'être interprétées. La Figure V-2 présente une simulation réalisée sur l'OTN pour une taille de champ de $3 \times 3 \text{ cm}^2$.

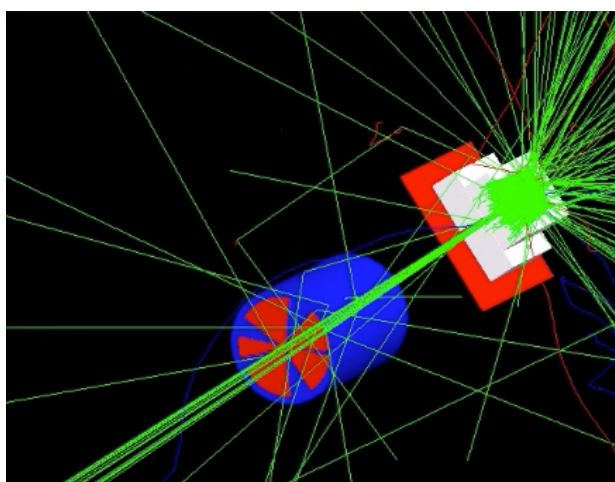


Figure V-2 : Simulation Monte Carlo d'un OTN : fantôme poumon contenant une tumeur sphérique de 1.5 cm de rayon, traitement sur 360°, énergie 10X FFF.

V.2.1.4 Algorithmes analytiques

La modélisation des OTN est également réalisée avec le TPS Eclipse[®] en respectant les conditions de traitement et de géométrie définies précédemment. Le calcul de la dose absorbée est réalisé avec l’algorithme AAA (cf. paragraphe II.3.2) et l’algorithme Acuros DTM (cf. paragraphe II.3.3). La Figure V-3 montre l’OTN modélisé avec le TPS Eclipse.

V.2.1.5 Analyse

L’analyse est réalisée au travers des distributions et des profils de dose absorbée. Ils sont tracés dans les 3 axes de l’OTN: Antéro-postérieur (AP), cranio-caudal (CC) et gauche-droite (GD) comme visible sur la Figure V-3.

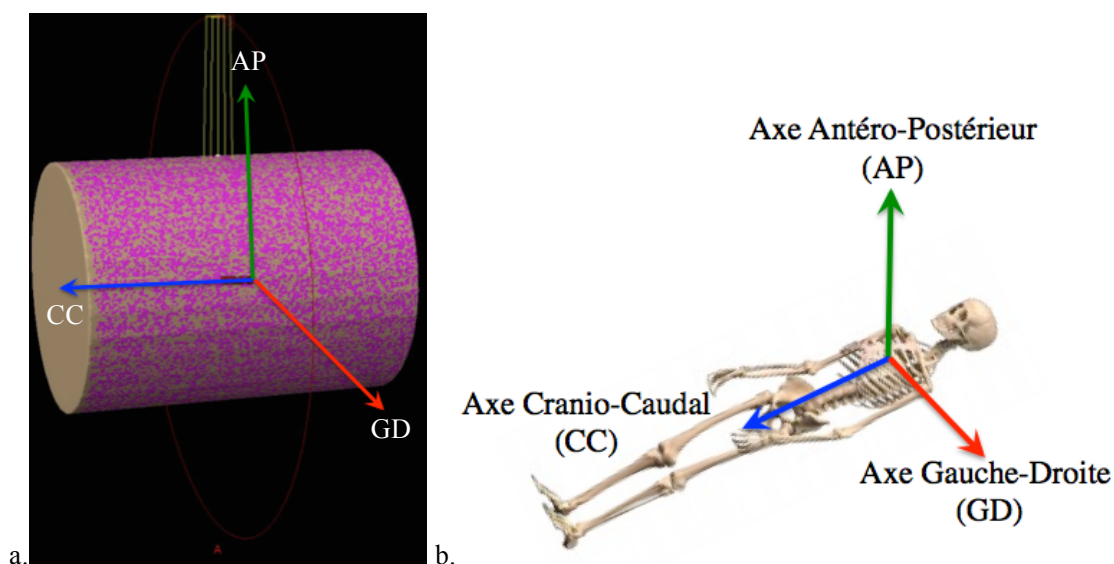


Figure V-3 : a. OTN pulmonaire cylindrique avec les 3 axes dans lesquels ont été tracés les profils de dose absorbée ; b. Orientation des axes anatomiques, AP, CC et GD sur un squelette.

Afin de prendre en compte les effets de bordure de champ, les profils sont tracés dans l’axe du faisceau et à 1,3 cm de l’axe en bordure de champ. La Figure V-4 présente les positions dans lesquelles sont tracés les profils AP et GD :

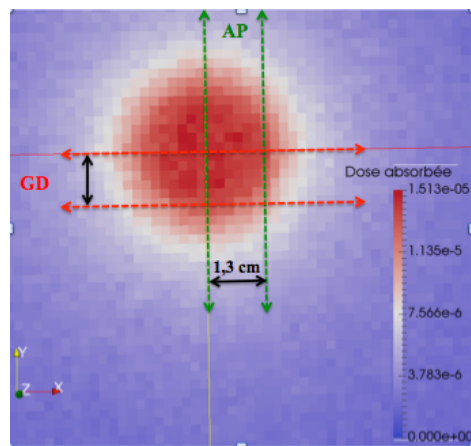


Figure V-4 : Représentation des deux axes AP et des deux axes GD sur lesquels ont été tracés les profils de dose absorbée (Gy) dans la tumeur pulmonaire.

V.2.2 Résultats

V.2.2.1 Distribution de dose absorbée

Afin de comparer les distributions de dose absorbée, les matrices de dose calculée avec GATE sont importées dans Eclipse. Les fichiers de sortie de GATE étant générés au format Analyse (.raw/.mhd), afin de pouvoir les importer et être compatible, il a fallu les convertir au format DICOM RT à l'aide du logiciel SLICER v4.3.0. Les distributions de dose sont normalisées à 2 Gy à l'isocentre. L'ensemble des résultats qui va suivre est donné dans les axes AP (a), CC (b) et GD (c).

V.2.2.1.1 GATE vs AAA

V.2.2.1.1.1 OTN ρ 0,4 g.cm⁻³

Les distributions de dose absorbée 2D dans l'axe central de la tumeur sont présentées dans la Figure V-5 pour l'OTN ayant une densité pulmonaire de 0.4. A Gauche, sont représentés les résultats obtenus avec les calculs MC, au centre avec les calculs Eclipse AAA et à droite l'échelle de dose absorbée (Gy).

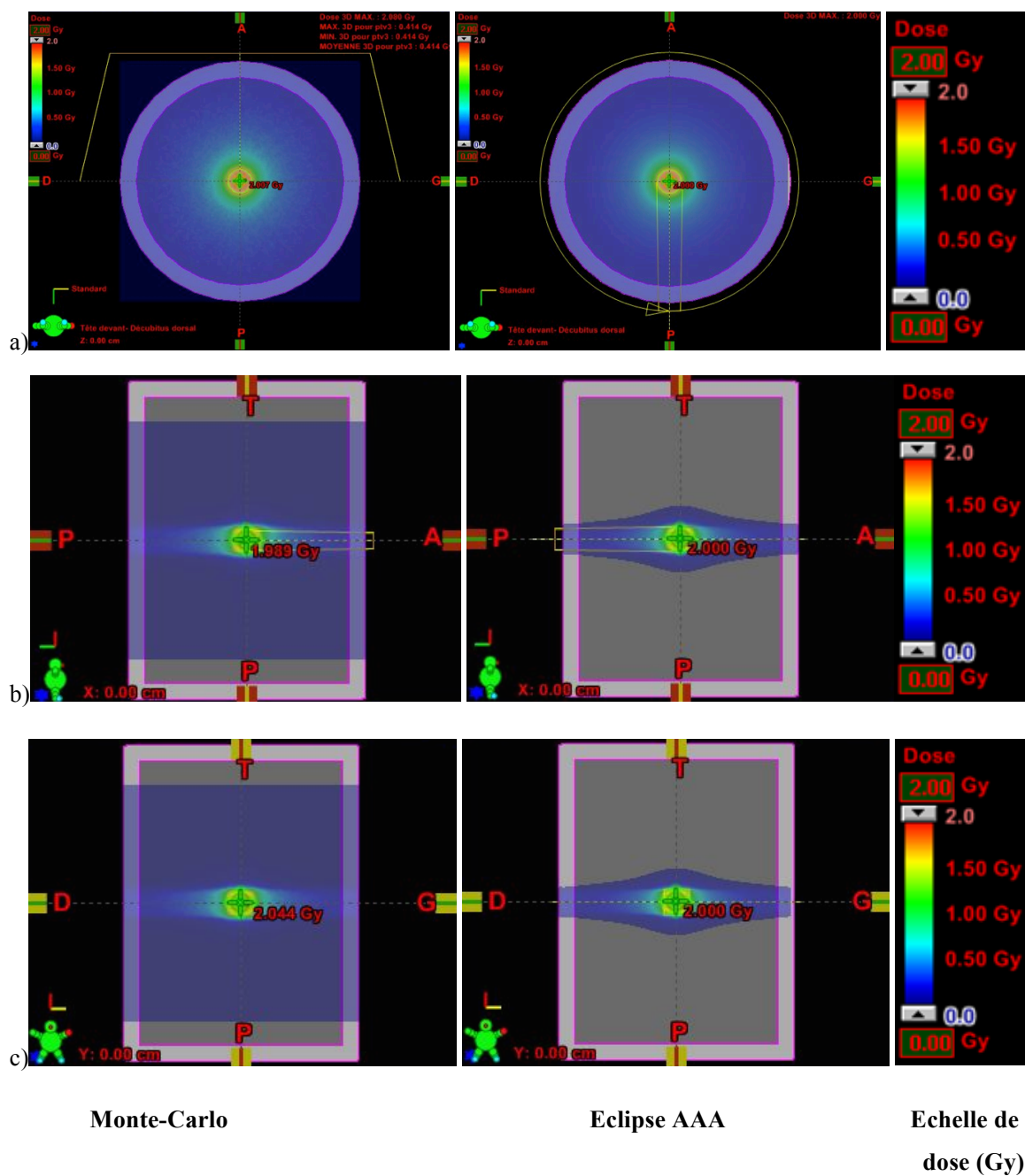


Figure V-5 : Distribution de la dose absorbée de la coupe tumorale centrale dans l'OTN $\rho 0,4 \text{ g.cm}^{-3}$. A gauche : calcul Monte-Carlo ; au centre : calcul Eclipse AAA ; à droite l'échelle de dose absorbée (Gy) ; Plan a) CC ; b) GD ; c) AP.

Afin, d'estimer les variations de dose absorbée entre les deux calculs, les différences de dose sont calculées entre MC et l'algorithme AAA pour une échelle de dose comprise entre -0,1 et +0,1 Gy afin d'estimer les différences de plus de 5% de dose (cf. Figure V-6).

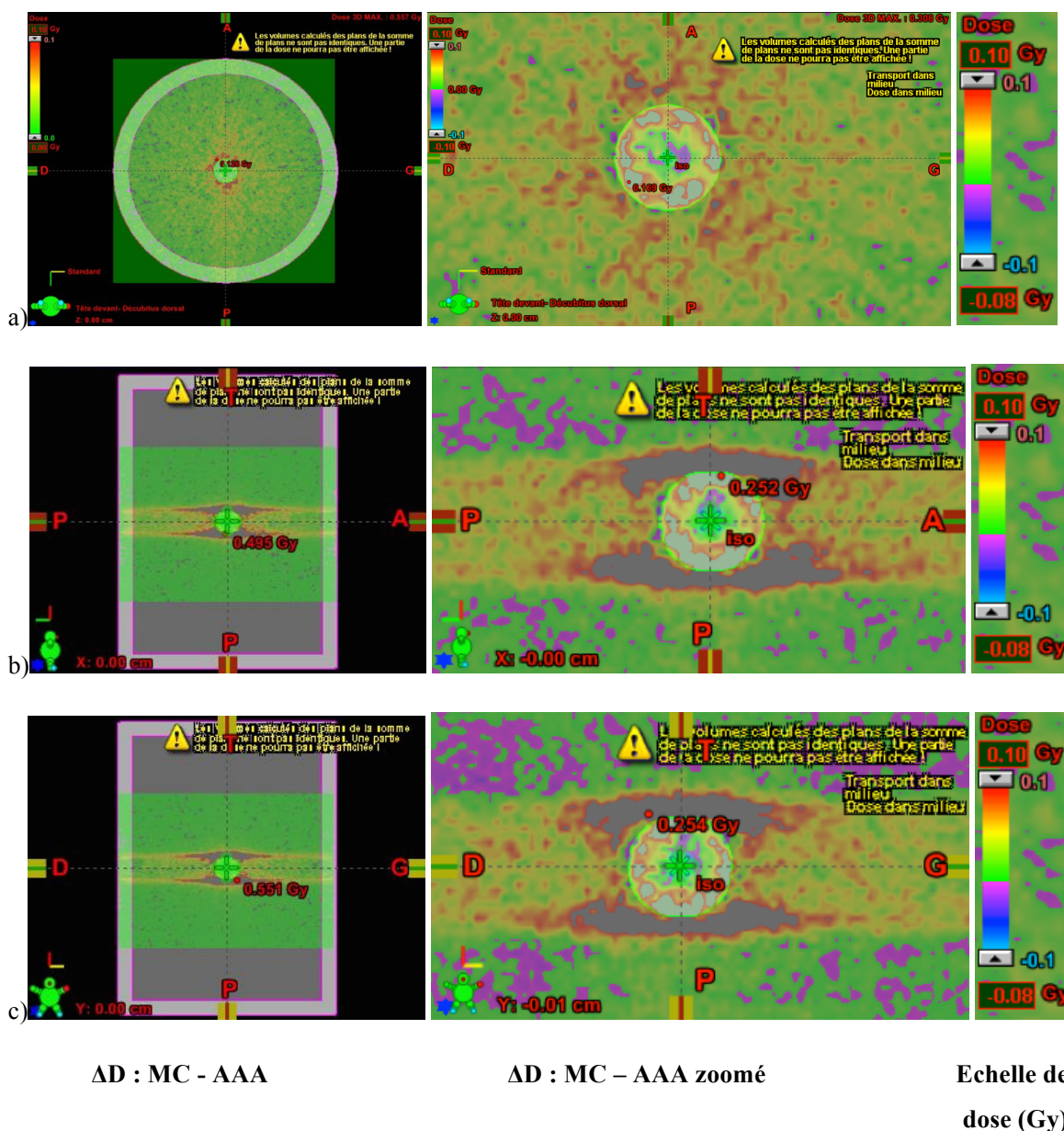


Figure V-6 : Différence de dose absorbée (ΔD) entre le calcul MC et Eclipse AAA dans l'OTN ρ 0,4 g.cm⁻³ sur le plan central de la tumeur ; à gauche : ΔD totale ; au centre: ΔD zoomé sur la tumeur ; à droite : échelle de dose absorbée (Gy) de -0,1 à 0,1 Gy. Les zones grisées autour de la tumeur représentent des écarts supérieurs à 5% entre les deux calculs. Plan a) CC ; b) GD ; c) AP.

La Figure V-7 met en évidence les volumes qui reçoivent une ΔD entre le calcul MC et AAA > 0,1 Gy ce qui équivaut à une différence de 5%.

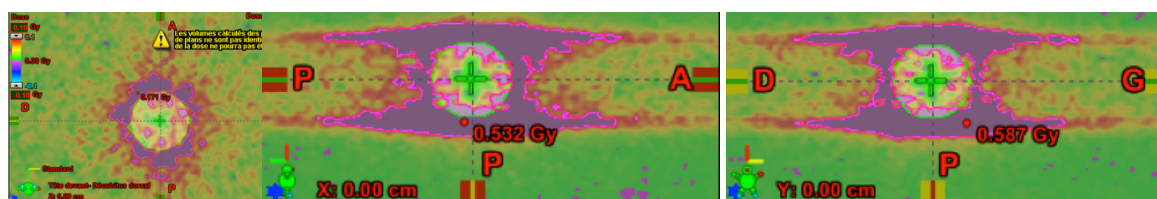


Figure V-7 : Dose structure équivalente à une ΔD de 0,1 Gy entre MC et AAA pour l'OTN ρ 0,4 g.cm⁻³. Plan de coupe : à gauche : CC ; au centre GD ; à droite AP.

Les principales ΔD se situent autour de la tumeur à l'interface « poumon- tumeur » (air - eau). Les zones grisées correspondent à une ΔD supérieure à 5% qui sont concentrées sur les plans AP et GD sachant que l'accélérateur tourne autour de l'axe CC. Ainsi, AAA surestime de manière non négligeable la dose absorbée autour de la tumeur.

Le volume pour lequel $\Delta D > 0,1$ Gy (5%) est de 131 cm^3 .

V.2.2.1.1.2 OTN $\rho 0,12 \text{ g.cm}^{-3}$

La Figure V-8 présente les distributions de dose absorbée entre le calcul MC et AAA avec l'OTN ayant une densité pulmonaire de 0.12.

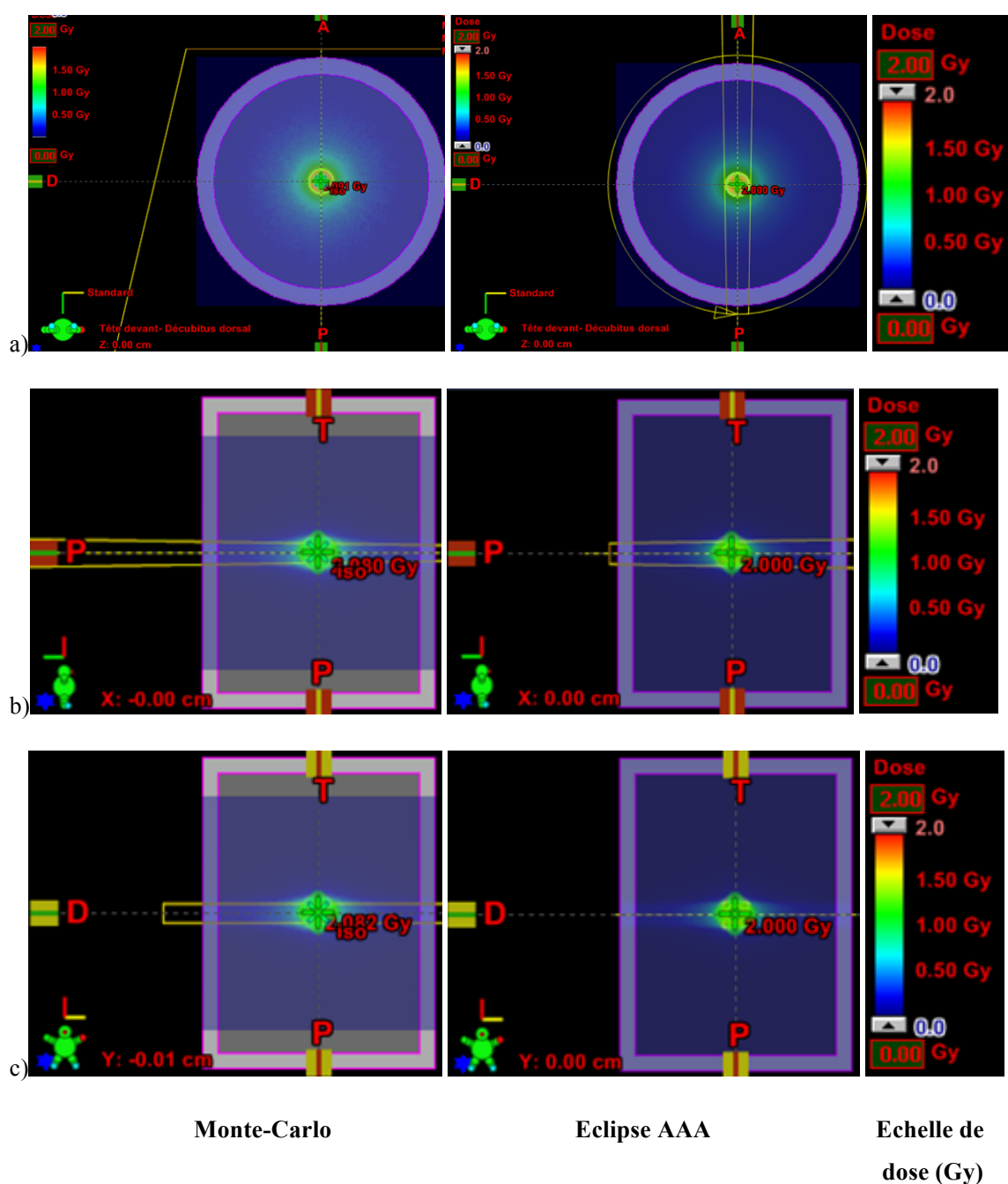


Figure V-8 : Distribution de la dose absorbée de la coupe tumorale centrale dans l'OTN ρ 0,12 g.cm⁻³. A gauche : calcul Monte-Carlo ; au centre : calcul Eclipse AAA ; a droite l'échelle de dose absorbée (Gy) ; Plan a) CC ; b) GD ; c) AP.

Les variations de dose absorbée entre les deux calculs MC et AAA sont estimées dans la Figure V-9. L'échelle de dose est définie entre -0,1 et +0,1 Gy afin d'estimer les différences de 5% de dose absorbée.

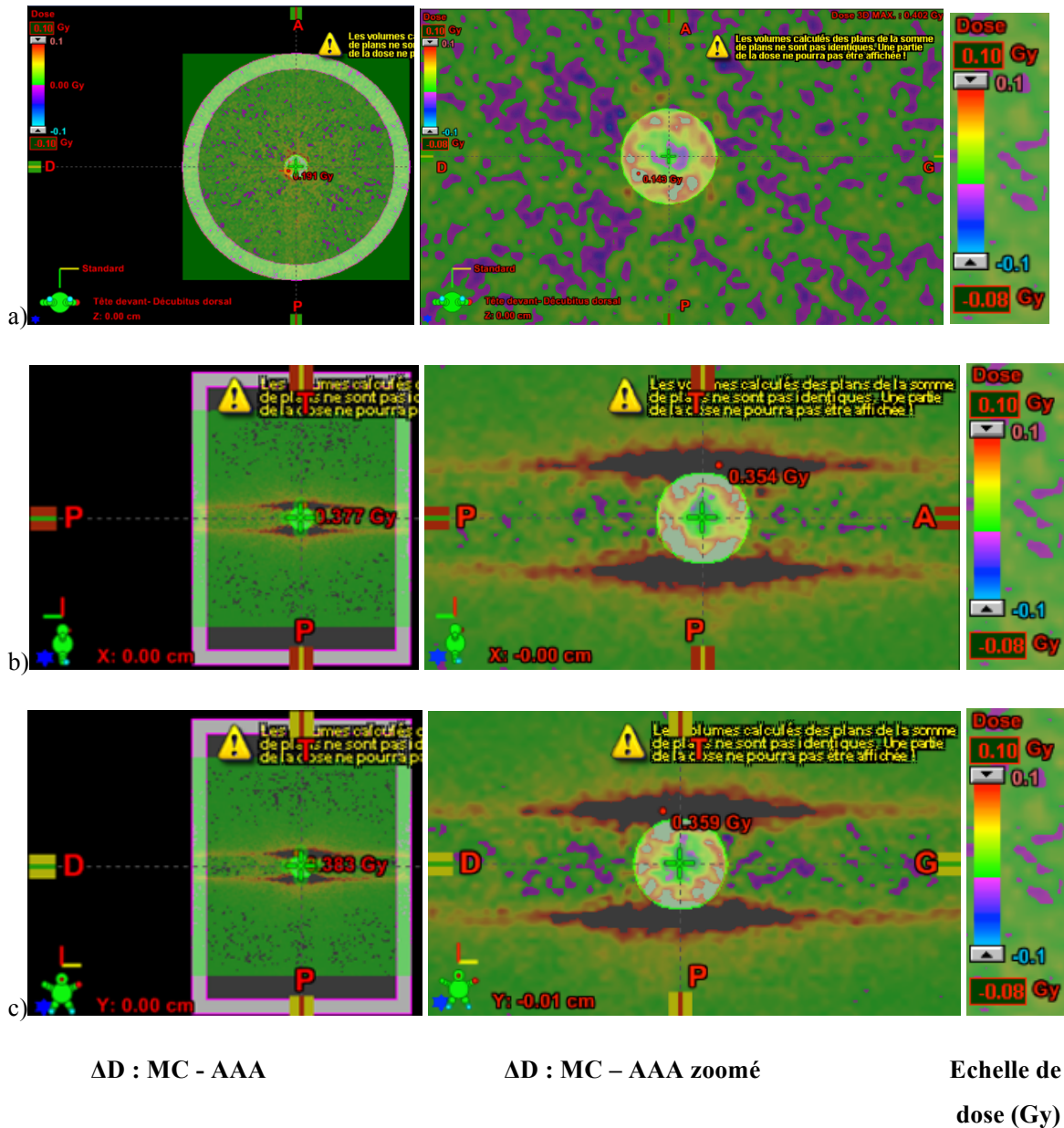


Figure V-9 : Différence de dose absorbée (ΔD) entre le calcul MC et Eclipse AAA dans l'OTN ρ 0,12 g.cm⁻³ sur le plan centrale de la tumeur; à gauche : ΔD totale ; au centre: ΔD zoomé sur la tumeur ; à droite : échelle de dose absorbée (Gy) de -0,1 à 0,1 Gy. Plan a) CC ; b) GD ; c) AP.

La Figure V-10 met en évidence les volumes qui reçoivent une ΔD entre le calcul MC et AAA de 0,1 Gy.

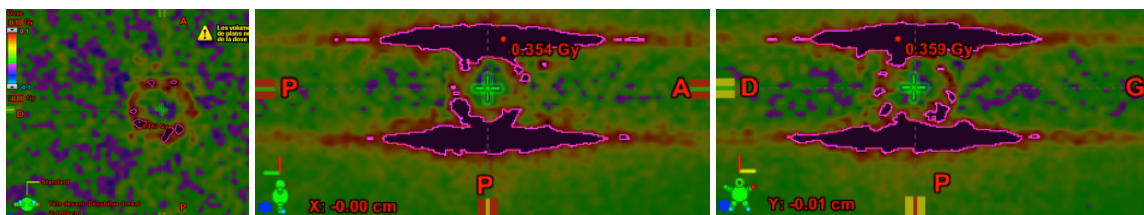


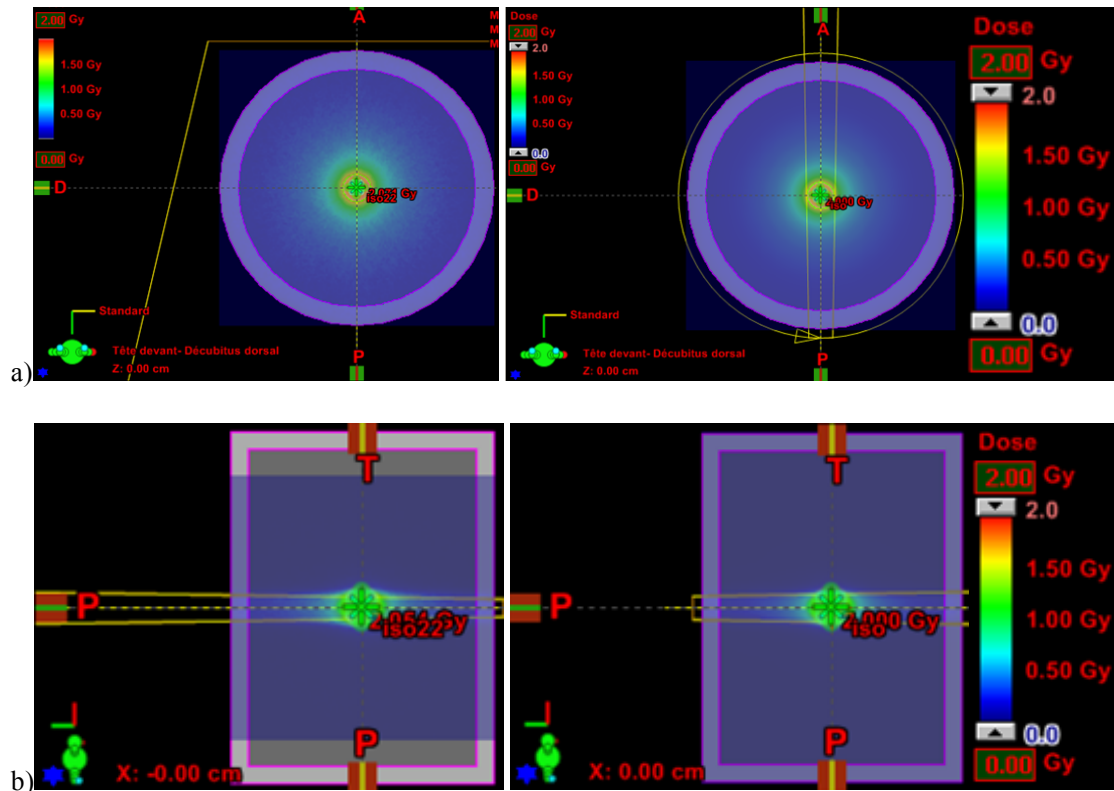
Figure V-10 : Dose-structure équivalente à une ΔD de 0,1 Gy entre MC et AAA pour l'OTN ρ 0,12 g.cm⁻³. Plan de coupe : à gauche : CC ; au centre GD; à droite AP.

Une différence de plus de 5% de la dose absorbée entre les deux algorithmes est observée dans un volume de 55,92 cm³.

V.2.2.1.2 GATE vs Acuros

V.2.2.1.2.1 OTN ρ 0,4 g.cm⁻³

Dans cette partie, sont comparées les distributions de dose absorbée 2D, obtenues par GATE et Acuros, dans l'axe central de la tumeur pour l'OTN ayant une densité pulmonaire de 0.4. A gauche, sont situés les résultats obtenus avec les calculs MC, au centre avec les calculs Eclipse Acuros et à droite l'échelle de dose absorbée (Gy).



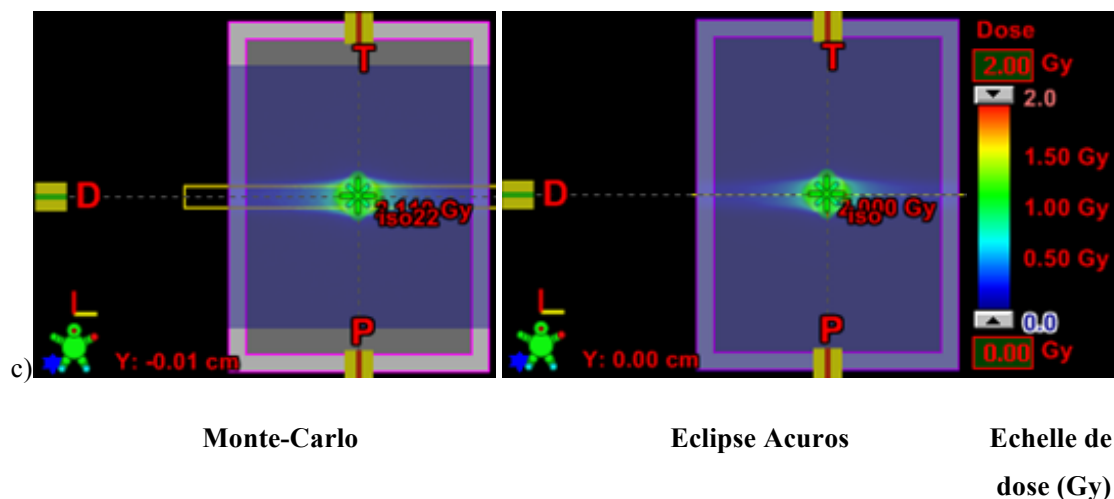
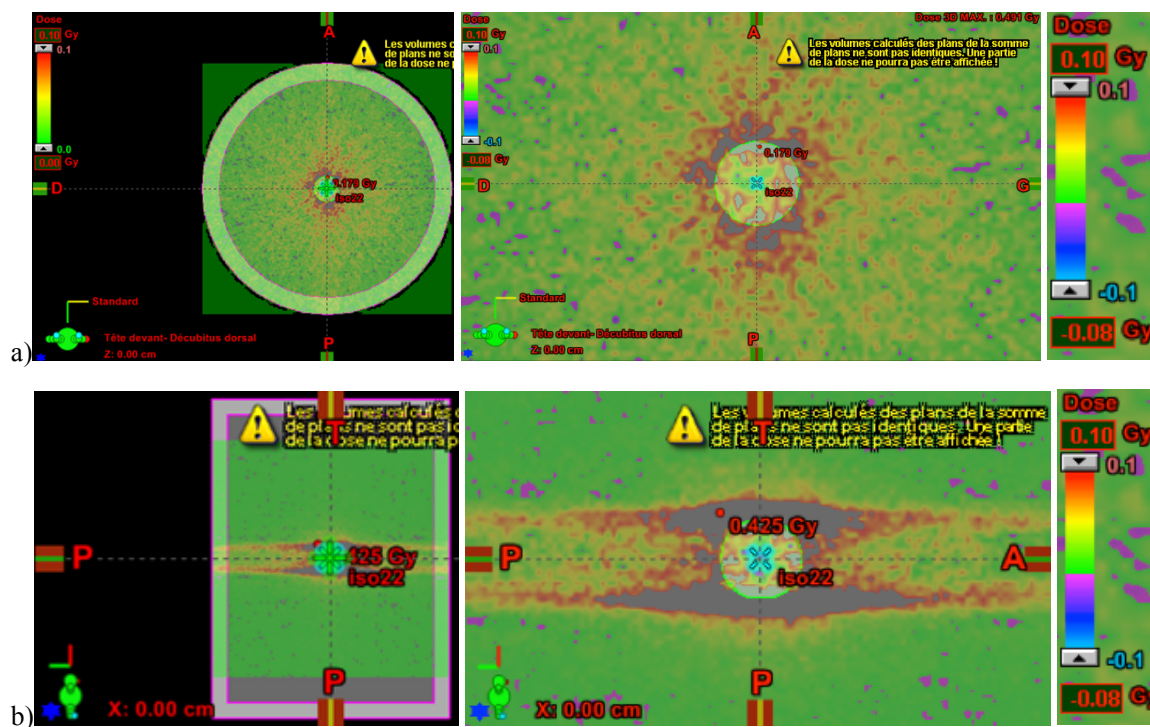


Figure V-11 : Distribution de la dose absorbée de la coupe tumorale centrale dans l'OTN ρ 0,4 g.cm⁻³. A gauche : calcul Monte-Carlo ; au centre : calcul Eclipse Acuros; à droite l'échelle de dose absorbée (Gy) ; Plan a) CC ; b) GD ; c) AP.

Les variations de dose absorbée entre les deux calculs MC et Acuros sont estimées dans la Figure V-12. L'échelle de dose est définie entre -0,1 et +0,1 Gy afin d'estimer les différences de 5% de dose absorbée.



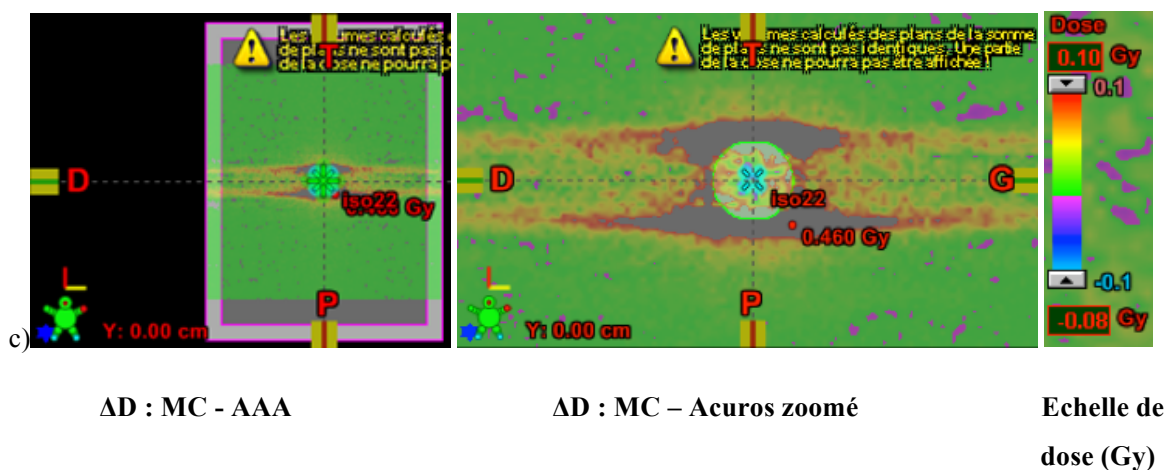


Figure V-12 : Différence de dose absorbée (ΔD) entre le calcul MC et Eclipse Acuros dans l'OTN ρ 0,4 g.cm⁻³ sur le plan centrale de la tumeur; à gauche : ΔD totale ; au centre: ΔD zoomé sur la tumeur ; à droite : échelle de dose absorbée (Gy) de -0,1 à 0,1 Gy. Plan a) CC ; b) GD ; c) AP.

La Figure V-13 met en évidence les volumes qui reçoivent une ΔD entre le calcul MC et Acuros $> 0,1$ Gy.

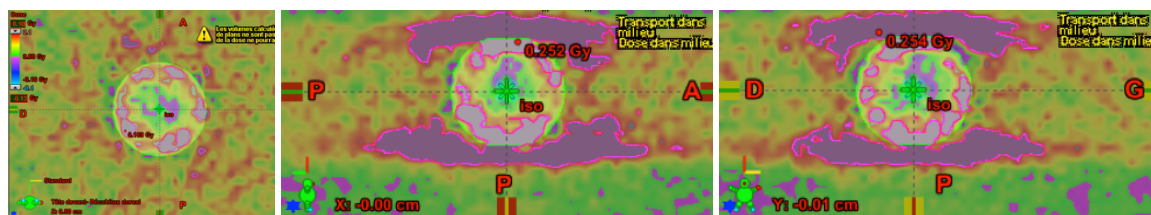
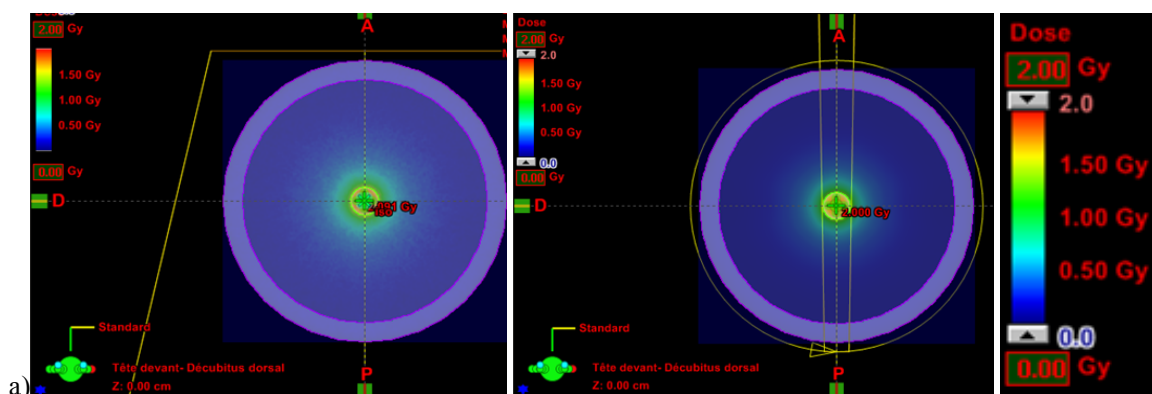


Figure V-13 : Dose-structure équivalente à une ΔD de 0,1 Gy entre MC et Acuros pour l'OTN ρ 0,4 g.cm⁻³. Plan de coupe : à gauche : CC ; au centre GD ; à droite AP.

Une différence de plus de 5% de la dose absorbée entre les deux algorithmes est observée dans un volume de 114,81 cm³.

V.2.2.1.2.2 OTN ρ 0,12 g.cm⁻³

La Figure V-14 présente les distributions de dose absorbée entre le calcul MC et Acuros avec l'OTN ayant une densité pulmonaire de 0,12.



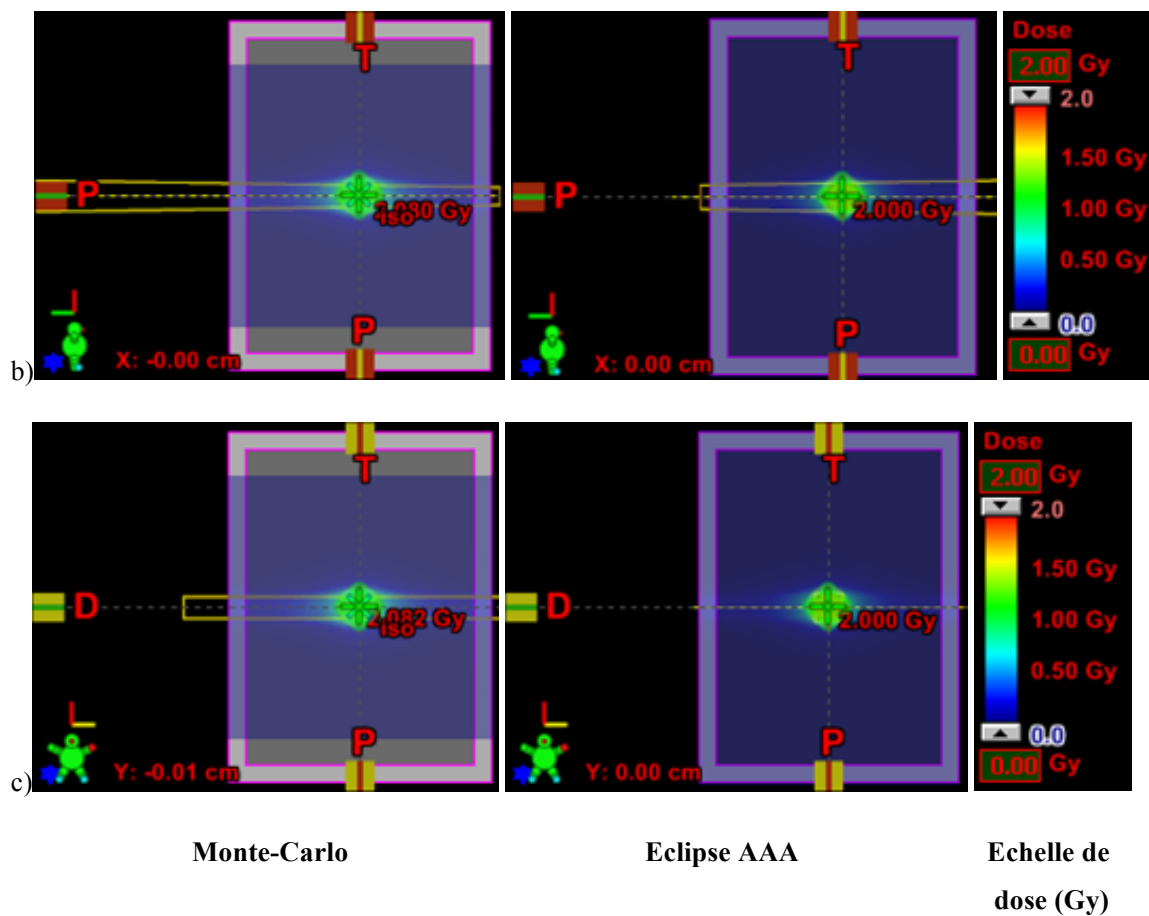
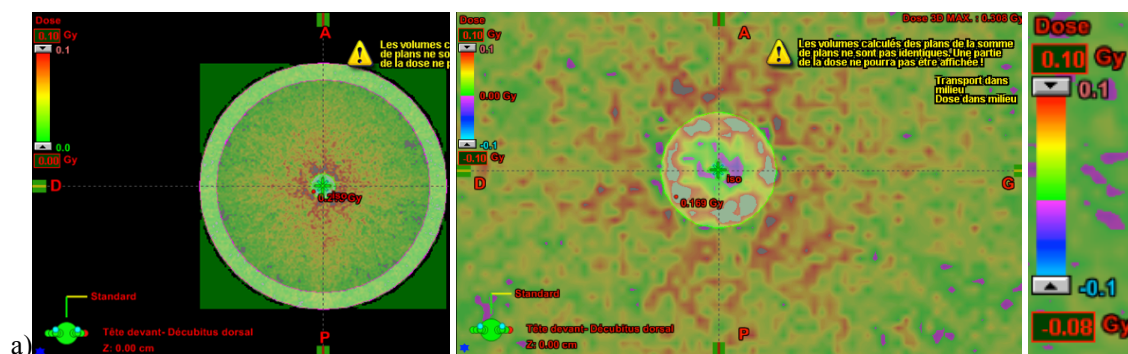


Figure V-14 : Distribution de la dose absorbée de la coupe tumorale centrale dans l'OTN ρ 0,12 g.cm⁻³. A gauche : calcul Monte-Carlo ; au centre : calcul Eclipse Acuros ; à droite l'échelle de dose absorbée (Gy) ; Plan a) CC ; b) GD ; c) AP.

Les variations de dose absorbée entre les deux calculs MC et Acuros sont estimées dans la Figure V-15. L'échelle de dose est définie entre -0,1 et +0,1 Gy afin d'estimer les différences de 5% de dose absorbée.



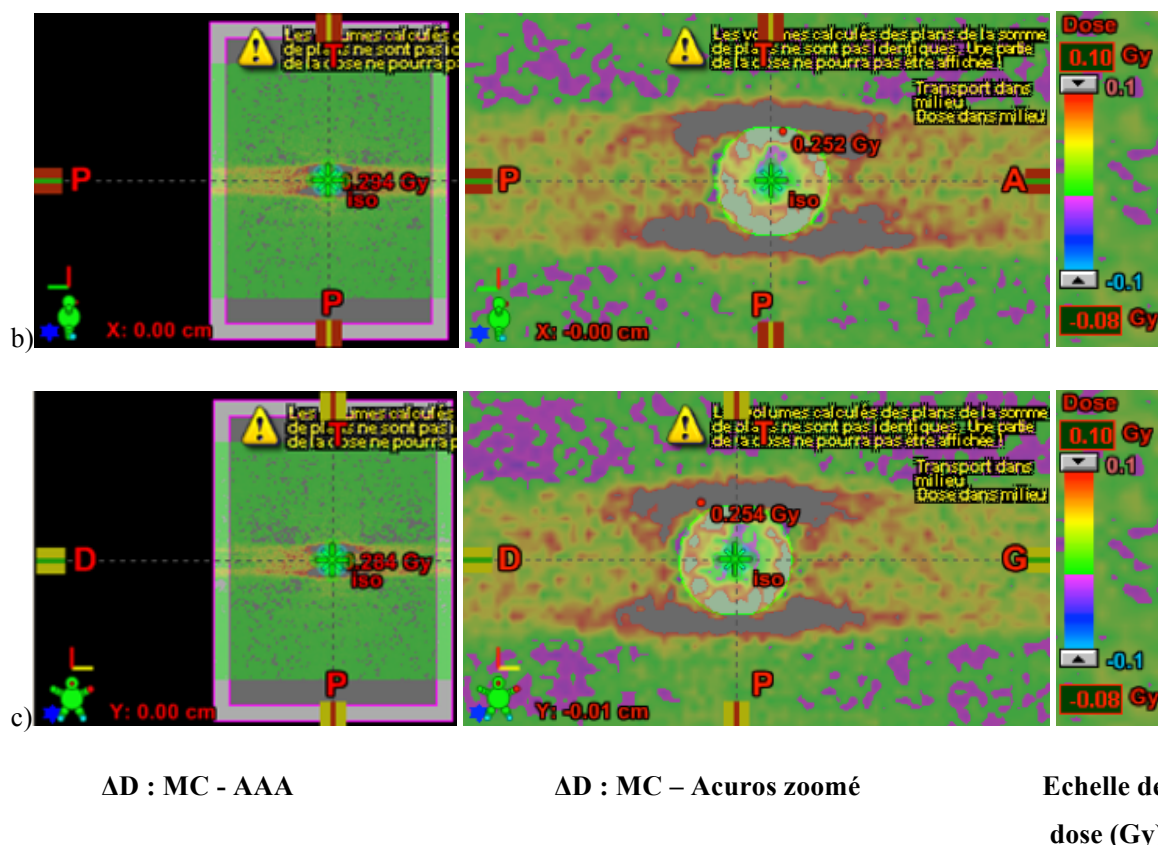


Figure V-15 : Différence de dose absorbée (ΔD) entre le calcul MC et Eclipse Acuros dans l'OTN ρ 0,12 g.cm⁻³ sur le plan centrale de la tumeur; à gauche : ΔD totale ; au centre: ΔD zoomé sur la tumeur ; à droite : échelle de dose absorbée (Gy) de -0,1 à 0,1 Gy. Plan a) CC ; b) GD ; c) AP.

La Figure V-16 met en évidence les volumes sur la coupe qui reçoivent une ΔD entre le calcul MC et Acuros de 0,1 Gy.

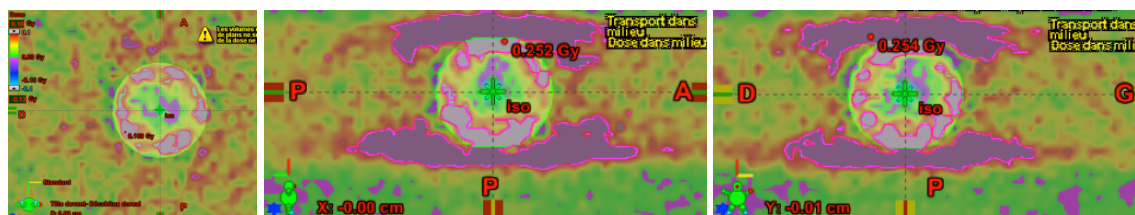


Figure V-16 : Dose-structure équivalente à une ΔD de 0,1 Gy entre MC et Acuros pour l'OTN ρ 0,12 g.cm⁻³. Plan de coupe : à gauche : CC ; au centre GD ; à droite AP.

Une différence de plus de 5% de la dose absorbée entre les deux algorithmes est observée dans environ 44.97 cm³.

Dans les comparaisons des calculs Eclipse AAA et Acuros par rapport aux calculs MC, les principales ΔD se situent autour de la tumeur à l'interface « poumon- tumeur » dans les plan GD et AP. Les zones grisées correspondant à une ΔD supérieure à 5% sont concentrées sur ces plans.

V.2.2.2 Profils de dose absorbée

La Figure V-17 regroupe les comparaisons des profils de dose absorbée entre les calculs MC, l'algorithme AAA et l'algorithme Acuros, pour l'OTN dont la densité pulmonaire est de 0.12, dans les trois plans des OTN, AP, CC, GD. Les profils de dose absorbée présentés dans la Figure V-17 et la Figure V-18 sont normalisés à la dose de 2 Gy sur l'axe du faisceau au centre de la tumeur (colonne de gauche). Les figures situées sur la colonne de droite présentent les profils de dose absorbée situés à 1,3 cm du centre.

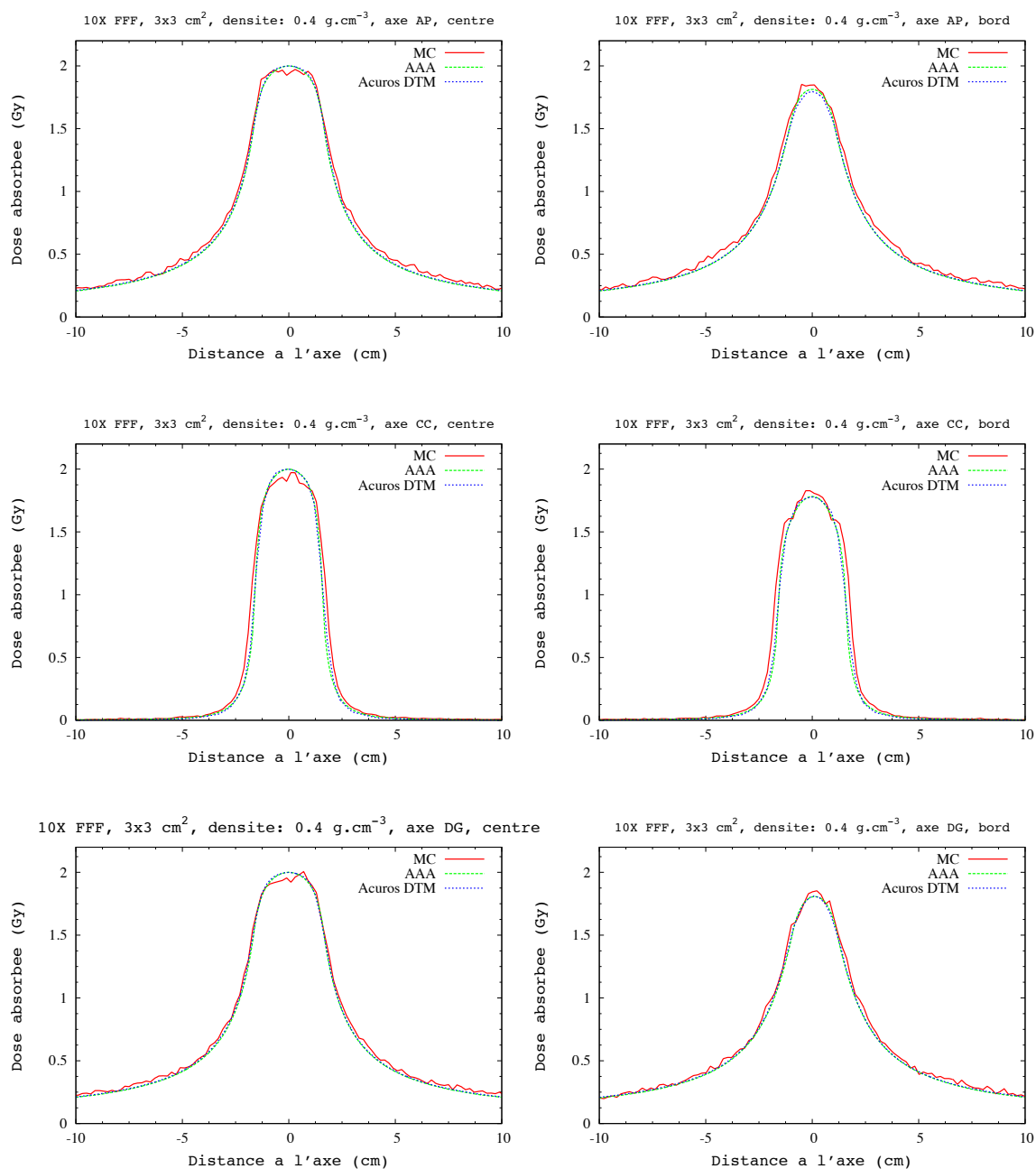


Figure V-17 : Comparaisons des profils de dose absorbée dans un fantôme cylindrique, énergie 10X FFF, taille de champ 3x3 cm², densité pulmonaire 0.4, entre Monte Carlo (MC), AAA and Acuros DTM.

Les résultats de la Figure V-18 regroupent les comparaisons des profils de dose absorbée entre les calculs MC, l'algorithme AAA et l'algorithme Acuros, pour l'OTN dont la densité pulmonaire est de 0.4, dans les trois plans des OTN, AP, CC, GD.

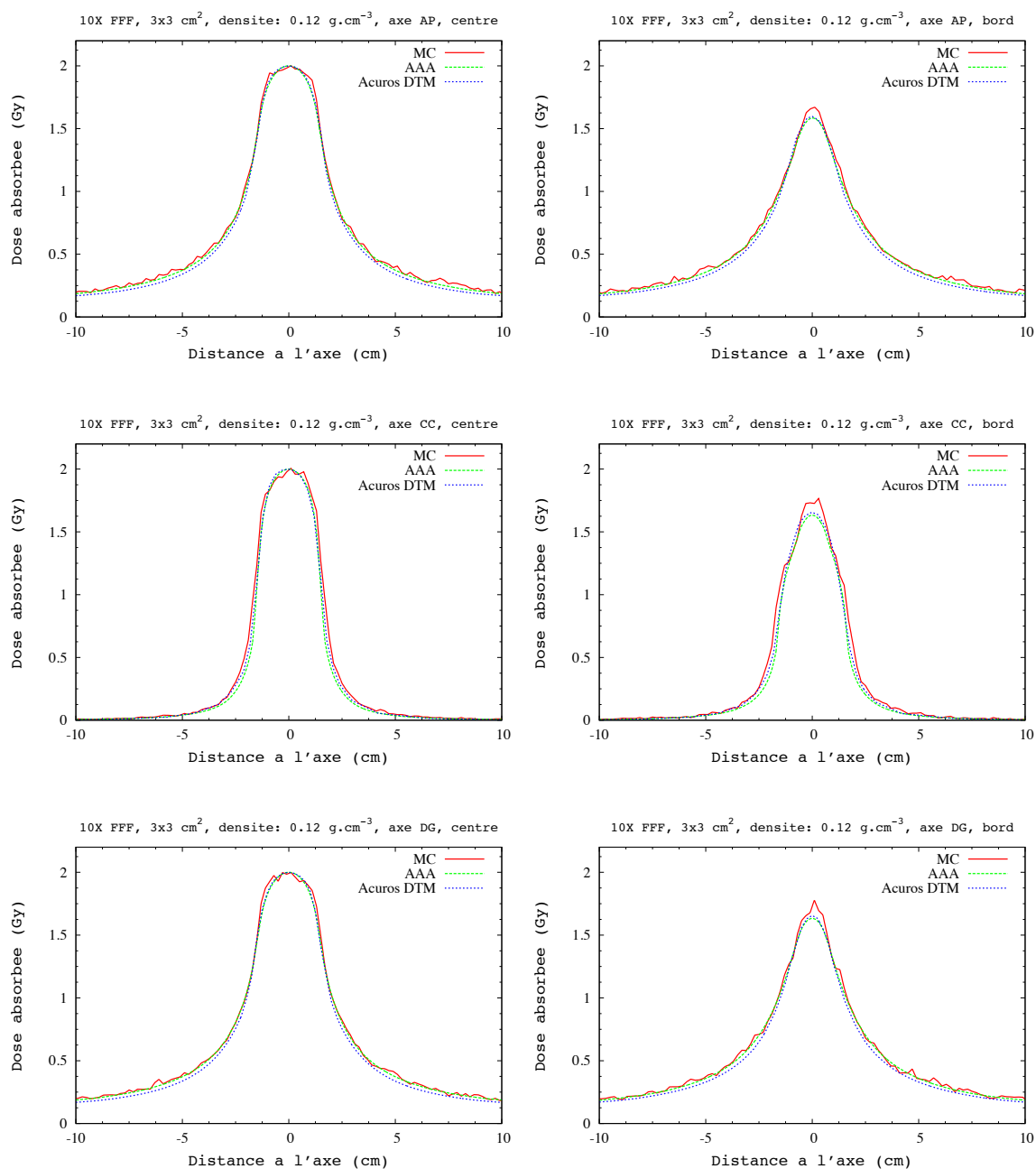


Figure V-18 : Comparaisons des profils de dose absorbée dans un fantôme cylindrique, énergie 10X FFF, taille de champ 3x3 cm², densité pulmonaire 0.12, entre Monte Carlo (MC), AAA and Acuros DTM.

L'analyse des profils de dose absorbée mesurés dans les 3 plans de l'espace pour les deux OTN montre une diminution de l'élargissement du faisceau pour AAA et Acuros. De plus pour l'OTN avec une densité de 0,12, on observe une sous-estimation de la dose absorbée pouvant atteindre 7%, entre les algorithmes et MC, en bordure de champ dans la tumeur (dans l'eau).

V.2.3 Conclusion

Ce travail a consisté à modéliser deux OTN avec la plateforme de simulation GATE et le TPS Eclipse. Les OTN symbolisaient la structure pulmonaire dans laquelle était placée en son centre une tumeur, dont le matériau est équivalent à de l'eau.

Cette étude a permis de comparer la dosimétrie effectuée avec un traitement en arc de 360° sur deux OTN simulant un poumon de deux densités différentes, 0,4 et 0,12 représentant respectivement le poumon en phase de respiration libre et inspiratoire.

Quel que soit la densité pulmonaire de l'OTN, nous avons pu constater que les principales différences de dose entre les calculs MC et les Algorithmes AAA et Acuros sont situées à l'interface « tumeur – poumon » (eau – air) dans les plans DG et AP. Il a été mesuré une ΔD non négligeable supérieure à 5% dans ces zones de bordure de champ. Ces ΔD correspondent à une surestimation de la dose absorbée dans le poumon.

Par contre, peu de différence de dose absorbée a été constatée dans l'axe CC correspondant à l'axe du faisceau. Ceci est principalement lié à la multiplication des portes d'entrée du faisceau qui minimise les erreurs. C'est l'un des principaux avantages apporté par les traitements stéréotaxiques.

En outre, l'analyse des profils de dose absorbée dans les 3 axes du faisceau met en évidence une sous-estimation de la dose au sein de la tumeur en bordure de champ pouvant atteindre 7%.

Cette étude a permis de jouer principalement sur deux hétérogénéités correspondant au poumon et à la tumeur, mais il est essentiel de pouvoir comparer les algorithmes des TPS dans des cas d'hétérogénéités variés et plus représentatifs de la réalité, pour lesquels est réalisée la planification de traitement, le TDM.

V.3 TRAITEMENT STATIQUE SUR PATIENT

V.3.1 Contexte

Afin de réaliser des configurations plus réalistes des traitements de radiothérapie externe, cette étude intègre des données TDM de patients. Dans un premier temps, les calculs sont réalisés avec un champ fixe en comparant les simulations MC aux calculs des algorithmes AAA et Acuros. L'étude se concentre sur les données TDM d'un patient ayant une tumeur bronchique.

V.3.2 Matériels et méthodes

V.3.2.1 Plan de traitement

Les simulations sont réalisées avec un champ fixe de dimension $3 \times 3 \text{ cm}^2$ à une DSA de 100 cm centré sur la tumeur pulmonaire. Le champ est placé à un angle de 270° . Une grande partie des traitements pulmonaire est réalisée à l'IUCT à une énergie de 10X FFF.

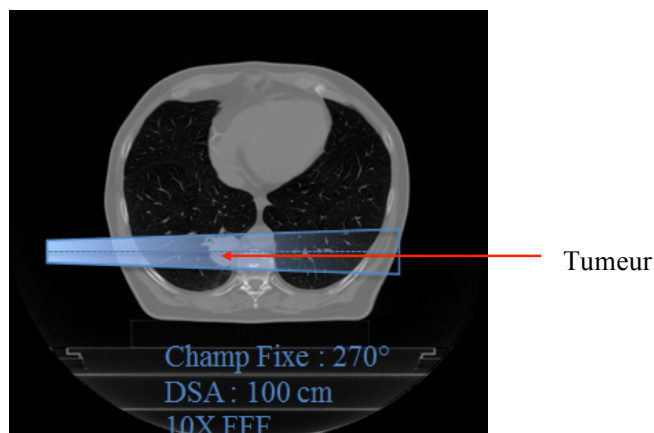


Figure V-19 : Paramètres de la simulation sur le TDM bronchique avec un champ fixe positionné à un angle de 270° , DSA 100 cm, à une énergie de 10X FFF.

V.3.2.2 Simulation Monte-Carlo

V.3.2.2.1 Gestion du temps de calcul

Les simulations réalisées sur les images TDM d'un patient génèrent des temps de calculs élevés. Afin de pallier ce problème, nous avons créé un nouveau PSF (PSF 2 visible sur la Figure V-20 a.) à partir des PSF fournis par Varian (PSF 1). Ce PSF 2 est ensuite utilisé comme fichier source des nouvelles simulations.

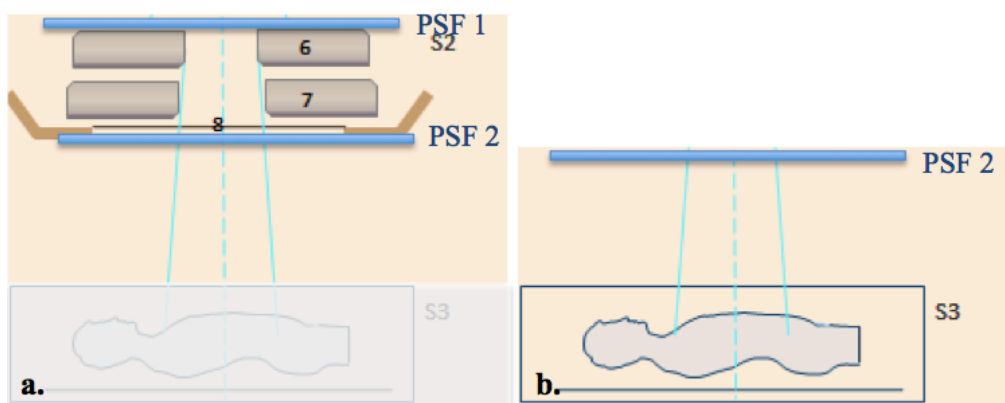


Figure V-20 : a. Création de l'espace des phases PSF2 sous les mâchoires à partir du PSF1. b. Position d'utilisation du PSF2 en entrée source avec les images TDM du patient.

Les PSF créés, sous les mâchoires, en fichier de sortie et réutilisés en fichier d'entrée de la simulation sont composés d'environ 28,8 millions de particules contre 2,4 milliards au départ, soit 98,8% des particules qui sont arrêtées par la collimation et qui ne contribuent pas à l'irradiation du patient. Ainsi, afin de gagner d'autant plus en temps de calcul, le PSF créé est subdivisé en 6 PSF afin de lancer 6 simulations qui seront fusionnées par la suite.

V.3.2.2.2 Gestion des images TDM

Le calcul de la distribution de dose absorbée à partir d'images TDM dans GATE permet une représentation détaillée des structures et de la composition anatomique du patient. Les images TDM fournies au format standard DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) ne sont pas supportées par GATE (elles le seront dans la prochaine édition). Les formats supportés sont ASCII, Interfile, MetaImage et Analyse. Afin d'utiliser nos données patients TDM dans GATE, elles ont d'abord été converties au format Analyse (.hdr/.mhd) avec le logiciel dcm2nii, bien qu'il semblait en apparence que ce format soit correctement converti et pris en charge par GATE, les résultats étaient incohérents. Nous avons donc choisi de convertir les données TDM en format MetaImage avec le logiciel VV développé par David Sarrut et Pierre Seroul (Sarrut and Seroul, 2008). Une fois intégrées, les données ont été voxélisées avec le paramètre « ImageRegionalizedVolume » dans GATE.

GATE ne permettant pas le chevauchement de deux structures, il a fallu rogner les bordures de l'image TDM du patient afin d'éviter les collisions entre le volume dans lequel sont placés les éléments de la tête de l'accélérateur TrueBeam[®] modélisé et les bordures du TDM (cf. Figure V-21). Ce rognage est réalisé sous Matlab.

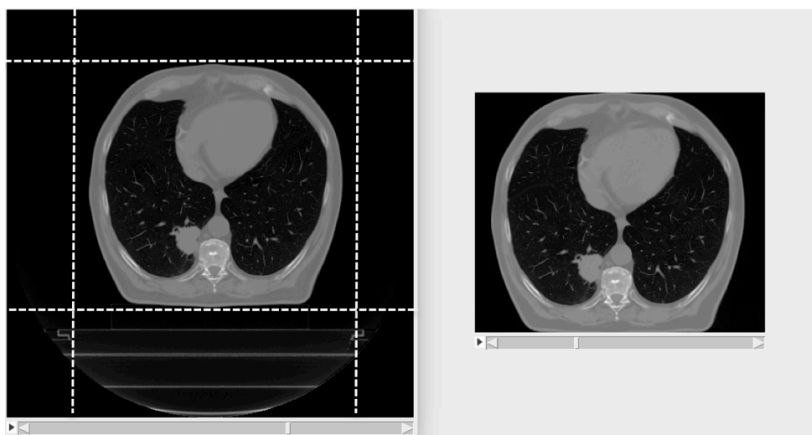


Figure V-21 : Examen TDM initial à gauche et rogné à droite.

Le calcul est réalisé pour une taille de voxel de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ pour des coupes de 2,5 mm.

V.3.2.2.3 Simulations

La Figure V-22 présente la distribution de la dose absorbée réalisée à partir des données TDM pour une taille de champ de $3 \times 3 \text{ cm}^2$, centré sur la tumeur bronchique, à DSA 100 cm, pour une énergie de 10X FFF par simulation MC. Le faisceau passe par le côté du patient le plus proche de la tumeur.

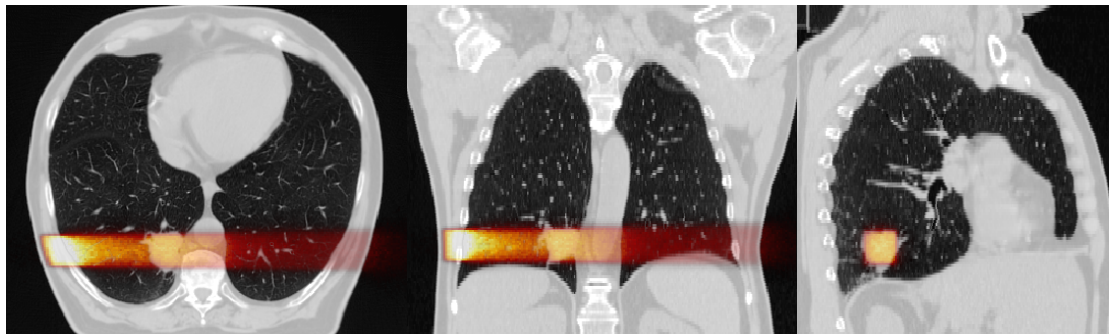


Figure V-22 : Distribution de dose absorbée dans un TDM thoracique avec un champ fixe à 270° de $3 \times 3 \text{ cm}^2$ centré sur la tumeur, pour une énergie de 10X FF par simulation MC. Les données dosimétriques sont fusionnées avec les données anatomiques.

Les incertitudes relatives liées au calcul MC de la dose absorbée peuvent être définies au moment de la définition de l'« actor » dans GATE. Les Figure V-23 a. et b. représentent respectivement la distribution en 2D de cette incertitude en niveau de gris (noir quand l'incertitude est proche de 0) et en échelle de couleur. La figure c. est sa représentation graphique en 3D. Le plan de coupe est celui de l'axe central du faisceau d'irradiation.

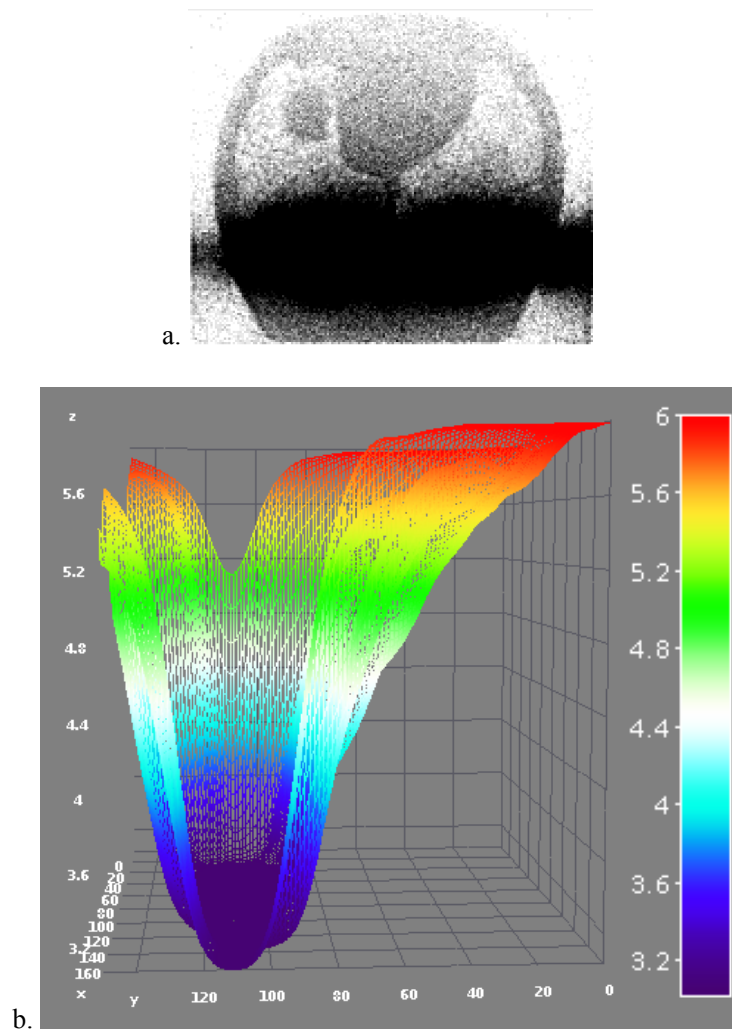


Figure V-23 : Représentation des incertitudes relatives calculés avec GATE dans l'étude du faisceau statique 270° avec des images TDM de patient ; a. Représentation en niveau de gris ; b. Courbe 3D des incertitudes sur l'axe du faisceau d'irradiation avec échelle de couleur associée.

V.3.2.3 Algorithmes analytiques

Les simulations sont réalisées dans les mêmes configurations et paramètres que les simulations MC pour les algorithmes AAA et Acuros. La Figure V-24 montre les distributions de dose absorbée avec l'algorithme AAA pour une prescription de dose de 2 Gy.

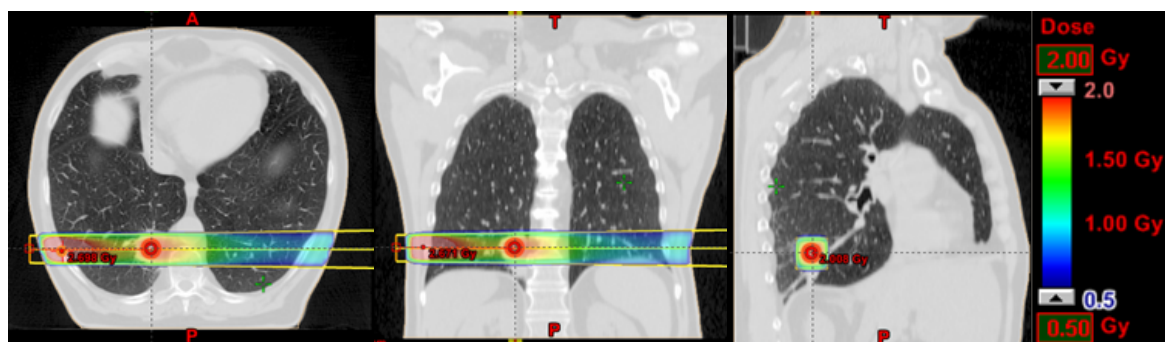


Figure V-24 : Distribution de dose absorbée dans un TDM thoracique avec un champ fixe à 270° de 3x3 cm² centré sur la tumeur, pour une énergie de 10X FF réalisé avec l’algorithme analytique AAA. L’échelle de dose absorbée est comprise entre 0,5 et 2 Gy.

V.3.2.4 Analyse

Afin d’évaluer les calculs entre eux, les profils de dose absorbée sont tracés dans l’axe du faisceau au centre de la tumeur (cf. lignes en pointillées sur la Figure V-25) et à 1.3 cm de l’axe du faisceau afin d’évaluer les effets de bordure de champ (cf. lignes rouges), dans les trois plans de l’espace, AP, CC et DG.

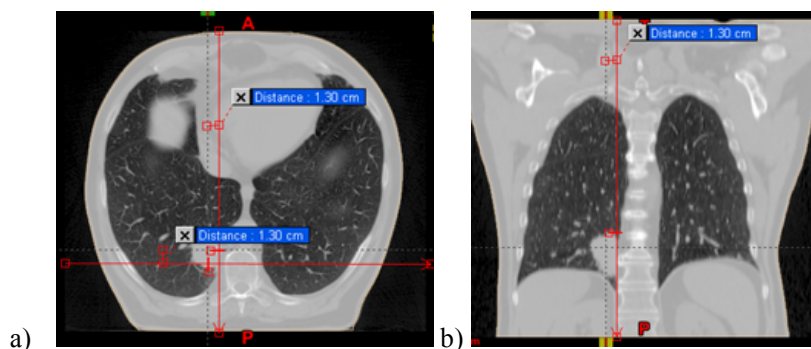


Figure V-25 : Axes dans lesquels sont tracés les profils de dose absorbée dans les 3 plans de l’espace, dans l’axe du faisceau au centre de la tumeur et à 1.3 cm de l’axe. a) coupe axiale : axe AP et DG ; b) coupe frontale : axe CC.

V.3.3 Résultats

La Figure V-26 présente les profils de dose tracés le long des trois axes AP, CC et DG au centre de la tumeur dans l’axe du faisceau (colonne de gauche de la figure) et au bord à 1,3 cm du centre dans les 3 axes (colonne de droite de la figure). La normalisation est réalisée selon l’axe central DG du faisceau d’irradiation.

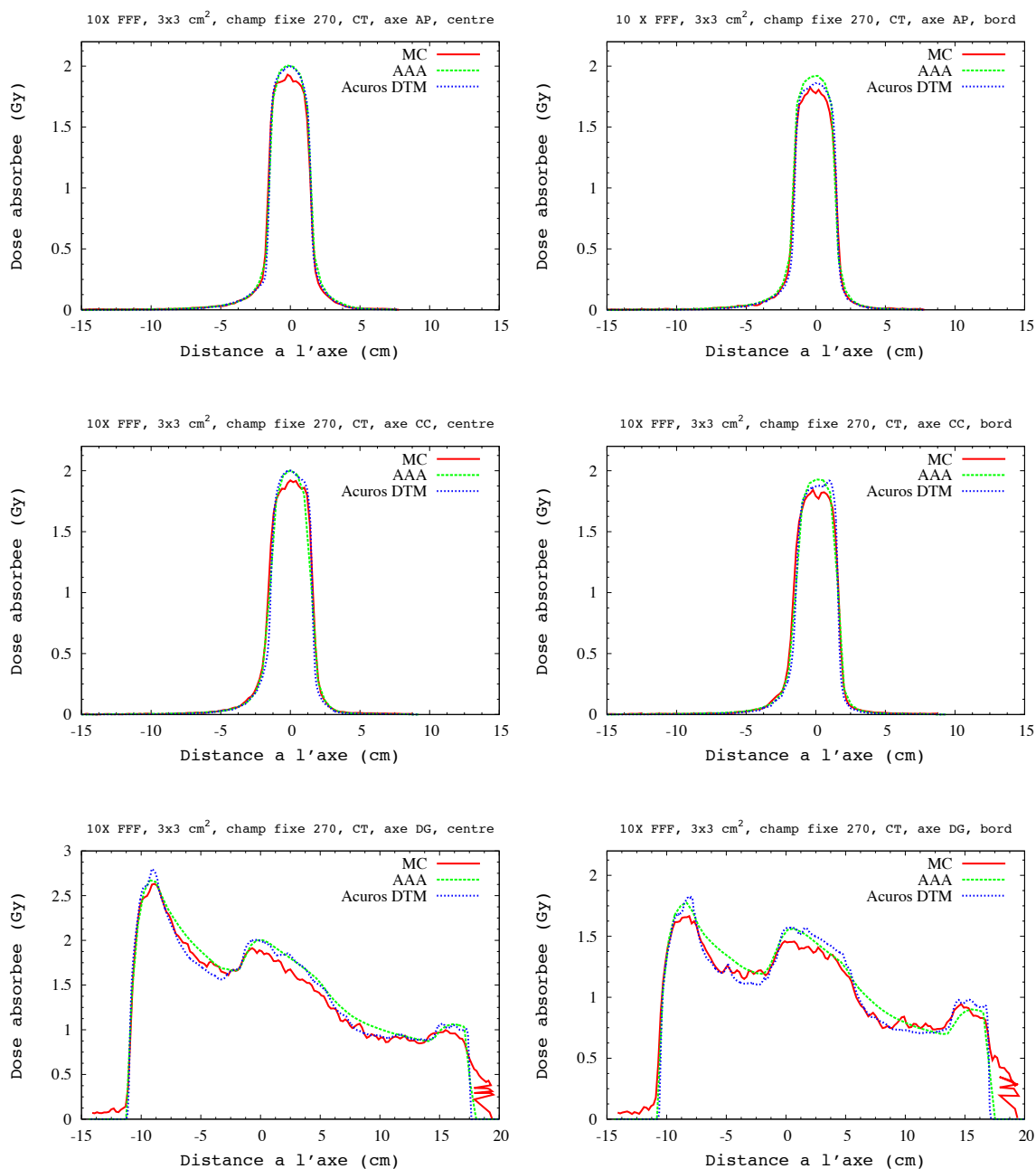


Figure V-26 : Comparaison des profils de dose absorbée sur l'image TDM avec un champ fixe à 270°, faisceau 10X FFF, taille de champ 3x3 cm², entre MC, AAA and Acuros DTM, dans les 3 axes AP, CC et DG de haut en bas, au centre de la tumeur sur l'axe du faisceau à gauche et à 1,3 cm du bord de l'axe.

V.3.4 Conclusion

Dans les axes AP et CC (axes perpendiculaires au faisceau d'irradiation) une surestimation de la dose absorbée dans la tumeur est obtenue par les algorithmes AAA et Acuros. Elle est de l'ordre de 4,9% et jusqu'à presque 7% en bordure de champ pour AAA. L'axe DG, axe du faisceau, est celui qui permet de mieux mettre en évidence les variations de densité dans le patient. Il est observé une

surestimation de la dose absorbée dans le poumon jusqu'à 10% par rapport à la dose prescrite. Dans le poumon gauche et dans l'axe du faisceau, Acuros se conforme parfaitement aux calculs MC alors que AAA surestime la dose jusqu'à un maximum de 14%. En sortie du poumon homolatéral, à l'entrée de la tumeur l'écart relatif de dose absorbée est de 6,7% entre MC et les deux algorithmes. Dans l'axe du faisceau DG et en bordure de champ, se trouve le corps vertébral, ce qui permet d'évaluer les comportements de AAA et d'Acuros face aux densités plus importantes. L'écart relatif est maximisé dans ce cas et atteint 8,7%. Ces résultats sont en accord avec les études réalisées précédemment et notamment avec celle des fantômes hétérogènes du chapitre IV où il avait clairement été démontré que AAA surestimait la dose dans les faibles hétérogénéités.

V.4 TRAITEMENT ARC SBRT SUR PATIENT

V.4.1 Contexte

Le but de cette partie est d'approfondir l'étude réalisée sur les OTN (cf. paragraphe V.1) dans un cas plus réaliste prenant en compte les informations sur les structures anatomiques et densitométriques des patients au travers des examens TDM. Cette étude a pour but de se conformer à la réalité clinique afin de confronter les algorithmes AAA et Acuros aux calculs MC dans des conditions d'hétérogénéités vraies pour un patient traité en inspiration profonde bloquée (DIBH) et en condition de stéréotaxie pulmonaire.

V.4.2 Matériels et méthodes

V.4.2.1 Plan de traitement

La tumeur étant placée sur le poumon droit, le plan de traitement est réalisé dans les conditions suivantes :

- un demi arc droit avec un balayage à 180° (de bas en haut) à droite du patient,
- une taille de champ de 3x3 cm², centré sur l'axe de la tumeur pulmonaire,
- une DSA de 100 cm, pour une énergie de 10X FFF.

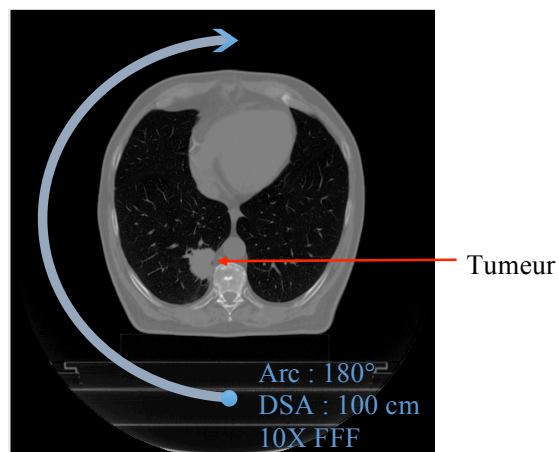


Figure V-27 : Paramètres de la simulation sur le TDM bronchique.

V.4.2.2 Simulation Monte-Carlo

Les simulations MC sont réalisées avec les mêmes conditions et paramètres que pour l'étude sur TDM avec un champ statique (cf. paragraphe V.3.). 6 simulations avec 1 PSF par simulation sont lancées.

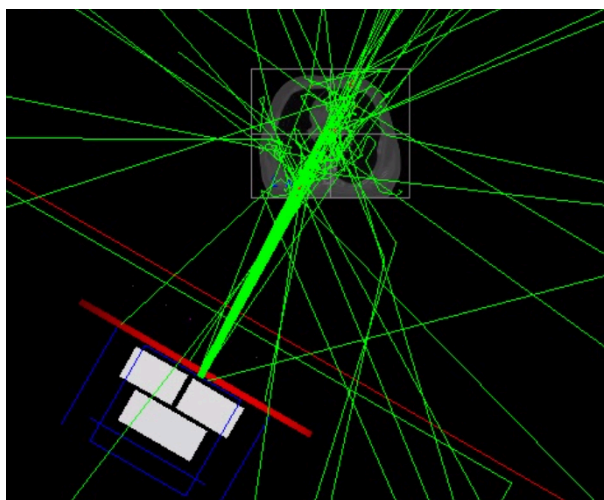


Figure V-28 : Simulation de stéréotaxie pulmonaire réalisée avec le code Monte-Carlo avec une image CT intégrée contenant une tumeur pulmonaire, traitement en arc sur 180°, faisceau 10X FFF.

La Figure V-29 présente la distribution de la dose absorbée réalisée à partir des données TDM en condition stéréotaxique, pour une taille de champ de 3x3 cm², centrée sur la tumeur bronchique, à DSA 100 cm, pour une énergie de 10X FFF par simulation MC.

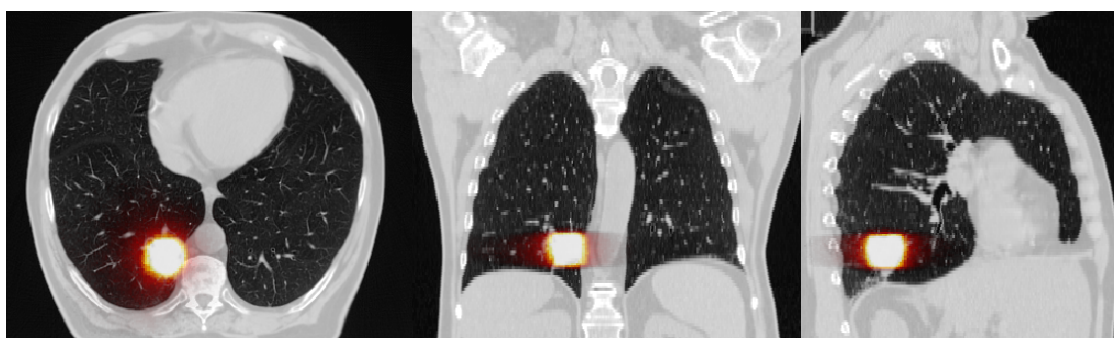


Figure V-29 : Simulation Monte-Carlo en traitement stéréotaxique pulmonaire, fusionné aux images TDM.

Les incertitudes relatives liées au calcul de la dose absorbée MC en condition stéréotaxique sur le poumon sont visibles sur la Figure V-30. Les figures a. et b. représentent respectivement la distribution en 2D de cette incertitude en niveau de gris et en échelle de couleur. La figure c. est sa représentation graphique en 3D. Le plan de coupe présenté est celui sur l'axe du faisceau d'irradiation.



a.

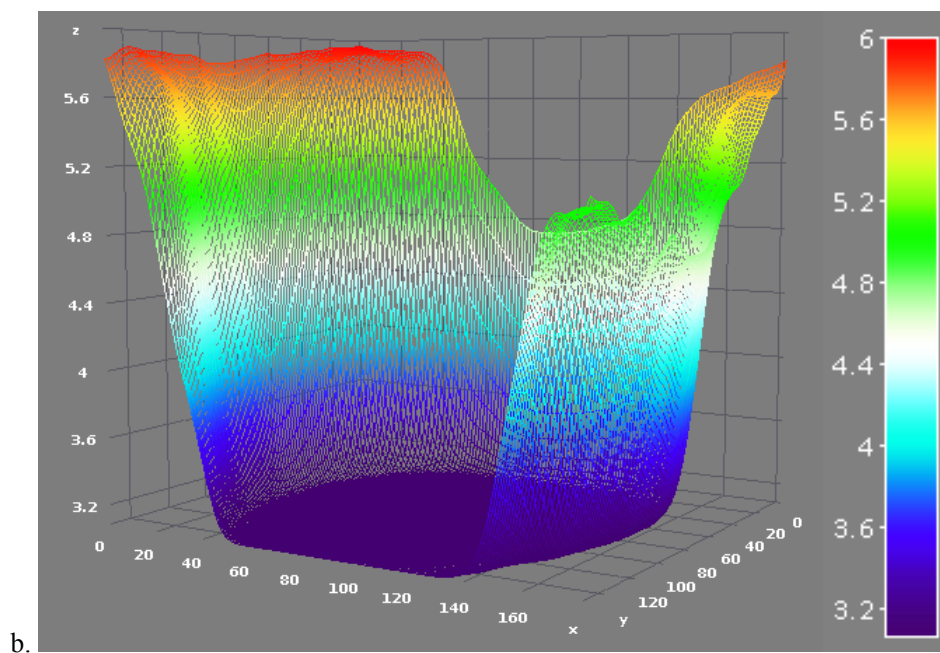


Figure V-30 : Représentations des incertitudes relatives calculées avec GATE dans l'étude stéréotaxique du poumon avec arc à 180° sur des images TDM de patient; a. Représentation en échelle; b. Courbe 3D des incertitudes sur l'axe du faisceau d'irradiation avec échelle de couleur associée.

V.4.2.3 Algorithmes analytiques

Les conditions et les paramètres de simulations avec les algorithmes AAA et Acuros sont conformes à celles des calculs MC exposées précédemment. La Figure V-31 montre les distributions de dose absorbée avec l'algorithme AAA pour une prescription de dose de 2 Gy (les résultats obtenus avec Acuros sont visuellement identiques).

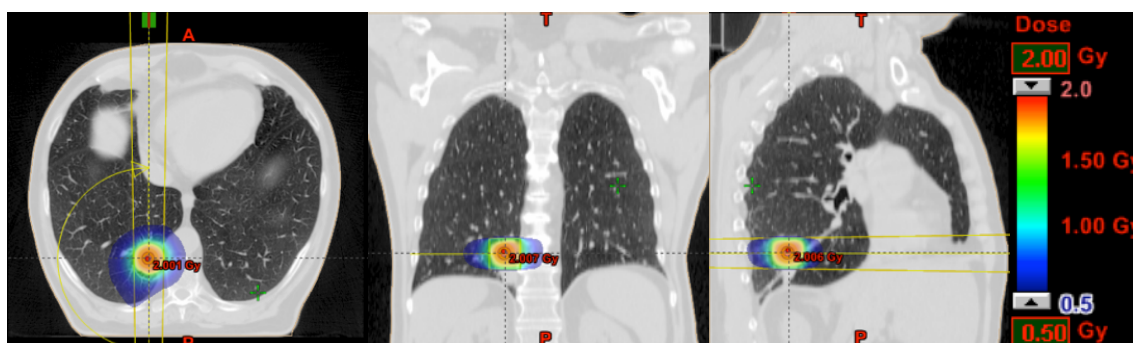


Figure V-31 : Simulation réalisée avec l'algorithme AAA d'un traitement de stéréotaxique pulmonaire. L'échelle de dose absorbée est comprise entre 0,5 et 2 Gy.

V.4.3 Résultats

V.4.3.1 Analyse relative

Afin d'évaluer les distributions de dose enregistrées entre les calculs MC, AAA et Acuros, les profils de dose absorbée sont tracés dans les mêmes conditions que pour l'étude sur TDM avec faisceau statique. Ainsi, sont présentés dans la Figure V-32, les profils de dose sur l'axe du faisceau au centre de la tumeur (cf. lignes en pointillées sur la Figure V-25) et à 1.3 cm de l'axe du faisceau (cf. lignes rouges), dans les trois plans de l'espace, AP, CC et DG. Les données MC sont normalisées à 2Gy selon l'axe du faisceau (AP).

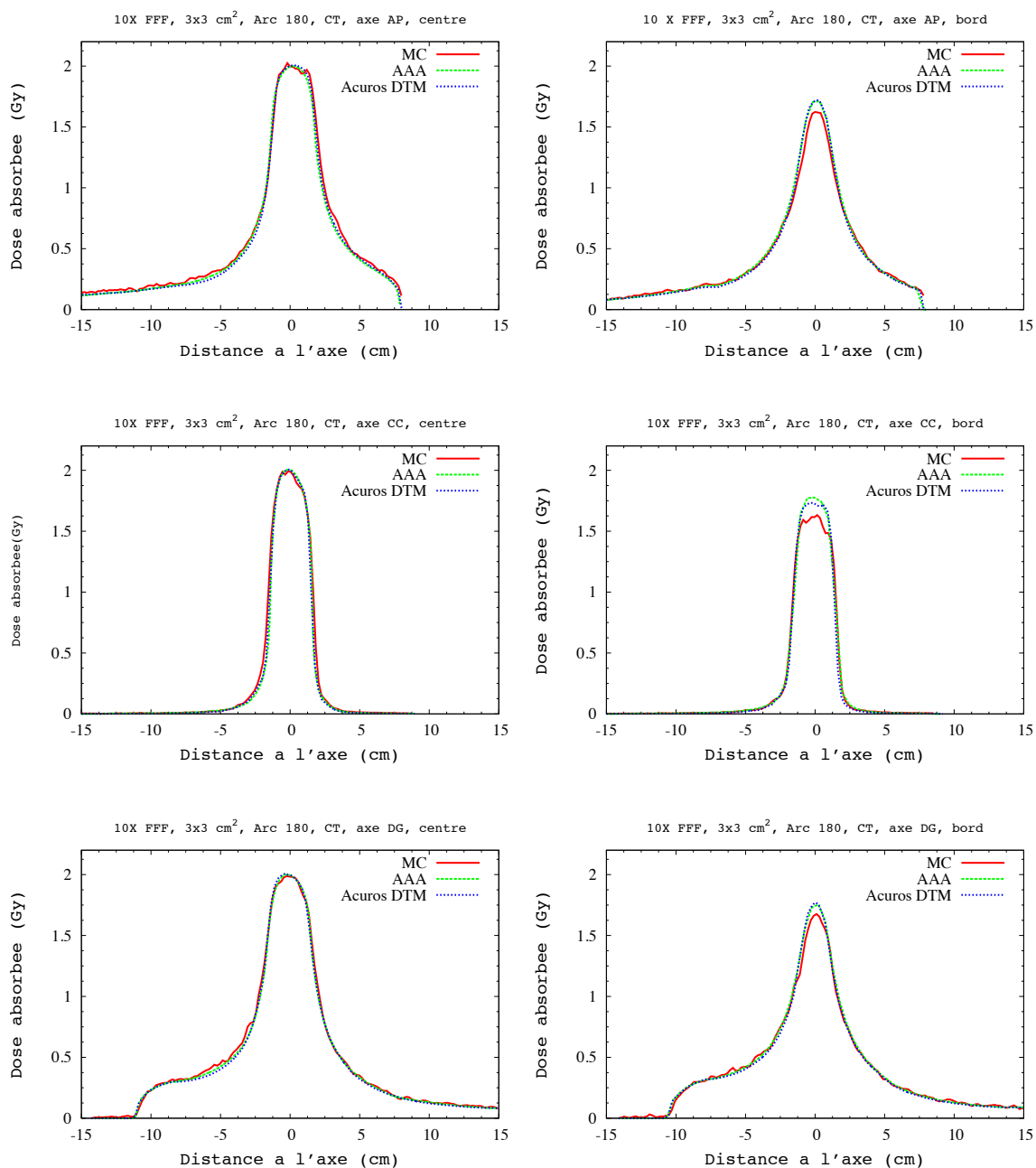


Figure V-32 : Comparaison des profils de dose absorbée sur l'image TDM en traitement stéréotaxique pulmonaire, arc 180°, faisceau 10X FFF, taille de champ 3x3 cm², entre MC, AAA and Acuros DTM, dans les 3 axes AP, CC et DG de haut en bas, au centre de la tumeur sur l'axe du faisceau (colonne gauche) et à 1,3 cm du bord de l'axe (colonne droite).

V.4.4 Conclusion

Nous trouvons une bonne adéquation entre les profils des algorithmes analytiques et MC dans le plan central de la tumeur pour les 3 axes. Les principales différences sont constatées :

- en bordure de champ (à 1,3 cm du bord) dans le plan DG, avec une surestimation de la dose absorbée dans la tumeur de 5,4% pour AAA et Acuros par rapport aux calculs MC,
- dans l'axe CC, où AAA montre une différence de dose absorbée qui atteint 9,6% et Acuros 5,7% en bordure de la tumeur,
- Dans l'axe AP où, il y a 4,6% d'écart de dose dans la tumeur pour les deux algorithmes.

V.5 CONCLUSION

Ce dernier chapitre a permis de comparer les algorithmes analytiques AAA et Acuros du TPS Eclipse, d'abord sur un OTN, puis sur des données TDM de patients. La première étude a comparé les distributions de dose pour des traitements en arc de 360° avec une taille de champ de 3x3 cm² sur deux OTN simulant un poumon constitué de densités différentes, 0,4 et 0,12 représentant respectivement le poumon en phase de respiration libre et inspiratoire. Les principales différences de dose entre les calculs MC et les Algorithmes AAA et Acuros sont situées à l'interface « tumeur – poumon » (eau – air) où il est mesuré une différence de dose non négligeable, supérieure à 5% dans ces zones de bordure de champ. AAA surestime la dose absorbée au sein de l'hétérogénéité pulmonaire de manière plus importante qu'Acuros.

Les études sur les données TDM ont porté respectivement sur un faisceau statique centré sur la tumeur et sur un faisceau stéréotaxique avec un arc de 180°. Elles ont été réalisées avec un faisceau de 10X FFF pour une taille de champ de 3x3 cm² et ont mis en évidence les limites des algorithmes analytiques dans le calcul de la distribution de la dose absorbée par rapport aux calculs MC. Dans les deux études, nous avons constaté que les deux algorithmes surestimaient la dose absorbée dans la tumeur. Ces différences sont plus marquées pour l'algorithme AAA. Bien que le traitement en condition stéréotaxique réduise les erreurs, elles restent néanmoins supérieures aux limites utilisées classiquement en routine clinique (+/- 3% de la dose prescrite).

Conclusion générale

Les travaux de recherche réalisés dans cette thèse ont permis d'évaluer les traitements de radiothérapie externe en condition stéréotaxique dans le cas du cancer broncho-pulmonaire, en comparant les algorithmes analytiques implémentés dans le TPS Eclipse(AAA et Acuros) aux calculs Monte-Carlo.

Dans un premier temps, l'accélérateur de particules TrueBeam de Varian® a été modélisé avec la plateforme de simulation Monte-Carlo GATE. Les distributions de dose absorbée pour 4 faisceaux de photons avec 2 modalités : 6X FF, 10X FF, 6X FFF et 10X FFF ont été analysées pour 4 tailles de champs, 3x3, 5x5, 10x10 et 20x20 cm². Les calculs MC ont été comparés aux mesures expérimentales réalisées dans une cuve d'eau et à l'algorithme AAA, au travers des rendements en profondeur, des profils de dose absorbée et des facteurs d'ouverture collimateur. Une fois, la validation en milieu homogène de notre accélérateur effectuée, nous avons pu travailler sur des configurations plus réalistes et plus complexes.

Dans le cas des CBP, deux techniques de traitement peuvent être utilisées en radiothérapie externe durant les séances de traitement en fonction de l'état de santé du patient et des moyens disponibles. Les patients peuvent être traités :

- en DIBH, où le faisceau irradie le patient seulement pendant la phase d'inspiration profonde,
- en respiration libre, où le patient observe des phases d'inspiration et d'expiration maîtrisées.

Nous avons ainsi évalué à partir des données TDM de patients les densités pulmonaires moyennes dans ces deux cas qui ont servi aux simulations. Deux types de liège, matériau se rapprochant le mieux de nos deux configurations de traitement, ont été choisis :

- un liège dit « non expansé » avec une densité de 0,24, pour les traitements en respiration libre,
- un liège dit « expansé » avec une densité de 0,12 pour les traitements en DIBH.

Dans une première étude, deux fantômes composés d'une superposition de PMMA (équivalent eau), de liège (équivalent poumon) et pour finir de PMMA ont été irradiés avec des faisceaux de photons de 6X et 10X en mode FFF correspondant aux traitements du CBP les plus couramment réalisés à l'IUCT. A l'aide de films Gafchromiques EBT3 placés aux interfaces, ils ont permis d'étudier

l'influence de trois paramètres: la variation de la taille de champ (8x8 et 3x3 cm²), la variation de densité pulmonaire (0,24 et 0,12) et enfin de l'énergie du faisceau incident 6 MeV et 10 MeV. En parallèle des mesures, des simulations ont été exécutées dans le TPS Eclipse et sur la plateforme MC GATE. Pour ce faire, les fantômes ont été scannés et implémentés dans le TPS Eclipse et reproduits dans le code MC. Les résultats des mesures expérimentales, considérées comme données de référence, ont été comparés aux calculs MC et aux algorithmes AAA et Acuros. Les distributions de dose absorbée dans les fantômes ont mis en évidence une surestimation de la dose dans le poumon jusqu'à 16% par l'algorithme AAA, utilisé actuellement en routine clinique. Ainsi, les calculs réalisés avec le TPS Eclipse montrent des limites, qui sont maximisées dans certains cas, notamment pour les petits faisceaux, dans les faibles hétérogénéités et aux interfaces de tissus de densités différentes. Enfin, dans ces cas mesurables, notre modèle MC se conforme le mieux aux mesures expérimentales, et permet ainsi d'envisager des configurations plus complexes, non mesurables expérimentalement.

La seconde étude a permis de se mettre dans des configurations de traitements stéréotaxiques avec arc. Dans un premier temps, des simulations entre MC et les algorithmes AAA et Acuros du TPS Eclipse ont été effectuées dans un OTN pour maîtriser de manière précise les dimensions et les caractéristiques du fantôme L'OTN représente un cylindre composé principalement d'une structure pulmonaire, modifiable en fonction de la phase respiratoire (densité pulmonaires 0,4 ou 0,12 représentant respectivement le poumon en phase expiratoire et inspiratoire), dans laquelle est placée une tumeur en son centre, dont le matériau est équivalent à de l'eau. Ce travail a permis de comparer la dosimétrie effectuée avec un traitement en arc de 360° (la tumeur étant placée au centre) pour un faisceau de photons 10X FFF et une taille de champ de 3x3 cm². Pour les deux configurations, la comparaison des algorithmes par rapport à MC a mis en évidence des différences aux interfaces « tumeur – poumon » (eau – air), et sur les axes sur lesquels ne tournent pas le faisceau d'irradiation (AP et GD). Il a été mesuré une différence de dose de plus de 5% dans ces zones de bordure de champ et en dehors. Dans cette étude les algorithmes analytiques, et surtout AAA, surestiment la dose absorbée dans les tissus pulmonaires. L'analyse des profils de dose absorbée sur les 3 axes du faisceau a mis en exergue un sous-dosage en bordure du champ de la tumeur pouvant atteindre 7%. Les différences non significatives constatées sur l'axe du faisceau permettent de mettre en avant et de confirmer le bénéfice apporté aux traitements stéréotaxiques grâce à la multiplication des faisceaux et donc des portes d'entrées, ayant pour conséquence de minimiser l'erreur de calcul. L'OTN étant une configuration assez simpliste de la prise en compte des hétérogénéités, nous sommes passés au calcul sur des images TDM de patients.

Dans le cadre d'une prise en compte plus fine des différentes hétérogénéités, nous avons choisi de réaliser notre étude sur les images TDM de patients atteints d'une tumeur bronchique. Avant de simuler une étude de cas en condition stéréotaxique, nous avons dans une première étape réalisé nos simulations en modélisant un faisceau statique positionné du côté homolatéral de la tumeur afin

d'étudier les variations de densité sur l'axe du faisceau. Les distributions de dose absorbée des algorithmes AAA et Acuros ont été comparées aux calculs MC. Une surestimation de la dose absorbée a été mesurée dans la tumeur par les algorithmes AAA et Acuros de l'ordre de 4,9% , majorée à presque 7% en bordure de champ pour AAA. Dans le poumon, il est observé une surestimation qui atteint 14% par rapport à la dose prescrite pour AAA.

La deuxième étape a permis de simuler sur un patient les conditions de traitements de stéréotaxie pulmonaire par un arc de 180° toujours placé du côté homolatéral à la tumeur, pour une taille de champ de 3x3 cm². Au sein de la tumeur AAA et Acuros surestiment la dose absorbée de 5,4% par rapport aux calculs MC. En bordure de champ, ces écarts de dose peuvent atteindre 9,6% et 5,7% respectivement pour AAA et Acuros.

De manière globale, dans ces différentes études, il en ressort que AAA surestime la dose dans les volumes de faibles densités et que ces différences sont accentuées pour les petites tailles de champ. D'un point de vue clinique cela entraîne un sous-dosage des patients et par conséquent un risque de récurrence. Lorsqu'on connaît le mauvais pronostic des CBP, (moins de 15% à 5 ans), il n'est pas permis de se baser sur des approximations de calcul.

Le calcul par méthode MC est reconnu pour être le « gold standard » de la précision du calcul des distributions de dose absorbée en physique médicale. Grâce à l'amélioration constante des ressources informatiques, le calcul MC tend à s'intégrer aux TPS actuels grâce à la parallélisation des calculs et aux techniques de réduction de variance. Quelques TPS commerciaux (Eclipse, Monaco, Viewray) ont introduit la possibilité de réaliser des calculs MC. Contrairement aux algorithmes de calcul de dose des TPS, qui calculent les distributions de doses en terme de dose dans l'eau (« Dose To Water », DTW, en anglais), les calculs MC calculent ces dernières en terme de dose dans le milieu (« Dose To Medium », DTM, en anglais) et permettent également la conversion en DTW. Ainsi, l'introduction de ce nouveau mode de calcul soulève la question du mode de calcul, DTW ou DTM, à utiliser pour les traitements des patients en clinique ? Cette question est abordée en annexe B. En effet les limites de dose aux organes à risque ainsi que les prescriptions, sont toutes basées sur des études, souvent anciennes, exprimées en DTW. L'évolution en mode DTM en clinique doit passer par une phase d'apprentissage des praticiens avec une période transitoire où les deux calculs pourraient être réalisés.

Le laboratoire dispose donc aujourd'hui d'un modèle Monte-Carlo de l'accélérateur TrueBeam (machine clinique de l'IUCT). Ce modèle validé dans l'eau et dans les hétérogénéités permet de réaliser des simulations de champs fixes et en arcs mais sans MLC (en cours de validation). Ce modèle pourra être utilisé pour de nombreuses applications : validation comme un double calcul 3D d'un plan délicat, comparaison des doses aux OAR calculés en DTM ou DTW, évaluation des FOC des très petits champs (< 1x1 cm²), calculs de radioprotection du patient (région non traitée) ou du personnel (à travers les murs). La simulation permet par exemple d'atteindre le spectre énergétique

Conclusion générale

en tout point de l'espace (dans le patient). Elle pourrait permettre également une évaluation plus précise des facteurs de passage K_{Q,Q_0} du protocole TRS398 de l'IAEA.

Références bibliographiques

Agostinelli, S., Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., Araujo, H., Arce, P., Asai, M., Axen, D., Banerjee, S., Barrand, G., et al. (2003). Geant4—a simulation toolkit. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip.* *506*, 250–303.

Ahnesjö, A., and Aspradakis, M.M. (1999). Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* *44*, R99–R155.

Alber, M., Paulsen, F., Eschmann, S.M., and Machulla, H.J. (2003). On biologically conformal boost dose optimization. *Phys. Med. Biol.* *48*, N31–N35.

Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., Araujo, H., Dubois, P.A., Asai, M., Barrand, G., Capra, R., Chauvie, S., Chytrcek, R., et al. (2006). Geant4 developments and applications. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* *53*, 270–278.

Ardizzoni, A., Boni, L., Tiseo, M., Fossella, F.V., Schiller, J.H., Paesmans, M., Radosavljevic, D., Paccagnella, A., Zatloukal, P., Mazzanti, P., et al. (2007). Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* *99*, 847–857.

Bacala, A. (2013). MEASUREMENTS OF OUTPUT ACTORS FOR SMALL PHOTON FIELDS UP TO 10 cm x 10 cm.

Baggstrom, M.Q., Stinchcombe, T.E., Fried, D.B., Poole, C., Hensing, T.A., and Socinski, M.A. (2007). Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* *2*, 845–853.

Barnes, E.A., Murray, B.R., Robinson, D.M., Underwood, L.J., Hanson, J., and Roa, W.H. (2001). Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* *50*, 1091–1098.

Batho, H.F. (1964). lung corrections in cobalt 60 beam therapy. *J. Can. Assoc. Radiol.* *15*,

79–83.

Baysson, H., Tirmarche, M., Tymen, G., Gouva, S., Caillaud, D., Artus, J.-C., Vergnenegre, A., Ducloy, F., and Laurier, D. (2004). Indoor radon and lung cancer in France. *Epidemiol. Camb. Mass* 15, 709–716.

Berriochoa, C., Videtic, G.M.M., Woody, N.M., Djemil, T., Zhuang, T., and Stephans, K.L. (2016). Stereotactic Body Radiotherapy for T3N0 Lung Cancer With Chest Wall Invasion. *Clin. Lung Cancer*.

Beyer, G.P. (2013). Commissioning measurements for photon beam data on three TrueBeam linear accelerators, and comparison with Trilogy and Clinac 2100 linear accelerators. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 14.

Bilgili, Y., and Unal, B. (2004). Effect of region of interest on interobserver variance in apparent diffusion coefficient measures. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 25, 108–111.

Bories, J., and Coppens, Y. (1996). *le crane humain: Ostéologie - Anatomie radiologique* (Springer Science & Business Media).

Boyer, A., and Mok, E. (1985). A photon dose distribution model employing convolution calculations. *Med. Phys.* 12, 169–177.

Boyle, P., and Bernard, L. (2008). *World Cancer Report 2008*.

Brahme, A., Roos, J.E., and Lax, I. (1982). Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Phys. Med. Biol.* 27, 1221–1229.

Briesmeister, J. (2000). *Manual MCNP TM –A General Monte Carlo N–Particle Transport Code, Version 4C*.

Buston, M., Yu, P., Cheung, T., and Metcalfe, P. (2003). Radiochromic film for medical radiation dosimetry.

Butson, M.J., Cheung, T., and Yu, P.K.N. (2005). Absorption spectra variations of EBT radiochromic film from radiation exposure. *Phys. Med. Biol.* 50, N135–N140.

Cancer/Radiothérapie (1999). *Cancer/Radiothérapie*. (Elsevier Masson SAS), pp. 367–377.

Cardinale, R., Won, M., Choucair, A., Gillin, M., Chakravarti, A., Schultz, C., Souhami, L., Chen, A., Pham, H., and Mehta, M. (2005). A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boosts for supratentorial glioblastoma multiforme. *RTOG-*

0023. ASCO Meet. Abstr. 23, 1511.

Carrier, J.F., Archambault, L., Beaulieu, L., and Roy, R. (2004). Validation of GEANT4, an object-oriented Monte Carlo toolkit, for simulations in medical physics. *Med. Phys.* 31, 484–492.

Chan, A.A., Lau, A., Pirzkall, A., Chang, S.M., Verhey, L.J., Larson, D., McDermott, M.W., Dillon, W.P., and Nelson, S.J. (2004). Proton magnetic resonance spectroscopy imaging in the evaluation of patients undergoing gamma knife surgery for Grade IV glioma. *J. Neurosurg.* 101, 467–475.

Chen, Q.S., Weinhaus, M.S., Deibel, F.C., Ciezki, J.P., and Macklis, R.M. (2001). Fluoroscopic study of tumor motion due to breathing: facilitating precise radiation therapy for lung cancer patients. *Med. Phys.* 28, 1850–1856.

Chen, W.-Z., Xiao, Y., and Li, J. (2014). Impact of dose calculation algorithm on radiation therapy. *World J. Radiol.* 6, 874–880.

Cheung, T., Butso, M.J., and Yu, P.K. (2001). Use of multiple layers of Gafchromic film to increase sensitivity. *Phys. Med. Biol.* 46, N235–N240.

Childress, N.L., Bloch, C., White, R.A., Salehpour, M., and Rosen, I.I. (2005). Detection of IMRT delivery errors using a quantitative 2D dosimetric verification system. *Med. Phys.* 32, 153–162.

Cho, K.H., Hall, W.A., Lo, S.S., and Dusenbery, K.E. (2004). Stereotactic radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy boost for patients with glioblastoma multiforme. *Technol. Cancer Res. Treat.* 3, 41–49.

Chui, C.S., LoSasso, T., and Spirou, S. (1994). Dose calculation for photon beams with intensity modulation generated by dynamic jaw or multileaf collimations. *Med. Phys.* 21, 1237–1244.

Constantin, M., Perl, J., LoSasso, T., Salop, A., Whittum, D., Narula, A., Svatos, M., and Keall, P.J. (2011). Modeling the truebeam linac using a CAD to Geant4 geometry implementation: dose and IAEA-compliant phase space calculations. *Med. Phys.* 38, 4018–4024.

DeAngelis, L.M. (2001). Brain Tumors. *N. Engl. J. Med.* 344, 114–123.

Denoix, P. (1946). Enquête permanente dans les centres anticancéreux. *Bull Inst Nat Hyg.*

- Dogan, N., Siebers, J.V., and Keall, P.J. (2006a). Clinical comparison of head and neck and prostate IMRT plans using absorbed dose to medium and absorbed dose to water. *Phys. Med. Biol.* *51*, 4967.
- Dogan, N., Siebers, J.V., and Keall, P.J. (2006b). Clinical comparison of head and neck and prostate IMRT plans using absorbed dose to medium and absorbed dose to water. *Phys. Med. Biol.* *51*, 4967.
- Figarella-Branger, D., and Bouvier, C. (2005). Classification anatomopathologique des gliomes : faits et controverses. *Bull. Cancer (Paris)* *92*, 301–309.
- Fippel, M., and Nüsslin, F. (2000). Comments on 'Converting absorbed dose to medium to absorbed dose to water for Monte Carlo based photon beam dose calculations'. *Phys. Med. Biol.* *45*, L17.
- Fogliata, A., Nicolini, G., Vanetti, E., Clivio, A., and Cozzi, L. (2006). Dosimetric validation of the anisotropic analytical algorithm for photon dose calculation: fundamental characterization in water. *Phys. Med. Biol.* *51*, 1421–1438.
- Foster, R.D., Speiser, M.P., and Solberg, T.D. (2014). Commissioning and verification of the collapsed cone convolution superposition algorithm for SBRT delivery using flattening filter-free beams. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* *15*.
- Fraass, B., Doppke, K., Hunt, M., Kutcher, G., Starkschall, G., Stern, R., and Dyke, J.V. (1998). American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Med. Phys.* *25*, 1773–1829.
- Gagne, I.M., and Zavgorodni, S. (2007). Evaluation of the analytical anisotropic algorithm (AAA) in an extreme water-lung interface phantom using Monte Carlo dose calculations. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* *8*.
- Garden, A.S., Maor, M.H., Yung, W.K., Bruner, J.M., Woo, S.Y., Moser, R.P., and Lee, Y.Y. (1991). Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* *20*, 99–110.
- Gaspar, L.E., Fisher, B.J., Macdonald, D.R., LeBer, D.V., Halperin, E.C., Schold, S.C., and Cairncross, J.G. (1992). Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* *24*, 55–57.

- Giraud, P. (2000). La radiothérapie conformationnelle (RT3D) du cancer du poumon : du volume tumoral macroscopique au volume traité (Toulouse 3).
- Glide-Hurst, C., Bellon, M., Foster, R., Altunbas, C., Speiser, M., Altman, M., Westerly, D., Wen, N., Zhao, B., Miften, M., et al. (2013). Commissioning of the Varian TrueBeam linear accelerator: a multi-institutional study. *Med. Phys.* *40*, 031719.
- Goitein, M. (2004). Organ and tumor motion: an overview. *Semin. Radiat. Oncol.* *14*, 2–9.
- Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D.J., Groome, P.A., Rami-Porta, R., Postmus, P.E., Rusch, V., Sobin, L., International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee, et al. (2007a). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* *2*, 706–714.
- Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D.J., Groome, P.A., Rami-Porta, R., Postmus, P.E., Rusch, V., Sobin, L., International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee, et al. (2007b). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* *2*, 706–714.
- Grand, S., Lefournier, V., Krainik, A., Bessou, P., Tropres, I., Chabardes, S., Hoffmann, D., and Bas, J.-F.L. (2008). le point sur... - Imagerie de perfusion : principes et applications cliniques. [Datareviews0221036300883-C2444](https://doi.org/10.1016/j.data.2008.08.001).
- Guo, A.C., Cummings, T.J., Dash, R.C., and Provenzale, J.M. (2002). Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* *224*, 177–183.
- Haasbeek, C.J.A., Spoelstra, F.O.B., Lagerwaard, F.J., van Sörnsen de Koste, J.R., Cuijpers, J.P., Slotman, B.J., and Senan, S. (2008). Impact of audio-coaching on the position of lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* *71*, 1118–1123.
- Hanley, J., Debois, M.M., Mah, D., Mageras, G.S., Raben, A., Rosenzweig, K., Mychalczak, B., Schwartz, L.H., Gloeggler, P.J., Lutz, W., et al. (1999). 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.

- HAS (2013). Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique: Cancers broncho-pulmonaires.
- Haute Autorité de Santé (2006). radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques, Classement CCAM 17.
- Haute Autorité de Santé (2014). note_de_cadrage_cancer_du_poumon.pdf.
- Hess, C.F., Schaaf, J.C., Kortmann, R.D., Schabet, M., and Bamberg, M. (1994). Malignant glioma: patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 30, 146–149.
- Hollings, N., and Shaw, P. (2002). Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur. Respir. J.* 19, 722–742.
- Hottinger, A.F., and Stupp, R. (2008). Stratégies thérapeutiques pour le traitement des gliomes. *Rev. Neurol. (Paris)* 164, 523–530.
- IAEA 2000 TRS398 Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy, International Code of Practice for Dosimetry, Vienna.
- IAEA, report 430 (2004). Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of cancer-Technical.
- IAEA TRS 398 (2000). Absorbed dose determination in external beam radiotherapy, An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water (Vienna).
- ICRU (2011). International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU).
- ICRU 35 (1984). Radiation Dosimetry: Electron Beams with Energies between 1 and 50 MeV, ICRU report 35.
- ICRU report 50 (1993). Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50).
- ICRU report 62 (2001). Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62).
- Insitut National du Cancer (2015). Les cancers en france /Édition 2014.
- ISP gafchromic EBT3, Film for contemporary RT environment.

- Jan, S., Benoit, D., Becheva, E., Carlier, T., Cassol, F., Descourt, P., Frisson, T., Grevillot, L., Guigues, L., Maigne, L., et al. (2011). GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* *56*, 881–901.
- Karaarslan, E., and Arslan, A. (2008). Diffusion weighted MR imaging in non-infarct lesions of the brain. *Eur. J. Radiol.* *65*, 402–416.
- Kleihues, P., Louis, D.N., Scheithauer, B.W., Rorke, L.B., Reifenberger, G., Burger, P.C., and Cavenee, W.K. (2002). The WHO classification of tumors of the nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* *61*, 215–225; discussion 226–229.
- Knöös, T., Wieslander, E., Cozzi, L., Brink, C., Fogliata, A., Albers, D., Nyström, H., Lassen, S., A, A., M, A.A. and A.M., et al. (2006). Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Phys. Med. Biol.* *51*, 5785–5807.
- Koh, D.-M., and Collins, D.J. (2007). Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. *Am. J. Roentgenol.* *188*, 1622–1635.
- Krieger, T., and Sauer, O.A. (2005). Monte Carlo- versus pencil-beam-/collapsed-cone-dose calculation in a heterogeneous multi-layer phantom. *Phys. Med. Biol.* *50*, 859–868.
- Kwee, T.C., Galbán, C.J., Tsien, C., Junck, L., Sundgren, P.C., Ivancevic, M.K., Johnson, T.D., Meyer, C.R., Rehemtulla, A., Ross, B.D., et al. (2010). Comparison of apparent diffusion coefficients and distributed diffusion coefficients in high-grade gliomas. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* *31*, 531–537.
- Laprie, A. (2009). Apport de l'imagerie de spectroscopie de résonance magnétique du proton et des autres imageries métaboliques à la définition des volumes cibles de radiothérapie des tumeurs gliales de l'adulte et de l'enfant. *Cancer/Radiothérapie* *13*, 556–561.
- Le Bihan, D., Poupon, C., Amadon, A., and Lethimonnier, F. (2006). Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* *24*, 478–488.
- Lorence, L., Morel, J., and Valdez, G. (1989). Physics Guide to CEPXS: A Multigroup Coupled Electron-Photon Cross Section Generating Code. SAND89-1685.
- Low, D.A., Harms, W.B., Mutic, S., and Purdy, J.A. (1998). A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med. Phys.* *25*, 656–661.

- Ma, C.-M., and Li, J. (2011). Dose specification for radiation therapy: dose to water or dose to medium? *Phys. Med. Biol.* *56*, 3073–3089.
- Ma, C.-M., and Li, J.S. (2009). Monte Carlo Dose Calculation for Radiotherapy Treatment Planning: Dose to Water or Dose to Medium? In *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany, O. Dössel, and W.C. Schlegel, eds. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 326–329.
- Ma, C.M., Mok, E., Kapur, A., Pawlicki, T., Findley, D., Brain, S., Forster, K., and Boyer, A.L. (1999a). Clinical implementation of a Monte Carlo treatment planning system. *Med. Phys.* *26*, 2133–2143.
- Ma, C.-M., Mok, E., Kapur, A., Pawlicki, T., Findley, D., Brain, S., Forster, K., and Boyer, A.L. (1999b). Clinical implementation of a Monte Carlo treatment planning system. *Med. Phys.* *26*, 2133–2143.
- Ma, C.-M., Pawlicki, T., Jiang, S.B., Li, J.S., Deng, J., Mok, E., Kapur, A., Xing, L., Ma, L., and Boyer, A.L. (2000). Monte Carlo verification of IMRT dose distributions from a commercial treatment planning optimization system. *Phys. Med. Biol.* *45*, 2483.
- Marks, L.B., Sherouse, G.W., Munley, M.T., Bentel, G.C., and Spencer, D.P. (1999). Incorporation of functional status into dose-volume analysis. *Med. Phys.* *26*, 196–199.
- Martens, C., Reynaert, N., Wagter, C.D., Nilsson, P., Coghe, M., Palmans, H., Thierens, H., and Neve, W.D. (2002). Underdosage of the upper-airway mucosa for small fields as used in intensity-modulated radiation therapy: A comparison between radiochromic film measurements, Monte Carlo simulations, and collapsed cone convolution calculations. *Med. Phys.* *29*, 1528–1535.
- Martisíková, M., Ackermann, B., and Jäkel, O. (2008). Analysis of uncertainties in Gafchromic EBT film dosimetry of photon beams. *Phys. Med. Biol.* *53*, 7013–7027.
- M Castillo, J.K.S. (2001). Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* *22*, 60–64.
- Metcalf, P., Kron, T., and Hoban, P. (2007). *The Physics of Radiotherapy X-rays and Electrons*. Fac. Eng. - Pap. Arch.
- Milan, J., and Bentley, R.E. (1974). The storage and manipulation of radiation dose data in a small digital computer. *Br. J. Radiol.* *47*, 115–121.

- Miralbell, R., Mollà, M., Rouzaud, M., Hidalgo, A., Toscas, J.I., Lozano, J., Sanz, S., Ares, C., Jorcano, S., Linero, D., et al. (2010). Hypofractionated boost to the dominant tumor region with intensity modulated stereotactic radiotherapy for prostate cancer: a sequential dose escalation pilot study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* *78*, 50–57.
- Mirimanoff, R.-O., Gorlia, T., Mason, W., Bent, M.J.V. den, Kortmann, R.-D., Fisher, B., Reni, M., Brandes, A.A., Curschmann, J., Villa, S., et al. (2006). Radiotherapy and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: Recursive Partitioning Analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Phase III Randomized Trial. *J. Clin. Oncol.* *24*, 2563–2569.
- Mohan, R., and Antolak, J. (2001). Monte Carlo techniques should replace analytical methods for estimating dose distributions in radiotherapy treatment planning. *Med. Phys.* *28*, 123–126.
- Mrugala, M.M. (2013). Advances and Challenges in the Treatment of Glioblastoma: A Clinician’s Perspective. *Discov. Med.* *15*, 221–230.
- Murakami, R., Hirai, T., Sugahara, T., Fukuoka, H., Toya, R., Nishimura, S., Kitajima, M., Okuda, T., Nakamura, H., Oya, N., et al. (2009). Grading Astrocytic Tumors by Using Apparent Diffusion Coefficient Parameters: Superiority of a One- versus Two-Parameter Pilot Method. *Radiology* *251*, 838–845.
- Narayanasamy, G., Saenz, D., Cruz, W., Ha, C.S., Papanikolaou, N., and Stathakis, S. (2016). Commissioning an Elekta Versa HD linear accelerator. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* *17*.
- Nelms, B.E., and Simon, J.A. (2007). A survey on planar IMRT QA analysis. *J. Appl. Clin. Med. Phys. Am. Coll. Med. Phys.* *8*, 2448.
- Nissen, H.D., and Appelt, A.L. (2013). Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* *106*, 28–32.
- Oh, J., Henry, R.G., Pirzkall, A., Lu, Y., Li, X., Catalaa, I., Chang, S., Dillon, W.P., and Nelson, S.J. (2004). Survival analysis in patients with glioblastoma multiforme: predictive value of choline-to-N-acetylaspartate index, apparent diffusion coefficient, and relative cerebral blood volume. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* *19*, 546–554.
- Opengate collaboration (2016). GATE-UsersGuideV7.2, <http://www.opengatecollaboration.org/sites/default/files/GATE-UsersGuideV7.2.pdf>.
- Ozlu, T., and Bülbül, Y. (2005). Smoking and lung cancer. *Tüberküloz Ve Toraks* *53*, 200–

209.

Paelinck, L., Reynaert, N., Thierens, H., Neve, W.D., and Wagter, C.D. (2005). Experimental verification of lung dose with radiochromic film: comparison with Monte Carlo simulations and commercially available treatment planning systems. *Phys. Med. Biol.* *50*, 2055.

Papatheodorou, S., Rosenwald, J.C., Castellanos, M.E., Zefkili, S., Bonvalet, L., and Gaboriaud, G. (1998). [Use of a multileaf collimator for the production of intensity-modulated beams]. *Cancer Radiothérapie J. Société Fr. Radiothérapie Oncol.* *2*, 392–403.

Plathow, C., Ley, S., Fink, C., Puderbach, M., Hosch, W., Schmähl, A., Debus, J., and Kauczor, H.-U. (2004). Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic MRI. *Int. J. Radiat. Oncol.* *59*, 952–959.

Pollack, A., Zagars, G.K., Starkschall, G., Antolak, J.A., Lee, J.J., Huang, E., von Eschenbach, A.C., Kuban, D.A., and Rosen, I. (2002). Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* *53*, 1097–1105.

Rana, S., and Pokharel, S. (2014). Dose-to-medium vs. dose-to-water: Dosimetric evaluation of dose reporting modes in Acuros XB for prostate, lung and breast cancer. *Int. J. Cancer Ther. Oncol.* *2*.

Rapport SFPM n°27 (2010). Recommandations pour la mise en service et l'utilisation d'un système de planification de traitement en radiothérapie (TPS).

Reinhardt, S., Hillbrand, M., Wilkens, J.J., and Assmann, W. (2012). Comparison of Gafchromic EBT2 and EBT3 films for clinical photon and proton beams. *Med. Phys.* *39*, 5257–5262.

Remouchamps, V.M., Vicini, F.A., Sharpe, M.B., Kestin, L.L., Martinez, A.A., and Wong, J.W. (2003). Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* *55*, 392–406.

Rieber, J., Streblow, J., Uhlmann, L., Flentje, M., Duma, M., Ernst, I., Blanck, O., Wittig, A., Boda-Heggemann, J., Krempien, R., et al. (2016). Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group “stereotactic radiotherapy.” *Lung Cancer Amst. Neth.* *97*, 51–58.

- Rodrigues, P., Trindade, A., Peralta, L., Alves, C., Chaves, A., and Lopes, M.C. (2004). Application of GEANT4 radiation transport toolkit to dose calculations in anthropomorphic phantoms. *Appl. Radiat. Isot.* *61*, 1451–1461.
- Rogers, D., Faddegon, B., Ding, G., Ma, C.M., We, C., and Mackie T R (1995). BEAM: A Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units.
- Rogers, D.W.O., Walters, B.R., and Kawrakow I (2004). BEAMnrc users manual.
- Rosenzweig, K.E., Hanley, J., Mah, D., Mageras, G., Hunt, M., Toner, S., Burman, C., Ling, C.C., Mychalczak, B., Fuks, Z., et al. (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.
- Salvat, f, Fernandez-Varea, J., Acosta, E., and Sempau, J. (2006). Penelope-2006: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport - Workshop Proceedings, Barcelona Spain, 4-7 July 2006 - nea6222-penelope.pdf.
- Saminathan, S., Manickam, R., Chandraraj, V., and Supe, S.S. (2010). Dosimetric study of 2D ion chamber array matrix for the modern radiotherapy treatment verification. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* *11*.
- Santelli, L., Ramondo, G., Della Puppa, A., Ermani, M., Scienza, R., d'Avella, D., and Manara, R. (2010). Diffusion-weighted imaging does not predict histological grading in meningiomas. *Acta Neurochir. (Wien)* *152*, 1315–1319; discussion 1319.
- Sarrut, D., and Seroul, P. (2008). VV : a viewer for the evaluation of 4D image registration Release 1.00.
- Sarrut, D., Bardiès, M., Bousson, N., Freud, N., Jan, S., Létang, J.-M., Loudos, G., Maigne, L., Marcatili, S., Mauxion, T., et al. (2014). A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. *Med. Phys.* *41*, 064301.
- Scholz, C.J. (2004). Development and Evaluation of Advanced Dose Calculations for Modern Radiation Therapy Techniques. Dissertation.
- Schrevens, L., Lorent, N., Doooms, C., and Vansteenkiste, J. (2004). The Role of PET Scan in Diagnosis, Staging, and Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist* *9*, 633–643.

- Seppenwoolde, Y., Shirato, H., Kitamura, K., Shimizu, S., van Herk, M., Lebesque, J.V., and 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.
- Shanbhag, S.S., Udipi, G.R., Patil, K.M., and Ranganath, K. (2014). Quantitative Analysis of Diffusion Weighted MR Images of Brain Tumor Using Signal Intensity Gradient Technique. *J. Med. Eng.* *2014*, e619081.
- Sheehan, J.P., Shaffrey, M.E., Gupta, B., Larner, J., Rich, J.N., and Park, D.M. (2010). Improving the radiosensitivity of radioresistant and hypoxic glioblastoma. *Future Oncol. Lond. Engl.* *6*, 1591–1601.
- Siebers, J.V., Keall, P.J., Nahum, A.E., and Mohan, R. (2000). Converting absorbed dose to medium to absorbed dose to water for Monte Carlo based photon beam dose calculations. *Phys. Med. Biol.* *45*, 983.
- Siegel, R., Naishadham, D., and Jemal, A. (2013). Cancer statistics, 2013. *CA. Cancer J. Clin.* *63*, 11–30.
- Simon, L. (2006). Etude comparative et mise en oeuvre clinique de deux systèmes de radiothérapie asservie à la respiration (Paris 11).
- Simon, L., Giraud, P., Servois, V., and Rosenwald, J.-C. (2006). Initial evaluation of a four-dimensional computed tomography system using a programmable motor. *J. Appl. Clin. Med. Phys. Am. Coll. Med. Phys.* *7*, 50–65.
- Solberg, T.D., DeMarco, J.J., Holly, F.E., Smathers, J.B., and DeSalles, A.A. (1998). Monte Carlo treatment planning for stereotactic radiosurgery. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* *49*, 73–84.
- Sone, S., Takashima, S., Li, F., Yang, Z., Honda, T., Maruyama, Y., Hasegawa, M., Yamanda, T., Kubo, K., Hanamura, K., et al. (1998). Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *The Lancet* *351*, 1242–1245.
- Sontag, M.R., and Cunningham, J.R. (1978). The equivalent tissue-air ratio method for making absorbed dose calculations in a heterogeneous medium. *Radiology* *129*, 787–794.
- Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J.B., Belanger, K., Brandes, A.A., Marosi, C., Bogdahn, U., et al. (2005a). Radiotherapy plus

concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 352, 987–996.

Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J.B., Belanger, K., Brandes, A.A., Marosi, C., Bogdahn, U., et al. (2005b). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 352, 987–996.

Stupp, R., Hegi, M.E., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Taphoorn, M.J.B., Janzer, R.C., Ludwin, S.K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., et al. (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 10, 459–466.

Sun, S., Schiller, J.H., and Gazdar, A.F. (2007). Lung cancer in never smokers — a different disease. *Nat. Rev. Cancer* 7, 778–790.

Supiot, S., Lisbona, A., Paris, F., Azria, D., and Fenoglietto, P. (2010). « Dose-painting » : mythe ou réalité ? *Cancer/Radiothérapie* 14, 554–562.

Thorwarth, D., Soukup, M., and Alber, M. (2008). Dose painting with IMPT, helical tomotherapy and IMXT: a dosimetric comparison. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 86, 30–34.

Ulmer, W., and Harder, D. (1995). A Triple Gaussian Pencil beam Model for Photon beam Treatment Planning. *Z. Für Med. Phys.* 5, 25–30.

Ulmer, W., and Harder, D. (1996). Applications of a Triple Gaussian Pencil Beam Model for Photon Beam Treatment Planning. *Z. Für Med. Phys.* 6, 68–74.

Ulmer, W., and Kaissl, W. (2003). The inverse problem of a Gaussian convolution and its application to the finite size of the measurement chambers/detectors in photon and proton dosimetry. *Phys. Med. Biol.* 48, 707–727.

Ulmer, W., Pyyry, J., and Kaissl, W. (2005). A 3D photon superposition/convolution algorithm and its foundation on results of Monte Carlo calculations. *Phys. Med. Biol.* 50, 1767–1790.

Usmani, M.N., Masai, N., Oh, R.-J., Shiomi, H., Tatsumi, D., Miura, H., Inoue, T., and Koizumi, M. (2014). Comparison of Absorbed Dose to Medium and Absorbed Dose to Water for Spine IMRT Plans Using a Commercial Monte Carlo Treatment Planning System. *Int. J. Med. Phys. Clin. Eng. Radiat. Oncol.* 03, 60–66.

- Vanderstraeten, B., Duthoy, W., De Gerssem, W., De Neve, W., and Thierens, H. (2006). [18F]fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography ([18F]FDG-PET) voxel intensity-based intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* *79*, 249–258.
- Van Esch, A., Bohsung, J., Sorvari, P., Tenhunen, M., Paiusco, M., Iori, M., Engström, P., Nyström, H., and Huyskens, D.P. (2002). Acceptance tests and quality control (QC) procedures for the clinical implementation of intensity modulated radiotherapy (IMRT) using inverse planning and the sliding window technique: experience from five radiotherapy departments. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* *65*, 53–70.
- Venselaar, J., Welleweerd, H., and Mijnheer, B. (2001). Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* *60*, 191–201.
- Webb, S., and Fox, R.A. (1980). Verification by Monte Carlo methods of a power law tissue-air ratio algorithm for inhomogeneity corrections in photon beam dose calculations. *Phys. Med. Biol.* *25*, 225–240.
- Yan, H., Li, H., Liu, Z., Nath, R., and Liu, W. (2012). Hybrid MV-kV 3D respiratory motion tracking during radiation therapy with low imaging dose. *Phys. Med. Biol.* *57*, 8455.
- Zeidan, O.A., Stephenson, S.A.L., Meeks, S.L., Wagner, T.H., Willoughby, T.R., Kupelian, P.A., and Langen, K.M. (2006). Characterization and use of EBT radiochromic film for IMRT dose verification. *Med. Phys.* *33*, 4064–4072.
- Zelefsky, M.J., Leibel, S.A., Gaudin, P.B., Kutcher, G.J., Fleshner, N.E., Venkatramen, E.S., Reuter, V.E., Fair, W.R., Ling, C.C., and Fuks, Z. (1998). Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* *41*, 491–500.
- Zonari, P., Baraldi, P., and Crisi, G. (2007). Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology* *49*, 795–803.
- (2015). Glioblastome multiforme.

Production scientifique

Revue internationale

Beilla, S., T. Younes, L. Vieillevigne, M. Bardies, X. Franceries and L. Simon. “Monte Carlo modeling and validation in external radiotherapy for Lung SBRT.” *Medical Physics*, (en cours de soumission)

Conférences internationales

Beilla, S., T. Younes, L. Vieillevigne, M. Bardies, X. Franceries and L. Simon. 2016. “Monte Carlo dose computation in radiotherapy for lung at very low density.” 1st European Congress of Medical Physics, Athens, Greece (September), oral presentation: 245–46. doi:10.1016/j.ejmp.2016.07.519.

Beilla, S., N. Chauveau, A. Laprie, M. Bardies, X. Franceries. 2016 “Which impact of tumor density variations on absorbed dose in external radiotherapy.” 1st European Congress of Medical Physics, Athens, Greece (September), e-poster presentation: 301. doi:10.1016/j.ejmp.2016.07.147.

Beilla, S., T. Younes, L. Vieillevigne, M. Bardies, X. Franceries and L. Simon. 2015. “Monte Carlo modelling of medical linear accelerator head”, Toulouse Onco Week Congress, Toulouse, France, poster presentation (February 2, 2016).

Prezado, Y., and S. Beilla. 2014. “ICTR-PHE 2014, International Conference on Translational Research in Radiation Oncology/Physics for Health in Europe, Uniting Physics, Biology and Medicine for Better Healthcare, Geneva International Conference Center, February 10 - 14, 2014: Nanoparticles and Protontherapy: Disentangling Possible Physical Effects.” *Radiotherapy and Oncology*, Genève, Suisse, oral presentation, 110: S78–79. doi:10.1016/S0167-8140(15)34181-5 (February 2014).

Conférences nationales

Beilla, S., T. Younes, L. Vieillevigne, M. Bardies, X. Franceries and L. Simon. 2016. “Dose computation for lung stereotactic radiotherapy during deep inspiration breath-hold: a comparison between AAA and Geant4”, *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, 54es Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, oral presentation (May 2016).

Beilla, S., T. Younes, L. Vieillevigne, M. Bardies, X. Franceries and L. Simon.

2015. “Modélisation de la tête de l'accélérateur de particules TrueBeam”, poster presentation, 11ème journées Cancéropole Grand Sud Ouest, Bordeaux, poster (5 November 2015).

Beilla, S., A. Laprie, N. Chauveau, and X. Franceries. 2015. “Dosimetric Study of density Variation with Isogray TPS.” *PhysicaMedica: European Journal of Medical Physics* 31 (November): e40. doi:10.1016/j.ejmp.2015.10.047, poster presentation (June 2015).

Beilla, S., and Y. Prezado. 2014. “Proton Therapy and Nanoparticles: Assessment of Possible Physical Effects Involved.” *PhysicaMedica: European Journal of Medical Physics* 30 (December): e135. doi:10.1016/j.ejmp.2014.10.046, oral presentation (June 2014).

Publications proceeding

Beilla, S., T. Younes, L. Vieillevigne, M. Bardies, X. Franceries and L. Simon. 2016. “Monte Carlo dose computation in radiotherapy for lung at very low density.” *Physica Medica* 32 (September): 245–46. doi:10.1016/j.ejmp.2016.07.519.

Beilla, S., N. Chauveau, A. Laprie, M. Bardies, X. Franceries. 2016 “Which impact of tumor density variations on absorbed dose in external radiotherapy.” *Physica Medica* 32 (September): 301. doi:10.1016/j.ejmp.2016.07.147.

Beilla, S., A. Laprie, N. Chauveau, and X. Franceries. 2015. “Dosimetric Study of density Variation with Isogray TPS.” *PhysicaMedica: European Journal of Medical Physics* 31 (November): e40. doi:10.1016/j.ejmp.2015.10.047.

Beilla, S., and Y. Prezado. 2014. “Proton Therapy and Nanoparticles: Assessment of Possible Physical Effects Involved.” *PhysicaMedica: European Journal of Medical Physics* 30 (December): e135. doi:10.1016/j.ejmp.2014.10.046.

Prezado, Y., and S. Beilla. 2014. “ICTR-PHE 2014, International Conference on Translational Research in Radiation Oncology/Physics for Health in Europe, Uniting Physics, Biology and Medicine for Better Healthcare, Geneva International Conference Center, February 10 - 14, 2014160: Nanoparticles and Protontherapy: Disentangling Possible Physical Effects.” *Radiotherapy and Oncology* 110: S78–79. doi:10.1016/S0167-8140(15)34181-5.

Liste des annexes

Annexe A : Etude des hétérogénéités cérébrales : cas du glioblastome 181

Annexe B : « Dose To Medium » et « Dose to Water » en Radiothérapie externe 215

Annexe A

Table des Figures	178
Table des Tableaux	180
Annexe A : Etude des hétérogénéités cérébrales : cas du glioblastome	181
A.1 Généralités	181
A.1.1 Le glioblastome	181
A.1.2 Le diagnostic	182
A.1.3 L'imagerie	183
A.1.3.1 L'IRM de perfusion	183
A.1.3.2 L'IRM de diffusion.....	184
A.1.3.3 Le coefficient de diffusion apparent	185
A.1.4 Généralité du traitement	186
A.1.4.1 Chirurgie.....	186
A.1.4.2 Radiothérapie.....	186
A.1.4.2.1 Le dose painting	187
A.1.4.3 Chimiothérapie	188
A.1.4.4 Récidive.....	188
A.2 Etude des densités massiques	189
A.2.1 Variation fine de densité dans un volume cible.....	189
A.2.1.1 Matériels et méthodes.....	189
A.2.1.2 Résultats.....	191
A.2.1.2.1 Profils de dose absorbée	191
A.2.1.2.2 Histogrammes Dose-Volume	194
A.2.1.2.3 Cartographie des différences de distribution de dose.....	199
A.2.1.2.4 Cartographie des doses structures	202
A.2.2 Variation de la densité osseuse : Crâne	205
A.2.2.1 Contexte.....	205
A.2.2.1.2 Matériels et méthode	205
A.2.2.1.3 Résultats	206

Table des Figures

FIGURE A-0-1 : ESTIMATION DE KAPLAN-MEIER SUR LA SURVIE GLOBALE PAR GROUPE DE TRAITEMENT (STUPP ET AL., 2009).....	188
FIGURE A-0-2 : MISE EN PLACE DES 5 FAISCEAUX DE TRAITEMENT EN RCMI.....	189
FIGURE A-0-3 : TOMODENSITOMETRE AVEC GTV SEGMENTE.....	192
FIGURE A-0-4 : COMPARAISON DES PROFILS DE DOSE ABSORBEE DE L'ETUDE REFERENCE (BLEU) ET GTV1,2 (ROUGE).....	192
FIGURE A-0-5 : COMPARAISON DES PROFILS DE DOSE ABSORBEE DE L'ETUDE REFERENCE (BLEU) ET GTV1,8 (ROUGE).....	193
FIGURE A-0-6 : COMPARAISON DES PROFILS DE DOSE ABSORBEE DE TOUTES LES ETUDES.....	193
FIGURE A-0-7 : COMPARAISON DES HISTOGRAMMES DOSE-VOLUME (HDVC) DU GTV POUR TOUTES LES ETUDES.....	194
FIGURE A-0-8 : COMPARAISON DES HISTOGRAMMES DOSE-VOLUME (HDVC) DU CTV POUR TOUTES LES ETUDES.....	195
FIGURE A-0-9 : COMPARAISON DES HISTOGRAMMES DOSE-VOLUME (HDVC) DU PTV POUR TOUTES LES ETUDES.....	195
FIGURE A-0-10 : COMPARAISON DES HISTOGRAMMES DOSE-VOLUME (HDVC), VOLUME DE LA STRUCTURE EN (CM ³) EN FONCTION DE LA DOSE ABSORBEE (GY) ENTRE L'ETUDE DE REFERENCE (CARRE) ET GTV1,1 (TRIANGLE), REPRESENTATION DU GTV (MARRON), CTV (VIOLET) ET PTV (BLEU). A. HDV TOTALE ; B. HDV ZOOME.....	196
FIGURE A-0-11 : COMPARAISON DES HISTOGRAMMES DOSE-VOLUME DIFFERENTIELLE (HDV _d), VOLUME DE LA STRUCTURE EN (CM ³) EN FONCTION DE LA DOSE ABSORBEE (GY) ENTRE L'ETUDE DE REFERENCE (CARRE) ET GTV1,1 (TRIANGLE), REPRESENTATION DU GTV (MARRON), CTV (VIOLET) ET PTV (BLEU). A. HDV _d TOTALE ; B. HDV _d ZOOME.....	197
FIGURE A-0-12 : COMPARAISON DES HISTOGRAMMES DOSE-VOLUME (HDVC), VOLUME DE LA STRUCTURE EN (CM ³) EN FONCTION DE LA DOSE ABSORBEE (GY) ENTRE L'ETUDE DE REFERENCE (CARRE) ET GTV1,8 (TRIANGLE), REPRESENTATION DU GTV (MARRON), CTV (VIOLET) ET PTV (BLEU). A. HDV TOTALE ; B. HDVC ZOOME.....	198
FIGURE A-0-13 : COMPARAISON DES HISTOGRAMMES DOSE-VOLUME DIFFERENTIELLE (HDV _d), dVOLUME/dDOSE EN (CM ³ /GY) EN FONCTION DE LA DOSE ABSORBEE (GY) ENTRE L'ETUDE DE REFERENCE (CARRE) ET GTV1,8 (TRIANGLE), REPRESENTATION DU GTV (MARRON), CTV (VIOLET) ET PTV (BLEU). A. HDV _d TOTALE ; B. HDV _d ZOOME.....	199
FIGURE A-0-14 : SOUSTRACTION DES CARTOGRAPHIE DE DOSE ABSORBEE ENTRE L'ETUDE DE REFERENCE ET LES ETUDES GTV1,4 A GTV1,8 POUR UNE ECHELLE DE DOSE ABSORBEE DE 1,5 A 2GY.....	200

FIGURE A-0-15 : SOUSTRACTION DES CARTOGRAPHIES DE DOSE ABSORBÉE ENTRE L'ÉTUDE DE RÉFÉRENCE ET LES ÉTUDES GTV1,2 A GTV1,8 POUR UNE ÉCHELLE DE DOSE ABSORBÉE DE 0,5 A 3 GY.....	202
FIGURE A-0-16 : DOSES STRUCTURES RÉALISÉES SUR LES SOUSTRACTIONS DES CARTOGRAPHIES DE DOSE ABSORBÉE ENTRE L'ÉTUDE DE RÉFÉRENCE ET LES ÉTUDES GTV1,2 A GTV1,8 POUR DES DOSES STRUCTURES COMPRIS ENTRE 0,5 ET 3,2 GY.....	203
FIGURE A-0-17 : COMPARAISON DES HISTOGRAMMES DOSE-VOLUME (HDVC), POURCENTAGE DU VOLUME TOTAL DE LA STRUCTURE (%) EN FONCTION DE LA DOSE ABSORBÉE (GY) ET DE LA DOSE RELATIVE (%) ENTRE L'ÉTUDE DE RÉFÉRENCE (TRIANGLE) ET L'ÉTUDE « CRANE SEGMENTÉ », REPRÉSENTATION DU (BLEU CLAIR), OS CORTICAL (MARRON) ET OS SPONGIEUX (BLEU FONCE). A. HDVC TOTALE ; B. HDV ZOOMÉ	206
FIGURE A-0-18 : COMPARAISON DES HISTOGRAMMES DOSE-VOLUME DIFFÉRENTIELLE (HDV _d), dVOLUME/dDOSE EN (CM ³ /GY) EN FONCTION DE LA DOSE ABSORBÉE (GY) ENTRE L'ÉTUDE DE RÉFÉRENCE (TRIANGLE) ET L'ÉTUDE « CRANE SEGMENTÉ » (CARRÉ), REPRÉSENTATION DU PTV (BLEU CLAIR), OS CORTICAL (MARRON) ET OS SPONGIEUX (BLEU FONCE). A. HDV _d TOTALE ; B. ET C. HDV _d ZOOMÉ	207
FIGURE A-0-19 : CARTOGRAPHIES DES DIFFÉRENCES DE DOSE ABSORBÉE ENTRE L'ÉTUDE DE RÉFÉRENCE ET « CRANE SEGMENTÉ » POUR DIFFÉRENTES ÉCHELLES DE DOSE SUR LE MÊME PLAN. LA DERNIÈRE FIGURE REPRÉSENTE LES ISODOSES COMPRIS ENTRE 0,3 ET 1,1 GY.....	208

Table des Tableaux

TABLEAU A-1 : CLASSIFICATION DES GLIOMES SELON L'OMS.	182
TABLEAU A-2 : NOMBRE D'UM CORRESPONDANT A CHAQUE FAISCEAU DE TRAITEMENT.	190
TABLEAU A-3 : DENSITES MASSIQUES APPLIQUEES DANS LE GTV POUR CHAQUE SIMULATION.	191
TABLEAU A-4 : VOLUME (CM ³) RECEVANT UNE DIFFERENCE DE DOSE DE 0,5 A 3,4 GY ENTRE L'ETUDE DE REFERENCE ET LES ETUDES GTV1,1 A GTV1,8.	204
TABLEAU A-5 : DENSITES MASSIQUES ET ELECTRONIQUES DES OS DU CRANE.....	205
TABLEAU A-6 : DIFFERENCE DE DOSE (GY) ENTRE L'ETUDE DE REFERENCE ET L'ETUDE « DENSITE MASSIQUE » SELON LE VOLUME (CM ³).....	209

Annexe A : Etude des hétérogénéités cérébrales : cas du glioblastome

Nous présentons ci-dessous une étude préliminaire réalisée en début de Thèse sur la prise en compte des faibles variations de densité au sein des tumeurs cérébrales (glioblastomes). Si l'étude n'a pas donné les résultats escomptés, elle nous a permis de mieux apprécier l'influence des changements de densité sur la distribution de dose. Nous verrons qu'au sein des tumeurs cérébrales, le changement doit être important pour modifier visiblement la dose.

A.1 Généralités

A.1.1 Le glioblastome

Le Glioblastome (GBM) est la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente chez l'adulte de 45 à 70 ans. Cette astrocytome de grade IV fait partie des tumeurs dite radiorésistantes. Il infiltre le système nerveux central avec un pronostic très sombre. Les traitements des GBM ont été et sont toujours aussi problématiques au vue du faible taux de survie des patients, 5% à 5 ans. Malgré, l'attention croissante des thérapies toujours innovantes dans le traitement du GBM, la chirurgie et la radiothérapie restent les modalités de traitement les plus efficaces sur le plan clinique (Sheehan et al., 2010). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini une classification des différents grades de gliomes, de I à IV, en se basant sur les critères histologiques selon leur degré de malignité (Kleihues et al., 2002) :

- Grade I : tumeurs bénignes, à croissance lente et délimitée, pouvant envahir de grandes régions du cerveau
- Grade II : tumeurs à croissance lente mais les bords sont imprécis
- Grade III : tumeurs malignes, anaplasiques, développement de cellules important, évolution plus rapide que les tumeurs de bas grades
- Grade IV : tumeurs malignes, multitude de cellules qui se multiplient rapidement, avec une forte tendance nécrosante, mal définies et infiltrant dans le cerveau, densité cellulaire élevée

Annexe A : Etude des hétérogénéités cérébrales : cas du glioblastome

	Différenciation	Densité cellulaire	Atypies cytonucléaires	Activité mitotique	Nécrose	Prolifération capillaire
All	Élevée	Modérée	Occasionnelles	≤ 1 mitose	Absente	Absente
AIII	Anaplasie focale ou dispersée	Augmentée de façon diffuse ou focale	Présentes	Présente	Absente	Absente
GBM IV	Faible	Élevée	Marquées	Marquée	Présente	Présente
OII	Élevée	Modérée	Possibles	Occasionnelle	Absente	Absente
OIII	Anaplasie focale ou dispersée	Augmentée	Possibles	Possiblement forte	Possible	Possible
OAll	Élevée	Faible ou modérée	?	Absente ou faible	Absente	Absente
OAlll	?	Augmentée	Possibles	Possiblement forte	Possible	Possible

All : astrocytome grade II ; AIII : astrocytome grade III ; GBM : glioblastome ; OII : oligodendrogliome grade II ; OIII : oligodendrogliome grade III ; OAll : oligoastrocytome grade II ; OAlll : oligoastrocytome grade III

Tableau A-1 : Classification des gliomes selon l’OMS.

Bien qu’elle soit une référence, la classification de l’OMS ne distingue pas les cellules tumorales et parenchyme résiduel infiltré, et ne prend pas en compte l’hétérogénéité tumorale. De plus, elle ne se base pas sur les données de la clinique et de l’imagerie (Figarella-Branger and Bouvier, 2005). Néanmoins, elle est reconnue comme étant un standard à l’échelle internationale.

Le Glioblastome multiforme (GBM), astrocytome de grade IV, représente la tumeur gliale la plus maligne. Les GBM représentent 25% des tumeurs du système nerveux central (SNC). Ce sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes et les plus agressives. Ils peuvent se manifester à tout âge mais avec une plus forte probabilité à partir de 50 ans (Hottinger and Stupp, 2008).

A.1.2 Le diagnostic

L’histoire clinique du GBM est relativement courte (3 mois dans 50% des cas). Le diagnostic du GBM repose, dans un premier temps, sur les données cliniques, puis d’imagerie et enfin anatomopathologiques.

Données cliniques : L’altération de l’état du patient est souvent due à un déficit neurologique et/ou moteur. Une hypertension intracrânienne peut provoquer des céphalées, des crises d’épilepsie, des vomissements. Le symptôme le plus fréquent est une perte progressive de la mémoire et des modifications de personnalité (2015).

Imagerie : en première intention un scanner avec et sans injection de produit de contraste iodé, puis nécessairement une IRM avec séquence standard, T1, T2, Flair, T1 avec injection de Gadolinium (produit de contraste paramagnétique).

Diagnostic anatomopathologique: La biopsie est primordiale et indispensable au diagnostic. Elle permet notamment de renseigner sur la classification de la tumeur d'un point de vue anatomopathologique et d'établir le grade. Plusieurs prélèvements doivent être effectués afin de limiter le risque d'erreur.

A.1.3 L'imagerie

L'imagerie a un rôle primordial dans l'étude de l'extension tumorale. Au vue de la complexité de cette maladie, l'information retirée des différentes techniques d'imagerie médicale reste essentielle. Le scanner et les séquences de base de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont principalement utilisés. C'est donc l'information anatomique qui est mise en avant mais cela reste néanmoins insuffisant. Les recherches actuelles se tournent à présent sur l'exploitation d'imagerie fonctionnelle, afin d'apporter des informations plus précises sur les régions qui semblent être les plus radio-résistantes et qui peuvent être liées au site de rechute éventuel. Cette information fonctionnelle peut être apportée par la tomographie par émission de positon (TEP), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) par la spectroscopie du proton, et de perfusion. L'information qui peut être tirée par toutes ces techniques d'imageries peut permettre d'apporter des modifications cruciales quant à la planification de traitement en radiothérapie au vue d'une dosimétrie personnalisée multi-échelle.

Les GBMs sont visibles au scanner et à l'IRM comme des lésions mal limitées, hétérogènes, se rehaussant après injection et entourées d'un œdème péri tumoral souvent important.

Actuellement, les examens réalisés de façon systématique dans l'étude du GBM sont le scanner pour l'étude dosimétrique et les séquences de base de l'IRM, T1 injecté Gadolinium, T2, Flair pour la précision du contourage des volumes cibles et des organes à risques. Ces images donnent des informations d'un point de vue anatomique lors du bilan pré et post-thérapeutique. Le pronostic vital des patients atteints de GBM restant globalement insatisfaisant, il devient primordial de mettre en avant de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques. L'apport d'information susceptible d'être tiré de l'imagerie fonctionnelle est en plein essor. De nombreuses recherches sont en cours afin d'exploiter les vertus de ces « nouvelles » techniques d'imagerie qui ne sont à ce jour pas utilisées en routine clinique et qui permettent d'apporter une approche biochimique des lésions d'une manière non invasive. Ces nouvelles techniques sont exploitées afin d'en tirer des informations fonctionnelles et métaboliques des tumeurs dans le but de pouvoir adapter par la suite la thérapeutique de ces tumeurs agressives.

A.1.3.1 L'IRM de perfusion

L'IRM de perfusion étudie l'irrigation sanguine cérébrale en rapport avec la néoangiogenèse tumorale (Grand et al., 2008) au moyen des noyaux d'hydrogène intravasculaires ou par l'injection

intraveineuse d'un produit de contraste gadolinium. Elle permet de guider les gestes biopsiques vers d'éventuels sites hypervascularisés, d'orienter le diagnostic histologique, de différencier nécrose et récurrence tumorale (Laprie, 2009).

On obtient une courbe où l'aire sous la courbe représente le volume sanguin cérébral (VSC) de la région d'intérêt (ROI) étudiée. Le rapport entre VSC de la zone pathologique et rVSC, de la zone saine reflète les anomalies de vascularisation. La néoangiogenèse est avérée si le rVSC est entre 1.5 à 2.

A.1.3.2 L'IRM de diffusion

L'IRM de diffusion se base sur les mouvements microscopiques des molécules d'eau dans les tissus. Le principe de la diffusion repose sur le mouvement Brownien qui décrit le mouvement aléatoire des molécules d'eau en fonction du milieu traversé. Dans le cerveau, et plus précisément dans la substance blanche la diffusion des molécules d'eau est anisotrope car elle se fait essentiellement le long des faisceaux d'axones. L'étude de la diffusion de l'eau permet donc de donner des informations précises sur la structure des tissus. Il en ressort une information sur la densité des structures.

Lors de la séquence de diffusion, deux gradients de diffusion sont appliqués de part et d'autre de l'impulsion radiofréquence de 180°. Si le proton est immobile, on observe un déphasage qui est égal au rephasage ; dans ce cas le signal reste inchangé. Par contre, si le proton est mobile on observe seulement un déphasage avec un rephasage incomplet qui entraîne l'atténuation du signal.

L'acquisition de l'image pondérée en diffusion doit être appliquée avec des gradients orientés dans les 3 directions, avec 2 acquisitions pour des facteurs b valant 0 et 1000 s/mm², respectivement T2 à diffusion nulle, c'est-à-dire en absence d'application d'un gradient de diffusion et une série à faible T2 mais pondéré en diffusion. Cela permet de s'affranchir du T2 en réalisant la soustraction des deux pondérations. La séquence d'imagerie employée est généralement de type écho planar imaging (EPI) (Le Bihan et al., 2006).

Lorsque la mobilité moléculaire est importante, on parle de diffusion élevée ; ce qui entraîne une valeur du coefficient de diffusion apparent (CDA élevé), en mm²/s, et qui se traduit par un hypo-signal sur l'image pondérée en diffusion (perte de signal due à un rephasage incomplet). Lorsque la mobilité est faible, on parle de diffusion restreinte, avec une valeur de CDA basse et un hyper-signal sur l'image. Le CDA est analysé sous forme de cartographie afin de mettre en évidence les zones de diffusion élevées et restreintes et par conséquent d'identifier des régions où la densité cellulaire est la plus importante témoignant de la présence de cellule tumorale.

Une étude a mis en évidence la valeur prédictive de survie de 28 patients atteints de GBM en se basant sur les images de spectrométrie du proton, de l'IRM de diffusion et de l'IRM de perfusion en analysant respectivement, les valeurs du NAA, le CDA, et le rVSC (Oh et al., 2004).

Des chercheurs ont publié récemment des travaux permettant d'utiliser l'information tirée de l'IRM de diffusion afin de faire un diagnostic différentiel entre le méningiome et le gliome par méthode quantitative en se basant sur la variation d'intensité du signal de diffusion (Shanbhag et al., 2014). Les tumeurs, dont la cellularité est élevée montrent une augmentation de l'intensité du signal sur les images pondérées en diffusion contrairement aux tumeurs à faible cellularité qui présentent une plus grande perte de l'intensité du signal (Karaarslan and Arslan, 2008). La quantification de la diffusion des molécules d'eau en terme d'intensité du signal dans les tumeurs cérébrales peuvent ainsi fournir des informations sur la composition histologique et biologique et ainsi sur l'agressivité de la tumeur (Koh and Collins, 2007).

A.1.3.3 Le coefficient de diffusion apparent

La mesure de la diffusion de l'eau est appelée coefficient de diffusion apparent (ADC, Apparent Diffusion Coefficient). Lorsque la mobilité moléculaire est importante, on parle de diffusion élevée ; ce qui entraîne une valeur du coefficient de diffusion apparent élevé (ADC), en mm^2/s , et qui se traduit par un hypo-signal sur l'image pondérée en diffusion (perte de signal due à un rephasage incomplet). Lorsque la mobilité est faible, on parle de diffusion restreinte, avec une valeur d'ADC basse et un hyper-signal sur l'image. L'ADC est analysé sous forme de cartographie afin de mettre en évidence les zones de diffusion élevées et restreintes et par conséquent d'identifier des régions où la densité cellulaire est la plus importante témoignant de la présence de cellule tumorale.

Les études publiées sur l'ADC restent très disparates. Bien que plusieurs recherches aient montré l'apport de l'utilisation de cette dernière dans l'analyse de la tumeur (Kwee et al., 2010; Guo et al., 2002), d'autres montrent des résultats contradictoires (M Castillo, 2001; Santelli et al., 2010). Ces contradictions se justifient par la façon dont est utilisée la région d'intérêt (ROI), car on sait qu'elle est souvent placée sur une région bien représentative de la tumeur. Or, il est connu qu'un seul gliome, surtout s'il est de haut grade (et c'est le cas du GBM), peut montrer une variation importante des caractéristiques histologiques. De plus, les valeurs d'ADC dans un gliome donné peuvent varier considérablement d'une région à l'autre de la tumeur. Il peut être noté que cette méthode est opérateur dépendant, pouvant entraîner des variations de choix d'emplacement de la ROI et de sa taille notamment, conduisant à un problème sur la reproductibilité des résultats (Bilgili and Unal, 2004). Il y a un risque de sous-estimer la valeur d'ADC dans la tumeur et ceci peut ajouter un biais important, qui peuvent expliquer les discordances observées dans certains articles (Murakami et al., 2009; Zonari et al., 2007). L'IRM de diffusion met en évidence des différences de signal et donc de densité tumorale

au sein même de la tumeur. La distribution spatiale de l'intensité du signal n'est pas uniformément répartie sur l'image de diffusion sur la zone tumorale contrairement aux zones saines où la distribution d'intensité est pratiquement uniforme (Shanbhag et al., 2014).

A.1.4 Généralité du traitement

Le traitement des gliomes est difficile en raison de leur localisation, de leur caractère agressif et infiltrant, ainsi que, de la tendance à la transformation maligne des gliomes de bas grade. L'évolution est presque toujours fatale.

Dans un premier temps, le traitement de ces tumeurs comprend principalement la résection neurochirurgicale et la radiothérapie (RT) alors que l'utilisation de la chimiothérapie n'est pas en première ligne (DeAngelis, 2001; Mrugala, 2013). Les recherches sur le Témzolimide ont permis par la suite d'augmenter la survie des malades atteints de GBM (Stupp et al., 2005a, 2009) et ainsi d'intégrer la chimiothérapie au traitement.

En résumé, les principaux moyens de lutte dont nous disposons pour traiter cette maladie sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Nous combinons autant que possible ces trois techniques pour donner le maximum de chance de survie aux malades.

A.1.4.1 Chirurgie

L'exérèse chirurgicale est primordiale et doit être aussi complète que possible. Sa qualité (exérèse complète limitant le tissu résiduel tumoral) reflète le pronostic de survie. Si la tumeur est très infiltrante, le chirurgien peut se limiter à une exérèse partielle. Parfois, la localisation critique de la tumeur ne peut donner lieu à une chirurgie, dans ce cas le pronostic vital du patient est sombre. Une biopsie du tissu est réalisée afin de confirmer le diagnostic et la classification par analyse histologique.

En cas de récurrence, une seconde chirurgie peut être programmée.

A.1.4.2 Radiothérapie

La radiothérapie externe utilise une source de rayons X de très haute énergie extraite au moyen d'un accélérateur de particule.

Après chirurgie, le traitement se base sur la concomitance de la radiothérapie externe avec la chimiothérapie. 30 séances de traitement sont programmées, à raison de 2 Gy par séance, soit 60 Gy au total sur le volume cible. Un « boost » de dose de 12 Gy sur les zones les plus radiorésistantes et prédictives du site de rechute tumorale est en cours d'essai à l'IUC. Des exigences de dose sont

imposées aux organes à risques (OAR), encéphale, cristallin, chiasma, tronc cérébral, yeux, conduit auditif interne ...

A.1.4.2.1 Le dose painting

La radiothérapie combinée à la méthode du dose painting est également appelée radiothérapie guidée par la biologie afin d'irradier le volume cible de façon hétérogène en appliquant une escalade de dose (boost) au niveau de ces volumes qui sont radiorésistants au sein même du volume cible anatomoclinique (CTV) (Supiot et al., 2010). L'irradiation est faite par modulation d'intensité afin de délivrer une dose plus importante au sein de ces CTV nouvellement définis par les informations tirées de l'imagerie biologique (BTV). Cette nouvelle technique est en contradiction directe avec le principe actuellement établi qui vise à délivrer une dose la plus homogène possible à la tumeur. Après la définition des BTV, il doit être mis en place la stratégie thérapeutique pour déterminer la dosimétrie adaptée.

Une escalade de dose d'un facteur 1,2 à 1,5 est recommandée dans le BTV selon les études cliniques qui ont évalué la tolérance des tissus (Miralbell et al., 2010). Le *dose painting by number* permet de délivrer une dose donnée en fonction de l'intensité de l'image d'un voxel (Alber et al., 2003; Vanderstraeten et al., 2006). Vanderstraeten a écrit une fonction linéaire permettant de relier l'intensité du signal TEP à la dose absorbée.

L'utilisation de cette nouvelle technique impose de revoir certains outils indispensables dans l'établissement du plan de traitement notamment les histogrammes dose volume (HDV) qui devront prendre en compte une prescription de dose hétérogène. Les HDV permettent de valider la bonne distribution de dose aux niveaux des différents volumes cibles et des OAR. Marks *et al.* ont introduit le concept de HDV fonctionnels (DHF) (Marks et al., 1999), qui est un HDV modifié afin de prendre en compte les données fonctionnelles.

Cette augmentation de dose doit être réalisée avec des outils de modulation d'intensité afin d'affiner la distribution de dose et créer des gradients de doses élevés tout en respectant au mieux les limites de dose aux OAR (Thorwarth et al., 2008).

Les études portant sur une escalade de dose sont nombreuses. Sur certains patients triés sur le volet atteints de GBM, avec des caractéristiques précises de volumes irradiés limités, il a été délivré des doses pouvant atteindre 90 Gy (Cardinale et al., 2005; Cho et al., 2004) (sans prise en compte de l'hétérogénéité intra-tumorale). La combinaison de l'escalade de dose et des informations tirées des zones métaboliques actives pourraient permettre d'améliorer la probabilité de survie de ces patients atteints de tumeurs de haut grade radio-résistantes. L'étude menée par Chan et al. sur un faible nombre de patients atteints de GBM en rechute a montré une amélioration de la probabilité de survie dans ce cas (Chan et al., 2004).

A.1.4.3 Chimiothérapie

La combinaison de la RT et de la chimiothérapie a permis d'améliorer l'espérance de survie des patients (Mirimanoff et al., 2006). La chimiothérapie est réalisée en même temps que la RT, elle est dite concomitante, puis elle est poursuivie après la fin des 30 séances de rayons, elle est alors dite adjuvante. Les bienfaits de cette combinaison des deux traitements n'est plus à prouver. En effet, il a été démontré dans plusieurs études, dont celle réalisée par Stupp et al, une augmentation du pourcentage de patients qui survivent lors du traitement concomitant par rapport à un traitement par RT seule (cf. Figure A-0-1)

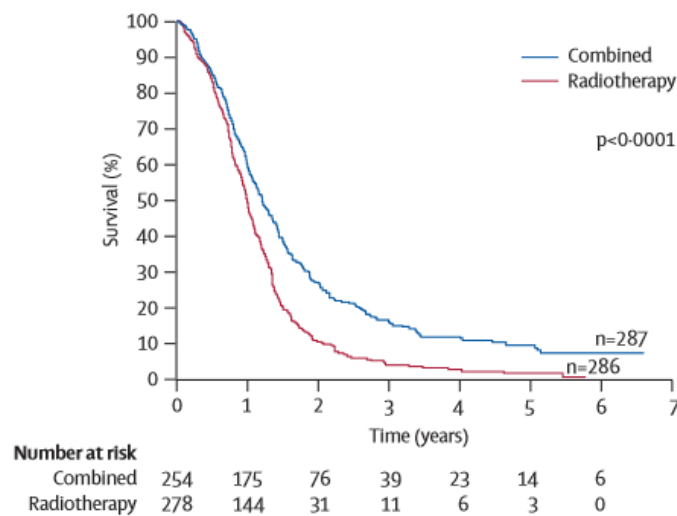


Figure A-0-1 : Estimation de Kaplan-Meier sur la survie globale par groupe de traitement (Stupp et al., 2009)

A.1.4.4 Récidive

Le GBM étant une maladie très agressive, la récurrence est extrêmement fréquente malgré les avancées récentes. Elle apparaît dans environ 90% des cas dans le champ d'irradiation initial après un traitement standard (Garden et al., 1991; Gaspar et al., 1992; Hess et al., 1994). La stratégie thérapeutique dépend du traitement initial, de l'intervalle de temps avant la rechute, de la localisation de la tumeur et de sa dimension. La nouvelle stratégie thérapeutique devra faire l'objet d'une nouvelle réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

En cas de récurrence, plusieurs solutions peuvent être envisagées, mais la stratégie est différente selon les caractéristiques de la rechute :

- Une nouvelle chirurgie avec chimiothérapie locale dans la tumeur,
- RT Stéréotaxique si rechute différentes du champ d'irradiation initiale,
- Curiethérapie à l'Iridium 192 ou Iode125,

- Chimiothérapie.

Les résultats de ces traitements mêlant chirurgie puis radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante restent néanmoins très décevants pour les gliomes de haut grade où on observe une médiane de survie de 1 an seulement (Stupp et al., 2005b) d'autant plus que les récurrences restent inéluctables.

A.2 Etude des densités massiques

A.2.1 Variation fine de densité dans un volume cible

A.2.1.1 Matériels et méthodes

Le but de ce travail est d'évaluer la variation de dose absorbée dans le volume cible tumoral (GTV) en fonction de faibles variations de densité massique. Les calculs sont réalisés avec l'algorithme AAA du TPS Eclipse utilisé en routine clinique à l'IUCT.

La planification de traitement met en place 5 faisceaux en RCMI dynamique optimisée, pour une prescription de 60 Gy par fraction de 2 Gy. Les faisceaux d'irradiations sont positionnés sur l'axe droit du patient du côté de la tumeur cérébrale. La Figure A-0-2 montre la position des 5 faisceaux sur le TDM :

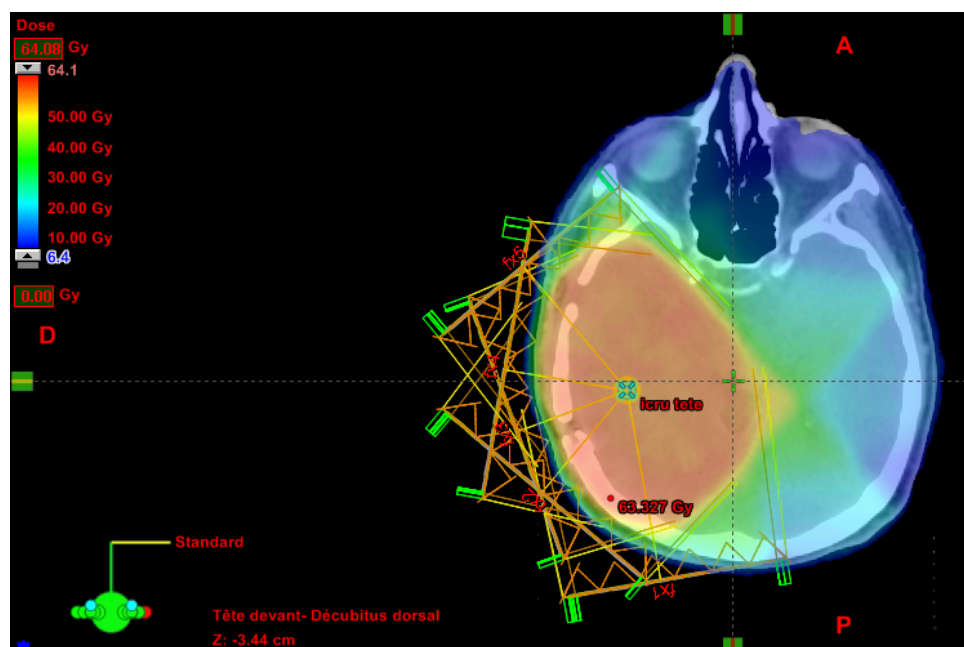


Figure A-0-2 : Mise en place des 5 faisceaux de traitement en RCMI.

Les nombres d'UM correspondant aux 5 faisceaux sont regroupés dans le Tableau A-2.

N° Faisceaux	UM
1	100
2	118
3	61
4	75
5	109

Tableau A-2 : Nombre d'UM correspondant à chaque faisceau de traitement.

La tumeur est segmentée et représente le volume tumoral macroscopique (GTV). Les volumes cibles étudiés sont le GTV, CTV et PTV (cf. paragraphe I.2.2.2).

Une variation fine de densité est appliquée dans la tumeur, soit dans le GTV, par pas de 0.1, d'une densité massique de 1.04 (densité réelle de référence) à 1.8. Ainsi 9 simulations sont réalisées.

Le Tableau A-3 regroupe les densités massiques simulées dans le GTV pour chaque simulation :

Annexe A : Etude des hétérogénéités cérébrales : cas du glioblastome

Nom de l'étude	Densité massique	Densité électronique	UH
Référence	1,04	1	40
GTV1,1	1,12	1,09	180
GTV1,2	1,22	1,17	350
GTV1,3	1,30	1,25	480
GTV1,4	1,40	1,34	650
GTV1,5	1,51	1,44	850
GTV1,6	1,60	1,51	950
GTV1,7	1,70	1,62	1140
GTV1,8	1,80	1,68	1290

Tableau A-3 : densités massiques appliquées dans le GTV pour chaque simulation.

A.2.1.2 Résultats

A.2.1.2.1 Profils de dose absorbée

Les profils de dose absorbée sont tracés sur l'axe central de la tumeur en droite-gauche (cf. flèche noire sur la Figure A-0-3)

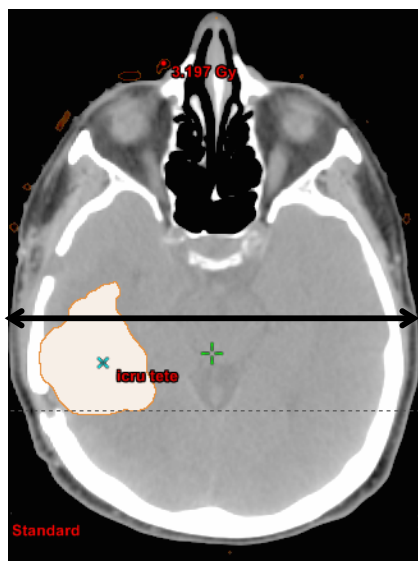


Figure A-0-3 : Tomodensitomètre avec GTV segmenté.

Les profils représentés sur la Figure A-0-4 à la Figure A-0-6 présentent la comparaison des profils de dose absorbée des études (courbe rouge) par rapport à l'étude de référence (courbe bleu).

- Etude GTV1,2

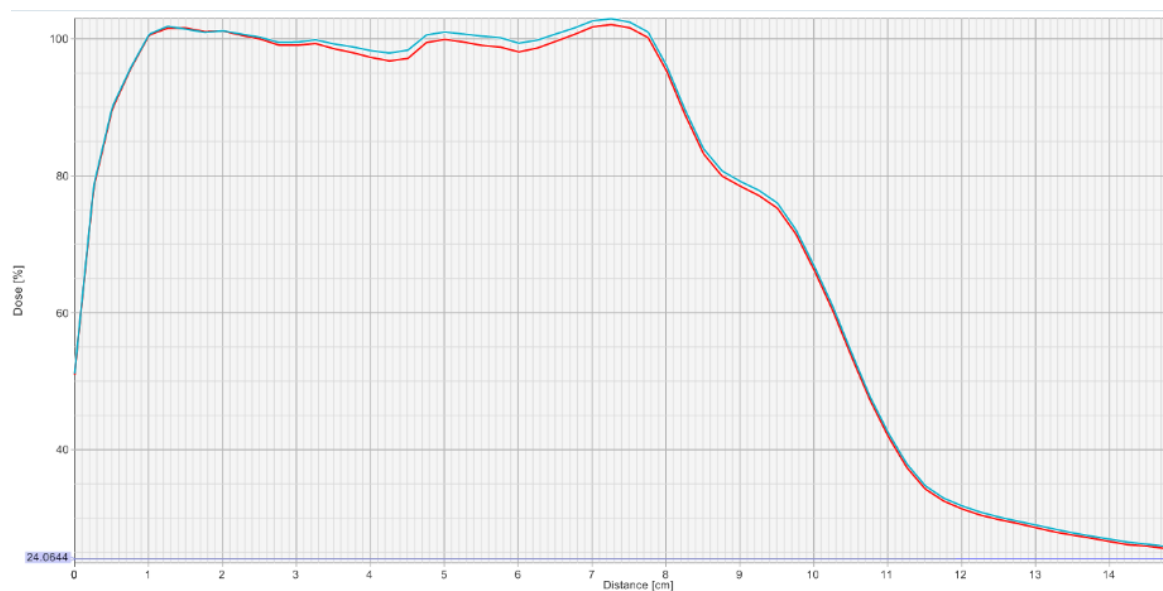


Figure A-0-4 : Comparaison des profils de dose absorbée de l'étude référence (bleu) et GTV1,2 (rouge).

- Etude GTV1,8

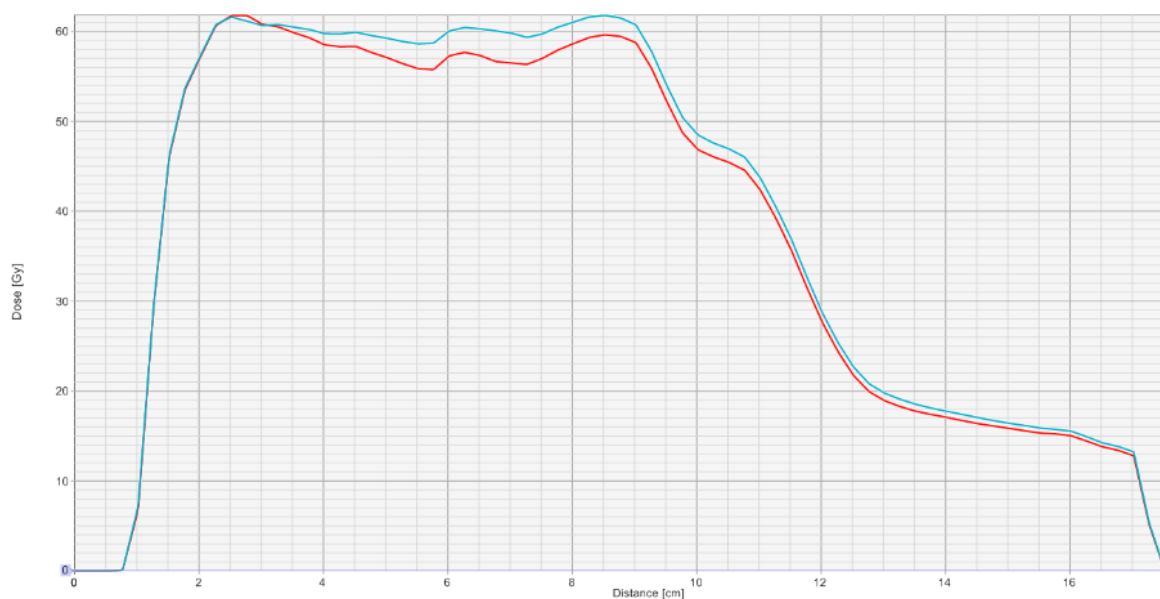


Figure A-0-5 : Comparaison des profils de dose absorbée de l'étude référence (bleu) et GTV1,8 (rouge).

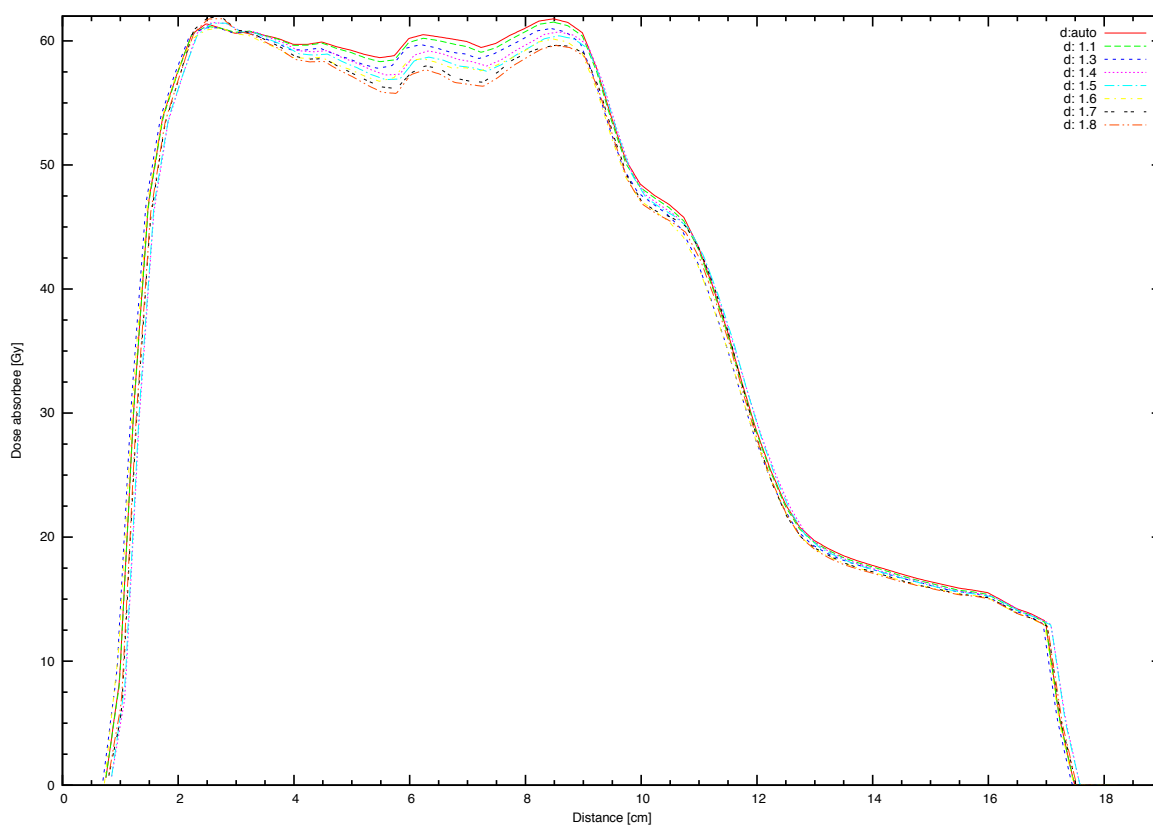


Figure A-0-6 : Comparaison des profils de dose absorbée de toutes les études.

A.2.1.2.2 Histogrammes Dose-Volume

Les HDV cumulés (HDVc) sont analysés pour les trois volumes cibles étudiés, le GTV (cf. Figure A-0-7), CTV (cf. Figure A-0-8) et PTV (cf. Figure A-0-9). Les HDVc tracés représentent le pourcentage du volume total de la structure (%) en fonction de la dose absorbée relative (%).

- Volume GTV

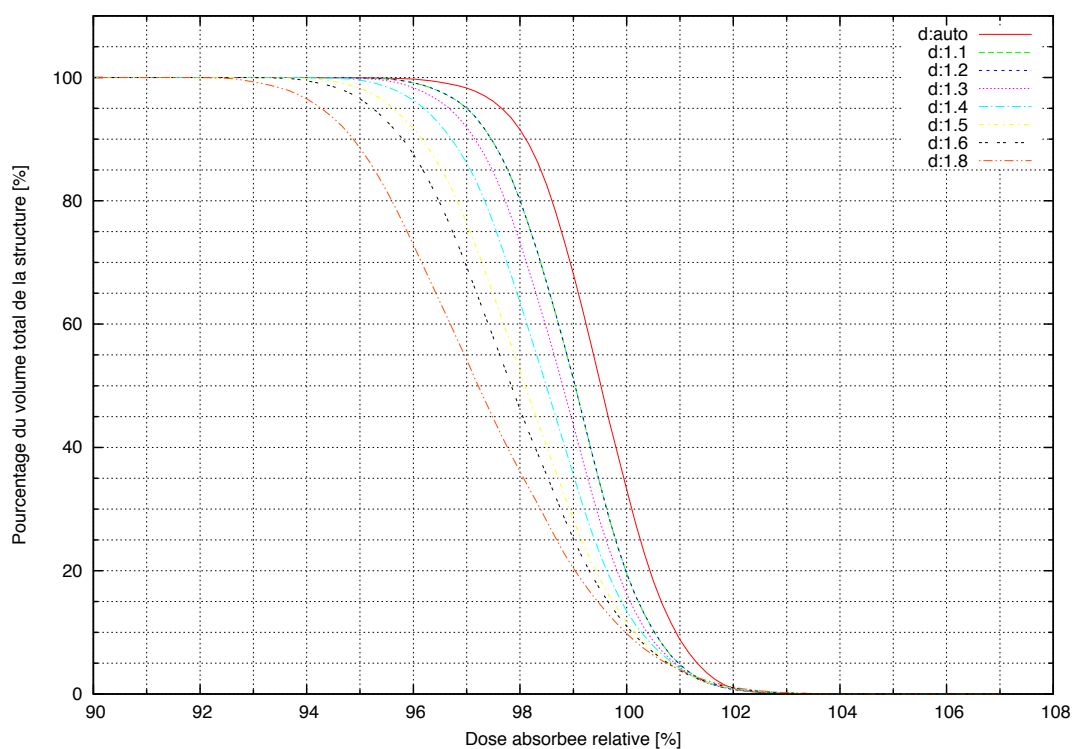


Figure A-0-7 : Comparaison des histogrammes dose-volume (HDVc) du GTV pour toutes les études

- Volume CTV

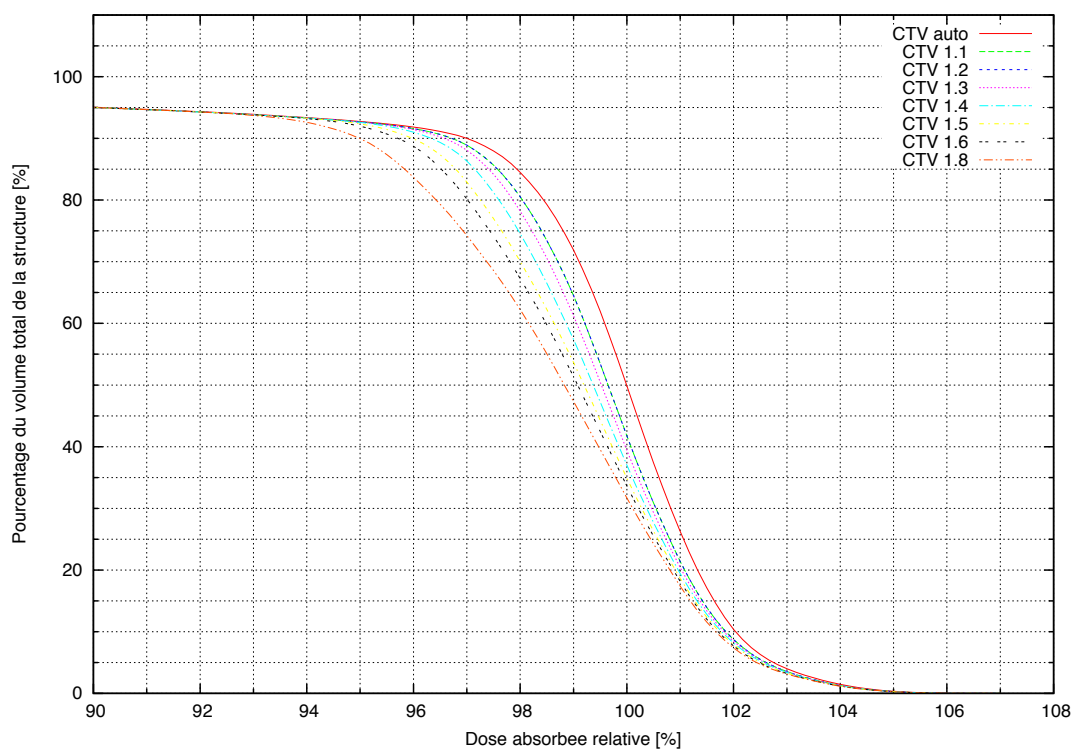


Figure A-0-8 : Comparaison des histogrammes dose-volume (HDVc) du CTV pour toutes les études.

- Volume PTV

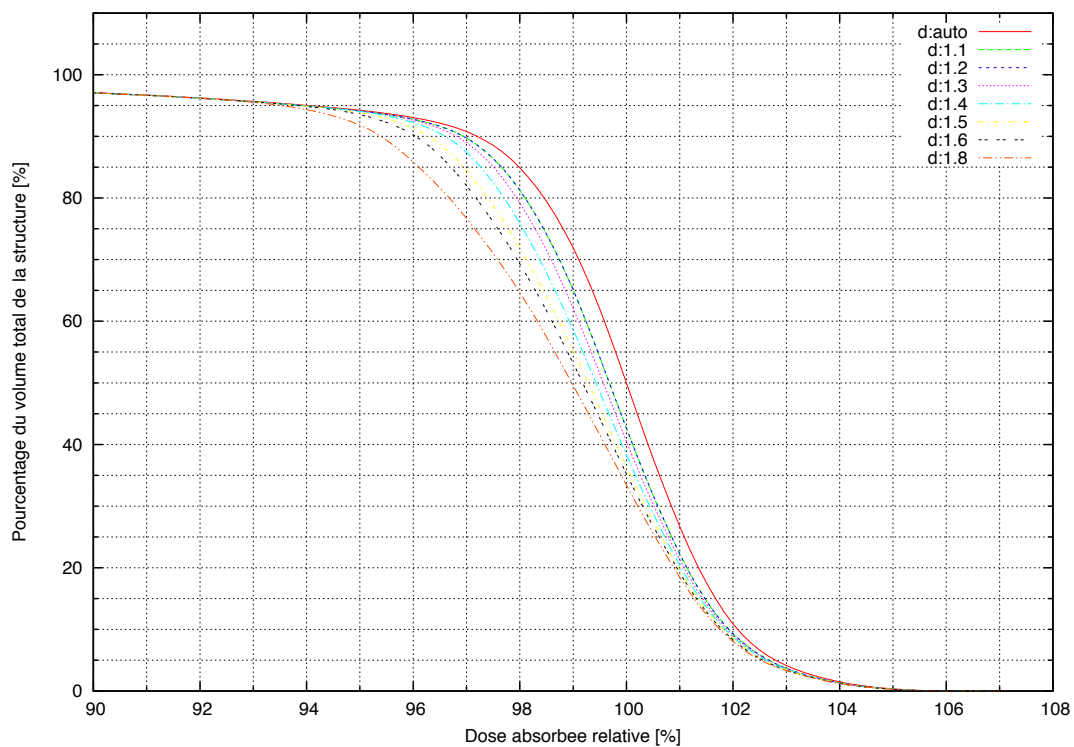
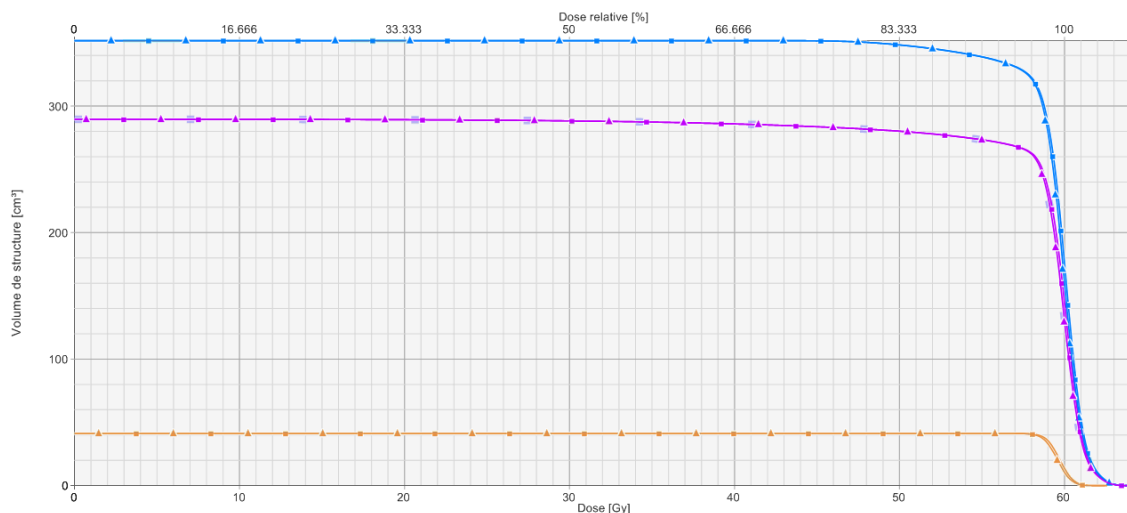


Figure A-0-9 : Comparaison des histogrammes dose-volume (HDVc) du PTV pour toutes les études.

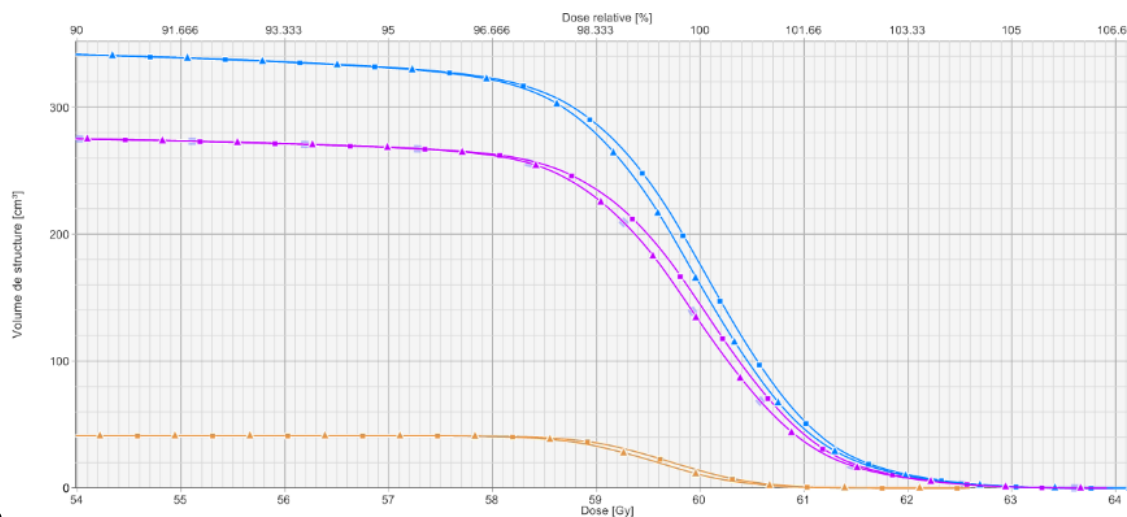
A présent, les HDVc tracés représentent le volume de structure (cm^3) en fonction de la dose absorbée (Gy). Les deux cas extrêmes sont présentés : étude GTV1,1 (cf. Figure A-0-10) et GTV1,8 (cf. Figure A-0-12).

Dans ces résultats, le GTV, CTV et PTV auront respectivement pour couleur le marron, violet et bleu. Les carrés correspondront à l'étude de référence et les triangles aux études GTV1,1 à GTV1,8.

▪ Etude GTV1,1



a.



b.

Figure A-0-10 : Comparaison des histogrammes dose-volume (HDVc), volume de la structure en (cm^3) en fonction de la dose absorbée (Gy) entre l'étude de référence (carré) et GTV1,1 (triangle), représentation du GTV (marron), CTV (violet) et PTV (bleu). a. HDV totale ; b. HDV zoomé

Les HDV différentiels (HDV_d) sont analysés également avec le TPS Eclipse. Il représente $dVolume/dDose$ (cm^3/Gy) en fonction de la dose absorbée (Gy). Ils permettent de calculer les zones des structures irradiées qui reçoivent une certaine dose. Le pic visible sur les Figure A-0-11 (a) et (b) (zoom sur le pic) représente le volume maximal recevant la même dose absorbée.

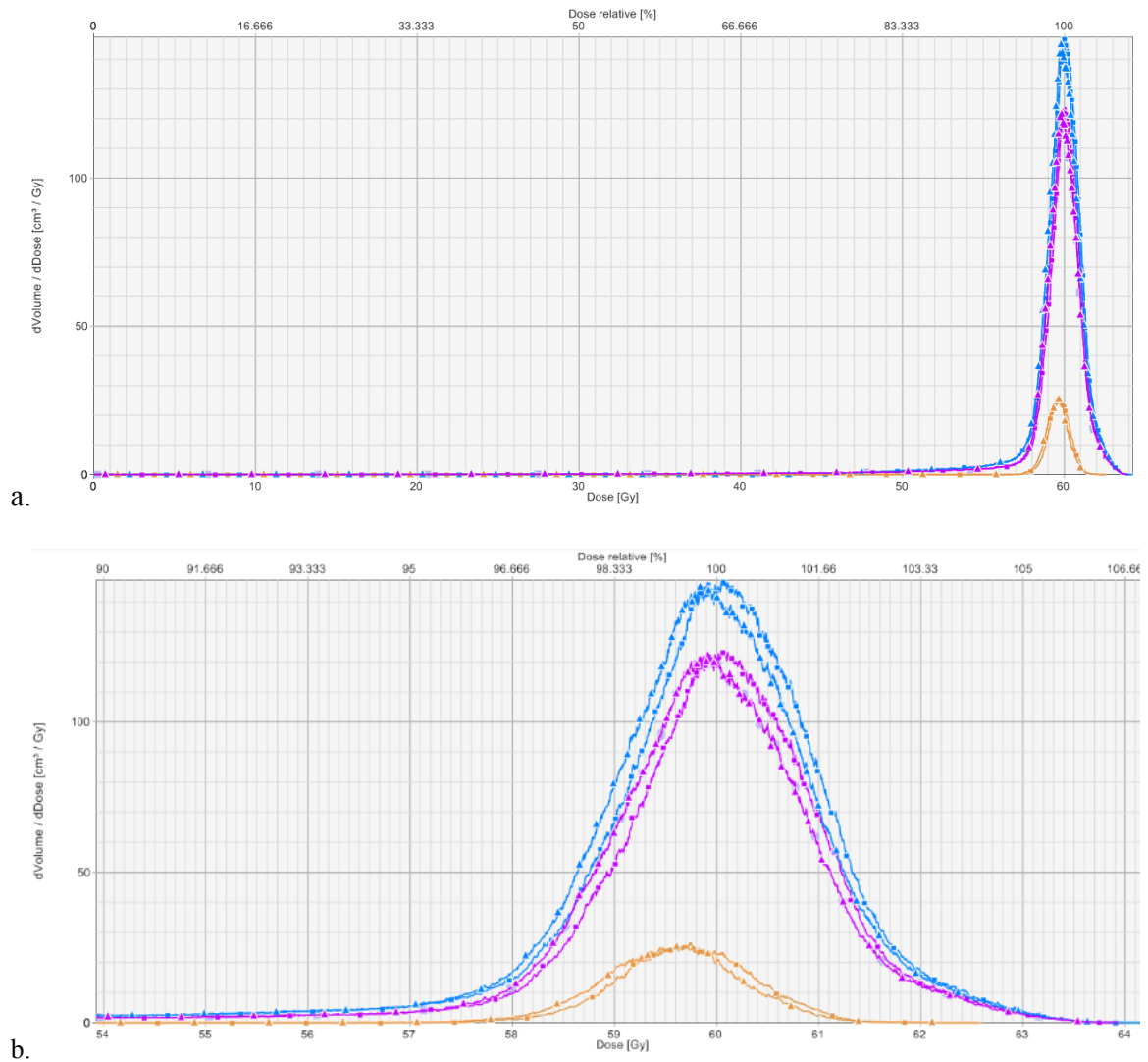


Figure A-0-11 : Comparaison des histogrammes dose-volume différentielle (HDV_d), volume de la structure en (cm^3) en fonction de la dose absorbée (Gy) entre l'étude de référence (carré) et GTV1,1 (triangle), représentation du GTV (marron), CTV (violet) et PTV (bleu). a. HDV_d totale ; b. HDV_d zoomé

■ Etude GTV1,8

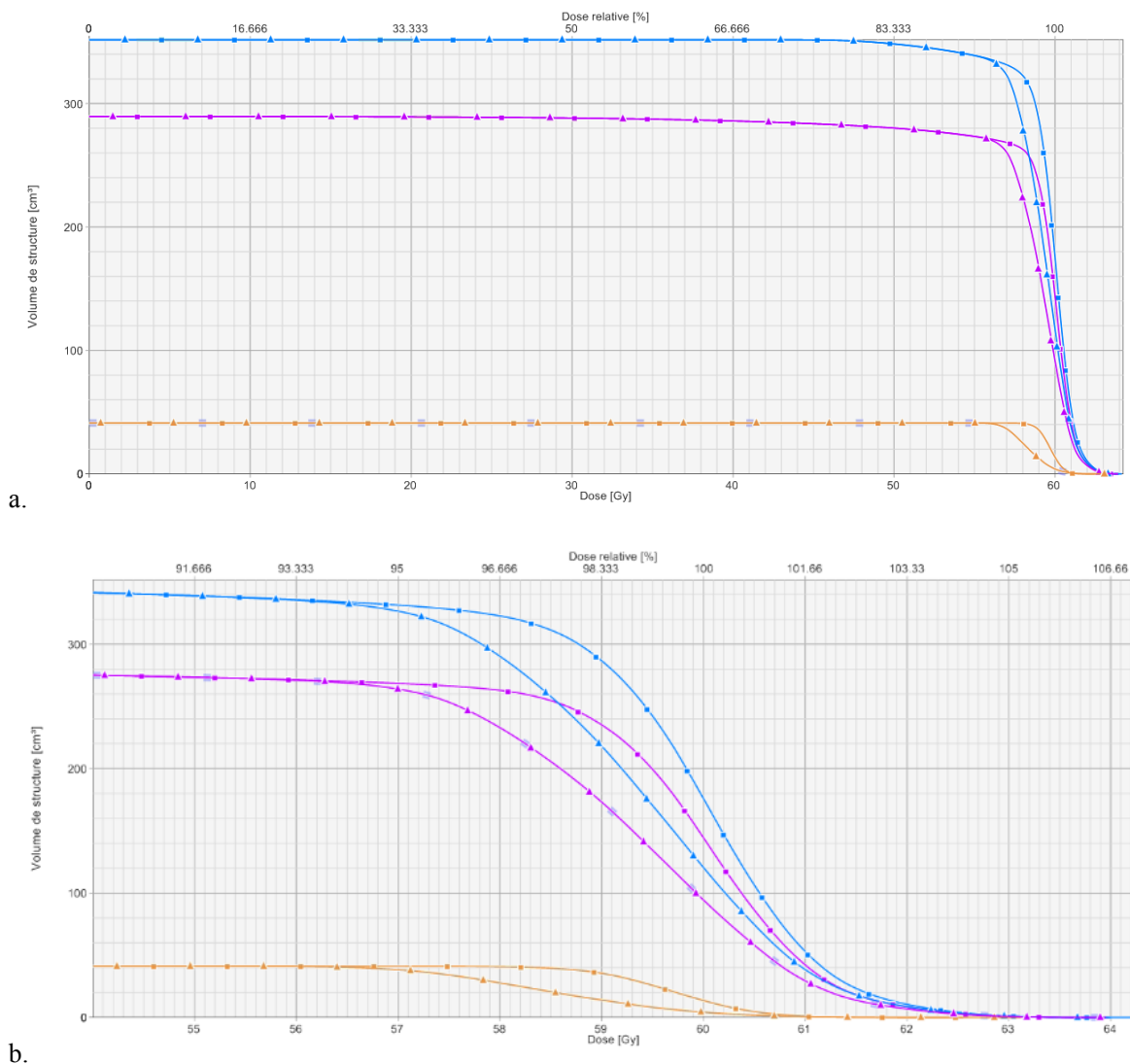


Figure A-0-12 : Comparaison des histogrammes dose-volume (HDVc), volume de la structure en (cm³) en fonction de la dose absorbée (Gy) entre l'étude de référence (carré) et GTV1,8 (triangle), représentation du GTV (marron), CTV (violet) et PTV (bleu). a. HDV totale ; b. HDVc zoomé

Les HDV_d de l'étude GTV1,8 sont représentés sur la Figure A-0-13 :

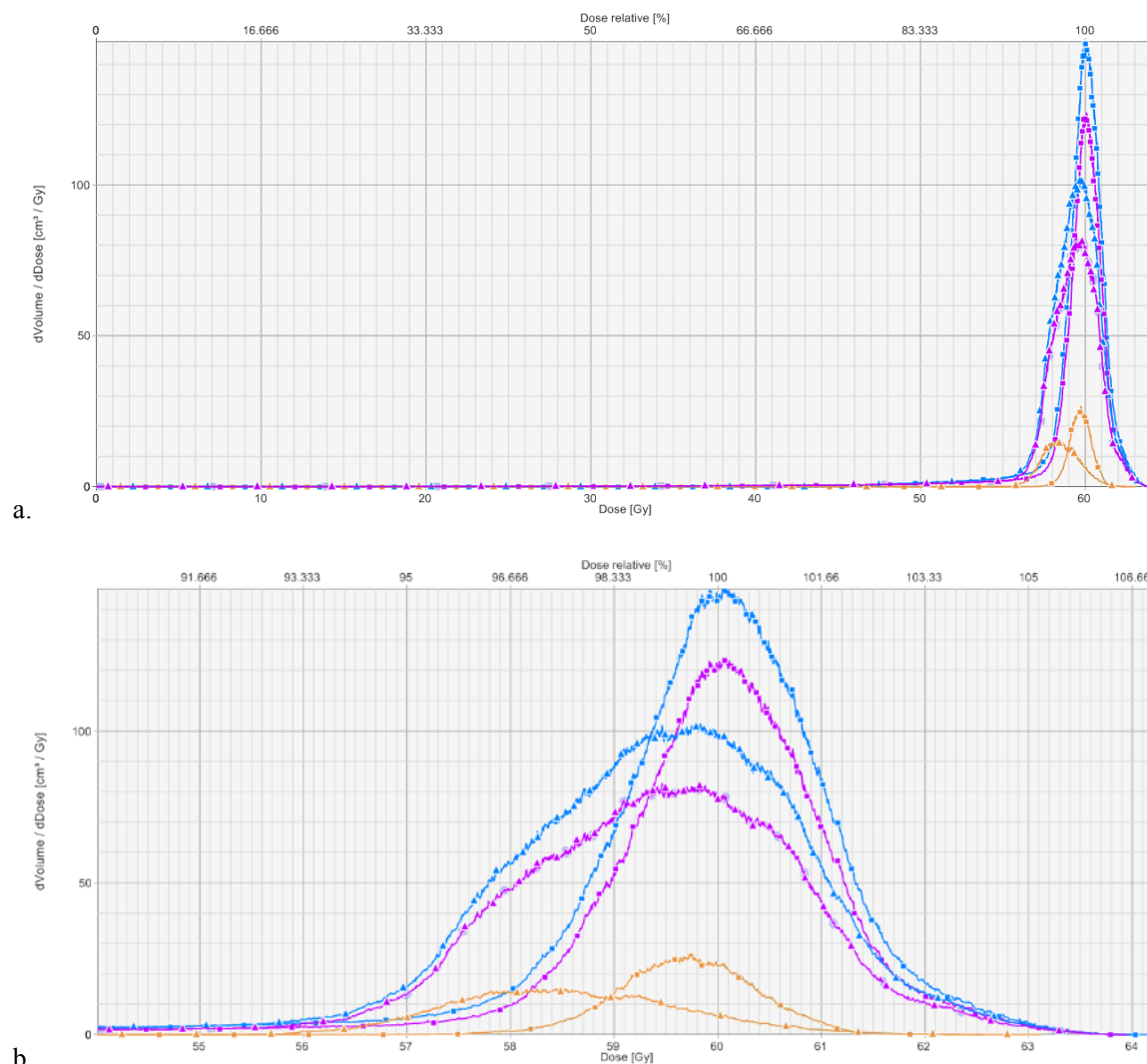


Figure A-0-13 : Comparaison des histogrammes dose-volume différentielle (HDV_d), dVolume/dDose en (cm³/Gy) en fonction de la dose absorbée (Gy) entre l'étude de référence (carré) et GTV1,8 (triangle), représentation du GTV (marron), CTV (violet) et PTV (bleu). a. HDV_d totale ; b. HDV_d zoomé

A.2.1.2.3 Cartographie des différences de distribution de dose

Les coupes TDM suivantes intègrent la soustraction entre l'étude de référence et les études GTV1,4 à 1,8. Les points de dose affichés représentent des points de sous dosage par rapport à l'étude de référence. Aucune différence de dose n'étant observée entre l'étude de référence et les études GTV1,1 à GTV1,3, seuls les résultats obtenus avec les études GTV1,4 à GTV1,8 sont présentés en Figure A-0-14. Les premiers résultats sont affichés pour une échelle de dose absorbée variant de 1,5 à 2 Gy.

- Variation de dose de 1,5 à 2 Gy

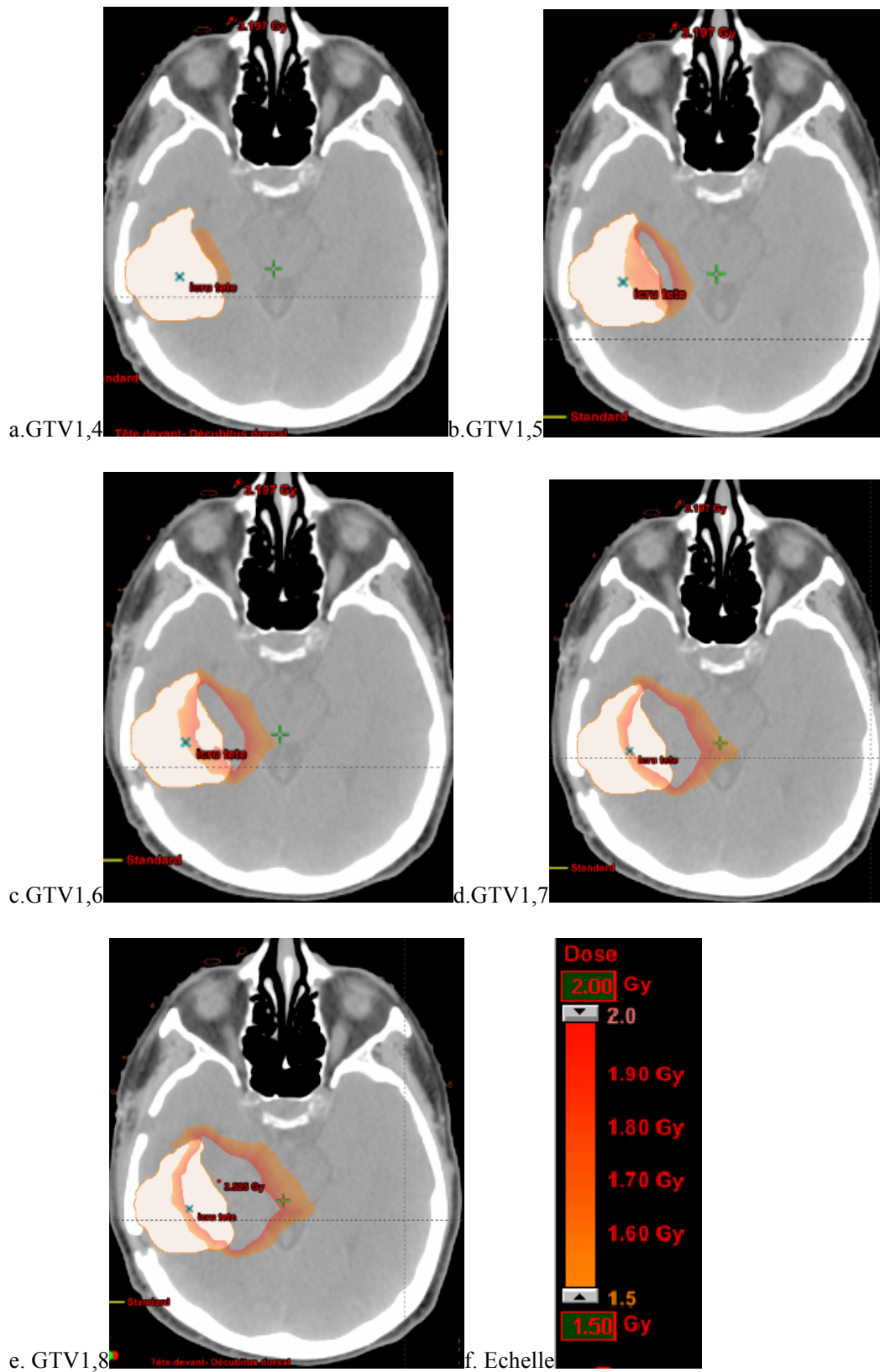
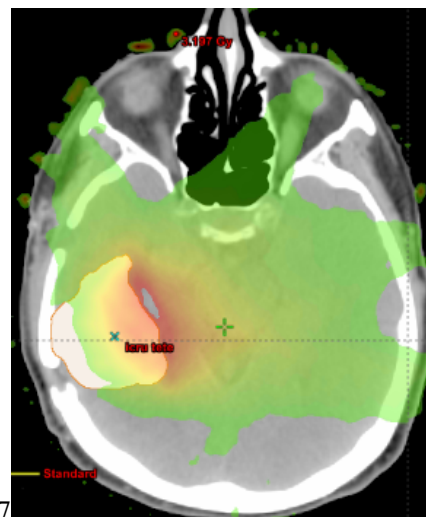
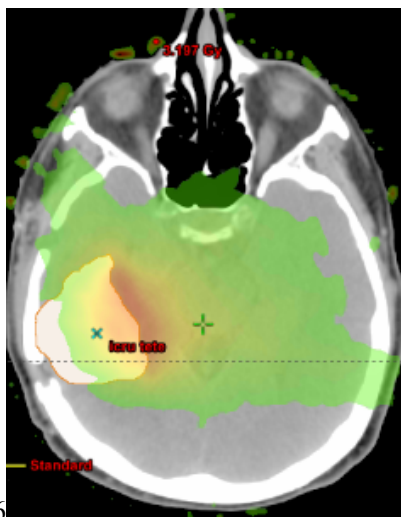
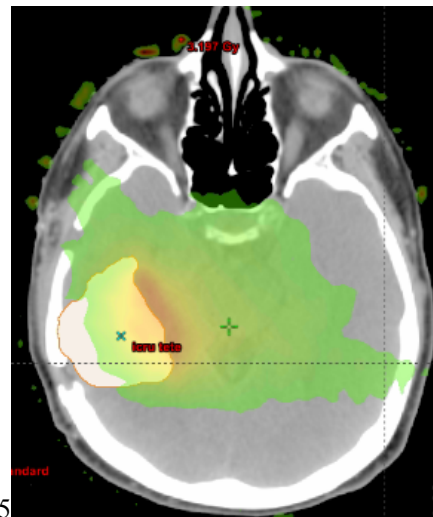
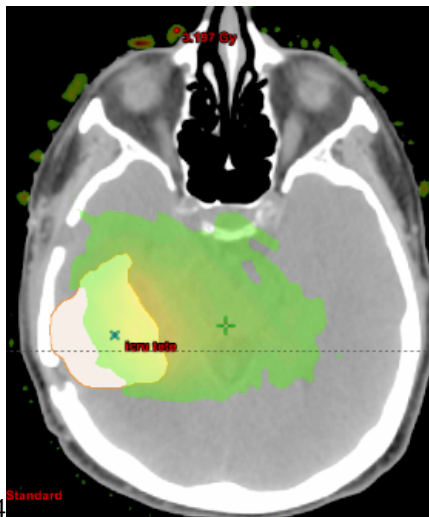
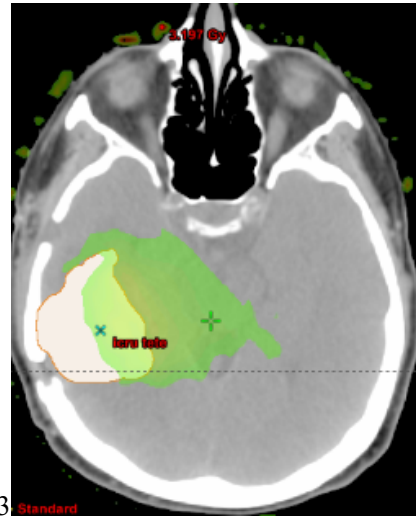


Figure A-0-14 : Soustraction des cartographie de dose absorbée entre l'étude de référence et les études GTV1,4 à GTV1,8 pour une échelle de dose absorbée de 1,5 à 2Gy

- Variation de dose de 0.5 à 3 Gy

Les résultats sont présentés pour une échelle de dose absorbée variant de 0,5 à 3 Gy. Les différences sont constatées à partir de l'étude GTV1,2.



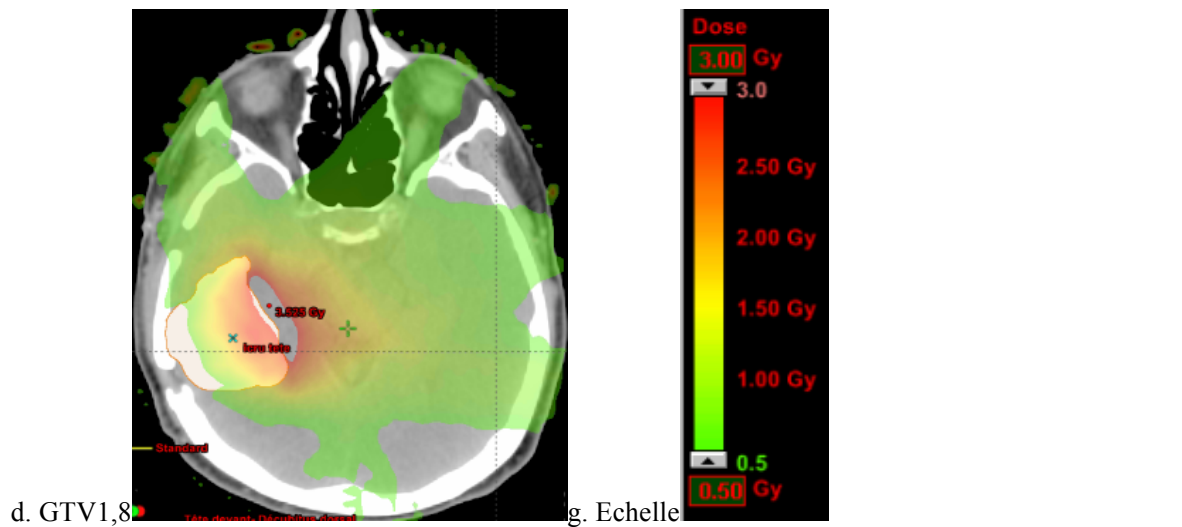
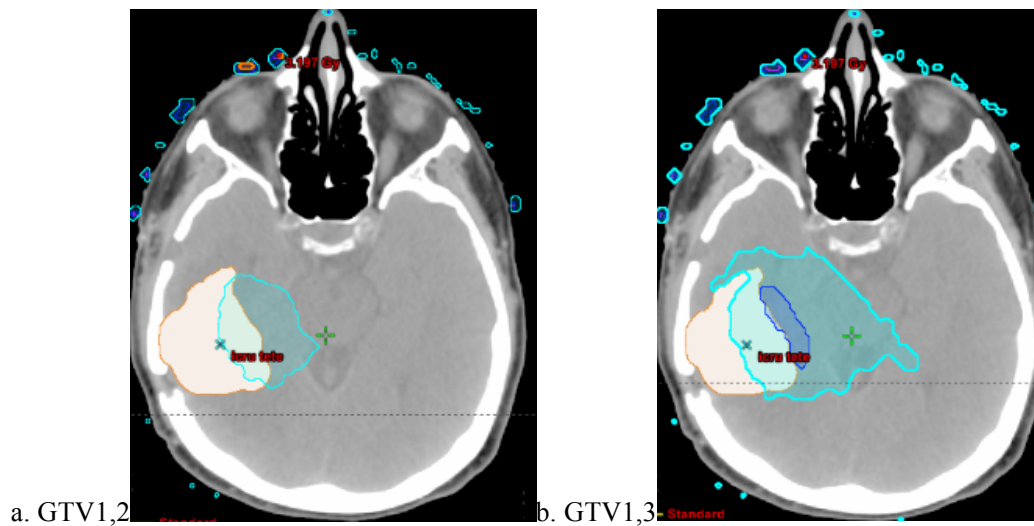


Figure A-0-15 :Soustraction des cartographie de dose absorbée entre l'étude de référence et les études GTV1,2 à GTV1,8 pour une échelle de dose absorbée de 0,5 à 3 Gy

A.2.1.2.4 Cartographie des doses structures

Les « doses structures » utilisées dans le TPS Eclipse permettent de connaître la portion du volume irradiée qui revoit une certaine dose. Dans ce cas, cette option est utilisée sur la soustraction des cartographies de dose absorbée utilisées précédemment. Ainsi, sont représentées sur la Figure A-0-16 les différences de 0,5 à 3,2 Gy pour les études GTV1,2 à 1,8.



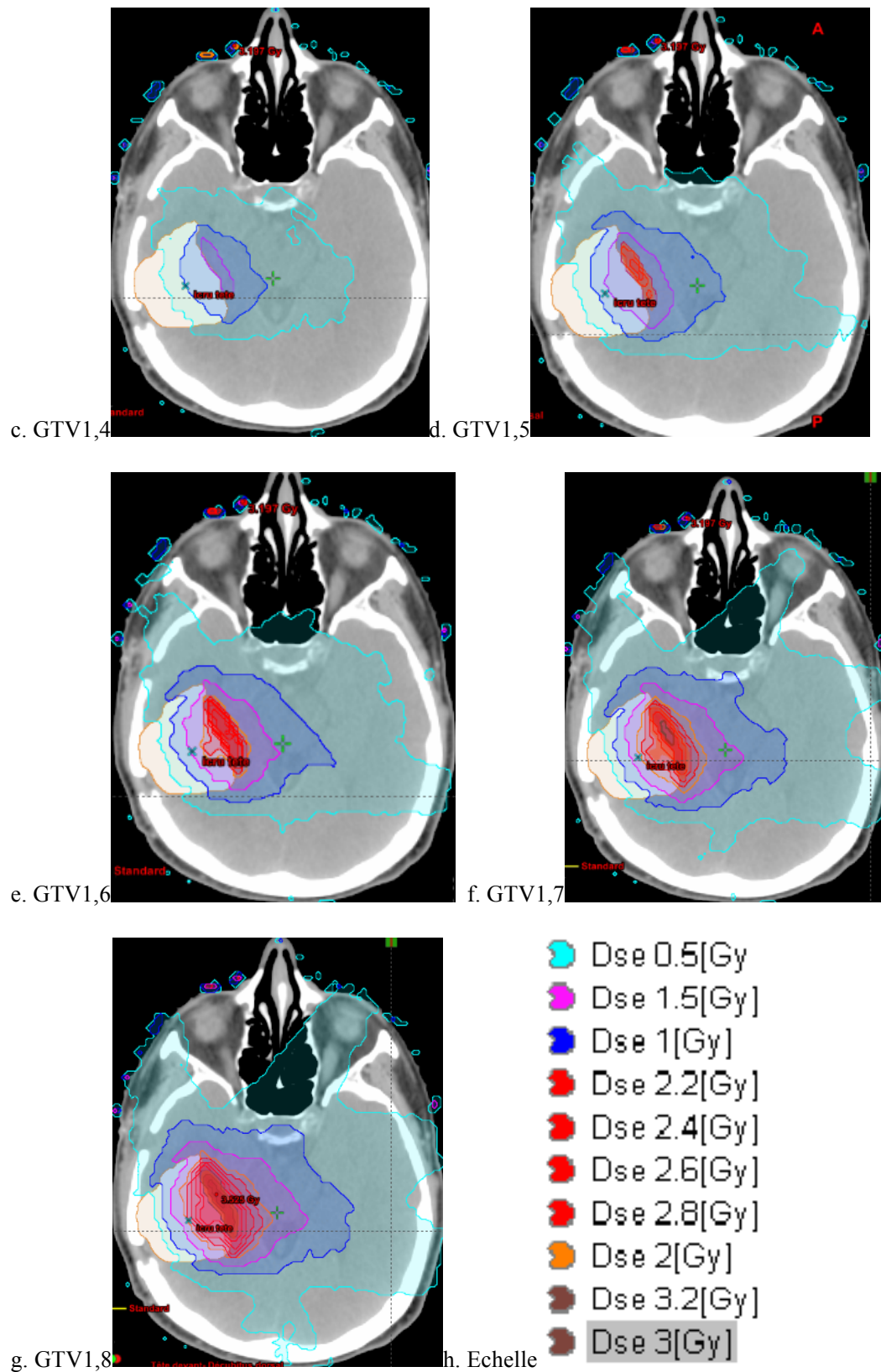


Figure A-0-16 : Doses structures réalisées sur les soustractions des cartographies de dose absorbée entre l'étude de référence et les études GTV1,2 à GTV1,8 pour des doses structures compris entre 0,5 et 3,2 Gy.

Les résultats de ces doses structures qui représentent le volume (cm³) recevant une différence de doses de 0,5 à 3,2 Gy, pour les études comparant l'étude de référence et les études GTV1,1 à GTV1,8 sont regroupés dans le Tableau A-4.

Volume (cm ³)	densité							
Δ Dose (Gy)	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8
0.5	11,81	33,93	71,45	124	205,8	258,6	327	390,5
1	3,12	3,16	6,23	24,83	50,78	69,55	91,92	115,1
1.5	0,82	0,82	0,83	2,01	14,43	25,35	40,06	52,74
2	0,2	0,2	0,2	0,2	1,43	6,84	15,88	25,12
2.2					0,2	3,11	10,25	18,21
2.4						0,66	5,84	12,56
2.6						0,07	2,82	8,37
2.8							0,76	4,98
3							0,13	2,49
3.2							0,01	0,75
3,4								0,15

Tableau A-4 : Volume (cm³) recevant une différence de dose de 0,5 à 3,4 Gy entre l'étude de référence et les études GTV1,1 à GTV1,8.

La prescription initiale à la tumeur étant de 60 Gy, il est constaté qu'en dessous d'une différence de densité de 0,4 dans la tumeur, aucune différence de dose supérieur à la tolérance de +/- 3% n'est mesurée. Ainsi, les volumes recevant une Δ Dose supérieure à 2 Gy, sont observés à partir d'une densité de 1,5 ; correspondant à une densité osseuse, non représentative de la réalité.

Pour conclure, même si le TPS ne prend pas en compte de manière précise les très faibles variations de densités au sein du volume cible, cela influence peu la distribution de dose totale dans le patient. D'autant plus que l'avènement des nouvelles techniques de radiothérapie, notamment en condition stéréotaxique, par la multiplication des portes d'entrées dans le patient, permet de limiter et de compenser les faibles erreurs possibles.

A.2.2 Variation de la densité osseuse : Crâne

A.2.2.1.1 Contexte

Le tissu osseux est caractérisé par sa dureté. L'os du crâne est constitué de la voûte et de la base, deux éléments y sont distingués, l'os cortical (os compact) et l'os spongieux (os trabéculaire) (Bories and Coppens, 1996).

Le TDM assigne une densité osseuse d'environ 1,8 à l'ensemble de la voûte crânienne du fait que la courbe d'étalonnage n'est pas assez fine. Ainsi, la variation de densité comprise entre l'os cortical et l'os spongieux est mal prise en compte dans le calcul de la dose absorbée par le TPS.

Le but de cette étude est d'évaluer la variation de la dose absorbée dans l'os du crâne et dans le PTV lorsque les caractéristiques réelles des structures de l'os crânien sont prises en compte.

Le Tableau A-5 regroupe les densités massiques et électroniques de l'os cortical et spongieux qui seront simulées :

Os crânien	densité	é électronique	UH
Os cortical	1,92	1,18	1480
Os spongieux	1,18	1,15	300

Tableau A-5 : Densités massiques et électroniques des os du crâne.

A.2.2.1.2 Matériels et méthode

Les simulations sont réalisées sur le TPS Eclipse de Varian. L'os du crâne a donc été segmenté à partir de l'IRM anatomique T1 en deux compositions : corticale et spongieuse. L'étude permet de comparer les simulations réalisées sur l'os crânien total avec les densités automatiques calculées par le TPS qui est l'étude de référence et les simulations de l'os crânien segmenté avec une attribution manuelle des densités corticales et spongieuses.

A.2.2.1.3 Résultats

Dans les résultats présentés, le PTV, l'os cortical et l'os spongieux auront pour couleurs : le bleu clair, marron et bleu foncé respectivement. Les triangles correspondront à l'étude de référence et les carrés à l'étude « Crâne segmenté ».

Les HDV cumulés et différentiels sont tracés pour les volumes étudiés sur la Figure A-0-17 et Figure A-0-18.

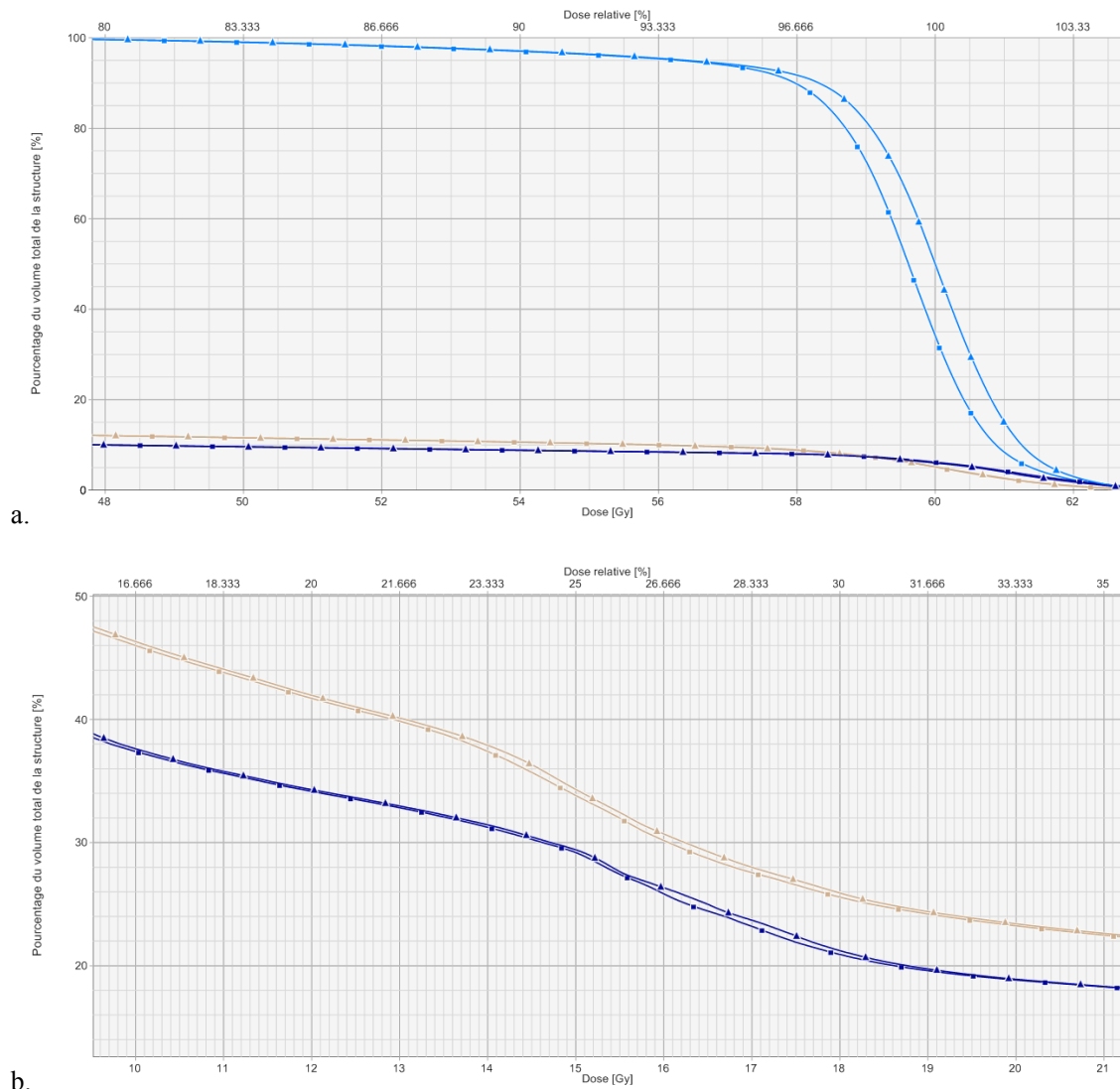


Figure A-0-17 : Comparaison des histogrammes dose-volume (HDVc), pourcentage du volume total de la structure (%) en fonction de la dose absorbée (Gy) et de la dose relative (%) entre l'étude de référence (triangle) et l'étude « crâne segmenté », représentation du (bleu clair), os cortical (marron) et os spongieux (bleu foncé). a. HDVc totale ; b. HDV zoomé

Annexe A : Etude des hétérogénéités cérébrales : cas du glioblastome

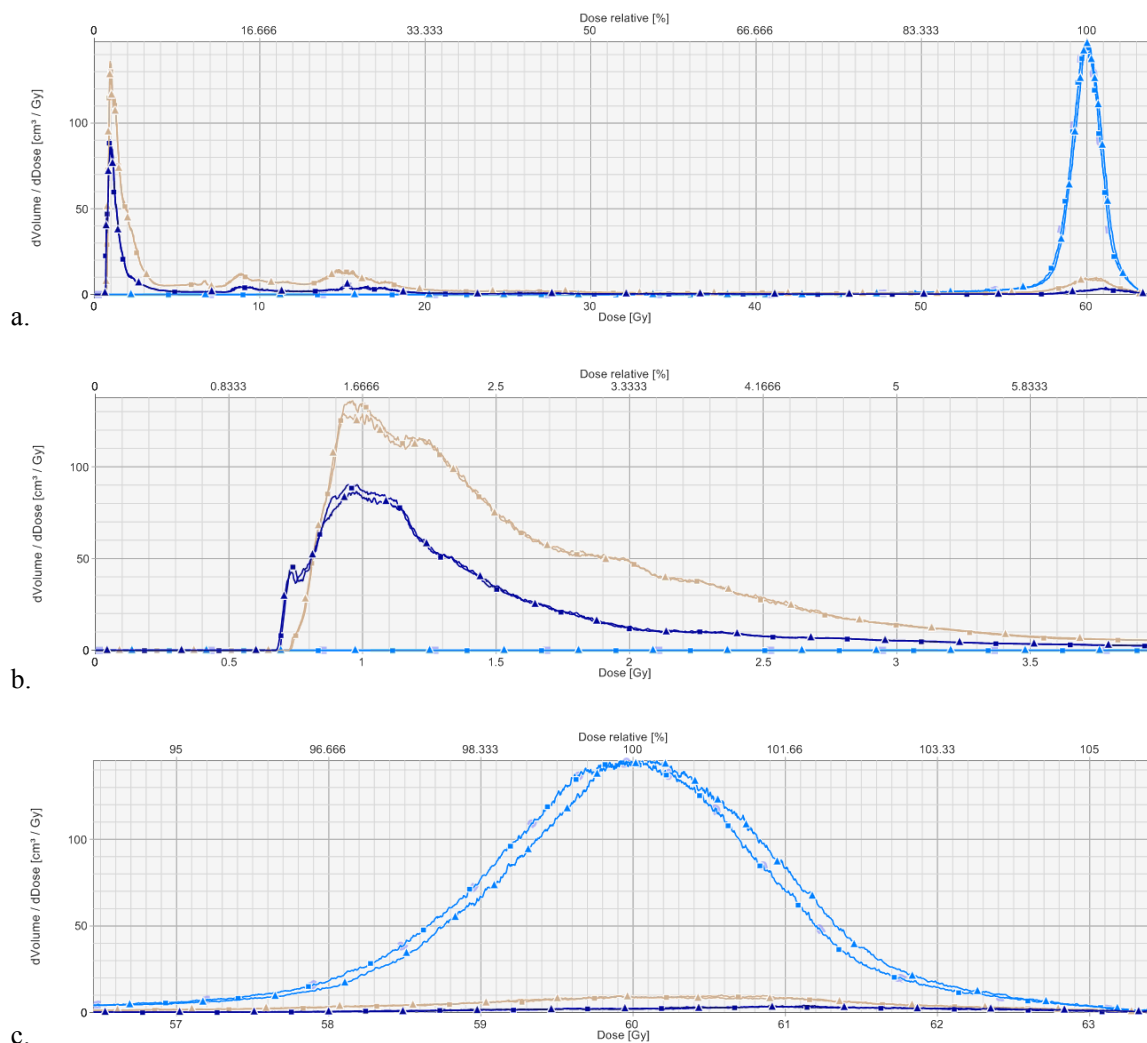


Figure A-0-18 : Comparaison des histogrammes dose-volume différentielle (HDV_d), $d\text{Volume}/d\text{Dose}$ en (cm^3/Gy) en fonction de la dose absorbée (Gy) entre l'étude de référence (triangle) et l'étude « crâne segmenté » (carré), représentation du PTV (bleu clair), os cortical (marron) et os spongieux (bleu foncé). a. HDV_d totale ; b. et c. HDV_d zoomé

Les différences constatées sur les HDV cumulés et différentiels pour les trois volumes étudiés restent faibles et non significatives pour la radiothérapie.

Les cartographies de différences de dose absorbée entre les deux études sont représentées pour plusieurs échelles de dose sur le même plan (cf. Figure A-0-19).

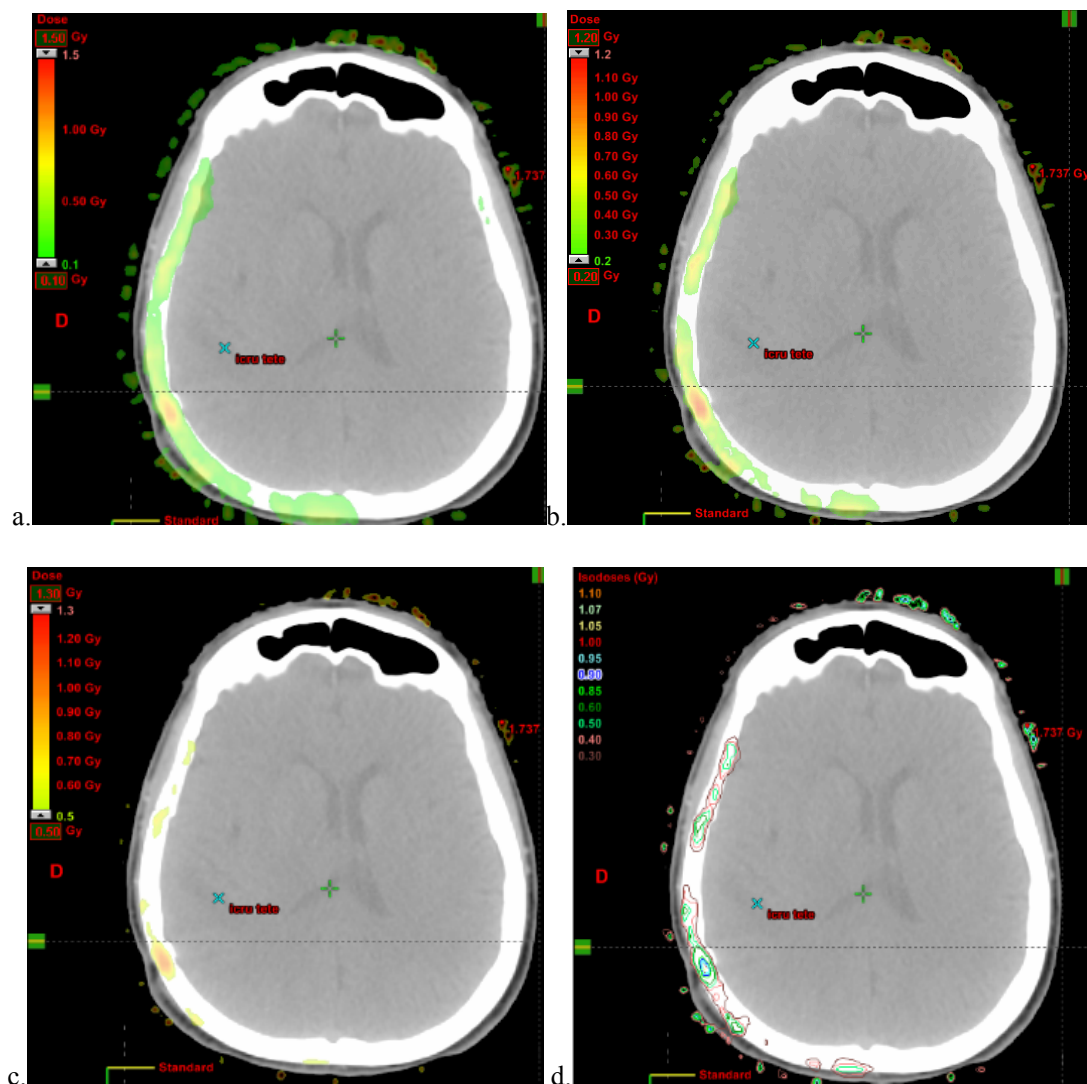


Figure A-0-19 : Cartographies des différences de dose absorbée entre l'étude de référence et « crâne segmenté » pour différentes échelles de dose sur le même plan. La dernière figure représente les isodose comprises entre 0,3 et 1,1 Gy.

Ces cartographies permettent de confirmer les résultats obtenus avec l'analyse des HDVs. En effet, entre les deux études on constate majoritairement une différence de dose de 0 à 0,5 Gy sur une partie de l'os crânien (cf. isodose de la Figure A-0-19 d).

Les différences de dose selon le volume sont finalement assez réduites. Elles sont recensées dans le tableau ci-dessous.

Δ Dose (Gy)	Volume (cm ³)
0,2	73,89
0,3	41,71
0,4	24,39
0,5	14,73
0,6	9,2
0,7	5,5
0,8	3,56
0,9	2,26
1	1,5
1,1	0,97
1,2	0,72
1,3	0,44

Tableau A-6 : Différence de dose (Gy) entre l'étude de référence et l'étude « densité massique » selon le volume (cm³).

Cette étude a permis de constater qu'il n'est pas nécessaire pour les traitements de radiothérapie externe de réaliser une segmentation de l'os crânien afin de prendre en compte de manière plus fine les densités massiques car cela n'a pas d'influence significative sur la distribution de dose absorbée et donc sur les effets biologiques.

Annexe B

Tables des Figures	212
Annexe B : « Dose To Medium » et « Dose to Water » en Radiothérapie externe	215
B.1 Contexte.....	215
B.2 Matériels et méthodes.....	215
B.3 Résultats	216
B.3.1 Fantôme d'eau	216
B.3.1.1 Distribution de la dose absorbée.....	216
B.3.1.2 Ecart relatif.....	217
B.3.1.3 Conclusion	219
B.3.2 Fantôme hétérogène : liège.....	219
B.3.2.1 Distribution de la dose absorbée.....	219
B.3.2.2 Ecart relatif	221
B.3.2.3 Conclusion	223
B.3.3 OTN pulmonaire.....	223
B.3.3.1 Distribution de la dose absorbée.....	223
B.3.3.2 Ecart relatif	225
B.3.3.3 Conclusion	227
B.3.4 CT champ Fixe	227
B.3.4.1 Distribution de la dose absorbée.....	227
B.3.4.2 Ecart relatif	228
B.3.4.3 Conclusion	231
B.3.5 CT condition stéréotaxique.....	231
B.3.5.1 Distribution de la dose absorbée.....	231
B.3.5.2 Ecart relatif	232
B.3.5.3 Conclusion	237
B.4 Conclusion	237

Tables des Figures

FIGURE B-0-1 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DANS UN FANTOME D'EAU A. DTM B. DTW	216
FIGURE B-0-2 : COMPARAISON DES SIMULATIONS MC AVEC DOSE ABSORBEE CALCULEES EN DTM (COURBE ROUGE) ET DTW (COURBE BLEUE) DANS UN FANTOME D'EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 3X3 CM ² ; A. RENDEMENTS EN PROFONDEUR ; B. PROFILS DE DOSE ABSORBEE	217
FIGURE B-0-3 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DU CALCUL EN DTM (A.) ET DTW (B.) DANS UN FANTOME D'EAU; C. MATRICE DE DIFFERENCE DE DOSE : DTW - DTM ; D. MATRICE D'ECART RELATIF ENTRE A. ET B.	218
FIGURE B-0-4 : ECARTS RELATIFS EN 2D ET 3D VISIBLE EN FENETRE DE COULEUR ENTRE LES CALCULS DTM ET DTW SUR LE FANTOME D'EAU.	218
FIGURE B-0-5 : PROFILS DES ECARTS RELATIFS DE DOSE SELON L'AXE X (A.) ET Y (B.) DANS LE FANTOME D'EAU.	219
FIGURE B-0-6 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DANS UN FANTOME HETEROGENE COMPOSE D'UNE SUPERPOSITION EAU – LIEGE – EAU ; A. DTM B. DTW	220
FIGURE B-0-7 : COMPARAISON DES SIMULATIONS MC AVEC DOSE ABSORBEE CALCULEES EN DTM (COURBE ROUGE) ET DTW (COURBE BLEUE), EN FONCTION DE LA DISTANCE EN MM, DANS UN FANTOME HETEROGENE COMPOSE D'UNE SUPERPOSITION EAU – LIEGE – EAU, POUR UNE TAILLE DE CHAMP DE 3X3 CM ² ; A. RENDEMENTS EN PROFONDEUR ; B. PROFILS DE DOSE ABSORBEE	221
FIGURE B-0-8 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DU CALCUL EN DTM (A.) ET DTW (B.) DANS UN FANTOME HETEROGENE PULMONAIRE; C. MATRICE DE DIFFERENCE DE DOSE : DTW - DTM ; D. MATRICE D'ECART RELATIF ENTRE A. ET B.	221
FIGURE B-0-9 : ECARTS RELATIFS EN 2D ET 3D VISIBLES EN FENETRE DE COULEUR ENTRE LES CALCULS DTM ET DTW SUR LE FANTOME HETEROGENE PULMONAIRE.	222
FIGURE B-0-10 : PROFILS DES ECARTS RELATIFS DE DOSE SELON L'AXE Y (A. ET B.) ET X (C.) DANS LE FANTOME HETEROGENE ; A. AXE Y DU FAISCEAU AU CENTRE ; B. AXE Y DU FAISCEAU AU BORD ; C. AXE X	223
FIGURE B-0-11 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DANS UN OTN SIMULANT UN POUMON AVEC UNE TUMEUR EN SON CENTRE ; A. DTM B. DTW	224
FIGURE B-0-12 : COMPARAISON DES SIMULATIONS MC AVEC DOSE ABSORBEE CALCULEES EN DTM (COURBE ROUGE) ET DTW (COURBE BLEUE), EN FONCTION DE LA DISTANCE EN MM, DANS UN OTN SIMULANT UN POUMON AVEC UNE TUMEUR EN SON CENTRE ; A. AXE X; B. AXE Y.	225
FIGURE B-0-13 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DU CALCUL EN DTM (A.) ET DTW (B.) DANS L'OTN PULMONAIRE; C. MATRICE DE DIFFERENCE DE DOSE : DTW - DTM ; D. MATRICE D'ECART RELATIF ENTRE A. ET B.	225
FIGURE B-0-14 : ECARTS RELATIFS EN 2D ET 3D VISIBLE EN FENETRE DE COULEUR ENTRE LES CALCULS DTM ET DTW SUR L'OTN PULMONAIRE.	226

Annexe B : « Dose To Medium » et « Dose To Water » en Radiothérapie externe

FIGURE B-0-15 : PROFIL D'ECART RELATIF DE DOSE ABSORBEE DANS L'AXE DU FAISCEAU D'IRRADIATION DE L'OTN PULMONAIRE.	226
FIGURE B-0-16 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DANS TDM THORACIQUE IRRADIE PAR UN CHAMP FIXE ; A. DTM B. DTW	227
FIGURE B-0-17 : COMPARAISON DES RENDEMENTS EN PROFONDEURS DES SIMULATIONS MC CALCULEES EN DTM (COURBE ROUGE) ET DTW (COURBE BLEUE) DANS TDM THORACIQUE IRRADIE PAR UN CHAMP FIXE DE 3x3 CM ² ET UNE ENERGIE DE FAISCEAU DE 10X FFF.....	228
FIGURE B-0-18 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DU CALCUL EN DTM (A.) ET DTW (B.) DANS LE TDM PULMONAIRE EN CHAMP FIXE; C. MATRICE DE DIFFERENCE DE DOSE : DTW - DTM ; D. MATRICE D'ECART RELATIF ENTRE A. ET B.	229
FIGURE B-0-19 : ECARTS RELATIFS EN 2D ET 3D VISIBLES EN FENETRE DE COULEUR ENTRE LES CALCULS DTM ET DTW SUR L'OTN PULMONAIRE.	230
FIGURE B-0-20 : PROFIL D'ECART RELATIF DE DOSE ABSORBEE DANS L'AXE DU CORPS VERTEBRALE DU TDM THORACIQUE.	231
FIGURE B-0-21 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DANS TDM THORACIQUE EN CONDITION STEREOTAXIQUE A. DTM B. DTW	232
FIGURE B-0-22 : COMPARAISON DES PROFILS DE DOSE ABSORBEE DES SIMULATIONS MC CALCULEES EN DTM (COURBES ROUGE) ET DTW (COURBES BLEU) DANS UN TDM THORACIQUE EN CONDITION STEREOTAXIQUE.	232
FIGURE B-0-23 : DISTRIBUTION DE DOSE ABSORBEE DU CALCUL EN DTM (A.) ET DTW (B.) DANS LE TDM PULMONAIRE EN CHAMP FIXE; C. MATRICE DE DIFFERENCE DE DOSE : DTW - DTM ; D. MATRICE D'ECART RELATIF ENTRE A. ET B.	233
FIGURE B-0-24 : ECARTS RELATIFS EN 2D ET 3D VISIBLES EN FENETRE DE COULEUR ENTRE LES CALCULS DTM ET DTW SUR L'OTN PULMONAIRE.	234
FIGURE B-0-25 : PROFILS D'ECART RELATIF DE DOSE ABSORBEE DANS L'AXE DG AU NIVEAU ABDOMINAL.	235
FIGURE B-0-26 : PROFILS D'ECART RELATIF DE DOSE ABSORBEE DANS L'AXE DU POU MON ; A. SELON L'AXE DG, ; B. SELON L'AXE AP ; C. SELON L'AXE PASSANT PAR LES ARTERES PULMONAIRES.	236
FIGURE B-0-27 : PROFILS D'ECART RELATIF DE DOSE DANS LE TDM BRONCHIQUE PASSANT PAR LA VERTEBRE DORSALE. A. AXE DG ; B. AXE AP	236

Annexe B : « Dose To Medium » et « Dose to Water » en Radiothérapie externe

B.1 Contexte

A l'heure actuelle, les TPS commercialisés tendent à introduire de plus en plus la possibilité de réaliser des calculs MC. Il y a quelques années encore, les TPS exprimaient les distributions de doses calculées en dose dans l'eau (« Dose To Water», DTW, en anglais), car l'eau est le milieu de référence dans lequel sont réalisées les différents étalonnages et mesures de références (chambres d'ionisations par exemple). De plus, les données d'entrée permettant de configurer le calcul de la dose absorbée par le TPS pour un accélérateur donné sont réalisées dans des volumes d'eau (rendements, profils, etc.). Cette approximation vient du fait que le corps humain est constitué à 70% d'eau. Même lorsqu'ils prennent en compte les hétérogénéités, les TPS classiques expriment la dose, par exemple pulmonaire en « dose dans l'eau dans le poumon » ; ce qui équivaut à calculer le dépôt d'énergie au sein de l'hétérogénéité mais dans un petit volume d'eau.

Contrairement aux algorithmes de calcul de dose des TPS, les calculs MC prennent en compte de manière précise les densités massiques et la composition des tissus afin de fournir des distributions de dose absorbée en terme de dose dans le milieu (« Dose To Medium », DTM, en anglais), en plus du calcul en DTW. L'introduction des calculs MC dans les TPS soulève actuellement la question sur quel mode de calcul, faudrait-il à présent se concentrer pour les traitements des patients ? Le débat est en cours et reste ouvert. Cependant, le changement d'une telle pratique en routine clinique, pourrait conduire à une modifications de la prescription de dose (Fippel and Nüsslin, 2000; Ma et al., 2000).

Différentes équipes ont étudié le problème que pose la prise en compte de la dose dans l'eau ou dans le milieu (Ma and Li, 2011, 2009; Rana and Pokharel, 2014; Usmani et al., 2014). Il a été démontré que dans les tissus mous la différence entre DTM et DTW était de l'ordre de 1 à 2% alors que dans les milieux denses comme l'os cette différence peut atteindre 15% (Dogan et al., 2006; Ma et al., 1999b; Siebers et al., 2000).

B.2 Matériels et méthodes

Nous avons souhaité évaluer les résultats de nos différentes études présentées dans ce manuscrit (cf. chapitres I, I, V.1, V.3, V.4) en terme de calcul MC par les méthodes DTM et de DTW. Ainsi, les distributions de dose, les profils et les rendements ont été analysés. L'ensemble des résultats présentés sont pour un faisceau de 10X FFF et pour une taille de champ de 3x3 cm².

B.3 Résultats

B.3.1 Fantôme d'eau

La première étape est d'analyser la manière dont le calcul DTM est réalisé lorsque le milieu est l'eau. Le calcul de dose absorbée dans ce cas devrait être identique au calcul DTW.

B.3.1.1 Distribution de la dose absorbée

La Figure B-0-1 présente les distributions de dose absorbée dans un fantôme d'eau pour un faisceau de photons de 10X FFF, pour une taille de champ de 3x3 cm², pour les calculs DTM (a.) et DTW (b.).

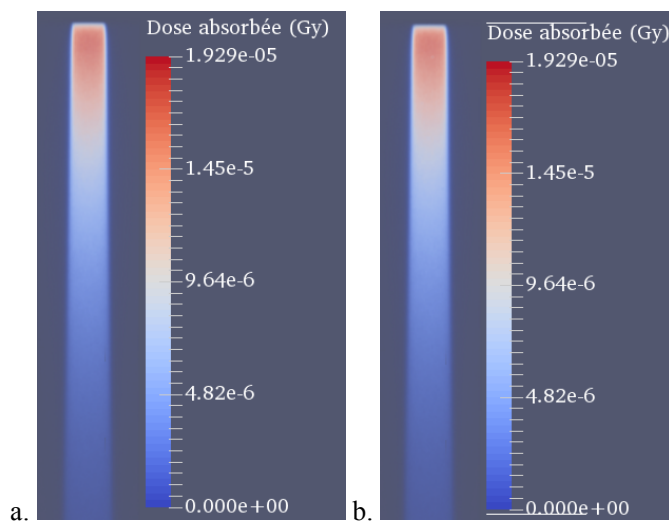


Figure B-0-1 : Distribution de dose absorbée dans un fantôme d'eau a. DTM b. DTW

Les rendements en profondeur (PDD) tracés sur l'axe du faisceau et les profils de dose absorbée sont présentés en Figure B-0-2.

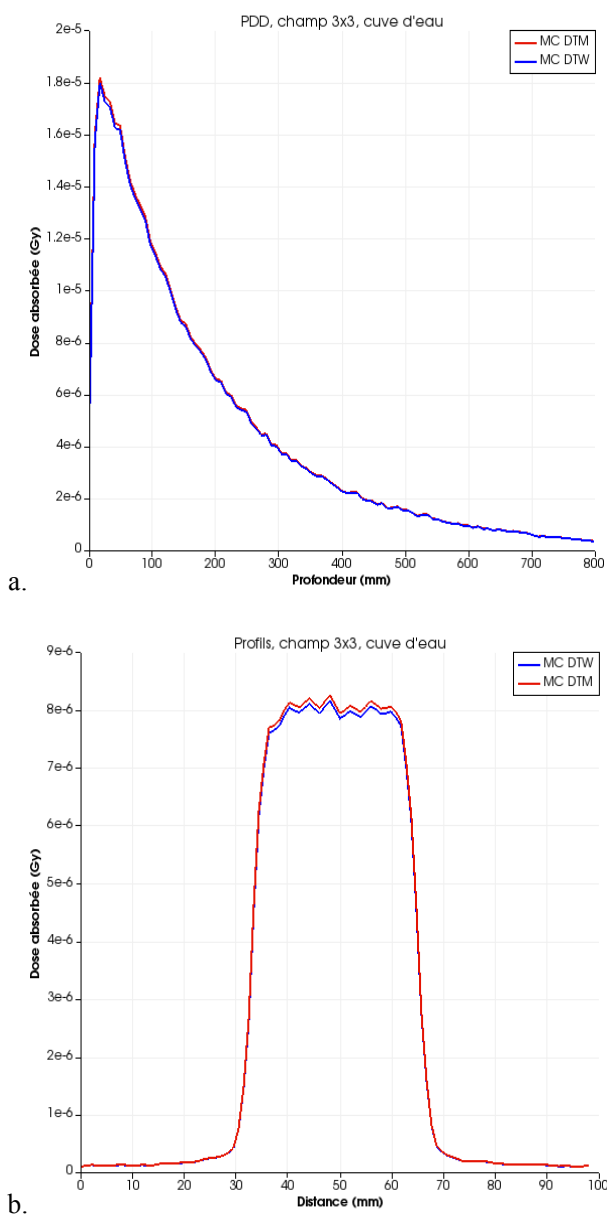


Figure B-0-2 : Comparaison des simulations MC avec dose absorbée calculées en DTM (courbe rouge) et DTW (courbe bleue) dans un fantôme d'eau, pour une taille de champ de 3x3 cm²: a. Rendements en profondeur ; b. Profils de dose absorbée

Les profils ne sont pas complètement superposés comme on pourrait l'attendre.

B.3.1.2 Ecart relatif

L'écart relatif entre les distributions DTM et DTW est calculé. La soustraction entre les matrices de dose DTW et DTM est calculée, ce qui permet d'obtenir la matrice (c.) de la Figure B-0-3. Enfin, le calcul de l'écart relatif est visible sur la même figure en (d.)

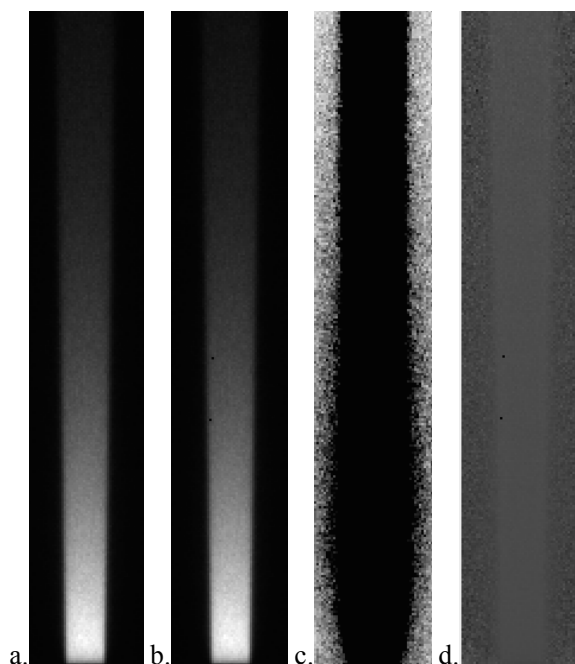


Figure B-0-3 : Distribution de dose absorbée du calcul en DTM (a.) et DTW (b.) dans un fantôme d'eau; c. matrice de différence de dose : DTW - DTM ; d. matrice d'écart relatif entre a. et b.

Le plan central de la matrice d'écart est visible sur la Figure B-0-4 en 2D et 3D avec l'échelle associée.

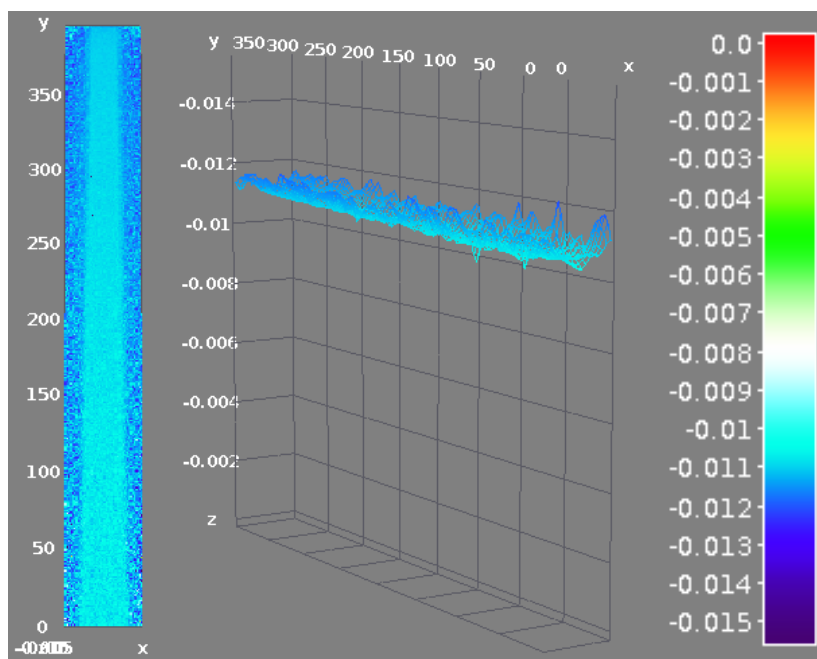


Figure B-0-4 : Ecarts relatifs en 2D et 3D visible en fenêtre de couleur entre les calculs DTM et DTW sur le fantôme d'eau.

Les profils d'écart relatif sont tracés sur l'axe Y (en profondeur) et X (en latéral) et sont présentés respectivement sur la Figure B-0-5 (a.) et (b.). Dans l'ensemble du document, les courbes d'écarts relatifs qui vont suivre ont pour ordonnées « Gray Value » qui représente l'écart relatif.

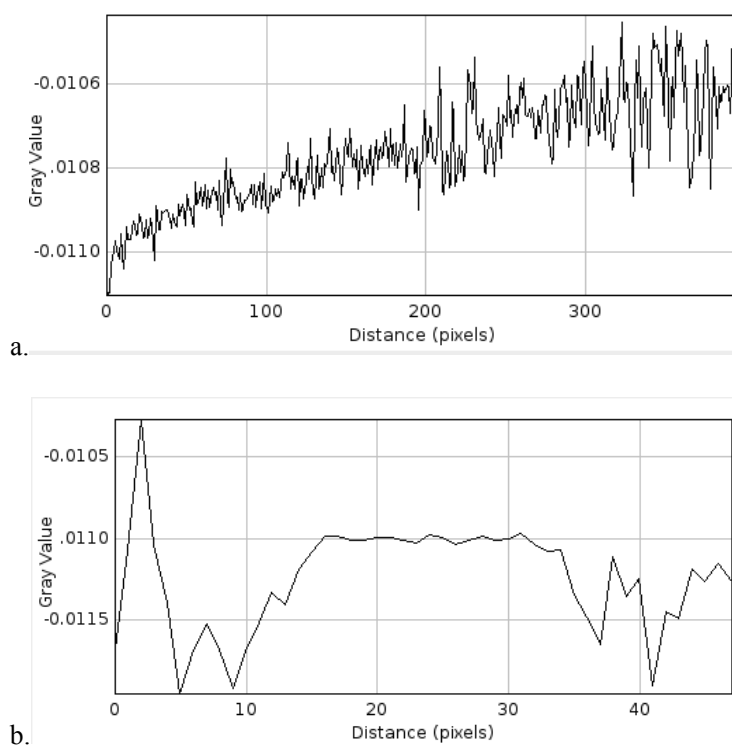


Figure B-0-5 : Profils des écarts relatifs de dose selon l'axe X (a.) et Y (b.) dans le fantôme d'eau.

B.3.1.3 Conclusion

Les calculs réalisés avec la plateforme de simulation GATE en DTM et DTW dans un volume d'eau ne sont pas complètement identiques. Un écart relatif de l'ordre de 1,1% est mis en évidence. Ces différences peuvent être dû à la façon dont sont codés les deux modes de calculs.

B.3.2 Fantôme hétérogène : liège

B.3.2.1 Distribution de la dose absorbée

Cette seconde étape permet de comparer les deux calculs DTM et DTW en présence de faibles densités. Les simulations sont réalisées dans un fantôme hétérogène (cf. Figure IV-2 du chapitre IV) composé d'une superposition de PMMA (équivalent eau), de liège expansé (équivalent poumon) et pour finir d'une dernière couche de PMMA.

Les distributions de dose absorbée 3D sont visibles sur la Figure B-0-6 en DTM (a.) et DTW (b.).

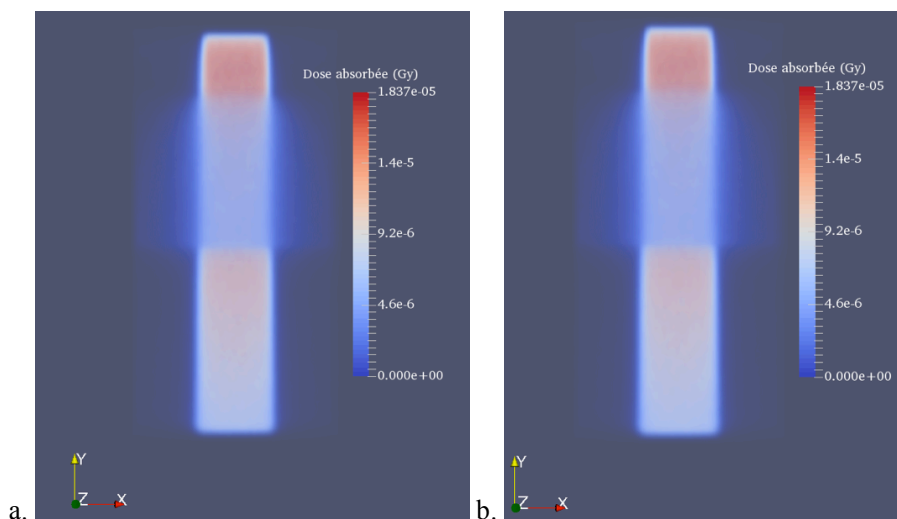
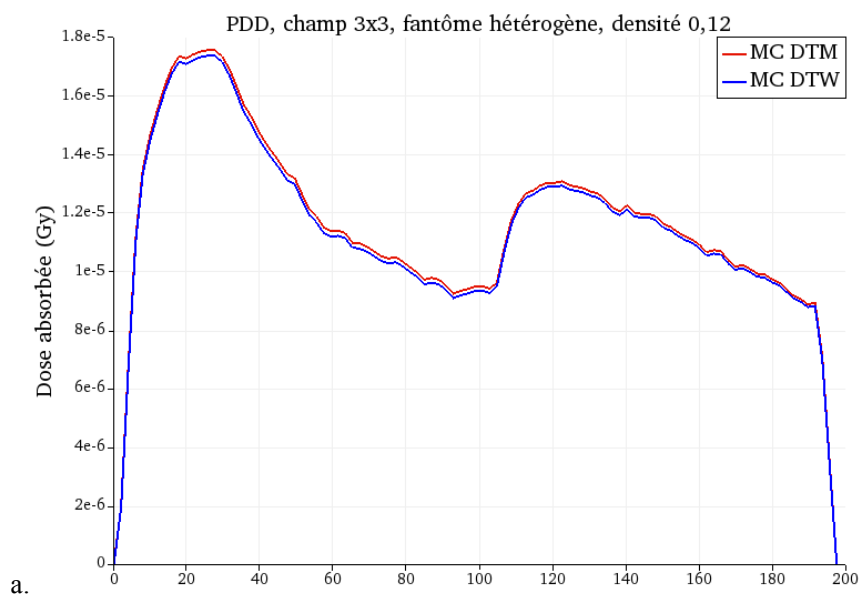


Figure B-0-6 : Distribution de dose absorbée dans un fantôme hétérogène composé d'une superposition eau – liège – eau ; a. DTM b. DTW

Le rendement en profondeur, PDD, (axe Y) sur l'axe du faisceau et un profil de dose absorbée (axe X) sont tracés et visibles sur la Figure B-0-7.



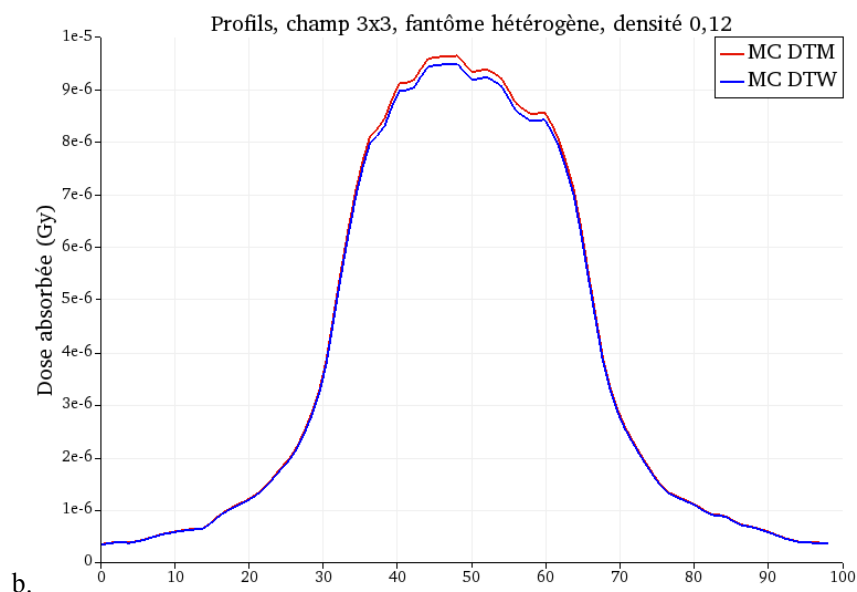


Figure B-0-7 : Comparaison des simulations MC avec dose absorbée calculées en DTM (courbe rouge) et DTW (courbe bleue), en fonction de la distance en mm, dans un fantôme hétérogène composé d'une superposition eau – liège – eau, pour une taille de champ de $3 \times 3 \text{ cm}^2$; a. Rendements en profondeur ; b. Profils de dose absorbée

On constate un écart relatif entre les deux courbes de 1,1%.

B.3.2.2 Ecart relatif

Tout comme dans les distributions dans l'eau, l'écart relatif entre les distributions DTM et DTW est calculé. Dans un premier temps, la soustraction entre les matrices de dose DTW et DTM est réalisée, ce qui permet d'obtenir la matrice (c.) de la Figure B-0-8. Enfin, le calcul de l'écart relatif est visible sur la même figure en (d.).

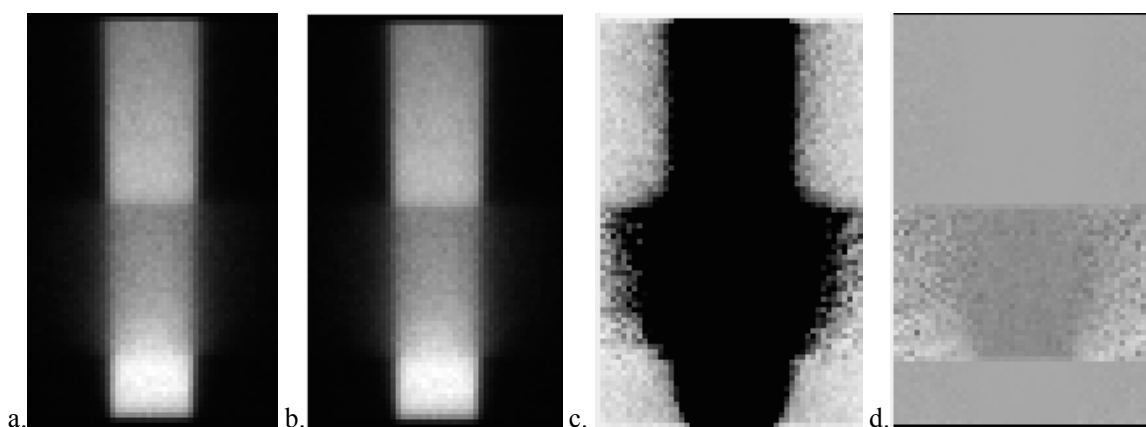


Figure B-0-8 : Distribution de dose absorbée du calcul en DTM (a.) et DTW (b.) dans un fantôme hétérogène pulmonaire; c. matrice de différence de dose : $DTW - DTM$; d. matrice d'écart relatif entre a. et b.

Le plan central de la matrice de l'écart relatif en fenêtre de couleur est visible sur Figure B-0-9 en 2D et 3D avec l'échelle associée.

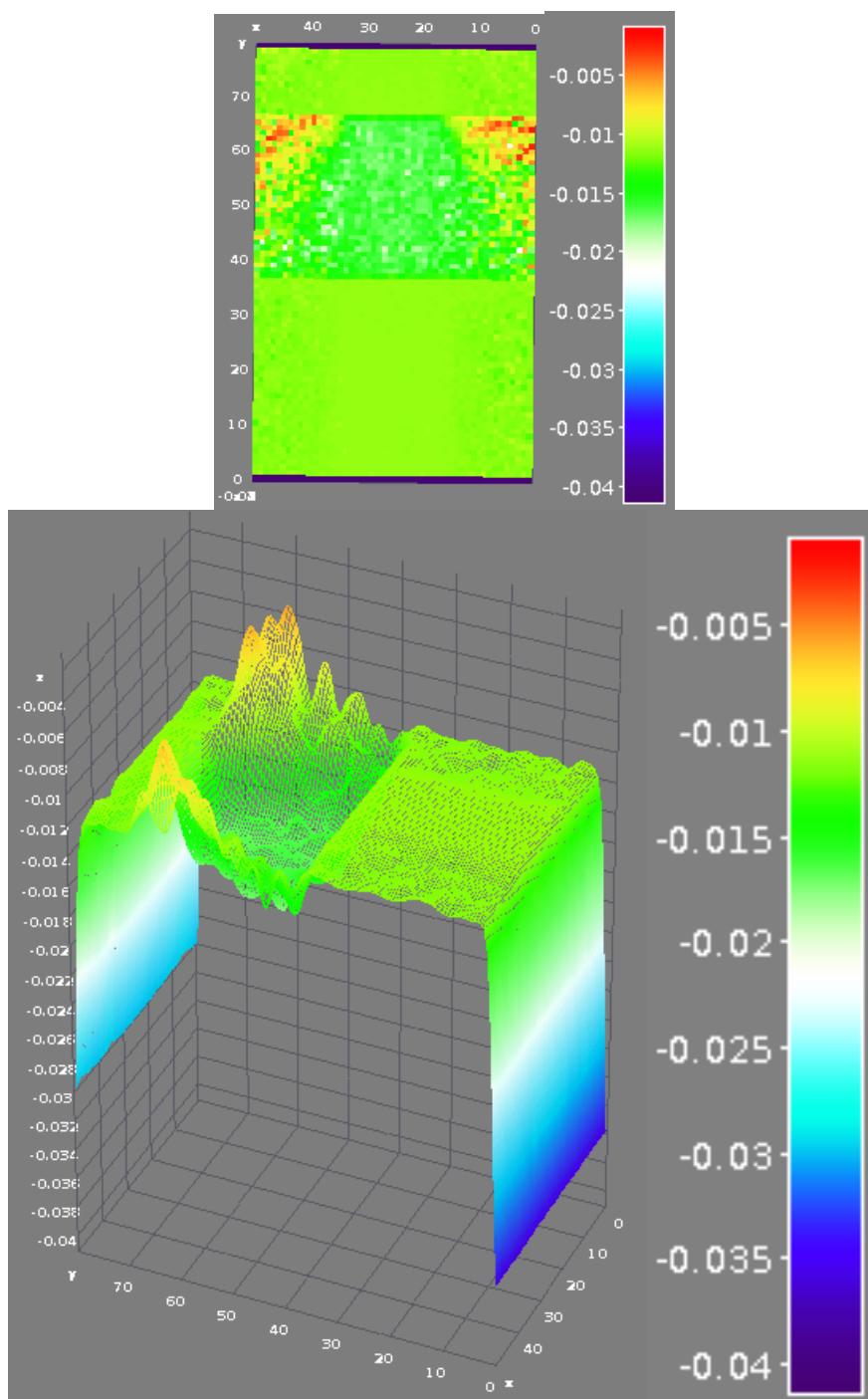


Figure B-0-9 : Ecarts relatifs en 2D et 3D visibles en fenêtre de couleur entre les calculs DTM et DTW sur le fantôme hétérogène pulmonaire.

Les profils d'écart relatif sont tracés sur l'axe Y au centre (courbe a. de la Figure B-0-10), sur le bord (courbe b.) et sur l'axe X (courbe c.).

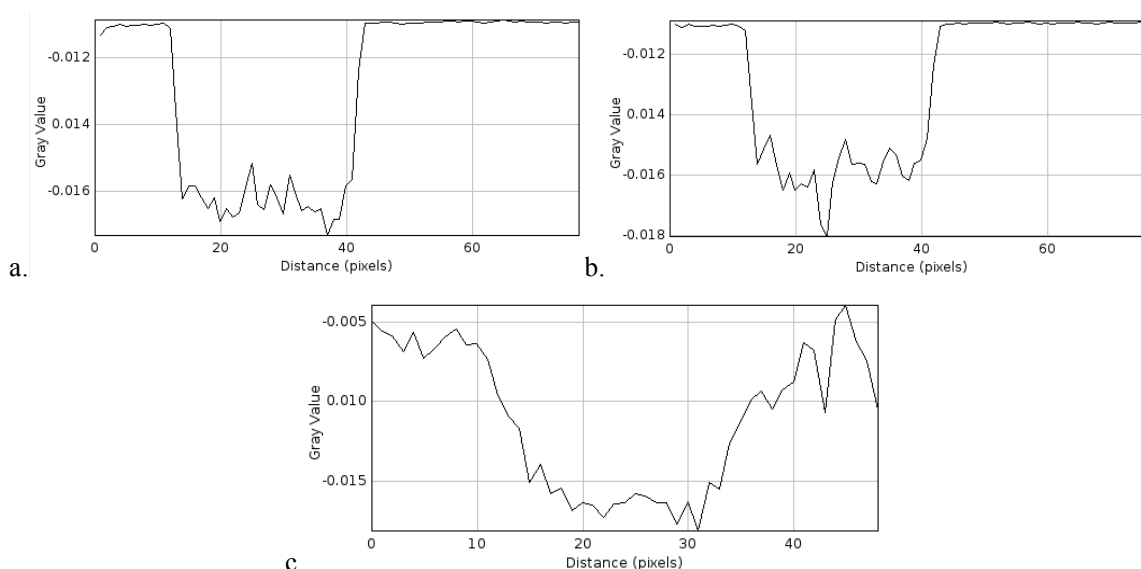


Figure B-0-10 : Profils des écarts relatifs de dose selon l'axe Y (a. et b.) et X (c.) dans le fantôme hétérogène ; a. Axe Y du faisceau au centre ; b. axe Y du faisceau au bord ; c. axe X

B.3.2.3 Conclusion

Les écarts relatifs mesurés entre les calculs MC en DTM et DTW dans un fantôme hétérogène contenant de faibles densités massiques (équivalent poumon) sont de l'ordre de 1,6% sur l'axe du faisceau et peuvent atteindre 1,8% en bordure du champ. En dehors du champ d'irradiation, l'écart peut atteindre jusqu'à 5%. Ainsi des variations sont observées entre les deux méthodes de calculs pour les faibles densités.

B.3.3 OTN pulmonaire

Dans cette partie, nous comparons les deux calculs DTM et DTW pour des configurations de traitement de radiothérapie stéréotaxique avec un arc de 180° pour une taille champ de $3 \times 3 \text{ cm}^2$ dans un OTN. L'OTN représente un cylindre pulmonaire à l'intérieur duquel est placée une tumeur (équivalent eau) de 1,5 cm de rayon (cf. Figure V-3).

B.3.3.1 Distribution de la dose absorbée

Les distributions de dose absorbée 3D sont visibles sur la Figure B-0-11 en DTM (a.) et DTW (b.). Un problème de pixel a été observé lorsque le calcul de dose est réalisé en DTW. Ce problème se traduit par l'affectation de la valeur « NaN » (« Not a Number », ou en français « valeur non numérique »). Il est apparu de manière plus ou moins importante et aléatoirement selon les simulations. Ces pixels « NaN » sont identifiés par des points jaunes sur la Figure B-0-11 (b.), qui représente le calcul en DTW.

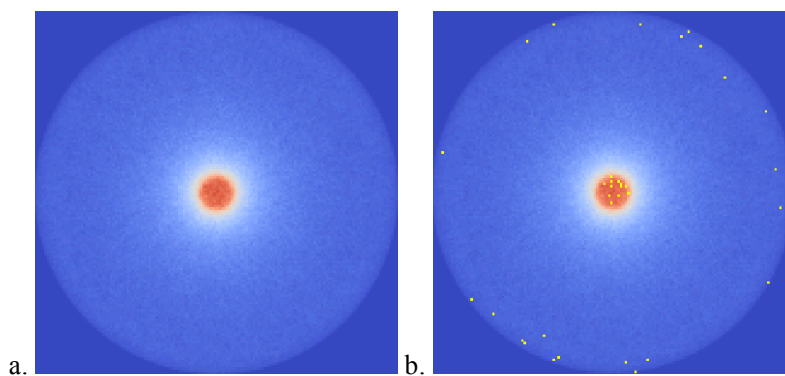


Figure B-0-11 : Distribution de dose absorbée dans un OTN simulant un poumon avec une tumeur en son centre ; a. DTM b. DTW

Les profils de dose selon deux axes du plan au centre du faisceau sont visibles sur la Figure B-0-12.

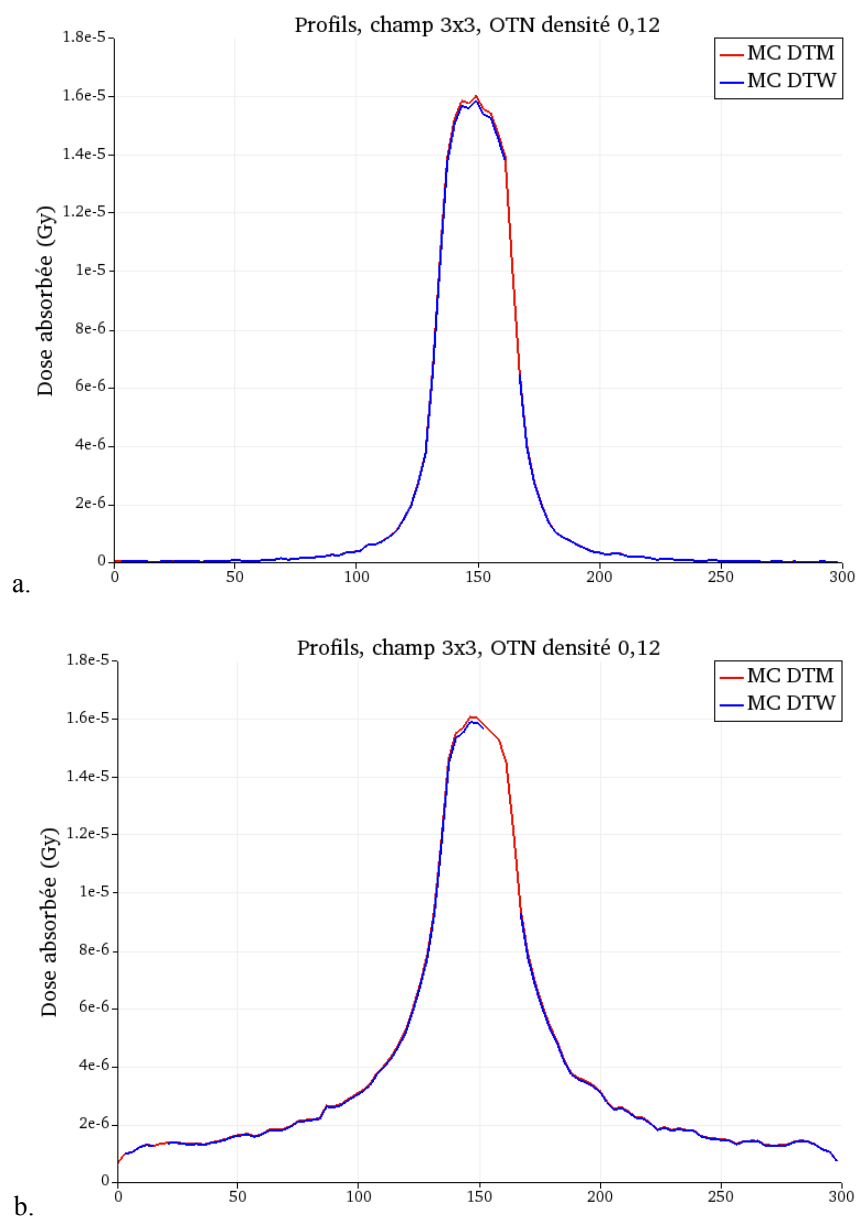


Figure B-0-12 : Comparaison des simulations MC avec dose absorbée calculées en DTM (courbe rouge) et DTW (courbe bleue), en fonction de la distance en mm, dans un OTN simulant un poumon avec une tumeur en son centre ; a. axe X; b. axe Y.

Ces points « NaN » se traduisent sur les profils en une absence de signal.

B.3.3.2 Ecart relatif

L'écart relatif entre les distributions DTM et DTW est calculé. Dans un premier temps, la soustraction entre les matrices de dose DTW et DTM est calculée, ce qui permet d'obtenir la matrice (c.) de la Figure B-0-13. Enfin, le calcul de l'écart relatif est visible sur la même figure en (d.)

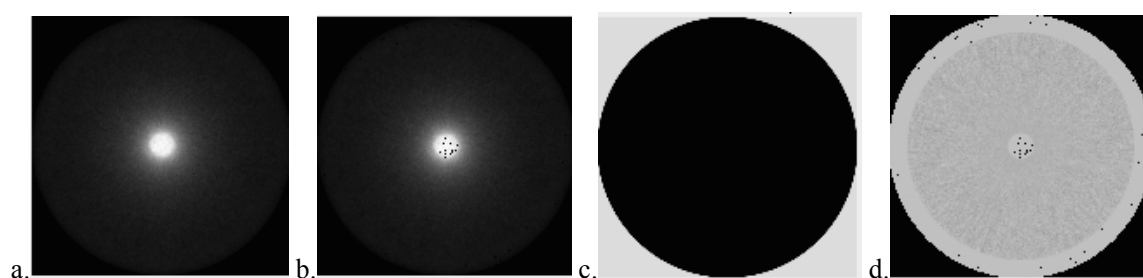
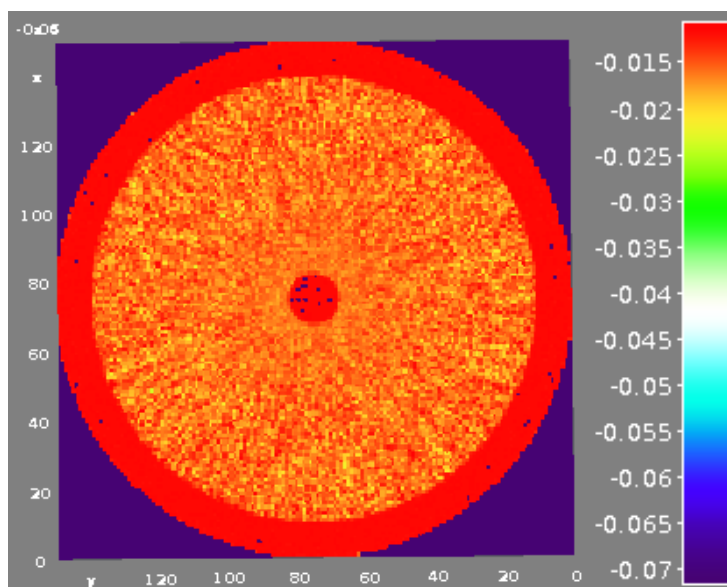


Figure B-0-13 : Distribution de dose absorbée du calcul en DTM (a.) et DTW (b.) dans l'OTN pulmonaire; c. matrice de différence de dose : DTW - DTM ; d. matrice d'écart relatif entre a. et b.

Le plan central de la matrice de l'écart relatif en fenêtre de couleurs est visible Figure B-0-14 en 2D et 3D avec l'échelle associée.



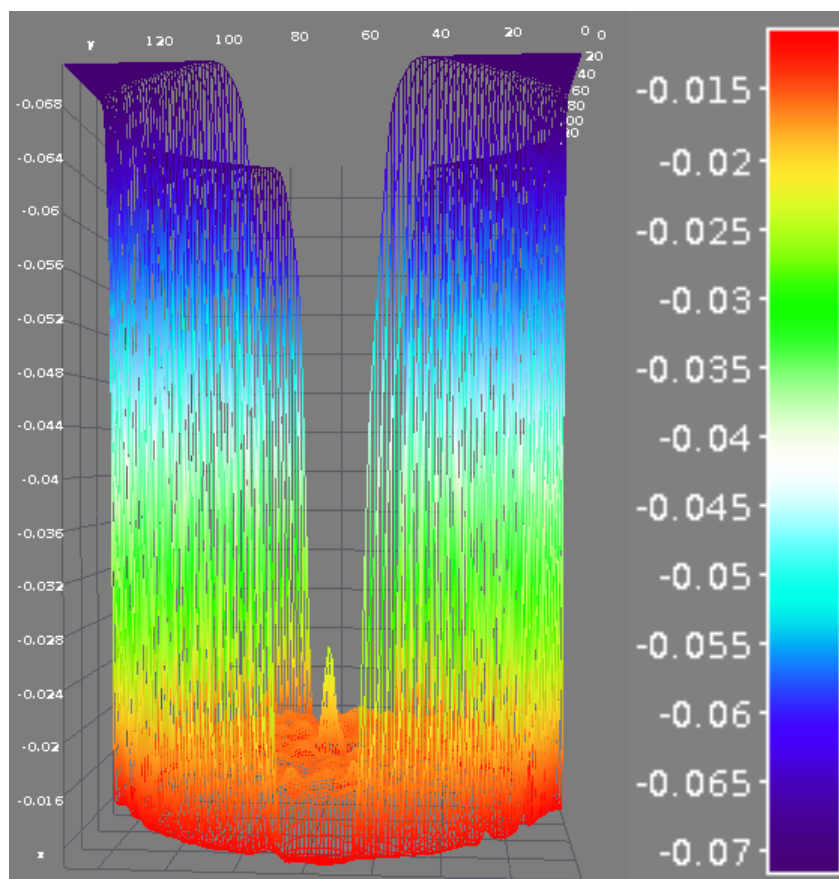


Figure B-0-14 : Ecart relatif en 2D et 3D visible en fenêtre de couleur entre les calculs DTM et DTW sur l'OTN pulmonaire.

Le profil d'écart relatif tracé dans l'axe du faisceau d'irradiation est visible sur la Figure B-0-15.

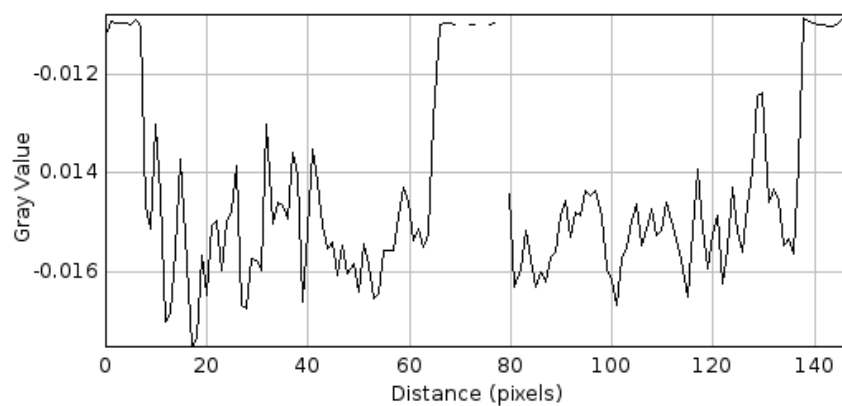


Figure B-0-15 : Profil d'écart relatif de dose absorbée dans l'axe du faisceau d'irradiation de l'OTN pulmonaire.

B.3.3.3 Conclusion

Les écarts relatifs mesurés entre les calculs MC en DTM et DTW dans l'OTN contenant de faibles densités massiques (équivalent poumon) sont de l'ordre de 2% et peuvent atteindre 2,2% dans la tumeur.

B.3.4 CT champ Fixe

Dans cette partie et celle qui va suivre nous nous concentrons sur les calculs réalisés sur des données TDM de patients afin de mieux évaluer la prise en compte des deux méthodes de calcul dans un environnement constitué d'une grande diversité de densités massiques. La comparaison des deux modes de calcul DTM et DTW est effectuée sur un TDM thoracique. La simulation est réalisée avec un champ fixe de dimension $3 \times 3 \text{ cm}^2$ entrant à droite du patient et centrée sur la tumeur pulmonaire du poumon homolatéral et ayant une énergie de faisceau de 10X FFF (cf. paragraphe V.3).

B.3.4.1 Distribution de la dose absorbée

Les distributions de dose absorbée 3D sont visibles sur la Figure B-0-6 en DTM (a.) et DTW (b.).

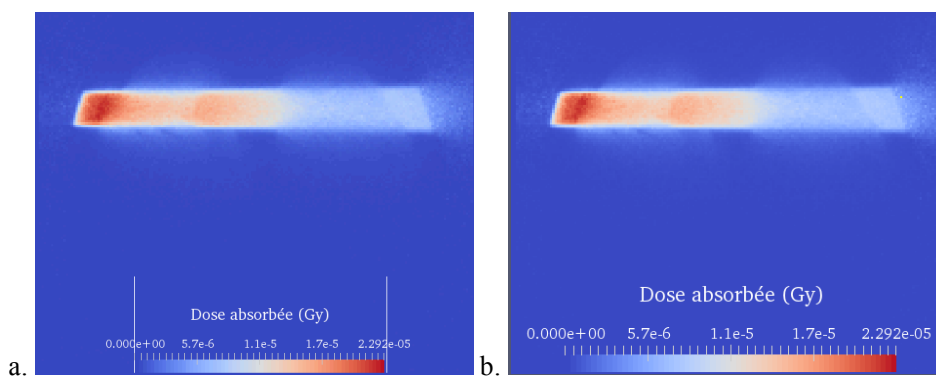


Figure B-0-16 : Distribution de dose absorbée dans TDM thoracique irradié par un champ fixe ; a. DTM b. DTW

Les profils de dose sont tracés sur l'axe du faisceau d'irradiation et présentés sur la Figure B-0-17.

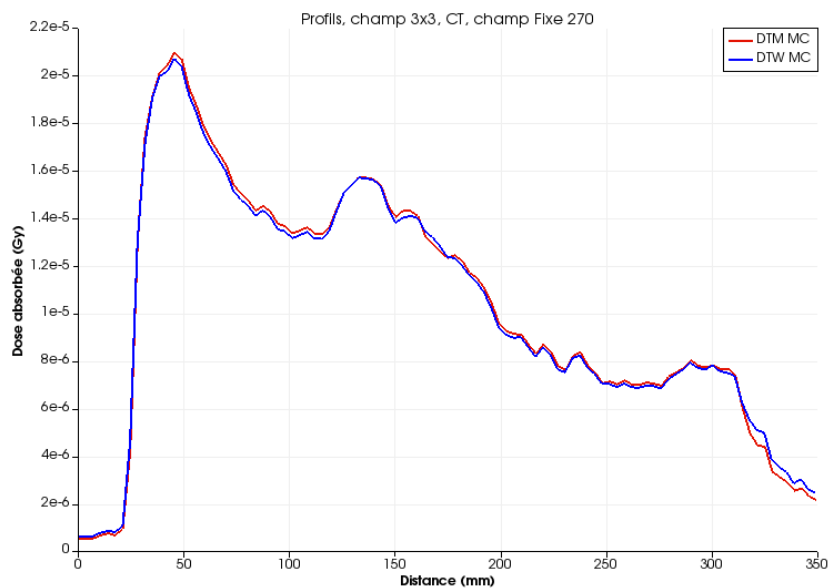
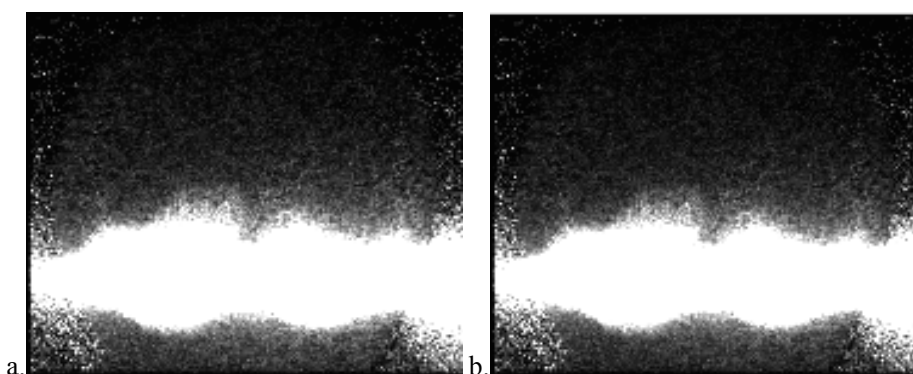


Figure B-0-17 : Comparaison des rendements en profondeurs des simulations MC calculées en DTM (courbe rouge) et DTW (courbe bleue) dans TDM thoracique irradié par un champ fixe de 3x3 cm² et une énergie de faisceau de 10X FFF.

Les différentes hétérogénéités rencontrées sur l'axe du faisceau sont bien marquées sur le profil autant pour la méthode de calcul DTM que DTW. Un léger décalage est observé.

B.3.4.2 Ecart relatif

L'écart relatif entre les distributions DTM et DTW sont calculés. Dans un premier temps, la soustraction entre les matrices de dose DTW et DTM est réalisée, ce qui permet d'obtenir la matrice (c.) de la Figure B-0-18. Enfin, le calcul de l'écart relatif est visible sur la Figure B-0-18 en (d).



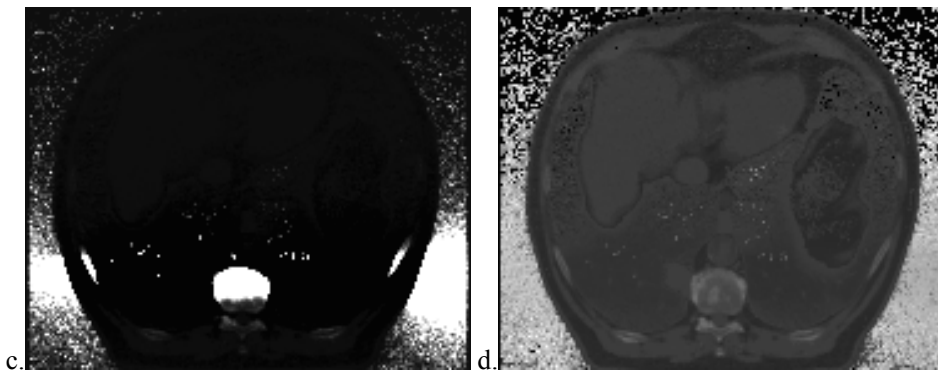


Figure B-0-18 : Distribution de dose absorbée du calcul en DTM (a.) et DTW (b.) dans le TDM pulmonaire en champ fixe; c. matrice de différence de dose : $DTW - DTM$; d. matrice d'écart relatif entre a. et b.

Le plan central de la matrice de l'écart relatif en fenêtre de couleur est visible sur la Figure B-0-19 en 2D et 3D avec l'échelle associée.

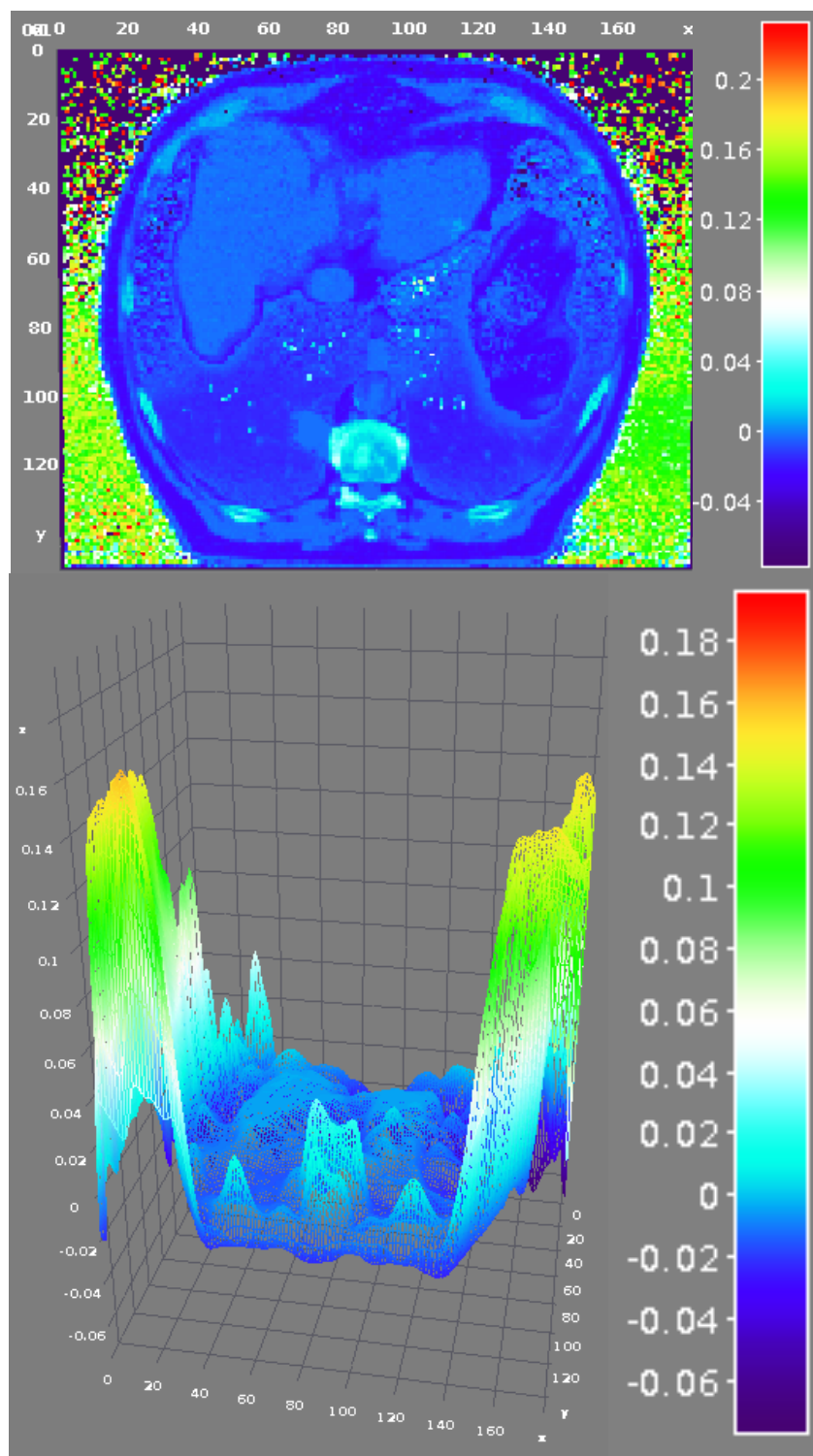


Figure B-0-19 : Ecarts relatifs en 2D et 3D visibles en fenêtre de couleur entre les calculs DTM et DTW sur l'OTN pulmonaire.

Un écart relatif de dose absorbée de plus de 5% est calculé dans les structures osseuses contre 2% dans les tissus mous.

Le profil d'écart relatif tracé dans l'axe du corps vertébral sur lequel passe le faisceau est visible sur la Figure B-0-20 et confirme les écarts observés.

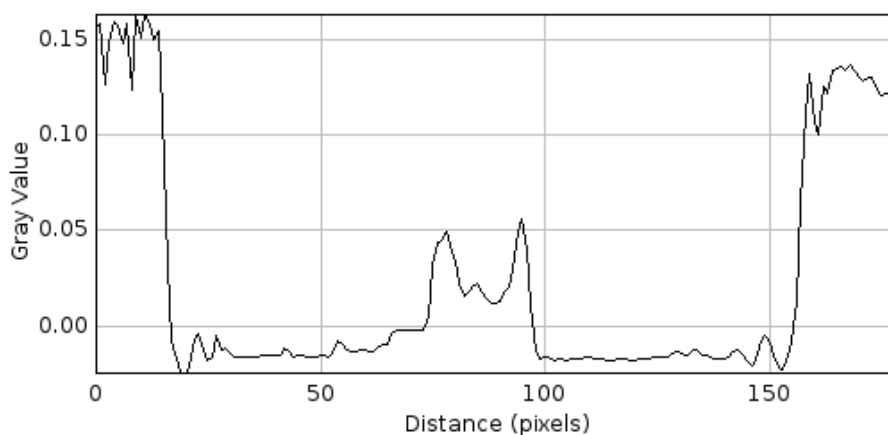


Figure B-0-20 : Profil d'écart relatif de dose absorbée dans l'axe du corps vertébrale du TDM thoracique.

B.3.4.3 Conclusion

L'utilisation de données TDM a permis de comparer les deux méthodes de calculs DTM et DTW en prenant en compte les densités anatomiques des patients. Ainsi, un écart de l'ordre de 4%, majoré sur le pourtour du corps vertébral à plus de 5% a pu être mis en évidence entre les deux calculs. Il est clairement démontré de grandes variations de dose absorbée pour les densités élevées. Dans les tissus mous, l'écart relatif atteint 2%.

B.3.5 CT condition stéréotaxique

Dans cette dernière étude, les calculs sont toujours réalisés sur des données TDM de patients mais en condition de stéréotaxie pulmonaire, c'est à dire avec un arc de 180° qui irradie le patient avec un petit champ de 3x3 cm² (cf. paragraphe V.4).

B.3.5.1 Distribution de la dose absorbée

Les distributions de dose absorbée 3D sont visibles sur la Figure B-0-21 en DTM (a.) et DTW (b.).

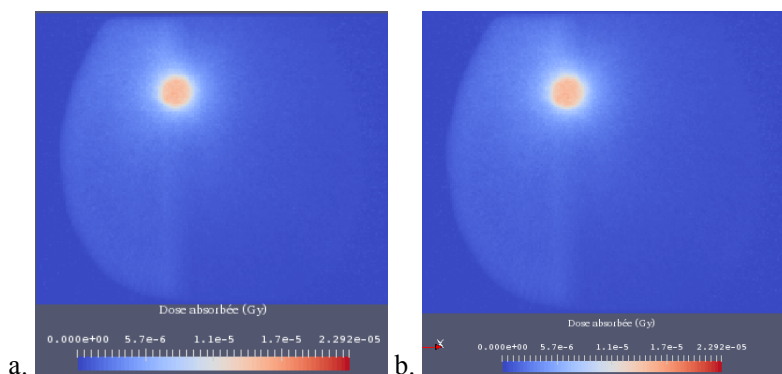


Figure B-0-21 : Distribution de dose absorbée dans TDM thoracique en condition stéréotaxique a. DTM b. DTW

Les profils de dose sont tracés sur l'axe du faisceau d'irradiation et présentés sur la Figure B-0-22.

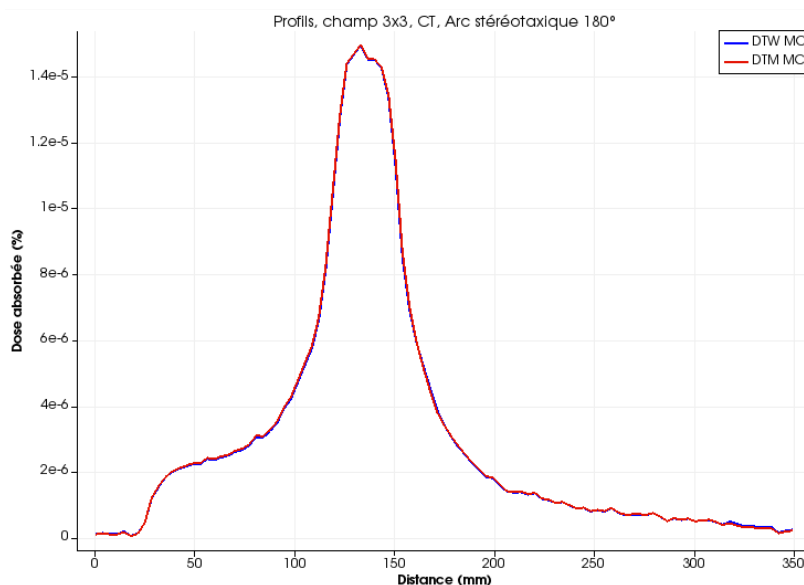


Figure B-0-22 : Comparaison des profils de dose absorbée des simulations MC calculées en DTM (courbes rouge) et DTW (courbes bleu) dans un TDM thoracique en condition stéréotaxique.

En condition stéréotaxique, il semble que les deux profils tracés dans l'axe de la tumeur se superposent.

B.3.5.2 Ecart relatif

Tout comme dans les distributions dans l'eau, l'écart relatif entre les distributions DTM et DTW est calculé. Dans un premier temps, la soustraction entre les matrices de dose DTW et DTM est réalisée, ce qui permet d'obtenir la matrice (c.) de la Figure B-0-23. Enfin, le calcul de l'écart relatif est visible sur la en (d.). Des différences de dose absorbée sont visibles sur la figure (c.) au niveau osseux mais également pulmonaire.

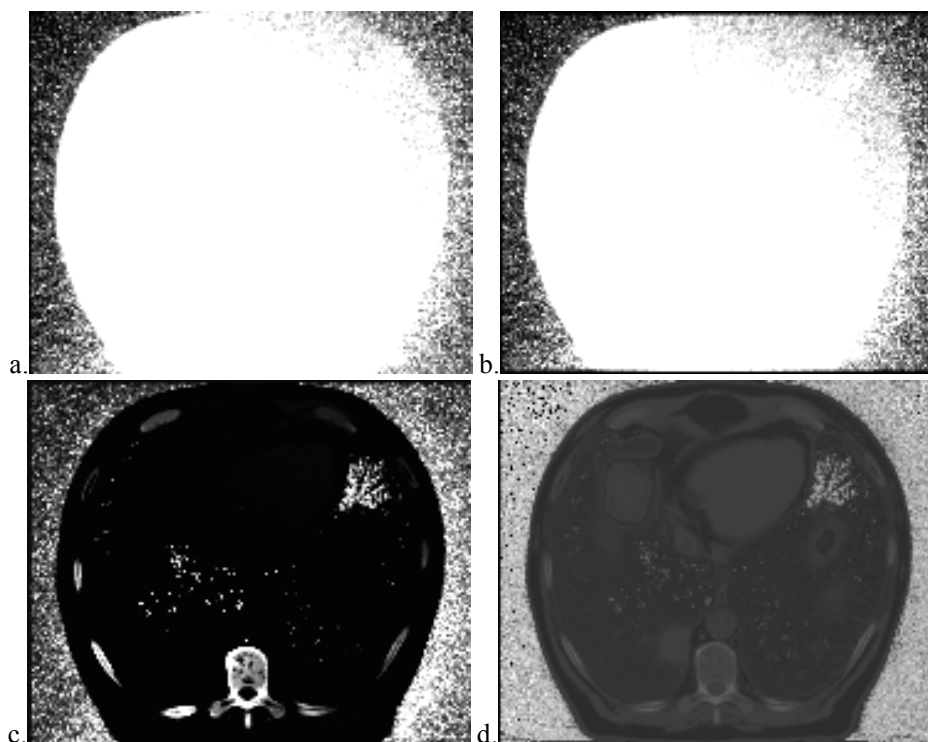
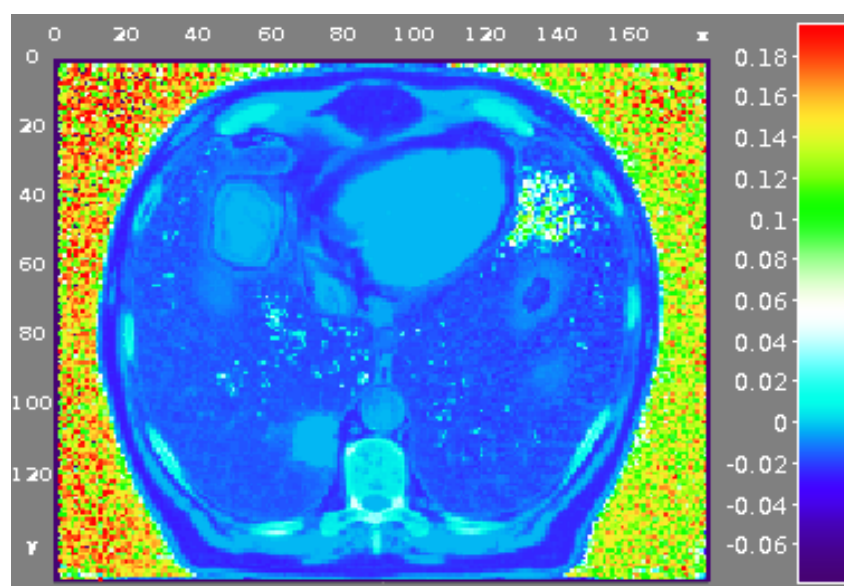


Figure B-0-23 : Distribution de dose absorbée du calcul en DTM (a.) et DTW (b.) dans le TDM pulmonaire en champ fixe; c. matrice de différence de dose : DTW - DTM ; d. matrice d'écart relatif entre a. et b.

Le plan central de la matrice de l'écart relatif en fenêtre de couleur est visible sur la Figure B-0-24 en 2D et 3D avec l'échelle associée. Des écarts relatifs sont visibles au niveau osseux (vertèbres, côtes, sternum) et au niveau pulmonaire (poumon controlatéral au faisceau) respectivement de l'ordre de 3% et de 12%.



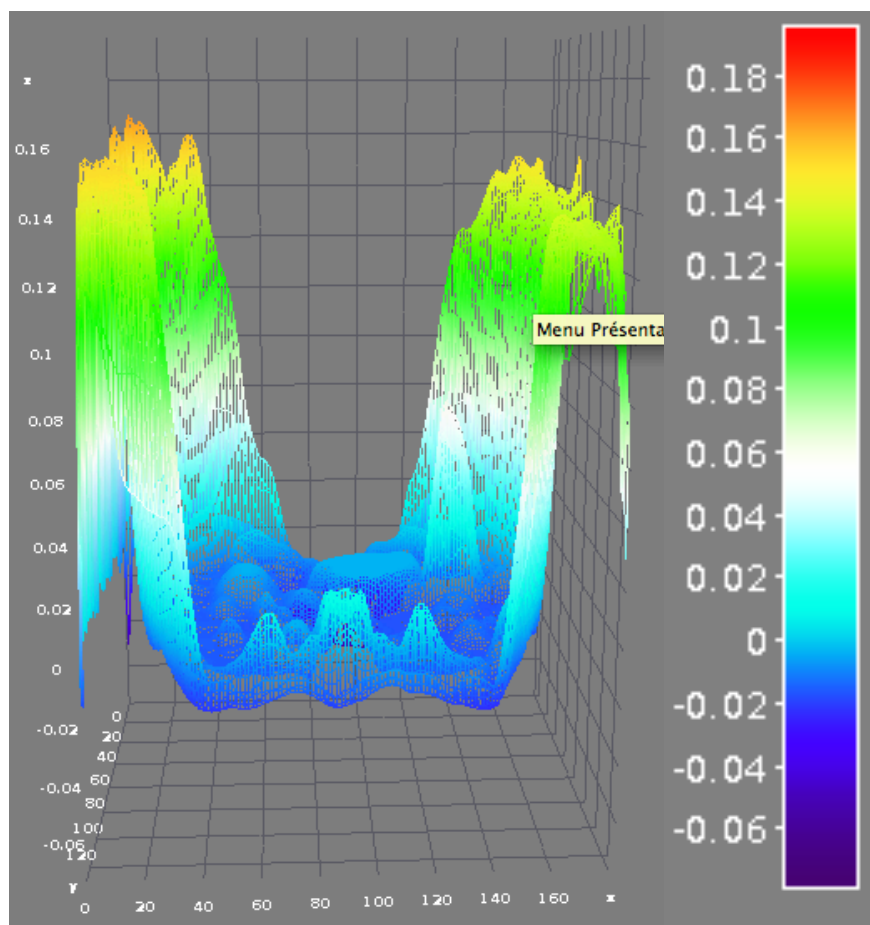


Figure B-0-24 : Ecart relatif en 2D et 3D visibles en fenêtre de couleur entre les calculs DTM et DTW sur l'OTN pulmonaire.

Au vue de cette variation importante d'écart de dose entre le calcul DTM et DTW, plusieurs profils sont tracés, sur la matrice d'écart relatif de dose, dans différents axes afin de mesurer de manière précise ces variations et leurs localisations.

Afin d'évaluer les variations dans les tissus mous tels que le foie et la rate, un profil dans l'axe DG est visible en Figure B-0-25.

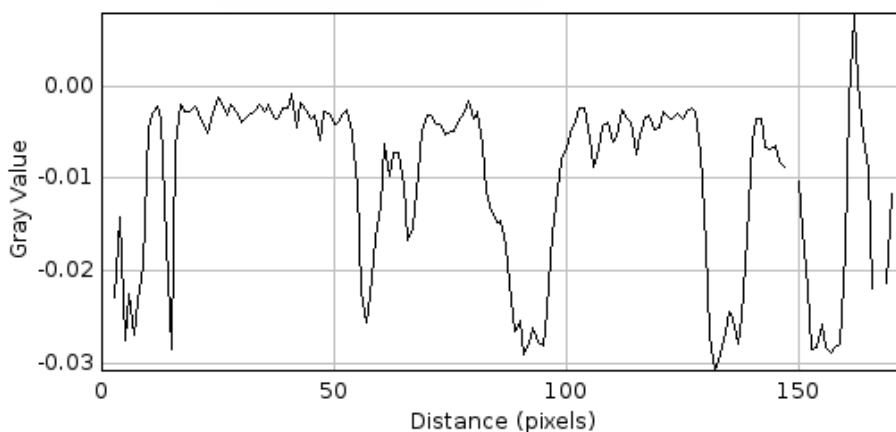
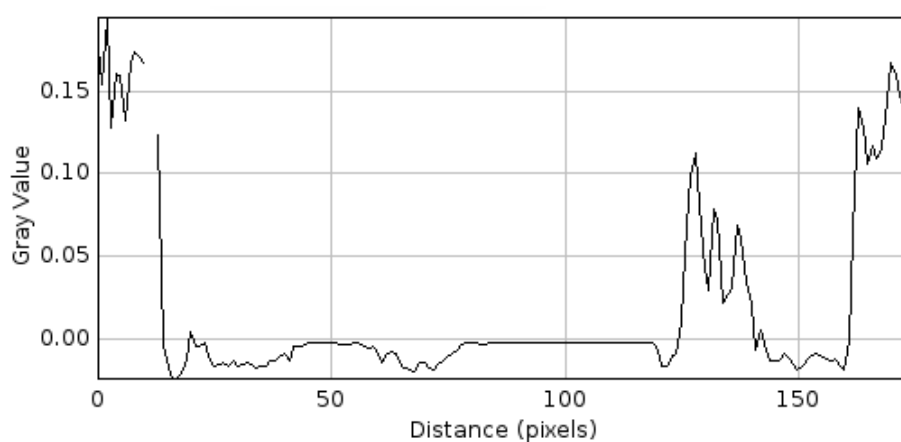


Figure B-0-25 : Profils d'écart relatif de dose absorbée dans l'axe DG au niveau abdominal.

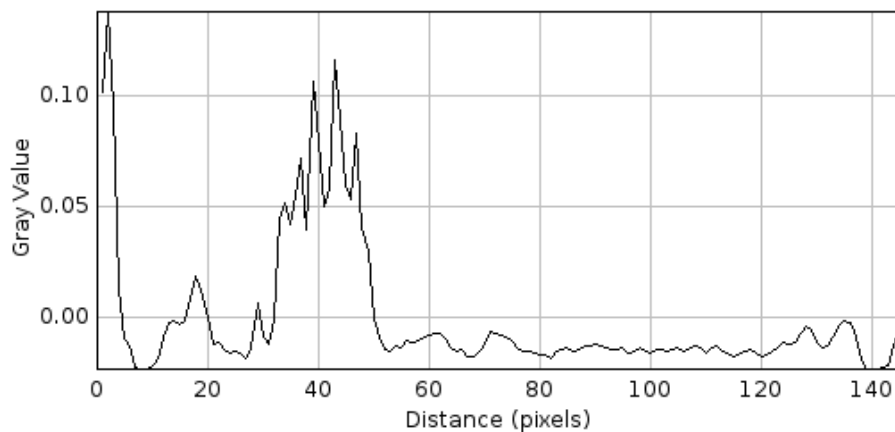
En moyenne, des écarts inférieurs à 1% sont observés dans les tissus mous, mais ils peuvent atteindre jusqu'à 3%.

Les Figure B-0-26 présentent les profils tracés à hauteur des variations observées précédemment dans le poumon :

- a. pour le profil selon l'axe DG,
- b. selon l'axe AP et,
- c. selon l'axe passant par les artères pulmonaires.



a.



b.

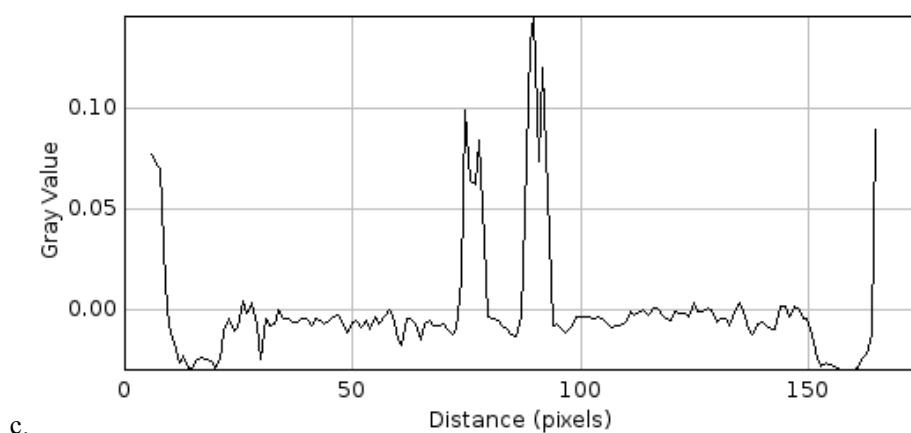


Figure B-0-26 : Profils d'écart relatif de dose absorbée dans l'axe du poumon ; a. selon l'axe DG ; b. selon l'axe AP ; c. selon l'axe passant par les artères pulmonaires.

Les écarts relatifs de dose sont supérieurs à 10% dans le poumon et dans les artères pulmonaires.

Les profils présentés sur la Figure B-0-27 sont tracés sur l'axe de la vertèbre dorsale. Les deux pic constatés représentent l'entrée et la sortie de la vertèbre car le corps vertébral est dense en son contour et spongieux en son centre.

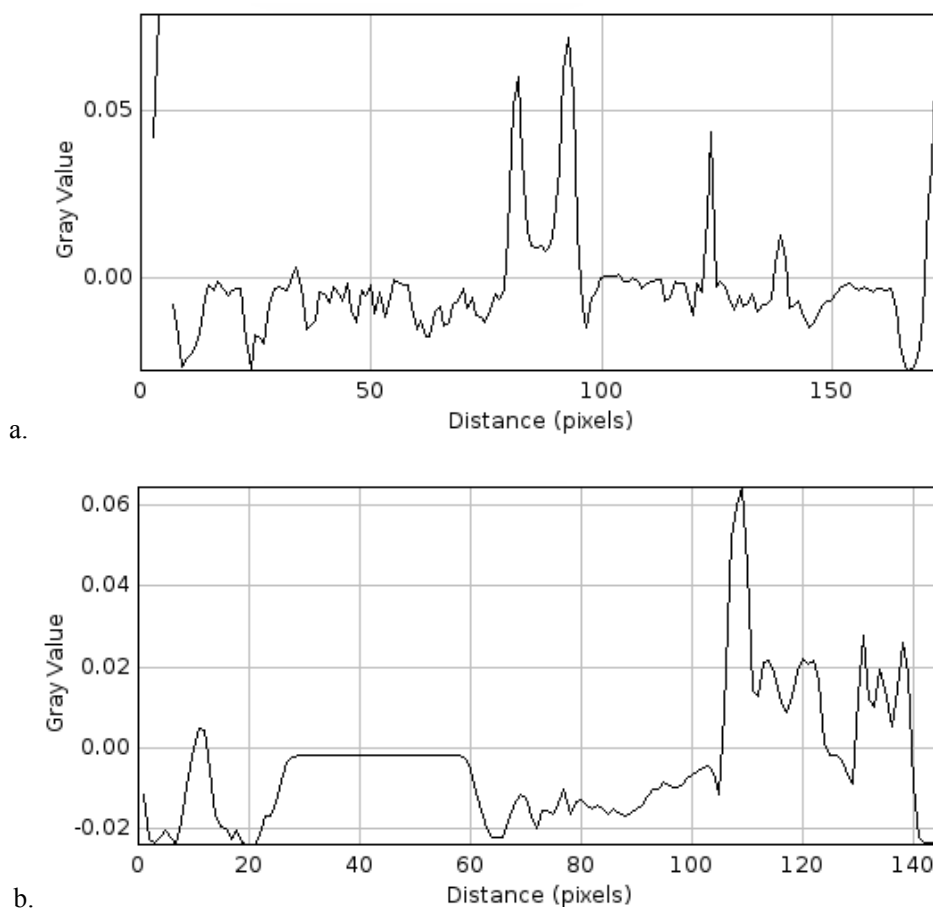


Figure B-0-27 : Profils d'écart relatif de dose dans le TDM bronchique passant par la vertèbre dorsale. a. axe DG ; b. axe AP

Les écarts relatifs de dose calculés dans le corps vertébral atteignent 6%.

B.3.5.3 Conclusion

Cette dernière étude est la plus complète car c'est la plus représentative des traitements réalisés en conditions cliniques dans le cas du cancer broncho-pulmonaire.

Il est mis évidence une variation significative et non négligeable entre les deux méthodes de calculs MC DTM et DTW. Les écarts mesurés dans les parties molles sont en moyenne inférieurs à 1% mais ils peuvent atteindre jusqu'à 3%. Les écarts les plus inquiétants sont situés dans les volumes de fortes variations de densités comme l'os (6%) ou le poumon (11%).

B.4 Conclusion

Dans cette étude nous avons analysé les deux modes de calcul de dose absorbée possibles en radiothérapie par des calculs Monte-Carlo avec GATE. Nous avons réalisé cette comparaison pour différents cas : d'abord des études simples dans l'eau puis dans des fantômes et des OTN et enfin dans des cas plus complexes mais plus réalistes. Nos résultats ont montré des écarts significatifs entre les deux modes de calcul, majorés dans les tissus de hautes et faibles densités. Ces différences peuvent atteindre 11% dans le poumon et jusqu'à 6% dans l'os.

De tels écarts sont préoccupants en clinique car ils compromettent la qualité et la visée curative des traitements. Aujourd'hui la question qui porte sur le passage de la dose absorbée dans l'eau à la dose absorbée dans le milieu pour le calcul en radiothérapie est encore en cours et doit être abordée prudemment. En effet, toutes les prescriptions publiées mais aussi les doses limites aux organes à risque sont tirées d'études exprimées en dose dans l'eau. Passer en dose dans le milieu serait plus juste mais nécessiterait un apprentissage des praticiens.

For clinical routine in external Radiotherapy, dose computation is achieved using commercial Treatment Planning Systems (TPS). Since ten years, TPS algorithms have been improved. However they include approximations that are acceptable in most of the clinical cases but they show their limits in some particular conditions for example in presence of small fields and/or low mass y media. And these two conditions are found in the context of stereotactic body radiation therapy (SBRT) of lung tumor. Some studies were published for standard lung densities but none for very low y like in lung during Deep Inspiration Breath Hold (DIBH). This work is a study of dose computation based on a Monte Carlo (MC) model, for different field sizes and mass densities. The first step was to model a TrueBeam[®] linac (Varian, Palo Alto, CA) using data furnished by the manufacturer. This model is built using the Geant4-based GATE platform. The main compounds of the linac head are modeled. Space phase files (i.e. particles files) are furnished by Varian in “IAEAphsp” format and are integrated to the model above the main jaws. To validate this model, a set of simple fields (from 3x3 to 20x20 cm²) in a water phantom is implemented for different photon energies: 6FF, 6FFF, 10FF and 10FFF (FFF = “Flattening Filter Free”). Percentage depth dose (PDD) and lateral profiles are compared to reference measurement in a water tank: respectively 99% and 97% of all the points of these curves passed the Gamma Index test (2% 2mm). Once this validation was completed, a set of simulation was achieved with small field sizes (3x3 to 8x8 cm²) for simple heterogeneous phantoms for which the measurement was achievable. For this purpose, radiochromic films were inserted in phantoms made of PMMA slabs and two types of cork. Cork densities were 0.12 and 0.24 that correspond respectively to lungs during DIBH and free breathing. Results of the MC model for four energies are compared to experimental measurements and to AAA and Acuros Varian’s algorithms.

AAA algorithm overestimates the dose inside the lung heterogeneity for small field sizes and low density. As an example in the case a 3x3 cm² field, inside the heterogeneity of density 0.12 an over estimation of 16% in the lung is observed for AAA. The model is finally used for three non-measurable cases: a cylindrical digital reference object and computerized tomography data of a patient during DIBH with a static and stereotactic arc field. Results showed respectively for CT studies an overestimation of dose in the tumor of 7% and 5.4% and in the lungs of 14% and 9.6% by AAA. From a clinical point of view, this means under-dosing the patient and thus a risk of recurrence.

Keywords: Monte Carlo, Radiotherapy, Heterogeneities, Algorithms, Lung Stereotaxic

Le calcul de la distribution de dose en Radiothérapie externe se fait en routine clinique à l'aide de Systèmes de Planification de Traitement (TPS) commerciaux. Les algorithmes de calcul de ces TPS ont énormément progressé ces dernières années. Cependant ils sont basés sur des approximations qui restent acceptables pour la plupart des conditions cliniques mais qui montrent leurs limites dans certains cas notamment avec des petites tailles de champ d'irradiation et/ou des faibles densités massiques dans un milieu. Or ces deux conditions sont pourtant réunies dans le cadre de la radiothérapie stéréotaxique des tumeurs bronchiques. Si quelques études ont été réalisées pour des densités massiques classiques de poumon, aucune n'a été réalisée pour des densités pulmonaires très faibles comme par exemple lorsque le patient est traité en inspiration profonde (« Deep Inspiration BreathHold », i.e. DIBH). Mes travaux de recherche de thèse proposent une étude du calcul de dose pour différentes densités massiques et différentes tailles de champ en se basant sur un modèle Monte-Carlo (MC). La première étape modélise un accélérateur de type TrueBeam® (Varian, Palo Alto, CA) en utilisant les données du constructeur. Le modèle est construit à l'aide de la plateforme GATE basée sur la librairie Geant4. Les éléments principaux de la tête de l'appareil sont modélisés. Les espaces de phases (fichiers de particules) fournis par le constructeur au format « .IAEaphsp » sont situés en amont des mâchoires. Pour valider ce modèle, une série de champs simples (3×3 à 20×20 cm²) dans un fantôme d'eau sont implémentés pour des faisceaux de photons de 6X FF (« Flattening Filter »), 6X FFF, 10X FF et 10X FFF (« Flattening Filter Free »). Les résultats (profils, rendements de dose) sont comparés à des mesures de référence obtenues dans une cuve d'eau : respectivement 99% et 97% des points de dose des rendements et des profils respectent les critères de gamma index de 2%-2mm. Une fois le modèle validé, nous avons réalisé une série de simulations pour des champs de petites tailles (3×3 à 8×8 cm²) avec des fantômes hétérogènes de formes simples, pour lesquels la mesure reste accessible. Pour cette dernière, ont été insérés des films radio-chromiques dans des fantômes composés de plaques de PMMA et de deux types de liège de densité 0,12 et 0,24 correspondant respectivement aux poumons en DIBH et en respiration libre. Les résultats du modèle MC pour les quatre énergies ont été confrontés aux mesures expérimentales et aux algorithmes AAA et Acuros (Varian). De façon générale l'algorithme AAA surestime la dose au sein de l'hétérogénéité pulmonaire pour les petites tailles de champ et les faibles densités massiques. Par exemple, pour un champ de 3×3 cm² et une densité de 0,12 au sein de l'hétérogénéité, une surestimation de la dose absorbée dans le poumon de 16% est mise en évidence pour l'algorithme AAA. Enfin, le modèle est utilisé pour trois cas non mesurables : un objet-test numérique cylindrique hétérogène, des données tomodensitométriques d'un patient en DIBH pour un champ fixe et en arc-thérapie en condition de stéréotaxie pulmonaire. Les résultats ont démontré respectivement pour les études sur TDM une surestimation de la dose dans la tumeur de 7% et 5,4% et dans le poumon de 14% et 9,6% par AAA. D'un point de vue clinique, cela se traduit par un sous-dosage du patient et donc un risque de récurrence.