



**HAL**  
open science

# Quel niveau de qualité de traitement peut être obtenu par un système d'irradiation robotisé guidé par l'image en radiothérapie (CyberKnife™)

Safa Al Khawaja

## ► To cite this version:

Safa Al Khawaja. Quel niveau de qualité de traitement peut être obtenu par un système d'irradiation robotisé guidé par l'image en radiothérapie (CyberKnife™). Sciences du Vivant [q-bio]. Institut National Polytechnique de Lorraine - INPL, 2011. Français. NNT : . tel-00638737

**HAL Id: tel-00638737**

**<https://theses.hal.science/tel-00638737>**

Submitted on 7 Nov 2011

**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.



**Institut National Polytechnique de Lorraine**  
Ecole Doctorale IAE+M  
Centre de Recherche en Automatique de Nancy  
**Centre Alexis Vautrin**

THESE  
pour obtenir le grade de

**Docteur de l'Institut National Polytechnique de Lorraine**  
Spécialité : **RADIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MEDICALE**

présentée par

**Mohamad Safa AL KHAWAJA**

**Quel niveau de qualité de traitement peut être obtenu par  
un système d'irradiation robotisé guidé par l'image en  
radiothérapie (CyberKnife™)**

Soutenue publiquement le 9 Novembre 2011 devant la Commission d'examen :

Pr. Eric LARTIGAU	Chef de département de radiothérapie Centre Oscar LAMBERT Lille	Rapporteur
Dr. Serge MARCIE	HDR, Centre A. LACASSAGNE Nice	Rapporteur
Dr. Jean-Yves GIRAUD	HDR, CHU de Grenoble	Membre
Dr. Alain NOEL	HDR, UMR 3079, CRAN	Directeur de thèse
Pr. Didier PEIFFERT	Chef de département de radiothérapie Centre Alexis VAUTRIN	Membre
Pr. Didier WOLF	UMR 3079, CRAN	Co-directeur de thèse
Dr. Vincent MARCHESI	Centre Alexis VAUTRIN	Invité

Institut National Polytechnique de Lorraine (INPL), CRAN, Centre Alexis Vautrin (CAV), UMR 7039,  
Nancy Université-Centre National de Recherche Scientifique (CNRS)



## Remerciements

# Remerciements

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements aux différentes personnes qui m'ont permis de mener à bien mon travail de thèse:

Je remercie d'abord Monsieur **François GUILLEMIN**, directeur du Centre Alexis Vautrin ainsi que le Professeur **Didier PEIFFERT**, le responsable de département de radiothérapie, pour m'avoir permis d'effectuer mes travaux de recherche au sein de leur établissement. Je remercie également Monsieur PEIFFERT pour accepter d'être membre de jury.

Mes sincères remerciements s'adressent également à Monsieur **Alain NOEL**, mon directeur de thèse qui m'a fait profiter de sa longue expérience scientifique et de ses conseils précieux, et pour sa patience lors des discussions, Sans oublier ses mots qui ont toujours été une grande source de motivation. Avec mon grand respect que je lui porte.

Monsieur le professeur **Didier WOLF**, responsable du groupe Ingénierie Pour la Santé au CRAN, pour avoir co-dirigé ce travail, et ses remarques de grande qualité scientifique, qui ont enrichit ce travail.

Monsieur le professeur **Eric LARTIGAU** et Monsieur le docteur **Serge MARCIE**, qui ont accepté d'examiner et de juger mon travail. Qu'ils trouvent l'expression de ma profonde gratitude pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'être les rapporteurs de ce travail.

Monsieur le docteur **Jean-Yves GIRAUD** qui m'a fait le grand honneur d'être membre de jury, qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur **Vincent MARCHESI**, pour son aide précieuse dans ce travail, les discussions importantes qui m'ont permis de rehausser la qualité de mes travaux, et sa grande gentillesse d'avoir accepté de juger mon travail.

J'aimerais adresser un grand merci à tous les membres du service de radiothérapie au CAV, et surtout **Mademoiselle Isabelle BUCHHEIT** et toute l'équipe de Radiophysique : **Sandrine, Fleur, Karine, Barbara** et **Nicolas** pour leur soutien, leur gentillesse et leur amitié.

Je remercie Monsieur **Philippe CANNEAU** et Monsieur **Damien GUILLAUME**, techniciens, pour leur aide dans mon travail, et toutes les manipulatrices du CyberKnife, Isabelle G et Isabelle C., Annick, Sandrine, et Amandine.

J'exprime mes remerciements chaleureux à **Azad MOHAMMAD** pour son amitié et les belles soirées de discussion, que l'on a passées ensemble, et à tous mes amis à Nancy.

## Remerciements

Je souhaiterais adresser les expressions de mes remerciements les plus sincères, et ma profonde gratitude à **Madame Sophie MARCHAL**, avec ma meilleure reconnaissance pour son soutien moral, son amitié, ses conseils précieux et son aide linguistique et administrative. Je n'oublie pas l'équipe de recherche en biologie au CAV, pour leur amitié et leur gentillesse.

## Remerciements

*Je dédie cette thèse :*

*Aux âmes de mes parents, mon père décédé trop tôt, et ma mère qui m'a quitté avant de la fin de ce chemin plein de tristesse, où j'essaie toujours de trouver un peu de lumière.*

*A mes sœurs et mes frères, qui m'ont aidé pour traverser les difficultés, qui m'ont affronté.*

*A tous mes amis.*

*MERCI.*

*Safa*

*Nancy le 20 Septembre*

# Remerciements

## Sommaire

Abréviations .....	4
Introduction .....	6
Etat de l'art .....	9
CyberKnife™ .....	13
Localisations accessibles au CyberKnife™ .....	15
Procédure de traitement par le CyberKnife™ .....	17
Contrôle de Qualité de CyberKnife™ .....	22
Nouvelle Définition de la Précision .....	23
Le mouvement Respiratoire en radiothérapie .....	30
Les techniques non dynamiques .....	30
Les techniques actives de suivi en temps réel .....	34
Déplacement dynamique de la source de rayonnement .....	35
L'hystérésis .....	37
Matériels et Méthode.....	52
Le Système CyberKnife™ G4 et ses composants .....	52
L'accélérateur linéaire « LINAC » .....	53
Bras manipulateur robotisé.....	54
Système de localisation de la cible ou TLS (Target Locating System) .....	53
Les méthodes de suivi ou <i>Tracking</i> .....	54
La méthode de suivi « Fiducials » .....	55
La méthode de suivi « 6D Skull » .....	57
La méthode de suivi « Xsight Spine » .....	58
La méthode de suivi « Xsight Lung » .....	59
Le système de suivi respiratoire « Synchrony™ Respiratory Tracking System » .....	61
Le système de calcul de distribution de dose MultiPlan: .....	70
Méthodes et moyens de mesures .....	74
Mesure de la précision géométrique .....	74
Mesure de la précision dosimétrique.....	80
Evaluation de la dose absorbée en 1 point - Objet-test cylindrique.....	80
Procédure de mesure .....	80
Evaluation de la distribution de dose : Utilisation du Gamma Index .....	82

Les plateformes de simulation du mouvement respiratoire.....	84
Plateforme ACCURAY .....	84
Plateforme de simulation du mouvement respiratoire du patient [108] .....	84
Plateforme pour simuler le mouvement respiratoire avec hystérésis.....	87
Résultats .....	93
Précision géométrique du système et du traitement. ....	93
Précision géométrique du système : Contrôle de qualité quotidien : AQA (Automatic Quality Assurance) .....	93
Précision géométrique du traitement : Contrôle de qualité mensuel End-to-End .....	104
Mesure de la précision dosimétrique.....	112
Mesure de la dose absorbée en 1 point.....	112
Les mesures en dynamique avec simulation des mouvements respiratoires des patients .....	116
La mesure de la précision géométrique du traitement avec le test E2E.....	118
Les mesures d'écart de dose absorbée en un point ED%.....	120
Mesures de la distribution de dose : évaluation avec le gamma index .....	121
Les résultats de simulation avec hystérésis .....	124
Mesures de la précision géométrique.....	124
Effet du déphasage.....	127
Les résultats du gamma index.....	128
Cas particuliers .....	129
Discussion .....	131
Constance de la précision géométrique du système : Test AQA (Automatic Quality Assurance) ..	131
Mesure de la précision géométrique du traitement : test E2E (End-to-End).....	134
Mesure de la précision dosimétrique.....	138
Evaluation de la dose absorbée en 1 point : l'écart de dose ED% .....	138
Les mesures en mode dynamique avec simulation des mouvements respiratoires des patients	139
La mesure de la précision géométrique du traitement E2E.....	140
Les mesures de dose absorbée en 1 point : les écarts de dose ED% .....	140
Evaluation de la distribution de dose délivrée : les résultats de gamma index.....	141
Simulation du mouvement respiratoire avec hystérésis.....	142
Précision géométrique .....	142
Effet du déphasage.....	143
Les résultats du gamma index.....	143
Cas spéciaux .....	143

Conclusion .....	145
Perspectives .....	147
Annexe .....	148
Boîte à moustaches .....	148
Loi Normale .....	151
Bibliographie.....	152
COMMUNICATIONS : (Avec Comité de Lecture et Publication de Rrésumé).....	161

## Abréviations

**AAPM:** *American Association of Physicists in Medicine*

**Ant-Pos :** Antérieur-Postérieur.

**AQA:** *Automatic Quality Assurance*

**CTV:** *Clinical Target Volume*

**DRR:** *Digitally Reconstructed Radiographs*

**E2E:** *End-to-End*

**ESTRO:** European Society for Radiotherapy & Oncology

**ED%:** Ecart de Dose en %

**G-D:** Gauche-Droit.

**Gy:** gray

**IAEA:** *International Atomic Energy Agency*

**INCa:** Institut National du Cancer

**LED:** Light-Emitting Diode

**LINAC :** Linear Accelerator

**PTV:** *Planning Target Volume*

**RAR:** Radiothérapie Asservie à la Respiration

**RCMI:** Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

**RI :** Rayonnements Ionisant

**ROI :** Region of Interest

**RX:** Rayons X.

**SBRT:** *Stereotactic Body Radiation Therapy*

**SRS:** *Stereotactic Radiosurgery*

**Sup-Inf:** Supérieur-Inférieur

**TPS:** *Treatment Planning System*

**UM:** Unité Moniteur

**VC%: Coefficient de Variation en %**

**VDE%: Variation d'Ecart de Dose en %**



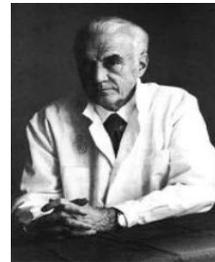
# Introduction

## Introduction

### Introduction

En 1937, plusieurs années après la découverte des rayons X par Whihelm Röntgen en 1895 et la découverte du Radium par Marie Curie en 1898, Monsieur Henri Coutard a choisi cette petite phrase pour exprimer le cas de la radiothérapie à l'époque « *Rich only in hope, possessing only incomplete information, ncpable of offering precise techniques, adapted to diverse forms of cancer, radiotherapy has, however, obtained definite cures in cases incurable by surgery* ». Bien que cette phrase soit un peu courte pour exprimer les difficultés qu'ont affrontées les anciennes générations de travailleurs en radiothérapie, elle présente une réflexion très claire des idées dominantes à cette période. Celles-ci décrivent clairement le grand besoin de développer de nouvelles techniques qui peuvent offrir la précision souhaitée et qui peuvent en même temps être adaptables aux différents types et différentes localisations des tumeurs.

En suivant le même chemin et en cherchant la précision maximale, en 1951, le suédois Lars Leksell a présenté son premier cadeau très précieux à la radiothérapie en introduisant le terme de Radiochirurgie stéréotaxique, en utilisant pour ses premiers essais un tube ortho voltage tournant de rayons X fixé sur un cadre stéréotaxique.



Lars Leksell

En 1967, Leksell continue à suivre le même chemin, et présente sa deuxième invention connue sous le nom de Gamma Knife, basée sur 179 sources radioactives réparties sur un hémisphère, et qui permet de traiter les lésions cérébrales, avec une très haute précision.

D'autres physiciens très intéressés par la haute précision ont essayé d'ouvrir de nouvelles portes. Ainsi, Winston et Lutz ont introduit la radiochirurgie stéréotaxique en utilisant les accélérateurs linéaires, et le cadre stéréotaxique commun.

En 1987, vingt ans après la naissance du Gamma Knife grâce à Leksell, un neurochirurgien John R. Adler ayant bénéficié d'une bourse d'études en Suède avec Leksell, a profité du développement technologique en robotique et informatique, pour présenter le CyberKnife™ qui répond à la deuxième partie de notre première phrase, par la tentative d'élargir la possibilité de traitement pour différentes localisations tumorales.

Plusieurs étapes historiques séparent le premier système CyberKnife™, et la version actuelle. En 1999, la FDA a reconnu le CyberKnife™ pour traiter les tumeurs cérébrales et les tumeurs de la base du crâne. Deux ans plus tard en 2001, la FDA autorise le traitement pour le corps entier. En Europe, cela a pris un an de plus pour autoriser le CyberKnife™ pour le corps entier (2002). D'autres points historiques importants peuvent être cités pour le CyberKnife™,

## Introduction

tel que la reconnaissance par la FDA du sous système Synchrony™ pour le suivi respiratoire en 2004, et en 2006 l'intégration de Xsight Lung pour certain type des tumeurs pulmonaires.

Depuis l'année 1994, l'année du premier essai clinique du CyberKnife™ à Stanford, plusieurs générations de CyberKnife™ ont été développées, où chaque génération profite d'une avance technologique pour faire un pas de plus vers le but défini initialement, à savoir une précision maximale et la capacité de traiter les tumeurs dans le corps entier.



John R. Adler avec son prototype de CyberKnife

En 2006, un appel à projet de l'INCa pour adopter et intégrer les techniques innovantes en France est lancé. Dans ce cadre, un CyberKnife™ de 4<sup>ème</sup> génération a été installé au centre Alexis Vautrin à Vandoeuvre-les-Nancy. Le CyberKnife™ G4 est composé d'un accélérateur linéaire miniaturisé de 6 MV monté sur un bras robotisé, avec 6 axes de rotation et d'un système d'imagerie permettant de guider le faisceau d'irradiation sur la cible à traiter. Le but est

d'améliorer la précision du traitement et de réduire l'irradiation des organes critiques environnants. Le traitement est réalisé par la convergence « isotrope » d'une centaine d'orientations pour créer jusqu'à 1200 minis faisceaux dirigés sur la cible avec une précision submillimétrique. Cet ensemble est complété par une table de traitement montée sur un bras robotisé qui offre 6 degrés de liberté supplémentaires (3 translations et 3 rotations), permettant d'améliorer encore la précision du traitement et de lever d'éventuelles limitations. L'ensemble est complété par un système d'imagerie installé dans la salle de traitement qui permet d'assurer le repositionnement intra et inter-séances du patient par le déplacement automatique de la table sur laquelle il repose. Ce déplacement s'effectue à partir des valeurs obtenues lors du recalage entre les images calculées à la simulation du traitement et réalisées à la mise en traitement. En cours de séance, le système est utilisé pour asservir l'irradiation en compensant les mouvements intra-séance du patient ou des organes. Enfin, il est possible de synchroniser l'irradiation en suivant les déplacements de la tumeur induits par la respiration.

En considérant l'estimation de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 24 millions de personnes atteintes de cancer, et à peu près de 10,9% de nouveaux cas qui s'ajoutent chaque année, la radiothérapie reste une méthode de choix. A ce niveau, le CyberKnife™, installés dans 220 sites différents distribués dans le monde entier, a aidé 75000 patients, parmi lesquels plusieurs cas ont été classifiés comme non traitables par d'autres techniques.

## Introduction

En France 300 000 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chaque année dont plus de la moitié est traitée par radiothérapie associée ou non à la chirurgie et/ou à la chimiothérapie. Le besoin de ce genre de technique innovante est par conséquent très important.

De l'autre côté, la forte dose utilisée dans ce genre de traitement hypofractionné, réalisé en moyenne avec 1 à 5 séances délivrant une dose de l'ordre de 6 à 25 Gy par séance, et le grand débit de dose associé du LINAC de 600 cGy/min, rendent toute erreur même minimale inacceptable et imposent d'assurer une très grande précision géométrique, tout en garantissant une précision dosimétrique maximale. Du fait de la complexité de la balistique des faisceaux de traitement, la vérification de ces deux exigences présente un sujet très important. C'est surtout le cas pour les tumeurs qui bougent avec la respiration, ou celles situées dans une zone critique ce qui est la plupart des cas, ou parfois lorsque la ré-irradiation des tumeurs récidivantes suite à un traitement incomplet imposent des limites pour minimiser la dose maximale reçue par les organes à risque.

Etant donné la complexité du système, ce travail est consacré à l'évaluation du niveau de qualité de traitement en termes des précisions géométrique et dosimétrique pouvant être obtenu par le CyberKnife™, en essayant de tester les différents modes de suivi disponibles dans le système pour traiter les tumeurs dans les différentes localisations.

Dans la littérature des auteurs ont rapporté des études sur la précision géométrique essentiellement. Notre travail a pour but de compléter ces études en considérant à la fois la précision géométrique et la précision dosimétrique pour les différents modes de suivi de traitement en mode statique et en mode dynamique.

Comme nous avons précédemment mentionné que le CyberKnife™ a la capacité de traiter les tumeurs qui bougent avec la respiration grâce à son système Synchrony™, une partie importante de cette thèse est dédiée à l'évaluation de la performance du système de synchronisation respiratoire pour ce genre de traitement en utilisant des détecteurs différents et trois plateformes de simulation de mouvements différentes. La première est conçue pour simuler des mouvements respiratoires réguliers. Alors que la deuxième nous permet de simuler les mouvements respiratoires des patients à partir de données réelles issues de traitement réalisés, et la dernière est utilisée pour réaliser un mouvement avec hystérésis. Cette plateforme a été spécialement conçue pour ce travail et a été fabriquée dans notre laboratoire nous permettant d'obtenir des résultats intéressants.

Etat de l'art



## Etat de l'art

En 1950s, à l'institut Karolinska en Suède, la motivation d'être capable de traiter certaines maladies neurologiques grâce à une méthode non invasive, essentiellement utilisée pour remplacer la thalamotomie dans le traitement des tremblements de la maladie de Parkinson et la capsulotomie antérieure en cas de troubles obsessionnels compulsifs, traitements de référence en neurochirurgie fonctionnelle, a conduit le professeur Lars Leksell à un nouveau concept qu'il a nommé Radiochirurgie Stéréotaxique ou *Stereotactic (Setreotaxic) Radiosurgery* (SRS) en anglais[1, 2].

Composé de deux syllabes : 'Stéréo' qui signifie en grec volumique ou 3D, et 'tact' en latin pour toucher, la radiochirurgie stéréotaxique consiste à délivrer une forte dose par la convergence de plusieurs faisceaux de rayonnement ionisant très collimatés, en vue d'obtenir la dose souhaitée à la cible, tout en protégeant les organes à risque environnants.

Durant sa recherche de la technique la plus adaptée au but qu'il s'était fixé, forte dose et précision maximale, L. Leksell a testé plusieurs possibilités comme les accélérateurs linéaires et les systèmes à particules lourdes chargées, avant de prendre la décision de choisir le Gamma Knife (Figure 1) en 1970s utilisant des sources de cobalt. Depuis, plusieurs développements ont été introduits au premier prototype pour l'adapter à une utilisation clinique.



Figure 1. a- Gamma Knife de Leksell b- Système de collimation

## Etat de l'art

En 1970s, l'arrivée du scanner à rayons X, permettant de visualiser facilement les masses lésionnelles cérébrales et surtout les tumeurs, a élargi le rôle du Gamma Knife au traitement des tumeurs cérébrales et des malformations artérioveineuses. Le Gamma Knife et la radiochirurgie étant ajoutés à l'arsenal de la neurochirurgie grâce à sa nature non invasive.

Au cours des deux décades suivantes, d'autres techniques ont été créées pour servir le même but poursuivi par la radiochirurgie, telles que les techniques stéréotaxiques utilisant les accélérateurs linéaires [3, 4] et les particules lourdes.

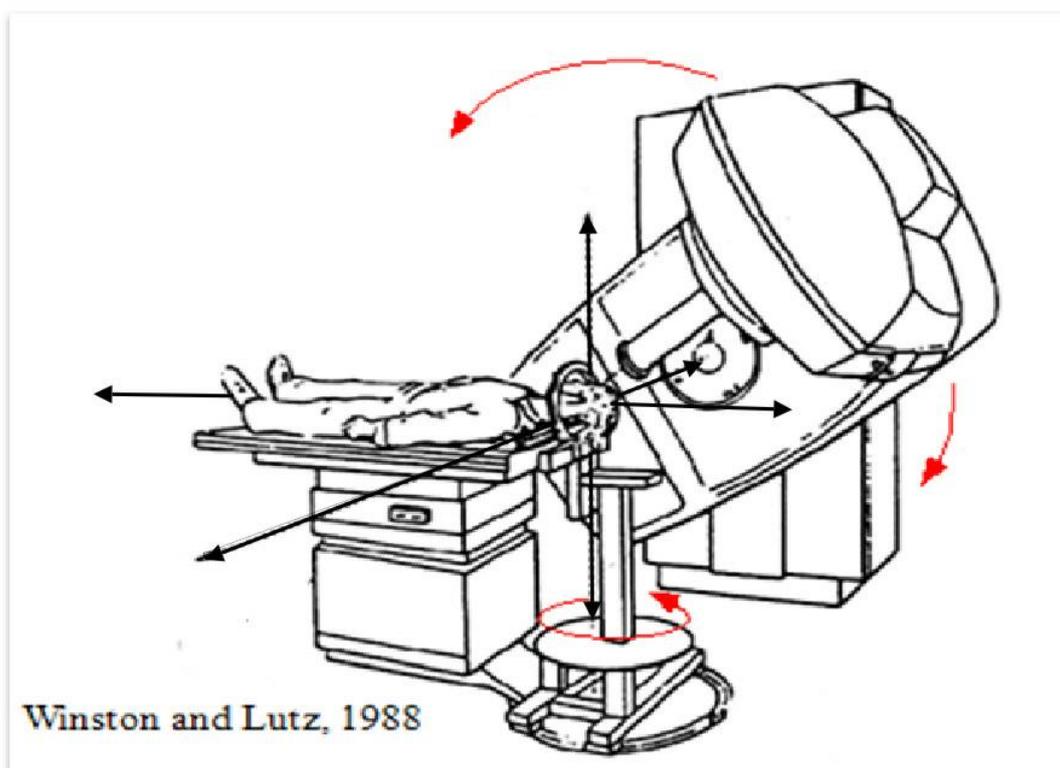


Figure 2. Radiochirurgie stéréotaxique par accélérateur linéaire utilisant un montage isocentrique, deux axes de rotation (en rouge) et trois translations (flèches noires)

Malgré la notion révolutionnaire de Gamma Knife, complétée par les autres techniques stéréotaxiques, et leur rôle très important en radiochirurgie stéréotaxique, ce type de techniques est cependant limité par le besoin d'utilisation d'un cadre stéréotaxique (Figure 3) fixé sur la tête du patient pour garantir la précision maximale nécessaire pour ce genre de traitement. Cette procédure invasive empêche le fractionnement du traitement sur plusieurs séances, principe important de la radio-oncologie moderne pour traiter les tumeurs malignes et protéger les organes à risque, tels que le nerf optique ou les cristallins. En effet, basé sur plusieurs

## Etat de l'art

expériences cliniques, le fractionnement de dose a prouvé sa supériorité sur le traitement en une seule séance.

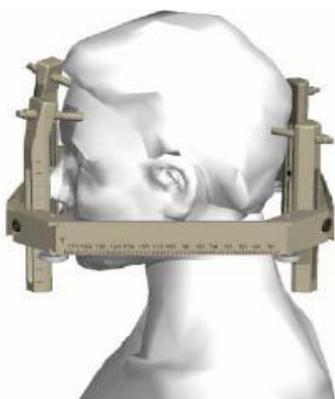


Figure 3. Cadre Stéréotaxique utilisé en SRS, fixé sur la boîte crânienne

De plus, les systèmes de radiochirurgie stéréotaxique sont isocentriques à la base (Figure 2) et peuvent limiter sensiblement la flexibilité nécessaire pour traiter les lésions du corps entier, ainsi que la haute conformité exigée dans ce cas.

Les caractéristiques principales de la radiochirurgie stéréotaxique sont présentées dans le Tableau I et sont comparées à la radiothérapie conventionnelle [2].

Tableau I Comparaison entre radiothérapie et radiochirurgie

	<b>Radiothérapie</b>	<b>Radiochirurgie stéréotaxique</b>
<b>Nombre de Fractions</b>	30~45	1~5
<b>Dose par fraction</b>	~2 Gy	<b>6-25 Gy</b>
<b>Nombre de faisceaux</b>	5-10	150~200
<b>Précision nécessaire</b>	3~20 mm	<b>&lt;1mm</b>
<b>Effet Clinique</b>	Contrôle cumulatif de tumeur	Ablation de tumeurs.
<b>CTV/PTV</b>	Centimètres	Millimètres
<b>Maintenance pour précision géométrique</b>	Nécessaire	Indispensable et très fréquent
<b>Modalité d'imagerie</b>	CT	CT/IRM/ CT-TEP Angiographie
<b>Formation de l'équipe</b>	Exigée	Exigée plus formation spécifique pour SRS
<b>Connaissance technique</b>	Importante	Requis spécifique très important
<b>Suivi respiratoire</b>	Doit être pris en compte	Inévitable
<b>Immobilisation de patient</b>	Nécessaire	Fortement nécessaire

## Etat de l'art

En résumé, la radiochirurgie stéréotaxique implique trois points principaux :

1. Une précision géométrique maximale,
2. Une dose élevée par fraction,
3. Un nombre important de faisceaux d'irradiation.

Ces points, mots clés de la stéréotaxie, permettent une bonne application de la radiochirurgie caractérisée par :

- Un gradient très fort de dose en périphérie de la tumeur avec une haute conformité de dose à la cible,
- Une minimisation de la dose reçue par les tissus sains, ce qui rend la vérification géométrique de position du patient très importante pour assurer une sécurité maximale. Un mauvais positionnement du patient peut impacter les résultats de traitement et produire diverses complications.

Un autre problème est la structure large et lourde des accélérateurs linéaires classiques ainsi que le montage isocentrique de ce type de machines qui rendent très difficile la réalisation de la conformité souhaitée en radiochirurgie stéréotaxique extra-crânienne. D'où la nécessité d'un accélérateur linéaire miniaturisé qui peut être monté sur un système de pilotage stable et précis.

Les deux problèmes présentés précédemment ont été résolus au milieu des années 80s. L'arrivée des nouveaux accélérateurs linéaires (LINAC) compacts aux ondes stationnaires, qui sont sensiblement plus petits et plus légers, rendent possible leur montage sur des systèmes robotisés. Ceux-ci ont également profité de l'avancement technologique en intelligence artificielle et sont devenus beaucoup plus fiables et plus performants que leurs prédécesseurs, une nécessité pour pouvoir faire converger très précisément les faisceaux des rayonnements ionisants vers la cible. De plus, un développement important au niveau de sources à rayons-X kV, accompagné par de nouvelles générations de détecteurs plans plein champ permettant d'obtenir une amélioration de la qualité d'image pour les différents types de traitement. Les algorithmes d'extractions d'information et de recalage d'images, permettent d'obtenir un système suffisamment efficace pour assurer le repositionnement du patient avec la précision nécessaire.

Les étapes historiques, précédemment mentionnées, ont construit le pont nécessaire pour passer de la radiochirurgie stéréotaxique classique intracrânienne avec cadre stéréotaxique à la radiochirurgie stéréotaxique robotisée, sans cadre et pour le corps entier telle que pratiquée aujourd'hui avec le CyberKnife™.

### CyberKnife™

Avant de présenter le CyberKnife™ (Figure 4), il est utile d'expliquer ce qu'est un robot. Le robot peut se définir comme un outil programmable basé sur des capteurs, capable de réaliser certaines tâches précises, répétitives et versatiles. A l'origine, les robots ont été développés pour aider l'individu à ne pas répéter les mêmes tâches plusieurs fois, et le protéger contre certains risques. En médecine les robots sont les plus sophistiqués de tous. Ils profitent de plusieurs propriétés tel que l'intégration de systèmes de guidage par l'imagerie embarquée, une haute **précision de positionnement mécanique, à laquelle on peut ajouter une grande capacité de manœuvre, ce qui permet de multiplier le nombre de sens permettant de diriger les faisceaux de rayonnements ionisants vers la cible à traiter en utilisant un angle solide maximal. Ainsi, il est possible à la fois de protéger les organes à risque et de délivrer la dose ablative souhaitée au volume cible [5].**

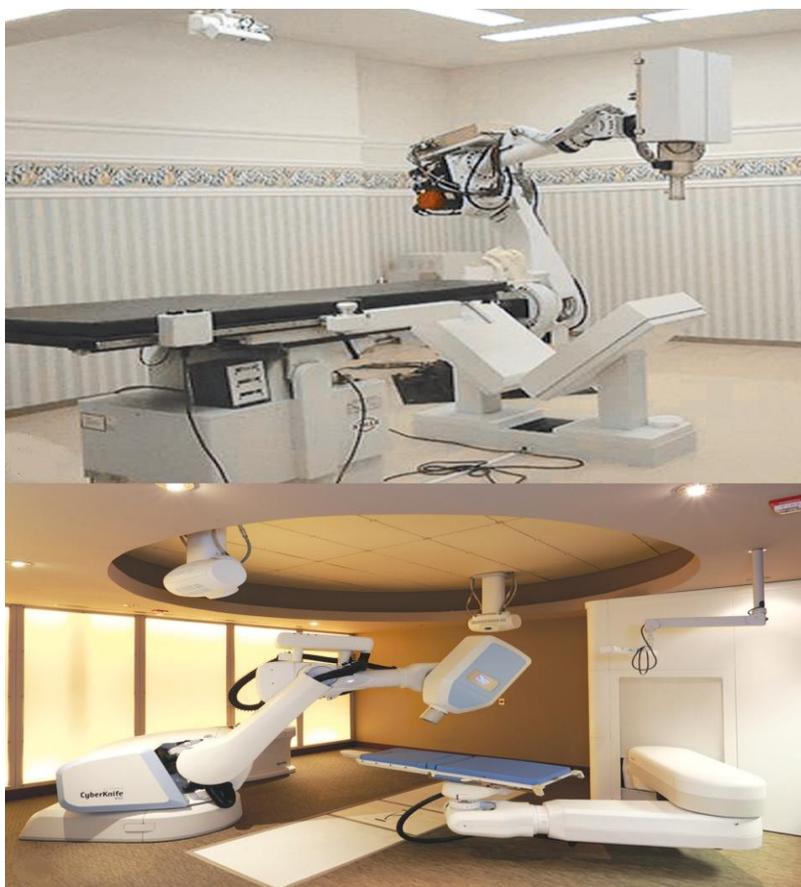


Figure 4. CyberKnife™ de 2 générations différentes G1 et haut et G4 en bas

Le CyberKnife™ (Figure 4) est un système de radiochirurgie stéréotaxique robotisée guidée par l'image. Le système de guidage par l'image inclut deux sources d'imagerie RX kV et des détecteurs en silicium amorphe. L'appareil utilisé pour la réalisation de l'irradiation est un accélérateur linéaire compact aux ondes stationnaires monté sur un bras robotisé à 6 degrés de

## Etat de l'art

liberté. Grâce à une intégration poussée entre le système de guidage par imagerie, la table de traitement également robotisée et un accélérateur linéaire miniaturisé, un repérage précis et un suivi de la cible en temps réel peuvent ainsi être obtenus.

Tableau II Développements technologiques de CyberKnife™ entre 1990s et 2010

Propriété	CyberKnife™ 1990s	CyberKnife™ 2010
<b>Recalage d'image et méthodes de suivi</b>	Recalage à la base de repères osseux de la boîte crânienne avec 3D translation corrections	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recalage à la base de repères osseux de la boîte crânienne avec 6D corrections. 3 translations et 3 rotations.</li> <li>2. Suivi de colonne vertébrale avec 6D corrections.</li> <li>3. Fiduciaire marqueur de suivi avec 6D corrections</li> <li>4. Suivi de certaines tumeurs pulmonaires : 3D corrections</li> <li>5. Suivi en temps réel de mouvement respiratoire.</li> </ol>
<b>Précision du bras robotisé (Manipulateurs)</b>	0.5 mm	0.12 mm
<b>Précision Géométrique (Cibles Statiques)</b>	Moyenne: 1.6 mm Range: 0.6 mm – 2.5 mm	Maximum: ≤ 0.95 mm
<b>Précision Géométrique (Cibles Dynamique)</b>	n/a	Maximum: ≤ 1.5 mm
<b>Collimation</b>	Collimateurs circulaires	Collimateur à ouverture variable/ circulaire
<b>Détecteurs d'image</b>	Gadolinium oxysulfide, taille du pixel 1.25 mm x 1.25 mm	Détecteur plan à silicium amorphe taille du pixel size 0.4 mm x 0.4 mm
Algorithme de calcul de dose	Ray-Tracing	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monte-Carlo</li> <li>2. Ray-Tracing</li> </ol>
<b>Chemin du Robot</b>	Le Robot passe par tous les nœuds	Robot passe dans certains nœuds choisis lors de la planification.
<b>Repositionnement du patient.</b>	Repositionnement du patient, manuel avec une table de traitement classique	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Système de positionnement du patient 6-DOF RobotCouch (option)</li> <li>2. Système de positionnement du patient 7-DOF RobotCouch seated load (option)</li> </ol>
<b>Applications cliniques</b>	Intracrânien et colonne vertébrale supérieure	Corps entier

Le CyberKnife™ a obtenu l'autorisation de la FDA aux États-Unis en 1999 pour traiter les tumeurs cérébrales et de la base du crâne, et en 2001 pour traiter différents types des tumeurs extra-crâniennes. Le système CyberKnife™ n'a pas besoin d'un cadre stéréotaxique pour garantir une haute précision géométrique, et les tumeurs extra-crâniennes, même celles qui sont en

## Etat de l'art

mouvements à cause de la respiration, peuvent être traitées aussi aisément que les tumeurs intracrâniennes [6]. Le Tableau II montre les améliorations technologiques qui ont été introduites sur le CyberKnife™ entre 1990s et 2010.

En fait, le développement technologique a beaucoup aidé à améliorer le CyberKnife™, pendant les années comprises entre sa conception et nos jours, mais sans changer le principe original du CyberKnife™ où l'accélérateur linéaire, monté sur le bras robotisé, est capable de délivrer des faisceaux de rayonnement ionisant de 6 MV non isocentriques et non coplanaires, durant le suivi quasi continu de la position du patient grâce au système d'imagerie embarqué. Les premières générations de CyberKnife™ ont utilisé des robots de type GMFanuc (Robotics Corporatin, Aburn Hills, MI), alors que les nouvelles générations utilisent des robots de type Kuka (Roboter GmbH, Augsburg, Germany) [7].

### Localisations accessibles au CyberKnife™

Comme il a été précédemment indiqué, le C CyberKnife™ a fait ses débuts dans le traitement des tumeurs intracrâniennes. Puis, au cours du temps et grâce aux développements des différents algorithmes de traitement d'image, la plage de traitement a été élargie pour inclure le corps entier. Actuellement le CyberKnife™ est utilisé quotidiennement, et dans le monde entier pour réaliser des radiochirurgies stéréotaxiques, pour différents types de lésions intra et extra-crâniennes tels que : cerveau [8-12], colonne vertébrale [13-19], poumons [20-24], prostate [25-29], foie [30-32], tête et cou [33-35], et d'autres sites extra-crâniens.

Tableau III Les différentes méthodes de suivi pour les traitements par CyberKnife™

Nom de la méthode de suivi	Localisation de traitement
<b>6D Skull</b>	Tumeurs intracrânienne
<b>Xsight Spine</b>	Tumeurs vertébrales et para vertébrales
<b>Fiducial</b>	Tumeurs des tissus mous
<b>Xsight Lung</b>	Tumeurs pulmonaires présentant un contraste suffisant

Les développements technologiques décrits précédemment ont ouvert de nouveaux horizons pour les traitements par rapport aux anciens systèmes apparentés de radiochirurgie stéréotaxique tels que le Gamma Knife, la stéréotaxie utilisant un LINAC, et ceux qui sont basés sur l'utilisation d'un cadre stéréotaxique, tout en gardant une précision géométrique submillimétrique qui est une des conditions les plus importantes en radiochirurgie

## Etat de l'art

stéréotaxique. En fait le CyberKnife™ offre plusieurs méthodes de suivi, chacune étant adaptée pour une certaine localisation de traitement (Tableau III).

La Figure 5 montre des exemples de lésions traitables par le CyberKnife™:

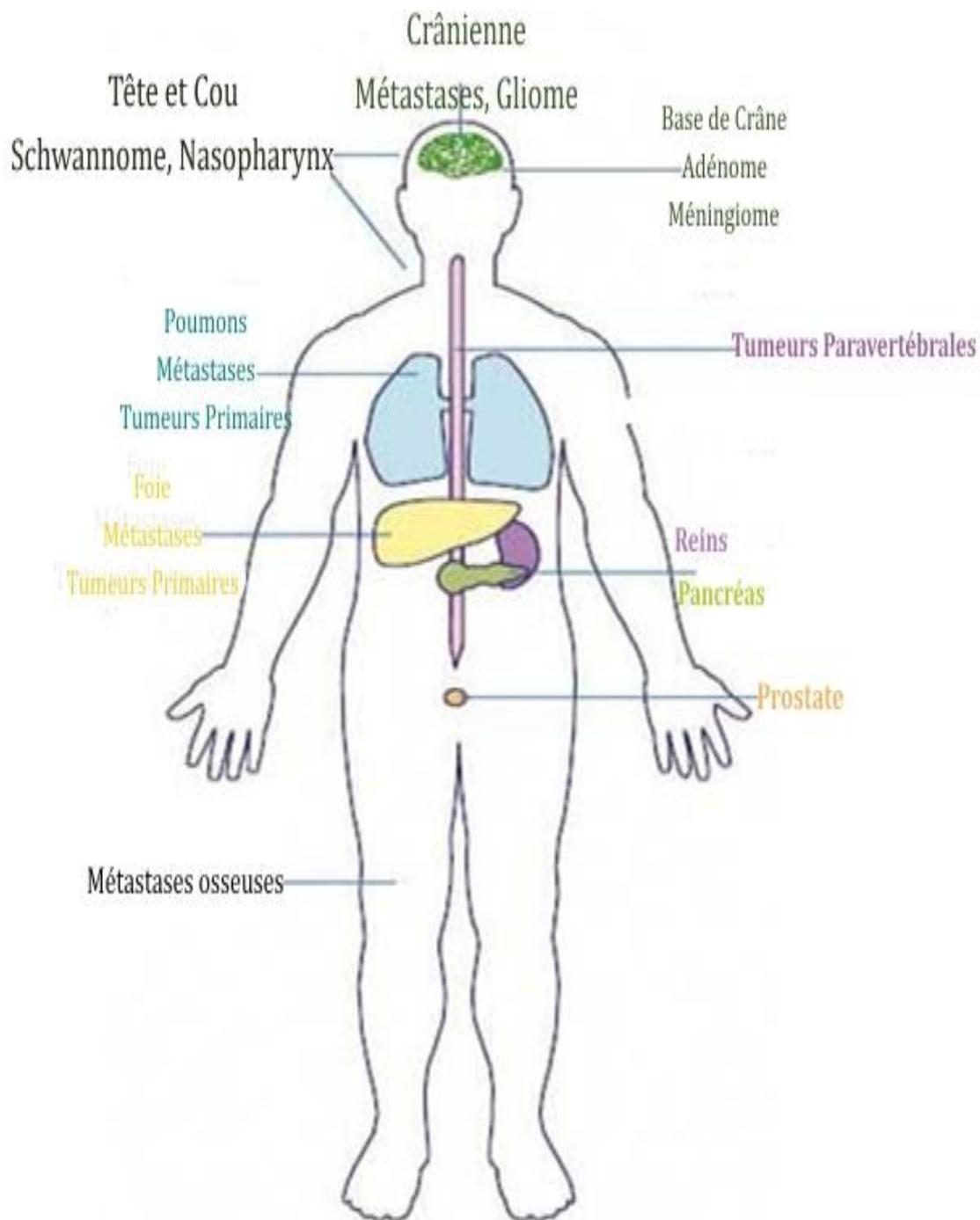


Figure 5. Capacité de traitement du corps entier par le CyberKnife

### Procédure de traitement par le CyberKnife™

#### *Planification dosimétrique*

Cette étape commence par l'obtention d'une imagerie 3D de la zone à traiter du patient, pour laquelle plusieurs modalités d'imagerie peuvent être utilisées (CT, Angiographie 3D, IRM, TEP...etc.). Ces données sont transmises au système de planification dosimétrique MultiPlan, qui permet de recalculer-fusionner ces différentes modalités en vue de réaliser la délimitation optimale des volumes cibles et des organes à risque. Le minimum demandé est une imagerie scanner CT, à partir de laquelle un modèle de patient sera créé et utilisé pour générer les faisceaux de traitement. Chaque faisceau est décrit par un vecteur, qui fait le lien entre un point source et un point de direction. En principe, un nombre infini de points sources et de points de direction peut être atteint par le système de traitement. En pratique, un certain nombre de points sources et de points de direction sont choisis. Un point source peut être considéré comme la position du foyer du LINAC, le point de direction peut être vu comme un point inclus dans le volume cible, et choisi par l'utilisateur sur les données d'imagerie. Chaque point source est appelé nœud (Figure 6).

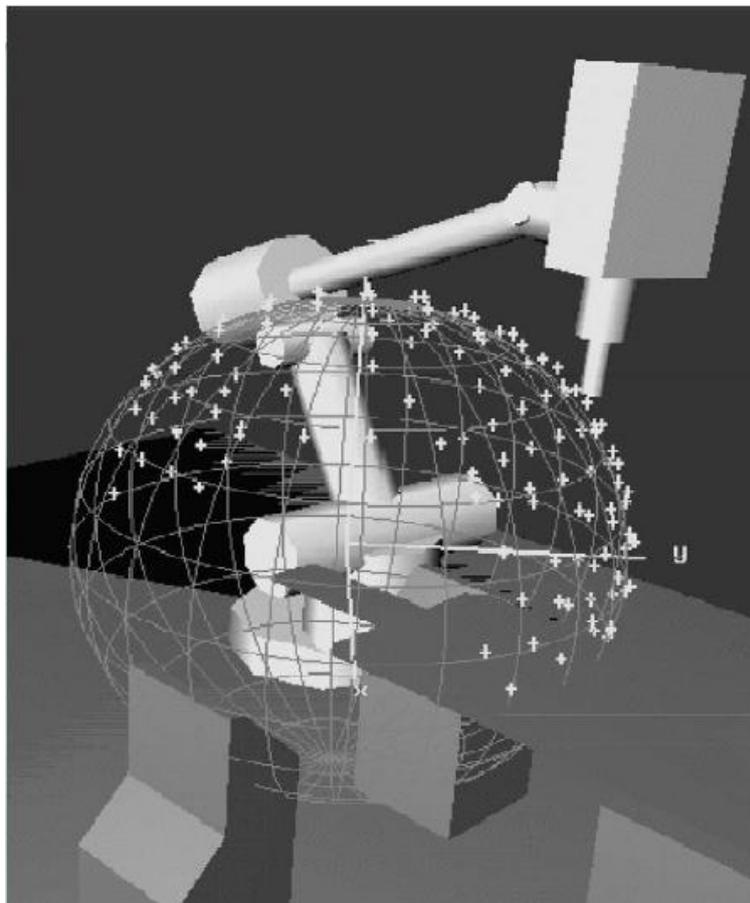


Figure 6. La distribution géométrique des nœuds

## Etat de l'art

Chaque groupe complet de nœuds successifs présente une trajectoire de traitement. En fait, le LINAC se déplace d'un nœud à un autre selon une trajectoire bien définie pour ne pas risquer une collision avec le patient. Différentes trajectoires sont disponibles pour couvrir les différentes zones à traiter intra- et extra-crânienne, la longueur de ces trajectoires peut varier entre 23-133 nœuds. Le choix de la trajectoire de traitement se fait au début de la planification, d'une façon permettant de générer les faisceaux non coplanaires nécessaires pour le traitement. Le plan de traitement peut être isocentrique ou non isocentrique. En cas de plan isocentrique, on peut choisir un ou plusieurs pseudo isocentres dans la cible à traiter et le système créera un faisceau de chaque nœud vers chaque isocentre. La Figure 7 montre la géométrie de faisceaux de traitement obtenue par une configuration isocentrique de traitement, avec un seul pseudo isocentre. A-B : trajectoire de 96 nœuds pour un traitement extra-crânien (prostate), C-D : trajectoire de 125 nœuds pour un traitement intracrânien (névralgie des trijumeaux). Le mode non isocentrique permet au système de générer plusieurs points de direction (1000-6000) dans le volume cible d'une façon semi randomisée, puis de les distribuer uniformément sur les nœuds pour obtenir les faisceaux candidats du traitement.

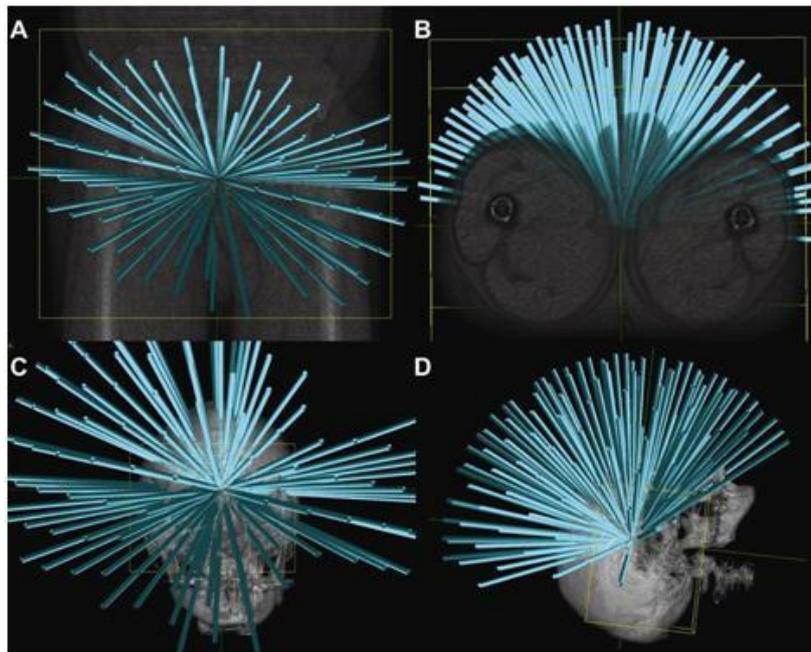


Figure 7. Distribution géométrique de faisceaux isocentriques. A-B : 95 nœuds (prostate). C-D : 125 nœuds (intra-crânien)

La configuration non isocentrique utilise une approche largement différente plutôt proche de l'utilisation de plusieurs faisceaux pinceaux (*pencil beams*), où de chaque nœud plusieurs faisceaux peuvent être délivrés aux points choisis dans le volume cible, afin de créer le modèle de fluence, en prenant en compte le diamètre des champs et le poids des faisceaux. Après avoir choisi les faisceaux candidats selon les critères demandés par l'utilisateur, une procédure de

## Etat de l'art

planification inverse est réalisée (cf matériel et méthodes). Suivant l'optimisation, le modèle 3D du patient inclus : l'orientation des faisceaux de traitement dans le système de coordonnées stéréotaxiques définies par rapport à la cible à traiter (origine), le nombre d'UM pour chaque faisceau, la taille du collimateur et le type de trajectoire. Ces informations sont stockées dans le plan de traitement et transmises au système d'irradiation via un serveur dédié.

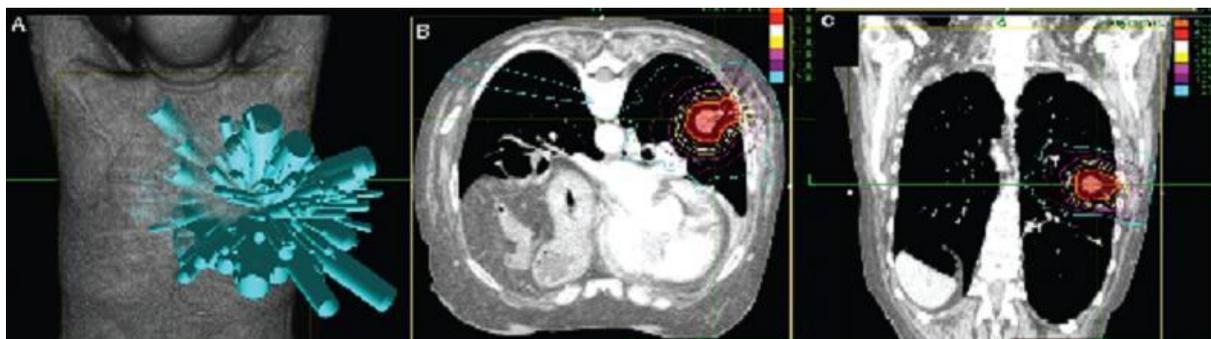


Figure 8. La configuration d'un traitement non isocentriques. A : les différents faisceaux, B : vue axiale du patient avec le volume cible (rouge) C : vue frontale

La Figure 8 montre un exemple de traitement pour une tumeur pulmonaire, où on peut voir en A, les différents faisceaux de diamètres variables et de poids différents représentés par la longueur des cônes. Le but principal de cette distribution du modèle de fluence est de délivrer la dose souhaitée au volume cible avec une conformité à la forme irrégulière de la tumeur élevée. La répartition non coplanaire des faisceaux permet d'obtenir le gradient de dose souhaité aux bords de la tumeur et dans toutes les directions.

### *Administration de plan*

L'alignement des faisceaux de rayonnement avec la cible se fait à partir d'un recalage automatique de DRRs (cf matériel et méthodes) à partir du CT du patient avec les deux images RX obtenues dans la salle de traitement par le système d'imagerie embarqué (Figure 9).

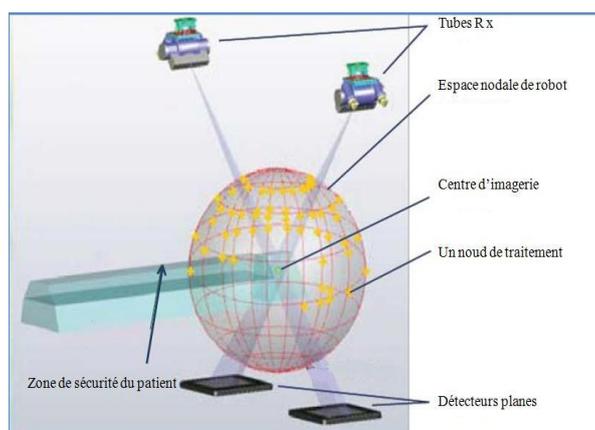


Figure 9. Espace nodal du robot avec le système d'imagerie et la table de traitement

## Etat de l'art

La transformation de chaque unité constituant la paire DRR-image RX est indépendante, les deux transformations étant combinées pour obtenir la transformation 3D selon une méthodologie de rétroprojection géométrique. Comme la géométrie du système d'imagerie est connue par rapport à la salle de traitement la transformation permet de localiser la tumeur dans l'espace de la salle de traitement. Ceci permet d'utiliser la table de traitement pour repositionner le patient à l'endroit souhaité et d'utiliser le bras du robot pour maintenir l'alignement des faisceaux avec la cible selon le plan de traitement.

Au début du traitement, le système d'imagerie embarqué est utilisé pour aligner le patient, selon la méthodologie précédemment mentionnée, en utilisant la table de traitement (Robot couch) avec ses six\* degrés de liberté. Le but de cet alignement est de réduire la correction de position des faisceaux. Il doit être appliqué pour garantir la bonne direction des faisceaux et être faisable par le bras robotisé à six degrés de liberté, dont les limites de corrections sont de  $\pm 10$  mm ou  $\pm 25$  mm en translation dans chaque direction (Sup-Inf, Ant-Pos, G-D), et de  $\pm 1^\circ$  à  $\pm 5^\circ$  autour des axes de rotation Roulis-Tangage et Lacet (Roll, Pitch, Yaw) (Figure 10).

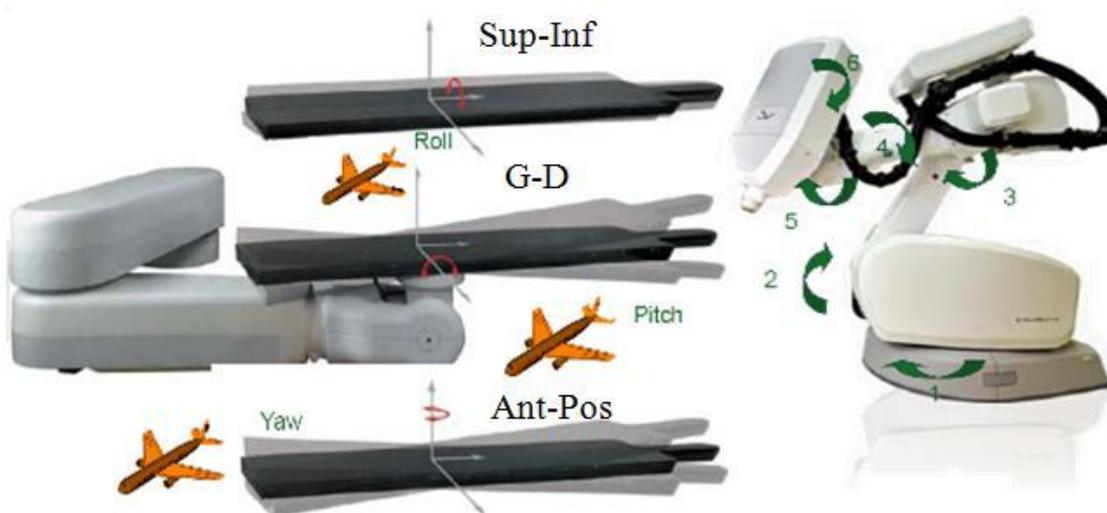


Figure 10. Degrés de liberté :

- A gauche : Table de traitement (RobotCouch) trois translations/trois rotations.
- A droite : Manipulateur robotique avec six axes de rotation de 1-6

Après le repositionnement du patient en pré-irradiation dans les limites précédemment mentionnées, le manipulateur robotique est capable de piloter le LINAC d'une façon assez précise, et de réaliser les corrections de rotation et de translation nécessaires pour maintenir le bon alignement de faisceau avec la tumeur pendant l'irradiation. En d'autres mots, le bras manipulateur robotisé peut appliquer des corrections fines pour compenser les petits

## Etat de l'art

mouvements de la tumeur, en ajustant la position et l'orientation de faisceau par rapport au patient, sans avoir besoin de bouger ou de réaligner le patient.

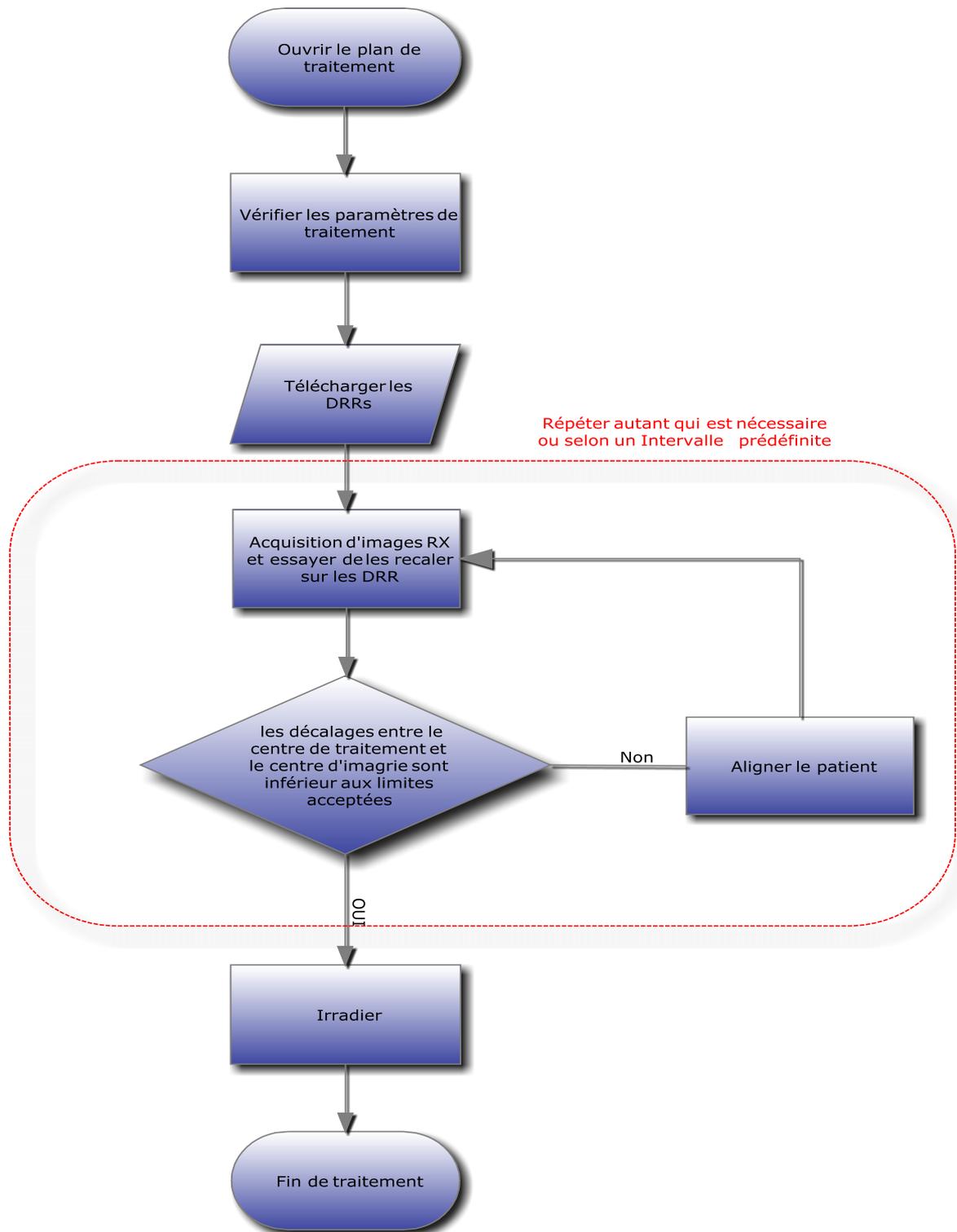


Figure 11. Organigramme de déroulement d'une séance de traitement par le CyberKnife

## Etat de l'art

Au cours du traitement (irradiation), le robot (bras manipulateur robotisé) bouge en suivant le parcours prédéfini lors de l'étape de planification, composé des nœuds successifs (Figure 6 ,Figure 9). Cette stratégie a été adoptée pour éviter l'intersection entre le parcours du manipulateur robotique et les obstacles ou la zone de sécurité du patient (Figure 9). Dans les nouvelles générations de CyberKnife™, des algorithmes de calcul pour raccourcir le parcours ont été intégrés afin de minimiser le nombre de nœuds sans dose et traversés par le bras manipulateur, ce qui permet de réduire jusqu'à 30% la durée du traitement.

L'acquisition des nouvelles images RX, la localisation de la tumeur et la correction de l'orientation des faisceaux, se répètent continuellement pendant le traitement avec une fréquence variant de 30 à 60 s.

La Figure 11 résume la séquence logique d'une séance de traitement par le CyberKnife™. Le rectangle rouge indique les étapes de vérification de positionnement du patient avant et au cours de l'irradiation, en utilisant le système d'imagerie embarqué et selon la méthodologie précédemment décrite. Ces procédures de vérification de la position du patient et l'ajustement de l'orientation des faisceaux sur place et en temps réel, ont annulé le besoin du cadre stéréotaxique qui garantissait la précision submillimétrique exigée en radiochirurgie stéréotaxique.

### Contrôle de Qualité de CyberKnife™

Tableau IV Contrôles de qualité CyberKnife™ et leurs fréquences

Fréquence	Nom du test
Quotidien	Vérification du statut du système
	Calibration d'Output de LINAC
	<b>Automatique Qualité Assurance AQA.</b> (Cf matériel et méthodes)
Mensuel	Paramètres de faisceau
	Robot mastering check (Visuel)
	Imaging System Check
	Imaging system alignement
	<b>E2E précision Géométrique Check</b>
Trimestriel	Target Locating System TLS Check
	Alignement Mécanique LASER/LINAC
	Alignement Champs/LASER
Annuel	Vérification des paramètres du faisceau
	Calibration du faisceau
	Contrôle de qualité de TPS
	Robot mastering check (électronique)
	Système de sécurité
	Vérification de la table de traitement

## Etat de l'art

Comme toutes les nouvelles techniques émergentes, et étant donné la complexité du système, le besoin de garantir le bon fonctionnement du système et de ses différents composants, a poussé les spécialistes à développer des procédures de contrôle de qualité spécifiques et sophistiquées, dont les buts principaux sont de vérifier la performance du système. Ces procédures peuvent être regroupées, selon leur fréquence, en quatre groupes : Quotidien, Mensuel, Trimestriel, et Annuel. Le Tableau IV présente un exemple de ces procédures. Cette présentation rapide des contrôles de qualité montre qu'il y a deux méthodologies pour tester la performance du système. La première est basée sur la vérification de chaque composant séparément, et la deuxième consiste à tester le fonctionnement de l'ensemble du système (en rouge). De plus, ces procédures de contrôle dévoilent deux paramètres de grande importance : la précision géométrique et la précision dosimétrique, essentiels pour garantir la qualité de traitement par le CyberKnife™.

### Nouvelle Définition de la Précision

Un traitement par le CyberKnife™ est une opération composée de plusieurs étapes, chacune d'entre elles jouant un rôle dans le résultat final du traitement. De plus, la complexité du système nous oblige à changer la notion classique de précision géométrique, utilisée en radiothérapie classique.

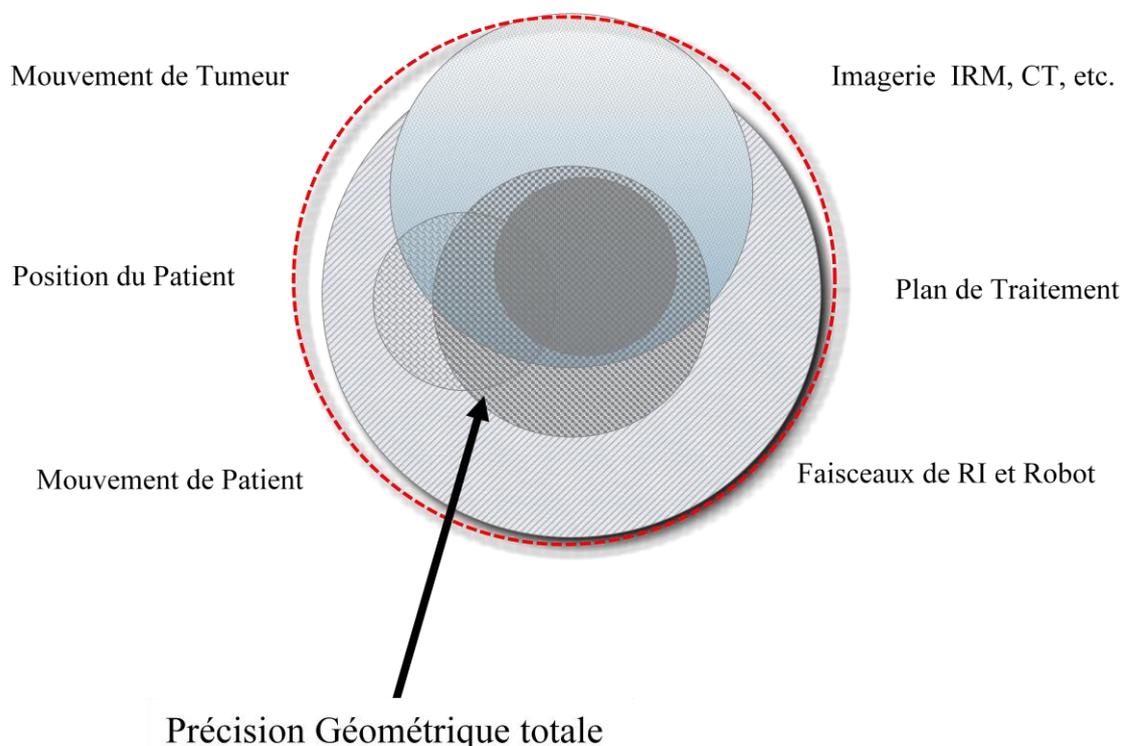


Figure 12. Notion de précision géométrique totale

## Etat de l'art

La Figure 12 montre schématiquement que la précision géométrique totale dépend de plusieurs points tels que : le positionnement du patient, le type d'imagerie...etc. De là découle la nécessité d'adopter une nouvelle approche, qui englobe l'ensemble de ces points. Ce concept a été présenté sous plusieurs noms, parmi lesquels *Total Targeting Error*, *Clinically Relevant Accuracy*, qui signifient la même chose et peuvent se définir comme le décalage entre le centroïde de la dose planifiée et celui de la dose délivrée. Au cours du développement, différentes configurations et plusieurs objet-tests ont été utilisés pour achever cette mission. De nos jours la méthodologie de test « End-to-End » (Cf matériel et méthodes) est considérée comme la méthode de référence pour évaluer la précision géométrique d'un traitement par CyberKnife™, et a été adopté par ACCURAY comme contrôle de qualité régulier mensuel.

Avant de rapporter nos travaux qui ont pour objectif d'étudier la précision du CyberKnife™, il est indispensable de rappeler que les différentes générations de CyberKnife™, avec leurs différents robots et leurs différents algorithmes de traitement d'images pour le suivi de la cible, ont souffert de précisions géométriques variables nettement améliorées pour les nouvelles générations de CyberKnife™.

Dans les paragraphes suivants, sont présentés les travaux consacrés à l'évaluation de la précision géométrique, pour les traitements en mode statique, qui utilise les différentes méthodes de suivi. En effet, il nous paraît nécessaire d'essayer de clarifier l'importance de cette notion, pierre angulaire de la qualité du traitement de radiothérapie stéréotaxique par le CyberKnife™.

Une étude menée en 1996 par Murphy et Cox[36] a permis d'évaluer la précision du CyberKnife™ de 1<sup>ère</sup> génération pourvu d'une méthode de suivi connue sous le nom de 3D skull, et d'un manipulateur robotique de type GMFanuc (Robotics Corporation). Avec une précision de l'ordre de 0,5 mm, ils ont montré l'importance primordiale de l'utilisation d'une épaisseur de coupe de scanner appropriée accompagnée par une procédure de calibration précise du robot, afin d'obtenir la précision géométrique souhaitée. Un groupe de 16 mesures a été réalisé parmi lesquelles les 11 premières mesures ont été effectuées avec un pixel de 0,67 mm et une épaisseur de coupe de 3 mm, et les 5 autres mesures avec un pixel de 0,49 mm et une coupe de 1,5 mm. Une amélioration au niveau de la précision de calibration du robot a été réalisée après les 8 premières mesures, cette dernière étape éliminant l'erreur systématique dans une direction. L'utilisation d'une épaisseur de coupe appropriée couplée à une calibration précise du robot a permis de ramener la précision géométrique de 3 mm à 1,6 mm.

Chang et al[37], dans une étude sur la précision d'un CyberKnife™ de 2<sup>ème</sup> génération dans le cadre d'un traitement de lésions cérébrales utilisant un suivi de type 3D skull pour les lésions

## Etat de l'art

intracrâniennes, ont également montré l'importance de choisir une épaisseur de coupe appropriée pour atteindre le niveau nécessaire de précision. Un objet-test multi-coupes, où l'on peut insérer plusieurs films *Gafchromic* permettant ainsi de mesurer le décalage entre la dose prescrite et la dose délivrée dans chaque niveau de coupe après l'irradiation, a été utilisé. L'étape de planification dosimétrique se fait à partir des images CT pour un objet-test de mêmes dimensions que le précédent mais contenant une cible sphérique. Après planification, ce deuxième objet-test est remplacé par le premier et le plan est délivré. Les auteurs considèrent que la précision géométrique du CyberKnife™ est basée sur deux éléments principaux, le premier étant la précision de l'irradiation, liée à son tour à deux facteurs: 1- la précision du robot, 2- le système d'imagerie embarqué utilisé pour repositionner le patient au début du traitement et vérifier sa position au cours du traitement comme expliqué précédemment. Le deuxième élément est lié à la précision de localisation de la cible, qui englobe l'imagerie CT et la planification dosimétrique. Les résultats ont prouvé que le passage d'une épaisseur de coupe de 3,75 mm à une épaisseur de 0,625 mm a amélioré la précision de traitement de 1,97 mm à 0,7 mm. Pour une épaisseur de coupe de 1,25 mm la précision est de l'ordre  $1,1 \pm 0,3$  mm, ce qui est raisonnable et comparable à l'erreur de localisation des systèmes stéréotaxiques avec un cadre.

Yu et al [38] ont utilisé deux objet-tests anthropomorphiques dans le but d'évaluer la précision de CyberKnife™ de 2<sup>ème</sup> génération pour traiter les tumeurs para-vertébrales. A l'époque ce type de traitement se faisait en utilisant des marqueurs radio-opaques (grains d'or 0,8 mm x 5,4 mm) implantés autour ou dans la cible à traiter représentée dans cette étude par une sphère dont le diamètre est 31,75 mm. Les films radiochromiques sont positionnés dans un cube de 63 mm composé de quatre parties identiques et séparables, pouvant recevoir chacun deux films dans ses deux plans orthogonaux, sagittal et axial, et contenant en son centre la cible sphérique, d'où son nom de « ball-cube ». Afin d'obtenir un niveau suffisant de contraste entre la cible et son environnement, le cube est fabriqué en acrylonitrile-butadiène-styrène, alors que la cible est fabriquée en acrylique. Les deux types d'objet-tests qui ont été utilisés dans cette étude sont un objet-test tête et un objet-test thorax. Contrairement à toutes les méthodes pour évaluer les techniques stéréotaxiques précédentes, où un seul composant de précision a été évalué, cette étude essaie de combiner tous les éléments qui influencent la précision du CyberKnife™, tels que les images scanner, la planification dosimétrique, le robot,...etc. Dans ce travail la précision du CyberKnife™ est considérée comme le décalage mesuré entre le centre de la cible sphérique de 31,75 mm de diamètre et celui de la ligne isodose choisie. Dans ce cas, l'isodose 70% a été prise comme référence et la planification dosimétrique a été faite pour obtenir une dose de 30-40 Gy sur l'isodose 100% en utilisant des collimateurs de 25 mm et de 30 mm de diamètre en mode isocentrique, avec un nombre de faisceaux compris entre 30 et 100. Seize mesures en trois

## Etat de l'art

différents centres ont été effectuées, 8 mesures en utilisant l'objet-test thorax et les 8 autres mesures en utilisant l'objet-test tête. Ce groupe de mesures a montré des valeurs de décalage variant entre 0,30 mm et 1,19 mm, avec une valeur moyenne de 0,68 mm et un écart-type de 0,29 mm. La précision obtenue étant sans relation directe avec l'épaisseur de coupe d'images CT qui varie entre 0,36 mm et 1,50 mm. Une comparaison avec les techniques stéréotaxiques utilisant un cadre, montre que la précision du CyberKnife™ est comparable à ces techniques et que la précision utilisant la méthode de suivi par fiducial est inférieure à 1 mm. Une autre notion a été introduite par les auteurs concernant la précision de suivi « *Tracking Precision* » qui se définit comme la différence entre la position réelle de la cible et la position rapportée par le système d'imagerie. Ce type de mesures a été réalisée grâce à une plateforme à six degrés de liberté pour décaler l'objet-test jusqu'à 14 mm en translation et jusqu'à 4,5° en rotation. Les résultats montrent clairement que la précision de suivi n'a aucune relation directe avec le déplacement de translation, alors qu'il augmente d'une façon quasi linéaire avec le décalage en rotation. Par conséquent, la correction de rotation est un point essentiel lors du repositionnement du patient pour garantir un traitement de bonne qualité.

Dans le cadre d'une évaluation de la performance du CyberKnife™ de 4<sup>ème</sup> génération, Antypas et al [39] ont testé la performance de chaque sous-système, en commençant par la précision mécanique du manipulateur robotique. Les résultats obtenus ont donné une valeur moyenne de l'ordre de 0,1 mm et une valeur maximale de 0,25 mm. A propos de la précision géométrique du système d'imagerie, et en utilisant un dispositif dédié connu sous le nom de « Isopost », les décalages entre les deux projections de l'Isopost et les centres de deux détecteurs, ont été présentés par les coordonnées de ces projections dans deux systèmes cartésiens dont les origines sont les centres de deux détecteurs et leurs axes parallèles aux bords de détecteurs. Les valeurs données sont (-0,2 mm, -0,2mm) et (-0,2 mm, -0,4mm) alors que la valeur limite est 1 mm. D'autres mesures ont été réalisées en vue de vérifier la performance du LINAC, et les résultats sont dans les limites acceptables. La notion de précision géométrique totale du traitement, qui présente le décalage entre les centres de la dose planifiée et de la dose délivrée, apparaît aussi dans ce travail. En vue de mesurer cette valeur, les auteurs ont utilisé un objet-test anthropomorphique de tête, et le logiciel ACCURAY E2E. Les valeurs rapportées pour les différents modes de suivi étaient :  $0,29 \pm 0,10$  mm pour les Fiducial,  $0,49 \pm 0,17$  mm pour le 6D Skull, et  $0,53 \pm 0,16$  mm pour le Xsight Spine, sachant que la limite acceptée pour ce genre de mesures est  $< 1$  mm. Ces résultats mettent clairement en évidence la notion de haute précision géométrique submillimétrique visée lors d'un traitement par le CyberKnife™.

Muacevic et al [40] ont étudié la faisabilité d'un traitement par CyberKnife™ en une seule fraction pour traiter les tumeurs para vertébrales. Le mode de suivi Xsight Spine -nouveau à

## Etat de l'art

l'époque - a pu être utilisé sans la nécessité d'une implantation invasive de fiducials en périphérie ou dans la tumeur. Pour vérifier la précision géométrique du CyberKnife™ dans ces conditions, dix mesures de test « End-to-End » ont été réalisées en utilisant un objet-test anthropomorphique de tête et colonne cervicale. Les résultats obtenus montrent une valeur moyenne de 0,52 mm et un écart-type de 0,22 et varient entre 1mm et 0,27 mm.

Djajputra et al [41] dans le cadre d'un contrôle de qualité d'un CyberKnife™ de 4<sup>ème</sup> génération ont réalisé plusieurs mesures concernant les différents paramètres dosimétriques du CyberKnife™. En utilisant comme détecteur des diodes « small fields detector, SFD » et une diode PTW 60008, ils ont rapporté une erreur de dose mesurée au centre du PTV d'environ 1%. La précision géométrique était de l'ordre de 0,4 mm pour tous les modes de suivi. A partir de ces résultats, ils ont conclu que le CyberKnife™ de 4<sup>ème</sup> génération remplissait les spécifications annoncées du constructeur.

Etant donné la grande importance du Xsight Spine comme mode de suivi puisqu'il permet de traiter les tumeurs paravertébrales sans nécessité d'implanter des fiducials, Ho et al [42] ont vérifié la précision géométrique du CyberKnife™, en réalisant une série de 7 mesures End-to-End, en utilisant un objet-test anthropomorphique de tête + colonne cervicale. Celui-ci contenait un mini objet-test ball-cube servant comme support pour deux films Gafchromic dans ses deux plans centraux orthogonaux. Les résultats obtenus indiquent une valeur moyenne de 0,61 mm et un écart type de 0,21 mm, et varient entre une valeur minimale de 0,29 mm et une valeur maximale de 1,04 mm. L'erreur de recalage d'images, qui représente l'erreur commise par l'algorithme de recalage d'images lors de la détermination de la position de la cible, était de 0,49 mm avec un écart type de 0,22 mm, avec une valeur minimale de 0,28 mm, et une valeur maximale de 0,73 mm.

Desai et al [43] ont également étudié la précision géométrique du CyberKnife™ dans le cadre d'un contrôle de qualité. La valeur moyenne de cette précision était de  $0,8 \pm 0.047$  mm pour des mesures suivies pendant deux ans.

Les résultats précédents montrent que la notion de précision géométrique submillimétrique a été évaluée grâce à deux méthodologies différentes destinées à vérifier la précision géométrique du CyberKnife™. La première est basée sur l'utilisation d'un objet-test multi-coupes avec plusieurs films Gafchromic, puis la méthodologie connue sous le nom de End-to-End a été incluse comme méthode de référence par le constructeur. La plupart des travaux effectués sur ce sujet ont été présentés lors de congrès et n'a pas été publiée ce qui constitue une difficulté pour constituer un relevé exhaustif des données relatives à la précision géométrique du CyberKnife™.

## Etat de l'art

Le tableau suivant montre les résultats d'un certain nombre de travaux indiquant la précision géométrique de CyberKnife™ de différentes générations obtenue dans des établissements variés.

Tableau V Résultats de la précision géométrique de différentes générations de CyberKnife™ mesurée avec différents modes de suivi et dans différents centres.

Targeting Mode	TSE (mm)	N	M	Generation
3D Skull (1996)	3,0-1,6	1	16	1
3D Skull tracking (2003)	1,1 ± 0,3	1	23	2
6D Skull tracking (2003)	0,4 ± 0,2	2	8	2
6D Skull tracking (2008)	0,4 ± 0,1	1	5	4
Fiducial tracking (2003)	0,4 ± 0,2	2	6	2
Fiducial tracking (2004)	0,7 ± 0,3	3	16	3
Fiducial tracking (2008)	0,3 ± 0,1	1	5	4
Xsight Spine tracking (2007)	0,5 ± 0,2	1	10	3
Xsight Spine tracking (2008)	0,6 ± 0,3	1	7	3
Xsight Spine tracking (2008)	0,5 ± 0,2	1	5	4
Xsight Lung tracking (2007)	0,9	1	1	4
Tous les modes de suivi	<0,4	1	1	4
Tous les modes de suivi	<1	1	?	4
Xsight Spine tracking	0,61±0,27	1	7	4

**TSE** : *Targeting Systemic Error*,

**N** : nombre de centres participant à l'étude,

**M** : nombre des mesures réalisées.

Une autre approche a été présentée par Drexler et al [44], qui a consisté à déterminer la contribution du bras manipulateur robotique à l'erreur totale du ciblage. Une série de mesures a permis de découvrir que, suite à 12 mois d'utilisation du robot, la précision spatiale se dégrade jusqu'à 0,4 mm alors que le positionnement de chaque faisceau peut être décalé jusqu'à 0,9 mm. Malgré ces constatations, la précision géométrique totale n'a pas été influencée, et les résultats de 126 mesures End-to-End (distribuées de la façon suivante : 29 fiducial, 51 6D Skull, 13 Synchrony™, 31 Xsight Spine, 2 Xsight Lung) avaient une valeur moyenne de 0,43 mm avec un écart type de 0,22 mm. Par contre, le contrôle de qualité quotidien connu sous le nom d'*Automatic Quality Assurance (AQA)* a montré une dégradation de 0,1 mm suite à 100 jours

## Etat de l'art

d'utilisation après la calibration. Cette dégradation est principalement due aux offsets Sup/Inf et Ant/Pos.

### Le mouvement Respiratoire en radiothérapie

Les tumeurs dans l'abdomen et le thorax sont soumises à un mouvement respiro-induit, particulièrement au niveau des poumons, du foie, du pancréas, et également des reins [45]. Avec un déplacement qui peut atteindre plusieurs centimètres, ces mouvements présentent un challenge à maîtriser en radiothérapie. Selon les organisations internationales telles que l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (ESTRO) [46, 47] et l'*American Association of Physicists in Medicine* (AAPM) [48, 49], le mouvement respiro-induit de la tumeur doit être attentivement pris en compte pour atteindre la précision maximale souhaitée et garantir la qualité et les résultats de nombreux protocoles de radiothérapie externe. C'est pourquoi, durant plusieurs années, les spécialistes en radiothérapie ont essayé de trouver des solutions pour s'affranchir de ce problème de précision dû au mouvement respiratoire, et ont proposé différentes stratégies de contrôle, blocage, ou asservissement du mouvement respiratoire. Dans le paragraphe suivant, nous présenterons quelques techniques utilisées pouvant être réparties en deux catégories :

- Techniques Non Dynamiques.
- Techniques Dynamiques Actives (suivi en temps réel).

#### Les techniques non dynamiques

##### *Elargissement du PTV*

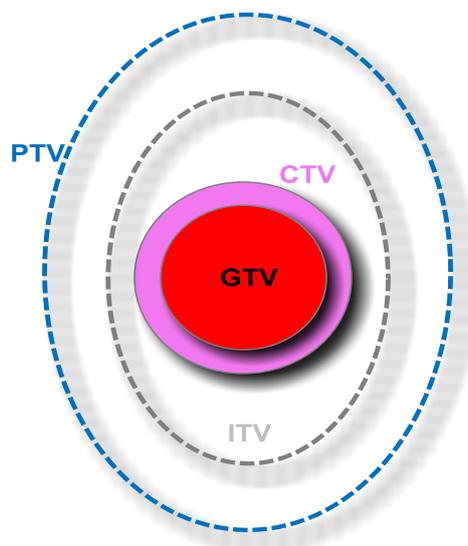


Figure 13. Définition des volumes tumoraux ICRU 50

Une des approches pour considérer l'effet du mouvement respiratoire est d'élargir le CTV (*Clinical Target Volume*), en ajoutant une marge pour prendre en compte le mouvement respiro-

## Etat de l'art

induit de la tumeur. En plus de la marge ajoutée pour compenser l'erreur issue de l'incertitude de positionnement pour les faisceaux statiques de traitement, une deuxième marge est créée pour définir le PTV (*Planning Target Volume*)(Figure 13) qui englobe le mouvement respiro-induit et pour lequel sera établi le plan dosimétrique [50]. Le domaine du mouvement respiro-induit peut être déterminé, soit par fluoroscopie, soit par l'utilisation d'un scanner en utilisant une rotation lente. Cette méthode permet l'acquisition d'images CT [51] au cours du temps, où plusieurs acquisitions sont moyennées pour enregistrer toutes les phases du cycle respiratoire[52]. Un aspect très important est que l'image CT doit montrer toute l'extension du mouvement de la tumeur en couvrant la totalité du cycle respiratoire. C'est pourquoi la durée d'acquisition doit être plus longue que la période du cycle respiratoire. Un des aspects négatifs de cette méthode est la dégradation de la résolution spatiale due au flou généré par le mouvement de la cible au cours de l'acquisition. Ceci peut produire une erreur de délimitation des organes cibles et des organes à risque qui se traduit par une erreur de dose délivrée au patient. Un second point négatif de cette méthode est l'augmentation de dose délivrée par le scanner à rotation lente par rapport à un scanner normal. Une autre solution pour déterminer le domaine du mouvement respiro-induit, est de faire deux acquisitions scanner aux deux positions extrêmes du cycle respiratoire : fin d'expiration et fin d'inspiration [53]. Cette paire d'images fournit les informations nécessaires sur les limites supérieures et inférieures de la position de la cible, et est ensuite utilisée afin de produire un allongement anisotropique du volume cible. L'étendu du mouvement de la tumeur peut être déterminé en utilisant un scanner 4D [54]. En conclusion, l'étendue du déplacement du volume tumoral doit être déterminée pour chaque tumeur et chaque patient, et ne peut pas être généralisée à cause de la variation intra et inter sujets [55].

### *Compression abdominale*

La compression abdominale est l'une des méthodes les plus simples pour minimiser le mouvement respiro-induit, dans la région abdominale supérieure et la région thoracique. Ceci peut limiter le mouvement dans la direction crânio-caudale jusqu'à 7 mm en valeur moyenne [56, 57].

### *Blocage respiratoire (Breath hold technique)*

Un autre type d'approches pour essayer de réduire la marge à appliquer au CTV pour obtenir le PTV est d'irradier la tumeur dans une certaine position relativement stable et reproductible. Par exemple, la technique de blocage respiratoire (Figure 14) minimise l'effet du mouvement respiratoire par l'immobilisation de la tumeur [48] pour une phase donnée du cycle respiratoire. Le blocage respiratoire est utilisé depuis longtemps en imagerie médicale pour

## Etat de l'art

réduire le flou cinétique. En radiothérapie, le but est d'irradier la cible dans la même position, pour la même fraction et d'une fraction à l'autre, en délivrant la dose pendant la période de blocage respiratoire. Comme l'inspiration est un processus compliqué, où plusieurs muscles doivent participer, et à cause de la variation des volumes tidaux, il est difficile pour le patient de reproduire une position médiane d'inspiration. Par conséquent, la position du blocage respiratoire est choisie soit à la fin de l'expiration[58, 59], soit à la position d'inspiration profonde [60-62].

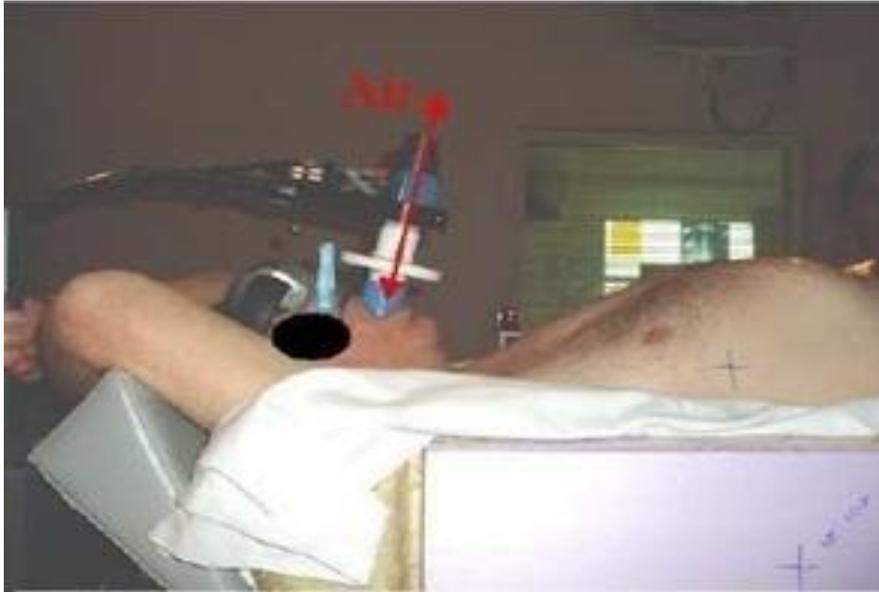


Figure 14. Un exemple pour le système de blocage de respiration composé d'un spiromètre et d'un pince-nez.

Malgré tout, cette méthode souffre du fait qu'elle est inconfortable, surtout pour les patients avec un cancer du poumon présentant souvent une capacité pulmonaire réduite. D'autres méthodes plus sophistiquées telle que l'*Active Breathing Control* peuvent être utilisées et donner de meilleurs résultats au niveau de la reproductibilité de la position de la tumeur [63, 64]. Du côté du patient, un entraînement est nécessaire pour garantir cette reproductibilité. En essayant de quantifier l'erreur commise sur la reproductibilité de position de la tumeur, Wong et al ont rapporté une mobilité du diaphragme de  $4 \pm 3,3$  mm[64]. Dawson et al ont mesuré un offset de 2,5 mm pour la position du foie. De plus, ces techniques de blocage respiratoire ne sont pas applicables sur tous les patients, une étude de présélection a montré un pourcentage de réjection de 33% [58]. La précision atteinte par cette technique de blocage respiratoire ne permet pas d'envisager son utilisation dans le processus d'irradiation stéréotaxique qui nécessite une précision beaucoup plus importante.

### Radiothérapie Asservie à la Respiration (RAR) ou « Gating »

Pour éliminer les effets négatifs des méthodes précédemment mentionnées, la radiothérapie asservie à la respiration (RAR) ou « Gating » semble une solution acceptable. Cette méthode permet au patient de respirer normalement et le faisceau de rayonnement est activé seulement pendant une portion spécifique du cycle respiratoire [65]. Cette portion est normalement connue sous le nom « gate ». La position et la largeur de cette fenêtre d'irradiation sont déterminées en utilisant des marqueurs externes pour enregistrer le mouvement respiratoire à l'aide d'une caméra et de marqueurs internes (fiducials) qui indiquent le mouvement de la cible. Des méthodes basées sur le déplacement et d'autres basées sur les phases respiratoire ont été utilisées pour la réalisation du gating [66]. La fenêtre d'irradiation est typiquement choisie sur une phase du cycle respiratoire pendant laquelle le mouvement de la tumeur est minimal tel que l'expiration, ou lorsque le volume des poumons est maximal comme à l'inspiration (Figure 15). Malgré la respiration normale du patient, l'irradiation ne se fait que pendant une certaine portion du cycle connue sous le nom de « Duty Cycle », qui représente le ratio entre la largeur de la fenêtre sur la durée totale du cycle respiratoire. Ceci allonge notablement la durée du traitement, puisque le « Duty Cycle » est typiquement autour de 25% de la durée du cycle respiratoire. En fin, le mouvement de la tumeur et la stabilité du modèle en RAR restent un challenge pour cette méthode [67].

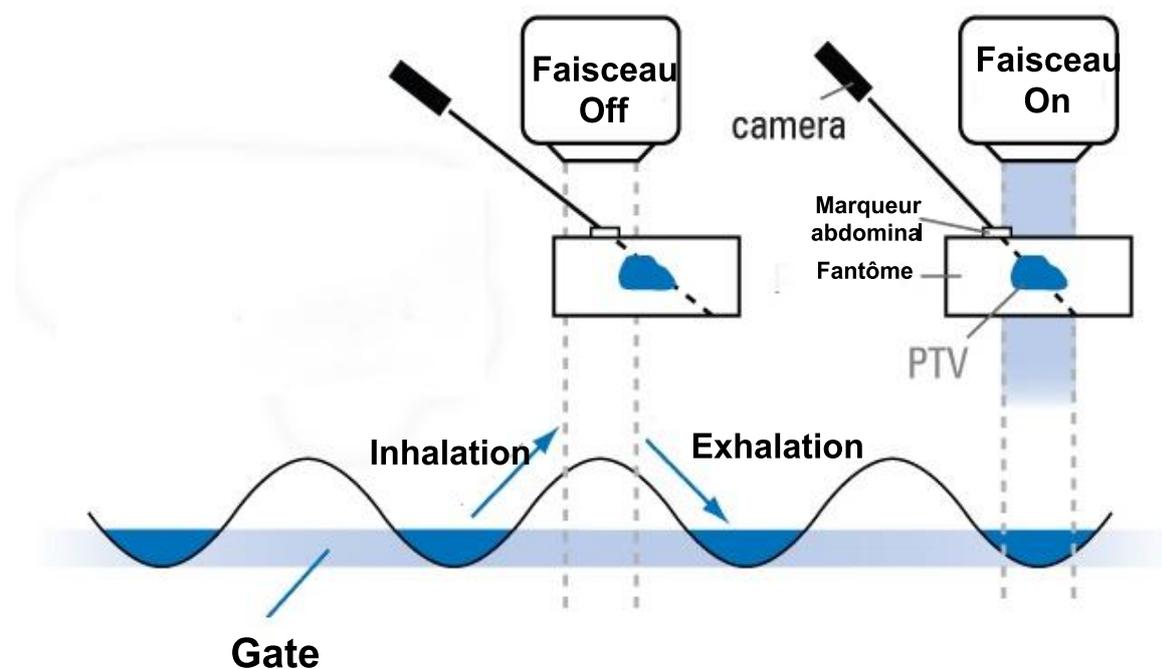


Figure 15. Une présentation schématique de *gating*, la *fenêtre d'irradiation* est à la fin de l'expiration. « *Duty cycle* » en bleu

### Les techniques actives de suivi en temps réel

Le développement technologique pendant les dernières années a permis aux spécialistes de radiothérapie d'améliorer leurs stratégies de prise en charge des mouvements respiro-induits. Des techniques sophistiquées, qui présentent un nouvel aspect pour traiter les tumeurs dans la région abdomino-thoracique, sont utilisées dans le cadre de ce qui est répertorié sous le nom « *Real Time Tracking* » ou *suivi en temps réel* [48]. Ce type de stratégie est basé sur le repositionnement dynamique du faisceau, permettant de suivre en continu le mouvement respiro-induit de la tumeur. Ceci permet d'éliminer ou au moins de diminuer la nécessité d'ajouter une marge importante autour du CTV pour prendre en compte le mouvement respiro-induit de la tumeur. De plus, cette technique permet d'irradier la tumeur pendant tout le cycle respiratoire est en d'autre terme d'obtenir une efficacité maximale avec un « *Duty Cycle* » de 100%

Pour les faisceaux de photons, il y a trois méthodes principales pour remplir cette mission [48, 68]:

- Déplacer le patient en utilisant la table de traitement.
- Modifier l'ouverture du collimateur.
- Bouger la source de rayonnement.

Avec des faisceaux de particules chargées, ce but est réalisable en utilisant des champs électromagnétiques qui permettent de diriger les faisceaux de rayonnement.

### *Ajustement par la table de traitement*

Cette méthode a été étudiée par Bel et al [69]. Ils ont montré que la compensation du mouvement respiro-induit intra-fractionnelle de la tumeur, en bougeant la table de traitement, est faisable et permet d'ajuster la position du patient d'une façon intermittente. Une étude plus récente a été menée par D'Souza et al [69, 70] qui a montré la possibilité d'utiliser une table de traitement robotisée pour compenser le mouvement induit intra-fractionnelle de la tumeur par la respiration. Malgré sa faisabilité, cette technique semble très inconfortable pour le patient, du fait de la nécessité de bouger la table de traitement d'une façon continue.

### *Collimation dynamique du faisceau*

En essayant de trouver une façon plus confortable pour le patient pouvant remplacer la méthode précédente, plusieurs travaux ont montré que le suivi en temps réel du mouvement respiro-induit de la tumeur, en changeant l'ouverture des Collimateurs Multi Lames (CML)

## Etat de l'art

(Figure 16) d'une façon synchronisée par rapport au mouvement de la tumeur, est possible. Cette méthode permet de compenser l'effet du mouvement intra-fraction de la tumeur dû à la respiration [71-73].

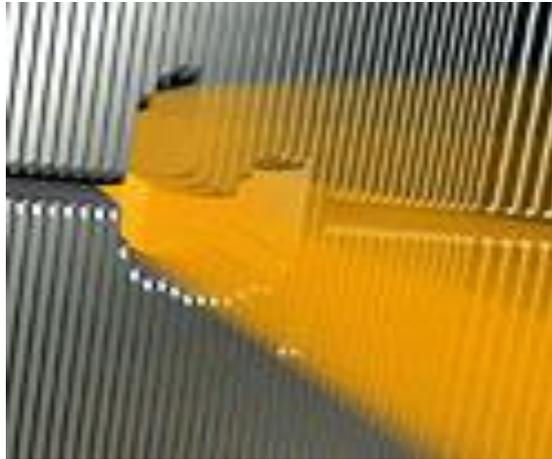


Figure 16. Collimateur Multi Lames

Cependant, cette méthode a plusieurs limites, qui peuvent être résumées en trois points :

1. Le besoin de déplacer les lames du collimateur, de façon à compenser l'effet du mouvement respiratoire, implique un mouvement d'une fréquence relativement élevée, autrement dit une surcharge du mouvement de Va et Vient (Wear and Tear) sur les lames du collimateur.
2. En radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI), le mouvement demandé pour le suivi respiratoire peut parfois se superposer à celui demandé par la RCMI, et l'on risque de dépasser la limite mécanique du collimateur.
3. La résolution du suivi de mouvement respiro-induit par les collimateurs multi lames est limitée par la largeur des lames. De plus, il y aurait une difficulté à remplir les conditions de conformité à la forme de la tumeur et des besoins de suivi respiratoire.

### Déplacement dynamique de la source de rayonnement

La dernière méthode pour suivre le mouvement intra fractionnel respiro-induit de la tumeur consiste à bouger dynamiquement la source de rayonnement. Le sous-système Synchrony™ du CyberKnife™ comporte l'une de ces techniques qui peut être considérée comme la plus sophistiquée d'entre elles. Un avantage très important du sous système Synchrony™, est la possibilité de respirer librement combinée à l'utilisation de tout le cycle respiratoire pour irradier la tumeur.

La détection directe de la position de la tumeur est un grand défi et un élément indispensable, lorsqu'on parle de suivi respiratoire en temps réel. La vitesse relativement élevée

## Etat de l'art

du mouvement respiro-induit implique un enregistrement quasi continu de la position de la tumeur. Celui-ci peut être accompli par l'implantation de grains d'or dans ou autour de la tumeur, ce qui permet de la repérer par des systèmes fluoroscopiques [67, 74]. Malgré la radio-opacité des grains d'or, qui les rend détectables avec une faible dose de rayons X, l'imagerie fluoroscopique délivre une dose à la peau de l'ordre de 2 cGy/min [74]. Pour un traitement relativement long, tel que la SRS ou la SBRT, la dose additionnelle générée par le suivi continu en utilisant un système de fluoroscopie n'est pas négligeable, et doit être prise en compte.

En vue de diminuer la dose provenant du suivi respiratoire, des techniques hybrides (Figure 17) ont été étudiées et utilisées. Ce genre de technique combine l'imagerie radiographique intermittente, et les mesures continues des positions de marqueurs externes fixés sur le thorax ou l'abdomen du patient [68, 75-78] pour assurer le suivi du cycle respiratoire.

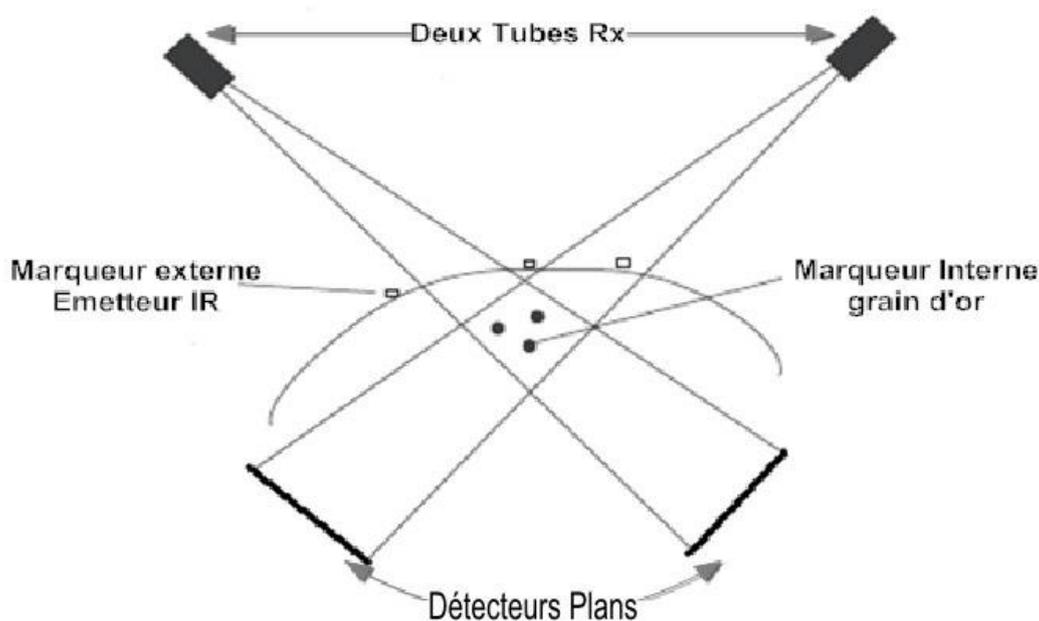


Figure 17. Méthodologie hybride pour le suivi respiratoire en temps réel

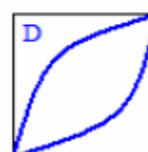
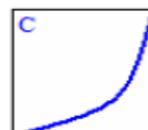
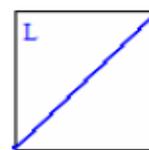
Le sous-système Synchrony™ utilise cette méthodologie hybride où le suivi du mouvement respiro-induit de la tumeur est basé sur un modèle de corrélation entre la position interne de la tumeur et la position des marqueurs externes. Au début du traitement, la position interne de la tumeur est mesurée par l'acquisition de plusieurs images radiographiques RX en différentes phases du cycle respiratoire. Un modèle de corrélation est généré par ajustement entre la position interne 3D de la tumeur aux différentes phases du cycle respiratoire et la position simultanée correspondante des marqueurs externes. Pendant le traitement, la position de la tumeur est obtenue en utilisant ce modèle, les informations concernant la position de la tumeur

## Etat de l'art

sont à leur tour envoyées au bras robotique et celui-ci bouge dynamiquement et précisément le LINAC afin de maintenir le bon alignement entre les faisceaux de rayonnement et la tumeur.

En fait, le type du modèle de corrélation est modifié selon l'allure du mouvement et la trajectoire de la cible. De ce fait, il existe trois types de modèle de corrélation :

1. Un modèle linéaire : utilisé quand le mouvement de la cible prend une trajectoire rectiligne, et ne montre pas de déphasage entre le mouvement de la cible et le mouvement des marqueurs externes.
2. Un modèle quadratique : utilisé lorsque la cible se déplace en arrière et en avant le long d'un arc.
3. Un modèle dual quadratique : utilisé dans le cas de déphasage entre le mouvement de la tumeur et le mouvement des marqueurs externes, ou en cas de mouvement respiratoire avec l'hystérésis



### L'hystérésis

#### Définition:

Le retard de l'effet (mouvement de la tumeur) sur la cause (contractions musculaires). Il en résulte que la tumeur prend deux chemins différents pendant l'inspiration et l'expiration [48, 79].

#### Origine

La tendance du poumon pour revenir à son volume dégonflé est opposée ou contrée par la tendance de la cage thoracique à s'étendre vers l'extérieur. Typiquement, le temps d'inspiration est plus long que le temps d'expiration. La pression transpulmonaire, qui présente la différence entre la pression de gaz respiré et la pression pleurale autour des poumons, est diminuée pendant l'inhalation et récupérée pendant l'exhalation. Pendant une respiration normale, le volume dégonflé du poumon est plus grand que le volume gonflé pour la même pression transpulmonaire. Ce qui est appelé hystérésis, peut être attribué à la relation complexe volume-pression entre les poumons et de la cage thoracique.

#### Description Physique

La Figure 18 donne l'explication physico-mathématique de l'hystérésis, qui est dû au déphasage entre les deux directions du mouvement.

Lors de l'absence du déphasage entre les deux directions du mouvement (A), la trajectoire respiratoire de la tumeur est linéaire (B).

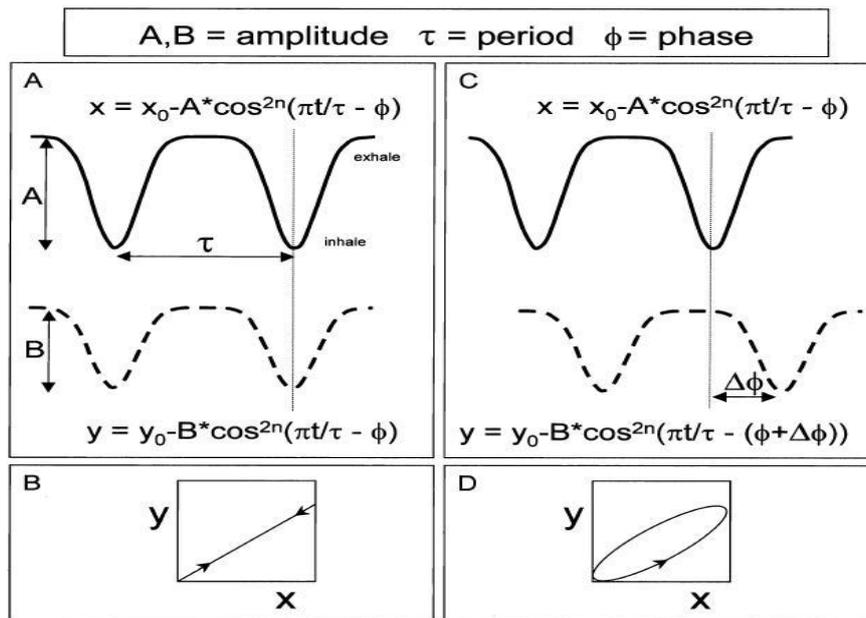


Figure 18. Physique de l'hystérésis Seppenwoold et al [80]

Alors que la présence de déphasage  $\Delta\Phi$ (C) se traduit par la présence d'hystérésis (D). Mathématiquement parlant, pour la même position sur x il existe deux positions possibles sur y selon la phase respiratoire (inspiration-expiration). La forme d'hystérésis (elliptique ou circulaire) dépend du nombre de déphasage entre les deux directions, et l'étalement est lié aux amplitudes de x et y [80].

### Présence

Seppenwoolde et al dans leur étude sur les trajectoires des tumeurs pulmonaires ont indiqué la présence d'hystérésis pour 10 patients /20 patients inclus dans cette étude. Les hystérésis observées étaient essentiellement dans le plan latéral (Ant-Pos/Sup-Inf), avec quelques cas observés dans les deux autres plans. Parfois le déphasage ne se traduit pas par une hystérésis car le mouvement de la tumeur est inférieur à 1mm.

Le choix du type de modèle de corrélation se fait de façon à obtenir la plus petite erreur possible entre la position calculée et la position réelle de la tumeur (Cf matériel et méthodes).

Murphy [68] a indiqué que n'importe quel système de suivi respiratoire en temps réel doit répondre à deux problèmes issus de la vitesse du mouvement respiro-induit de la tumeur :

1. Mesurer la position de la cible quasiment en temps réel.
2. Prédire la position de la tumeur, ce qui permet de compenser le temps de latence par une réponse corrective du mouvement de la source de rayonnement.

## Etat de l'art

La nature périodique du mouvement respiratoire laisse l'espoir d'être capable de résoudre les deux problèmes ci-dessus mentionnés en combinant deux éléments : l'observation et l'inférence. Pour comprendre la nécessité de prédiction, il faut savoir que n'importe quelle boucle de contrôle de suivi respiratoire en temps réel doit contenir un block prédictif pour un délai de 50 ms à 500 ms (par exemple le temps nécessaire pour obtenir un image fluoroscopique). En théorie, la régularité du cycle respiratoire permet d'estimer la position de la tumeur dans un délai de quelques millisecondes. Mais la réalité est totalement différente, et plus compliquée pour les raisons suivantes :

1. Le cycle respiratoire n'est pas strictement régulier, car il varie en amplitude et en période [75, 81],
2. La plus grande partie du mouvement a lieu pendant un petit segment de cycle,
3. Il existe une certaine incertitude, comme pour toutes les mesures physiques, dans la procédure de mesure de la position de la tumeur,
4. Lors de l'utilisation de marqueurs externes, l'incertitude se compose de l'incertitude de la mesure de la position des marqueurs externes et de celle de la mesure de la position de la tumeur.

Il y a deux stratégies pour prédire la position de la tumeur :

- I. Développer un modèle mathématique, qui présente le mouvement respiratoire comme une fonction mathématique périodique paramétrique [82, 83].
- II. Utiliser des algorithmes empiriques, qui prévoient la position de la tumeur en utilisant un échantillon de son mouvement antérieur. Ce type d'algorithmes est connu sous le nom « *Adaptive Filters* » [84]. Ils sont généralement utilisés dans toutes les applications de contrôle en temps réel, et doivent synchroniser la réponse avec un signal d'entrée, qui est produit par un mécanisme inconnu, très compliqué et très bruité. Dans le cas le plus simple, ces filtres collectent un échantillon du passé du signal, et essayent de trouver la meilleure estimation discrète de la future position, en réalisant une combinaison linéaire pondérée. Si le signal n'a pas de période moyenne invariante, ces filtres peuvent converger facilement et rapidement vers une solution optimale. Sinon, il faut utiliser des filtres plus sophistiqués. Finalement, ils mettent à jour leurs coefficients pour prendre en compte la variation en périodes du signal.

En fait, le sous système Synchrony™ utilise des filtres adaptatifs (Cf matériel et méthodes), en vue de prédire la position de la tumeur pour compenser un temps de latence issu de l'inertie du bras robotique portant le LINAC.

## Etat de l'art

Cavedon et al [85-87] ont analysé les signaux respiratoires enregistrés par Synchrony™, afin d'estimer l'incertitude des algorithmes de prédiction utilisés pour compenser le temps de latence du système, en vue de modifier les stratégies de planification et de suivi. C'est pourquoi ils ont récupéré les signaux respiratoires de 53 patients qui ont été traités par le CyberKnife™ pour des tumeurs cancéreuses situées dans le foie et les poumons. Il a été demandé aux patients de respirer d'une façon régulière pendant une certaine durée. Les résultats ont montré une erreur de prédiction qui peut atteindre jusqu'à 2 mm pour des périodes plus longues que 5 secondes, dans le cas des cycles respiratoires irréguliers. Ceci peut avoir une influence délétère sur la performance des algorithmes de prédiction. En vue de s'affranchir de ce problème, plusieurs solutions ont été proposées. Comme, par exemple, de redéfinir les marges pour le PTV patient par patient. Une autre solution plus fine peut être l'utilisation d'algorithmes personnalisés de prédiction, selon les caractéristiques et la variation du cycle respiratoire, et en choisissant cet algorithme sur la base de l'analyse des premières minutes avant l'irradiation. Enfin, ce problème peut être résolu par l'intégration de filtres passe-bande ou « *notch* » dans les algorithmes de prédiction afin de supprimer les fréquences non souhaitées.

Wu et al [88] pour tester la performance de modèle de corrélation utilisé pour le suivi respiratoire en temps réel par Synchrony™, ont étudié les signaux respiratoires pour 21 patients, qui ont été traités par le CyberKnife™ pour des tumeurs pulmonaires sur 97 fractions, avec un nombre de 1 à 5 fractions par patients (3 fractions en moyenne). Au centre d'Indianapolis, les durées des fractions varient entre 25 et 120 min. Le modèle de corrélation a été reconstruit en réalisant l'acquisition de 6 à 8 images RX au début du traitement. Ce modèle est actualisé après 5 à 10 faisceaux de traitement. Les données incluses dans cette étude sont :

1. Les positions 3D des tumeurs, qui ont été déterminées par le système d'imagerie RX.
2. Les positions des trois marqueurs externes, émetteurs infrarouges LEDs, enregistrés par la camera stéréo Synchrony™.
3. La sortie du modèle de corrélation, qui présente les positions calculées de la tumeur à partir des positions des marqueurs externes LEDs.
4. Les positions prédites des tumeurs en vue de compenser le temps de latence du système.

Les derniers groupes de données sont échantillonnés avec une fréquence autour de 26 Hz. La performance du modèle de corrélation peut être testée en utilisant l'erreur de corrélation, ceci présente la différence entre la position de la tumeur calculée par le modèle de corrélation et celle mesurée par le système d'imagerie RX au même moment.

## Etat de l'art

La précision de prédiction peut être évaluée en comparant le mouvement modélisé et le mouvement prédit. Une comparaison entre les positions mesurées par le système d'imagerie RX et les positions prédites permet d'évaluer l'efficacité du traitement et fournit des informations en retour (feedback), qui permettent d'améliorer la définition des marges (PTV) en vue de rehausser la qualité du traitement.

Les résultats montrent que le modèle prédictif fonctionne bien lors d'un mouvement assez rapide, contrairement au cas d'un mouvement lent comme à la fin de l'inspiration et de l'expiration, et surtout aux points d'inflexion. La fidélité du modèle de corrélation change au cours du temps, avec une erreur de corrélation qui peut atteindre jusqu'à 11,5 mm. Les modifications sur les marges ont été calculées, et ont montré une expansion des marges jusqu'à 11,53 mm pour couvrir 100% du volume à traiter pendant tout le traitement.

Une autre méthodologie a été utilisée par Wong et al [89]. Cette méthode est basée sur l'utilisation d'un système de suivi optique (Optrack de Northen Digital, Watreloo, Canada), pour mesurer la précision d'alignement des faisceaux de rayonnement avec la cible. Cette précision a été mesurée en calculant la distance entre le LINAC et la cible. Un véritable alignement des faisceaux grâce à Synchrony™ est atteint, si la distance entre le LINAC et la cible reste constante. La mesure choisie pour déterminer cette précision est l'écart type des distances entre le LINAC et la cible pour chaque faisceau, sachant que l'enregistrement de ces distances se fait à une fréquence de 30 Hz. La cible est simulée par un objet-test ball-cube, pour une dose de 30 Gy prescrite à l'isodose 100%. Cet objet-test est posé sur une plateforme simulant la respiration, pilotée par un ordinateur, pour générer un mouvement sinusoïdal 3D caractérisé par les amplitudes suivantes : 10 mm supérieur-inférieur, 10 mm antérieur-postérieur, et 5 mm droite-gauche. Les trois axes sont en phase avec une période de 5 s. Cette configuration a permis de suivre 61 faisceaux parmi les 89 faisceaux utilisés pour délivrer la dose prescrite car le reste des faisceaux ne pouvaient pas être suivi, le LINAC bloquant la vision d'Optrack. Les résultats obtenus à partir de ces faisceaux montrent une précision de suivi de  $0,82 \pm 0,27$  mm et mettent en évidence la capacité de Synchrony™ à suivre le mouvement de la cible.

Hoogeman et al [90] ont évalué la précision clinique d'un traitement par le CyberKnife™, avec un suivi respiratoire en temps réel, par une analyse des fichiers d'enregistrement (fichiers log) obtenus pendant les traitements de 44 patients atteints de cancer du poumon. Ils ont calculé l'erreur de modèle de corrélation entre le mouvement respiratoire externe et le mouvement interne de la cible, et l'erreur commise en prédiction de la position tumeur.

Les valeurs d'erreur de corrélation étaient :  $-0,1 \pm 0,3$  mm dans la direction supérieure-inférieure Sup-Inf,  $0,0 \pm 0,3$  mm dans la direction gauche-droite G-D, et  $-0,2 \pm 0,3$  mm dans la

## Etat de l'art

direction Ant-Pos. Les écarts types intra-fraction autour de la valeur moyenne d'erreur de corrélation pour chaque fraction varient de 0,2 à 1,9 mm dans la direction Sup-Inf, 0,1 à 1,9 mm dans la direction G-D, et 0,2 à 2,5 dans la direction A-P. L'erreur moyenne de prédiction était nulle  $0 \pm 0$  mm dans toutes les directions présentées pour toutes les fractions. Les écarts types intra-fraction de l'erreur de prédiction, calculées autour de la valeur moyenne de chaque fraction varient de  $0,0 \pm 2,9$  mm Sup-Inf,  $0,0 \pm 1,3$  mm G-D, et  $0,0 \pm 1,4$  (A-P). D'après les valeurs précédemment rapportées, on peut dire que le suivi respiratoire en temps réel par Synchrony™ est capable de garantir la précision géométrique de traitement, et peut compenser l'effet du décalage du cycle respiratoire inter et intra fraction. La compensation de décalage intra-fraction s'effectue grâce à la mise à jour du modèle de corrélation, en acquérant fréquemment des nouvelles images RX. Il en résulte que le suivi respiratoire par le sous-système Synchrony™ permet de réduire les marges autour de la cible à traiter.

Seppenwoolde et al[91] ont mené une étude de simulation par ordinateur afin de tester la performance du suivi respiratoire par Synchrony™. Ils utilisent un modèle de corrélation entre la position interne de la tumeur et les positions des marqueurs externes, contenant 15 points, dont les Ys présentent la position de la tumeur, et les Xs présentent les positions des marqueurs externes, ces coordonnées étant mesurées simultanément, et utilisées pour reconstruire le modèle de corrélation par un processus de lissage utilisant la méthodologie des moindres carrées. Comme le protocole clinique appliqué lors d'un traitement par le CyberKnife™ ne permet pas de réaliser une acquisition continue de la position de la tumeur par le système d'imagerie RX (à une fréquence standard d'acquisition d'environ 1 image.min<sup>-1</sup>), des données déjà enregistrées, pour huit patients souffrant de cancer du poumon déjà traités par l'utilisation du « *gating* » respiratoire ont été exploités. Elles contiennent les enregistrements continus pour les deux mouvements : interne de la tumeur et marqueurs abdomino-thoracique externes. Le fait d'avoir des enregistrements continus simultanés pour les deux mouvements permet de vérifier si la basse fréquence d'acquisition d'images RX pendant le traitement par le CyberKnife™ dégrade la qualité du modèle de corrélation. Les résultats montrent clairement que les erreurs géométriques de traitement diminuent largement et constamment grâce à l'utilisation de Synchrony™. Un modèle linéaire de corrélation est efficace, pour garantir le bon alignement des faisceaux de rayonnement avec la tumeur et réduire les erreurs de suivi. En cas de mouvement d'hystérésis, un modèle curvilinéaire peut réduire légèrement l'erreur de suivi. Le choix de reconstruire le modèle de corrélation en utilisant les informations de 15 points convient dans la plupart des cas et permet de calculer la position de la tumeur à partir de la position des marqueurs externes. Dans quelques cas, il est préférable de changer le modèle de corrélation pour prendre en compte la modification du cycle respiratoire. Afin de connaître l'effet de la

## Etat de l'art

fréquence d'acquisition des images RX sur la performance du modèle de corrélation, les deux plus grands enregistrements (140-250 s) ont été utilisés, avec une simulation d'images RX pour des intervalles de 5, 15 et 20 s. Les résultats montrent une diminution de l'erreur seulement pour les intervalles courts (ex 5 s). Etant donné la longue durée de la séance de traitement par le CyberKnife™ (typiquement 60-90 min) la mise à jour du modèle de corrélation est essentielle. Cette mise à jour permettra de prendre en compte le changement dans l'allure du cycle respiratoire. Mais il reste encore plusieurs sources d'erreurs, tel que le mouvement résiduel à cause du bruit dans les données enregistrées (1 mm), l'incertitude du système et du modèle (1mm), et les changements soudains ou avec le temps qui ne sont pas détectés par le système. Ces points doivent être pris en compte pour définir les marges (PTV) autour de la cible à traiter. Les algorithmes de prédiction fonctionnent correctement, quand le cycle respiratoire du patient est plus ou moins régulier mais pour certains cas, une irrégularité importante peut perturber la prédiction de la position de la tumeur. La phase d'expiration étant plus longue et le système ne permettant pas d'acquérir les images RX d'une façon continue, ceci peut augmenter la difficulté d'obtenir suffisamment d'informations concernant la position de la tumeur dans ou autour de la phase d'inspiration. Dans ce cas, la fidélité et la précision du modèle curvilinéaire peuvent être dégradées, car étant reconstruit sur un petit domaine de mouvements il en résulte une sensibilité au bruit accentuée. De plus, le modèle curvilinéaire repasse à un modèle linéaire, si l'étendu du mouvement externe dépasse celui pour lequel le modèle curvilinéaire a été prévu. Malgré tout, l'utilisation de CyberKnife™ et de son sous-système de suivi respiratoire Synchrony™, permet de réaliser une radiothérapie hypo-fractionnée fiable des tumeurs qui bougent avec la respiration.

Nioutsikou [92] et al, pour réaliser une étude expérimentale de la performance de Synchrony™, ont utilisé les signaux respiratoires de deux patients atteints de cancer du poumon. Ces signaux ont été enregistrés par un système Mitsubishi « **Real Time Tumor Tracking** » avec un taux d'échantillonnage de 30 images par seconde. Comme la plus longue durée d'enregistrement était 2 min, les signaux ont été coupés et bouclés d'une façon à garantir une transition fine, pour produire des signaux assez longs pour délivrer le plan dosimétrique. Le choix des signaux a été fait sur la base de la présence d'une irrégularité en fréquence et en amplitude, et le deuxième patient montre un déphasage entre le mouvement externe et interne. Les signaux ont été injectés à un objet-test anthropomorphe PULMONE permettant de simuler le mouvement respiratoire et pouvant recevoir deux films Gafchromic EBT (International Specialty Products, New Jersey, USA). La durée de traitement était de 15 min pour un débit de dose de 400 UM/min.

Trois étapes de mesures ont été faites :

## Etat de l'art

- I. Le plan est délivré sans mouvement (stage statique)
- II. Le plan est délivré avec simulation du mouvement, et le suivi respiratoire est désactivé.
- III. Le plan est délivré avec simulation du mouvement, et le suivi respiratoire est activé.

Vingt quatre heures après l'irradiation, la numérisation des films a été faite par un scanner Epson (Epson Expression 1680Pro, UK). La conversion image-dose a été réalisée par l'application d'une courbe d'étalonnage qui couvre une gamme de dose de 0,5 à 8 Gy et avec un pas de 0,5 Gy. Une analyse d'index gamma avec 3mm, 3% comme critères a été utilisée, pour tester l'efficacité du suivi respiratoire par Synchrony™. Il est très important d'indiquer que les auteurs n'ont pas comparé les plans délivrés avec les plans prescrits, mais les deux derniers plans (avec mouvement) avec celui qui est considéré comme référence (statique). Le pourcentage de pixels dont les valeurs gamma sont supérieures à 1 était :

- 1) 15 % pour le premier patient et 8 % pour le deuxième, lors de la comparaison entre le mode statique et le mode avec mouvement et le suivi respiratoire désactivé.
- 2) 3 % pour le premier patient et 2 % pour le deuxième, lors de la comparaison entre le mode statique et le mode avec mouvement et le suivi respiratoire activé.

Les régions rejetées par l'analyse gamma ne peuvent pas être liées à la présence d'un fort ou faible gradient de dose.

Maucevic et al [93] ont étudié la faisabilité de la radiochirurgie en une seule fraction, pour traiter 15 patients porteurs d'un cancer du poumon, avec une dose de 24 Gy prescrite à l'isodose 75%. Une série de tests a été réalisée en utilisant un objet-test ball-cube. Cet objet-test contient 5 fiducials (grains d'or) et est fabriqué en matériau « eau solide ». La cible à traiter est présentée ou simulée par une sphère en acrylique, dont le diamètre est de 31,75 mm. Deux films pré-coupés Gafchromic MD55 (International Specialty Products, New Jersey, USA) ont été insérés dans les deux plans centraux orthogonaux de l'objet-test, pour récupérer les distributions de dose en deux plans Ant-Post/ Sup-Inf, G-D/ Ant-Post. L'acquisition des images scanner s'est faite avec une épaisseur de coupe de 1,2 mm, puis les images ont été utilisées pour générer un plan dosimétrique isocentrique avec un collimateur 25 mm, qui délivre une dose de 21 Gy sur l'isodose 70%. La simulation du mouvement respiratoire est réalisée par une plateforme, qui donne un mouvement périodique sous une forme de  $\sin^3$ , dont l'amplitude est de 25 mm dans la direction supéro-inférieure comme mouvement interne de la cible. La fréquence du mouvement était d'environ 15 cycles /min.

Cinq mesures ont été effectuées. Une mesure statique, qui présente la valeur référence, et quatre mesures avec mouvement, pour quatre déphasages différents- 0°, 10°, 20°,30°- entre le

## Etat de l'art

mouvement interne de la cible et le mouvement externe des marqueurs. Les valeurs rapportées de la précision géométrique « end-to-end » étaient respectivement 0,20 mm, 0,20 mm, 0,59 mm, 0,12 mm et 0,56 mm. Une mesure additionnelle avec un mouvement 3D a été faite, et a montré une précision de 0,55 mm, alors que la valeur obtenue pour un mouvement de mêmes caractéristiques, sans activer le suivi respiratoire, était de 5,12 mm. Le gradient de dose a aussi été mesuré, en utilisant la pente entre l'isodose 20% et l'isodose 80%. La valeur calculée sur le plan dosimétrique était de 262 cGy/mm. Alors que ces valeurs varient entre 270 cGy/mm et 318 cGy/mm pour les valeurs mesurées par les films. De plus, la largeur du profil à 50% de la dose a été mesurée, et seulement les valeurs correspondantes aux déphasages 20° et 30° ont montré respectivement un élargissement de 0,55 mm et 0,25 mm, par rapport à la largeur du profil mesurée sans mouvement de 33,4 mm. Malgré l'utilisation des cycles respiratoires réguliers, les résultats mentionnés ci-dessus reflètent la haute précision géométrique de traitement par le CyberKnife™ et son sous système de suivi respiratoire Synchrony™ avec des valeurs inférieures à 1mm pour les différents déphasages utilisés.

Cavedon et al[94] dans une étude multi centriques (3 centres) ont examiné la performance de suivi respiratoire en temps réel par Synchrony™. Pour réaliser ce but, les auteurs ont utilisé un prototype de plateforme pour simuler le mouvement respiratoire. Fabriquée par ACCURAY, cette plateforme a été ultérieurement considérée comme un outil standard pour le contrôle de qualité de Synchrony™. Cette plateforme génère deux mouvements interne et externe. Le mouvement interne de la cible a une forme d'onde  $\sin^3$ , et une amplitude totale de déplacement de 25 mm, d'une façon linéaire et en une seule direction Sup-Inf. Le mouvement externe se fait avec un support, sur lequel les LEDs sont fixées, et qui bouge dans la direction antérieure-postérieure, avec une trajectoire quasiment perpendiculaire à la direction du mouvement interne. L'amplitude du mouvement externe est autour de 10 mm. Le déphasage entre le pic du mouvement interne et celui du mouvement externe est variable entre 0° et  $\pm 180^\circ$ . La précision géométrique du traitement a été évaluée en utilisant des films Gafchromic MD55 et le test end-to end, pour les déphasages suivants 0°, 10°, 20°, et 30°.

La moyenne des valeurs de précision géométrique, pour les déphasages 0°, 10°, 20° dans les trois centres est 0,32 mm, et les valeurs mesurées de précision géométrique ne montrent pas une tendance constante sur ce domaine de déphasage. Alors que la valeur rapportée pour le déphasage de 30° est 0,77 mm, ses plus grandes composantes sont 0,41 mm dans la direction Gauche-Droite, et 0,47 mm dans la direction Supérieure-Inférieure.

Le gradient de doses - mesuré dans un seul centre - avait une valeur moyenne de 273,5 cGy/mm pour les mesures en statique et en mouvement avec des phases de 0°, 10°, 20°, et sans

## Etat de l'art

tendance constante dans ce domaine de phases. La valeur mesurée de gradient de dose pour un déphasage de 30° était 236,9 cGy/mm. Les résultats précédents montrent la précision géométrique sub-millimétrique du traitement par le CyberKnife™ avec un suivi respiratoire par Synchrony™ pour des déphasages jusqu'à 30°. Le haut gradient de dose à la périphérie de la cible est conservé et n'est pas significativement affecté pour des déphasages supérieurs à 20°.

Muñoz et al [95] en utilisant un objet-test dynamique CIRS, qui peut simuler le mouvement respiratoire sinusoïdal, dont les amplitudes sont : 40 mm pour la translation supéro -inférieure, 7 mm pour rotation en gauche-droite, et 7 mm par rotation en antéro-postérieure, avec des périodes autour de 4 s. Quatre mesures ont été réalisées, les deux premières avec une dose de 30 Gy prescrite sur l'isodose 70%, répartie sur 69 faisceaux et délivrée en 94 min. Les deux autres mesures en délivrant une dose de 30 Gy prescrite sur l'isodose 80%, répartie sur 34 faisceaux et délivrée en 73,5 min. Les deux films Gafchromic MD55 insérés dans l'objet-test ball-cube ont été numérisés 12 h après l'irradiation, par un scanner Epson Expression 1680, avec 300 dpi et 16 bits images en niveau de gris. La méthodologie end-to-end a été utilisée pour mesurer la précision géométrique. Les résultats étaient 0,58 mm, 0,45 mm pour les deux premiers plans, et 0,76 mm, 0,74 mm pour les deux autres.

Le Tableau VI présente un résumé des résultats des mesures de la précision géométrique pour un traitement par le CyberKnife™, effectuées dans les différents services, avec les paramètres de mouvement respiratoire simulé et en utilisant différents systèmes.

Tableau VI Différentes résultats des mesures de précision géométrique avec suivi respiratoire

Forme de mouvement	Paramètres du mouvement respiratoire			Précision géométrique	Nombre de CK	Nombre de Mesures
	Amplitude	période	Déphasage			
Sin <sup>4</sup>	25	3,6	0 - 30	0,7 ± 0,3	3	9 [96]
Sin <sup>4</sup>	25	3,6	0 - 30	≤ 0,6	1	2 [97]
Sin <sup>3</sup>	25	~ 4	0 - 20	≤ 0,4	3	9 [94]
Sin <sup>3</sup>	25	~ 4	30	≤ 0,8	3	3 [94]
Sin <sup>3</sup>	25	~ 4	0 - 30	≤ 0,6	1	5 [93]

**CK : CyberKnife™.**

## Etat de l'art

Les résultats exprimant la précision géométrique présentés dans le Tableau VI montrent une variation entre une valeur minimale de 0,4 mm et une valeur maximale de 0,8 mm. De plus, les mesures rapportées par Dieterich et al[96] montrent une grande variabilité inter-centres. Ceci montre l'importance de vérifier la performance du système Synchrony™ dans chaque centre.

Dieterich et al [98] ont utilisé des données générées par Synchrony™. Ces données sont typiquement stockées dans des fichiers logs de plusieurs types, qui contiennent les informations nécessaires concernant le mouvement respiro-induit de la tumeur, et utilisées pour réaliser le suivi en temps réel. Trente-six patients traités par 116 fractions ont été inclus dans cette étude, et présentent la population suivante :

- ❖ 27 tumeurs pulmonaires (16 lobes supérieurs, 4 lobes médians, 7 lobes inférieurs).
- ❖ 9 patients avec tumeurs du pancréas.

Tous les patients ont été positionnés sur la table de traitement en décubitus. Chaque tumeur contient 2 à 4 fiducials (grains d'or) pour déterminer sa position. Au cours du traitement, le mouvement externe a été enregistré par des émetteurs infrarouges LEDs fixés sur le thorax du patient, dans la région qui montre la plus grande amplitude de mouvement. Plusieurs images RX sont prises pour mettre à jour le modèle de corrélation entre les mouvements externe et interne. Pour chaque traitement, la localisation de la cible à la fin de l'inspiration et de l'expiration a été déterminée dans le système de coordonnées de patient, dont l'origine est le centre de masse des fiducials, avec les directions suivantes : X<sup>+</sup> supérieur, Y<sup>+</sup> gauche, Z<sup>+</sup> antérieur.

Les positions calculées par le modèle de corrélation ont été analysées, et les données qui correspondent à un modèle valide de corrélation ont été gradées. Celles qui correspondent à une perte de modèle ou un autre problème ont été manuellement enlevées, en utilisant les règles d'exclusion suivantes :

1. Les données qui ne présentent que du bruit, où le traitement a été suspendu et où le modèle de corrélation a été initialisé.
2. Au début du traitement, les grands mouvements qui correspondent au modèle incomplet.
3. Les grands intervalles de temps (plus de 5 s) sans changement d'amplitudes, a cause d'un problème de suivi des marqueurs externes (à noter que le temps d'échantillonnage est de l'ordre de 0,04 s ou précisément 38-39 millisecondes).
4. Un grand changement dans une seule direction, qui peut correspondre à un changement de la respiration de patient comme une toux.

Comme le montre la Figure 19, et pour calculer l'amplitude pic-vallée, un filtrage - moyenne glissante sur 25 éléments - a été appliqué (résultats en vert) pour enlever le bruit de haute

## Etat de l'art

fréquence dans les données brutes (ligne bleue pointée), et un filtrage- moyenne glissante sur 100 éléments - a été appliqué pour définir la ligne de base en rouge. Cette ligne de base divise chaque cycle respiratoire en deux phases inspiration-expiration, qui sont déterminées par l'intersection entre la ligne de base et la courbe du cycle respiratoire. Pour trouver les maxima et les minima, l'amplitude de pic-vallée a été présentée comme la différence entre le minimum et le maximum.

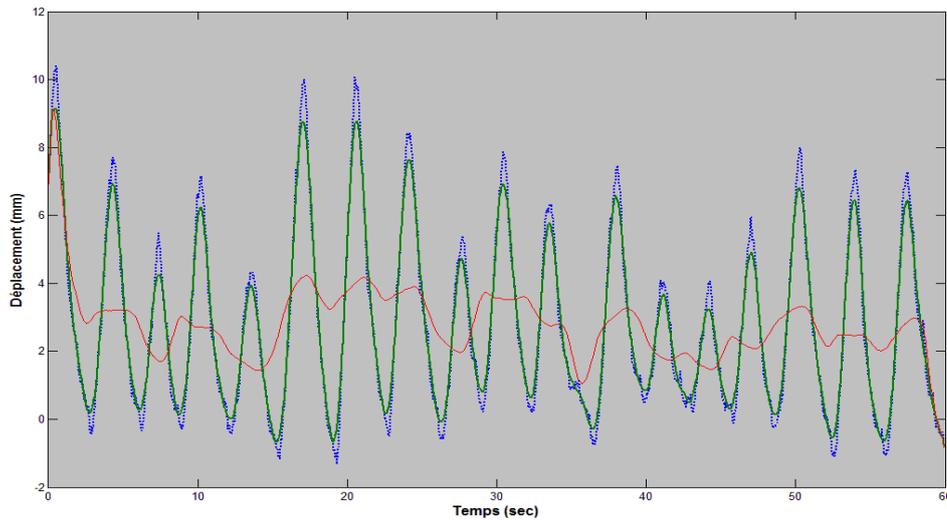


Figure 19. Traitement de données du mouvement respiratoire par Dietrich et al .

Les résultats pour les poumons étaient :

Tableau VII La plus petite et la plus grande amplitude de mouvement de tumeurs pulmonaires dans les différents lobes pulmonaires

<b>Direction</b>	<b>Sup-Inf</b>	<b>G-D</b>	<b>Ant- Post</b>
Poumons lobe supérieur	0,2 – 8,1 mm	0,1 - 12,6 mm	0,6 – 7 mm
Poumon lobe médian	0,7 - 7,4 mm	0,5 - 2,5 mm	0,6 - 3,4 mm
Poumons lobe inférieur	1,5 - 14 mm	0,1 - 12,6 mm	0,6 - 7 mm

Contrairement aux autres études, les auteurs ne croient pas que le calcul de moyennes des amplitudes, présente un véritable indicateur, puisqu'il y a une grande variance en amplitude d'un patient à un autre, pour la même position de la tumeur dans le poumon.

## Etat de l'art

Les auteurs indiquent les points suivants :

- Les caractéristiques et l'amplitude du mouvement respiratoire ne peuvent pas être estimés en se basant sur : l'âge, le genre, le poids, la taille, et les autres caractéristiques physiques du patient.
- Il y a une tendance générale d'augmentation en amplitude du poumon supérieur (plus petit) par rapport au poumon inférieur (plus grand). Malgré tout, la position de la tumeur n'est pas un bon indicateur de l'amplitude.
- Plus on est proche des bronches, moins le mouvement est linéaire.

La plus grande amplitude observée était de 38,7 mm pour un lobe pulmonaire inférieur, 25% des tumeurs du lobe supérieur pouvaient être traitées sans utiliser le suivi respiratoire par le sous système Synchrony™, avec une marge de PTV de 2 mm, parce que l'incertitude est du même ordre de grandeur que la précision du système Synchrony™ qui est de 1,5 mm. La grande fluctuation des valeurs autour de la valeur moyenne pour chaque patient peut être expliquée par l'erreur de suivi des fiducials ou par une respiration irrégulière.

Pour le mouvement respiro-induit des tumeurs du pancréas, les auteurs ont rapporté des déplacements, qui varient entre : 0,2 - 9,4 mm en supéro - inférieur, 0,1- 12,6 mm en gauche-droite, et 0,6 -1,7 mm en antéro- postérieur.

Enfin, les auteurs indiquent qu'une partie des patients peut être traitée en utilisant le suivi basé sur les structures anatomiques osseuses, sans avoir besoin d'implantation de fiducials (grains d'or), et la marge de PTV qui compense l'effet du mouvement respiro-induit de petites amplitudes est de l'ordre de la précision de Synchrony™. La direction dominante du mouvement respiro-induit des tumeurs situées dans le lobe inférieur du poumon, ou dans le pancréas, est la direction supéro-inférieure dû au mouvement diaphragmatique.

Suh et al [99] ont analysé le mouvement respiro-induit des tumeurs thoraciques et abdominales, en utilisant les données disponibles issues des fichiers logs de traitement par le CyberKnife™, avec un suivi respiratoire par Synchrony™. Cette étude inclut 42 patients, 30 patients avec des tumeurs pulmonaires, et 12 patients avec des tumeurs du rétro-péritoine qui ont été traitées au cours de 143 fractions. Les durées des données analysées varient entre 5 min et 86 min, avec une valeur moyenne de 30 min, et la valeur totale cumulative est 72 heures. Les auteurs ont utilisé la même méthodologie et les mêmes règles d'exclusion que pour le travail précédent [98] afin de traiter et déterminer les données choisies à analyser. Ce qui représente 70 218 cycles respiratoires, parmi lesquels 27 cycles étaient avec un temps - entre un pic et une vallée - inférieur à 0,4 s.

## Etat de l'art

La distance pic -vallée présentée comme une valeur moyenne pour tous les cycles était 0,48 cm, avec des valeurs moyennes qui varient d'une fraction à une autre entre 0,02 cm et 1,44 cm. La période moyenne de tous les cycles était 3,8 sec, avec des valeurs moyennes qui varient d'une fraction à autre entre 2,2 sec et 6,4 sec. En 57 fractions, qui présentent 40% de nombre total de fraction, les valeurs moyennes de distance pic - vallée étaient supérieures à 0,5 cm. La direction prédominante du mouvement était :

- la direction supéro-inférieure pour 60% de fractions.
- la direction antéro-postérieure pour 22% de fractions.
- la direction gauche-droite pour 18%.

Le mouvement était principalement linéaire, mais des grandes variations en amplitude, en direction, et en linéarité ont été observées, d'un patient à l'autre, d'une fraction à l'autre, voire d'un cycle l'autre.

Le Tableau VIII présente quelques exemples de d'amplitudes des mouvements respiro-induits, dans la direction supéro - inférieure, selon la localisation.

Tableau VIII Amplitudes des mouvements respiro -induit selon la location (Sup-Inf)

Localisation	Moyenne (min -max) mm	Référence
Poumons	18,5 (9-32)	[100]
Poumons	7,5 (2-11)	[100]
Poumons	12,5 (6-34)	[101]
Poumons	12 (1-20)	[60]
Poumons	9,5 (4,5-16,4)	[102]
Poumons	4,5 (0-22)	[103]
Foie	25 (10-40)	[104]
Rein	19 (10-40)	[104]
Diaphragme	20 (13-31)	[105]

## Etat de l'art

Au vue de l'analyse des travaux publiés, nous constatons que ceux-ci n'ont pas ou peu abordé l'évaluation dosimétrique, que pratiquement aucune étude n'a été réalisée à partir de signaux respiratoires de patients et que les études dynamiques ont été réalisées en considérant des mouvements respiratoires réguliers et non des mouvements respiratoires réalistes c'est à dire présentant des variations en amplitude et en fréquence comme c'est le cas au cours des traitements. De plus, aucune étude n'a abordé la problématique des cycles respiratoires présentant un phénomène d'hystérésis afin de savoir si le système est capable de garder la précision géométrique dans ces conditions particulières.

La dose élevée utilisée en radiochirurgie implique des précisions à la fois géométriques et dosimétriques très élevées afin de garantir la qualité du traitement. Nos travaux sont consacrés à l'évaluation de la performance du CyberKnife™, en utilisant différents moyens nécessaires, détecteurs, objets test, et plateformes pour répondre à la question suivante : Quel niveau de qualité de traitement peut être obtenu par un système d'irradiation robotisé guidé par l'image, CyberKnife™, en radiothérapie ?

# Matériels et méthode



## Matériels et Méthode

### Le Système CyberKnife™ G4 et ses composants



Figure 20. Vue d'ensemble de la salle de traitement par le CyberKnife™

La Figure 20 montre la salle de traitement du CyberKnife™ 4<sup>ème</sup> génération, qui a été installée au centre Alexis Vautrin fin 2006 suite à l'appel à projets de l'INCa. On peut voir le premier système robotisé, qui est composé d'un LINAC miniaturisé monté sur un bras robotisé avec 6 degrés de liberté auxquels ont été ajoutés des degrés de liberté supplémentaires grâce au deuxième système robotisé de la table de traitement permettant d'obtenir 3 translations et 3 rotations supplémentaires. Ces deux systèmes robotisés sont guidés par un système d'imagerie embarqué RX kV. Une caméra stéréo infra-rouge est utilisée par le système Synchrony™, lors de l'irradiation asservie à la respiration. Un boîtier de commande permet de réaliser un pré-alignement du patient au début du traitement. Pendant le traitement, un système de surveillance audio-vidéo permet de vérifier l'état du patient. Enfin, plusieurs boutons d'arrêt d'urgence sont placés dans la salle de traitement et dans la salle de contrôle.

### L'accélérateur linéaire « LINAC »

Le CyberKnife™ G4 est équipé d'un accélérateur linéaire dit LINAC compact (Figure 21) dont le poids se situe autour de 130 kg, de type X bande - (8-12 GHz) opérationnel à 9,3 GHz - utilisant une cavité magnétron et une section accélératrice à ondes stationnaires, et une cible de tungstène. L'accélérateur produit un faisceau de photons X de 6 MV, avec un débit de dose de 600 cGy/min. La conception compacte permet une configuration qui n'a pas besoin d'aimant de déviation (*bending magnet*) ni de filtre égalisateur.

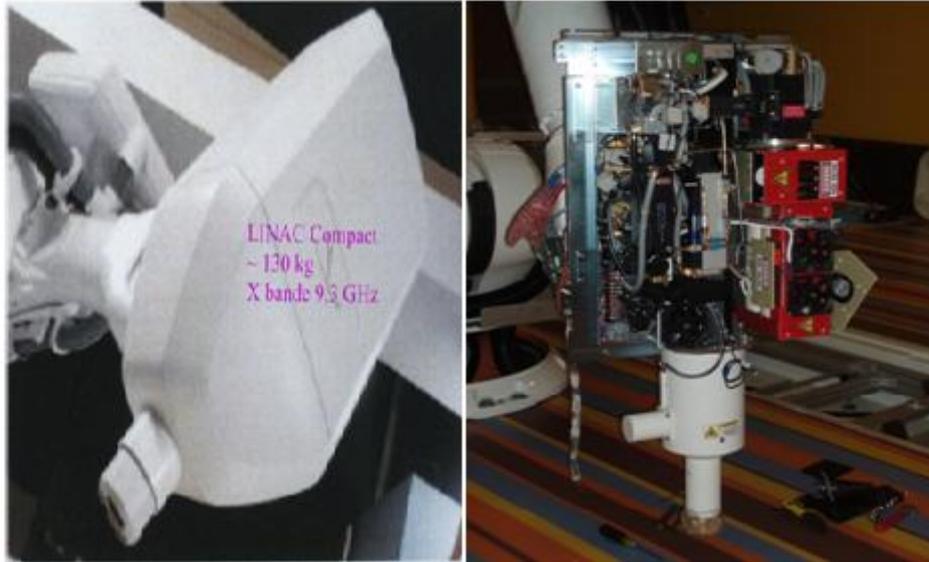


Figure 21. L'accélérateur compact LINAC du CyberKnife

La collimation secondaire est faite, soit par un groupe de collimateurs fixes (Figure 22), dont les diamètres varient entre 5 et 60 mm (le diamètre du collimateur étant défini à 80 cm de la source des RX). Ces collimateurs se changent manuellement. Cependant, il existe un système de changement de collimateurs automatisé *Xchange™* et un collimateur à ouverture variable *Iris™*, qui peuvent être installés selon la demande.



Figure 22. Les 12 collimateurs fixes dont le diamètre varie de 5 à 60 mm

## Matériels et méthode

Etant donné les petites tailles des champs utilisés en traitement, une grande attention doit être portée lors de l'étalonnage de ce type de faisceaux. Si les précautions nécessaires ont été prises en compte, l'incertitude de l'étalonnage n'est pas plus grande que celle des champs standards.

### Bras manipulateur robotisé

Le LINAC est monté sur un bras robotisé KR240-2 (séries 2000) (Figure 23) fabriqué par Kuka Roboter GmbH (Augsburg, Germany). Cette série de robots industriels a six axes A1-A6 à cinématiques articulées pouvant réaliser toutes les tâches de positionnement continu ou point par point. Les axes sont commandés par des servomoteurs alimentés en courant alternatif.

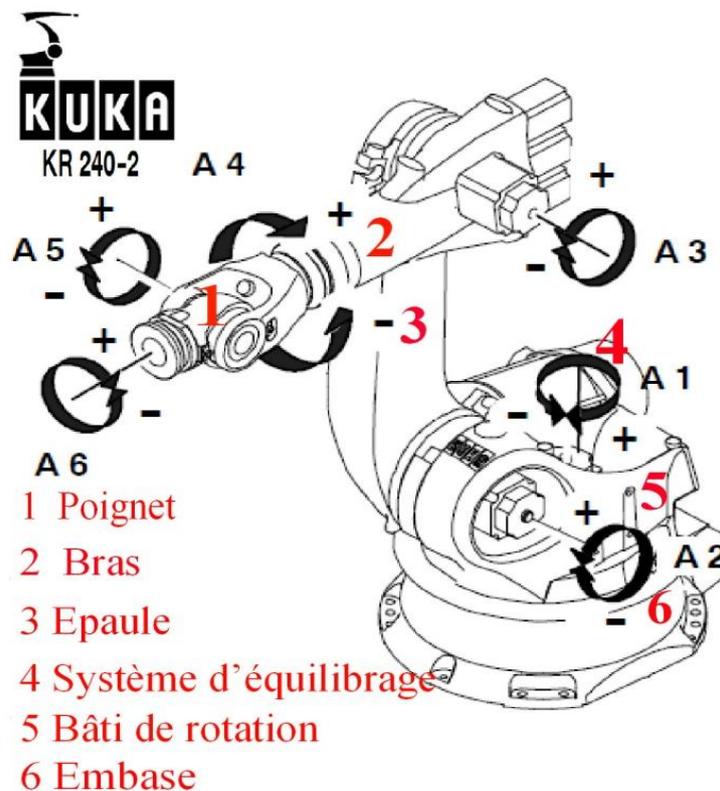


Figure 23. Kuka robot KR 240

Ces robots sont conçus à l'origine pour réaliser certaines tâches industrielles telles que : soudage par point, découpage au rayon laser...etc. Ils sont caractérisés par un excellent comportement dynamique avec une haute résistance aux vibrations. Le constructeur indique que l'ajustement de la position est précis à 0,12 mm près. Avec ses axes de rotations le robot est capable de positionner précisément le LINAC dans un large espace de travail 3D autour du patient. Le robot permet à chaque faisceau de traitement d'être dirigé vers un point unique dans l'espace, et supprime la limitation de restriction coplanaire sur la géométrie des faisceaux d'irradiation.

## Matériels et méthode

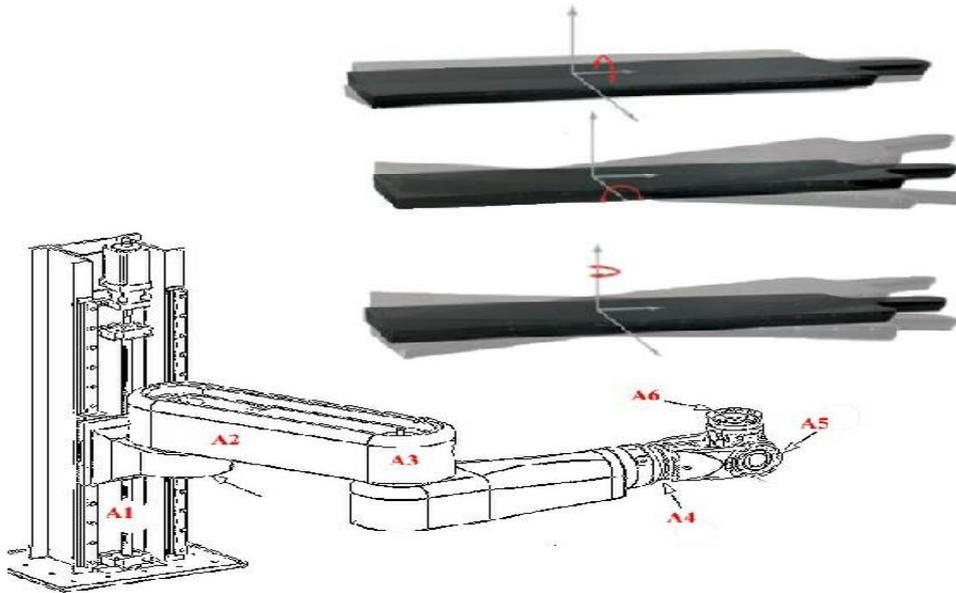


Figure 24. Bras robotisé de la table de traitement

En cours de traitement, le robot permet de compenser le changement dans la position et l'orientation de la cible en ajustant la position et l'orientation des faisceaux plutôt que de changer la position du patient. Cette procédure permet d'améliorer la précision d'alignement du patient, car le manipulateur robotisé du LINAC se positionne plus précisément que le patient qui ne peut pas être considéré comme un corps rigide attaché à la table de traitement. Autrement dit, il est plus pratique et plus précis de diriger le faisceau vers la cible que de réaligner le patient par rapport au faisceau.

Pour la mise en place initiale du patient et au cas où il serait nécessaire de réaligner celui-ci en cours de traitement, la table de traitement dont le plateau est transparent aux RX, est montée sur un bras robotisé (Figure 24), permet un alignement automatisé du patient, avec six degrés de liberté (A1-A6) :

- Trois translations :
  - Antérieure-Postérieure A1.
  - Supérieure-Inférieure A2.
  - Gauche-Droite A3.
- Trois rotations :
  - Roulis (Roll) A4.
  - Tangage (Pitch) A5.
  - Lacet (Yaw) A6.

### Système de localisation de la cible ou TLS (*Target Locating System*)

Le TLS (Figure 25) est composé de deux tubes RX montés au plafond de la salle de traitement. Ils produisent deux faisceaux RX kV, qui irradient les deux détecteurs RX sous un angle de  $45^\circ$  par rapport à l'axe vertical.

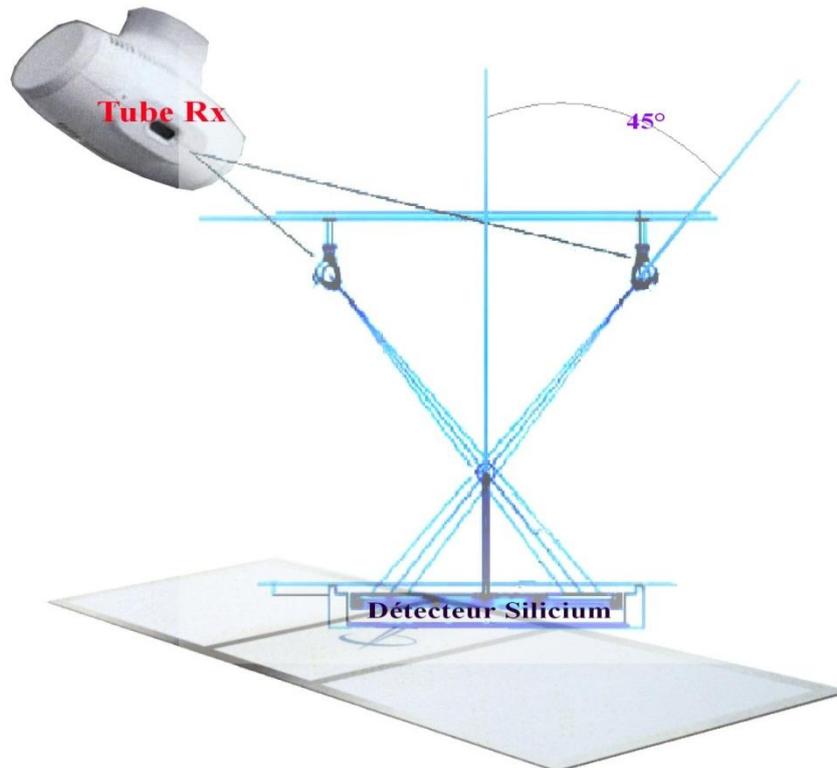


Figure 25. Système de localisation de la cible ou TLS (*Target Locating System*) et sa géométrie à  $45^\circ$  par rapport aux détecteurs plans plein champ au silicium amorphe

La taille des deux champs au point d'intersection des faisceaux (isocentre image) est d'environ de  $15\text{ cm} \times 15\text{ cm}$ . Les deux tubes RX ont des collimateurs variables, ce qui permet d'ajuster la taille du champ.

Les deux détecteurs RX sont positionnés dans le sol. Ils contiennent deux scintillateurs d'iodure de césium (CsI) directement placés sur des matrices de photodiodes en silicium amorphe (système dit à conversion indirecte). Cette configuration permet de produire des images numériques de haute résolution ( $1024 \times 1024$  pixels, et 16 bits).

Les tubes et les détecteurs sont fixés de façon rigide, et la géométrie de leur projection est totalement connue et déterminée dans le système de coordonnées de la salle de traitement. La distorsion issue de la géométrie  $45^\circ$  est éliminée par des logiciels dédiés installés sur l'ordinateur du TLS.

## Matériels et méthode

La distance entre la source et l'isocentre est de 265 cm. Entre l'isocentre et les détecteurs elle est de 65 cm. Avec une distance nominale source/patient de 250 cm pour les traitements intracrâniens, et de 240 cm pour les autres traitements, la dose à l'entrée du patient par image et selon le site de traitement est présentée dans le Tableau IX [106]:

Tableau IX Dose à l'entrée du patient pour chaque image selon les paramètres et le site

Site de traitement	KV	mA	ms	mAs	mGy
Cranium and C-spine	105-125	100	100	10	0,25
T-spine	120-125	100-150	100-125	10-20	0,25-50
L-spine	120-125	100-200	100-150	10-30	0,25-0,75
Sacrum	120-125	100-300	100-300	10-90	0,25-2
Synchrony	120-125	100-300	50-75	5-22,5	0,1-0,5

### Les méthodes de suivi ou *Tracking*

Le CyberKnife™ offre plusieurs méthodes de suivi, chacune est adaptée pour un certain type de traitement, selon la localisation de la tumeur et la nature anatomique des tissus voisins. Mais avant de présenter les méthodes de suivi disponibles avec le CyberKnife™, il est important d'introduire le terme de **DRR**.

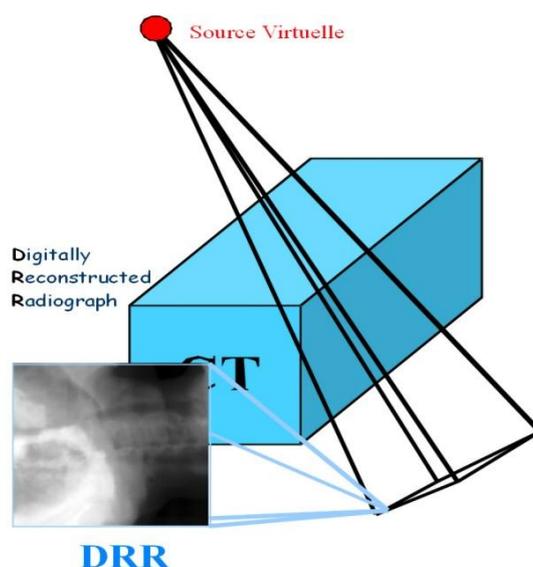


Figure 26. Principe d'obtention d'une DRR à partir des données acquises grâce à une scanographie

## Matériels et méthode

**Digitally Reconstructed Radiograph ; DRR** : c'est une radiographie numérique reconstruite créée à partir des données du scanner de mise en traitement du patient. Les DRR sont utilisées comme images de référence par le système de traitement d'image pour aligner le patient (ou objet-test) pendant le traitement (ou la simulation). Même si l'objet-test ne bouge pas, sa position initiale doit être connue pour pouvoir l'irradier.

La reconstruction des DRR (Figure 26) se fait à partir du volume CT du patient (bleu), en prenant en compte la géométrie à 45° du système TLS (Caméra-Détecteur). Lors du choix de la source virtuelle (rouge), une sommation des valeurs du coefficient linéaire d'atténuation le long de chaque ligne est réalisée pour donner un élément sur les DRR (radiographie cou-thorax). Une paire de DRR vue de chacune des 2 sources est reconstruite, et présente les images de références sur lesquelles seront recalées les images RX (TLS) pour aligner le patient.

### La méthode de suivi « Fiducials »

Cette méthode de suivi est systématiquement utilisée pour traiter les tumeurs des tissus mous tels que le foie, le pancréas et le poumon, qui ne sont pas fixes par rapport à une structure osseuse comme la boîte crânienne ou la colonne vertébrale.

Elle est basée sur l'implantation de marqueurs radio-opaques dans ou autour de la tumeur à traiter. Ce sont généralement des grains d'or, dont les dimensions varient entre : 3-6 mm en longueur et 0,8-1,2 mm en diamètre (Figure 27 à gauche).

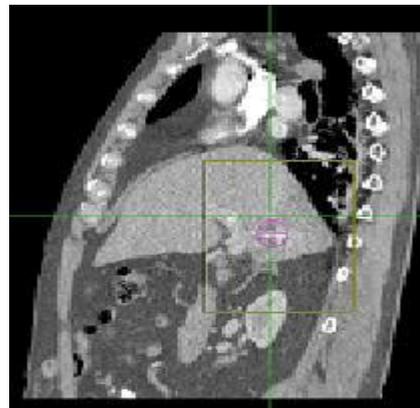


Figure 27 :

- A gauche exemple de marqueurs radio-opaques (grains d'or) ou Fiducials implantés dans ou à proximité immédiate de la tumeur.
- A droite Vue d'un fiducial (cercle rose) implanté dans le foie d'un patient

De trois à cinq (si possible) marqueurs sont implantés de manière invasive, sous un guidage par l'image. Un délai d'une semaine ou plus permet de stabiliser et éviter la migration des fiducials, avant de faire une acquisition scanographique. Les fiducials sont identifiés sur le

## Matériels et méthode

scanner utilisé en planification dosimétrique, et les positions de ces marqueurs sont alors connues sur les DRRs (Figure 27 a droit).

L'alignement du patient se fait, à partir d'un recalage des deux images RX, acquises dans la salle de traitement, sur les DRRs. Suite à ce recalage, si le décalage du patient ne dépasse pas les limites autorisées de corrections du bras manipulateur robotisé du LINAC ( $\pm 10$  mm en translation dans les trois directions Sup-Inf, G-D, Ant-Post, et  $1,5^\circ$  en rotation) l'irradiation commence. Sinon l'alignement du patient se fait en utilisant la table de traitement, jusqu'à l'obtention de valeurs acceptables.

La Figure 28 montre une vue de la méthode de suivi par fiducial où l'on voit :

- Les images synthétiques DRRs (A, B rectangle rouge).
- Les images RX acquises par le TLS dans la salle de traitement (A, B rectangle bleu).
- La superposition de chaque image RX sur la DRR correspondante (rectangle vert).
- Les trois translations et les trois rotations calculées à partir des images recalées (rectangle rose).



Figure 28. Vue des fiducials sur la console de traitement du CyberKnife™

## Matériels et méthode

Dans cet exemple, il existe quatre fiducials dans chaque image, représentés par des losanges sur les DRRs, des croix sur les images RX, et des losanges avec des croix sur les images superposées.

La méthode de suivi par fiducial présente quelques points faibles :

- 1- Elle considère que la relation entre les fiducials eux mêmes, et les fiducials et la cible est rigide, avec une distance fixe.
- 2- Elle ne prend pas en compte la possibilité de déformation anatomique de la cible.

Enfin, il est important d'indiquer qu'il faut avoir au minimum trois fiducials bien implantés afin de pouvoir calculer le décalage en rotation, car un seul ou 2 fiducials ne permettent d'obtenir que les translations.

### La méthode de suivi « 6D Skull »

Cette méthode est utilisée pour traiter les tumeurs cérébrales, ou toutes les cibles situées dans le cou ou dans la tête, qui peuvent être considérées comme relativement fixes par rapport à la boîte crânienne. Le recalage d'image est réalisé en utilisant le contraste élevé de la structure osseuse du crâne et en utilisant les détails contenus dans la totalité du champ de vue du TLS (Figure 29).

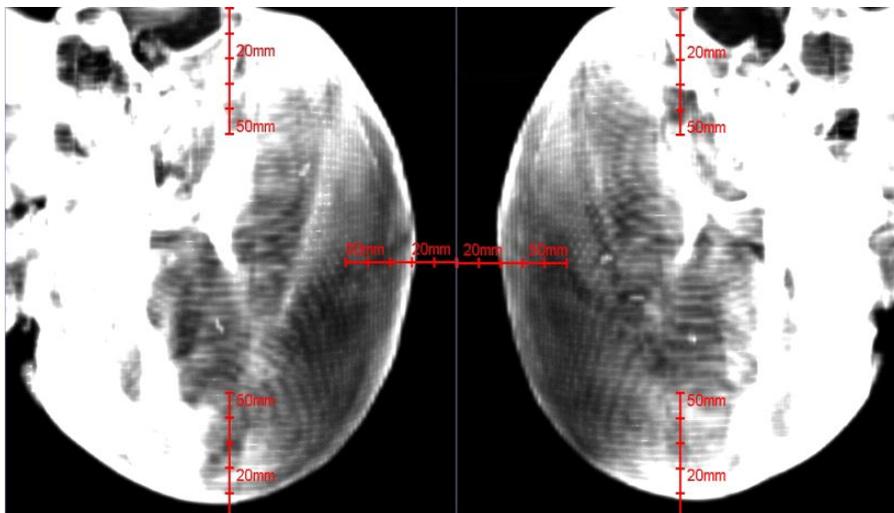


Figure 29. Vues de crâne lors de l'utilisation de la méthode de suivi « 6D Skull »

Le recalage 2D, des images RX avec leurs DRRs correspondantes, se fait en plusieurs étapes, en utilisant les mesures de similarité d'images. Les transformations 2D résultantes, pour chaque projection orthogonale, sont combinées et rétro-projetées afin de trouver la transformation rigide 3D qui permet d'aligner la position et l'orientation du crâne, dans le scanner de

## Matériels et méthode

planification avec le système de coordonnées de CyberKnife™, en déterminant 6 décalages : 3 en translations et 3 en rotations, d'où le nom 6D.

### La méthode de suivi « Xsight Spine »

Cette méthode peut être utilisée pour traiter les tumeurs situées n'importe où dans le rachis, et pour les cibles qui sont proches de la colonne vertébrale (Figure 30 B), qui peuvent être considérées fixes par rapport à la structure vertébrale. Comme dans le cas du 6D Skull, le recalage d'images dépend des informations issues de la structure osseuse vertébrale bien contrastée (Figure 30 A).

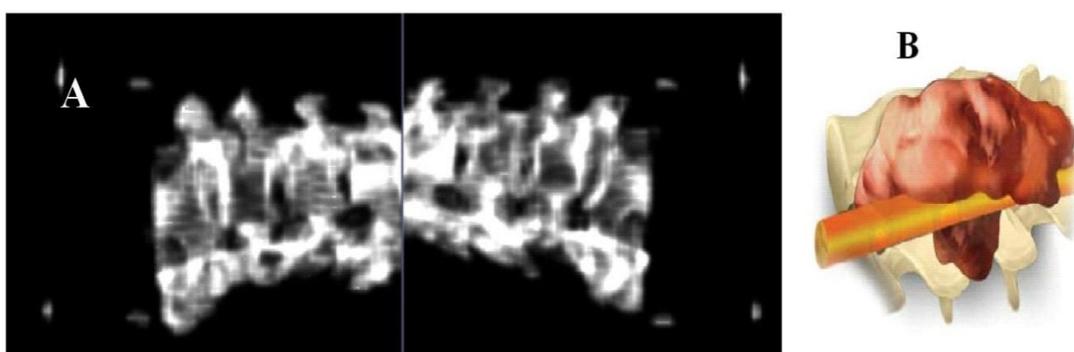


Figure 30. La méthode de suivi Xsight Spine.

- A. Vue de structure vertébrale sur le TPS.
- B. Exemple de tumeur traitable en utilisant la méthode de suivi Xsight Spine

Comme le recalage d'images RX sur les DRRs est réalisé, en se basant complètement sur les détails de la structure vertébrale, il est très important d'avoir une qualité d'images RX et DRR élevée.

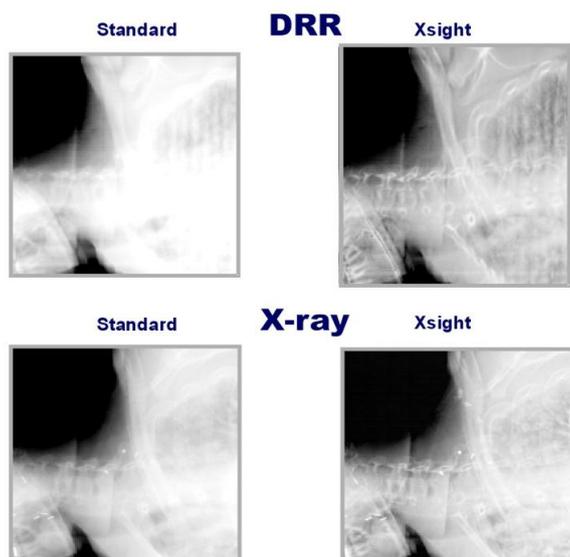


Figure 31. La méthode de suivi Xsight Spine nécessite des images de bonne qualité :

**Gauche : procédure standard : DRR (haut), image RX (bas).**

**Droite : procédure Xsight : DRR (haut), image RX (bas).**

## Matériels et méthode

La Figure 31 montre un exemple de résultats de prétraitement appliqué sur les DRRs et les images RX, afin de rehausser la qualité de ces images, en améliorant le contraste et la visualisation ou la définition de la structure osseuse vertébrale, et en éliminant les interférences de tissus mous adjacents et les structures osseuses non utiles comme les côtes. Ceci est effectué par l'application d'un type de filtrage connu sous le nom « *Top Hat filter* », suivi par une correction qui favorise la mise en évidence des déplacements locaux, ceux qui sont utilisés pour recalcr les images RX sur les DRRs. Le recalage utilise une ROI (région d'intérêt), qui contient généralement la vertèbre cible plus ses deux vertèbres voisines. Cette méthodologie permet de calculer les trois translations et les trois rotations, sans le besoin d'implantation invasive de fiducials.

### La méthode de suivi « Xsight Lung »

Cette méthode peut être utilisée pour traiter certaines tumeurs pulmonaires qui sont directement détectables sur les images RX acquises dans la salle de traitement (Figure 32), sans avoir besoin d'implanter des fiducials radio-opaques.

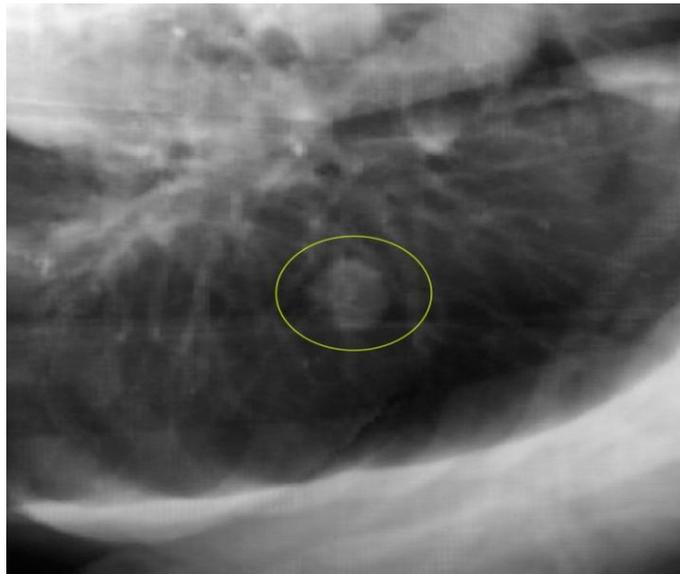


Figure 32. Exemple de tumeur traitable présentant un contraste suffisant et permettant d'utiliser la méthode de suivi « Xsight Lung »

Cette approche est différente des autres méthodes de suivi, car l'alignement du patient et la localisation (détection) de la tumeur sont effectués en deux étapes :

1. L'alignement global du patient est réalisé en utilisant la méthode de suivi Xsight Spine sur les structures vertébrales les plus proches du site de traitement (ellipse en bleu Figure 33). Ceci permet de déterminer le décalage global du patient..

## Matériels et méthode

2. Suite à l'alignement global du patient, la table de traitement est déplacée du centre de l'alignement vertébral vers le centre de la tumeur à traiter (région rouge Figure 33), les deux centres sont définis dans le plan de traitement.

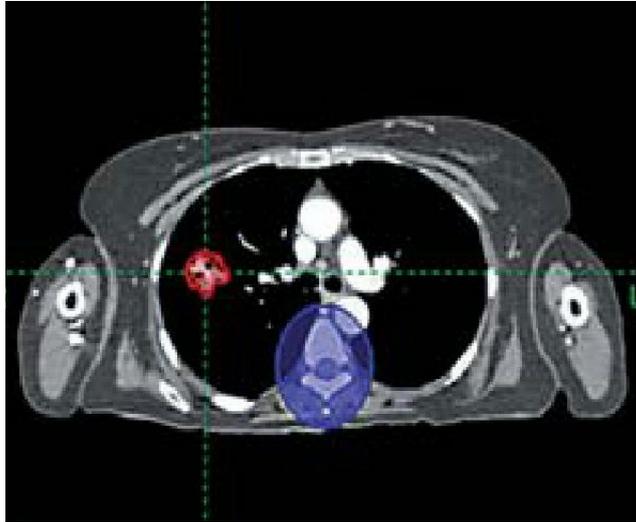


Figure 33. Centre de la tumeur (rouge) et centre de la structure vertébrale utilisée pour aligner le patient au début du traitement dans le cas de l'utilisation de la méthode de suivi « Xsight Lung »

La détection directe de la tumeur se fait par un recalage de la région de la tumeur sur les images RX et la région correspondante dans les DRRs. Spécifiquement, le motif de l'intensité de l'image dans la région de la tumeur sur les DRRs est apparié avec la région la plus similaire dans les images RX. La fenêtre de « *matching* » est définie selon la silhouette de la tumeur dans chaque projection. Les processus de recalage se font séparément pour chaque projection en vue de trouver la translation 2D de la tumeur. Une procédure de rétroprojection permet de déterminer la translation 3D. Ce dernier point implique un contraste relativement élevé de la tumeur, en comparaison avec son environnement.

Deux facteurs principaux déterminent la visibilité de la tumeur :

1. La taille : l'algorithme d'extraction de la tumeur fonctionne mieux pour les tumeurs dont les diamètres sont de 15 mm ou plus.
2. La localisation : pour être capable de détecter directement la tumeur, il ne faut pas que sa projection se superpose sur les projections des structures osseuses voisines.

Enfin, cette méthodologie considère qu'une grosse tumeur pulmonaire peut être vue avec un seul gros fiducial, or nous avons déjà indiqué que la détermination de la rotation nécessite au moins trois fiducials bien placés. C'est pourquoi cette méthode intègre un processus de suivi

## Matériels et méthode

Xsight Spine pour aligner le patient, en supposant que la localisation relative de la tumeur reste fixe par rapport à la référence vertébrale, ce qui ne peut pas être vrai à 100% dans tous les cas.

### Le système de suivi respiratoire « Synchrony™ Respiratory Tracking System »

Le CyberKnife™ a la capacité de suivre le mouvement respiro-induit de la cible, en alignant le faisceau de rayonnement par un repositionnement physique de la source d'irradiation. En utilisant les méthodes de recalage, la position de la cible est calculée et envoyée au bras manipulateur de robot, qui maintient l'alignement de chaque faisceau de traitement avec la cible en bougeant dynamiquement le faisceau avec la cible. Synchrony™ est un sous système intégré dans le CyberKnife™, qui permet d'irradier les tumeurs extra-crâniennes, qui bougent avec le mouvement respiratoire. L'avantage de ce système est que le patient peut respirer normalement pendant le traitement, et qu'il n'y a pas d'allongement du temps de traitement comme dans le cas de la radiothérapie asservie à la respiration (Gating).

La détection de la position de la tumeur est une des tâches les plus importantes et les plus délicates dans le cadre du suivi en temps réel. La vitesse de mouvement, qui est relativement élevée, implique des informations presque continues sur la position de la cible. Idéalement, la tumeur elle-même devrait être directement détectée soit parce qu'elle présente un contraste suffisant (Xsight Lung), ou parce qu'elle a été marquée par l'implantation de fiducials radio-opaque dans ou autour de la tumeur. Cette approche peut fournir des informations détaillées sur les trajectoires de mouvement de la tumeur. Malgré une radio-opacité, qui les rend détectables à basse exposition, l'imagerie continue délivre à la peau une dose de l'ordre de 2 cGy/min de suivi. Pour des traitements plus longs tels que la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, la dose additionnelle issue du suivi doit être prise en compte.

Pour réduire l'exposition, des techniques hybrides qui couplent une imagerie radiographique épisodique avec une mesure continue du signal respiratoire externe ont été adoptées. Synchrony™ utilise cette approche. Le suivi du mouvement respiratoire est basé sur un modèle de corrélation entre la position interne de la tumeur et la position d'émetteurs infrarouges externes (LEDs) positionnés sur le thorax des patients. Au début du traitement, la position interne de la tumeur est mesurée en différents points du cycle respiratoire en acquérant des images RX. Un modèle de corrélation linéaire ou quadratique est généré, en relevant la position interne 3D de la tumeur pour les différentes phases du cycle respiratoire par rapport aux positions simultanées correspondantes des marqueurs externes. Pendant le traitement, la position de la tumeur est estimée à partir de la position des marqueurs externes

## Matériels et méthode

en utilisant le modèle de corrélation, et cette information est utilisée pour déplacer dynamiquement le LINAC, afin de compenser le mouvement respiro-induit de la cible. Le modèle est régulièrement vérifié et mis à jour par l'acquisition de nouvelles images RX.

La Figure 34 présente les composantes utilisées par Synchrony™ pour suivre le mouvement respiro-induit de la tumeur :

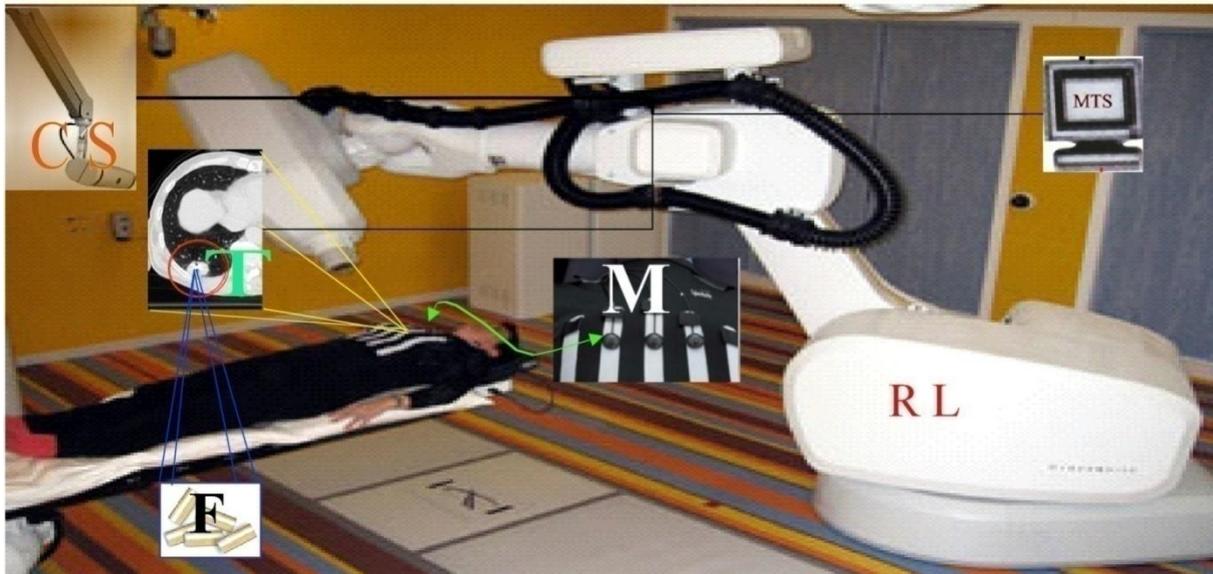


Figure 34. Eléments du sous-système Synchrony™ permettant d'assurer un suivi du déplacement de la tumeur en temps réel.

- **CS** : caméra stéréo infra-rouge Synchrony™.
- **F** : Fiducials implantés dans la tumeur **T**.
- **Marqueurs externes : émetteurs infra-rouges (LEDs) M.**
- **MTS** : Ordinateur utilisé pour créer le modèle de corrélation.
- **RL** : Robot LINAC.

Il y a un modèle séparé de corrélation pour chaque marqueur externe. La position du marqueur externe est mesurée en continu et entrée dans le modèle de corrélation correspondant. Chaque modèle fournit une estimation de la position de la cible à partir de la position du marqueur externe. Les estimations individuelles sont moyennées pour obtenir l'estimation finale de la position de la cible. Cette valeur représente la position de la cible au temps actuel. Idéalement, cette valeur peut être envoyée au bras manipulateur du robot comme une commande sans aucun délai. Cependant, la latence de communication et l'inertie du robot provoque un délai de retard ; si l'estimation au temps actuel de la position de la cible est

## Matériels et méthode

envoyée au robot il y aura un retard dans le mouvement du manipulateur. Une prédiction est utilisée qui, en utilisant l'historique de mouvement de la cible, compensera le retard du système. La prédiction est adaptative et conçue pour avoir une réponse rapide aux changements du mouvement respiratoire ou du mouvement de la cible.

Finalement, la sortie de prédiction est passée dans un filtre lissant avant d'être envoyée au robot comme une commande de position.

La Figure 35 montre une présentation schématique du « block Synchrony™ » :

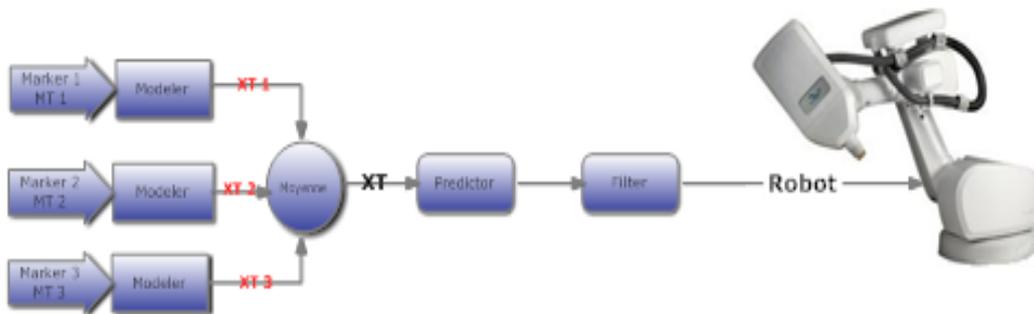


Figure 35. Présentation schématique du fonctionnement de Synchrony™ montrant le principe de la commande envoyée au bras manipulateur robotisé

Les paragraphes suivants permettent de présenter les composantes fonctionnelles de Synchrony™

### *Les Marqueurs Externes :*

Le système Synchrony™ utilise des marqueurs optiques externes (Figure 36). Pour enregistrer le signal respiratoire, trois marqueurs sont attachés à une veste ajustée, que le patient porte pendant le traitement. Les positions des marqueurs reflètent la position de la poitrine durant le cycle respiratoire.

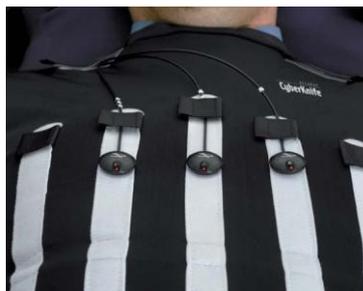


Figure 36. Emetteurs infra-rouges externes « LEDs » attachés à la veste ajustée portée par le patient pour le traitement

## Matériels et méthode

Les LEDs (*Light Emitting Diodes*) transmettent la lumière dans des fibres optiques, qui aboutissent aux marqueurs externes cylindriques. Cette approche a été choisie au lieu d'attacher les LEDs directement à la veste, pour éviter la présence de fils de cuivre dans le système d'imagerie RX.



Figure 37. Camera stéréo infra-rouge

Une caméra stéréo infra-rouge (Figure 37), composée de trois modules CCD, mesure en continu les positions 3D des marqueurs avec une fréquence approximative de 30 Hz.

### *Le modèle de corrélation :*

Pour chaque marqueur externe, il y a un modèle séparé de corrélation (Figure 38). Chaque modèle fournit une estimation de la position de la cible interne à partir de la position du marqueur externe

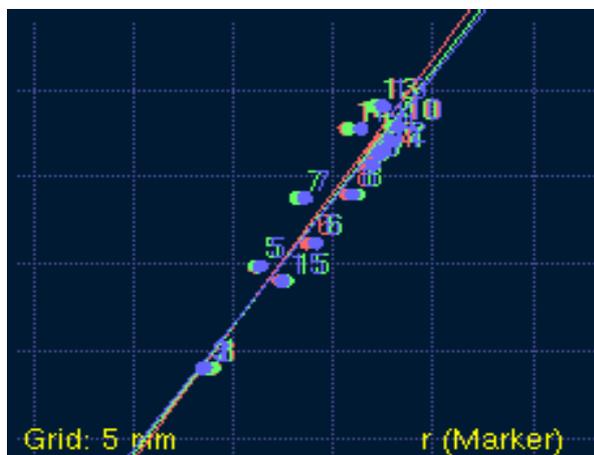


Figure 38 :

- Trois modèles de corrélation, un modèle pour chaque marqueur externe.
- Les lignes : verte, rouge, bleu, présente la trajectoire parcourue par les trois marqueurs externes.
- Les points des mêmes couleurs présentent les positions de la cible mesurées lors de l'acquisition des images RX

## Matériels et méthode

$$\mathbf{X}_{Ti} = f_i (\mathbf{X}_{Mi}) \quad \text{Equation 1}$$

Où :  $X_{Mi}$  est le vecteur de position du marqueur  $i$  ou ( $i^{\text{ème}}$ )

$X_{Ti}$  est le vecteur de position de la cible estimé à partir du marqueur  $i$ .

Chaque marqueur a une fonction indépendante  $f_i$ , qui relie la position du marqueur externe à la position interne de la cible. Lors de l'utilisation de plusieurs marqueurs, ce qui est presque toujours le cas, Synchrony™ utilise la moyenne des estimations de position de la cible pour tous les marqueurs externes actifs et visibles.

Chaque point de la poitrine (thorax) bouge sur une trajectoire approximativement linéaire (voir les trois droites de la Figure 38). C'est pourquoi, le vecteur 3D de position pour chaque marqueur externe peut être remplacé par la distance le long de l'axe principal du mouvement du marqueur. Cette distance est la projection du vecteur de position sur l'axe principal du mouvement. Cette simplification réduit la complexité de la fonction de corrélation et réduit le bruit du modèle de corrélation. Le modèle de corrélation peut être écrit comme :

$$\mathbf{X}_{Ti} = f_i (r_i) \quad \text{Equation 2}$$

Où :  $r_i$  présente la distance parcourue le long de l'axe principal du mouvement.

Pour un modèle linéaire, la fonction  $f_i$  devient :

$$\mathbf{X}_{Ti} = \mathbf{A}_{ri} + \mathbf{B} \quad \text{Equation 3}$$

Les coefficients linéaires  $A$  et  $B$  sont des quantités vectorielles. La fonction de corrélation  $f_i$  résulte effectivement de trois modèles de corrélation, chacun pour une composante du mouvement. Le modèle linéaire est robuste et facile à construire, il est relativement simple et donne des bons résultats pour le suivi pour la plupart des patients.

Pour s'adapter à ce cas, où la corrélation linéaire n'est pas suffisante, deux modèles non linéaires ont été introduits en 2005. Le premier est une forme curviligne, qui introduit des termes d'un ordre supérieur dans l'équation (3). Cette forme permet une corrélation non linéaire entre le marqueur et la cible, avec la même trajectoire pour l'inspiration et l'expiration (Figure 39)

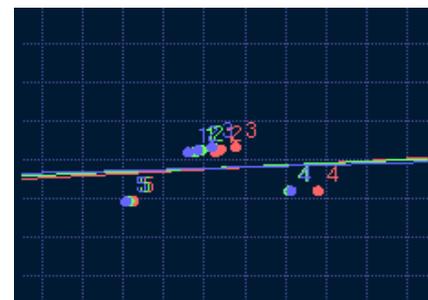


Figure 39. Modèle curviligne

## Matériels et méthode

Le modèle le plus généralement disponible par Synchrony™ est un modèle à une forme dual-curviligne (Figure 40), où deux fonctions polynomiales sont utilisées pour moduler séparément les phases de l'inspiration et de l'expiration dans le cycle respiratoire.

$$X_{Ti} = \begin{cases} \sum_{j=0}^N A_j^+ r_j^i & r \geq -r_{\min} \\ \sum_{j=0}^N A_j^- r_j^j & r \leq r_{\min} \end{cases} \quad \text{Equation 4}$$

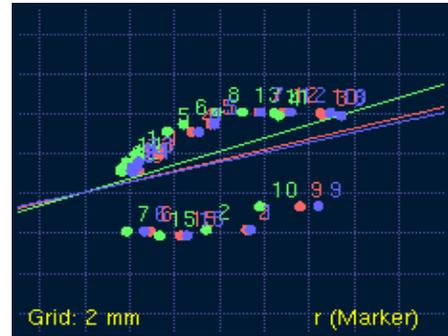


Figure 40. Modèle dual curvilinéaire

La phase du cycle respiratoire peut être déterminée à partir de la vitesse du marqueur externe  $\dot{r}$ . La version actuelle de Synchrony™ permet N=1 qui est le modèle linéaire dans l'équation (3), et N=2, qui est un modèle quadratique. Le modèle non linéaire fournit une flexibilité et est potentiellement plus précis pour représenter le mouvement interne. Ces modèles peuvent moduler l'hystérésis ainsi que la corrélation non linéaire issue du déphasage marqueur- cible. Mais, par rapport au modèle linéaire, ce modèle exige des points additionnels de données, et, en raison de sa forme non linéaire il est plus sensible à la distribution des points de données.

### Reconstruction du modèle de corrélation

Au début de traitement, la position (interne) de la tumeur est mesurée aux différents temps du cycle respiratoire en acquérant des images RX par le système d'imagerie embarqué. Le modèle de corrélation est généré, en dessinant les positions internes de la tumeur aux différents points de temps du cycle respiratoire en correspondance avec les positions des marqueurs externes (le long de l'axe principal de son mouvement). La position de la cible est déterminée par la détection automatique des fiducials, qui sont implantés dans ou autour de la tumeur sur les images RX. Alternativement, pour quelques tumeurs pulmonaires, qui sont directement détectables sur les images RX, la position de la cible peut être déterminée par un suivi direct de la tumeur en utilisant la méthode de suivi Xsight Lung du système.

Chaque image RX prise en compte fournit un lot de coordonnées spatiales de la cible. La position de la cible et le temps auquel la paire d'images a été acquise sont envoyés à l'ordinateur

## Matériels et méthode

du sous-système Synchrony™. Les mesures en continu des positions des marqueurs externes sont stockées dans une mémoire tampon. Le temps d'acquisition des images est utilisé pour trouver la position et la vitesse correspondantes de chaque marqueur externe. Pour chaque marqueur, un point de données consiste en la position de marqueur et la vitesse du marqueur. La position de la cible est ajoutée au groupe de données.

Pour chaque nouveau point ajouté, les paramètres de chaque type de modèle de corrélation sont calculés en utilisant la méthode des **moindres carrés** pour tous les points disponibles. Les modèles considérés sont linéaire, simple quadratique ou double quadratique. Comme le modèle linéaire a besoin d'un plus petit nombre des points, il est moins sensible à la distribution des points de données et il est généralement plus robuste que les autres. Il est préféré aux autres modèles si l'erreur standard est suffisamment petite. Si l'erreur standard du modèle linéaire est inférieure à 1 mm, les autres modèles ne sont pas évalués. Par contre, si elle est supérieure à 1mm, les paramètres des autres modèles sont déterminés, et les erreurs sont calculées. L'erreur standard modifiée du modèle peut s'écrire ainsi :

$$\text{Équation 5} \quad e_{comp} = \frac{1}{n - m} \sqrt{\sum_{k=1}^n e_k^2}$$

Où :  $e_k$  est la distance entre le modèle et le point de donnée  $k$ ,

$n$  est le nombre total de point de données,

$m$  est le nombre minimum de points nécessaire pour définir mathématiquement le modèle.

Cette valeur d'erreur est parfois appelée degré de liberté, parce que  $m$  est le degré de liberté du modèle. Pour le modèle linéaire,  $m = 2$ , pour le modèle double quadratique  $m = 2*3 = 6$ . Le système Synchrony™ nécessite plus de points que le minimum théorique : un modèle est seulement candidat si  $n > m$ . Donc, le nombre nécessaire de points pour considérer un modèle comme un candidat est 3 pour un modèle linéaire,  $2*(1+3)=8$  pour un modèle double quadratique. Pratiquement, 5 à 6 points sont typiquement utilisés pour reconstruire un modèle linéaire et 10 à 12 pour un modèle double quadratique. Le modèle avec la plus petite erreur est généralement choisi. Mais, parfois, le modèle linéaire est préféré aux modèles non linéaires, même si le modèle linéaire a une erreur plus grande que celles des autres modèles non linéaires parce que ces erreurs sont pondérées avant d'être comparées. Cette stratégie a été choisie afin de privilégier le modèle linéaire car il est plus stable et plus robuste que les modèles non linéaires. Les paramètres du modèle linéaire sont sauvegardés, même si un autre a été choisi. Le

## Matériels et méthode

modèle linéaire est utilisé pour reconstruire les deux courbes pour le modèle double quadratique et aussi pour estimer la position de la cible pour les valeurs de  $r$  qui sont légèrement à l'extérieur de l'intervalle des points de donnée.

### L'Utilisation du modèle de corrélation

L'utilisation primaire du modèle de corrélation sert à estimer la position de la cible en temps réel à partir des mesures en continu des positions des marqueurs externes. Ces informations sont utilisées pour bouger dynamiquement l'accélérateur linéaire avec la cible. Les détails des processus sont légèrement différents et dépendent du type du modèle de corrélation utilisé pour chaque marqueur :

- Si le marqueur est visible, son vecteur 3D de position  $X_{Mi}$  est acquis.
- Si le marqueur est activé (sélectionné), sa position scalaire  $r_i$  le long de l'axe principal du mouvement en projetant le vecteur de position sur l'axe principal est déterminée. La vitesse  $\dot{r}_i$  du marqueur est également calculée.
- Si  $r_i$  est dans l'intervalle des points de données utilisés pour reconstruire le modèle de corrélation, la position de la cible  $X_{Ti}$  est calculée à partir de l'équation du modèle. Si le modèle est linéaire le reste du processus est rejeté, et la position calculée  $X_{Ti}$  est l'estimation finale de la position pour ce marqueur.
- Si  $r_i$  est à l'extérieur de l'intervalle des points de données utilisés pour reconstruire le modèle de corrélation, le modèle linéaire pour calculer  $X_{Ti}$  ainsi que le reste de la procédure est rejeté.
- Si le modèle utilisé est double quadratique et que la vitesse du marqueur externe  $\dot{r}_i$  a une très petite valeur, cela indique que la position de la cible est proche de la fin de l'inspiration ou de la fin de l'expiration, ce qui correspond aux limites entre deux branches de la fonction du modèle. A ces points du cycle respiratoire, les deux branches de la fonction sont évaluées et prises en moyenne. Cela fournit un mécanisme pour mixer les deux fins des deux branches, qui ne sont pas nécessairement symétriques.
- Un mélange additionnel est effectué si la valeur de  $r_i$  est très proche des limites du modèle. Ceci aboutit à la reconstruction de la valeur obtenue lors de l'étape précédente avec la sortie (output) du modèle linéaire. Cette étape garantit une transition douce du modèle linéaire au modèle double quadratique.

## Matériels et méthode

Les procédures précédemment mentionnées sont répétées pour tous les marqueurs externes utilisés. Plusieurs raisons peuvent rendre l'utilisation d'un marqueur externe inutile. Par exemple, l'extension de son mouvement est très petite, avec un bruit élevé, ou il y a perte de visibilité à certaines phases du cycle respiratoire.

### Le contrôle et la mise à jour du modèle de corrélation :

Nous avons déjà indiqué l'occurrence de changements de position de la cible inter et intra fraction. Un modèle de corrélation est généré au début de chaque traitement, ce qui résout l'issue de variabilité inter fractions. Mais, la position et l'allure du mouvement de la cible changent pendant le traitement, ce qui peut être provoqué par la relaxation du patient au cours de traitement. Dans le cas du poumon, cela peut être attribué à l'action de la gravité sur les tissus pulmonaire. Il est donc très important de contrôler et de mettre à jour régulièrement le modèle de corrélation pendant le traitement, ce qui s'accomplit par l'acquisition d'images RX additionnelles. Pratiquement, des nouvelles images RX sont acquises chaque 1-5 min.

Quand une paire d'images RX est acquise, le temps d'acquisition est utilisé pour trouver les positions correspondantes des marqueurs externes. Les positions des marqueurs sont utilisées pour calculer la position de la cible à partir du modèle de corrélation. Cette information est premièrement utilisée par le logiciel de localisation de cible afin de fournir une meilleure estimation initiale pour la détection automatique de la cible dans les images RX. Cette étape réduit le nombre de fausses détections de la cible. Si la position de la cible est déterminée avec succès dans les images RX, la position estimée à partir du modèle de corrélation est comparée avec la position actuelle détectée dans les images RX. L'erreur du modèle de corrélation, qui est représentée par la distance entre la position actuelle et la position estimée, est calculée et affichée sur un graphique contenant les erreurs précédentes de corrélation (Figure 41).

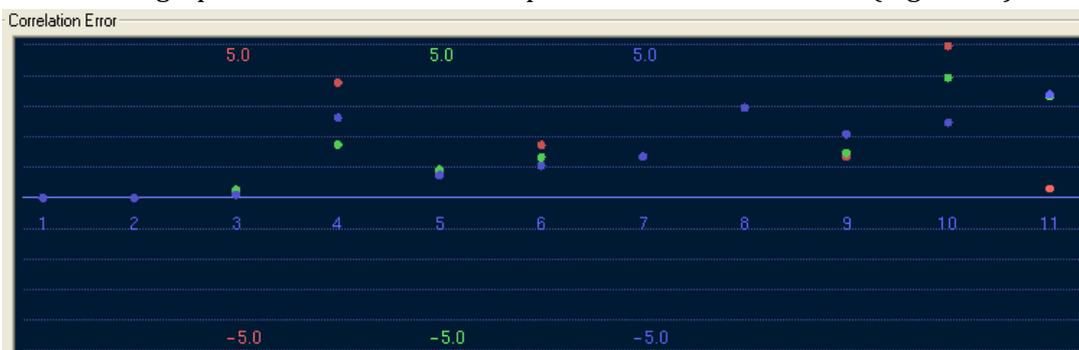


Figure 41. Les erreurs de corrélation calculées après chaque acquisition d'une nouvelle image RX. Les trois couleurs représentent les trois marqueurs externes différents, les valeurs sont mesurées en mm sur l'axe vertical, alors que l'axe horizontal représente le nombre d'images correspondantes

## Matériels et méthode

Si l'erreur est plus grande que la valeur prédéfinie, le traitement est arrêté. Le modèle peut être ensuite contrôlé par des images RX additionnelles ou être complètement régénéré. Si la précision du modèle de corrélation est adéquate, les données du nouveau point acquis sont utilisées pour mettre à jour le modèle. Le nombre maximum de points de données pour un modèle est de 15 points. S'il y a déjà 15 points quand le modèle est mis à jour, le point le plus récent est ajouté et le point le plus ancien est supprimé (*first in first out* « **FIFO** » stratégie).

Synchrony™ stocke les informations de suivi respiratoire dans des fichiers logs, qui sont de 5 types différents :

- 1) **Markers.log** : fichier qui contient les informations concernant les marqueurs externes, leurs positions vs temps.
- 2) **Modelpoints.log** : fichier où se trouvent les positions des marqueurs externes en correspondance avec les positions de la cible détectées sur les images RX, et utilisées pour reconstruire le modèle de corrélation et calculer les erreurs de corrélation.
- 3) **Modeler.log**: fichier qui contient les positions de la cible, qui sont calculées par le modèle de corrélation vs le temps.
- 4) **Predictor.log**: fichier des positions prédites de la cible, afin de compenser la latence du système, et les erreurs de prédictions, qui présentent la différence entre la position actuelle et la position prédite à 115 ms.
- 5) **ERSI.data.log**: Fichier contenant les décalages envoyés au robot, par rapport à sa position initiale sur le nœud, en vue de suivre le mouvement de la cible.

### Système de calcul de distribution de dose MultiPlan:

La planification dosimétrique des traitements par le CyberKnife™ est réalisée sur une station MultiPlan , dont le caractéristiques sont :

- Microsoft® Windows® Server 64-bit OS,
- Processeur double cœur,
- 16 GB de mémoire,
- 512 MB carte graphique.

## Matériels et méthode

La fenêtre principale de MultiPlan (Figure 42) contient plusieurs sous-fenêtres (onglets). Chacune d'entre-elles permettant de réaliser une tâche précise.



Figure 42. Fenêtre MultiPlan

### *Les algorithmes de calcul de dose*

L'algorithme initial de calcul de dose utilisé par MultiPlan est appelé Ray Tracing. Cet algorithme utilise les données enregistrées dans des tables des caractéristiques dosimétriques mesurées des faisceaux lors de la mise en service du système. La correction d'hétérogénéité est basée sur la notion de profondeur effective. Ce type simple d'algorithme ne fournit qu'une estimation de l'augmentation du parcours des électrons lors du traitement des tissus à basse densité comme les poumons. La méthode Monte-Carlo a été récemment introduite. Cet algorithme utilise la simulation d'une source virtuelle pour décrire la tête de LINAC et permet de réaliser des calculs précis dans les zones à haute hétérogénéité anatomique telles que les poumons. L'incertitude estimée sur la dose calculée est de l'ordre de 2%.

### *Méthodes d'optimisation*

L'optimisation se fait en deux étapes :

- La première consiste à générer les faisceaux candidat à l'utilisation dans l'étape suivante, et à calculer la distribution de dose issue de ces faisceaux.
- Le poids relatif de chaque faisceau est optimisé en minimisant une fonction objective qui mesure la similarité entre la distribution calculée et celle qui est attendue par l'utilisateur. Elle remplit les conditions de dose et des unités moniteurs (UMs).

## Matériels et méthode

Cette méthodologie d'optimisation prend comme entrée les données concernant l'angulation des faisceaux et leur énergie afin d'optimiser la distribution de dose en utilisant la fonction objective.

Il y a trois méthodes disponibles d'optimisation dans MultiPlan :

### Optimisation par la méthode du Simplexe :

La méthode originale d'optimisation utilise une fonction objective  $F$ , qui présente une somme pondérée des déviations par rapport aux objectifs, doses maximale et minimale, pour chaque structure, plus le nombre d'UMs totales.

$$f = \sum x_j + \Omega_i \delta_i \quad \text{Equation 6}$$

Où :  $X_j$  est le nombre UM pour le faisceau  $j$ ,

$\delta_i$  est la déviation par rapport aux doses objectives maximale et minimale spécifiées par l'utilisateur, pour la  $i^{\text{ème}}$  structure.

$\Omega_i$  est le facteur de pondération pour chaque objectif.

Cette fonction est minimisée, en optimisant le nombre d'UMs pour chaque faisceau candidat, et en utilisant l'algorithme du simplexe, qui trouve la valeur minimale globale de la fonction objective. Les contraintes de doses maximale et minimale peuvent être définies et entrées par l'utilisateur au début de l'optimisation selon le protocole de traitement choisi, où la solution optimale doit les remplir. En plus, le nombre maximal d'UMs par faisceau et par nœud, et le nombre minimal d'UMs par faisceau, peuvent être déterminés.

Une limitation de cette méthode est la possibilité d'avoir un problème d'optimisation insoluble, où les contraintes de doses maximale et minimale rendent la solution optimale introuvable. Par exemple, il y a un problème à satisfaire la contrainte de dose minimale de la cible, et celle de la dose maximale des organes à risque quand ils sont adjacents et que la différence entre les deux valeurs de dose est trop grande. Le problème de l'optimisation avec une seule fonction objective lorsqu'il faut optimiser plusieurs paramètres simultanément, est sa dépendance sur les facteurs de pondération entrés manuellement, qui ne peuvent pas généralement être réglés intuitivement. Pratiquement, cela peut se traduire par une solution inutile au niveau clinique, et par conséquent l'utilisateur doit redéfinir ses contraintes de dose et recommencer l'optimisation.

### Optimisation Itérative

Le problème d'infaisabilité avec la méthode du simplexe a été dépassé par l'intégration de procédures d'optimisation itératives. En supprimant les contraintes fixes, la fonction objective est présentée comme une somme pondérée des déviations par rapport aux doses maximale et minimales fixées et définies par l'utilisateur. Le poids optimal des faisceaux est obtenu par une stratégie de recherche itérative, qui ressemble à la méthode du gradient « *gradient descent* ». A la base, pour chaque faisceau candidat on attribue un nombre d'UMs, qui reflète le rapport de la dose délivrée par ce faisceau en tous points de la cible, sur la dose délivrée en tous points du patient. Plus ce rapport est grand, plus le nombre d'UMs de ce faisceau est important. Puis, l'algorithme d'optimisation itérative teste l'effet d'augmenter ou de diminuer le nombre d'UMs selon un incrément fixe déterminé, pour chaque faisceau à tour de rôle, et garde les valeurs qui minimisent la fonction objective. Quand l'optimisation n'est plus possible pour cet incrément, un incrément plus petit est utilisé. L'algorithme peut rediriger une portion des faisceaux, dont les valeurs sont égales à zéro, vers les points aux faibles doses dans la cible, afin de créer de nouveaux faisceaux candidats. Cet algorithme présente la possibilité de montrer la distribution de dose et l'histogramme dose-volume, après chaque itération. Mais le manque de contrainte sur le nombre maximal d'UMs, ou l'absence de terme qui représente le nombre total d'UMs dans la fonction objective, produit parfois des nombres de faisceaux et d'UMs significativement plus grands que ceux obtenus par l'algorithme du Simplexe. L'absence de la contrainte de dose maximale rend la question d'obtention d'une dose maximale acceptable plus difficile.

Finalement, une troisième méthode d'optimisation, appelée optimisation séquentielle, est disponible mais n'a pas été utilisée dans ce travail.

## Méthodes et moyens de mesures

### Mesure de la précision géométrique

#### Constance de la précision géométrique du système : la méthode AQA (Automatic Quality Assurance)

AQA, acronyme d'Automatic Quality Assurance, est un contrôle de qualité quotidien proposé par ACCURAY pour vérifier la précision submillimétrique du système, basé sur le test Winston-Lutz conçu pour vérifier la précision des machines isocentriques.

Le contrôle de qualité AQA permet de contrôler la concentricité du faisceau ; en mettant en évidence le décalage des axes de faisceaux par rapport au centre d'un objet-test, théoriquement positionné à l'isocentre du système d'imagerie.

Le test est réalisé grâce à un objet-test dédié, qui est composé d'un cube en plastique, avec une cavité centrale contenant une boule métallique radio-opaque (Figure 43 A, B) devant être positionnée à l'isocentre du système d'imagerie (Figure 43 C).

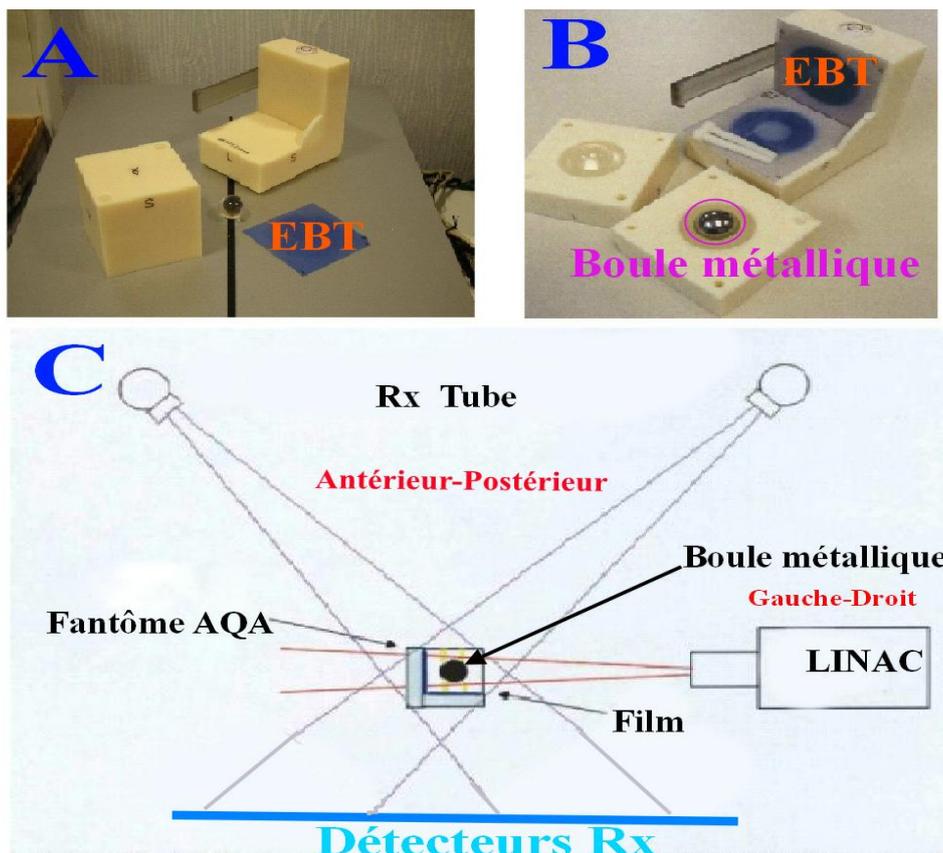


Figure 43. Test AQA pour la vérification quotidienne de la précision géométrique du système réalisé au moyen d'un objet-test dédié contenant 2 films radiochromiques (A,B). Géométrie de l'irradiation du dispositif (C).

## Matériels et méthode

Le cube peut recevoir deux films radiochromiques Gafchromic EBT (Figure 43 A,B). L'ensemble est irradié par deux faisceaux perpendiculaires, le premier aligné sur l'axe Ant-Post, et dirigé verticalement au centre du plan (Sup-Inf /G-D), le deuxième est aligné sur l'axes G-D et dirigé verticalement au centre du plan (Sup-Inf / Ant-Post). Ces deux faisceaux produisent deux irradiations circulaires qui impressionnent les films en périphérie (densité foncée), autour de la bille d'acier qui provoque une zone de faible densité au centre, sur les deux films.

Un scanner Epson Perfection V700/V750 est utilisé pour numériser les deux films sous un format tiff (16 bit, gris, 300 dpi). Un outil d'analyse commercialisé par ACCURAY permet de traiter les deux films et d'extraire les offsets dans les trois directions et de calculer l'erreur radiale qui est la somme quadratique des offset dans les trois directions (Figure 44).

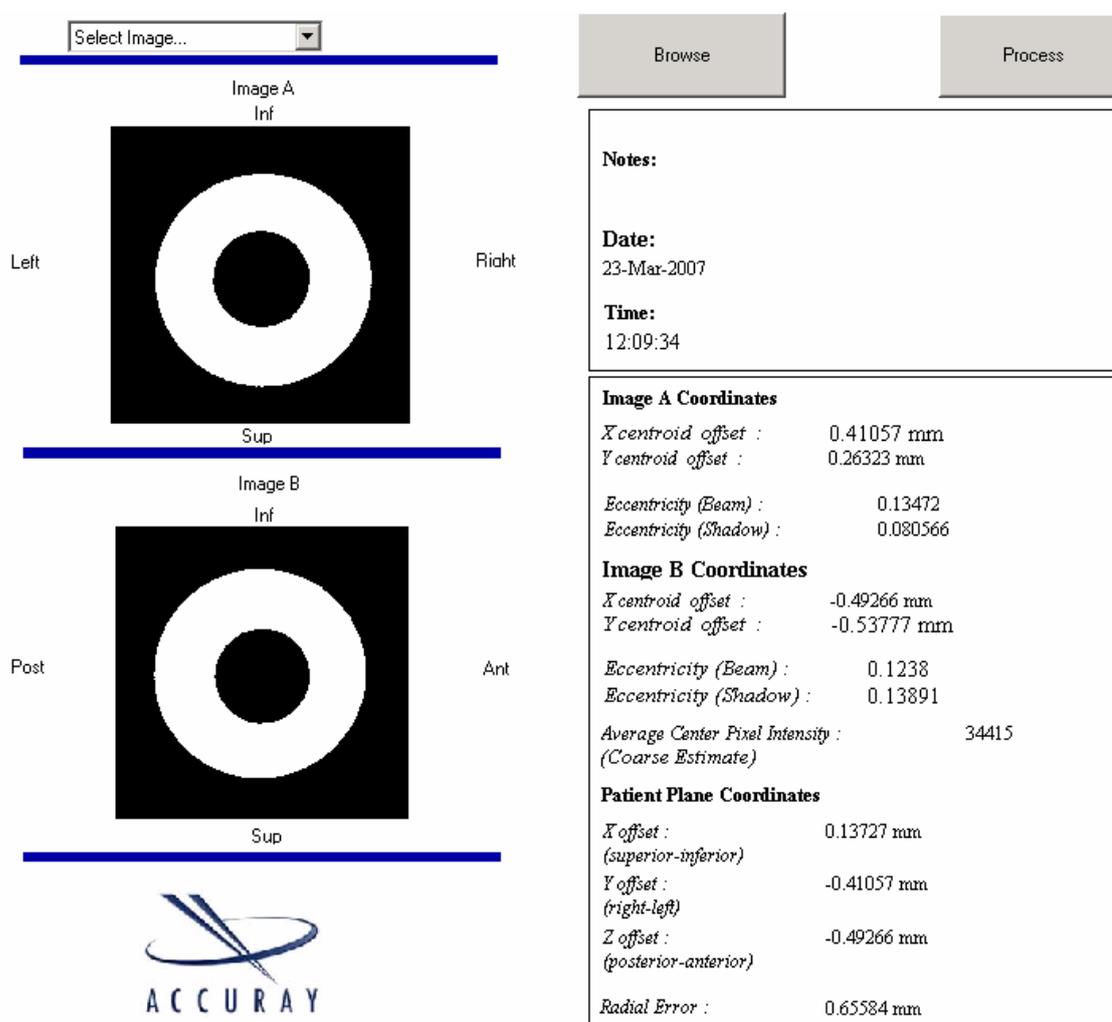


Figure 44. Logiciel AQA ACCURAY et les résultats d'analyse des films donnés par les offsets dans les 3 directions et l'erreur radiale résultante

## Matériels et méthode

Cet objet-test contient 4 fiducials utilisés pour le positionnement, et le plan dosimétrique est réalisé en utilisant une géométrie spécifique, qui est basée sur deux nœuds. La taille du collimateur utilisé est de 30 ou 35 mm.

### *Mesure de la précision géométrique du traitement : la méthode End to End (E2E)*

Le terme « End to End » a été initialement utilisé dans l'architecture des réseaux informatiques. La méthode E2E (Figure 45) est utilisée pour vérifier la précision géométrique de traitement réalisé par un système composé et assez compliqué comme pour le CyberKnife™

Au lieu de tester la performance individuelle de chaque composant, il suffit de tester de « bout en bout » le plan et le traitement. Ceci englobe toutes les sources d'erreurs issues du plan, du TLS, du robot et du LINAC.

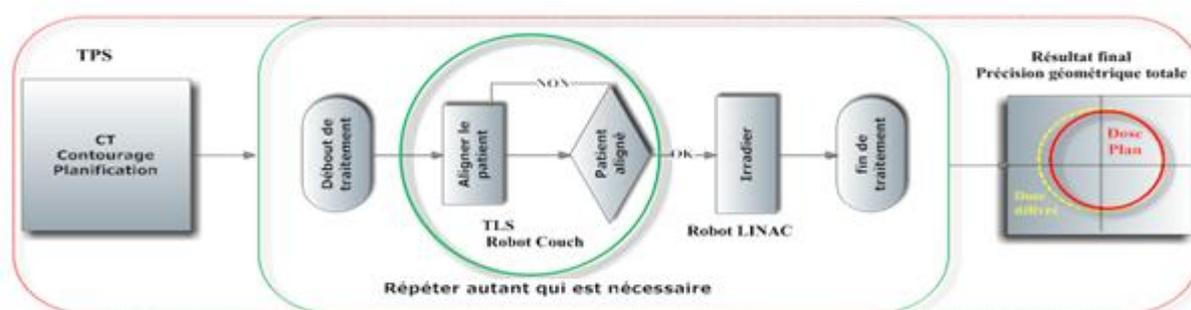


Figure 45. La méthode End to End (E2E) pour vérifier la précision géométrique du traitement réalisé

Le test *end2end* dans le monde CyberKnife™ est destiné à démontrer la précision géométrique submillimétrique du CyberKnife™. La distribution de dose, obtenue sur les films utilisés reflète la précision géométrique mesurée après l'irradiation du objet-test.

Le test inclut l'acquisition scanner, la planification du traitement, l'erreur due au robot, le traitement d'images, le LINAC, et les composantes de sécurité, dans la précision de traitement. Le test simule la chaîne complète de traitement comme le CT, l'importation des données dans le système de planification, la délinéation du volume cible et des organes à risque, la génération des DRRs, et la délivrance du plan.

L'objet test utilisé pour cette procédure est appelé ball-cube (Figure 46). Il s'agit d'un cube fabriqué en eau solide composé de 4 parties précisément fabriquées, qui donnent après leur assemblage un cube de 63,5 mm de côté.



Figure 46. Ball-cube : objet-test utilisé pour la réalisation du test E2E

## Matériels et méthode

Le cube contient une sphère en acrylique de 31,75 mm de diamètre pour simuler la cible à traiter et 5 fiducials pour le suivi, et peut recevoir deux films Gafchromic prédécoupés (MD55, ou EBT2) dans ses plans centraux orthogonaux (Figure 47) :

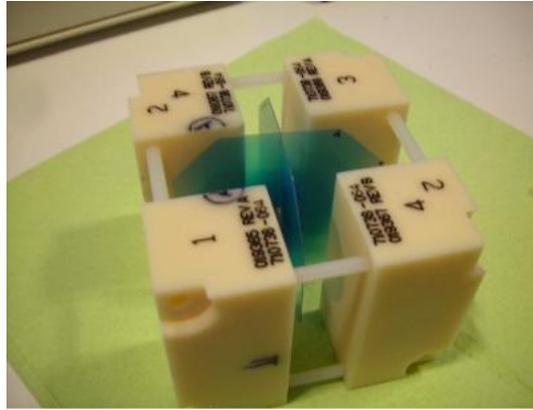


Figure 47. Ball-cube avec deux films Gafchromic MD55 prédécoupés positionnés orthogonalement dans les 2 plans centraux du dispositif.

Selon le mode de suivi à tester cet objet peut être inséré dans :

- Un objet-test anthropomorphe tête (Figure 48 en haut à gauche) fourni par ACCURAY, pour tester les modes de suivi 6D Skull et Fiducials.

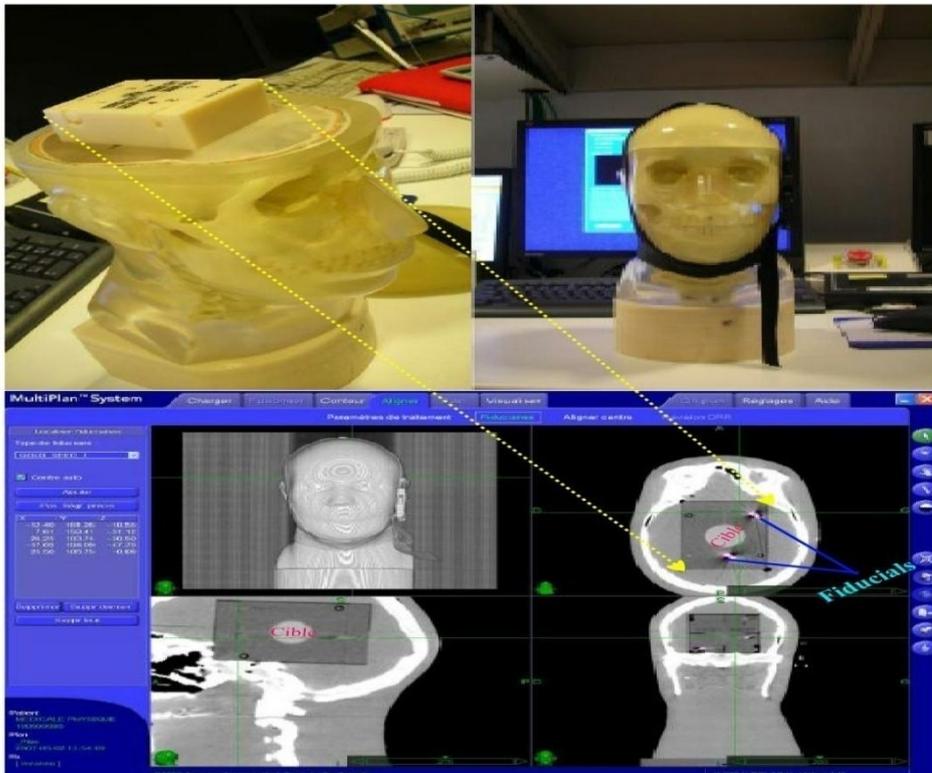


Figure 48. Ball-cube et l'objet-test tête (haut) permettant de tester les modes de suivi 6D Skull et fiducials. Vue d'ensemble ball-cube objet-test tête sur MultiPlan (bas)

## Matériels et méthode

- Un dôme de 12 cm de diamètre et fabriqué en eau solide (Figure 49), pour tester en mode Fiducials avec un suivi respiratoire.

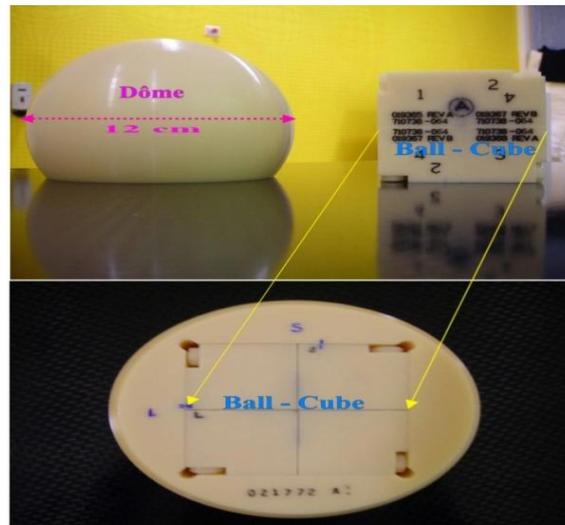


Figure 49. Ball-cube et le dôme pour tester le mode de suivi fiducial avec la synchronisation respiratoire

Le stade de planification dosimétrique consiste à générer un plan de radiothérapie conformationnelle, qui délivre une distribution de dose sphérique (Figure 50 à droite) de 24 Gy prescrits à l'isodose 80% pour les films MD55 (4,8 Gy à 80% pour les films EBT2), répartis sur environ 70-80 faisceaux différents qui couvrent un angle solide important (Figure 50 à gauche).

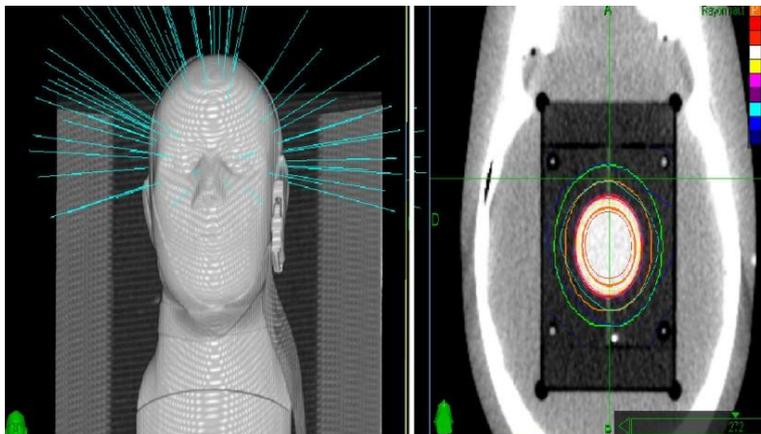


Figure 50. Les faisceaux sur l'objet-test tête et la distribution de dose issue de cette répartition de faisceaux

Suite à l'irradiation, les deux projections de la dose sphérique sont relevées sur les deux films Gafchromic insérés dans le cube. Ceux-ci sont numérisés en utilisant un scanner à densité optique. Le scanner Epson Perfection V700/V750 fournit des images en niveaux de gris (16 bits, format tiff), et sont analysés par un outil d'analyse ACCURAY end to end présenté sur la Figure 51 :

## Matériels et méthode

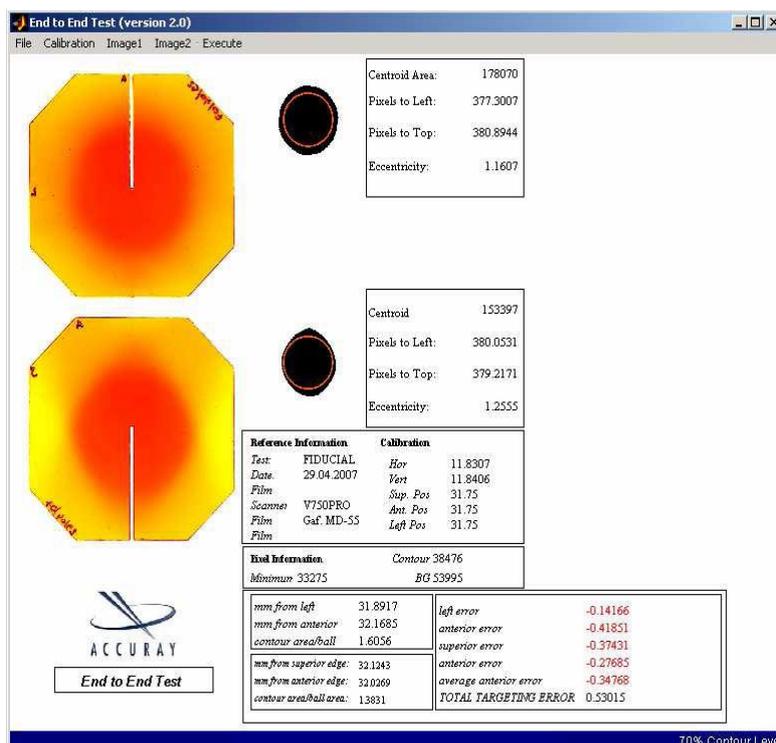


Figure 51 Outil d'analyse End to End ACCURAY

L'outil précédent détermine le centroïde de la dose délivrée sur les films et mesure ses offsets dans les trois directions Supérieure-Inférieure X, Gauche-Droite Y et Antérieure-Postérieure Z, par rapport au centre de la dose planifiée qui est représentée par le centre du ball-cube. Le logiciel utilise ces données pour calculer l'erreur radiale, qui représente la précision géométrique du traitement, en utilisant l'équation suivante :

$$(E2E) \text{ Précision Géométrique} = \sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2} \quad \text{Équation 7}$$

Il existe un objet test appelé mini ball-cube, qui est utilisé pour réaliser le test End to End, lors de l'utilisation de mode de suivi Xsight Spine. Rien ne change au niveau de la procédure, sauf la position (inséré dans la région cervicale de l'objet-test tête) et la taille du cube qui est de 32 mm de côté, avec une cible sphérique de 19 mm de diamètre et des films Gafchromic spéciaux de format adapté.

La taille du collimateur utilisé varie selon le test. Il est indiqué par ACCURAY d'utiliser un collimateur de 30 mm pour le mode 6D Skull et Fiducials, de 25 mm lors d'un test avec suivi respiratoire par Synchrony™, et de 15 mm pour Xsight Spine.

### Mesure de la précision dosimétrique

#### Evaluation de la dose absorbée en 1 point - Objet-test cylindrique

Cet objet-test a été réalisé au CAV et a une forme cylindrique. Il est en polypropylène et permet de réaliser les mesures de dose absorbée pour déterminer l'écart de dose entre la dose calculée en 1 point et la dose mesurée. Ce cylindre mesure 16 cm de diamètre et 20 cm de longueur (Figure 52). Il contient 5 fiducials utilisés pour le positionnement. Il peut recevoir une chambre d'ionisation dans un logement central, qui est utilisé pour mesurer la dose absorbée délivrée en un seul point lors de la réalisation du traitement projeté sur l'objet-test.

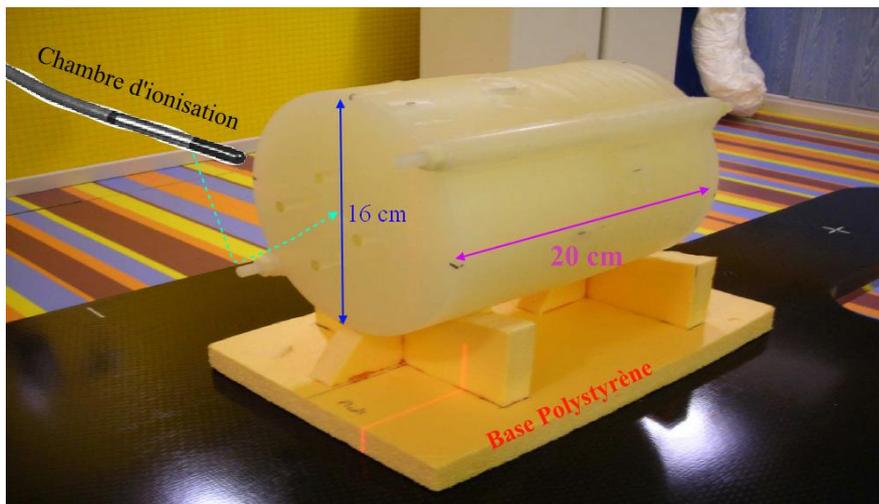


Figure 52. Objet-test cylindrique

#### Procédure de mesure

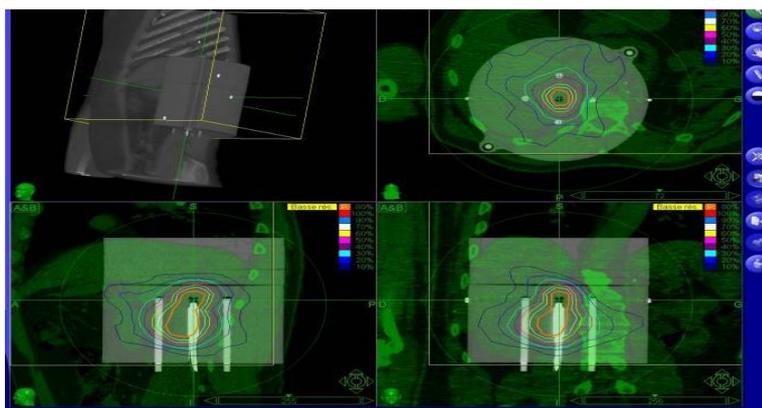


Figure 53. Superposition, sur MultiPlan, du plan de traitement d'un patient sur l'objet-test cylindrique.

Le test consiste à superposer le plan dosimétrique de traitement d'un patient, sur le scanner de l'objet-test en utilisant le logiciel MultiPlan, de façon à placer la chambre d'ionisation dans

## Matériels et méthode

une zone de dose homogène (centre de PTV). MultiPlan recalcule alors la nouvelle distribution de la dose issue de la même angulation et des mêmes nombre et poids des faisceaux que le plan de traitement du patient (Figure 53).

### Deux types de chambre d'ionisation ont été utilisés :

D'abord la **chambre d'ionisation PTW 31010** (Figure 54) qui est une chambre d'ionisation cylindrique. Bien qu'elle possède un volume de détection relativement important pour les mini-faisceaux, elle présente des caractéristiques intéressantes. Sa réponse est indépendante de la taille de champ ou de la profondeur, ce qui permet d'obtenir directement des mesures précises qui ne nécessitent pas de corrections supplémentaires. L'avantage de cette chambre est que ses propriétés ainsi que ses facteurs d'étalonnage sont très bien connus. Elle permet donc d'effectuer des mesures de doses absolue et relative avec une grande précision. Elle est considérée comme une référence. Par conséquent les autres détecteurs peuvent être évalués par rapport à elle.

#### Caractéristiques Techniques :

- Volume de détection : 0,125 cm<sup>3</sup>
- Sensibilité de la réponse : 4.10<sup>-9</sup>c/Gy.
- Tension de polarisation max : 500 V.
- Matériau de la paroi : PMMA (épaisseur 0,55 mm) + graphite (0,15 mm).
  
- Matériau de l'électrode : aluminium
- Dimension de l'électrode : Ø1 mm et de long : 5mm.



Figure 54. Chambre d'ionisation PTW 31010

D'un autre côté, la **chambre Pinpoint 31015** (Figure 55) est idéale pour la mesure de dose dans les mini-faisceaux, comme ceux du CyberKnife™. Elle est particulièrement bien adaptée lorsqu'une résolution spatiale élevée est nécessaire, ainsi que pour les mesures de dose en profondeur et de dose absolue.

#### Caractéristiques Techniques :

- Volume de détection : 0,03 cm<sup>3</sup>
- Sensibilité de la réponse : 800 pc/Gy.
- Tension de polarisation max : 400 V.
  
- Matériau de la paroi : PMMA (épaisseur 0,57mm)+ Graphite (0,09 mm).
- Matériau de l'électrode : aluminium.
- Dimension de l'électrode : Ø0,3 mm et de long : 4,5 mm.



Figure 55. Chambre d'ionisation Pinpoint PTW 31015

Ces deux chambres d'ionisation sont étalonnées selon le

## Matériels et méthode

protocole IAEA TRS 398, et connectées à un dosimètre PTW UNIDOS.

En fait, le choix de la chambre se fait selon la localisation et le volume de la cible. C'est pourquoi, nous avons décidé d'utiliser la chambre PTW Pinpoint 31015 de 0,03 cm<sup>3</sup> pour les petites tumeurs (tumeurs cérébrales), et la chambre PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup> pour les grosses tumeurs (tumeurs pulmonaires ou les tumeurs du foie).

Après avoir délivré le plan de traitement à l'objet-test, l'écart de dose en pourcentage (ED%) est calculée selon l'équation suivante :

$$ED\% = \frac{DP - DD}{DP} \times 100 \quad \text{Equation 8}$$

- Avec DP : dose absorbée prescrite au point de mesure sur MultiPlan
- Et DD : dose absorbée délivrée au point de mesure.

On définit la variable  $VED\%_{IntraPatient}$  qui représente la variabilité inter-séances de l'écart de dose, par l'équation :

$$VED\%_{IntraPatient} = ED\%_{Max} - ED\%_{Min} \quad \text{Equation 9}$$

Où :  $ED\%_{Max}$  est la valeur maximale mesurée,  $ED\%_{Min}$  est la valeur minimale mesurée au cours des différentes séances de traitement pour un même patient.

### Evaluation de la distribution de dose : Utilisation du Gamma Index

Comme les précisions géométriques et dosimétriques sont très importantes en radiothérapie, Low et al. [107] ont introduit la méthode du gamma index pour évaluer les distributions de dose. Cette méthode utilise un concept multidimensionnel : les dimensions de l'espace plus une dimension supplémentaire : la dimension dosimétrique. Elle permet la comparaison quantitative de distributions de dose en 2D calculée et mesurée. Les résultats de cette méthode sont présentés comme une visualisation graphique des indices gamma pour chaque point de l'image. L'écart de dose et la distance (DTA, distance-to-agreement) entre les profils de dose mesurée et calculée sont évalués. Le critère de tolérance est défini par  $\Delta D_{max}$  pour la différence de dose (%) et par DTA pour l'écart de distance (mm). Pour un point de référence  $r_r$  à la position à évaluer  $r_c$  qui reçoit une dose  $D_r$ , la surface représentant le critère de tolérance est une ellipsoïde définie par :

$$\sqrt{\left\{ \frac{\Delta D^2}{\Delta D_{max}^2} + \frac{\Delta r^2}{DTA^2} \right\}} = 1 \quad \text{Equation 10}$$

Où :  $\Delta r = |r_r - r_c|$  la distance entre le point de référence  $r_r$  et le point à évaluer  $r_c$ ,

## Matériels et méthode

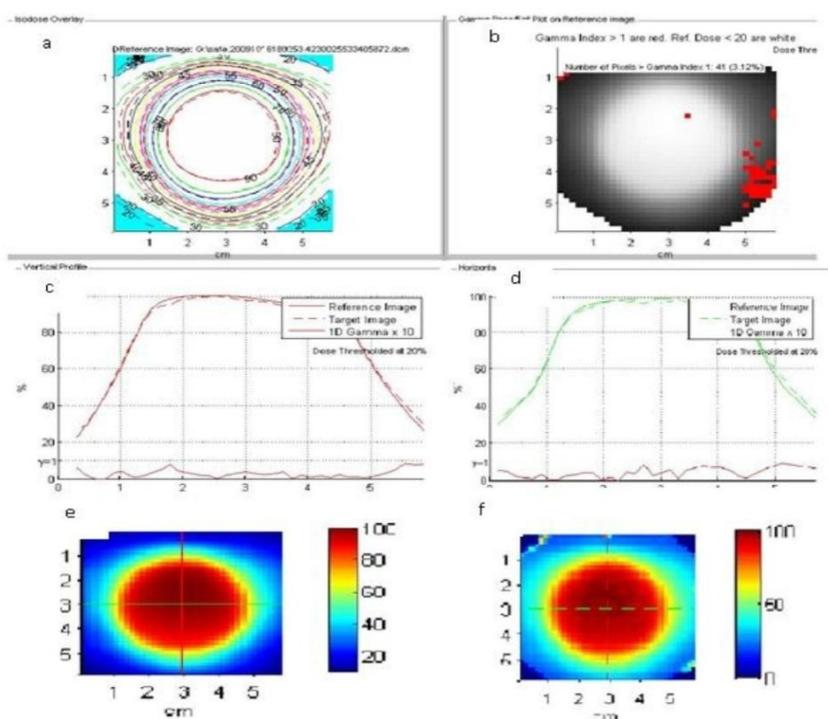
$\Delta D = D_r(r_r) - D_c(r_c)$  la différence entre la dose au point  $r_r$  et celle au point  $r_c$ .

Pour que la distribution de dose à évaluer puisse être comparée à la distribution de dose de référence en  $r_r$ , il faut que cette distribution de dose contienne au moins un point  $(r_c, D_c)$  qui se situe à l'intérieur de l'ellipse de tolérance, c'est à dire un point pour lequel :

$$\Gamma(r_c, D_c) = \sqrt{\left\{ \frac{\Delta D^2}{\Delta D_{\max}^2} + \frac{\Delta r^2}{DTA^2} \right\}} \leq 1 \quad \text{Equation 11}$$

La valeur de la tolérance est déterminée par le point qui a la plus petite déviation par rapport au point de référence, c'est à dire le point pour lequel  $\Gamma(r_c, D_c)$  est minimum. Cette valeur minimale est considérée comme l'index de qualité  $\gamma$  ( $r_r$ ) du point.

Pour réaliser l'analyse Gamma index, nous avons utilisé le logiciel RIT113 version 4. Ce logiciel de la compagnie Radiological Imaging Technology permet de réaliser plusieurs analyses sur les films parmi lesquelles le Gamma Index. La Figure 56 montre un exemple de résultats d'une analyse gamma par le logiciel RIT 113 :



- a) Superposition d'Isodoses.
- b) Gamma Map  $\gamma > 1$  en rouge.
- c) Profils verticaux.
- d) Profils horizontaux
- e) Image de dose calculée
- f) Image de dose délivrée.

Figure 56. Analyse Gamma par le logiciel RIT 113

### Les plateformes de simulation du mouvement respiratoire

#### Plateforme ACCURAY

Cette plateforme est commercialisée par ACCURAY et est considérée comme un outil standard de contrôle de qualité du suivi respiratoire par Synchrony™. Elle simule un mouvement respiratoire sinusoïdal, dont la fonction est  $\sin^3$ , avec une amplitude de déplacement de la cible de 25 mm dans la direction supérieure-inférieure, et un deuxième mouvement dans une direction quasi-perpendiculaire à la première, antérieure-postérieure. Elle est composée d'une table de support pour simuler le mouvement externe, sur laquelle des marqueurs LEDs sont posés (Figure 57).



Figure 57. Plateforme ACCURAY de simulation de mouvement pour le contrôle de qualité pour le suivi respiratoire par Synchrony™

#### Plateforme de simulation du mouvement respiratoire du patient [108]

Elle est composée de deux panneaux de particules agglomérées. Les particules agglomérées ont été choisies pour leur faible absorption au RX. Le panneau inférieur fixe sert de support au système de translation réalisé grâce à un moteur Brushless qui est un servomoteur JVL MAC 140 avec une vitesse variable de 0 à 4000 tour/min (Figure 58) couplé à un réducteur (Riduttori MP-TR). A l'aide d'un accouplement Oldham BGC 25, la rotation d'une vis mère entraîne la translation du panneau supérieur. La stabilité de la translation est assurée par quatre glissières de liaison. La sécurité de l'utilisateur et la prévention du matériel environnant sont assurées par la présence de deux interrupteurs de sécurité (Siemens 3S331E), trois détecteurs indicatifs de

## Matériels et méthode

position (Infra ISS43-2), et un boîtier d'arrêt d'urgence (Schelegel IRQF). La plateforme permet une translation de 16 cm en x (supérieur inférieur) avec une vitesse, qui peut arriver à  $5 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ .

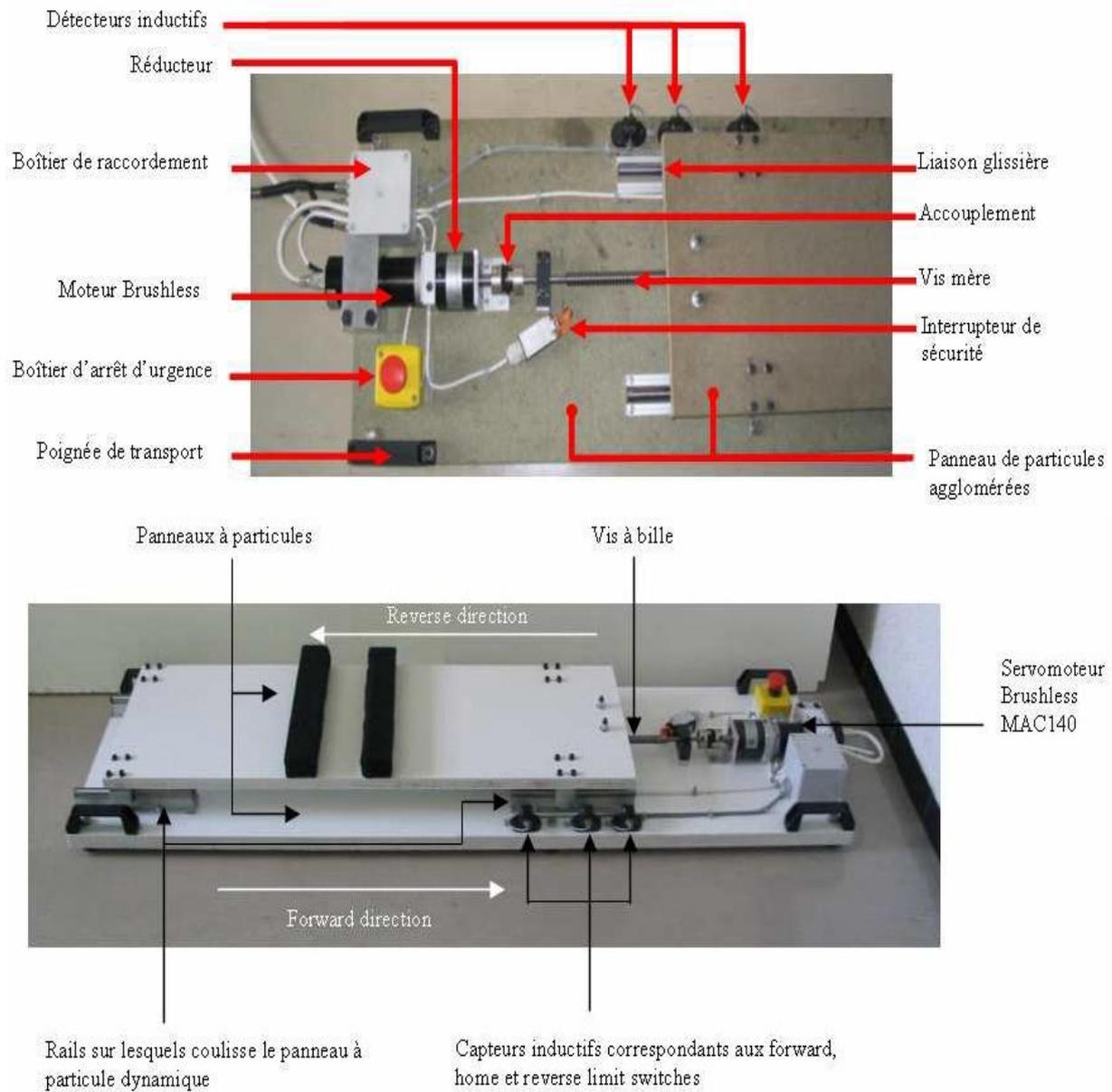


Figure 58. Plateforme de simulation de mouvement respiratoire des patients, haut : vue de dessus, bas : vue latérale.

Un boîtier électronique (Figure 59) permet de fournir l'alimentation électrique aux éléments passifs dans le circuit (moteur, détecteurs), ainsi qu'une connexion à l'ordinateur de pilotage. En cas de panne informatique, deux fins de course Siemens 2SE22001E sont installés à l'extrémité de la plateforme. De plus, un boîtier d'arrêt d'urgence (Schlege IRFQ) permet également d'arrêter tout mouvement de la plateforme.

## Matériels et méthode



Figure 59. Boîtier électrique

La commande du moteur est réalisée par l'ordinateur via une carte de contrôle « motion controller » PCI 7344 (National Instrument, Tx, USA). Ceci est conçu pour piloter un servomoteur en mode position afin de réaliser un mouvement bien défini, avec une possibilité de commander indépendamment jusqu'à 4 moteurs. Une interface de commande réalisée dans l'environnement LabVIEW (National Instrument, Tx, USA), permet de choisir entre deux types de mouvement :

- linéaire qui permet de réaliser un déplacement linéaire selon une vitesse déterminée.
- Préprogrammé dans des fichiers texte, de façon à donner en deux colonnes voisines les temps et la position correspondante.

Afin de simuler le mouvement respiratoire des patients, nous avons utilisé le second mode, ce qui nous a permis d'utiliser les données des fichiers logs *modeler.log* stockés par Synchrony™ lors du traitement des patients avec un suivi respiratoire pour des tumeurs situées dans le foie et les poumons. Nous avons extrait le signal du mouvement respiratoire dans la direction supérieure-inférieure, puis nous l'avons injecté à la plateforme avec un temps d'échantillonnage de 38 ms (Figure 60).

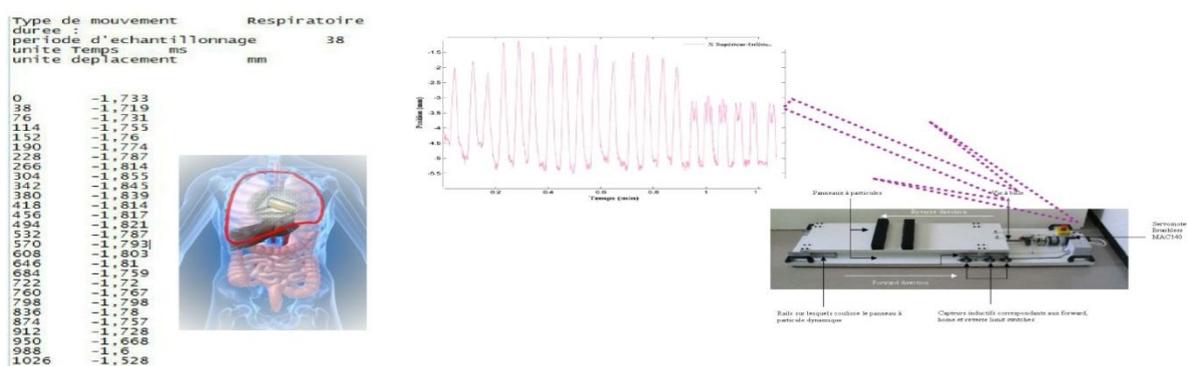


Figure 60. Méthodologie pour la simulation du mouvement respiratoire en Sup-Inf à partir des données des patients traités extraites des fichiers logs du Cyberknife.

Les signaux respiratoires réels de 32 fichiers log des traitements avec Synchrony™ (10 patients : 8 avec 3 fractions, 2 avec 4 fractions) ont été utilisés pour simuler le mouvement

## Matériels et méthode

respiratoire des tumeurs pour différents organes (foie, poumons). Les mouvements respiro-induits de la cible, ont été injectés à la plateforme en utilisant le deuxième mode de pilotage par des fichiers textes. Nous avons seulement supprimé les données correspondantes au modèle de corrélation non reconstruit au début de traitement, ou à l'initialisation du modèle suite à une perte de modèle par Synchrony™. Ce type de points est représenté par les valeurs zéros dans les fichiers logs du CyberKnife™.

### Plateforme pour simuler le mouvement respiratoire avec hystérésis

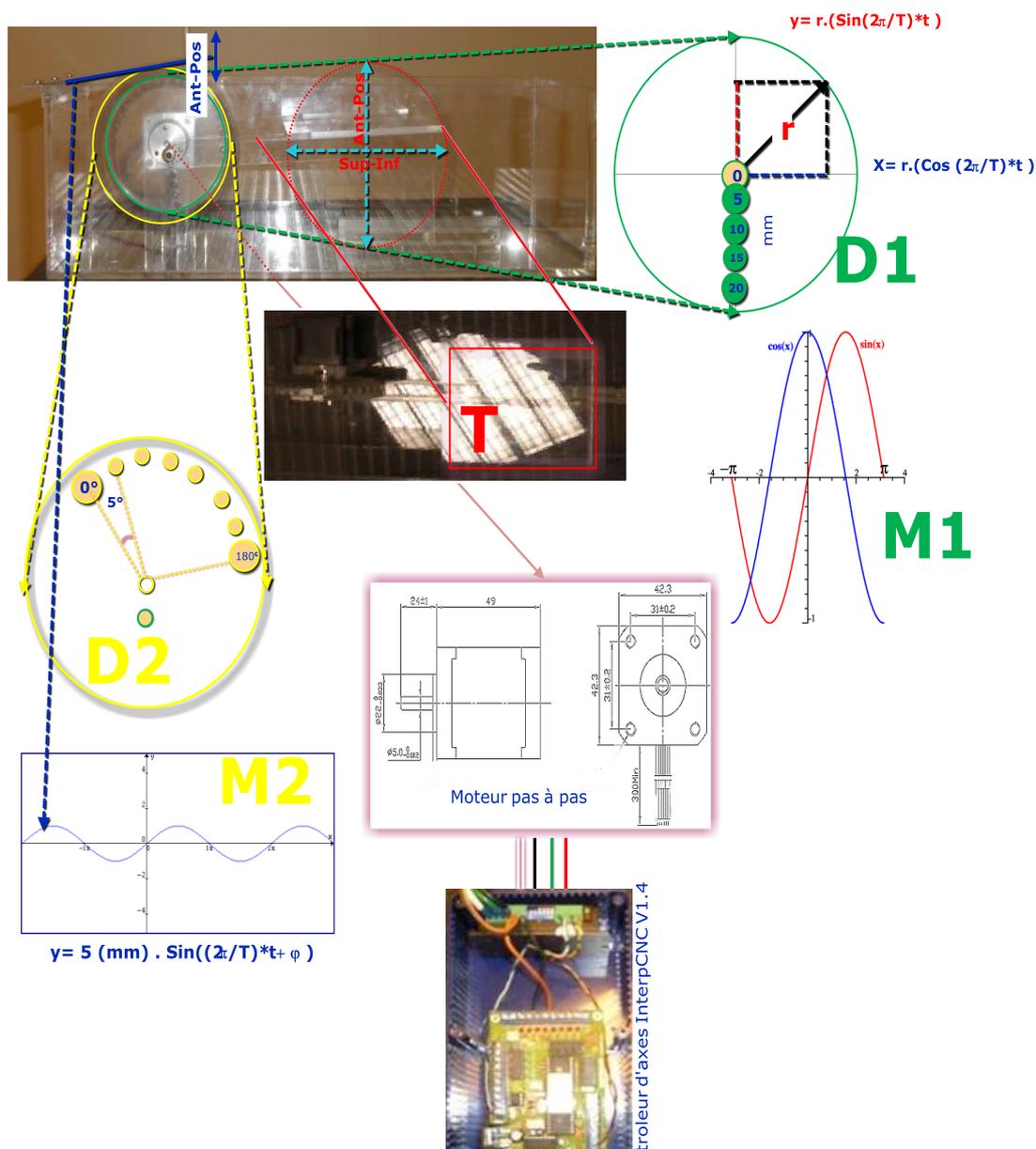


Figure 61. Plateforme de simulation du mouvement respiratoire avec hystérésis

Nous avons indiqué dans le chapitre précédent sur l'hystérésis, que ce phénomène peut être considéré comme une source de complication de modélisation de la relation entre le mouvement

## Matériels et méthode

des marqueurs externe et celui de la cible. ACCURAY a intégré un modèle Dual curvilinéaire afin de permettre une meilleure prise en charge de ce type du mouvement. Suite à l'observation attentive du déroulement des traitements avec un suivi respiratoire par Synchrony™, pour reconstruire le modèle de corrélation et en essayant d'adopter en premier lieu une stratégie simple et pratique qui oblige Synchrony™ à utiliser un modèle dual curvilinéaire, nous avons conçu et réalisé notre propre plateforme (Figure 61). Cette plateforme a été fabriquée totalement en plexiglas, sauf le moteur et les vis pour éviter la présence d'éléments métalliques dans le champ d'irradiation ou dans le champ d'acquisition des images RX, ceci pouvant créer des artéfacts qui empêchent la détection des fiducials ou fausser la valeur de dose.

### *Principe de fonctionnement :*

Basé sur la définition de l'hystérésis, où la cible prend deux trajectoires différentes pendant l'inspiration et l'expiration, le principe de fonctionnement de cette plateforme est simple et peut être présenté ainsi :

- ❖ Un moteur, pas à pas 4 fils, présentant la composante dynamique dans cette plateforme. Sa rotation est contrôlée par une carte de commande contrôleur d'axes InterpCNC V1.4 qui peut se connecter à un port série d'ordinateur, avec un protocole ASCII. N'importe quel terminal peut donc être utilisé (dans notre cas HyperTerminal sous Windows).
- ❖ Le moteur fait tourner un disque D1, centré sur l'axe de rotation du moteur et contenant plusieurs trous qui sont séparées par un pas de 5 mm. En utilisant une vis métallique, on peut fixer un bras sur lequel il y a une table T.
- ❖ Le mécanisme produit un mouvement d'hystérésis de la table T dans le plan supérieur-inférieur/antérieur postérieur, qui présente le mouvement de la cible à traiter. Ce mécanisme est inspiré du principe de fonctionnement des pistons dans le moteur de voitures où le mouvement vibratoire est converti en mouvement rotatif, mais d'une façon inversée.
- ❖ Un deuxième disque D2 fixé sur l'axe de rotation, mais décentré de 1 cm, sur lequel repose un support. La rotation de ce disque produit un mouvement sinusoïdal M2, qui est utilisé pour simuler le mouvement externe du thorax (marqueurs externes)
- ❖ Sur le disque D2, plusieurs trous existent, avec un pas angulaire de 5° qui permet de changer la phase entre les mouvements externe et interne.

L'alimentation électrique se fait par une source de 12 V, directement branchée sur la carte de contrôle.

## Fonctionnement de la plateforme

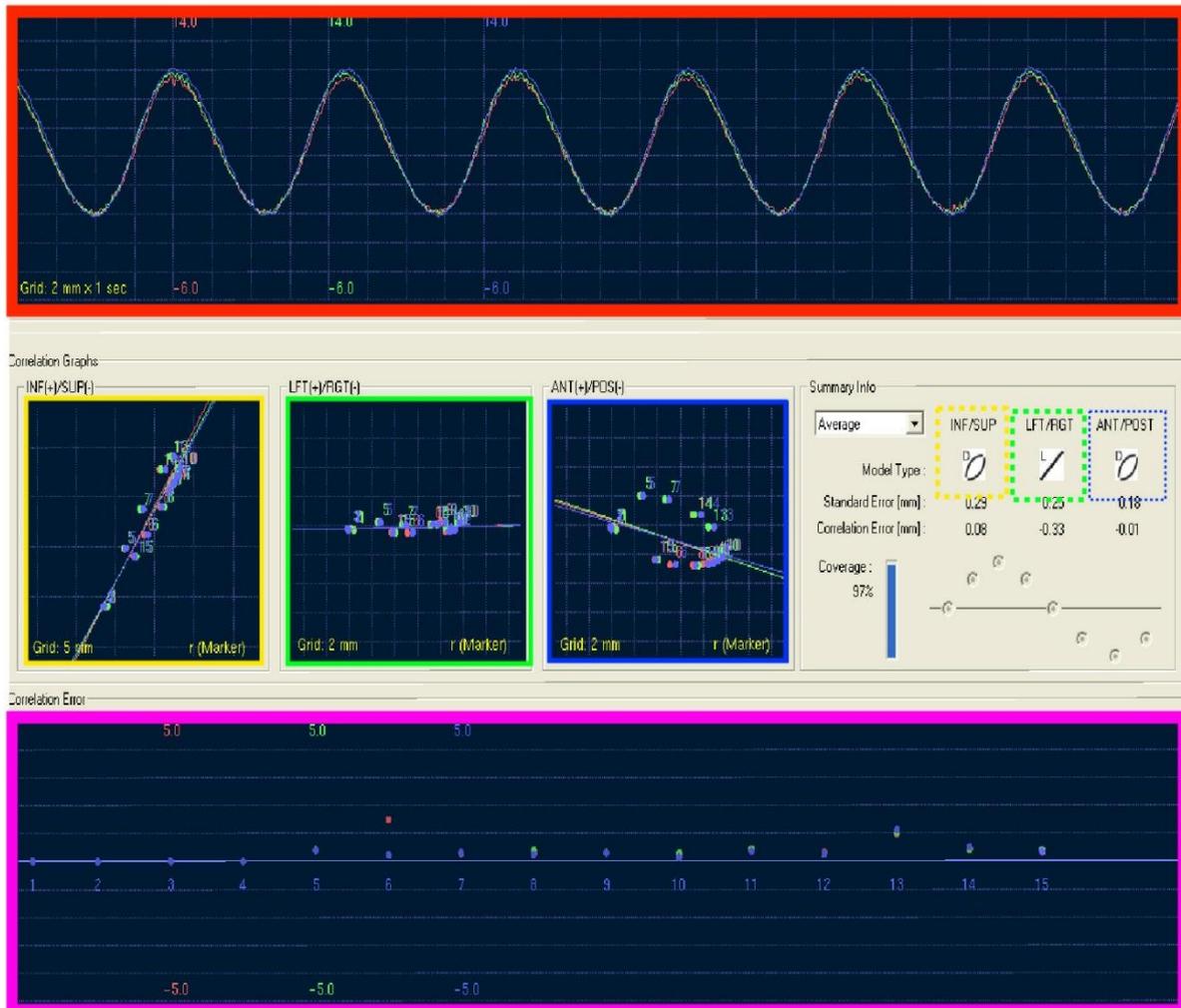


Figure 62. Fonctionnement de la plateforme de simulation de l'hystérésis

La Figure 62 montre les modèles utilisés en suivi respiratoire par Synchrony™ lors de l'utilisation de notre plateforme pour simuler l'hystérésis. Où l'on peut voir :

- en haut (rectangle rouge) : les signaux des trois émetteurs Infrarouge (LEDs) utilisés pour représenter le mouvement respiratoire externe.
- Au milieu : trois carrés en lignes pleines (de gauche à droite : jaune, vert, bleu), et leurs correspondants, les petits carrés en lignes pointées, avec le même code couleur. Ceci représente :
  - Jaune : direction supérieure-inférieure: le grand carré jaune montre les positions de la cible (cercle), en fonction de la position des marqueurs externes (lignes droites), chaque point est issu d'une acquisition d'une paire d'images RX (cf matériels et méthode TLS), et est ajusté aux positions correspondantes des marqueurs externes (positions des marqueurs externes, au moment de

## Matériels et méthode

l'acquisition des images RX). Alors que le petit carré (ligne jaune pointée) montre le type du modèle utilisé par Synchrony™ (Dual curvilinéaire) dans cette direction.

- Vert : direction gauche-droite : même représentation que le cas précédent, mais dans une autre direction, et avec un modèle linéaire (petit carré).
- Bleu : le même cas que le premier dans la direction antérieure-postérieure.

En dessous des petits carrés en pointillés, on peut voir les valeurs des erreurs standards et les erreurs de corrélation dans chaque direction, qui ont été mesurées en utilisant la dernière paire d'images (cf matériels et méthode). La forme sinusoïdale - en points - est la répartition des images RX acquises, afin de couvrir les différentes phases du cycle respiratoire.

- En bas (rectangle rose) : historique des erreurs de corrélation avec le numéro de l'image RX (1-15) correspondante.

Dans le chapitre suivant nous présenterons les différents résultats obtenus, lors de l'évaluation de la qualité de traitement par le CyberKnife™ en termes des précisions géométrique et dosimétrique, en utilisant les différents moyens de mesure, et en testant les différents modes de suivi disponibles dans le système, qui permet de traiter les tumeurs dans les différentes localisation.

Pour atteindre ce but et combler les manques identifiés dans l'état de l'art, notre travail a donc consisté à réaliser les mesures suivantes :

- Evaluer la constance de la précision géométrique de notre système à partir des résultats du test AQA réalisé sur une période de plus de 3 ans afin de déterminer les critères d'acceptabilité pour notre machine,
- Mesurer la précision géométrique du traitement en utilisant le test E2E en mode statique pour les différents modes de suivi (6D Skull, Xsight Spine, Fiducial) et en mode dynamique en utilisant la plateforme Accuray en simulant des mouvements respiratoires réguliers,
- Mesurer la précision dosimétrique en évaluant la dose absorbée en 1 point :
  - En statique en utilisant l'objet-test cylindrique en propylène avec 2 types de chambre d'ionisation ; PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup> et PTW 31015 de 0,030 cm<sup>3</sup>

## Matériels et méthode

- En dynamique : en utilisant seulement la chambre d'ionisation PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup> et en simulant un mouvement respiratoire régulier à l'aide du bras robotisé de la table de traitement afin d'obtenir un mouvement de translation Supéro-inférieur
- Mesurer les précisions géométrique et dosimétrique à partir de signaux respiratoires réels injectés sur la plateforme de simulation de mouvements respiratoires de Patients (Figure 58) et en synchronisation respiratoire avec le sous-système Synchrony™ :
  - La précision géométrique a été évaluée à l'aide du test E2E
  - La précision dosimétrique a été évaluée en calculant l'écart de dose absorbée entre la dose prescrite et la dose délivrée sur l'objet-test cylindrique et mesurée à l'aide de la chambre d'ionisation PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup>
  - La conformité de la distribution de la dose délivrée par rapport à celle calculée
- Simuler un mouvement respiratoire avec Hystérésis en utilisant notre plateforme conçue et réalisée pour ce travail (Figure 60) afin d'évaluer la précision géométrique par l'intermédiaire du test E2E et la conformité de la distribution de dose délivrée par rapport à celle calculée.

# Résultats



## Résultats

### Précision géométrique du système et du traitement.

#### Précision géométrique du système : Contrôle de qualité quotidien : AQA (Automatic Quality Assurance)

Dans cette partie, nous présenterons les résultats obtenus lors de la vérification quotidienne de la précision submillimétrique du CyberKnife™ par le test AQA, qui est a été sélectionné pour tester la performance de l'ensemble de système. Ce test ne permet pas de séparer l'erreur de suivi (Tracking : détermination de la position de la cible) de l'erreur de ciblage (Targeting : pointer précisément les faisceaux de rayonnements vers cette cible). En plus, ce type de test, à cause de la structure de l'objet test utilisé (cf matériel et méthodes), ne permet pas de prélever l'erreur rotative. La limite d'acceptabilité maximale déclarée par ACCURAY est 1 mm. Autrement dit, le traitement peut être réalisé si la valeur journalière mesurée est inférieure à 1 mm.

Autour de 800 mesures ont été réalisées de janvier 2007 à juin 2011. Elles constituent une base de données importante pouvant être analysées pour comprendre la tendance générale des valeurs obtenues par ce test. La Figure 63 montre une présentation 2D des résultats AQA, où les valeurs obtenues sont en ordonnées et le nombre de mesures en abscisse.

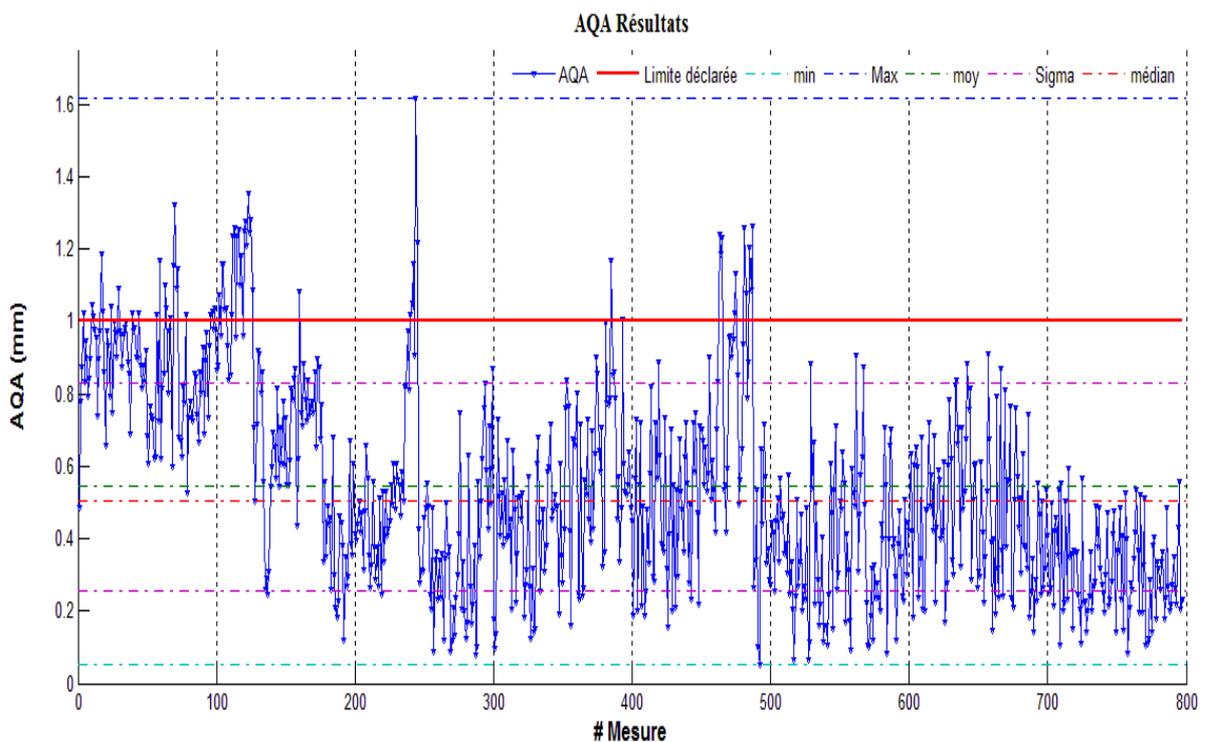


Figure 63. Résultats des 800 mesures AQA réalisées de janvier 2007 à juin 2011

## Résultats

La Figure 63 montre que les résultats d'AQA sont caractérisés par les valeurs suivantes : une valeur maximale  $\text{Max} = 1,61 \text{ mm}$ , une valeur minimale  $\text{min} = 0,05 \text{ mm}$ , une valeur moyenne  $\text{moy} = 0,54 \text{ mm}$ , et un écart-type  $\sigma = 0,28 \text{ mm}$  ; avec 8 % des valeurs supérieures à la valeur limite de 1 mm, 45% des valeurs supérieures à la valeur moyenne, 18,2% des valeurs supérieures à  $\text{moy} + 1 \sigma$ , et 17,8 % des valeurs inférieures à  $\text{moy} - 1 \sigma$ .

La Figure 64 montre la composante X, qui représente le décalage dans la direction supérieure-inférieure :

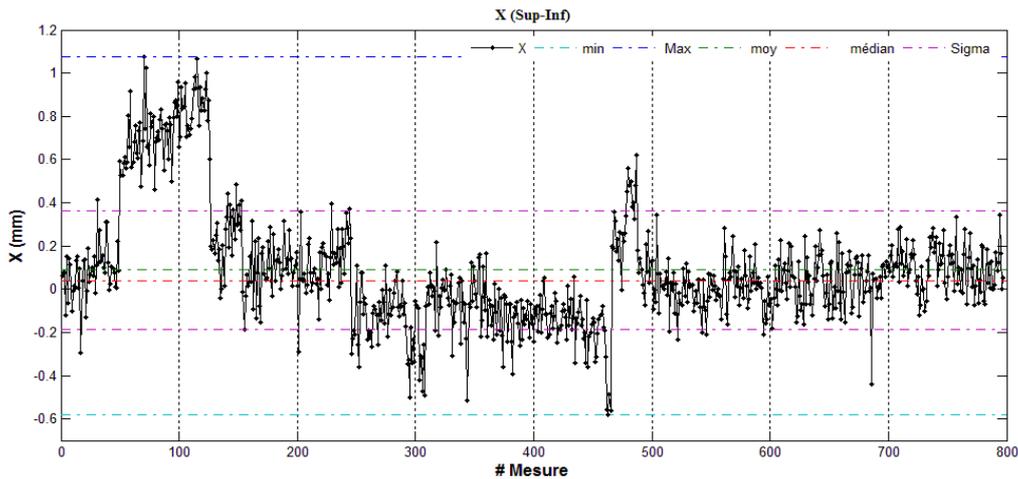


Figure 64. Décalage dans la direction X Sup-Inf

Les résultats sont caractérisés par les valeurs suivantes : une valeur maximale  $\text{Max} = 1,04 \text{ mm}$ , une valeur minimale  $\text{min} = -0,57 \text{ mm}$ , une valeur moyenne  $\text{moy} = 0,08 \text{ mm}$ , et un écart-type  $\sigma = 0,27 \text{ mm}$  ; avec 39 % des valeurs supérieures à la valeur moyenne, 11,8% des valeurs supérieures à  $\text{moy} + 1 \sigma$  et 9,87% inférieures à  $\text{moy} - 1 \sigma$ .

Dans la Figure 65, est représentée la composante Y figurant le décalage dans la direction G-D

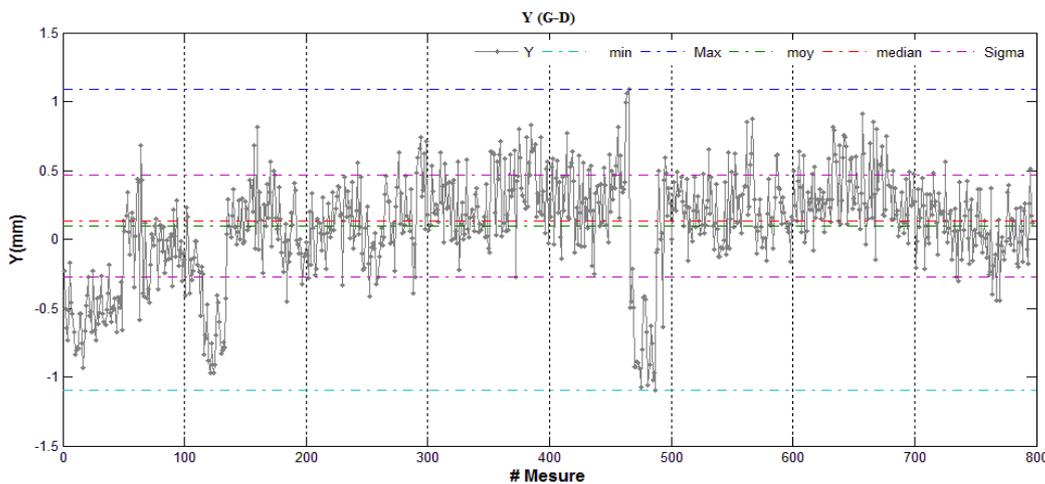


Figure 65. Décalage Y dans la direction G-D

## Résultats

Les résultats sont caractérisés par les valeurs suivantes : une valeur maximale Max = 1,08 mm, une valeur minimale min = -1,09 mm, une valeur moyenne moy = 0,09mm, et un écart-type  $\sigma = 0,37$ mm ; avec 54,95 % des valeurs supérieures à la valeur moyenne, 13,80% des valeurs supérieures à moy + 1  $\sigma$  et 13,67% des valeurs inférieures à moy - 1  $\sigma$ .

Les résultats obtenus pour la troisième direction, Ant-Pos (Z), sont représentés, sur la Figure 66

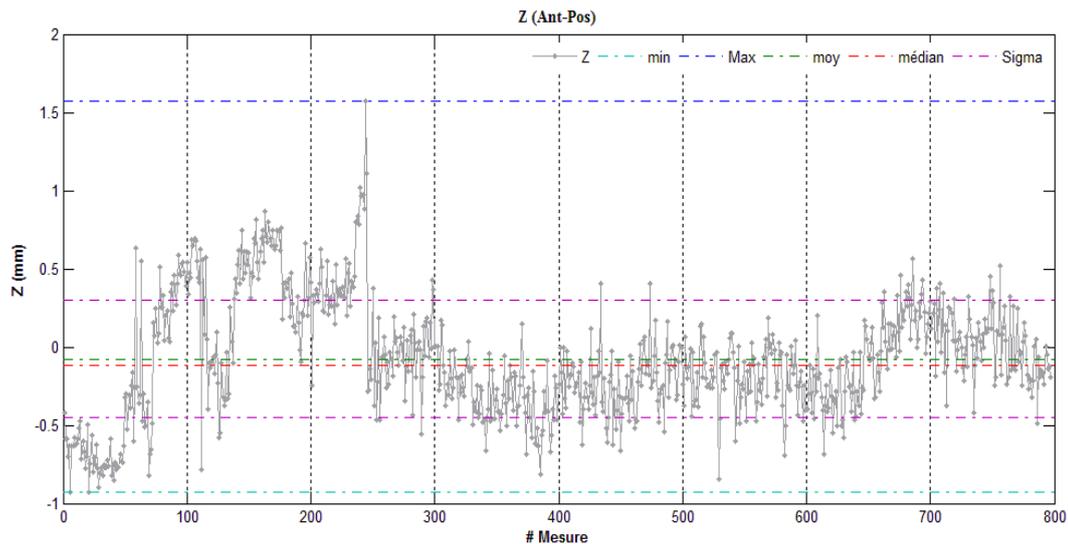


Figure 66. Décalage Z dans la direction Ant-Pos

Les résultats présentés dans la figure précédente sont caractérisés par les valeurs suivantes : une valeur maximale Max = 1,57 mm, une valeur minimale min = -0,92 mm, une valeur moyenne moy = -0,07 mm et un écart-type  $\sigma = 0,37$  mm ; avec 45,79 % des valeurs supérieures à la valeur moyenne, 16,93% des valeurs supérieures à moy + 1  $\sigma$ , et 15,18% des valeurs inférieures à moy - 1  $\sigma$ .

Tableau X Calcul des quartiles de la distribution des décalages X, Y, Z des résultats des tests AQA.

Valeur mesurée	1 <sup>er</sup> quartile	Médian	3 <sup>ème</sup> Quartile
<b>AQA</b>	0,311 mm	0,502 mm	0,733 mm
<b>X</b>	-0,071 mm	0,040 mm	0,164 mm
<b>Y</b>	-0,071 mm	0,131 mm	0,337 mm
<b>Z</b>	-0,323 mm	-0,119 mm	0,152 mm

## Résultats

Le tableau X présente les données nécessaires pour une représentation en « boîtes à moustaches » des résultats AQA, X,Y et Z. La Figure 68 présente les boîtes à moustaches correspondantes aux valeurs mentionnées :

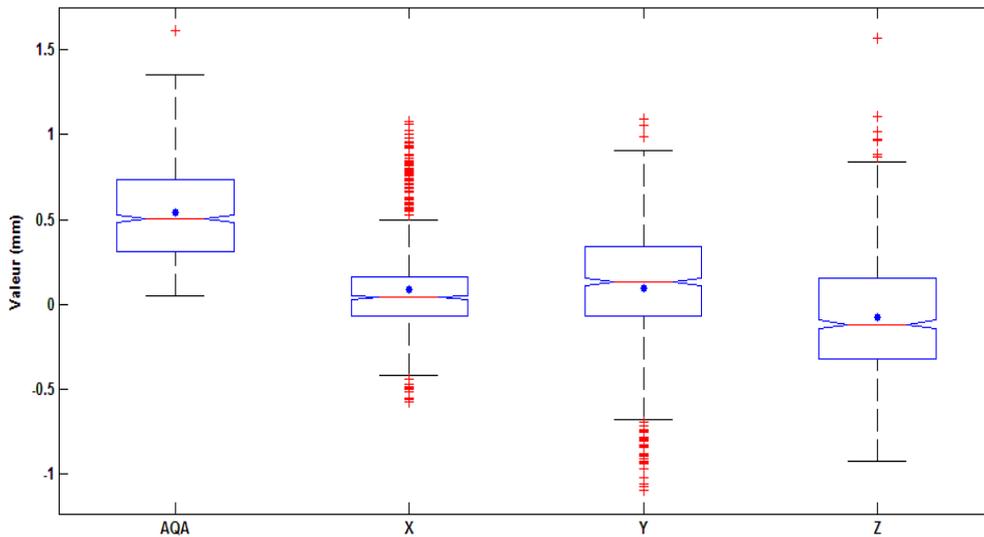


Figure 67. Boîtes à moustache présentant les résultats AQA et les décalages en X ,Y,Z

La figure précédente présente les 4 boîtes à moustaches d'AQA et ses trois composantes, où :

- La première boîte à gauche révèle une valeur atypique (extrême), représentée par la croix rouge, égale à 1,616 mm, avec une limite supérieure acceptable de 1,352 mm.
- Pour X et selon cette représentation, on trouve les valeurs acceptables situées entre - 0,44 et 0,52 mm, au dessus et en dessous de ces valeurs les points sont considérés comme atypiques.
- Dans la direction Gauche-Droite Y, les valeurs acceptables s'étendent entre -0,677 et 0,90 mm. Toutes les valeurs en dehors de cet intervalle sont atypiques.
- Enfin, les valeurs acceptables dans la direction antérieure-postérieure Z sont entre - 0,92 et 0,86 mm.

En fait, l'utilisation de cette méthode de diagrammes en « Boîtes à moustaches » nous permet d'évaluer et comparer les valeurs obtenues entre elles en utilisant notre système, sans prendre de décision a priori, selon les limites définies par le constructeur.

## Résultats

Afin de savoir s'il existe une tendance constante d'évolution des valeurs mesurées d'AQA ou d'une de ses composantes, nous avons calculé la différence entre les valeurs au jour J et les valeurs au jour suivant (J+1).

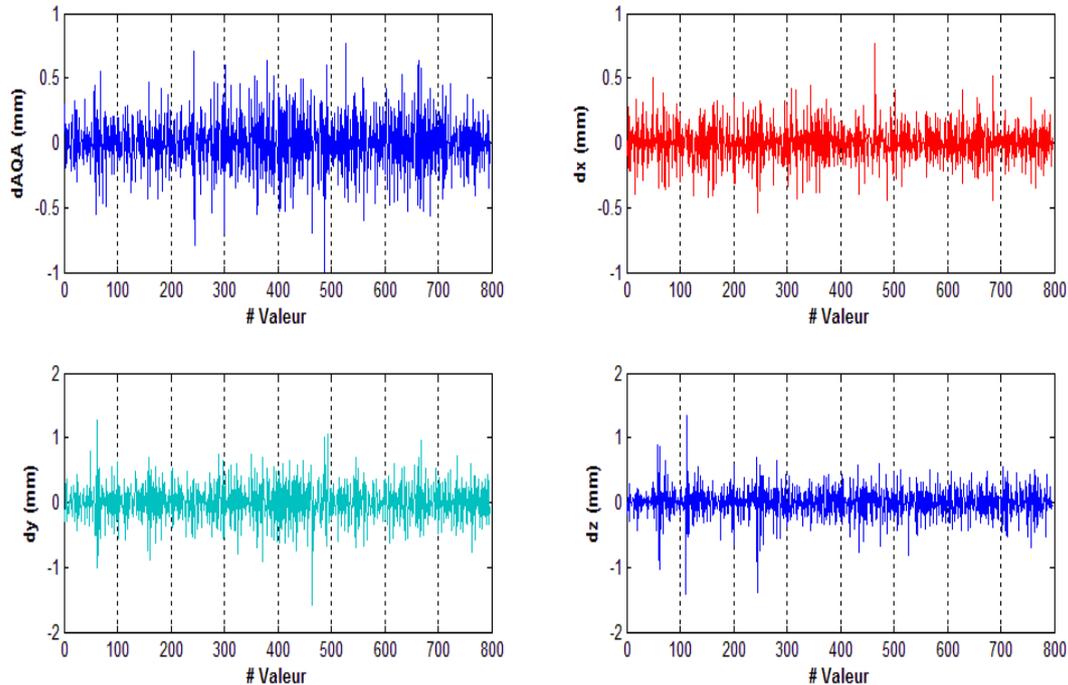


Figure 68. Variations quotidiennes des décalages, dX, dY, dZ des résultats AQA

Dans la Figure 68 on observe :

- En haut à gauche : les valeurs d'AQA sont caractérisées par : une valeur maximale  $Max = 1,26$  mm, une valeur minimale  $min = -0,99$  mm, une moyenne  $moy = 0,003$  et un écart-type  $\sigma = 0,22$  mm ; avec 51,50 % des valeurs supérieures à la moyenne, 14,95 % supérieures à  $moy + 1 \sigma$  et 15,95 % inférieures à  $moy - 1 \sigma$ .
- En haut à droite : les valeurs de dx sont caractérisées par : une valeur maximale  $Max = 0,76$  mm, une valeur minimale  $min = -0,053$  mm, une moyenne  $moy = 0,00002$  mm et un écart-type  $\sigma = 0,15$  mm ; avec 52,01% des valeurs supérieures à la moyenne, 15,08 % des valeurs supérieures à  $moy + 1 \sigma$ , et 15,1 % des valeurs inférieures à  $moy - 1 \sigma$ .
- En bas à gauche : les valeurs de dy sont caractérisées par : une valeur maximale  $Max = 1,26$  mm, une valeur minimale  $min = -1,58$  mm, une moyenne  $moy = 0,0004$  et un écart-type  $\sigma = 0,30$  mm ; avec 50,88 % des valeurs supérieures à la moyenne, 14,7 % des valeurs supérieures à  $moy + 1 \sigma$  et 14,57 % des valeurs inférieures à  $moy - 1 \sigma$ .
- En bas à droite: les valeurs de dz sont caractérisées par : une valeur maximale  $Max = 1,33$  mm, une valeur minimale  $min = -1,40$  mm, une moyenne  $moy = 0,0002$  mm et un écart-

## Résultats

type  $\sigma = 0,25$  mm ; avec 51,88 % des valeurs supérieures à la moyenne, 12,69 % des valeurs supérieures à moy + 1  $\sigma$ , et 13,69 % des valeurs inférieures à moy - 1  $\sigma$ .

Le Tableau XI présente les données nécessaires pour construire le diagramme en « boîtes à moustaches » des résultats dAQA, dX, dY et dZ avec la figure correspondante (Figure 69)

Tableau XI Données calculées des quartiles dX , dY, dZ des résultats AQA pour la représentation en boite à moustaches

Valeur calculée	1 <sup>er</sup> quartile	Médiane	3 <sup>ème</sup> Quartile
<b>dAQA</b>	-0,147 mm	0,005	0,151 mm
<b>dX</b>	-0,323 mm	-0,119 mm	0,152 mm
<b>dY</b>	-0,191mm	0,007 mm	0,157 mm
<b>dZ</b>	-0,139 mm	0,010 mm	0,152 mm

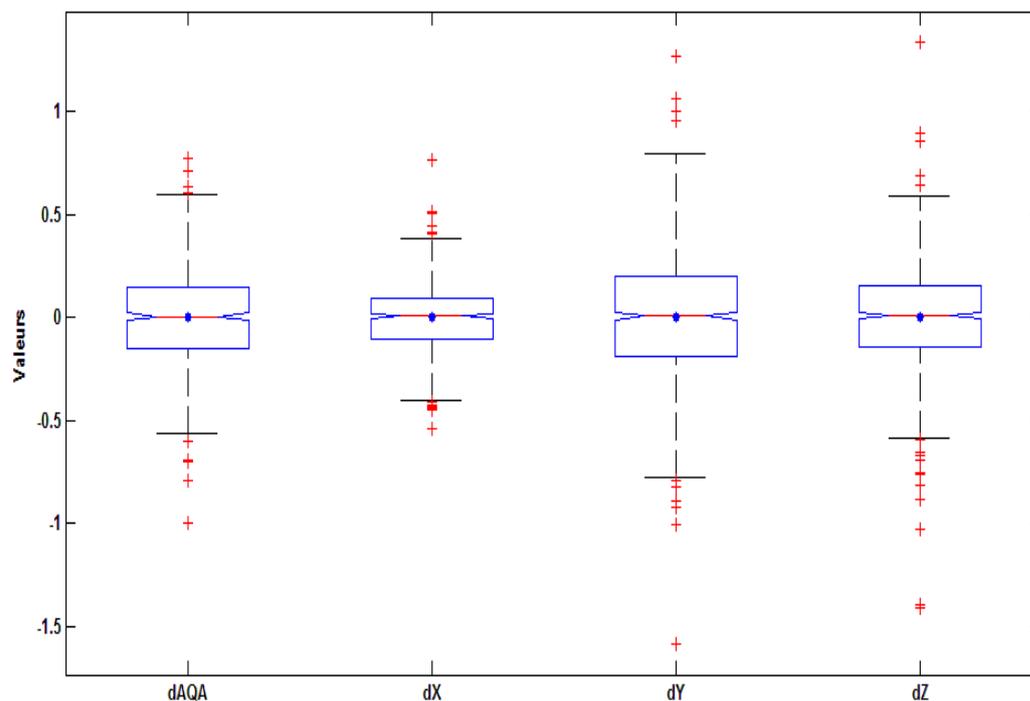


Figure 69. Boîtes à moustaches représentant les variations des décalages dX ,dY,dZ du test AQA entre le jour J et J+1

## Résultats

- Toute augmentation de valeur AQA d'un jour à l'autre, qui dépasse 0,602 mm, doit être considérée comme atypique, et on doit en rechercher la cause.
- Pour dX, on peut observer, d'après la boîte à moustaches, des valeurs acceptables situées entre -0,40 et 0,42 mm. Au dessus et en dessous des ces valeurs les points sont considérés atypiques.
- Dans la direction Y, les valeurs acceptables sont comprises entre -0,788 et 0,79 mm et toutes les valeurs en dehors de cet intervalle sont atypiques.
- Dans la direction antérieure-postérieure, les valeurs acceptables de variation inter-jour sont entre -0,582 et 0,589 mm.

La Figure 70 présente les résultats AQA avec chacune des trois composantes, par intervalles de 40 mesures. Cette représentation permet d'observer la contribution de chaque composante dans l'erreur totale AQA, et donc de déterminer quelle est la composante dominante :

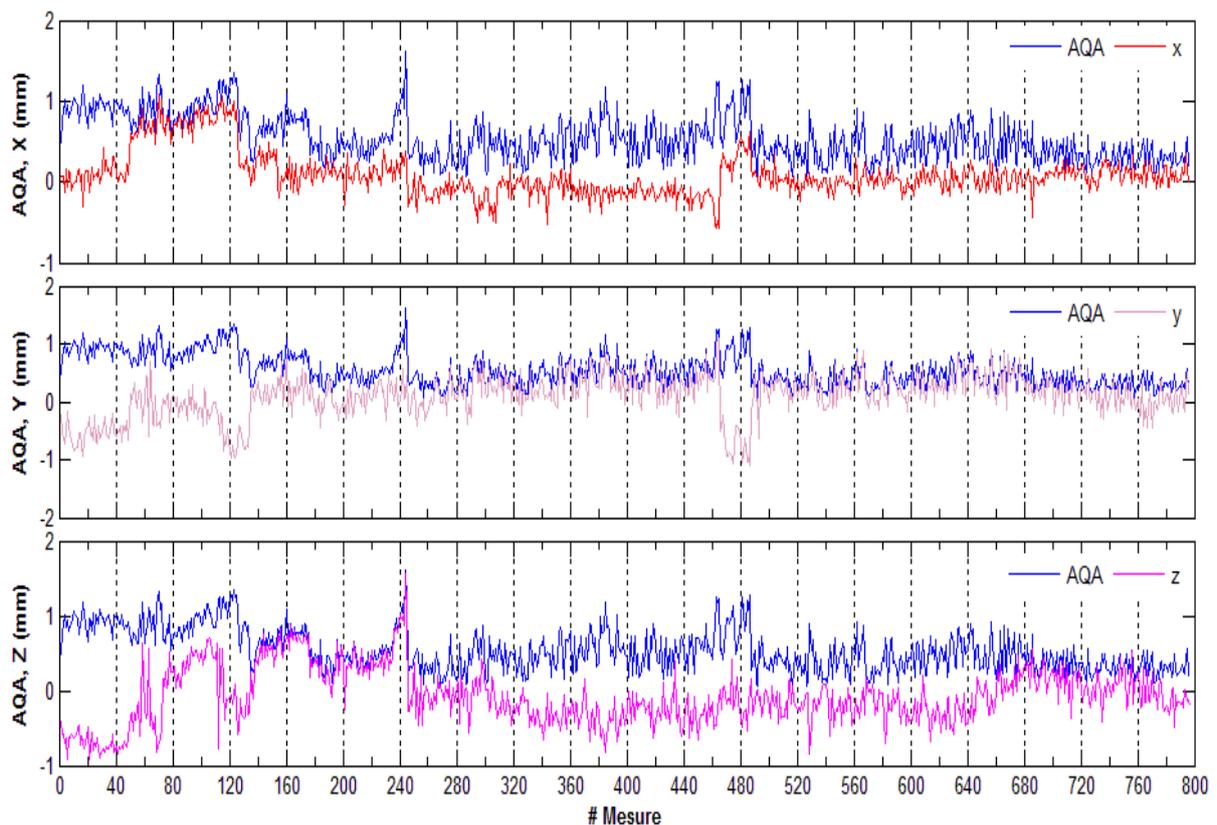


Figure 70. Représentation de la contribution de chaque composante X (rouge) haut, Y (mauve), Z (rose) à l'erreur totale du test AQA (bleu),

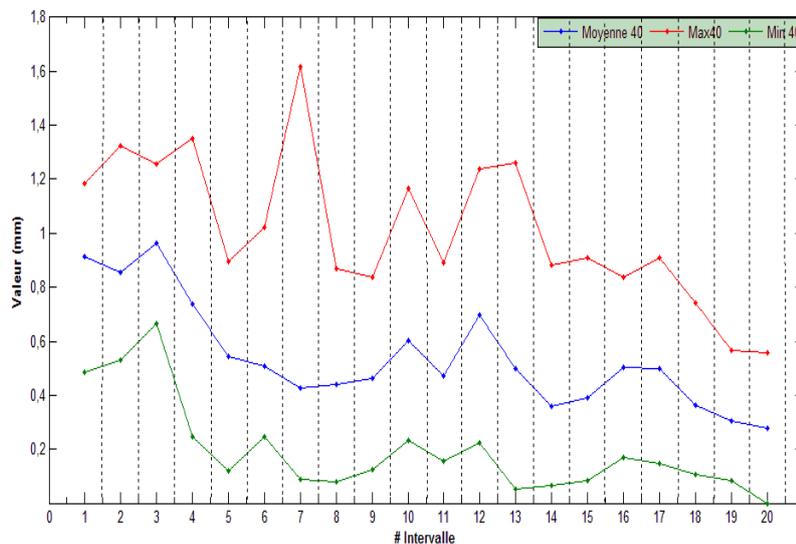
On observe :

## Résultats

- 1) Intervalle 1-40 : les valeurs AQA varient entre 0,48 et 1,1861 mm, moyenne =0,91 mm ; avec une composante Y pour la première moitié de l'intervalle, où les valeurs AQA > 1 correspondent aux valeurs Y maximales, et une composante dominante en Z pour la deuxième moitié de l'intervalle où les valeurs AQA > 1 s'accompagnent de valeurs Z élevées. La composante en X est faible.
- 2) Intervalle 41-80 : les valeurs AQA varient entre 0,52 et 1,32 mm. Pour le premier quart de cet intervalle, les deux composantes Y et Z restent dominantes alors que la composante X devient dominante à partir de la 50<sup>ème</sup> valeur. Les valeurs AQA > 1 correspondent principalement aux grandes valeurs de X, sauf pour la 64<sup>ème</sup> valeur où l'erreur en Y était maximale.
- 3) Intervalle 81-120 : les valeurs AQA varient entre 0,66 et 1,25 mm, la composante X est toujours dominante, les valeurs AQA > 1 correspondent principalement aux valeurs élevées de X.
- 4) Intervalle 121-160 : les valeurs AQA varient entre 0,24 et 1,35 mm, et la composant X régresse au profit de la composante Y. A la 140<sup>ème</sup> valeur, les composantes sont quasi égales, puis la composante Z devient la plus importante. A la 160<sup>ème</sup> valeur AQA est supérieure à 1 mm avec une composante dominante sur Y.
- 5) Intervalle 161-200 : les valeurs AQA varient entre 0,11 et 0,89 mm, et la composante dominante est Z.
- 6) Intervalle 201-240 : les valeurs AQA varient entre 0,24 et 1,02 mm, avec la composante Z dominante.
- 7) Intervalle 241-280 : les valeurs AQA varient entre 0,08 et 1,61 mm. Avec Z dominant jusqu'à la 276<sup>ème</sup> valeur où Y devient dominante.
- 8) Intervalle 281-320 : les valeurs AQA varient entre 0,07 et 0,87 mm. Pas de composante dominante.
- 9) Intervalle 321-360 : les valeurs AQA varient entre 0,12 et 0,83 mm. Les contributions des trois composantes sont proches.
- 10) Intervalle 361-400 : les valeurs AQA varient entre 0,12 et 1,16 mm. Généralement la composante X est petite comparée à Y et Z.
- 11) Intervalle 401-440 : les valeurs AQA varient entre 0,15 et 0,88 mm. La composante Y est légèrement dominante.

## Résultats

- 12) Intervalle de 441-480 : les valeurs AQA varient entre 0,22 et 1,24mm, avec la composante Y dominante.
- 13) Intervalle de 481-520 : les valeurs AQA varient entre 0,05 et 1,26 mm, avec la composante Y dominante.
- 14) Intervalle de 521-560 : les valeurs AQA varient entre 0,06 et 0,88 mm, la composante généralement dominante est Y.
- 15) Intervalle de 561-600 : les valeurs AQA varient entre 0,08 et 0,90 mm, Y est généralement la composante dominante, sauf quelques points où Z devient dominant, et la composante X est toujours petite.
- 16) Intervalle de 601-640 : les valeurs AQA varient entre 0,17 et 0,83 mm. La composante Y est dominante pour le premier quart, puis la composante Z devient dominante jusqu'au 4<sup>ème</sup> quart où la composante Y redevient dominante.
- 17) Intervalle 641-680 : les valeurs AQA varient entre 0,14 et 0,91 mm, la composante Y est dominante.
- 18) Intervalle 681-720 : les valeurs AQA varient entre 0,10 et 0,74 mm, la composante Y est généralement dominante.
- 19) Intervalle 721-760 : les valeurs AQA varient entre 0,08 et 0,56 mm, la composante Y est principalement dominante.
- 20) Intervalle 761-800 : les valeurs AQA varient entre 0,1047 mm et 0,5578 mm, et les deux composantes Y et Z sont plus importantes que X.



## Résultats

La Figure 71 montre les valeurs : maximale, moyenne, et minimale calculées sur un intervalle qui contient 40 mesures. On peut constater une tendance générale de diminution pour les trois courbes.

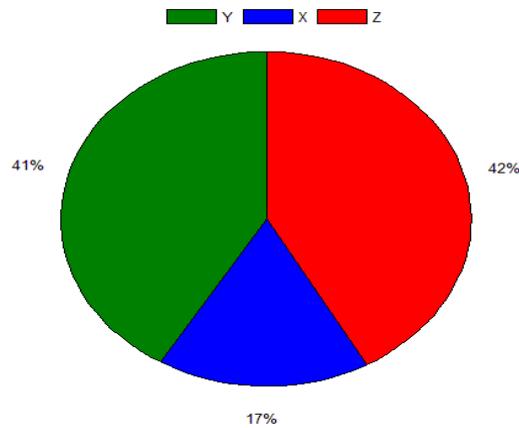


Figure 72. Pourcentage de dominance de composantes d'erreur en valeur absolue

La Figure 72 montre une représentation des pourcentages de dominance des composantes d'erreur X, Y, Z pour laquelle la valeur absolue d'une composante était plus grande que les deux autres. Le plus petit pourcentage observé est pour la composante X (Sup-Inf). Les deux autres composantes ont pratiquement les mêmes pourcentages de dominance, avec 42 % pour la composante Z (Ant-Pos) et 41% pour la composante Y (G-D). Les décalages sont donc principalement issus de ces deux directions.

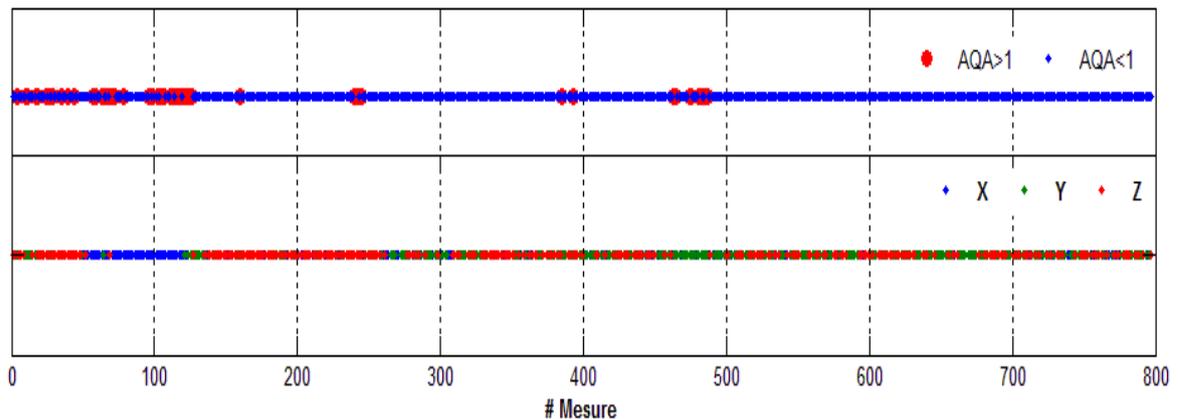


Figure 73. Mise en correspondance temporelle : entre les valeurs AQA > 1 mm, et la composante dominante d'erreur

La Figure 73 montre les valeurs AQA > 1 mm avec la composante dominante d'erreur sur X, Y, Z.

## Résultats

Afin de connaître la distribution 3D des valeurs  $AQA > 1$ , la Figure 74 montre :

- En haut à gauche : une vue 3D des valeurs  $AQA$ , avec l'axe  $X$  coupé par un plan parallèle en  $Y, Z$  (noir). Ce plan sépare l'axe  $X$  en deux parties positive et négative, où l'on peut voir que la majorité de valeurs  $AQA > 1$  (rouge) est située du côté positif  $X^+$ .
- En haut à droite : la même méthodologie utilise un plan qui coupe l'axe  $Y$  en deux parties positive et négative et met en évidence que la plupart des valeurs  $AQA > 1$  existent du côté négatif d' $Y$ .
- Par contre, le même phénomène n'apparait pas pour l'axe  $Z$  car la distribution des valeurs  $AQA > 1$  est équivalente des deux côtés de l'axe  $Z$ .

Pour conclure, les valeurs  $AQA > 1$  sont principalement situées dans le quart  $X^+Y^-Z$ .

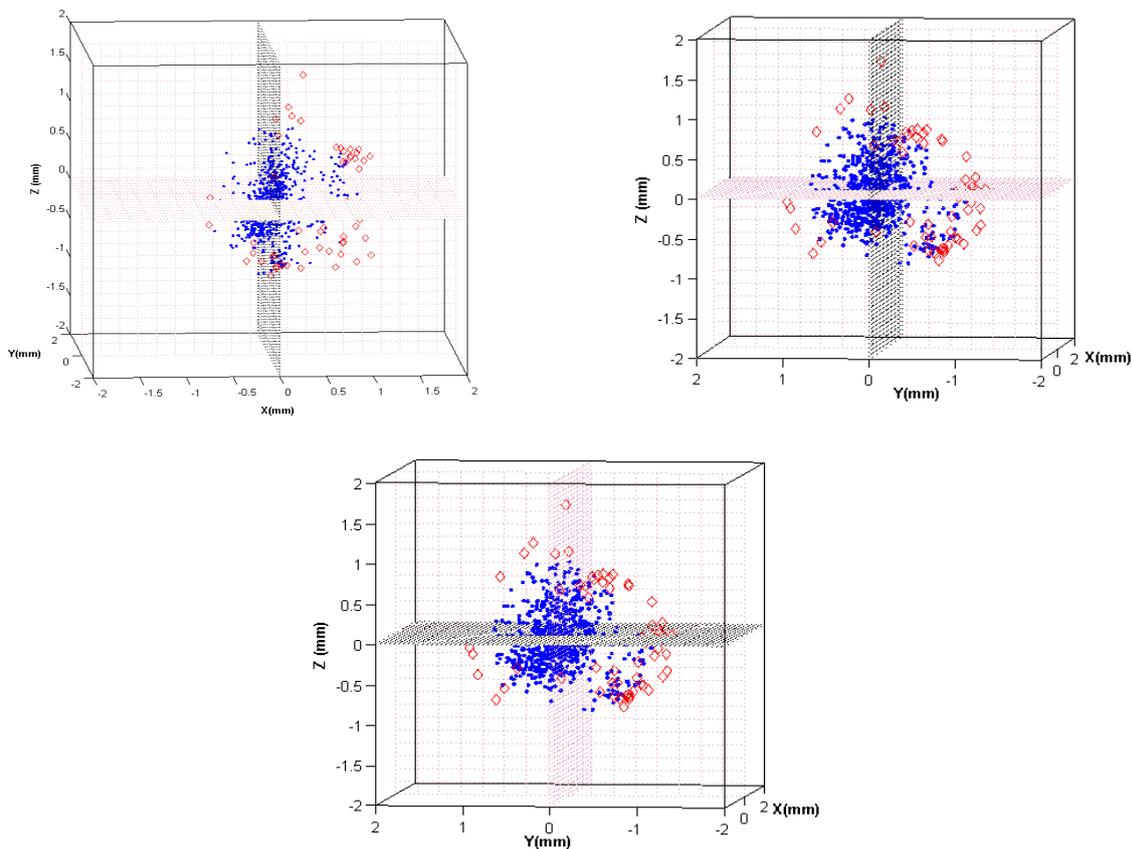


Figure 74. Distribution spatiale 3D des valeurs  $AQA > 1$ mm (Rouge),  $AQA < 1$ mm (Bleu)

## Résultats

### Précision géométrique du traitement : Contrôle de qualité mensuel End-to-End

Dans les paragraphes suivants, nous présentons les résultats obtenus lors de la réalisation du contrôle de qualité mensuel End-to-End. Ces résultats sont repartis sur 4 groupes, chacun d'entre eux correspondant à un mode de suivi.

#### La précision géométrique avec un mode de suivi Fiducials :

La planification dosimétrique se fait en utilisant un collimateur de 30 mm, pour délivrer 2400 cGy prescrits à l'isodose 80%, afin d'irradier l'objet-test anthropomorphique tête. La Figure 75 montre les résultats des mesures de précision géométrique réalisées au cours de la procédure de contrôle de qualité mensuelle, en utilisant le mode de suivi **Fiducials** :

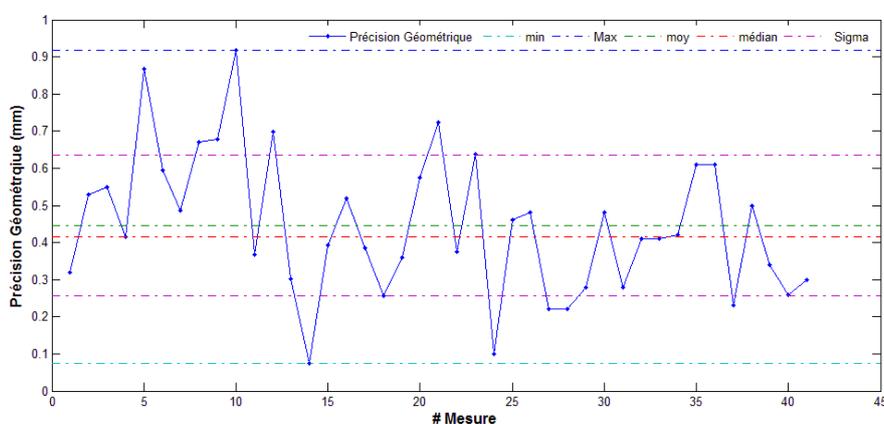


Figure 75. Résultats des mesures de précision géométrique du traitement, avec un mode de suivi Fiducials

Les valeurs varient entre une valeur minimale min = 0,07 mm et une valeur maximale Max = 0,91 mm, et sont caractérisées par une valeur moyenne moy = 0,44 mm et un écart-type  $\sigma = 0,18$  mm.

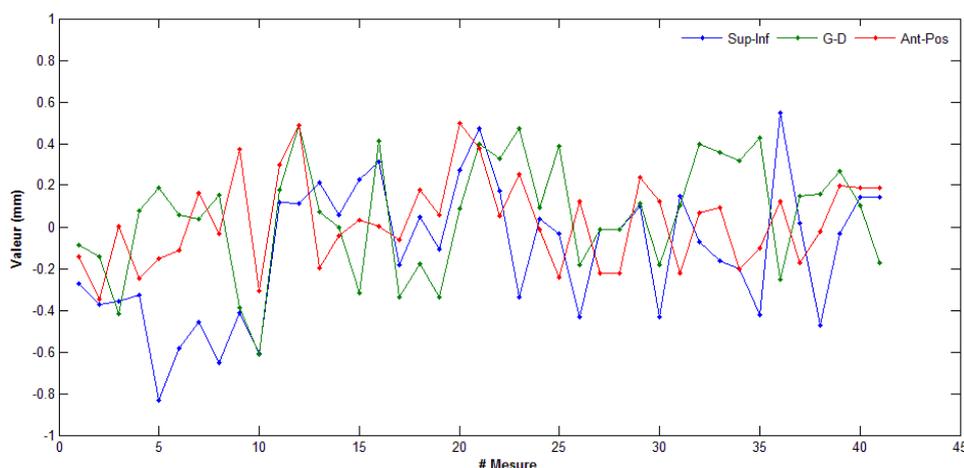


Figure 76. Les trois composantes de précision géométrique : Sup-Inf, G-D, Ant-Pos avec le mode de suivi Fiducials

## Résultats

La Figure 76 montre les trois composantes de l'erreur (précision géométrique) : X supérieure-inférieure, Y gauche-droite, et Z antérieure-postérieure.

Les valeurs nécessaires pour construire le diagramme en boîtes à moustaches, à partir des résultats présentés dans les figures précédentes, sont présentées dans le tableau XII.

Tableau XII Données calculées des quartiles des valeurs de la précision géométrique, X, Y, Z pour le suivi avec Fiducials pour la représentation en boîte à moustaches.

Valeur calculée	1 <sup>er</sup> quartile	Médiane	3 <sup>ème</sup> Quartile
<b>Précision Géométrique</b>	0,301	0,417	0,584
<b>X (Sup-Inf)</b>	-0,394	-0.030	0,129
<b>Y (G-D)</b>	-0,175	0.087	0,295
<b>Z (Ant-Pos)</b>	-0,160	0,002	0,184

Les données du tableau précédent nous permettent d'obtenir la Figure 77:

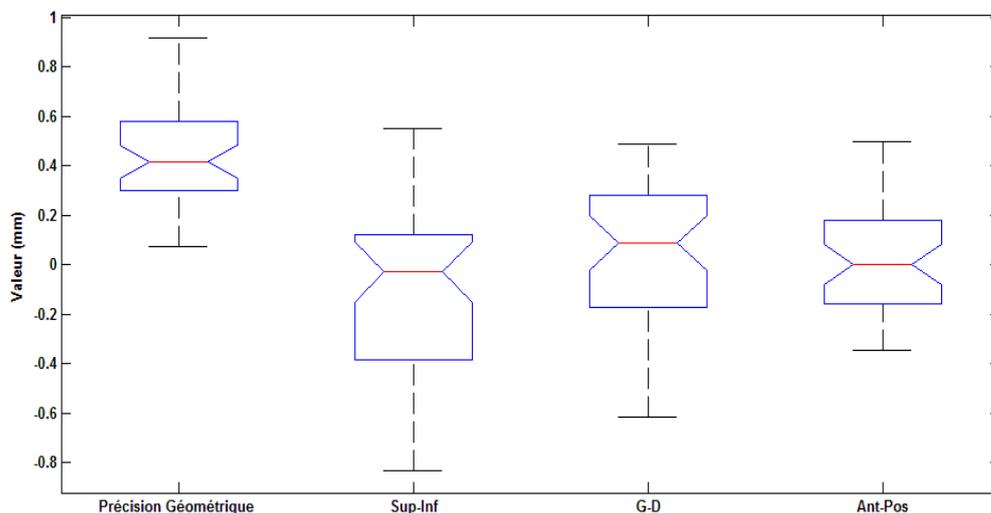


Figure 77. Boîtes à moustaches représentant la distribution des valeurs de la précision géométrique, X, Y, Z du test E2E pour le mode de suivi Fiducials

Les boîtes à moustaches ne montrent pas la présence de points atypiques, ni dans les valeurs globales de précision géométrique, ni dans une de ses composantes. Un test de normalité

## Résultats

selon Shapiro-Wilk ( $p = 0,95$ ) montre que les mesures de précision géométrique suivent une distribution normale dont les paramètres sont  $\mu = 0,466$ ,  $\sigma^2 = 0,036$ .

### La précision géométrique avec un mode de suivi 6D Skull :

La Figure 78 montre les résultats de précision géométrique obtenus, au cours du contrôle de qualité mensuel, lors de l'utilisation du mode de suivi **6D Skull**.

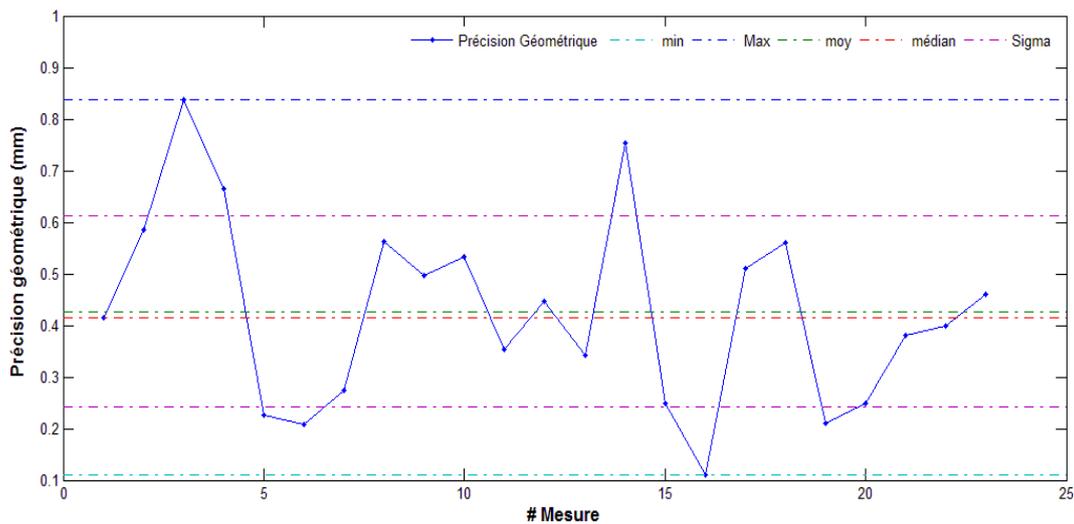


Figure 78. Résultats des mesures de précision géométrique, avec un mode de suivi 6D Skull

Les résultats varient entre une valeur minimale  $\min = 0,11$  mm et une valeur maximale  $\text{Max} = 0,83$  mm, avec une valeur moyenne  $\text{moy} = 0,42$  mm et un écart-type  $\sigma = 0,18$  mm.

La Figure 79 montre les trois composantes de l'erreur (précision géométrique) : X sup-Inf, Y G-D, et Z Ant-Pos.

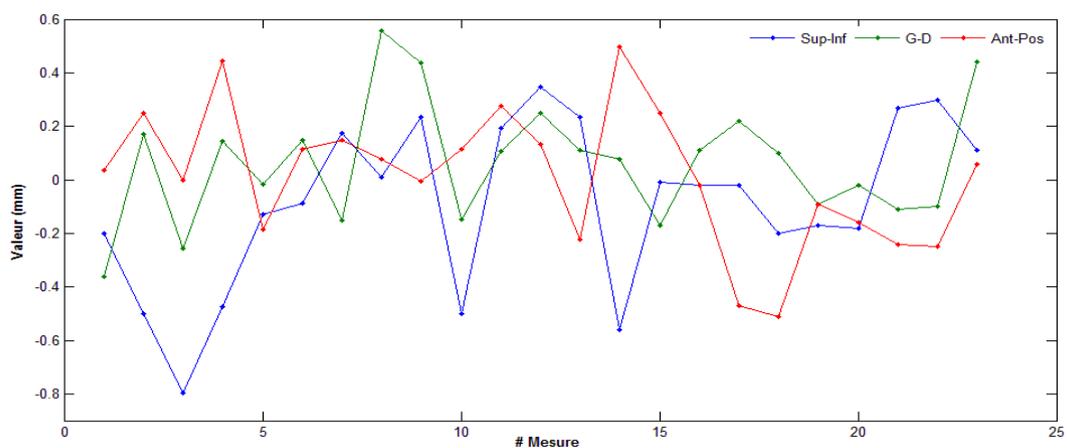


Figure 79. Les trois composantes de la précision géométrique : Sup-Inf, G-D, Ant-Pos pour le test mensuel E2E avec un mode de suivi 6D Skull

## Résultats

Les données nécessaires, pour réaliser les boîtes à moustaches, issues des résultats présentés dans les deux figures précédentes, sont présentées dans le tableau XIII.

Tableau XIII Données calculées des quartiles des valeurs de la précision géométrique, X, Y, Z pour le mode de suivi 6D Skull pour la représentation en boîte à moustaches

Valeur calculée	1 <sup>er</sup> quartile	Médiane	3 <sup>ème</sup> Quartile
<b>Précision Géométrique</b>	0,250	0,415	0,560
<b>X (Sup-Inf)</b>	-0,200	-0,020	0,193
<b>Y (G-D)</b>	-0,110	0,100	0,171
<b>Z (Ant-Pos)</b>	-0,185	0,035	0,174

Contrairement au cas précédent, la boîte à moustaches (Figure 80) sur la direction X (Sup-Inf) indique la présence d'une valeur atypique égale à -0,798 mm. Aucun autre point atypique n'est observé dans les deux autres directions ou dans les valeurs de précision géométrique. Un test de normalité Shapiro-Wilk ( $p=0.95$ ) confirme que les mesures de précision géométrique sont normalement distribuées, et les paramètres caractérisant cette distribution normale sont  $\mu=0,427$ ,  $\sigma^2=0,034$ .

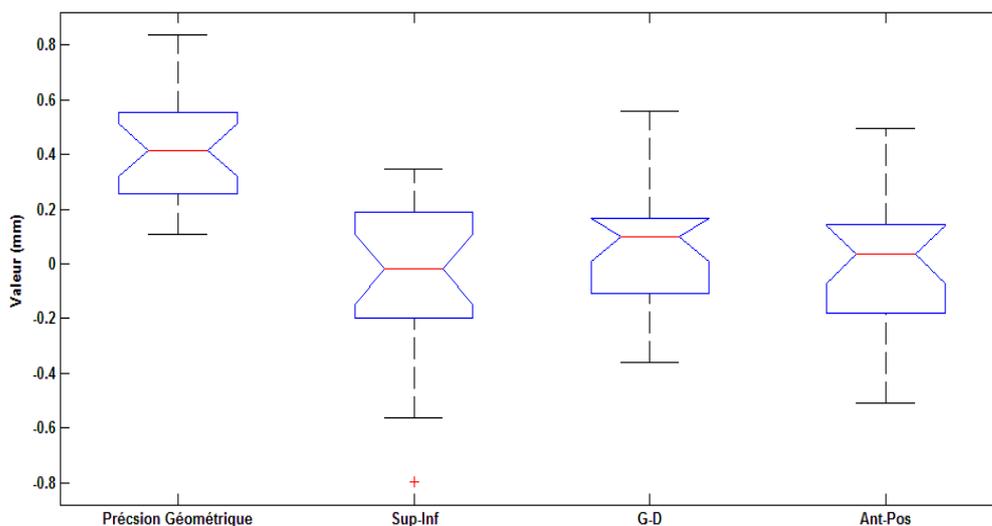


Figure 80. Boîtes à moustaches représentant la distribution des valeurs de la précision géométrique, X, Y, Z du test E2E pour le mode de suivi 6D Skull

# Résultats

## La précision géométrique avec un mode de suivi Xsight Spine

La Figure 81 montre les résultats des mesures de précision géométrique obtenus en utilisant le mode de suivi **Xsight Spine** :

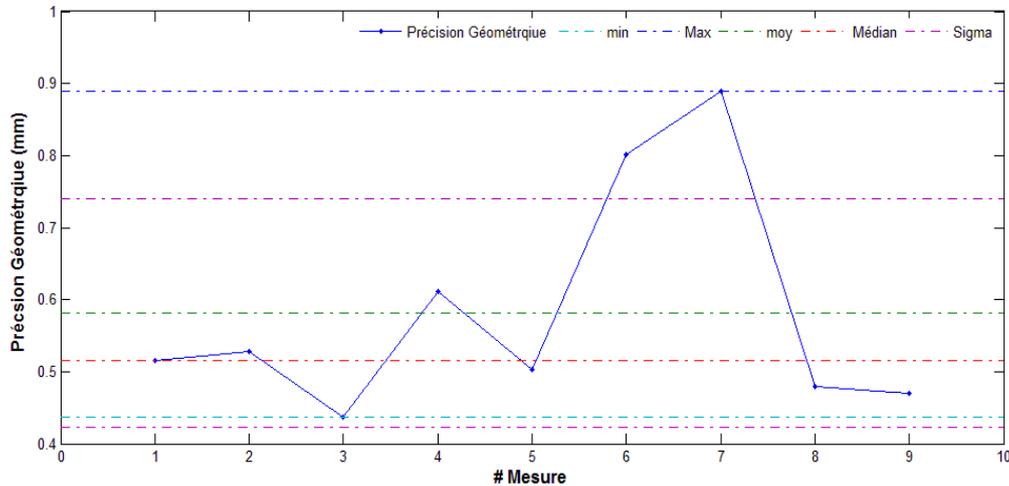


Figure 81. Résultats des mesures de la précision géométrique du test mensuel E2E pour le mode de suivi Xsight Spine

Les valeurs présentées dans la Figure 81 sont caractérisées par : une valeur minimale min = 0,49 mm, une valeur maximale Max = 0,88 mm, une valeur moyenne moy = 0,58 mm et un écart-type  $\sigma = 0,15$  mm. Les trois composantes sont présentées dans la Figure 82.

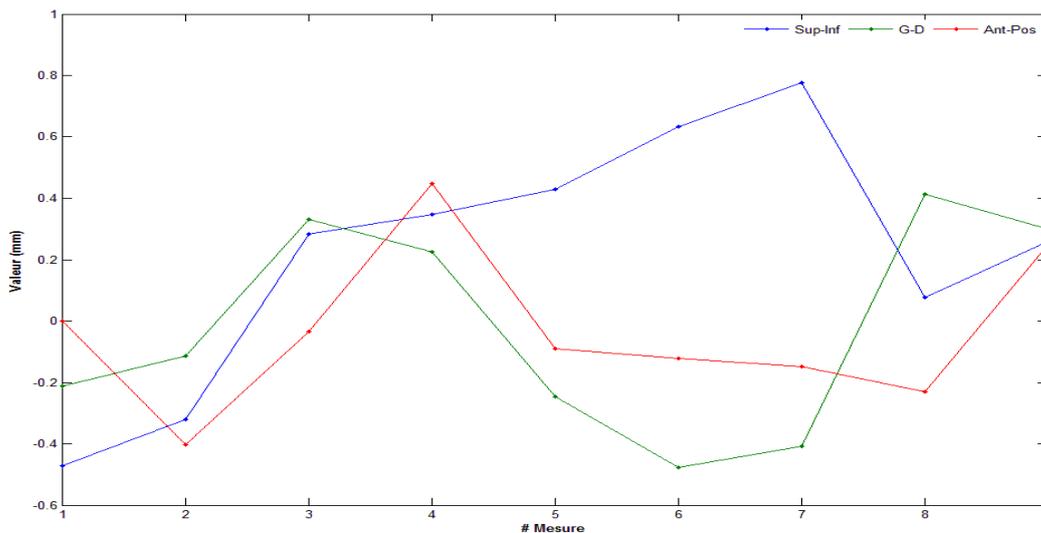


Figure 82. Les trois composantes de la précision géométrique : Sup-Inf, G-D, Ant-Pos pour le mode de suivi Xsight Spine

## Résultats

Pour construire les boîtes à moustaches, qui décrivent la dispersion des données présentées dans les deux figures précédentes, on utilise les valeurs du tableau suivant

Tableau XIV Données calculées des quartiles des valeurs de la précision géométrique, X, Y, Z pour le mode de suivi Xsight Spine pour la représentation en boîte à moustaches

Valeur calculée	1 <sup>er</sup> quartile	Médiane	3 <sup>ème</sup> Quartile
<b>Précision Géométrique</b>	0,301	0,417	0,584
<b>X (Sup-Inf)</b>	-0,121	0,284	0,531
<b>Y (G-D)</b>	-0,327	-0,115	0,315
<b>Z (Ant-Pos)</b>	-0,189	-0,090	0,124

La Figure 83 présente les boîtes à moustaches, pour les résultats de mesures de précision géométrique avec un mode de suivi Xsight Spine :

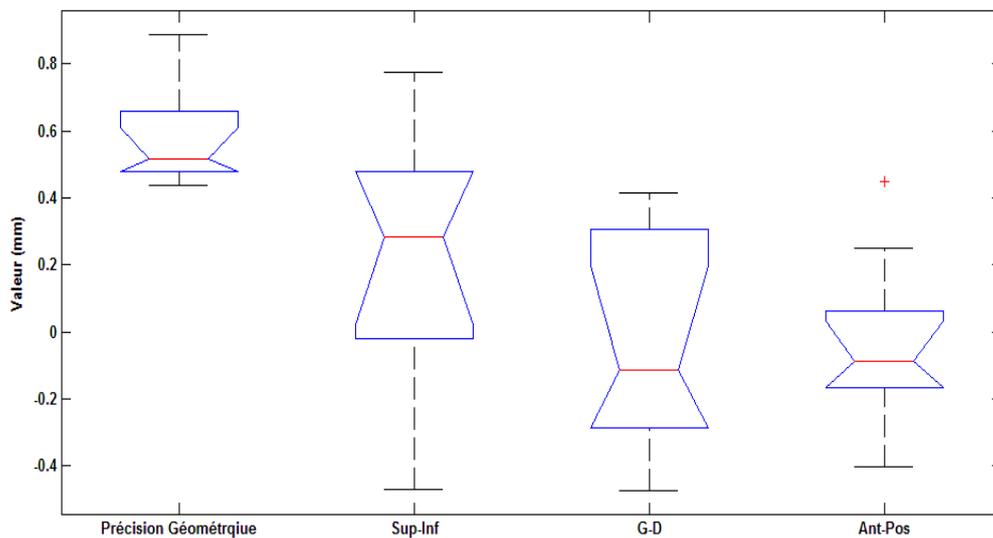


Figure 83. Boîtes à moustaches représentant la distribution des valeurs de la précision géométrique, X, Y, Z du test E2E pour le mode de suivi Xsight Spine

On peut observer un allongement de la moustache supérieure pour la précision géométrique, avec les 3/4 des données situées entre 0,4774 mm et 0,6586 mm sans point atypique, alors qu'un point atypique a été détecté dans la direction Ant-Pos à 0,4894 mm.

## Résultats

### La précision géométrique du traitement avec un suivi respiratoire par Synchrony™

La Figure 84 montre les résultats des mesures de précision géométrique en synchronisation respiratoire par Synchrony™, et un mode de suivi fiducials, lors de la simulation du mouvement respiratoire par une fonction de Sin3, dont l'excursion totale est 25 mm, avec une période de 3-4 sec : en utilisant la plateforme d'ACCURAY (Figure 57)

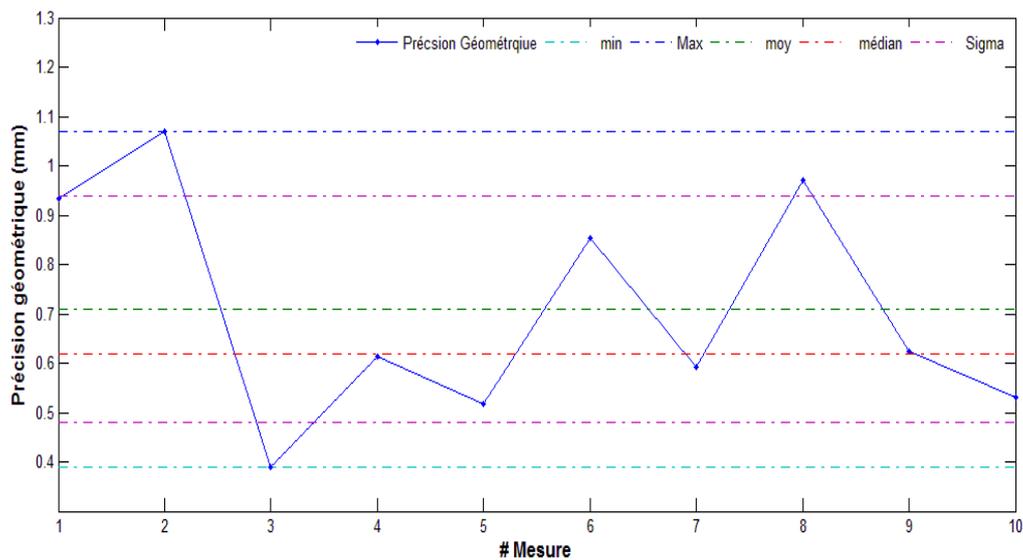


Figure 84. Résultats des mesures de la précision géométrique en synchronisation respiratoire par Synchrony™ et un mode de suivi par fiducials

Dans la Figure 84, on trouve la valeur minimale min = 0,38 mm, et la valeur maximale Max = 1,06 mm, avec une valeur moyenne: moy = 0,71 mm, et un écart-type  $\sigma = 0,22$ . Les composantes d'erreur sont présentées dans la Figure 85:

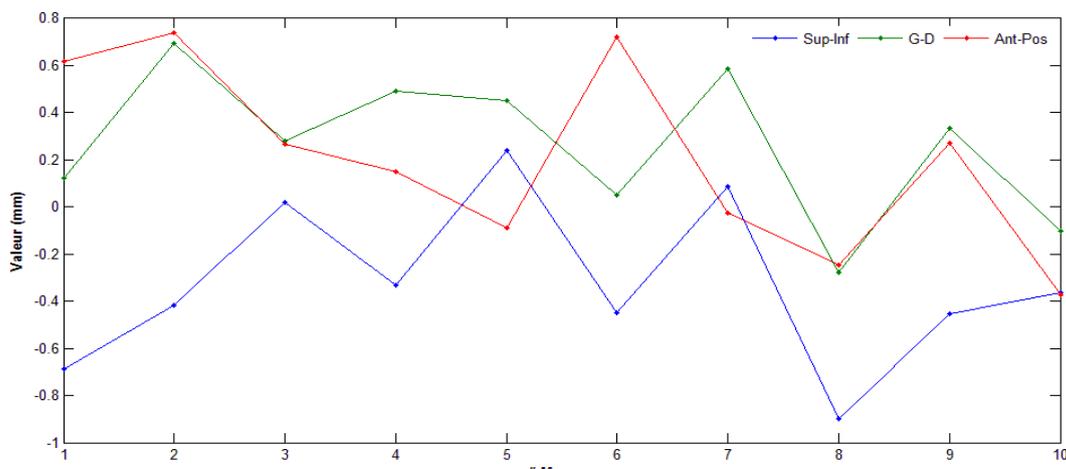


Figure 85. Les trois composantes de la précision géométrique : Sup-Inf, G-D, Ant-Pos en synchronisation respiratoire par Synchrony™ avec un mode de suivi par fiducials

## Résultats

Tableau XV Données calculées des quartiles des valeurs de la précision géométrique, X, Y, Z pour le mode de suivi Synchrony™ avec fiducials pour la représentation en boîte à moustaches

Valeur calculée	1 <sup>er</sup> quartile	Médiane	3 <sup>ème</sup> Quartile
<b>Précision Géométrique</b>	0,301	0,417	0,584
<b>X (Sup-Inf)</b>	-0,121	0,284	0,531
<b>Y (G-D)</b>	-0,327	-0,115	0,315
<b>Z (Ant-Pos)</b>	-0,189	-0,090	0,124

Les valeurs dans le tableau XV sont calculées à partir des valeurs précédentes pour obtenir la représentation en boîtes à moustaches (Figure 86).

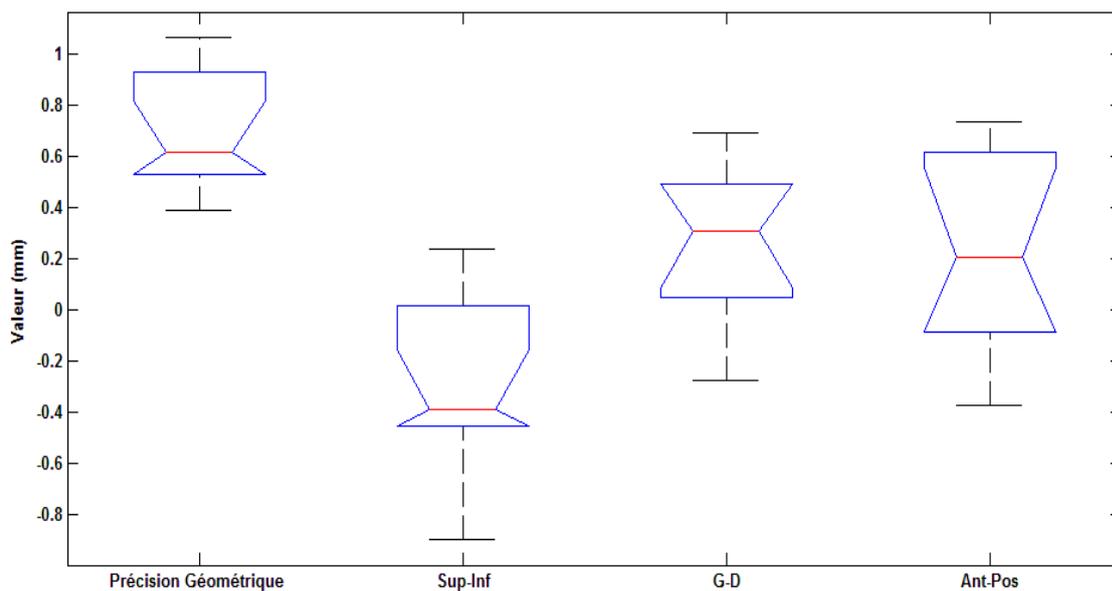


Figure 86. Boîtes à moustaches représentant la distribution des valeurs de la précision géométrique, X, Y, Z du test E2E avec un suivi respiratoire par Synchrony™ et fiducials

La présentation en boîtes à moustaches ne montre aucune valeur atypique, ni dans les valeurs mesurées de précision géométrique ni dans une de ses composantes. Mais, il est clair que la plupart des valeurs de X sont décalées vers les valeurs négatives avec un allongement de moustaches vers la partie inférieure. Un test de normalité Shapiro-Wilk ( $p = 0,95$ ) confirme que les mesures de précision géométrique sont normalement distribuées, et les paramètres caractérisant cette distribution normale sont  $\mu = 0,709$ ,  $\sigma^2 = 0,052$ .

## Résultats

### Mesure de la précision dosimétrique

#### Mesure de la dose absorbée en 1 point

Dans les paragraphes suivants, nous présenterons les résultats obtenus lors de l'utilisation des chambres d'ionisation pour mesurer la différence entre les doses prescrites et les doses mesurées, en un point situé dans la zone de dose la plus homogène qui est proche du centre du volume à traiter où le gradient de dose est faible voire nul.

#### Les mesures d'écart de dose absorbée en statique

Nous rapportons ici les écarts de dose constatés entre la dose calculée issue de la planification du traitement et la dose mesurée [ED%], en statique (sans suivi respiratoire) par chambre d'ionisation dans l'objet-test cylindrique correspondant à la dose délivrée par séance.

#### Chambre d'ionisation cylindrique : PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup>

La Figure 87 montre les résultats des écarts de dose, ED%, obtenus en utilisant la chambre d'ionisation cylindrique PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup>

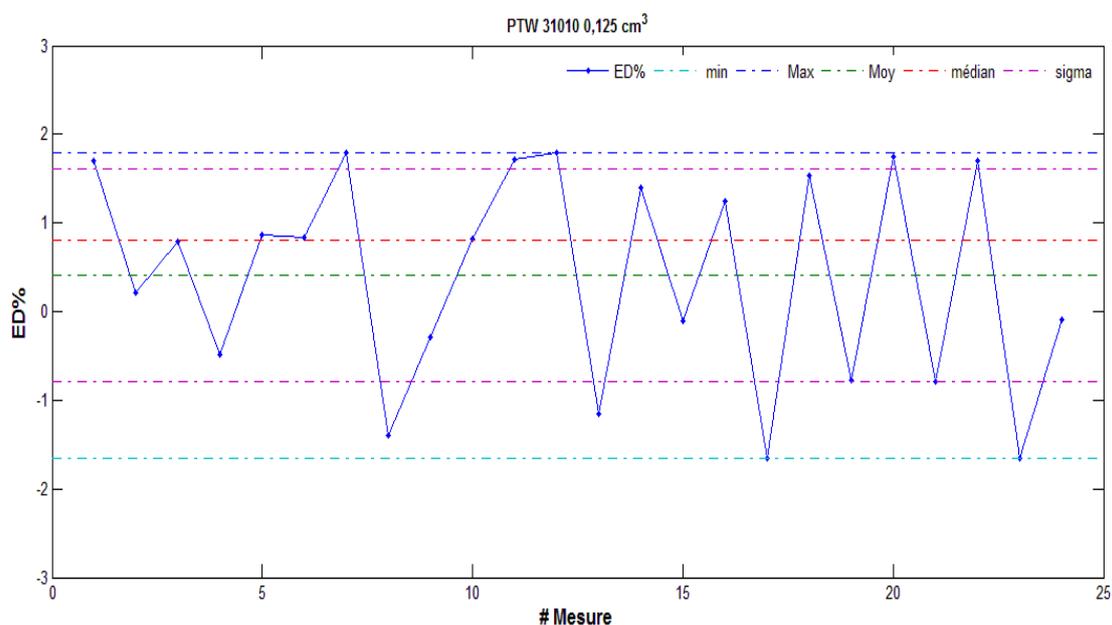


Figure 87. Mesures statiques des écarts de dose ED% mesurées à l'aide de la chambre d'ionisation PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup>

Où la valeur maximale est Max = 1,79 %, et la valeur minimale min = -1,66%. Les mesures sont définies par une valeur moyenne moy = 0,40%, un écart-type  $\sigma = 1,25\%$  et une valeur médiane = 0,80%.

## Résultats

### Chambre d'ionisation Pinpoint : PTW 31015 de 0,03 cm<sup>3</sup>

La Figure 88 montre les résultats des mesures d'erreur de dose ED% en utilisant une chambre d'ionisation PTW Pinpoint 31015 de 0,03 cm<sup>3</sup>. Les valeurs suivantes sont obtenues : une valeur maximale Max = 1,61%, une valeur minimale min = -1,9%, une valeur moyenne moy = -0,31%, un écart-type  $\sigma = 1,32\%$ , et une valeur médiane = -0,71.

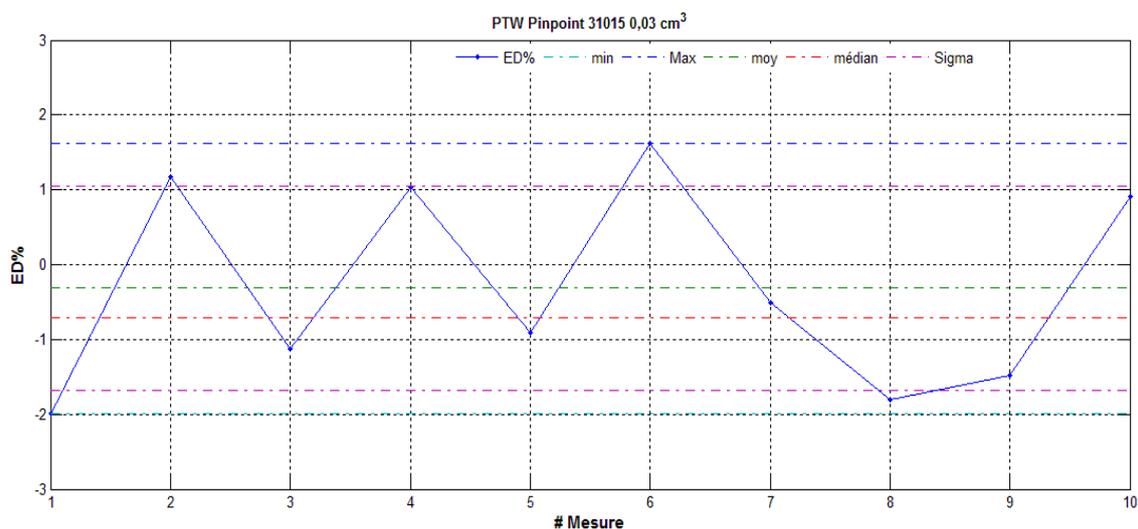


Figure 88. Mesures statiques des écarts de dose ED% mesurées à l'aide de la chambre d'ionisation PTW Pinpoint 31015 de 0,03cm<sup>3</sup>

La Figure 89 montre les écarts entre les valeurs mesurées d'ED% en utilisant les deux chambres d'ionisation précédentes :

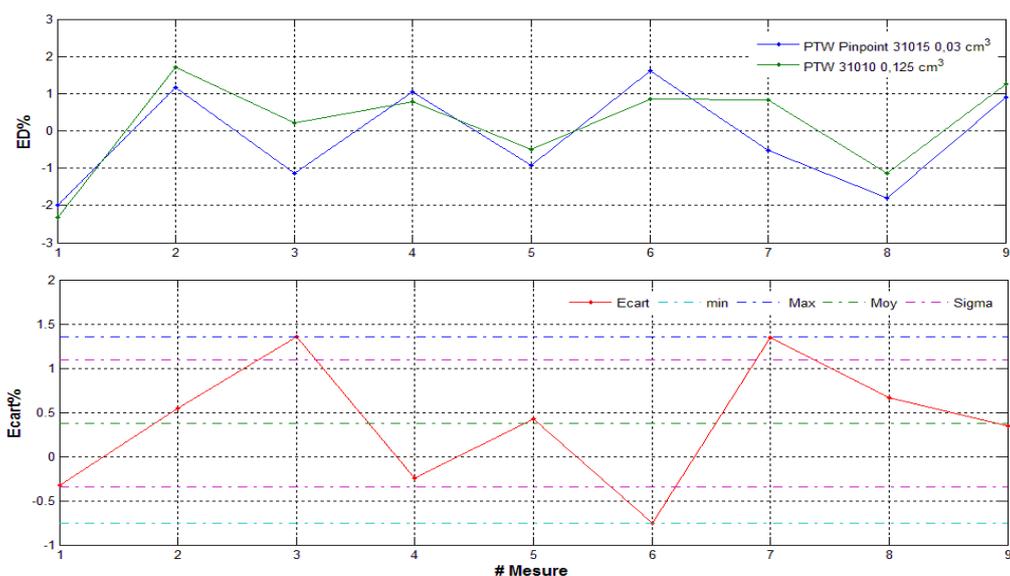


Figure 89. Comparaison des mesures statiques des écarts de dose ED% en fonction de la chambre d'ionisation utilisée

## Résultats

Où l'on peut voir, en haut, les valeurs mesurées d'ED % en utilisant la chambre d'ionisation PTW Pinpoint 31015 (bleu) et les mêmes valeurs mesurées en utilisant la chambre d'ionisation cylindrique PTW 31010 (bleu). En bas (rouge) figurent les écarts entre les deux valeurs pour le même plan de traitement. Ces valeurs ont une valeur maximale Max = 1,32%, une valeur minimale min = -0,75%, une valeur moyenne moy = 0,37%, un écart-type  $\sigma = 0,72\%$ , et une valeur médiane Med = 0,42%.

### *Les mesures d'écarts de dose absorbée en dynamique avec un suivi respiratoire*

Nous présentons ici les écarts de dose constatés entre la dose calculée issue de la planification du traitement et la dose mesurée en dynamique (avec suivi respiratoire) en simulant un mouvement respiratoire régulier de forme sin<sup>6</sup> (T=4sec, A=10 mm) réalisé par le bras robotisé de la table de traitement par chambre d'ionisation dans l'objet-test cylindrique correspondant à la dose délivrée par séance.

La Figure 90 montre les résultats obtenus pour ED% avec suivi respiratoire :

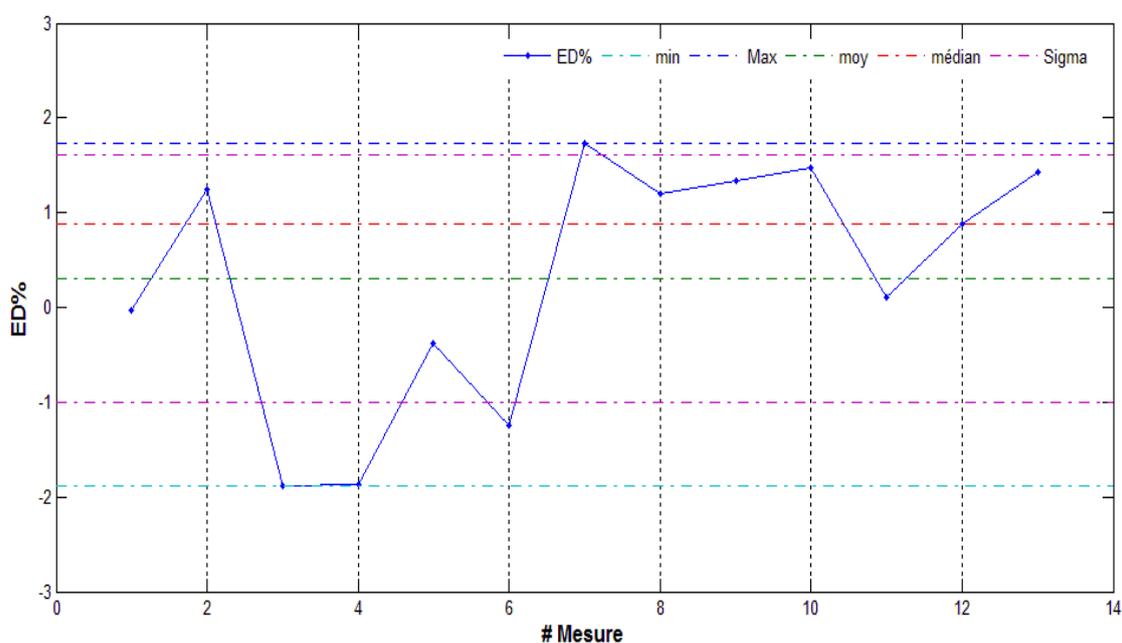


Figure 90. Mesures d'écarts de dose, ED% en dynamique avec suivi respiratoire par chambre d'ionisation PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup>

Les résultats varient entre une valeur maximale Max = 1,72 % et une valeur minimale min = -1,88 %, avec une valeur moyenne moy = 0,30%, un écart-type  $\sigma = 1,30\%$ , et une valeur médiane = 0,88%.

## Résultats

### Comparaison entre les valeurs mesurées d'ED en statique et en dynamique

Une comparaison entre les valeurs ED% mesurées en dynamique et les valeurs ED% mesurées en statiques pour le même plan est présentée dans la (Figure 91). Les valeurs mesurées en statique (sans synchronisation respiratoire) sont présentées en bleu, et les valeurs mesurées en dynamique (avec synchronisation respiratoire) sont en vert. Les écarts (rouge) mesurés pour les mêmes plans de traitement sans et avec Synchrony™ sont représentés sur la Figure 91. Les valeurs sont définies par une valeur maximale Max=1,58%, une valeur minimale min = 1,58%, une valeur moyenne moy = 0,2136%, et une valeur médian = 0,30%.

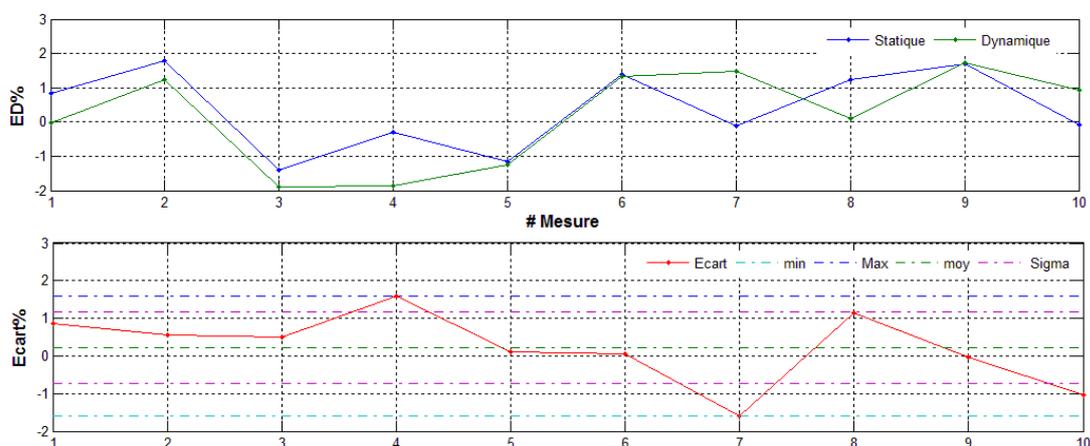


Figure 91. Comparaison des écarts de dose – ED%(en rouge)- entre les mesures dynamiques avec synchronisation respiratoire (vert) et statiques sans synchronisation respiratoire (bleu).

## Résultats

### Les mesures en dynamique avec simulation des mouvements respiratoires des patients

Dans cette partie, sont présentés les résultats des mesures effectuées en utilisant la plateforme qui permet de simuler le mouvement respiratoire du patient dans la direction Sup-Inf (Figure 58), en utilisant les cycles respiratoires réels des patients dont les caractéristiques sont présentées dans les deux tableaux suivants :

Tableau XVI. Caractéristiques des amplitudes des cycles respiratoires en fonction des différentes fractions délivrées (#fr) pour les 10 Patients étudiés

Patient et localisation	#fr	Amplitude Moyenne (mm)	Amplitude Maximum (mm)	1 $\sigma$	VC %
1 (poumon)	1	3,09	8,29	1,45	47,05
	2	1,91	9,85	1,07	55,92
	3	3,65	17,14	2,42	66,22
2 (foie)	1	4,34	12,25	0,27	6,29
	2	4,52	36,50	0,26	5,80
	3	4,03	19,28	0,18	4,60
3 (foie)	1	1,89	3,11	0,29	15,55
	2	3,86	8,35	1,35	34,91
	3	2,13	7,64	0,68	31,93
4 (poumon)	1	1,85	4,95	1,03	55,47
	2	1,12	6,27	0,49	44,04
	3	1,71	3,91	0,93	54,37
5 (poumon)	1	0,29	4,66	0,26	89,12
	2	0,15	1,08	0,13	85,46
	3	0,14	1,07	0,11	80,32
6 (poumon)	1	0,29	1,28	0,18	61,27
	2	0,174	0,84	0,10	59,28
	3	0,43	1,10	0,09	22,09
	4	0,38	1,71	0,17	45,76
7 (poumon)	1	0,61	2,71	0,37	61,04
	2	1,22	4,16	0,51	41,63
	3	1,55	6,51	0,24	15,59
8 (poumon)	1	0,75	2,61	0,49	66,26
	2	0,52	1,99	0,28	53,26
	3	0,31	3,21	0,16	50,89
9 (poumon)	1	0,28	0,98	0,12	44,23
	2	0,40	0,98	0,17	43,2
	3	0,20	0,86	0,10	48,93
	4	0,26	1,52	0,10	39,30
10 (poumon)	1	1,82	7,01	0,99	54,37
	2	1,52	8,70	0,89	58,69
	3	1,92	10,35	1,01	52,45

## Résultats

Tableau XVII. Caractéristiques des périodes des cycles respiratoires pour l'ensemble des fractions des 10 Patients étudiés

<i>Patient et localisation</i>	<i>#fr</i>	<i>Période Moyenne (sec)</i>	<i>1 σ</i>	<i>VC%</i>
1 (poumon)	1	2,54	0,54	21,45
	2	2,58	0,49	19,20
	3	2,29	0,46	20,42
2 (foie)	1	3,64	1,06	29,25
	2	3,57	0,92	25,80
	3	3,62	0,45	12,56
3 (foie)	1	3,83	0,69	18,10
	2	4,18	0,63	15,06
	3	3,74	0,62	16,58
4 (poumon)	1	2,71	0,48	17,78
	2	2,55	0,37	14,81
	3	2,91	0,42	14,59
5 (poumon)	1	3,30	0,61	18,76
	2	2,79	0,68	24,48
	3	3,11	0,65	21,10
6 (poumon)	1	2,52	0,60	23,81
	2	2,26	0,41	18,20
	3	2,40	0,52	21,89
	4	2,32	0,52	22,61
7 (poumon)	1	4,15	2,24	54,12
	2	3,95	1,58	40,03
	3	3,73	1,43	38,32
8 (poumon)	1	4,32	1,02	23,70
	2	4,35	1,05	24,24
	3	4,47	1,16	26,10
9 (poumon)	1	3,92	0,78	19,91
	2	3,85	0,77	20,15
	3	3,85	0,89	23,34
	4	3,84	0,88	23,05
10 (poumon)	1	3,16	0,52	16,62
	2	3,66	0,90	24,55
	3	3,66	0,74	20,34

où :

- $\sigma$  est l'écart-type.
- VC% est le coefficient de variation  $VC\% = \left(\frac{\sigma}{Moyenne}\right) \times 100$

A noter que les deux patients 2 et 3 ont été traités pour des tumeurs du foie alors que les autres l'étaient pour des tumeurs pulmonaires.

## Résultats

### La mesure de la précision géométrique du traitement avec le test E2E

Dans cette partie, nous présentons les valeurs mesurées de précision géométrique, en utilisant les signaux respiratoires des patients, qui ont été injectés à la plateforme, afin de simuler les mouvements respiratoires dans la direction Sup-Inf. Le plan de traitement (2400 cGy@80%) a été délivré à l'objet-testball-cube inséré dans le dôme avec des films Gafchromic MD55.

La Figure 92 montre les valeurs de précision géométrique

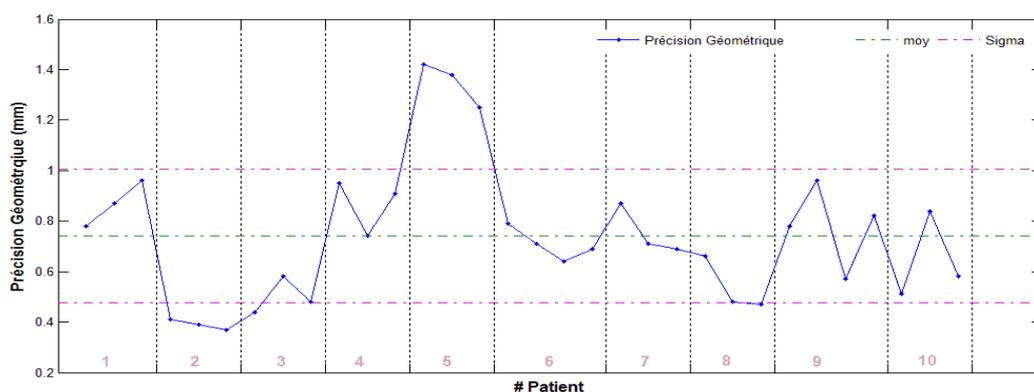


Figure 92. Valeurs de la précision géométrique mesurées avec le test E2E et obtenues à partir des cycles respiratoires des Patients.

Les valeurs sont définies par une valeur maximale Max = 1,42 mm, une valeur minimale min = 0,37 mm, une valeur moyenne moy = 0,74 mm et un écart-type  $\sigma = 0,27$  mm. Les valeurs de précision géométrique supérieures à la moyenne représentent 43% des valeurs avec 9,37 % supérieures à moy + 1  $\sigma$ , et 15,62 %, inférieures à moy - 1  $\sigma$ . Le pourcentage des valeurs > 1 est 9,37 %.

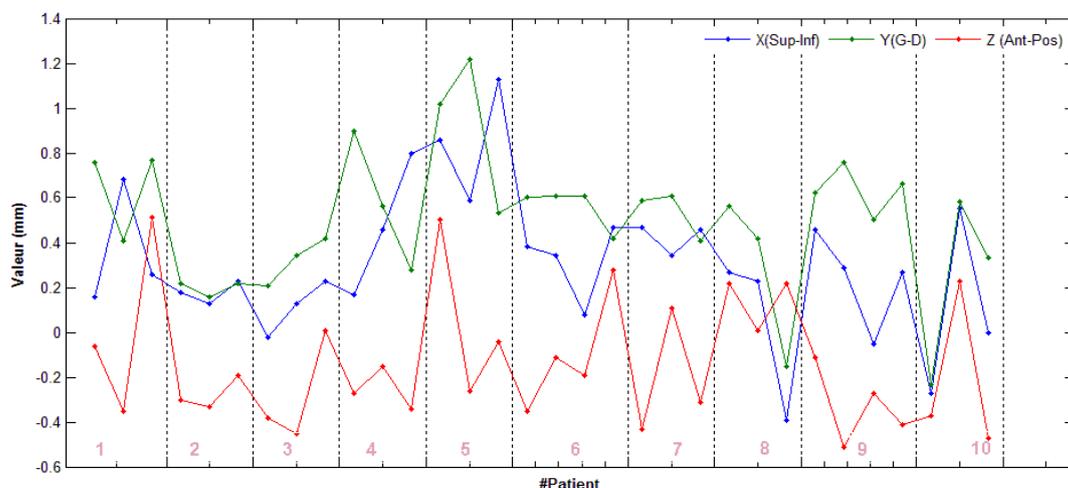


Figure 93. Composantes X, Y et Z de la précision géométrique issues des mesures avec le test E2E en utilisant les cycles respiratoires des Patients

## Résultats

Tableau XVIII. Données calculées des quartiles des valeurs de la précision géométrique, X, Y, Z obtenues à partir des cycles respiratoires des Patients pour la représentation en boîte à moustaches

Valeur calculée	1 <sup>er</sup> quartile	Médiane	3 <sup>ème</sup> Quartile
<b>Précision Géométrique</b>	0,495	0,690	0,885
<b>X (Sup-Inf)</b>	0,075	0,245	0,460
<b>Y (G-D)</b>	0,330	0,515	0,635
<b>Z (Ant-Pos)</b>	-0,350	-0,260	0,010

Les valeurs du Tableau XVIII permettent d'obtenir la représentation en boîtes à moustaches pour les valeurs précédemment mentionnées, dans la Figure 94.

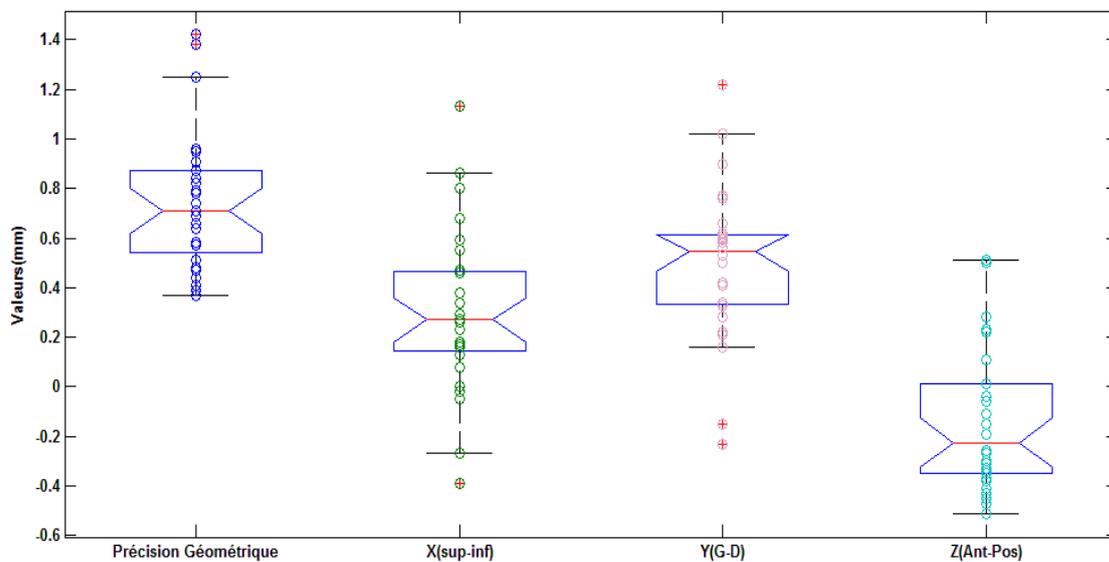


Figure 94. Boîtes à moustaches représentant la distribution des valeurs de la précision géométrique, X, Y, Z du test E2E obtenues pour les cycles respiratoires des Patients.

En essayant d'étudier la variation de précision géométrique intra-patient, on trouve les valeurs présentées dans la Figure 95. Où la valeur maximale Max = 0,39, la valeur minimale est min = 0,04 mm, la valeur moyenne moy = 0,198 mm, écart-type  $\sigma = 0,098$  mm, et une valeur médian = 0,18 mm.

## Résultats

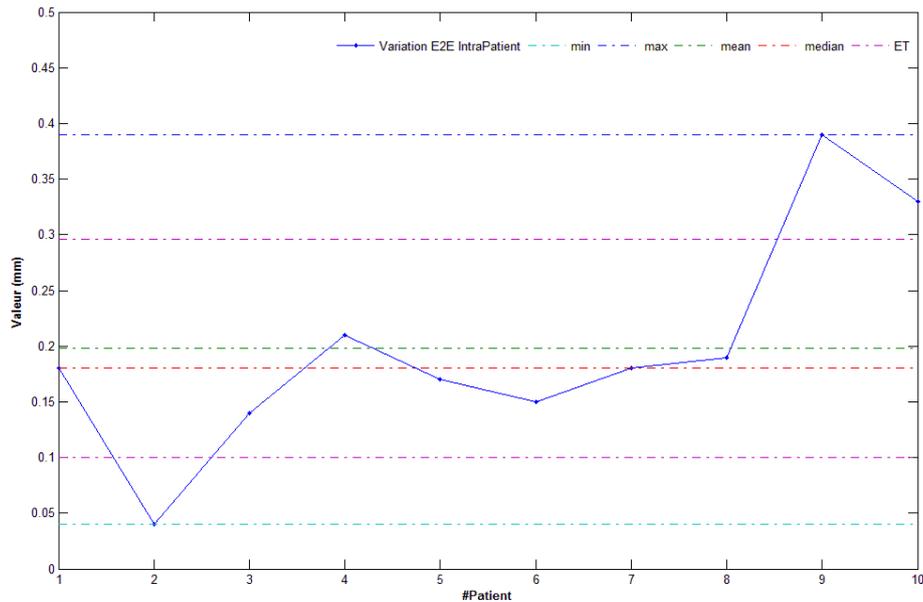


Figure 95. Variation de précision géométrique Intra-Patient

### Les mesures d'écart de dose absorbée en un point ED%

Les résultats présentés dans ce paragraphe montrent les valeurs d'erreur de dose ED%, lors de l'utilisation de l'objet-test cylindrique, et de la chambre d'ionisation cylindrique PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup>.

Dans la Figure 96, on peut voir les résultats des mesures d'ED %, avec une simulation des mouvements respiratoires dont les caractéristiques sont présentées dans les tableaux XVI et XVII.

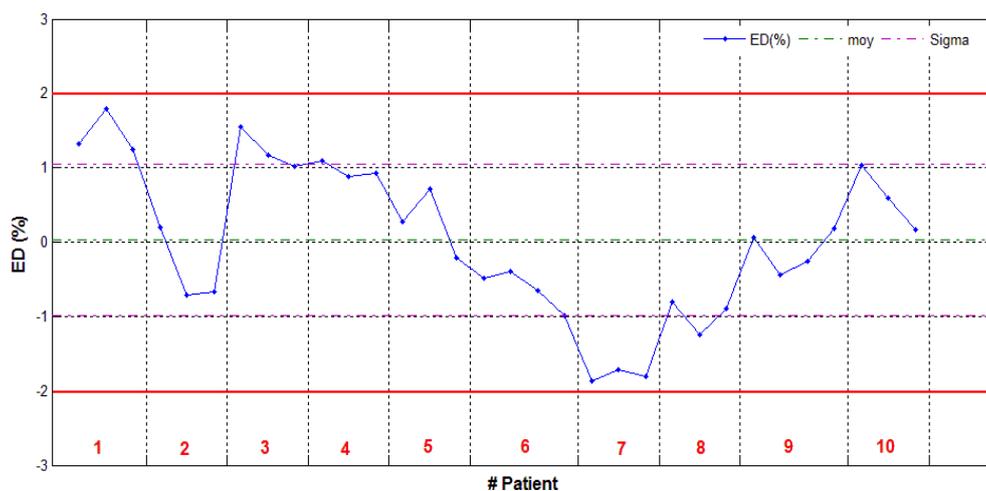


Figure 96. Ecarts de dose absorbée en 1 point ED% pour les patients mesurés avec la chambre d'ionisation PTW 31002 de 0,125 cm<sup>3</sup>

## Résultats

Toutes les valeurs mesurées sont inférieures à 2% (en absolu), et varient entre une valeur maximale Max = 1,86%, et une valeur minimale min = -1,79% avec une valeur moyenne proche de zéro moy = 0,03% et un écart-type  $\sigma = 1,016\%$ . La distribution est pratiquement symétrique. Autrement dit, il n'existe pas de tendance de sur ou sous dosage. De plus, les valeurs suivent une distribution normale, qui est définie par les paramètres suivants  $\mu = 0,03$  et  $\sigma^2 = 1,032$ .

En étudiant la variation des valeurs d'ED% d'une séance à une autre  $VED\%_{\text{IntraPatient}}$ , on observe les valeurs présentées dans la Figure 97 caractérisées par une valeur maximale Max = 0,93%, une valeur minimale min = 0,14%, une valeur moyenne moy = 0,58%, et un écart-type  $\sigma = 0,26\%$ .

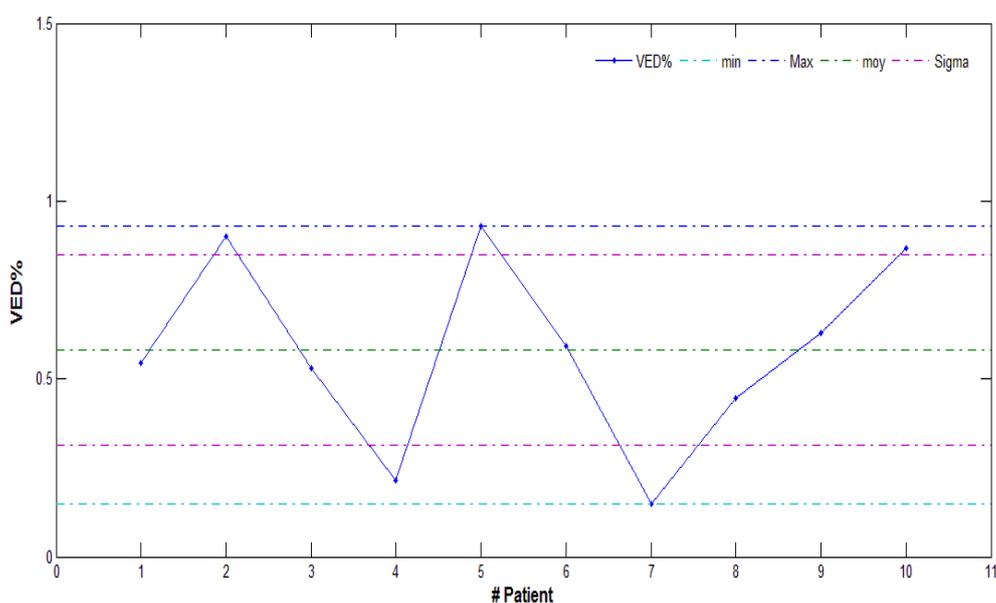


Figure 97. Variation des écarts de dose absorbée intra-Patient,  $VED\%_{\text{IntraPatient}}$

Finalement, les valeurs sont normalement distribuées avec les paramètres suivants :  $\mu = 0,58$ ,  $\sigma^2 = 0,072$ .

### Mesures de la distribution de dose : évaluation avec le gamma index

La Figure 98 montre les résultats obtenus lors de l'utilisation de l'analyse par gamma index. L'étude a été faite pour chaque patient. Les critères utilisés étaient  $D=4\%$ ,  $DTA=1,5$  mm. Un plan est considéré optimal (routine clinique centre Alexis Vautrin), si le nombre de pixels avec  $\gamma > 1$  est inférieur à 5 %. Ces pixels sont présentés en rouge dans la Figure 98, et leurs pourcentages sont donnés dans le tableau XVIII:

## Résultats

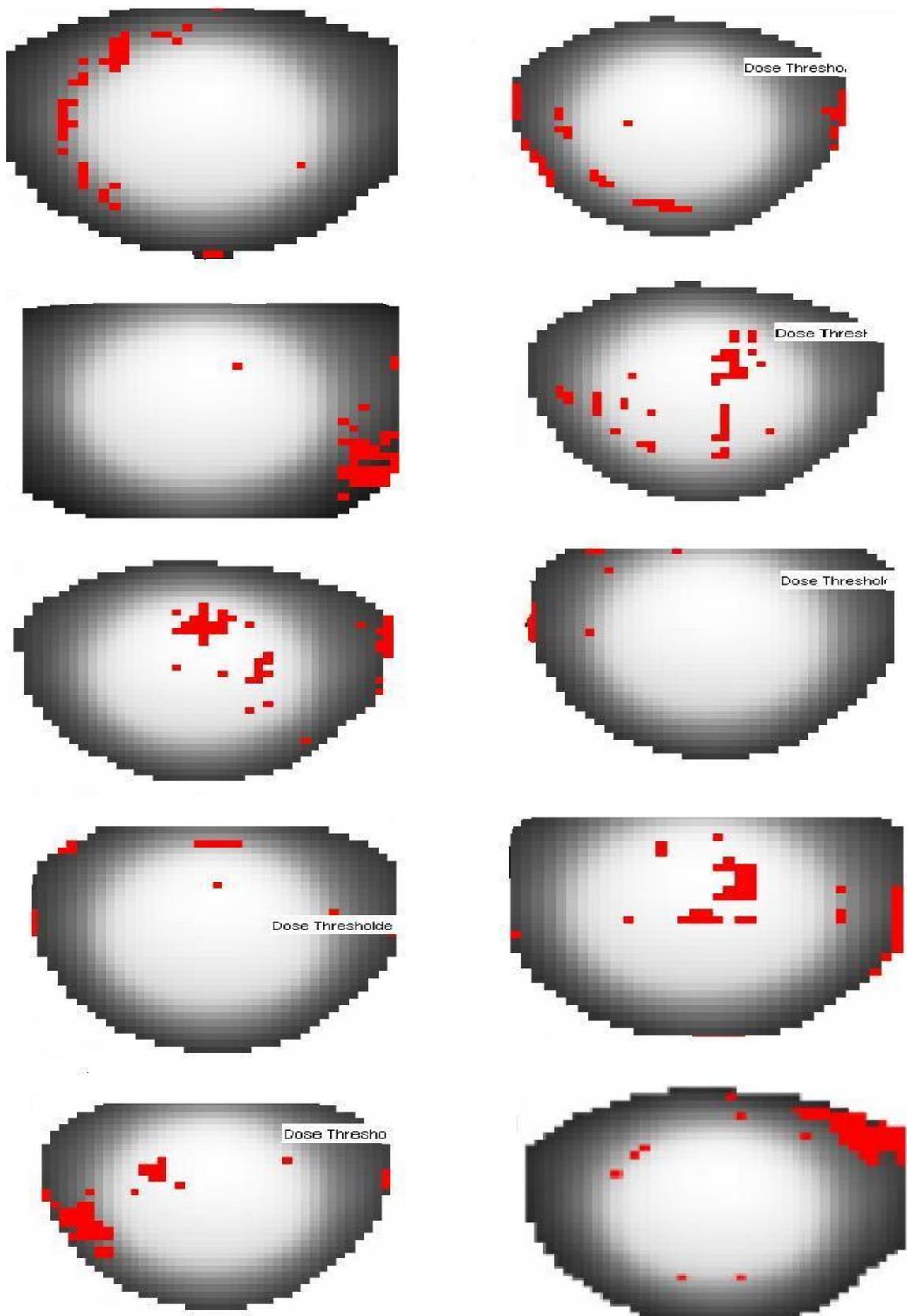


Figure 98. Comparaison des distributions de dose absorbée calculée et délivrée à l'aide du gamma index (4%, 1,5 mm)

## Résultats

Tableau XIX Les pourcentages des pixels avec  $\gamma > 1$  pour chaque patient

# Patient	Pixels% avec Gamma >1
1	3,45
2	4,47
3	3,12
4	4,28
5	4,22
6	1,50
7	4,46
8	1,41
9	4,89
10	4,22

# Résultats

## Les résultats de simulation avec hystérésis

### Mesures de la précision géométrique

Le paragraphe suivant présente les résultats obtenus lors de l'utilisation de notre plateforme pour simuler l'hystérésis, en délivrant un plan de 480 cGy prescrits à l'isodose 80%, à l'objet-test ball-cube inséré dans le dôme de 12 cm avec deux films Gafchromic EBT2. Un collimateur de 25 mm est utilisé ainsi qu'un modèle de corrélation bien défini pour suivre les mouvements d'hystérésis présentés dans la Figure 99

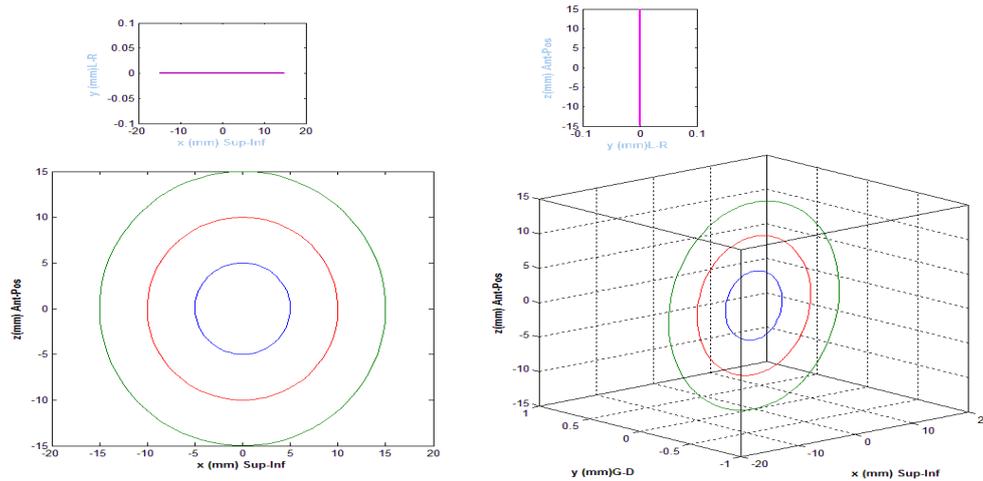


Figure 99. Présentation des trajectoires avec hystérésis simulées par notre plateforme A= 5 mm (bleu), A=10 mm (rouge), A=15 mm (vert).

Trois groupes des mesures ont été déterminés, pour trois amplitudes différentes A = 5, 10, 15 mm (Figure 99) et chaque groupe contient 6 valeurs, qui représentent 6 périodes différentes dont les valeurs varient entre 2,5 et 5 s avec un pas de 0,5 s (Figure 100).

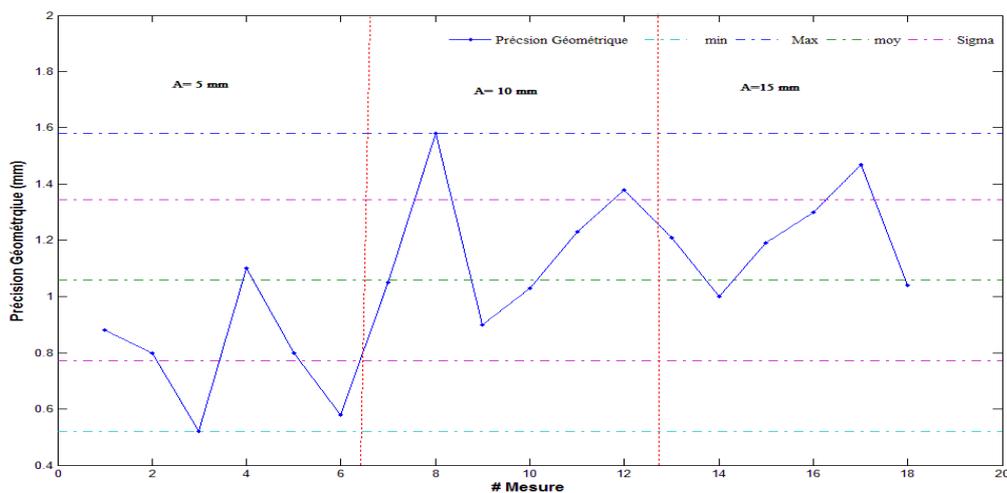


Figure 100. Mesures de précision géométrique avec simulation d'hystérésis pour 3 amplitudes différentes, chaque groupe contient 6 mesures correspondant aux différentes périodes

## Résultats

Les valeurs présentées dans la figure précédente varient entre une valeur maximale Max = 1,58 mm, et une valeur minimale min = 0,52 mm, avec une valeur moyenne moy = 1,05 mm et un écart-type  $\sigma = 0,28$  mm. Un test de normalité selon Shapiro-Wilk montre que les valeurs mesurées suivent une loi normale avec  $\mu=1,08$  et  $\sigma^2=0,09$ .

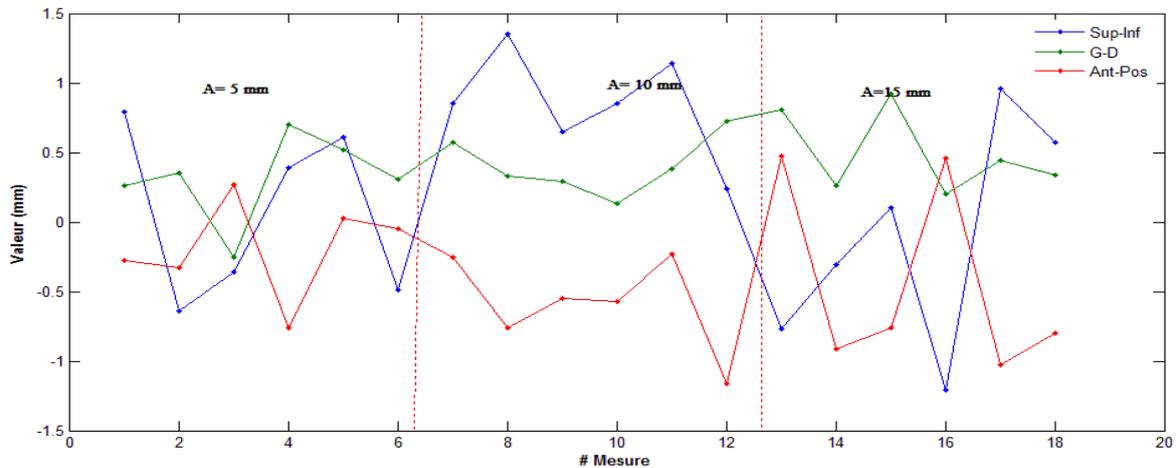


Figure 101. Composantes de la précision géométrique avec simulation d'hystérésis pour 3 amplitudes différentes

La Figure 101 montre les trois composantes de précision géométrique et le Tableau XX présente les valeurs nécessaires pour construire les boîtes à moustaches correspondantes.

Tableau XX. Données calculées des quartiles des valeurs de la précision géométrique, X, Y, Z obtenues à partir des cycles respiratoires simulés avec phénomène d'hystérésis pour la représentation en boîte à moustaches

Valeur calculée	1 <sup>er</sup> quartile	Médiane	3 <sup>ème</sup> Quartile
<b>Précision Géométrique</b>	0,890	1,100	1,425
<b>X (Sup-Inf)</b>	-0,360	0,480	0,850
<b>Y (G-D)</b>	0,260	0,345	0,570
<b>Z (Ant-Pos)</b>	-0,760	-0,440	-0,050

On peut observer dans la Figure 102 que toutes les valeurs sont cohérentes, sauf un seul point dans la direction G-D, qui est situé du côté négatif, alors que tous les autres points sont situés du côté positif. Le plus grand allongement de moustaches est observé dans la direction

## Résultats

Sup-Inf avec une majorité de points située du côté positif, contrairement aux valeurs mesurées dans la direction Ant-Pos, où la majorité des points est située du côté négatif.

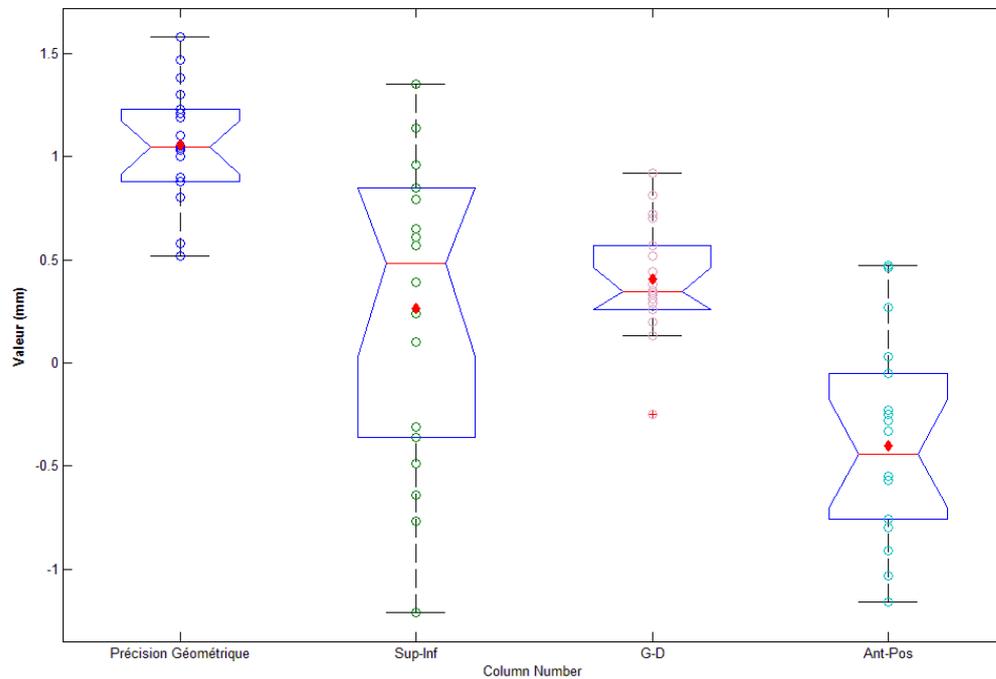


Figure 102 Boîtes à moustache de la distribution de la précision géométrique, X, Y, Z pour les cycles respiratoires simulés avec hystérésis

Pour essayer de distinguer les effets de l'amplitude  $A$  et de la fréquence  $f$  sur la valeur de la précision géométrique, sont présentés dans la Figure 103

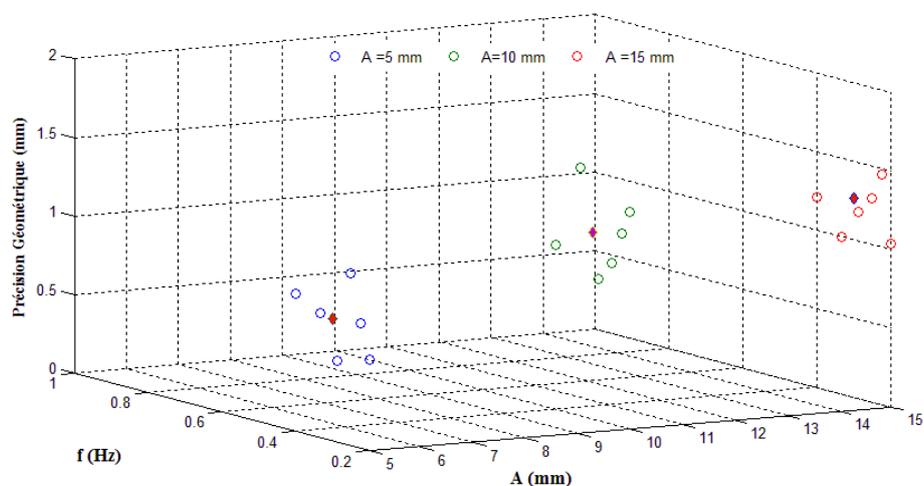


Figure 103. Valeurs de précision géométrique en fonction de l'amplitude,  $A$  et de la fréquence,  $f$

## Résultats

Où :

- les valeurs mesurées pour une amplitude  $A = 5\text{mm}$  (en bleu) ont une valeur moyenne (losange rouge) moy = 0,78 mm et un écart-type  $\sigma = 0,21$  mm.
- les valeurs mesurées pour une amplitude  $A = 10\text{mm}$  (en vert) ont une valeur moyenne (losange rouge) moy = 1,19 mm et un écart-type  $\sigma = 0,25$  mm.
- les valeurs mesurées pour une amplitude  $A = 15\text{mm}$  (en rouge) ont une valeur moyenne (losange rouge) moy = 1,29 mm et un écart-type  $\sigma = 0,17$  mm.

Ceci montre une légère tendance à l'augmentation pour les valeurs de précision géométrique mesurées avec l'augmentation de l'amplitude du mouvement, sans observer la même chose lorsqu'on considère la fréquence de mouvement.

### Effet du déphasage

Dans les paragraphes suivants est présenté l'effet de la différence de phase entre le mouvement de la cible (interne) et le mouvement des LEDs (externe). Plusieurs mesures ont été réalisées avec des phases différentes entre le mouvement dans la direction antérieure-postérieure de la cible et le mouvement externe des LEDs qui bougent aussi dans la même direction. La phase a été modifiée de  $0^\circ$  à  $25^\circ$  avec un pas de  $5^\circ$ , comme le présente la Figure 104

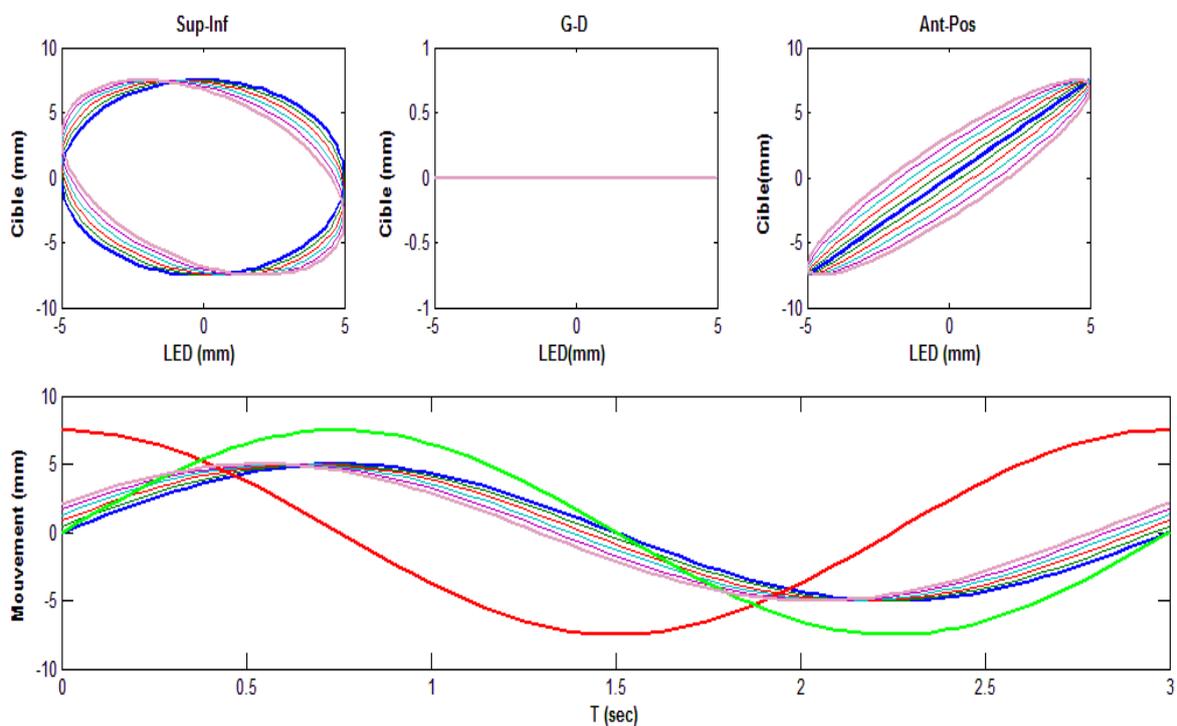


Figure 104. Effet de la différence de phase sur le modèle de corrélation (haut)  
Mouvement interne en Sup-Inf **rouge** et en Ant-Pos **vert**.  
Mouvement externe des LEDs avec les différentes phases  $0^\circ$  (bleu) et  $25^\circ$  (rose).

## Résultats

### Mesures de la précision géométrique

La Figure 105 montre les résultats obtenus lors de la mesure de la précision géométrique en fonction des différentes phases:

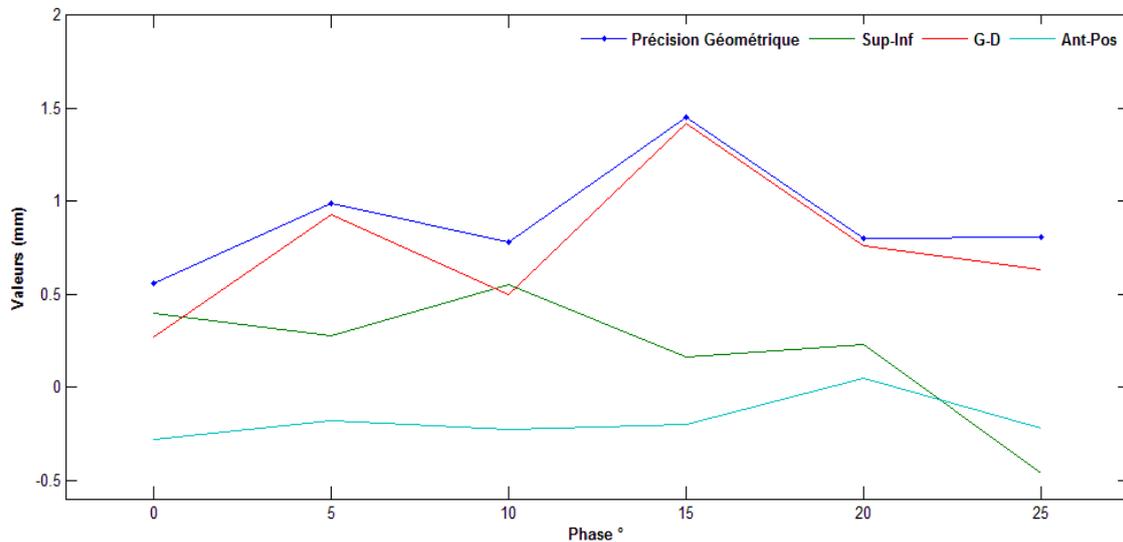


Figure 105. Effet de la différence de phase sur la précision géométrique

Où les valeurs de la précision géométrique varient entre une valeur maximale  $Max = 1,45$  mm et une valeur minimale  $min = 0,56$  mm, avec une valeur moyenne  $moy = 0,90$  mm et un écart-type  $\sigma = 0,30$  mm. En fait, les valeurs mesurées de la précision géométrique ne montrent pas une forte dépendance directe à la valeur de la phase. De plus, la même observation est valable pour les trois composantes de la précision géométrique.

### Les résultats du gamma index

La Figure 106 montre les cartes de gamma indiquant de pixels correspondant aux  $\gamma > 1$  en rouge, et le Tableau XXI montre les pourcentages des pixels avec un  $\gamma > 1$  lors de la simulation de l'hystérésis, avec les amplitudes et les périodes correspondantes.

Tableau XXI Les pourcentages des pixels avec  $\gamma > 1$  simulation des cycles respiratoires avec hystérésis pour les différentes amplitudes et périodes.

$A(mm) \setminus T(sec)$	3	4
5	3,14%	1,47%
10	4,30%	2,51%
15	2,23%	3,31%

## Résultats

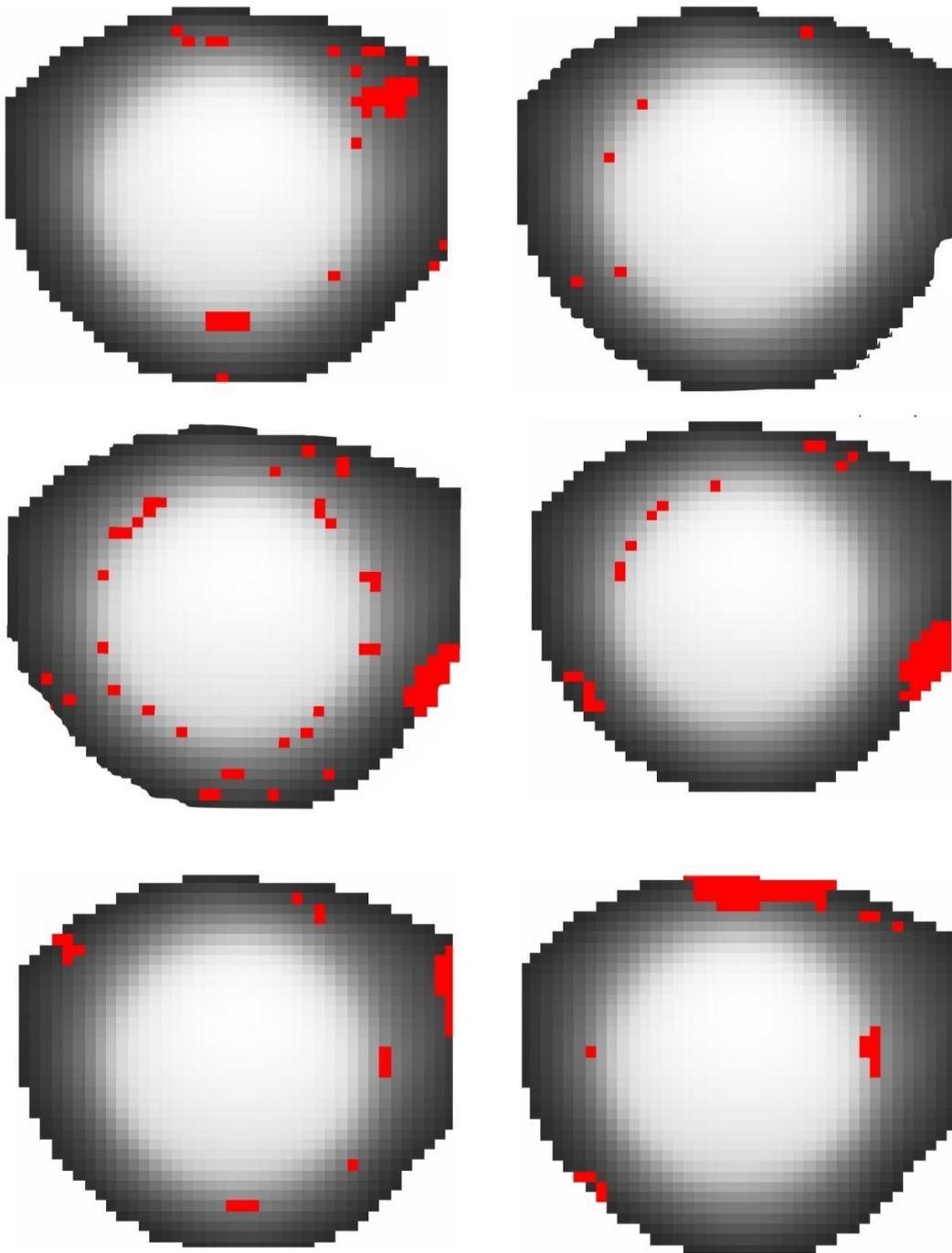


Figure 106. Résultats de la comparaison des distributions de dose calculée et délivrée à l'aide du gamma index (4%, 1,5mm)

### Cas particuliers

Il est important de connaître quel est l'effet obtenu en traitant une cible, qui montre un mouvement d'hystérésis ( $A=5$  mm,  $T=3,5$  sec), en utilisant un modèle linéaire. C'est pourquoi nous avons effectué une mesure où l'acquisition d'images RX a été interrompue avant que Synchrony™ puisse détecter la nature non linéaire du mouvement de la cible. La valeur obtenue

## Résultats

de la précision géométrique était 1,74 mm avec les composantes suivantes : 1mm dans la direction gauche-droite, 1,23 mm dans la direction supérieure-inférieure et -0,72 mm dans la direction antérieure-postérieure.

Deux autres mesures ont été faites, en utilisant un modèle de corrélation non défini (détaillé dans le chapitre suivant), avec une amplitude de 5 mm et une période de 4 s pour la première mesure, et une amplitude de 15 mm et une période de 3,5 s pour la deuxième. Les résultats sont présentés dans le tableau XXI.

Tableau XXII Précision géométrique obtenue pour un mouvement présentant un phénomène d'hystérésis mais traité avec un modèle non défini

<i>Valeur</i>	<i>1<sup>er</sup> mesure (mm)</i>	<i>2<sup>ème</sup> mesure (mm)</i>
<b>Précision Géométrique</b>	<b>1,59</b>	<b>2,08</b>
<b>X (Sup-Inf)</b>	-0,94	1,2
<b>Y (G-D)</b>	0,43	1,57
<b>Z (Antr-Pos)</b>	1,21	-0,63

Les résultats présentés dans ce chapitre nous ont permis de tester la performance du CyberKnife™, et de vérifier la qualité du traitement en termes de précisions géométrique et dosimétrique. Le chapitre suivant est consacré à analyser et expliquer ces résultats



# Discussion



### Discussion

#### Constance de la précision géométrique du système : Test AQA (Automatic Quality Assurance)

La Figure 63 représente les résultats du contrôle de qualité quotidien AQA, où l'on peut voir que 8% des valeurs mesurées dépassent la limite déclarée  $<1$  mm. Une augmentation quasi linéaire des valeurs mesurées apparaît entre la 75<sup>ème</sup> et la 125<sup>ème</sup> mesure. Cette dégradation est issue d'un décalage quasi constant de la composante X Sup-Inf (Figure 64). Ce problème a été résolu par une re-calibration du bras robotisé, qui a permis de récupérer la précision souhaitée. La valeur maximale mesurée de 1,61 mm est principalement issue d'un décalage dans la direction Ant-Post. La Figure 65 montre deux grands décalages (446<sup>ème</sup> et 487<sup>ème</sup>) qui dépassent  $\pm 1$  mm dans la direction G-D.

La boîte à moustaches des résultats du test d'AQA (Figure 67) montre une limite supérieure acceptable de 1,352 mm. Les valeurs acceptables de X Sup-Inf sont situées entre -0,41 et 0,50 mm, et toutes les valeurs en dehors de ces limites doivent être considérées comme inacceptables. Les valeurs acceptées sont distribuées d'une façon quasi symétrique alors que les valeurs de Ys produisent une boîte à moustaches un peu décalée vers le côté positif et montre des limites acceptables entre -0,67 et 0,9 mm. A l'inverse, les valeurs de Zs sont légèrement décalées vers le côté négatif, avec des limites acceptables entre -0,92 et 0,86 mm. En comparant l'allongement des moustaches des trois boîtes X, Y, Z, on trouve que la variation minimale a été observée dans la direction X Sup-Inf. Autrement dit, cette direction montre moins de problèmes que les deux autres (Figure 72).

La variation quotidienne de la valeur AQA et de ses trois composantes est présentée dans la Figure 68, avec les boîtes à moustaches correspondantes dans la Figure 69. On peut voir que chaque augmentation de la valeur AQA, d'un jour à l'autre, qui dépasse 0,60 mm, doit être considérée anormale, et nécessiter la répétition de la procédure de la mesure ou envisager une intervention corrective du réglage du bras robotisé du LINAC. La variation de la composante X (Sup-Inf) entre deux mesures successives est limitée entre -0,40 et 0,42 mm, ce qui montre la grande stabilité du bras robotisé LINAC dans cette direction. Ce n'est pas le cas des valeurs mesurées dans la direction Y (G-D) dont la variation quotidienne peut dépasser  $\pm 1$  mm, avec des valeurs acceptables situées entre -0,79 et +0,79 mm. La présence de valeurs atypiques qui dépassent  $\pm 1$  mm, se répète pour les valeurs de Z (Ant-Post) dont les valeurs acceptables sont situées entre -0,58 et +0,58 mm. En fait ces variations quotidiennes extrêmes des valeurs mesurées ne semblent pas successives, et peuvent être issues d'une mauvaise utilisation du

## Discussion

fantôme AQA. C'est pourquoi une deuxième mesure des valeurs le même jour peut aider à savoir si le problème est issu du système ou de l'utilisateur. En cas de persistance du problème, avec des valeurs extrêmes qui dépassent les valeurs acceptables précédemment mentionnées, une procédure de correction doit être lancée.

L'utilisation la de boîte à moustaches nous a permis de déterminer les valeurs propres de notre système, en mettant en évidence les limites, qui peuvent être vues comme des valeurs acceptables, et celles qui doivent nous alerter pour lancer une procédure corrective

Drexler et al [44] ont mentionné que la valeur d'AQA peut se dégrader de 0,1 mm suite à 100 jours d'utilisation. Pour vérifier si cette dégradation existe pour notre système, nous avons divisé les mesures sur 20 intervalles de 40 mesures (Figure 70, Figure 71). La Figure 70 montre que l'augmentation de valeur AQA peut parfois dépasser 0,5 mm pour un période de 40 jours d'utilisation (passage intervalles 6-7). Par conséquent, ce n'est pas juste l'utilisation quotidienne de la routine clinique qui dégrade la précision du système, mais il existe d'autres facteurs. Si l'on regarde l'allure des trois courbes dans la Figure 71, et surtout les 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> intervalles, on trouve que la présence de la valeur maximale AQA de 1,6 mm (courbe max40), n'est pas accompagnée par des augmentations de valeurs moyenne et minimale dans le même intervalle. Les valeurs AQA augmentent rapidement d'environ 0,5 à 0,85 mm, à partir du 6<sup>ème</sup> intervalle, jusqu'à 1,6 mm (Figure 70). Ceci veut dire que la dégradation de la valeur AQA est arrivée soudainement peut être suite à un mouvement brusque du bras robotisé du LINAC. A l'inverse, l'intervalle 10, où l'utilisation a provoqué une augmentation sur les trois valeurs max, min et moyenne, révèle des valeurs augmentant progressivement. Dans ce cas, la reprise de la calibration du bras robotisé a aidé à diminuer les trois valeurs à l'intervalle 11. Ces valeurs augmentent ensemble dans l'intervalle 12 et ceci a pu être résolu par une procédure corrective. On peut aussi noter l'absence de valeurs AQA supérieurs à 1 mm à partir 13<sup>ème</sup> intervalle, avec une tendance à la diminution des trois valeurs qui apparaît à partir de 17<sup>ème</sup> intervalle jusqu'à la fin. En résumé, l'utilisation quotidienne du bras robotisé de LINAC peut dégrader la précision du système mesurée par le test AQA, mais il faut prêter une grande attention aux valeurs élevées qui peuvent apparaître soudainement suite à un incident (mouvement brusque du bras robotisé).

La Figure 72 indique que les plus grands décalages (en valeur absolue) sont dans les deux directions Ant-Post et G-D, avec des valeurs élevées en Sup-Inf, en début de mesure, qui disparaissent au profit des deux autres composantes (Figure 73 bas). Sur la Figure 73, on voit que les valeurs AQA>1 sont issues des valeurs élevées de décalage en Z (Ant-Post) puis en X (Sup-Inf), et, qu'à partir de la 150<sup>ème</sup> mesure, la contribution des Xs dans les valeurs AQA > 1 mm

## Discussion

est devenue minimale. Le dernier groupe des valeurs AQA > 1 mm est issu principalement des offsets dans la direction Y (G-D), avec une absence de telles valeurs pour les trois cents dernières mesures, ceci tenant compte du fait qu'aucune procédure de calibration ou de correction n'a été appliquée durant cette période. Ce qui renforce notre point de vue, qui n'attribue pas l'augmentation des valeurs mesurées à l'utilisation normale du système mais à certains mouvements brusques. De plus, les valeurs d'AQA >1mm sont situées dans le quart X+Y-Z (Figure 74).

Chaque utilisateur devrait étudier les résultats quotidiens obtenus pour le test AQA, afin d'en déterminer les valeurs pour son système qui lui permettent de garantir une précision optimale sans se contenter de suivre seulement la limite proposée par le constructeur.

Pour la machine étudiée, les critères suivants pourraient être appliqués :

1. toute augmentation quotidienne de la valeur AQA, qui dépasse **0,6 mm**, doit être considérée comme anormale impliquant la nécessité de répéter le test AQA et d'envisager une intervention corrective du réglage du bras robotisé si l'écart est confirmé par la seconde mesure
2. Pour les décalages, toute variation quotidienne supérieure aux valeurs suivantes devrait être considérée comme anormale et déclencher la même procédure de répétition du test ou d'action corrective que pour le résultat global :
  - a. X (Sup-Inf) :  $\pm 0,4$  mm
  - b. Y (G-D) :  $\pm 0,8$  mm
  - c. Z (Ant-Post) :  $\pm 0,6$  mm
3. On propose de comparer nos résultats avec les résultats des autres sites de CyberKnife™ G4 (en France), afin de savoir si les mêmes observations peuvent être trouvées, dans le but d'améliorer les procédures de contrôle de qualité de CyberKnife™.

## Discussion

### Mesure de la précision géométrique du traitement : test E2E (End-to-End)

La précision géométrique du traitement par le CyberKnife™ a été évaluée, grâce à la méthodologie dite end-to-end et les résultats obtenus incluent toutes les sources d'erreur possibles (cf Figure 12).

La limite déclarée pour un traitement statique est  $< 1$  mm [39]. En considérant le tableau V pour les CyberKnives de 4<sup>ème</sup> génération, les différents modes de suivi indiquent des valeurs de précision géométrique qui varient d'un centre à l'autre, avec une variation intra-centre également importante vu les écarts-types mentionnés (exemple 0,27 mm, 27% de la limite déclarée).

Dans notre cas, la Figure 75 montre que les résultats obtenus pour les mesures de précision géométrique, en utilisant le mode de suivi fiducials, ont une valeur moyenne de 0,44 mm et un écart-type de 0,18 mm, avec des valeurs qui sont toujours inférieures à la limite de 1mm. Les composantes d'erreur X, Y, Z ne montrent pas une dominance constante d'une composante particulière (Figure 76). Avec 75% des valeurs qui sont inférieures à 0,6 mm (Figure 77, boîtes à moustaches présentant la précision géométrique), avec un allongement de moustaches supérieure vers les valeurs élevées, issues de 6 mesures dont les valeurs sont supérieures à  $\text{moy} \pm 1\sigma$ ). La plus grande variation au niveau des composantes a été observée dans la direction X (Sup-Inf), où la plupart des valeurs sont situées du côté négatif. A l'inverse, les valeurs mesurées dans la direction Z (Ant-Post) montrent la plus faible variation avec une distribution quasi symétrique, de 50% des valeurs (médiane = 0,002). L'allongement de la moustache supérieure vient de quelques valeurs qui sont supérieures à 0,2 mm alors que les valeurs de Y (G-D) sont très légèrement décalées vers le côté positif. En comparant nos résultats avec ceux d'Antypas et al [39], nous trouvons que nos valeurs mesurées sont plus élevées en valeur moyenne et écart-type, alors qu'elles sont proches des 0,4 mm rapporté par Djajputra et al[41].

La Figure 78 montre les mesures de la précision géométrique avec un **mode de suivi 6D Skull**, avec une valeur moyenne = 0,42 mm et un écart-type = 0,18 mm, qui sont toujours inférieurs à 1 mm, et des composantes avec une variation importante d'une mesure à l'autre. La représentation en boîtes à moustaches de la précision géométrique (Figure 80) montre que 75% des mesures ont une valeur inférieure à 0,6 mm, ce qui est similaire à celle de la précision géométrique du mode de suivi fiducials (voir les deux tableaux des quartiles Tableau XII, XIII). Les boîtes à moustaches des composantes montrent la présence d'un point extrême dans la direction X (Sup-Inf), avec des valeurs décalées vers le côté négatif où se situe le point atypique. Les valeurs Y (G-D) sont décalées vers le côté positif, ainsi que les valeurs Z (Ant-Post). Ces résultats sont cohérents avec ceux de Colombo [10].

## Discussion

En comparant les résultats des deux algorithmes de suivi (Fiducial et 6D Skull), nous pouvons observer dans la figure suivante, deux courbes en cloche représentant les distributions normales des valeurs mesurées de la précision géométrique en utilisant les deux méthodes de suivi Fiducial et 6D Skull. Visiblement, il existe une différence entre les deux courbes, avec  $\mu=0,446$  (Fiducial rouge) et  $\mu= 0,427$  (6D bleu). La même observation peut être trouvée au niveau de la variance, avec  $\sigma^2 = 0,036$  pour le mode de suivi fiducial et  $\sigma^2=0,034$  pour le mode de suivi 6D Skull. En d'autres termes, le mode de suivi 6D Skull paraît visuellement meilleur que le mode de suivi Fiducial, alors qu'un test de Student montre que cette différence n'est pas statistiquement significative, ce qui est aussi le cas pour la différence des variances.

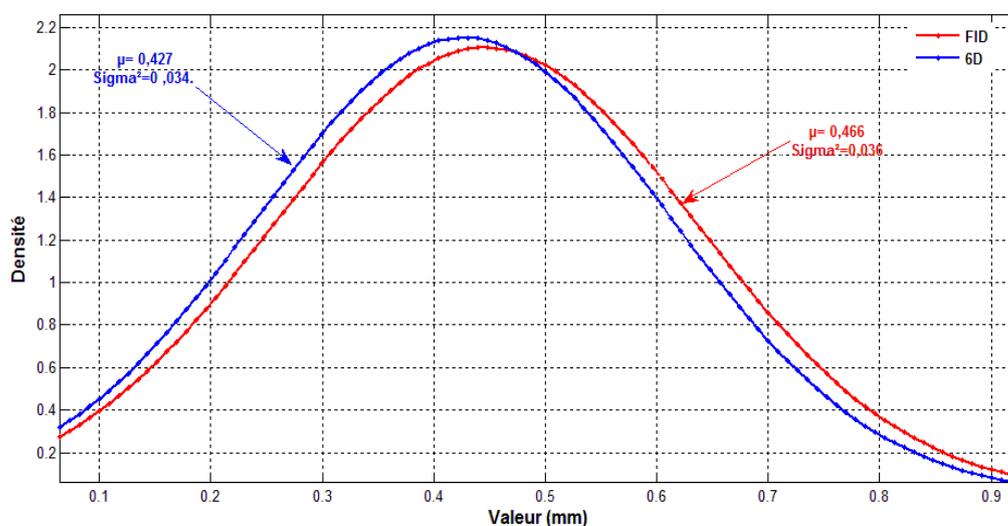


Figure 107. Comparaison entre les courbes des distributions normales des valeurs mesurées de la précision géométrique avec les modes de suivi Fiducial (rouge) et 6D Skull (bleu)

Les valeurs mesurées de précision géométrique en utilisant le **mode de suivi Xsight Spine**, sont présentées dans la Figure 81. Résultats des mesures de la précision géométrique du test mensuel E2E pour le mode de suivi Xsight Spine, où il existe deux points dont les valeurs sont élevées par rapport aux autres, et qui sont principalement issus de la composante X (Sup-Inf) (Figure 82). Par contre, la Figure 83 montre les boîtes à moustaches correspondantes, où l'on ne voit pas la présence des valeurs atypiques, avec 75% des valeurs qui sont inférieures à 0,7 mm et un allongement de la moustache supérieure venant de la présence de deux valeurs qui sont supérieures à la valeur = moy + 1  $\sigma$ . Malgré l'observation précédente, tous les résultats sont inférieurs à la limite déclarée de 1 mm avec une valeur moyenne de 0,58 mm et un écart-type de 0,18 mm, ce qui est très comparable aux résultats de Ho et al [42], et à ceux de Muacevic et al [40].

## Discussion

En passant des mesures statiques aux mesures dynamiques, grâce à l'utilisation du **suivi respiratoire par Synchrony™** avec des cycles respiratoires réguliers (plateforme ACCURAY Figure 57), les résultats de la précision géométrique de la Figure 84 sont généralement inférieurs à limite déclarée de 1,5 mm pour ce genre de traitement. La valeur moyenne est égale à 0,71 mm avec un écart-type  $\sigma = 0,23$ . La plupart des valeurs de la composante d'erreur X (Sup-Inf) (Figure 85) sont situées dans le côté négatif, ce qui est facilement visible sur la boîte à moustaches Sup-Inf (Figure 86). Toutes les boîtes à moustaches sont exemptes de valeurs atypiques, que ce soit dans les valeurs de la précision géométrique ou dans celles des composantes. Nos résultats sont comparables avec les valeurs rapportées dans les travaux publiés [93, 96]. Afin de quantifier la dégradation en précision géométrique lors d'un traitement dynamique avec un suivi respiratoire par Synchrony™ (résultats présentés dans la Figure 84), par rapport à un traitement statique fiducial (Figure 75), la figure suivante a été construite.

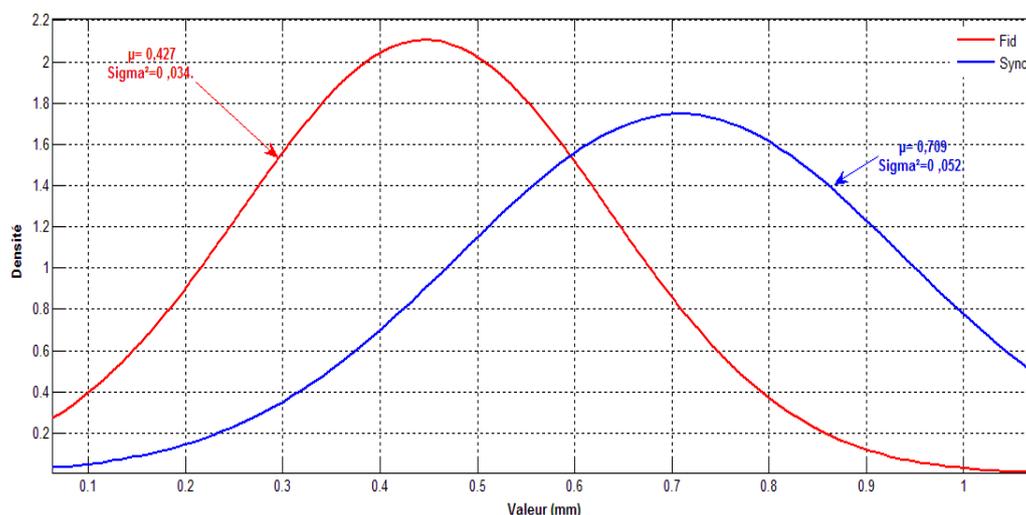


Figure 108. Comparaison entre les courbes des distributions normales des valeurs mesurées de la précision géométrique avec les modes de suivi Fiducial statique (rouge) et dynamique avec synchronisation respiratoire (bleu)

On peut observer une dégradation de 0,28 mm pour  $\mu$  lors des traitements dynamiques avec suivi respiratoire par Synchrony™, par rapport à un traitement statique. Cette différence est significative selon le test de Student alors que la différence des variances des deux courbes n'est pas significative.

Une relation directe entre les valeurs mesurées d'AQA et la précision géométrique E2E n'a pas été trouvée. Autrement dit, les valeurs d'AQA  $> 1$  mm ne sont pas accompagnées par des valeurs E2E  $> 1$  mm. Ceci peut être expliqué par la différence majeure entre les natures des deux tests, où le test AQA vérifie la constance de la précision géométrique du système et le test E2E la précision géométrique du traitement délivré. Pour ce faire, le test AQA utilise seulement deux

## Discussion

faisceaux pour délivrer 6 Gy environ, alors que le test End-to-End utilise plus de 100 faisceaux pour délivrer la dose prescrite, ceci étant plus proche de la situation réelle lors d'un traitement du patient. En fait les deux tests sont nécessaires. Le test AQA présente un indicateur précoce des problèmes, qui peuvent toucher le bras robotisé du LINAC suite à l'utilisation quotidienne du système, alors que d'un autre côté le test End-to-End est un moyen puissant, qui simule toutes les procédures du traitement.

En résumé, la précision géométrique de notre système a été évaluée en mode statique et en mode dynamique pour les différents modes de suivi et donne les résultats suivants :

Tableau XXIII Précision géométrique des différents modes de traitement en mode statique et en mode dynamique

<b>Mode de suivi</b>	<b>moy + 1 <math>\sigma</math> (mm)</b> <b>(68 % de mesures)</b>	<b>moy + 2 <math>\sigma</math> (mm)</b> <b>(~ 95 % de mesures)</b>
<b>Fiducials (statique)</b>	0,62	0,8
<b>6D Skull (statique)</b>	0,60	0,8
<b>Xsight Spine (statique)</b>	~0,73	~0,95
<b>Synchrony (dynamique)</b>	0,92	1,15

Les résultats dans le tableau Tableau XXIII pour la moyenne de la précision géométrique et 2 écarts-types montre que ~95% de traitements sont réalisés avec une précision géométrique de : 0,8 mm avec les modes de suivi fiducial et 6D Skull, 0,95 mm avec le mode de suivi Xsight Spine, et 1,15 mm avec Synchrony™ (dynamique avec synchronisation respiratoire).

## Discussion

### Mesure de la précision dosimétrique

#### Evaluation de la dose absorbée en 1 point : l'écart de dose ED%

Etant donné les doses élevées utilisées pour ce genre de traitement (cf tableaux I), la précision dosimétrique est considérée comme un point très important pour garantir les résultats des traitements. Afin de vérifier la précision dosimétrique, nous avons utilisé deux chambres d'ionisation différentes (PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup> et PTW Pinpoint 31015 de 0,03 cm<sup>3</sup> ; cf matériels et méthode).

La Figure 87 montre les résultats obtenus lors de l'utilisation de la chambre PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup> pour mesurer l'écart de dose ED%, en utilisant le fantôme cylindrique en mode statique. Les résultats obtenus donnaient toujours un écart inférieur à 2% (en valeur absolue). La Figure 88 montre une série de mesures en mode statique en utilisant la chambre PTW Pinpoint 31015 de 0,03 cm<sup>3</sup> avec des valeurs qui sont aussi inférieures à 2% (en valeur absolue). Une comparaison effectuée à partir d'une série de mesures en utilisant les deux chambres est présentée dans la Figure 89, où l'on peut voir que l'écart entre les mesures ne dépasse pas 1,5% (en valeur absolue). Autrement dit et pour nos conditions de mesure, la taille du volume sensible de la chambre d'ionisation n'affecte pas la précision de la mesure, et c'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser la chambre PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup>, cette chambre étant considérée comme la chambre de référence pour l'étalonnage quotidien du LINAC.

La Figure 90 présente une série de mesures de l'écart de dose ED%, en utilisant le fantôme cylindrique avec la chambre d'ionisation PTW 31010, en mode suivi respiratoire par Synchrony™ et en considérant des cycles respiratoires réguliers. On peut observer que la valeur moyenne est égale à 0,30 % avec un écart type de 1,8% ce qui reste dans la limite acceptable.

En fait, toutes les mesures des écarts de dose ED% montrent clairement la précision dosimétrique élevée du CyberKnife™ et qu'aucun problème ne peut être attribué ni à l'utilisation de mini faisceaux non isocentriques et non coplanaires, ni au nouveau LINAC miniaturisé. Cette précision dosimétrique ne se dégrade pas lors des traitements avec suivi respiratoire par Synchrony™. De plus, nos mesures semblent proches de la valeur de 1 % rapportée par Djajputra et al [41].

## Discussion

### Les mesures en mode dynamique avec simulation des mouvements respiratoires des patients

Le mouvement respiro-induit est un grand challenge en radiothérapie car il peut affecter sérieusement la qualité du traitement. Le problème du suivi respiratoire est l'irrégularité des cycles respiratoires, qui varient en amplitude (Tableau VII, VIII) et en fréquence. En essayant d'évaluer la performance du CyberKnife™, plusieurs travaux ont analysé les fichiers logs enregistrés par Synchrony™, tel que : Wu et al [88], Dieterich [98] et Cavedon [85-87] et al. En fait, ce type d'analyse est important mais insuffisant pour évaluer la performance du système, et peut produire des résultats non cohérents. Par exemple Wu et al [88] indiquent qu'il faut parfois augmenter la marge de PTV de 11 mm environ, et Dieterich [98] indique que l'on peut traiter 25 % des tumeurs pulmonaires du lobe supérieur avec une marge de 2 mm de PTV. En fait, la figure suivante montre clairement que ce type d'approche est très optimiste et ne doit pas être appliqué en routine clinique.

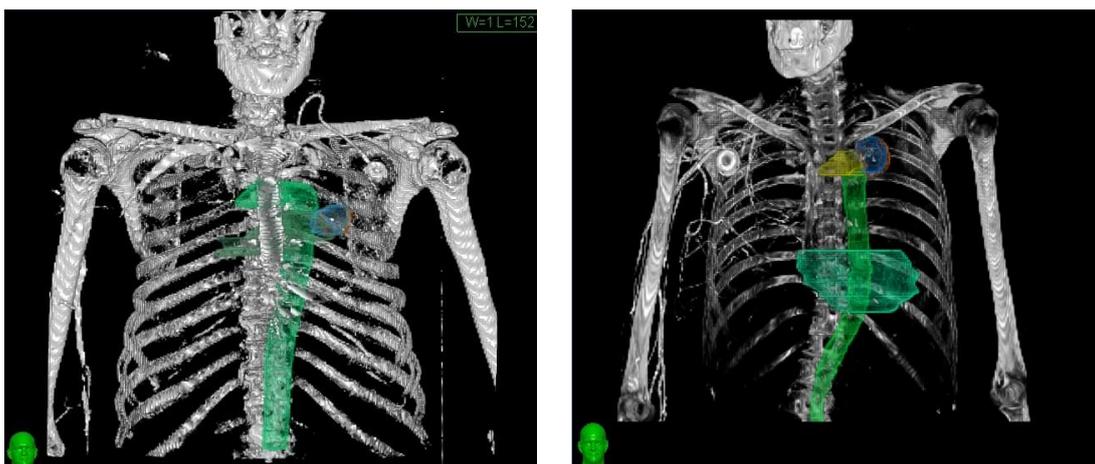


Figure 109. Exemples montrant l'intérêt des traitements réalisés avec une synchronisation respiratoire

Les deux images de la Figure 109 représentent deux patients avec des tumeurs pulmonaires (cibles en bleu) localisées dans le lobe supérieur, qui sont très proches des organes à risque tels que l'aorte (vert), ce qui rend impossible d'augmenter la marge de PTV, ou de traiter les deux cibles sans suivi respiratoire. Même si un PTV, avec une marge de 2 mm, semble très proche de la précision géométrique de ce genre de traitement qui est de 1,5 mm, un demi-millimètre représente une valeur importante en radiothérapie stéréotaxique.

En essayant de nous rapprocher au maximum des conditions cliniques, nous avons utilisé les signaux respiratoires de patients pour commander la plateforme de mouvements, afin de simuler le mouvement respiratoire dans la direction supérieure inférieure, qui représente la

## Discussion

direction la plus importante [99] du mouvement respiro-induit en raison du mouvement diaphragmatique.

### La mesure de la précision géométrique du traitement E2E

Dans la Figure 92, qui représente les mesures de précision géométrique du traitement, les valeurs mesurées peuvent être facilement séparées en trois groupes :

1. La majorité de valeurs est incluse dans l'intervalle moy  $\pm 1 \sigma$ .
2. Un groupe de 4 mesures dont les valeurs sont inférieures à moy -  $1 \sigma$ .
3. Un groupe de 3 mesures dont les valeurs sont supérieures à moy +  $1 \sigma$ .

D'après le Tableau XVI, on trouve que le deuxième groupe est caractérisé par des valeurs du coefficient de variation VC% qui sont inférieures à 10 %, contrairement aux valeurs du troisième groupe, qui correspondent aux valeurs élevées du coefficient de variation VC%  $\geq 80 \%$ , alors que le premier groupe est caractérisé par des valeurs plus ou moins moyennes de VC%. Ceci peut être expliqué par le fait que la grande variation, dans les amplitudes des cycles respiratoires, peut affecter la performance du sous-système Synchrony™ qui contient un bloc de variables de prédiction. Celles-ci utilisent l'histoire du signal respiratoire afin d'estimer le comportement futur. De plus, une variation importante d'amplitude diminue la fidélité au modèle de corrélation, car il ne couvre qu'un certain intervalle du mouvement de la cible qui est défini en utilisant les 15 derniers points.

Contrairement à l'amplitude, il n'est pas possible de trouver une relation directe entre la précision géométrique et la variation de la période du cycle respiratoire (Tableau XVII). La présence de longs cycles respiratoire (ou apnée) peut provoquer d'importantes erreurs de prédiction Cavedon et al [85-87], mais la précision géométrique totale du traitement semble indépendante de la variation de période.

Les valeurs restent toujours inférieures à la limite déclarée de 1,5 mm, et la variation intra-patient ne dépasse pas 0,4 mm (Figure 95), ce qui reflète la haute stabilité de performance du CyberKnife™, et de son sous-système Synchrony™.

### Les mesures de dose absorbée en 1 point : les écarts de dose ED%

La Figure 96 montre les résultats des mesures d'écart de dose en utilisant la chambre d'ionisation de PTW 31010 de 0,125 cm<sup>3</sup>, où les valeurs sont toujours inférieures à 3 % (valeur absolue), avec une valeur moyenne de 0,03 % et un écart type de 1,016 %. Ceci est très proche des valeurs mesurées en statique ou avec des cycles respiratoires réguliers. Autrement dit, l'irrégularité des cycles respiratoires n'affecte pas la précision dosimétrique du traitement par le CyberKnife™ avec un suivi respiratoire par Synchrony™. Cette haute précision dosimétrique

## Discussion

reste stable d'une séance à l'autre avec des valeurs  $VED\%_{\text{IntraPatient}}$ , qui sont toujours inférieures à 2 % (Figure 97).

### **Evaluation de la distribution de dose délivrée : les résultats de gamma index**

L'analyse par Gamma Index confirme les résultats obtenus précédemment par les deux groupes de mesures des précisions géométrique et dosimétrique avec un pourcentage de pixels rejetés ( $\gamma > 1$  en rouge Figure 98), qui reste toujours inférieur à 5 % (Tableau XIX). Ceci traduit une correspondance élevée entre les doses prescrite et délivrée. De plus, il n'est pas possible de lier directement les pixels rejetés ni à la zone de fort gradient de dose ni à la zone de faible gradient de dose. Nos résultats semblent cohérents avec ceux rapportés par Nioutsikou et al [92].

### Simulation du mouvement respiratoire avec hystérésis

#### Précision géométrique

La Figure 100 montre les résultats obtenus des mesures de précision géométrique, où la valeur moyenne est 1,058 mm avec un écart type de l'ordre 0,28 mm. Ceci indique une augmentation de l'ordre de 0,3 mm par rapport à la valeur moyenne mesurée lors de la simulation d'un cycle respiratoire régulier de type Sin<sup>3</sup> (Figure 84), et la valeur de l'écart type ne semble pas loin de 0,22 mm mesurée pour des cycles respiratoires sinusoïdaux sin<sup>3</sup>.

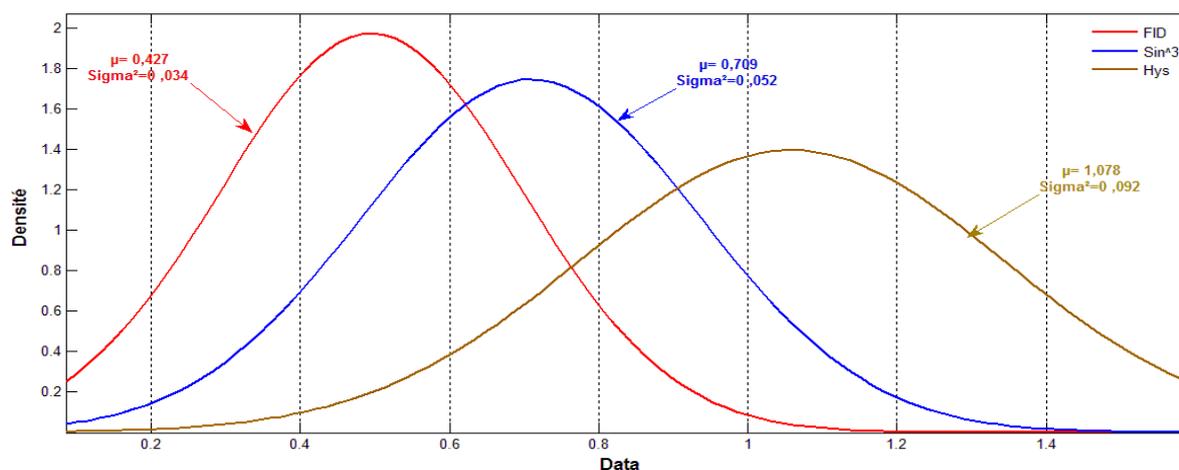


Figure 110. Comparaison entre les courbes des distributions normales des valeurs mesurées de la précision géométrique avec les modes de suivi statique par Fiducial (rouge), dynamique avec suivi respiratoire (bleu) en Sin<sup>3</sup> et dynamique avec suivi respiratoire (brun) et phénomène d'Hystérésis.

La Figure 110 montre une comparaison entre les trois courbes de distribution normale de trois groupes de mesures de précision géométrique, en mode statique avec fiducial, en mode dynamique avec suivi respiratoire (Sin<sup>3</sup>) et en mode dynamique avec suivi respiratoire et phénomène d'hystérésis. On constate une dégradation de la précision géométrique significative (test de Student) avec l'hystérésis par rapport au cas statique et linéaire, accompagnée par un élargissement de la courbe de distribution des valeurs mesurées qui est aussi significative.

La Figure 102 représente les boîtes à moustaches de précision géométrique et ses trois composantes. Les boîtes ne montrent la présence que d'un seul point atypique dans la direction G-D. La boîte de précision géométrique indique un décalage vers les grandes valeurs, avec une limite inférieure autour de 0,5 mm et une limite supérieure de 1,6 mm.

La Figure 103 montre une augmentation de la valeur moyenne mesurée de la précision géométrique pour chaque groupe des mesures, en fonction de l'augmentation de l'amplitude,

## Discussion

alors qu'on ne constate pas la même chose pour la fréquence. Ceci se traduit par les valeurs proches des écarts-types des trois groupes des mesures.

### Effet du déphasage

En étudiant la relation entre le déphasage ( $0^{\circ}$ - $25^{\circ}$ ) et la précision géométrique (Figure 105), on ne peut pas trouver une relation claire directe, ni pour la précision géométrique ni pour une de ses composantes (Figure 105), dans ce domaine de déphasage. Ceci est cohérent avec les résultats de Muacevic et al [93].

### Les résultats du gamma index

L'utilisation du gamma index montre un bon appariement entre les doses prescrite et délivrée (Figure 106). Les pourcentages des pixels avec  $\gamma > 1$  restent inférieur à 5 % (Tableau XXI), ce qui est cohérent avec les résultats de Nioutsikou et al[92].

### Cas spéciaux

La Figure 111 représente un cas transitoire entre un modèle linéaire et un modèle dual curvilinéaire, en passant par un modèle curvilinéaire. En fait, malgré un pourcentage élevé de couverture du cycle respiratoire, qui permet de lancer le traitement, le modèle ne reflète pas la réalité. Ce cas peut être expliqué par le fait que les images RX acquises se situent du même côté par rapport aux trois lignes, qui représentent le mouvement des marqueurs externes (sont acquises dans la même phase du cycle respiratoire).

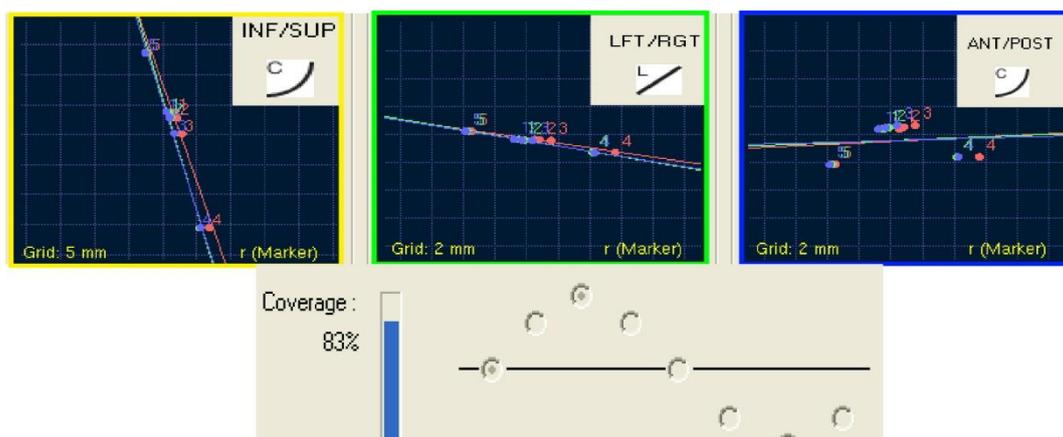


Figure 111. Cas transitoire entre un modèle linéaire et un modèle dual curvilinéaire

Autrement dit, il est très important de vérifier que les images RX représentent correctement toutes les phases du cycle respiratoire, le pourcentage de la couverture ne représentant qu'un

## Discussion

indicateur de la couverture de la distance entre les deux positions extrêmes (fin de l'inspiration et fin de l'expiration).

De plus, nous pouvions irradier une cible, qui montre un mouvement d'hystérésis, en utilisant un modèle linéaire de corrélation, où l'acquisition d'images RX a été interrompue avant que Synchrony™ puisse détecter la nature non linéaire du mouvement. Ceci a été traduit par une valeur élevée de précision géométrique de 1,74 mm.

Par conséquent, on peut proposer d'ajouter un deuxième critère pour autoriser le lancement de traitement, qui tient compte de la répartition des points sur les différentes phases du cycle respiratoire, et de ne pas considérer le pourcentage de la couverture de modèle comme seul et unique critère.

Un autre cas, que l'on a pu identifier, est le problème du modèle non défini (Figure 112), où le modèle est représenté par trois points. Ce problème a aussi été rencontré chez un patient

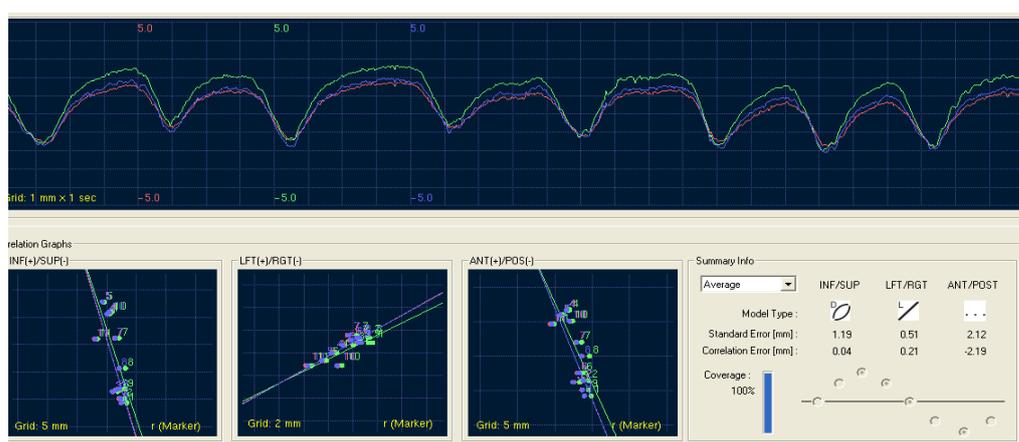


Figure 112. Exemple d'un modèle non défini chez un patient

Ce qui peut être expliqué par la présence d'un modèle linéaire de corrélation pour un des marqueurs externes. On peut voir que les valeurs de l'erreur de corrélation et de l'erreur standard dans la direction Ant-Post sont élevées par rapport aux deux autres directions. Théoriquement, le modèle linéaire doit être basculé vers un modèle curvilinéaire ou dual curvilinéaire quand les erreurs dépassent un certain seuil, ce qui n'est pas le cas ici. Les résultats des mesures de précision géométrique correspondant à de pareils cas sont présentés dans le Tableau XXII



# Conclusion



# Conclusion

## Conclusion

Etant donné la complexité du système, et la dose élevée utilisée en radiothérapie hypofractionnée (radiochirurgie stéréotaxique), ce travail a été consacré à évaluer le niveau de qualité de traitement pouvant être obtenu par le CyberKnife™, en essayant de tester les différents modes de suivi disponibles dans le système, pour traiter les tumeurs dans les différentes localisations. Comme le CyberKnife™ a la capacité de traiter les tumeurs qui bougent avec la respiration grâce à son sous système Synchrony™, une partie importante de ce travail est dédiée à l'évaluation de la performance du système pour ce genre de traitement en synchronisation respiratoire en utilisant des détecteurs différents et trois plateformes de simulation des mouvements respiratoires différentes. La première nous permet de simuler les mouvements respiratoires des patients, et la deuxième est utilisée pour réaliser un mouvement d'hystérésis. Cette plateforme a été spécialement conçue pour ce travail, et a été fabriquée dans notre laboratoire.

Le travail réalisé consiste de plusieurs parties :

- Une analyse rétrospective de 800 résultats du contrôle de qualité quotidien AQA (**A**utomatic **Q**uality **A**ssurance), qui couvre une période de quatre ans et demi, a été menée. Ce qui nous a permis de définir les limites critiques, qui réclament le lancement d'une procédure corrective de re-calibration de bras robotisé pour une erreur supérieure à 1,32 mm. De plus, toute augmentation brusque dans les valeurs d'AQA d'un jour à l'autre, de plus de 0,6 mm réclame une répétition de test et une procédure de re-calibration du bras robotisé de LINAC en cas de persistance. Cette partie du travail nous a également permis de déterminer les composantes dominantes d'erreur Y (G-D) et Z (Ant-Post), et de mettre en évidence la distribution spatiale des valeurs qui sont supérieures à la limite déclarée 1 mm, qui se situent principalement dans le quart X+Y-Z.
- Nous avons montré l'importance d'évaluer la performance du système et de vérifier la qualité du traitement, lors d'un traitement en mode statique, réalisé par le CyberKnife™, qui offre plusieurs modes de suivi, chacun étant adapté pour une certaine localisation de traitement. Les résultats montrent la haute précision sub-millimétrique géométrique de CyberKnife™, avec des valeurs qui restent toujours inférieures à la limite déclarée de 1 mm pour tous les modes de suivi en statique, avec des valeurs ( $\text{moy} \pm 1\sigma$ ) :  $0,44 \pm 0,18$  mm pour le mode de suivi Fiducials,  $\text{moy} = 0,42 \pm 0,18$  mm pour le mode de suivi 6DSkull,  $0,58 \pm 0,15$  mm pour le mode de suivi Xsight Spine. La précision géométrique du traitement avec une simulation de mouvement respiratoire régulier a été également mesurée, et les valeurs

## Conclusion

déterminées restent toujours inférieures à la limite déclarée de 1,5 mm :  $0,70 \pm 0,22$  ( moy  $\pm 1\sigma$  ).

- La précision dosimétrique des traitements en mode statique et en mode dynamique avec des cycles respiratoires réguliers, a été aussi mesurée, en utilisant des chambres d'ionisation, adaptés pour la dosimétrie de mini faisceaux, en vue de s'assurer qu'aucun problème dosimétrique ne peut être attribué à l'utilisation de la technique non isocentrique et non coplanaire, lors de l'utilisation de la convergence isotrope des centaines de mini faisceaux de rayonnement ionisant. Les résultats obtenus montrent une haute précision dosimétrique, qui remplit les conditions déclarées (5%) par l'IAEA (International Atomic Energy Agency). De plus, cette précision dosimétrique est conservée pour les traitements dynamiques.
- En radiothérapie, le mouvement respiro-induit des tumeurs, avec des déplacements qui peuvent parfois dépasser un centimètre, présente un grand défi. En plus, il peut montrer des grandes variations : en allure, en amplitude, et en fréquence, d'un patient à un autre, d'une séance à une autre, voire d'un cycle respiratoire à un autre. Ceci peut sérieusement affecter la qualité du traitement sans l'utilisation d'un suivi respiratoire de type Synchrony™, qui utilise une méthodologie hybride de compensation de mouvement respiro-induit. Celle-ci combine l'échantillonnage périodique de la position de la tumeur en différentes phases du cycle respiratoire, mesurées sur les images RX, et l'enregistrement continu des positions des marqueurs externes fixés sur le thorax du patient. Un modèle de corrélation est créé et utilisé, afin de déplacer précisément et dynamiquement le faisceau de rayonnement, pour compenser le mouvement respiro-induit de la cible. C'est pourquoi une partie importante de ce travail a été menée en utilisant une plateforme permettant de simuler le mouvement respiratoire des patients avec de véritables signaux respiratoires de patients. L'analyse de la performance d'irradiation par CyberKnife™ avec Synchrony™ montre que le système est capable de suivre les tumeurs qui bougent avec la respiration dans les différents organes, en gardant une précision submillimétrique (moy = 0,74 mm et un écart-type  $\sigma = 0,27$  mm) et une haute précision dosimétrique (moy = 0,03% et un écart-type  $\sigma = 1,01\%$ ), ce quelle que soit l'irrégularité du cycle respiratoire. Les résultats de Gamma Index confirment les résultats précédents, et montre une grande correspondance entre les deux distributions de dose prescrite et délivrée, avec des pourcentages de pixels avec un  $\gamma > 1$  qui sont inférieurs à 5 %.
- Au cours de notre travail et après une observation longue et approfondie, nous avons constaté que la plupart des traitements ont été réalisée en utilisant un modèle de corrélation dit linéaire, bien que le sous système Synchrony™ offre des modèles curvilinéaires, qui sont rarement utilisés. Ceci nous a poussés à fabriquer notre plateforme qui a réussi à forcer le système d'utiliser le modèle dual curvilinéaires, et simuler le

## Conclusion

phénomène d'hystérésis. Les résultats obtenus montrent une dégradation de la précision géométrique, par rapport aux cibles statiques, et aux cibles dynamiques qui montrent un mouvement sinusoïdal (modèle linéaire) avec une valeur moyenne  $\mu = 1,058$  mm et un écart-type  $\sigma = 0,28$  mm. Mais ces résultats satisfont les performances annoncées par le constructeur. Le gamma index montre une bonne correspondance entre les doses prescrite et délivrée avec des pourcentages de pixels avec  $\gamma > 1$  qui sont inférieurs à 5 %.

Des centaines des mesures ont été réalisées, pendant quatre années de travail. Ces mesures varient entre : des mesures quotidiennes et des mesures mensuelles, des mesures statiques et des mesures dynamiques, dans lesquelles différents types des détecteurs ont été utilisés, en essayant de nous approcher au maximum des conditions réelles de traitement, en incorporant toute les sources possibles d'erreur, et en essayant de pousser le système aux limites.

Les résultats de ce travail montrent clairement que l'intégration de CyberKnife™ dans l'arsenal de la radiothérapie, a permis de redéfinir la radiochirurgie, et a ouvert un nouvel horizon en radiothérapie hypofractionnée, par la maximisation de la possibilité d'accès aux tumeurs dans le corps entier, afin de les irradier ou ré-irradier, en appliquant des fortes doses ablatives. La haute précision submillimétrique est garantie, et est accompagnée par une haute précision dosimétrique, pour toutes sortes de traitement, ce quelque soit la position de la tumeur à traiter, sans ou avec un suivi respiratoire.

### Perspectives

L'intégration de la méthode de Monte Carlo, comme algorithme de calcul de dose dans le TPS MultiPlan, ouvre de nouvelles perspectives, qui peuvent permettre d'améliorer la qualité de traitement, en augmentant l'uniformité de dose et la couverture du PTV, tout en favorisant la protection des OARs. Cela peut être considéré comme une option prometteuse pour traiter les tumeurs situées dans les zones, où il y a une grande variété anatomique, et présente une nouvelle voie importante de recherche, qui peut être abordée, en vue d'enrichir nos connaissances pour ce genre de système.



# Annexe



## Annexe

### Boîte à moustaches

#### Définition :

La boîte à moustaches (Figure 113), une traduction de *Box & Whiskers Plot* est une invention de TUKEY (1977) présente un outil graphique très pratique représentant schématiquement une distribution empirique d'une variable (groupe de mesures), qui permet de mettre en évidence les paramètres de tendance centrale et les paramètres de dispersion, à l'aide de quelques paramètres de localisation : la médiane ( $M:Q2$ ), le 1er ( $Q1$ ) et 3ème ( $Q3$ ) quartile. Cette représentation graphique peut être un moyen pour approcher les concepts abstraits de la statistique.

#### La Reconstruction de boîte et ses paramètres principaux :

La représentation graphique de la boîte à moustaches est mystérieuse lorsqu'on la découvre pour la première fois. Pour lire et interpréter, il est nécessaire de connaître sa construction. La boîte à moustaches utilise 5 valeurs qui résument des données : le minimum, les 3 quartiles  $Q1$ ,  $Q2$  (médiane),  $Q3$ , et le maximum.

**La médiane** :  $Q2$  partage la série en deux groupes d'effectif égaux.

**Le Premier Quartile** :  $Q1$  repartage le groupe du bas en deux groupes d'effectif égaux.

**Le troisième Quartile** :  $Q3$  repartage le groupe du haut en deux groupes d'effectif égaux.

Selon que l'effectif  $n$  des valeurs est pair ou impair, on procédera différemment pour évaluer les quartiles.

#### Procédure:

- 1- Classer les  $n$  données par ordre croissant.
- 2- Diviser les données en 2 groupes de tailles égales.

On obtient le groupe du bas et le groupe du haut, chacun contenant 50% des observations.

**Si  $n$  est pair** : la médiane est la moyenne des 2 points milieu.

**Si  $n$  est impair** : la médiane est le point milieu.

Dans ce cas il faut, pour permettre les calculs qui vont suivre, reproduire la valeur de ce point dans les 2 groupes.

- 3- Calculer à nouveau la médiane du *groupe du bas*. On obtient le quartile  $Q1$ , qui correspond à 25 % des observations.

- 4- Calculer à nouveau la médiane du *groupe du haut*. On obtient le quartile Q3, qui correspond à 75 % des observations.
- 5- **L'écart interquartile** (*InterQuartile Range*) est utilisé comme indicateur de dispersion. Il correspond à 50% des effectifs situés dans la partie centrale de la distribution. Interquartile (IQR) vaut :

$$\text{Ecart\_interquartile IQR} = Q3 - Q1$$

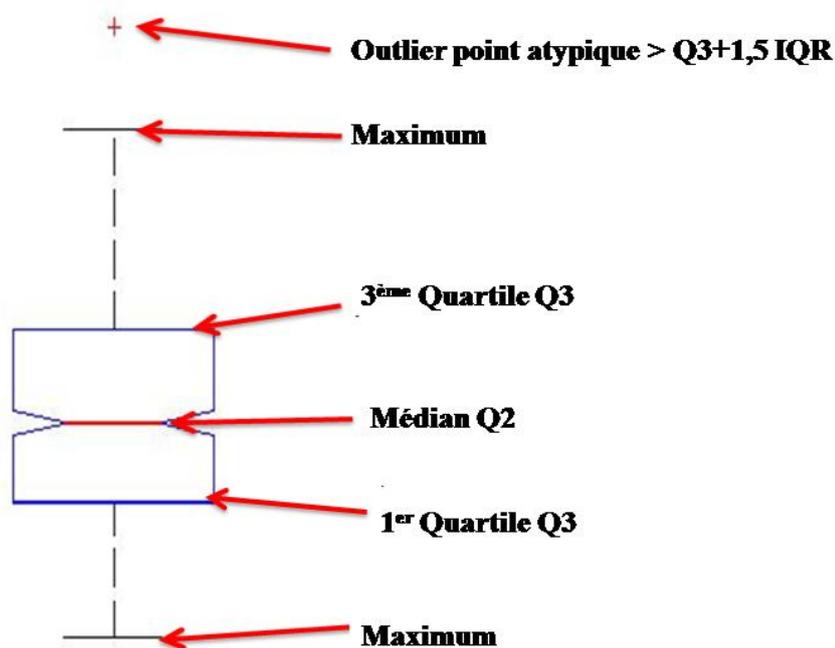


Figure 113. Répartition de données sur une boîte à moustaches

#### Lecture d'une boîte à moustaches :

La présentation d'une boîte à moustaches est faite de la manière suivante :

- l'échelle des valeurs de la variable, située sur l'axe vertical (où horizontal selon le logiciel).
- la valeur du 1er quartile Q1 (25% des effectifs), correspondant au trait inférieur de la boîte.

- la valeur du 2ème quartile Q2 (50% des effectifs), représentée par un trait horizontal à l'intérieur de la boîte,
- la valeur du 3ème quartile Q3 (75% des effectifs), correspondant au trait supérieur de la boîte.
- les 2 « moustaches » inférieure et supérieure, qui délimitent les valeurs dites *adjacentes* qui sont déterminées à partir de l'écart interquartile (Q3-Q1).
- les valeurs dites extrêmes, atypiques, exceptionnelles, (*outliers*) situées au-delà des valeurs adjacentes sont individualisées. Elles sont représentées par des marqueurs croix rouges

#### Délimitation des longueurs des moustaches :

- L'extrémité de la moustache inférieure est la valeur minimum dans les données qui est supérieure à la valeur **frontière basse (minimum)** :

$$Q1 - 1,5(Q3 - Q1)$$

- L'extrémité de la moustache supérieure est la valeur maximum dans les données qui est inférieure à la valeur **frontière haute (maximum)** :

$$Q3 + 1,5(Q3 - Q1)$$

#### Pourquoi la valeur 1.5 pour déterminer les moustaches?

Dans la boîte à moustaches définie par TUKEY, la boîte a pour hauteur la distance interquartile (Q3-Q1), et les moustaches sont basées généralement sur **1.5** fois la hauteur de la boîte. Dans ce cas, une valeur est atypique si elle dépasse de 1.5 fois l'écart interquartile au dessous du 1<sup>er</sup> quartile ou au dessus du 3<sup>ème</sup> quartile.

En se basant sur les quartiles, c'est à dire des statistiques d'ordre, la médiane et l'écart interquartile ne sont jamais influencés par les valeurs extrêmes. La valeur 1.5 est selon TUKEY une valeur pragmatique, qui a une raison probabiliste.

Si une variable suit une distribution normale, alors la zone délimitée par la boîte et les moustaches devrait contenir **99,3 %** des observations. On ne devrait donc trouver que **0.7%** d'observations atypiques (*outliers*). Si le coefficient vaut 1, la probabilité serait de **0.957**, et elle vaudrait **0.999** si le coefficient est égal à 2.

Pour TUKEY la valeur 1.5 est donc un compromis pour retenir comme atypiques assez d'observations mais pas trop d'observations.

Cette règle de détection est plus fiable que la fameuse règle des 3  $\sigma$  qui consiste à isoler les points en-deçà ou au-delà de 3-fois l'écart-type  $\sigma$  autour de la moyenne, et elle ne repose pas sur

une hypothétique symétrie de la distribution, elle utilise également des paramètres de localisation (les quartiles) qui, à la différence de la moyenne empirique, sont un peu influencés par les points extrêmes.

## Loi Normale

En probabilité, on dit qu'un variable aléatoire suit une loi normale (Distribution Gaussienne Figure 114), avec une espérance  $\mu$  et un écart-type  $\sigma$  strictement positif (donc de Variance  $\sigma^2$ ), si il accepte la fonction suivante pour sa densité de probabilité :

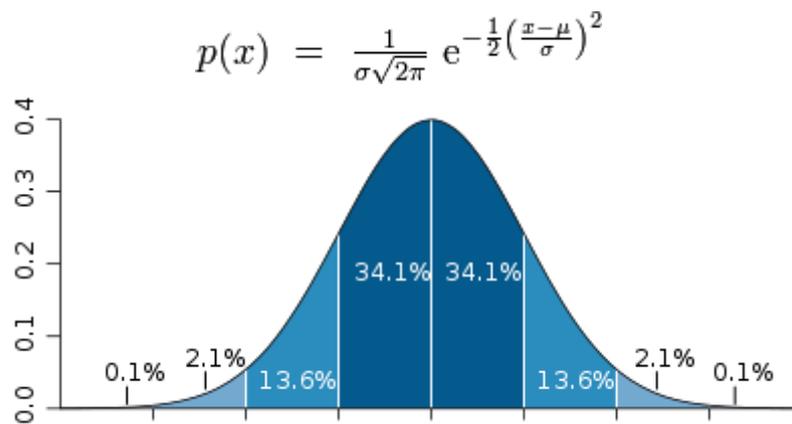


Figure 114. Répartition de données selon une distribution normale

On l'écrit habituellement de la manière suivante :  $N(\mu, \sigma^2)$

La vérification que les mesures suivent une loi de distribution normale permet de garantir que 95% des mesures est situé dans l'intervalle  $(\mu \pm 2\sigma)$ , et 99,8 des mesures est situé dans l'intervalle  $(\mu \pm 3\sigma)$ .



# Bibliographie

## Bibliographie

### Bibliographie

1. Leksell, L., The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*, 1951. 102(4): p. 316-9.
2. Benedict, S.H., K.M. Yenice, D. Followill, J.M. Galvin, W. Hinson, B. Kavanagh, et al., Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 37(8): p. 4078-101.
3. Winston, K.R. and W. Lutz, Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*, 1988. 22(3): p. 454-64.
4. Lutz, W., K.R. Winston, and N. Maleki, A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. 14(2): p. 373-81.
5. Coste-Maniere, E., D. Olender, W. Kilby, and R.A. Schulz, Robotic whole body stereotactic radiosurgery: clinical advantages of the CyberKnife integrated system. *Int J Med Robot*, 2005. 1(2): p. 28-39.
6. Ozhasoglu, C., C.B. Saw, H. Chen, S. Burton, K. Komanduri, N.J. Yue, et al., Synchrony--CyberKnife respiratory compensation technology. *Med Dosim*, 2008. 33(2): p. 117-23.
7. Kilby, W., J.R. Dooley, G. Kuduvalli, S. Sayeh, and C.R. Maurer, Jr., The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technol Cancer Res Treat*. 9(5): p. 433-52.
8. Adler, J.R., Jr., R. Bower, G. Gupta, M. Lim, A. Efron, I.C. Gibbs, et al., Nonisocentric radiosurgical rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*, 2009. 64(2 Suppl): p. A84-90.
9. Colombo, F., L. Casentini, C. Cavedon, P. Scalchi, S. Cora, and P. Francescon, CyberKnife radiosurgery for benign meningiomas: short-term results in 199 patients. *Neurosurgery*, 2009. 64(2 Suppl): p. A7-13.
10. Colombo, F., C. Cavedon, L. Casentini, P. Francescon, F. Causin, and V. Pinna, Early results of CyberKnife radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*, 2009. 111(4): p. 807-19.
11. Soltys, S.G., J.R. Adler, J.D. Lipani, P.S. Jackson, C.Y. Choi, P. Puataweepong, et al., Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70(1): p. 187-93.
12. Wowra, B., A. Muacevic, and J.C. Tonn, Quality of radiosurgery for single brain metastases with respect to treatment technology: a matched-pair analysis. *J Neurooncol*, 2009. 94(1): p. 69-77.
13. Dodd, R.L., M.R. Ryu, P. Kamnerdsupaphon, I.C. Gibbs, S.D. Chang, Jr., and J.R. Adler, Jr., CyberKnife radiosurgery for benign intradural extramedullary spinal tumors. *Neurosurgery*, 2006. 58(4): p. 674-85; discussion 674-85.

## Bibliographie

14. Gagnon, G.J., N.M. Nasr, J.J. Liao, I. Molzahn, D. Marsh, D. McRae, et al., Treatment of spinal tumors using CyberKnife fractionated stereotactic radiosurgery: pain and quality-of-life assessment after treatment in 200 patients. *Neurosurgery*, 2009. 64(2): p. 297-306; discussion 306-7.
15. Gerszten, P.C., S.A. Burton, and C. Ozhasoglu, CyberKnife radiosurgery for spinal neoplasms. *Prog Neurol Surg*, 2007. 20: p. 340-58.
16. Gerszten, P.C., S.A. Burton, C. Ozhasoglu, and W.C. Welch, Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007. 32(2): p. 193-9.
17. Gibbs, I.C., Spinal and paraspinal lesions: the role of stereotactic body radiotherapy. *Front Radiat Ther Oncol*, 2007. 40: p. 407-14.
18. Sahgal, A., C. Ames, D. Chou, L. Ma, K. Huang, W. Xu, et al., Stereotactic body radiotherapy is effective salvage therapy for patients with prior radiation of spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 74(3): p. 723-31.
19. Sinclair, J., S.D. Chang, I.C. Gibbs, and J.R. Adler, Jr., Multisession CyberKnife radiosurgery for intramedullary spinal cord arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 2006. 58(6): p. 1081-9; discussion 1081-9.
20. Brown, W.T., X. Wu, F. Fayad, J.F. Fowler, S. Garcia, M.I. Monterroso, et al., Application of robotic stereotactic radiotherapy to peripheral stage I non-small cell lung cancer with curative intent. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2009. 21(8): p. 623-31.
21. Collins, B.T., S. Vahdat, K. Erickson, S.P. Collins, S. Suy, X. Yu, et al., Radical CyberKnife radiosurgery with tumor tracking: an effective treatment for inoperable small peripheral stage I non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*, 2009. 2: p. 1.
22. Coon, D., A.S. Gokhale, S.A. Burton, D.E. Heron, C. Ozhasoglu, and N. Christie, Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of primary, recurrent, and metastatic lung tumors: the role of positron emission tomography/computed tomography-based treatment planning. *Clin Lung Cancer*, 2008. 9(4): p. 217-21.
23. Pennathur, A., J.D. Luketich, D.E. Heron, M.J. Schuchert, S. Burton, G. Abbas, et al., Stereotactic radiosurgery for the treatment of lung neoplasm: experience in 100 consecutive patients. *Ann Thorac Surg*, 2009. 88(5): p. 1594-600; discussion 1600.
24. van der Voort van Zyp, N.C., J.B. Prevost, M.S. Hoogeman, J. Praag, B. van der Holt, P.C. Levendag, et al., Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiother Oncol*, 2009. 91(3): p. 296-300.
25. Friedland, J.L., D.E. Freeman, M.E. Masterson-McGary, and D.M. Spellberg, Stereotactic body radiotherapy: an emerging treatment approach for localized prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat*, 2009. 8(5): p. 387-92.

## Bibliographie

26. Fuller, D.B., J. Naitoh, C. Lee, S. Hardy, and H. Jin, Virtual HDR CyberKnife treatment for localized prostatic carcinoma: dosimetry comparison with HDR brachytherapy and preliminary clinical observations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70(5): p. 1588-97.
27. Katz, A.J., M. Santoro, R. Ashley, F. Diblasio, and M. Witten, Stereotactic body radiotherapy as boost for organ-confined prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 9(6): p. 575-82.
28. Katz, A.J., M. Santoro, R. Ashley, F. Diblasio, and M. Witten, Stereotactic body radiotherapy for organ-confined prostate cancer. *BMC Urol*. 10: p. 1.
29. King, C.R., J.D. Brooks, H. Gill, T. Pawlicki, C. Cotrutz, and J.C. Presti, Jr., Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 73(4): p. 1043-8.
30. Choi, B.O., I.B. Choi, H.S. Jang, Y.N. Kang, J.S. Jang, S.H. Bae, et al., Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma: preliminary analysis. *BMC Cancer*, 2008. 8: p. 351.
31. Goodman, K.A., E.A. Wiegner, K.E. Maturen, Z. Zhang, Q. Mo, G. Yang, et al., Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 78(2): p. 486-93.
32. Stintzing, S., R.T. Hoffmann, V. Heinemann, M. Kufeld, and A. Muacevic, Frameless single-session robotic radiosurgery of liver metastases in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*. 46(6): p. 1026-32.
33. Hara, W., B.W. Loo, Jr., D.R. Goffinet, S.D. Chang, J.R. Adler, H.A. Pinto, et al., Excellent local control with stereotactic radiotherapy boost after external beam radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 71(2): p. 393-400.
34. Roh, K.W., J.S. Jang, M.S. Kim, D.I. Sun, B.S. Kim, S.L. Jung, et al., Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 74(5): p. 1348-55.
35. Rwigema, J.C., D.E. Heron, R.L. Ferris, M. Gibson, A. Quinn, Y. Yang, et al., Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience. *Am J Clin Oncol*. 33(3): p. 286-93.
36. Murphy, M.J. and R.S. Cox, The accuracy of dose localization for an image-guided frameless radiosurgery system. *Med Phys*, 1996. 23(12): p. 2043-9.
37. Chang, S.D., W. Main, D.P. Martin, I.C. Gibbs, and M.P. Heilbrun, An analysis of the accuracy of the CyberKnife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system. *Neurosurgery*, 2003. 52(1): p. 140-6; discussion 146-7.

## Bibliographie

38. Yu, C., W. Main, D. Taylor, G. Kuduvalli, M.L. Apuzzo, and J.R. Adler, Jr., An anthropomorphic phantom study of the accuracy of CyberKnife spinal radiosurgery. *Neurosurgery*, 2004. 55(5): p. 1138-49.
39. Antypas, C. and E. Pantelis, Performance evaluation of a CyberKnife G4 image-guided robotic stereotactic radiosurgery system. *Phys Med Biol*, 2008. 53(17): p. 4697-718.
40. Muacevic, A., M. Staehler, C. Drexler, B. Wowra, M. Reiser, and J.C. Tonn, Technical description, phantom accuracy, and clinical feasibility for fiducial-free frameless real-time image-guided spinal radiosurgery. *J Neurosurg Spine*, 2006. 5(4): p. 303-12.
41. Djajputra.D LA, G., I,Yu.C., Commissioning of a CyberKnife G4 system Stanford University Medical center. *Med Phys*, 2007. 34: p. 2426-7.
42. Ho, A.K., D. Fu, C. Cotrutz, S.L. Hancock, S.D. Chang, I.C. Gibbs, et al., A study of the accuracy of CyberKnife spinal radiosurgery using skeletal structure tracking. *Neurosurgery*, 2007. 60(2 Suppl 1): p. ONS147-56; discussion ONS156.
43. P. Desai, C.P., M D'Souza, C. Medbery, Comprehensive CyberKnife QA A 2 Year Experience. *Med Phys*, 2006. 33(6): p. 2082
44. Christian Drexler, C.F., Robot Specific Quality Assurance for the CyberKnife System in CyberKnife users meeting. 2010: Sunnyvale, CA.
45. Ahmad, N.R., M.S. Huq, and B.W. Corn, Respiration-induced motion of the kidneys in whole abdominal radiotherapy: implications for treatment planning and late toxicity. *Radiother Oncol*, 1997. 42(1): p. 87-90.
46. SENAN, #160, Suresh, D. RUYSSCHER, Dirk, GIRAUD, et al., Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. Vol. 71. 2004, Shannon, IRLANDE: Elsevier. 8.
47. Senan, S., D. De Ruyscher, P. Giraud, R. Mirimanoff, and V. Budach, Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol*, 2004. 71(2): p. 139-46.
48. Keall, P.J., G.S. Mageras, J.M. Balter, R.S. Emery, K.M. Forster, S.B. Jiang, et al., The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*, 2006. 33(10): p. 3874-900.
49. Kissick, M.W. and T.R. Mackie, Task Group 76 Report on 'The management of respiratory motion in radiation oncology' [Med. Phys. 33, 3874-3900 (2006)]. *Med Phys*, 2009. 36(12): p. 5721-2.
50. George, R., P.J. Keall, V.R. Kini, S.S. Vedam, J.V. Siebers, Q. Wu, et al., Quantifying the effect of intrafraction motion during breast IMRT planning and dose delivery. *Med Phys*, 2003. 30(4): p. 552-62.

## Bibliographie

51. van Sornsen de Koste, J.R., F.J. Lagerwaard, R.H. Schuchhard-Schipper, M.R. Nijssen-Visser, P.W. Voet, S.S. Oei, et al., Dosimetric consequences of tumor mobility in radiotherapy of stage I non-small cell lung cancer--an analysis of data generated using 'slow' CT scans. *Radiother Oncol*, 2001. 61(1): p. 93-9.
52. Lagerwaard, F.J., J.R. Van Sornsen de Koste, M.R. Nijssen-Visser, R.H. Schuchhard-Schipper, S.S. Oei, A. Munne, et al., Multiple "slow" CT scans for incorporating lung tumor mobility in radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 51(4): p. 932-7.
53. Aruga, T., J. Itami, M. Aruga, K. Nakajima, K. Shibata, T. Nojo, et al., Target volume definition for upper abdominal irradiation using CT scans obtained during inhale and exhale phases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48(2): p. 465-9.
54. Underberg, R.W., F.J. Lagerwaard, B.J. Slotman, J.P. Cuijpers, and S. Senan, Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 63(1): p. 253-60.
55. Hof, H., K.K. Herfarth, M. Munter, M. Essig, M. Wannemacher, and J. Debus, The use of the multislice CT for the determination of respiratory lung tumor movement in stereotactic single-dose irradiation. *Strahlenther Onkol*, 2003. 179(8): p. 542-7.
56. Herfarth, K.K., J. Debus, F. Lohr, M.L. Bahner, P. Fritz, A. Hoss, et al., Extracranial stereotactic radiation therapy: set-up accuracy of patients treated for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 46(2): p. 329-35.
57. Lax, I., H. Blomgren, I. Naslund, and R. Svanstrom, Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol*, 1994. 33(6): p. 677-83.
58. Dawson, L.A., K.K. Brock, S. Kazanjian, D. Fitch, C.J. McGinn, T.S. Lawrence, et al., The reproducibility of organ position using active breathing control (ABC) during liver radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 51(5): p. 1410-21.
59. Wagman, R., E. Yorke, E. Ford, P. Giraud, G. Mageras, B. Minsky, et al., Respiratory gating for liver tumors: use in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 55(3): p. 659-68.
60. Hanley, J., M.M. Debois, D. Mah, G.S. Mageras, A. Raben, K. Rosenzweig, et al., 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*, 1999. 45(3): p. 603-11.
61. Mah, D., J. Hanley, K.E. Rosenzweig, E. Yorke, L. Braban, C.C. Ling, et al., Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48(4): p. 1175-85.

## Bibliographie

62. Rosenzweig, K.E., J. Hanley, D. Mah, G. Mageras, M. Hunt, S. Toner, et al., The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48(1): p. 81-7.
63. Dawson, L.A., C. Eccles, J.P. Bissonnette, and K.K. Brock, Accuracy of daily image guidance for hypofractionated liver radiotherapy with active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 62(4): p. 1247-52.
64. Wong, J.W., M.B. Sharpe, D.A. Jaffray, V.R. Kini, J.M. Robertson, J.S. Stromberg, et al., The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 44(4): p. 911-9.
65. Starkschall, G., K.M. Forster, K. Kitamura, A. Cardenas, S.L. Tucker, and C.W. Stevens, Correlation of gross tumor volume excursion with potential benefits of respiratory gating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. 60(4): p. 1291-7.
66. Vedam, S.S., P.J. Keall, V.R. Kini, and R. Mohan, Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys*, 2001. 28(10): p. 2139-46.
67. Berbeco, R.I., S. Nishioka, H. Shirato, G.T. Chen, and S.B. Jiang, Residual motion of lung tumours in gated radiotherapy with external respiratory surrogates. *Phys Med Biol*, 2005. 50(16): p. 3655-67.
68. Murphy, M.J., Tracking moving organs in real time. *Semin Radiat Oncol*, 2004. 14(1): p. 91-100.
69. Bel, A., O. Petrascu, I. Van de Vondel, L. Coppens, N. Linthout, D. Verellen, et al., A computerized remote table control for fast on-line patient repositioning: implementation and clinical feasibility. *Med Phys*, 2000. 27(2): p. 354-8.
70. D'Souza, W.D., S.A. Naqvi, and C.X. Yu, Real-time intra-fraction-motion tracking using the treatment couch: a feasibility study. *Phys Med Biol*, 2005. 50(17): p. 4021-33.
71. Keall, P.J., V.R. Kini, S.S. Vedam, and R. Mohan, Motion adaptive x-ray therapy: a feasibility study. *Phys Med Biol*, 2001. 46(1): p. 1-10.
72. Neicu, T., H. Shirato, Y. Seppenwoolde, and S.B. Jiang, Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): average tumour trajectory for lung patients. *Phys Med Biol*, 2003. 48(5): p. 587-98.
73. Papiez, L. and D. Rangaraj, DMLC leaf-pair optimal control for mobile, deforming target. *Med Phys*, 2005. 32(1): p. 275-85.
74. Shirato, H., S. Shimizu, T. Kunieda, K. Kitamura, M. van Herk, K. Kagei, et al., Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48(4): p. 1187-95.
75. Ozhasoglu, C. and M.J. Murphy, Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52(5): p. 1389-99.

## Bibliographie

76. Schweikard, A., G. Glosser, M. Bodduluri, M.J. Murphy, and J.R. Adler, Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery. *Comput Aided Surg*, 2000. 5(4): p. 263-77.
77. Schweikard, A., H. Shiomi, and J. Adler, Respiration tracking in radiosurgery. *Med Phys*, 2004. 31(10): p. 2738-41.
78. Sharp, G.C., S.B. Jiang, S. Shimizu, and H. Shirato, Prediction of respiratory tumour motion for real-time image-guided radiotherapy. *Phys Med Biol*, 2004. 49(3): p. 425-40.
79. Ruan, D., J.A. Fessler, J.M. Balter, R.I. Berbeco, S. Nishioka, and H. Shirato, Inference of hysteretic respiratory tumor motion from external surrogates: a state augmentation approach. *Phys Med Biol*, 2008. 53(11): p. 2923-36.
80. Seppenwoolde, Y., H. Shirato, K. Kitamura, S. Shimizu, M. van Herk, J.V. Lebesque, et al., 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*, 2002. 53(4): p. 822-34.
81. Benchetrit, G., Breathing pattern in humans: diversity and individuality. *Respiration Physiology*, 2000. 122(2-3): p. 123-129.
82. Hugelin A, V.J., Is the respiratory rhythm multistable in man respiratory control, in *A Modeling Perspective.*, G.F. Swanson GD, Hughson RI, Editor. 1989: New York,NY, Plenum., p. 353-359.
83. Patil CP, S.K., Sayers BM, Modeling the breath by breath variability in respiratory data *Respiratory Control*, in *A Modeling Perspective.*, G.F. Swanson GD, Hughson RI, Editor. 1989: New York,NY, Plenum., p. 343-352.
84. Murphy MJ, J.J., Isaksson M. Adaptive filtering to predict lung tumor breathing motion during imageguided radiation therapy. in *16th International Congress on Computer-assisted Radiology and Surgery*. 2002. CARS.
85. C. Cavedon PF, R.R., S. Cora, R. Guglielmi, F.Colombo, Correlation Between Spatial Accuracy and Breathing Irregularities with Synchrony®, in *CyberKnife® Users' Meeting 2009*: Sunvaly.CA.
86. Cavedon, C., P. Francescon, S. Cora, G. Moschini, and P. Rossi, Performance of a Motion Tracking System During CyberKnife Robotic Radiosurgery. *AIP Conference Proceedings*, 2009. 1099(1): p. 464-467.
87. Cavedon, C., P. Francescon, S. Cora, V. Santangelo, and P. Scalchi. SU-GG-J-33: Analysis of Respiratory Signals From a Motion Tracking System. 2008: AAPM.
88. H. WU YZ, Q.Z., B Lord., Assessment of Lung Tumors treatment Accuracy Using CyberKnife Synchrony model. *Med Phys*, 2006. 36: p. 2463.

## Bibliographie

89. Wong, k., Independent Measurement of CyberKnife synchrony Accuracy Using Optical Tracking. *Med Phys*, 2005. 32(6): p. 1928-1928.
90. Hoogeman, M., J.B. Prevost, J. Nuyttens, J. Poll, P. Levendag, and B. Heijmen, Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the CyberKnife: assessment by analysis of log files. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 74(1): p. 297-303.
91. Seppenwoolde, Y., R.I. Berbeco, S. Nishioka, H. Shirato, and B. Heijmen, Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system: a simulation study. *Med Phys*, 2007. 34(7): p. 2774-84.
92. Nioutsikou, E., Y. Seppenwoolde, J.R. Symonds-Taylor, B. Heijmen, P. Evans, and S. Webb, Dosimetric investigation of lung tumor motion compensation with a robotic respiratory tracking system: an experimental study. *Med Phys*, 2008. 35(4): p. 1232-40.
93. Muacevic, A., C. Drexler, B. Wowra, A. Schweikard, A. Schlaefer, R.T. Hoffmann, et al., Technical description, phantom accuracy, and clinical feasibility for single-session lung radiosurgery using robotic image-guided real-time respiratory tumor tracking. *Technol Cancer Res Treat*, 2007. 6(4): p. 321-8.
94. Cavedon, C., Chuang, C., Dieterich, S., Drexler, C., Taylor, D., Wu, , A multi-institutional validation of Synchrony motion tracking accuracy using the Accuray Synchrony quality assurance motion generation tool - A work in progress, in 6th Annual CyberKnife Users' Meeting CyberKnife Society. 2007, Accuray: Sunnyvale, CA
95. Muñoz, C., Hevezi, J., Mira, J., Evaluation of Postional Accuracy in Moving Tumors Using a CIRS Dynamic Phantom, Methodist CyberKnife CenMethodist CyberKnife Center: San Antonio, Texas.
96. Dieterich S, T., D., Chuang, C., Wong, K., Tang, J., Kilby, W., Main, W., The CyberKnife Synchrony Respiratory Tracking System: Evaluation of systematic targeting uncertainty, in white paper. 2004, Accuray Incorporated: Sunnyvale, CA.
97. Main, W., Taylor, D., Hatipoglu, S., Sayeh, S., Kilby, W., Maurer, C. 87. R., Jr. , The CyberKnife Synchrony Respiratory Tracking System: Initial Evaluation of Nonlinear Correlation Model in white paper. 2005, Accuray, Incorporated Sunnyvale, CA.
98. Sonja Dietrich, Y.S., Motion Ranges Due to respiration and Respiratory Motion Characterisitcs, in *Robotic RadioSurgery*. 2007, Springer.
99. Suh, Y., S. Dieterich, B. Cho, and P.J. Keall, An analysis of thoracic and abdominal tumour motion for stereotactic body radiotherapy patients. *Phys Med Biol*, 2008. 53(13): p. 3623-40.
100. Barnes, E.A., B.R. Murray, D.M. Robinson, L.J. Underwood, J. Hanson, and W.H. Roa, Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 50(4): p. 1091-8.

## Bibliographie

101. Erridge, S.C., Y. Seppenwoolde, S.H. Muller, M. van Herk, K. De Jaeger, J.S. Belderbos, et al., Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, 2003. 66(1): p. 75-85.
102. Plathow, C., S. Ley, C. Fink, M. Puderbach, W. Hosch, A. Schmahl, et al., Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. 59(4): p. 952-9.
103. Stevens, C.W., R.F. Munden, K.M. Forster, J.F. Kelly, Z. Liao, G. Starkschall, et al., Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 51(1): p. 62-8.
104. Suramo, I., M. Paivansalo, and V. Myllyla, Cranio-caudal movements of the liver, pancreas and kidneys in respiration. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, 1984. 25(2): p. 129-31.
105. Ford, E.C., G.S. Mageras, E. Yorke, K.E. Rosenzweig, R. Wagman, and C.C. Ling, Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52(2): p. 522-31.
106. Murphy, M.J., J. Balter, S. Balter, J.A. BenComo, Jr., I.J. Das, S.B. Jiang, et al., The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: report of the AAPM Task Group 75. *Med Phys*, 2007. 34(10): p. 4041-63.
107. Low, D.A., W.B. Harms, S. Mutic, and J.A. Purdy, A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys*, 1998. 25(5): p. 656-61.
108. R.Grosjean , R.G., C. Lorentz, C. Pasquier, P.A.Vuissoz, M.Claudon,J. Felblinger. Dynamic platform for moving organ imaging. in *Proceedings of SPIE*. 2006. San Diego, CA.

## COMMUNICATIONS : (Avec Comité de Lecture et Publication de Résumé).

- 47<sup>èmes</sup> Journées Scientifiques de la société française *de physique médicale SFPM* : du 4 au 6 juin 2008 Marseille : « CONTROLE DE QUALITE DU CYBERKNIFE : BILAN APRES 18 MOIS D'UTILISATION » Poster  
MARCHESI V., NOEL A., **AL KHAWAJA M.S.**, BUCHHEIT I., METAYER C., PEIFFERT D.
- 19<sup>ème</sup> congrès de la société française de radiothérapie oncologie **SFRO** : Paris palais des congrès 12-14 Novembre 2008 « Niveau de qualité d'un traitement par le CyberKnife avec Synchrony ». Poster  
**AL KHAWAJA M.S.**, MARCHESI V., WOLF D., NOEL A.
- 49<sup>ème</sup> Journées Scientifiques de la société française *de physique médicale SFPM* : du 19 au 21 mai 2010, Bordeaux palais de congrès, « Analyse rétrospective approfondie du contrôle de qualité quotidien du CyberKnife en utilisant le test statistique de la boîte à moustaches ». Poster  
**AL KHAWAJA M.S.**, MARCHESI V., WOLF D., NOEL A.
- 49<sup>ème</sup> Journées Scientifiques de la société française *de physique médicale SFPM* : du 19 au 21 mai 2010, Bordeaux palais de congrès, « Evaluation de la performance de traitement par CyberKnife avec Synchrony ». Communication orale  
**AL KHAWAJA M.S.**, MARCHESI V., WOLF D., NOEL A.
- European Society for Therapeutic Radiology and Oncology **ESTRO 29**: 12 -16 September 2010, Barcelona, Spain « Performance Evaluation of CyberKnife Synchrony Treatment». Poster  
**AL KHAWAJA M.S.**, MARCHESI V., WOLF D., NOEL A.
- European Society for Therapeutic Radiology and Oncology : **ESTRO Anniversary Congress** : 8-12 May 2011 – London, UK « CyberKnife Synchrony Treatment Evaluation: an experimental study with hysteresis movement». Poster  
**AL KHAWAJA M.S.**, MARCHESI V., WOLF. D., NOEL A.

## Article (en correction):

“An evaluation of real time tracking in moving tumors robotized radiosurgery: An experimental study” European Journal of Medical Physics Physica Medica  
**AL KHAWAJA M.S.**, MARCHESI V., WOLF D., NOEL A



## **Quel niveau de qualité de traitement peut être obtenu par un système d'irradiation robotisé guidé par l'image en radiothérapie (CyberKnife™)**

**Mohamad Safa AL KHAWAJA**

### **Résumé**

Le CyberKnife™ est composé d'un accélérateur linéaire de 6 MV monté sur un bras robotisé, avec 6 axes de rotation et d'un système d'imagerie permettant de guider le faisceau d'irradiation sur la cible à traiter. Le but est d'améliorer la précision du traitement et la réduction de l'irradiation des organes critiques environnants. Le traitement est réalisé par la convergence « isotrope » d'une centaine d'orientation pour créer jusqu'à 1200 mini faisceaux dirigés sur la cible avec une précision sub-millimétrique. Cet ensemble est complété par une table de traitement montée sur un bras robotisé qui offre 6 degrés de liberté supplémentaires, permettant d'améliorer encore la précision du traitement et de lever d'éventuelles limitations. Grâce à son sous système Synchrony™, le CyberKnife™ est capable de traiter les tumeurs abdo-thoraciques, qui bougent avec la respiration en déplaçant dynamiquement le LINAC afin de compenser le mouvement respiro-induit. La forte dose utilisée dans ce genre de traitement hypofractionné, rend toute erreur même minimale inacceptable et impose une très grande précision géométrique, tout en assurant une précision dosimétrique maximale.

Notre travail est consacré à évaluer la qualité de traitement en termes des précisions géométrique et dosimétrique, pour les différents modes de suivi disponibles dans le système en statique, et en dynamique avec suivi respiratoire. Dans cette étude, nous avons utilisé différents types de détecteurs (chambres d'ionisation, films radiochromiques), et trois plateformes afin de simuler des simples mouvements respiratoires, des mouvements réels provenant des patients traités et enfin des mouvements complexes avec hystérésis.

Les résultats obtenus montrent clairement la haute précision dosimétrique du système. Ceci est accompagné par une précision géométrique submillimétrique en mode statique. Cette précision géométrique se dégrade légèrement lors d'un traitement en mode dynamique avec suivi respiratoire par Synchrony™, et surtout où les cycles respiratoires montrent une grande variation en amplitude, alors que la précision dosimétrique est conservée. La présence du mouvement d'hystérésis provoque plus de dégradation en précision géométrique par rapport à celle mesurée pour un mouvement respiratoire linéaire. L'utilisation du gamma index a montré une grande correspondance entre les distributions des doses prescrite et délivrée. En bref, le CyberKnife™ remplit les performances annoncées par le constructeur, et il est fiable et capable de réaliser une radiochirurgie de haute qualité.

**Mots-clés :** CyberKnife™, Contrôle de qualité, Précision géométrique, Précision dosimétrique, Synchrony™, Hystérésis.

### **Abstract**

The CyberKnife™ consists of 6MV LINAC mounted on a robotic arm, with six degree of freedom and is coupled to an image guiding system, allowing us to guide the irradiation beams toward the target. The aim is to improve the treatment accuracy and to reduce the irradiation of critical surrounding organs. The treatment is realized by the isotropic convergence of hundreds of orientations for creating up to 1200 mini-beams, which are orientated to the target with submillimetric accuracy. This group is completed by a treatment couch, which is also mounted on a robotized arm, that offers 6 additional degrees of freedom, allowing an additional improvement of accuracy, and eliminates the possible limitations. Using its subsystem Synchrony™, the CyberKnife™ is capable of treating the abdo -thoracic tumors, which move with respiration, by moving dynamically the LINAC to compensate the respiratory motion of the tumors. The high dose level, which is used in this kind of hypofractionated treatment, makes the smallest error unacceptable, and needs a very high geometric accuracy with keeping a maximal dosimetric accuracy.

Our work is dedicated to evaluate the quality of treatment, in the terms of dosimetric and geometric accuracies. For the different modes of tracking, which are available in the system in static mode, and dynamic mode with respiratory motion tracking. By using different kinds of detectors (ionization chambers, radiochromic films) and three different platforms, which allow simulating simple respiratory motion, real respiratory motion coming from real treated patients, and finally complex motion with hysteresis.

The results show clearly the high dosimetric accuracy of the system; this is accompanied by a submillimetric geometric accuracy. This geometric accuracy degrades slightly, when treating in dynamic mode with respiratory tracking by Synchrony™, and especially when the respiratory cycles show a high variation in amplitudes, while the dosimetric accuracy is maintained. The presence of hysteresis causes a degradation of geometric accuracy, in comparison with the measured one for linear respiratory motion. The use of gamma index has proved à high matching level between the prescribed and delivered dose distributions. Briefly, the CyberKnife™ meets the performances claimed by the manufacturer, and is reliable and capable of realizing a high quality radiosurgery.

**Keywords:** CyberKnife™, Quality control, Geometric accuracy, Dosimetric accuracy, Synchrony™, Hysteresis.

**CRAN-CNRS UMR739, ENSEM- Institut National Polytechnique de Lorraine (INPL )**

2, Venue de la forêt de Haye, 54516 Vandoeuvre-les-Nancy Cedex, Tel : +33 3 83 59 56 41, fax :+33 3 83 59 56 44

**Laboratoire de recherche en Radiophysique Médicale, Centre Alexis Vautrin**

Avenue de Bourgogne, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy Cedex, Tel : +33 3 83 59 84 00, Fax : +33 3 83 59 83 91