



**HAL**  
open science

# Méthodologie d'évaluation des impacts cliniques et dosimétriques d'un changement de procédure en radiothérapie : Aspect - Radio physique et médical

Abdulhamid Chaikh

► **To cite this version:**

Abdulhamid Chaikh. Méthodologie d'évaluation des impacts cliniques et dosimétriques d'un changement de procédure en radiothérapie : Aspect - Radio physique et médical. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2012. Français. NNT : 2012GRENS012 . tel-00704361

**HAL Id: tel-00704361**

**<https://theses.hal.science/tel-00704361>**

Submitted on 5 Jun 2012

**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.

# UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE**

**Spécialité : Biotechnologie, Instrumentation, Signal et  
Imagerie pour la Biologie, la Médecine, et  
l'Environnement**

**Champ disciplinaire: Radio physique Médicale**

**Présentée par**

**M. Abdulhamid Chaikh**

**Thèse dirigée par : Jean Yves GIRAUD**

**Co-dirigée par : Jacques BALOSSO**

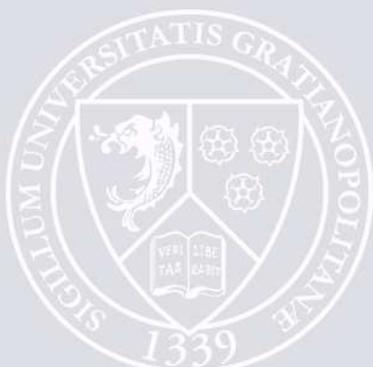
**Préparée au sein du service radio physique au CHU de  
Grenoble dans l'École Doctorale EDISCE**

**Titre**

**Méthodologie d'évaluation des impacts cliniques et  
dosimétriques d'un changement de procédure en  
radiothérapie : Aspect – Radio physique et médical**

**Thèse soutenue publiquement le « 13.03.2012 », devant le  
jury composé de :**

Libor MAKOVICKA, Pr. Univ. Franche Comté (Président du jury)  
Emmanuel PERRIN, HDR, UCBL (rapporteur)  
Bernard AUBERT, Pr, INSTN et IRSN (rapporteur)  
Albert LISBONA, PhD, CLCC de Nantes (examineur)  
Pascal FRANCOIS, HDR, Institut Curie (examineur)  
Jean Yves GIRAUD, HDR, CHU de Grenoble (directeur de thèse)  
Jacques BALOSSO, Pr.UJF, CHU de Grenoble (co-directeur)  
Maude MARGUET, PhD, CHU de Lausanne, Suisse (invité)



# THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

**Spécialité** : Biotechnologie, Instrumentation, Signal et Imagerie pour la Biologie, la Médecine, et l'Environnement

**Champ disciplinaire: Radio physique Médicale**

Présentée par

**M. Abdulhamid Chaikh**

Thèse dirigée par : Jean Yves GIRAUD

Co-dirigée par : Jacques BALOSSO

Préparée au sein du service radio physique au CHU de Grenoble dans l'École Doctorale EDISCE

## Titre

**Méthodologie d'évaluation des impacts cliniques et dosimétriques d'un changement de procédure en radiothérapie : Aspect – Radio physique et médical**

Thèse soutenue publiquement le « 13.03.2012 », devant le jury composé de :

Libor MAKOVICKA, Pr. Univ. Franche Comté (Président du jury)

Emmanuel PERRIN, HDR, UCBL (rapporteur)

Bernard AUBERT, Pr, INSTN et IRSN (rapporteur)

Albert LISBONA, PhD, CLCC de Nantes (examineur)

Pascal FRANCOIS, HDR, Institut Curie (examineur)

Jean Yves GIRAUD, HDR, CHU de Grenoble (directeur de thèse)

Jacques BALOSSO, Pr.UJF, CHU de Grenoble (co-directeur)

Maude MARGUET, PhD, CHU de Lausanne, Suisse (invité)

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué au sein du service de radiothérapie du CHU de Grenoble. Je tiens à remercier d'abord le chef de service de m'avoir accueilli dans son Service durant la réalisation de ce travail.

Je voudrais remercier tous les membres de mon jury pour avoir accepté d'évaluer et juger mes travaux. Je remercie Albert LISBONA et Emmanuel PERRIN pour avoir accepté d'évaluer mes travaux, Pascal FRANCOIS et Bernard AUBERT pour avoir accepté d'examiner ce manuscrit et le président du jury Libor MAKOVICKA.

Je tiens particulièrement à remercier Jacques BALOSSO pour sa disponibilité, la patience, les conseils et son aide et pour tout ce qu'il a fait pour moi depuis de mon arrivé en France en 2005. Je remercie aussi Jean Yves GIRAUD pour avoir pris le temps de relire le manuscrit malgré un emploi du temps extrêmement contraint et de leurs conseils précieux.

Je tiens à remercier également tous les membres du service de radiothérapie au CHU de Grenoble : les médecins, l'équipe des manipulatrices et manipulateurs, l'équipe des techniciens, l'équipe de radio physique et de dosimétrie pour leur accueil, leur disponibilité, leur collaboration, leur sympathie, leur patience, leur écoute et également d'avoir accepté de participer aux mesures.

J'exprime en particulier mon amitié à Roddy SIHANATH, Patrick VASSAL et Nicolas DOCQUIERE.

Je tiens particulièrement à remercier Sara Fayol et Maud MARGUET pour leurs aides à valider les mesures de dose avec gamma index en 3D.

Je n'oublie pas bien sûr Anas Ismail et Döndü ERCIYAS GULEC qui sont partagé mon bureau au service radio physique.

J'ai pensé à ma famille en Syrie qui m'ont soutenu et supporté pendant toutes ces années. Je remercie également les peuples Syriennes pour avoir financé mes études durant ces années de master et de doctorat.

Merci à mes amis pour son aide et son soutien.



**Chaikh Abdulhamid**

*A*  
*Toute ma famille*  
*Mon amour hajjer*  
*Mes petits : Anas et Albaraa*  
*Mon père*  
*Ma mère*  
*Mes frères*  
*Mes sœurs*  
*Mes amis*  
*Et*  
*La Syrie*

## Abréviations

---

2D	bidimensionnel
3D	tridimensionnel
pe	densité électronique
AAA	Analytic Anisotropic Algorithm
AAPM	American Association of Physics in Medicine
BEV	Beam's Eye View
BPL	Batho Power Law
BM	Batho modifié (Modified Batho)
CCC	Colapsed Cone Convolution
CIPR	Commission Internationale de Protection Radiologique
CMI	chaîne mammaire interne
CT	computed-tomography
CTV	clinical target volume (volume cible anatomo-clinique)
CMI	chaîne mammaire interne
DTA	distance to agreement
Dmax	dose maximale
Dmin	dose minimale
Dmoy	dose moyenne
DD	différence de dose
DICOM	digital imaging and communications in medicine
DSP	distance source-peau
DRR	digitally reconstructed radiograph
DTA	distance-to-agreement
Dvolume	les doses reçu par un volume donné
ETAR	equivalent TAR
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
FsL	facteur volumique de sous-dosage lésionnel
FsTS	facteur volumique de surdosage des tissus sains
FFT	transformée de Fourier rapide
g	index de conformation géométrique
GTV	gross tumor volume (volume tumoral macroscopique)
H1	hypothèse alternative
H0	hypothèse nulle
HDV	histogramme dose volume
HDVc	histogramme dose volume cumulatif
HDVd	histogramme dose volume différentielle
HgV	histogrammes gamma Volume
IC	intervalle de confiance
IC <sub>PTV</sub>	Index de couverture de volume tumoral
IH	index d'homogénéité de dose dans le volume tumoral
Kernels	fraction d'énergie par unité de volume
IV	irradiated volume (volume irradié)
ICRU	international commission on radiation units and measurements
IMRT	radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
IV	Irradiated Volume (volume irradié)

kV	kilovolt
KERMA	Kinetic Energy Released per unit Mass
MC	Monte Carlo
MS	Set Up Margin (marge lié aux incertitudes de réalisation du traitement)
MLC	collimateur multilâmes
MV	méga volt
Mono	mono-isocentrique
NTCP	probabilité de complication d'un tissu normal
OAR	organe à risque
OIS	oncology information system
ORL	ortho-rhino-laryngé
RCMI	radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
PTV	Planning Target volume (volume cible prévisionnel)
ROI	region of interest (région d'intérêt)
SAR	rappor diffusé-air (scatter air ratio)
SFPM	société français de physique médical
TCP	probabilité de contrôle tumoral
TDM	tomodensitométrie
TERMA	total energy released per unit mass
TPS	treatment planning system (système de planification des traitements)
VC	volume cible
VOI	volume of interest (volume d'intérêt)
PBC	Pencil Beam Convolution
Q1	1ere quartile qui partage la distribution entre un quart des valeurs les plus faibles et 75% des valeurs les plus élevées
Q3	3eme quartile qui partage la distribution entre un quart des valeurs les plus élevées et 75% des valeurs la plus faibles
RT	radiothérapie
TAR	rappor tissu-air (Tissu Air Ratio)
TMR	rappor tissu maximum
UH	unité Hounsfield
UM	unité moniteur
Vdose	les volumes recevant au moins une certaine dose
V <sub>IR</sub>	volume de l'isodose de référence
VT	volume tumoral

## Table des matières

Abréviations.....	5
Table des matières.....	7
Abstract.....	13
Résumé.....	14
<b>Contexte général et objectif.....</b>	<b>15</b>
<b>Chapitre I: Introduction et Etat de l'Art</b>	
<b>I.1. Contexte et objectifs .....</b>	<b>23</b>
<b>I.2. La radiothérapie externe.....</b>	<b>23</b>
I.2.1 La Radiothérapie conformationnelle 3D.....	23
I.2. 2. La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité RCMI.....	24
I.2. 3. Les procédures de planification des radiothérapies.....	23
I.2. 4. Recommandations de l'ICRU pour la radiothérapie externe.....	25
I.2. 5. Les erreurs en radiothérapie.....	26
I.2. 6. Les principales incertitudes associées à un TPS.....	26
I.2. 7. Classification et indices de risque associé à la dose calculée par le TPS..	28
<b>I.3. Les méthodes de calcul de dose: Etat de l'art.....</b>	<b>31</b>
I.3. 1. Bases conceptuelles et grandeurs physiques en radio physique médicale...	31
I.3. 2. Précision et tolérance des écarts acceptables pour la dose calculée par un algorithme.....	32
I.3. 3. Equilibre électronique dans un milieu hétérogène.....	34
I.3. 4. Classification des méthodes de calcul de dose.....	35
I.3. 4.1. Algorithmes basées sur la correction des données de base.....	35
I.3. 4.2. Méthodes globales basées sur la séparation des rayonnements primaires et diffusés.....	35
I.3. 4.3. Méthodes basées sur les phénomènes physiques fondamentaux.....	36
I.3. 4.3.1. Méthodes basées sur la superposition / convolution de kernels .....	37
I.3. 4.3.2. Méthode de Monte Carlo.....	39
I.3. 5. Méthodes de correction de dose pour les faisceaux de photons.....	39
I.3. 5. 1. Classification des méthodes de correction.....	40
I.3. 5. 2. Le principe des méthodes de correction.....	40
I.3. 5.3. Les limitations fondamentales des méthodes de correction.....	43
I.3.6. Influence de l'hétérogénéité tissulaire sur le facteur de correction et la dose	44
I.3.6.1. Influence de la densité, la taille des champs et l'énergie sur le facteur de correction .....	44
I.3.6.2. Influence de la densité sur la dose.....	44
I.3.7. Implémentation clinique des algorithmes de calcul de dose dans un service de radio physique médicale .....	47

I.3.8. Impact clinique lié à l'implémentation d'un nouveau algorithme de calcul de dose.....	48
<b>I.4. Description du projet de recherche.....</b>	<b>49</b>
<b>I.5. Conclusion du chapitre.....</b>	<b>50</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>51</b>

## Chapitre II: Méthodologie d'évaluation des impacts cliniques et dosimétriques d'un changement de procédure de calcul dosimétrique

<b>II.1. Introduction et objectif .....</b>	<b>55</b>
<b>II.2. Matériel et méthode .....</b>	<b>57</b>
II.2.1. Critères dosimétriques.....	58
II.2.1.1. Outils liés à la dose délivrée par l'accélérateur de traitement.....	58
1). Unité moniteur.....	58
2). Dose à l'isocentre .....	59
II.2.1. 2. Outils liés à la répartition spatiale de la dose .....	59
1). Points chauds.....	59
2). Dose maximum tridimensionnelles .....	59
3). Gamma index. ....	59
4). Rendement en profondeur.....	61
5). Comparaison de facteur de correction.....	61
II.2.1. 3. Outils liés à la distribution volumique de la dose.....	62
1). Histogrammes dose volume .....	62
1.1). Analyse du volume tumoral.....	62
1.2). Analyse de tolérance de dose pour les OAR.....	64
2). Indices biologiques TCP et NTCP.....	65
II.2.1.4. Index dosimétriques usuels .....	65
1). Couverture du volume tumoral.....	66
2). Homogénéité de dose dans le volume tumoral.....	66
3). Conformation au volume tumoral.....	66
4). Conformation géométrique.....	67
II.2.2. Critères statistiques.....	68
II.2.2.1. Outils d'étude de la signification statistique.....	70
II.2.2.2. Outils pour la comparaison de médianes.....	76
<b>II.3. Mise en œuvre de la méthodologie.....</b>	<b>78</b>
<b>II.4. Conclusion du chapitre .....</b>	<b>79</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>80</b>

## Chapitre III: Application clinique de la méthodologie d'évaluation de l'impact dosimétrique et clinique de la modification des algorithmes de calcul de dose

<b>III.1. Introduction et objectif.....</b>	<b>84</b>
<b>III.2. Matériels .....</b>	<b>86</b>
III.2.1. Système de planification de traitement TPS .....	86
III.2.2. Caractéristiques des patients .....	86
1). Description anatomique des patients.....	86
2). Prescription de dose aux volumes cibles et balistique.....	88

<b>III.3. Méthodes.....</b>	<b>96</b>
III.3.1. Evaluation dosimétrique des modifications introduites par les méthodes de correction de l'algorithme PBC.....	96
III.3.1.1. Comparaison de l'algorithme PBC sans et avec méthodes de correction.	96
1). Planification de traitement.....	96
2). Critères d'acceptance des plans de référence.....	97
3). Evaluation dosimétrique de plans de traitement.....	97
3.1). Comparaison de la dose délivrée par le Linac.....	99
3.2). Comparaison de la répartition spatiale de la dose..	99
3.2.1). Gamma index en 2D.....	99
3.2.2). Gamma index en 3D.....	100
3.2.3). Comparaison du rendement en profondeur.....	103
3.3). Comparaison de la distribution volumique de la dose.....	103
3.4). Index de qualité dosimétriques .....	104
III.3.1.2. La mise en œuvre de la méthode de correction de densité PBC- BM....	104
1). Principe de méthode de normalisation de dose.....	104
2). Evaluation dosimétrique de plans de traitement.....	104
III.3. 2. Evaluation dosimétrique du passage de l'algorithme Clarkson au PBC sans correction de densité.....	106
1). Patients .....	106
2). Planification des traitements.....	106
3). Evaluation dosimétrique de plans de traitement.....	106
III.3. 3. Mise en œuvre de l'analyse statistique .....	107
III.3.3.1. Test statistique unilatéral ou bilatérale ? .....	107
III.3.3.2. Définition de la taille de l'échantillon.....	108
III.3.4. La décision clinique.....	109
<b>III.4. Résultats .....</b>	<b>111</b>
III.4.1. Evaluation dosimétrique des modifications introduites par les méthodes de correction de l'algorithme PBC.....	111
III.4.1.1. Comparaison de l'algorithme PBC sans et avec méthodes de correction	111
1). Comparaison de la dose délivrée par le Linac.....	111
2). Comparaison de la répartition spatiale de la dose.....	116
2.1). Comparaison les courbes isodoses.....	116
2.2). Dose calculée en 3D .....	117
2.3). Comparaison des gamma index .....	118
2.4). Comparaison du rendement en profondeur.....	124
3). Comparaison de la distribution volumique de la dose.....	126
3.1). Comparaison des HDV cumulatifs du volume cible « PTV » .....	126
3.2). Comparaison des HDV différentiels du volume cible « PTV » .....	130
3.3). Comparaison des HDV cumulatifs pour les OAR.....	132
4). Index de qualité dosimétriques .....	136
5). Décision clinique .....	139
III.4.1.2. La mise en œuvre de la méthode de correction de densité PBC- BM.	140
1). Comparaison de la dose à l'isocentre.....	140
2). Comparaison du facteur de correction.....	140
3). Comparaison de la répartition spatiale de la dose.....	141
4). Comparaison de la distribution volumique de la dose .....	143
4.1). Comparaison des HDV cumulatif du volume cible « PTV » .....	143

4.2). Comparaison des HDVd du volume cible « PTV » .....	146
4.3). Comparaison des HDV cumulatif pour les OAR.....	147
5). Index de qualité dosimétriques .....	148
III.4.2. Evaluation dosimétrique du passage de l'algorithme Clarkson au PBC sans correction de densité.....	150
1). Comparaison des contourages des volumes cibles et les OAR.....	150
2). Comparaison des UM.....	150
3). Comparaison de la répartition spatiale de la dose.....	151
4). Comparaison de la distribution volumique de la dose.....	152
4.1).Comparaison des HDV pour les PTV.....	152
4.2).Comparaison des HDV pour les OAR.....	153
5). Index de qualité dosimétrique.....	154
6). Conclusion clinique : la différence n'est pas significative.....	155
<b>III.5. Discussion et recommandation .....</b>	<b>155</b>
III.5.1. Balistique de l'irradiation .....	155
III.5.2. Influence de la densité tissulaire sur la dose (hétérogénéité) .....	155
III.5.3. Algorithmes de calcul de dose.....	156
III.5.4. Evaluation dosimétrique.....	158
III.5.5. Discussion des contraintes de dose pour les organes à risque et les complications.....	160
III.5.6. Evaluation statistique.....	162
III.5.7. Décision clinique: la modification de la dose prescrite est-elle nécessaire.....	163
III.5.8. Recommandations.....	164
<b>III.6. Conclusion du chapitre .....</b>	<b>166</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>167</b>

## Chapitre IV: Evaluation de l'impact des modifications de la courbe d'étalonnage densitométrique du scanner sur les résultats dosimétriques

<b>IV.1. Introduction et objectif du chapitre.....</b>	<b>171</b>
<b>IV.2. Apport de l'imagerie tomодensitométrique.....</b>	<b>172</b>
IV.2.1. Principe de l'imagerie tomодensitométrique (TDM) par rayons X.....	172
IV.2.2. Prise en compte des densités électroniques des hétérogénéités.....	173
IV.2.3. Définition de l'unité Hounsfield.....	173
<b>IV.3. Matériel.....</b>	<b>174</b>
IV.3.1. Fantôme de densité de référence CIRS062® .....	174
IV.3.2. Réalisation des examens CT et protocoles d'acquisitions .....	175
IV.3.3. Caractéristiques des patients.....	177
IV.3.4. TPS Eclipse.....	177
<b>IV.4. Impact de la tension appliquée au tube sur les valeurs des unités Hounsfield et des densités électroniques .....</b>	<b>179</b>
IV.4.1. Méthode .....	179
1). Impact de la position périphérique ou centrale des inserts sur les valeurs d'UH.....	179
2). Evaluation des valeurs moyennes des UH pour chaque type de tissu....	180
3). Etablissement de la courbe de calibration.....	181
4). Passage des UH aux densités électroniques.....	181

IV.4.2. Résultats .....	181
1). Ecart en nombre d'UH entre les valeurs lues en périphérie et celles au centre du fantôme .....	181
2). Comparaison entre les valeurs moyennes des UH pour les différentes acquisitions et les valeurs de références.....	183
3). Comparaison entre les courbes d'étalonnage pour les différentes acquisitions et la courbe de référence.....	185
4). Ecart des densités électroniques entre les valeurs mesurées avec le TPS Eclipse pour les différents protocoles d'acquisition et les valeurs de référence.....	186
<b>IV.5. Evaluation de l'impact de la courbe d'étalonnage sur le calcul de la répartition de dose.....</b>	<b>189</b>
IV.5.1. Méthode.....	189
1) Impact sur le nombre d'UM délivré par l'accélérateur de traitement.....	189
2). Evaluation de l'impact sur la répartition spatiale de la dose.....	190
3). Evaluation à partir du Gamma index 2D.....	190
4). Impact sur la distribution volumique de la dose.....	190
5). Utilisation des index de qualité dosimétriques.....	190
IV.5.2. Résultats.....	190
1). Impact sur la dose délivrée par l'accélérateur de traitement.....	190
1.a). Evaluation à partir des UM totales nécessaires au traitement.....	190
1.b). Evaluation à partir des UM pour chaque faisceau.....	191
1.c). Evaluation à partir de la dose à l'isocentre.....	193
2). Impact sur la répartition spatiale de la dose .....	193
2.a). Modification des isodoses.....	193
2.b). Modification de la dose calculée en 3D.....	194
3). Impact sur le gamma index en 2D.....	194
4). Impact sur la distribution volumique de la dose.....	195
4.a). Evaluation à partir des HDV cumulatif du volume cible « PTV » .....	195
4.b). Evaluation à partir des HDV différentiel du volume cible « PTV » .....	198
4.c). Evaluation à partir des HDV cumulatif pour les OAR.....	199
5). Index de qualité dosimétriques .....	199
<b>IV.6. Discussion et recommandations .....</b>	<b>200</b>
IV.6. 1. Impact sur les valeurs moyennes des UH .....	200
IV.6. 2. Impact sur la densité mesurée.....	201
IV.6. 3. Principales causes des écarts obtenus sur les valeurs des UH et des densités.....	201
IV.6. 4. Impact sur les valeurs dosimétriques.....	202
IV.6. 5. Recommandations.....	203
<b>IV. 7. Conclusion du chapitre.....</b>	<b>205</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>206</b>

## Chapitre V: Passage de la technique DSP à la technique Mono- isocentrique dans le traitement du cancer de sein

<b>V.1. Introduction et objectif du chapitre .....</b>	<b>209</b>
<b>V.2. Matériel et méthodes.....</b>	<b>210</b>
V.2.1. Planification de traitement.....	210
V.2.1. 1. Contourage des volumes cibles et des organes à risque.....	210

V.2.1. 2. Planification de traitement.....	210
V.2.1. 3. Mise en place de la balistique dans la technique Mono-isocentrique.....	210
V.2.1. 4 .Caractéristique anatomique des patients.....	213
V.2.1. 5. Critères dosimétrique et évaluation statistique.....	215
1).Critères dosimétriques.....	215
2).Evaluation statistique.....	217
<b>V.3. Résultats.....</b>	<b>217</b>
V.3.1. Comparaison des UM totales.....	217
V.3.2. Comparaison de la répartition spatiale de la dose.....	218
1). Couverture de PTV et protection des tissus sains.....	218
2). Comparaison de dose maximum en 3D.....	219
3). Comparaison des gammas index en 3D.....	219
V.3.3. Comparaison de distribution volumique de la dose.....	221
1). Comparaison des HDV cumulatifs pour les PTV.....	221
2). Comparaison des HDV différentiels pour les PTV.....	223
3). Comparaison des HDV cumulatifs pour les OAR.....	224
V.3.4. Indices de qualité .....	225
<b>V.4. Discussion et recommandations.....</b>	<b>226</b>
V.4.1. Analyse dosimétrique et statistique.....	226
V.4.2. Limite de la technique Mono-isocentrique.....	227
V.4.3. Recommandations.....	227
<b>V.5. Conclusion.....</b>	<b>228</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>229</b>
<b>Conclusion général et perspectif.....</b>	<b>230</b>
<b>Productions scientifiques.....</b>	<b>233</b>

## Methodology to assess the clinical and dosimetric impacts resulting from the change of a calculation algorithm in radiotherapy: Radiological Medical Physics

### Abstract

---

There is no recommendation to evaluate the dosimetric and clinical impact resulting from the change of a calculation algorithm in radiotherapy. The original work is to propose a methodology to manage this type of technical transition. The goal is to control the modification of calculation algorithm and determine the conditions for the new prescription dose. In this study we evaluate the clinical and dosimetric impact associated to the modification of the algorithm or irradiation technique.

The method consists in two steps. The first step aims at generating dosimetric data; the second is the statistical assessment of these data to make possible a conclusion. For dosimetric analyses, we proposed the following dosimetric parameters: delivered dose, HDV, isodoses, quality index and gamma index. The statistical significance was calculated by the Wilcoxon signed rank test. We fixed the alpha error to 5%. We compared the means values with deviation standard (STD) and median values using box plot method. In this study we proposed a one-sided test, to decide which hypothesis, H0 or H1, is true for evaluate the clinical and dosimetric impact associated to the modification of the algorithm and two-sided test to evaluate the impact of the modification of calibration curve on HU, density or treatment plan and to validate the technique mono-isocentrique. The acceptance of H0 when  $p\text{-value} \geq 0,05$  means the differences is probably not real. Conversely, the acceptance of H1 when  $p\text{-value} < 0,05$  means the differences is really.

We validate H1 for delivered dose when we change from PBC without density correction to PBC with density correction. But we validate H0 for delivered dose when we change from Clarkson to PBC without density correction.

We found that change in kV had a statistically significance on HU only when we use 140kV for chest protocol. But, the variation of tension from 80 to 140kV had no statically significance on electronic density and cumulative MU ( $p > 0,05$ ).

We observed that the technique Mono-isocentrique provide a homogeneity dose in the PTV ( $p < 0,05$ ). We observed all plan had the same quality and the tow technique showed the same results for organ at risks ( $p > 0,05$ ).

This methodology provides a valuable technique for quantitative comparison of various algorithms and radiotherapy plans.

**Keywords:** PBC, density correction, methodology, dose, gamma index

## Méthodologie d'évaluation des impacts cliniques et dosimétriques d'un changement de procédure en radiothérapie : Aspect – Radio physique et médical

### Résumé

---

Il n'existe pas à ce jour des recommandations consensuelles pour permettre l'évolution technique de la radiothérapie, dans le respect des objectifs et des références cliniques des praticiens en radiothérapie. Nous avons proposé une méthodologie originale pour valider le nouveau traitement en utilisant le nouvel algorithme et déterminer les conditions pour changer la dose prescrite. Ensuite, nous avons illustré l'application de cette méthodologie pour certaines situations cliniques : l'impact du changement de la courbe d'étalonnage sur les résultats dosimétriques et le passage de la technique DSP à la technique mono- isocentrique dans le traitement du cancer de sein. Nous avons réalisé deux analyses : dosimétrique et statistique. Pour l'analyse dosimétrique nous avons comparé les paramètres suivants : la dose délivrée, HDV cumulatifs et différentiels, les isodoses, les index de qualité et le gamma index.

Pour l'analyse statistique nous avons utilisé le test statistique de Wilcoxon pour vérifier la significativité des différences de résultats obtenues. Nous avons fixé le risque  $\alpha$  égal à 5%. Nous avons comparé l'écart moyen, l'écart type et la médiane en utilisant la méthode « Box plot ». Pour tester l'hypothèse nulle ( $H_0$ ) contre l'hypothèse alternative ( $H_1$ ), nous avons réalisé un test unilatéral pour évaluer l'impact des modifications des algorithmes et un test bilatéral pour évaluer l'impact du changement de la courbe d'étalonnage et pour valider la technique DSP dans le traitement du cancer de sein. La validation de l'hypothèse  $H_0$  signifie qu'il n'y a pas d'écart dosimétrique significatif ( $p\text{-value} \geq 0,05$ ). La validation de l'hypothèse  $H_1$  signifie qu'il y a un écart dosimétrique significatif ( $p\text{-value} < 0,05$ ).

Nous avons validé  $H_1$  pour la dose délivrée lors de passage de l'algorithme PBC sans correction à PBC avec les méthodes de correction. Mais, nous avons validé  $H_0$  pour la dose délivrée lors du passage de l'algorithme Clarkson à l'algorithme PBC sans correction.

Nous avons observé une grande variation pour les valeurs moyennes des UH pour l'os dense. Cet écart a une signification statistique en utilisant une acquisition thoracique avec 140kV. La variation de kV (80 à 120kV) a conduit un écart non significatif pour la densité électronique et la dose délivré ( $p > 0,05$ ).

Nous avons observé que la technique de mono-isocentrique offre une meilleure homogénéité de la dose délivrée aux volumes cible ( $p < 0,05$ ). Nous avons constaté la même qualité de plan de traitement avec les deux techniques, une préservation identique pour les tissus sains et les OAR, ( $p > 0,05$ ).

L'expérience acquise dans ce travail nous a permis de valider la méthodologie proposée.

**Mots clés :** PBC, méthodes de correction, méthodologie, dose, gamma index

## Contexte général et objectif

---

Depuis une dizaine d'années les techniques de radiothérapie ont fait des progrès très importants, notamment avec la radiothérapie conformationnelle et l'IMRT. Les évolutions techniques ont été mise en œuvre grâce à de nouveaux accélérateurs et des algorithmes de calcul plus performants. Le Cyberknife<sup>®</sup> et la méthode de superposition-convolution sont des exemples de ces évolutions. Le Cyberknife<sup>®</sup> résout trois problèmes majeurs de la radiothérapie: suivre les mouvements de la cible pendant le traitement, utiliser un espace d'irradiation 3D élargi et délivrer la dose avec précision. L'algorithme de superposition-convolution permet, quant à lui, d'obtenir une représentation de la répartition de dose dans le patient plus proche de la réalité physique qu'avec un algorithme de type séparation primaire/diffusé. Ces techniques ont apporté une amélioration de la qualité du traitement pour les tumeurs profondes et localisées dans un environnement radiosensible, comme les tumeurs du cerveau et du thorax. Les traitements effectués avec ces techniques sont mieux adaptés, plus précis et donc potentiellement plus efficaces. Ainsi, les radiothérapeutes et les radiophysiciens médicaux disposent aujourd'hui de différentes techniques parmi lesquelles, ils peuvent choisir la plus pertinente en fonction du type et de la localisation de la tumeur.

Parmi ces évolutions, nous nous intéressons aux techniques concernant les modèles de calcul de dose. Il y a deux principales difficultés dans la mise en œuvre du calcul de la répartition de dose : d'une part la modélisation du patient qui présente une architecture tissulaire très complexe et d'autre part la modélisation des processus physiques de dépôt de dose dans le patient. En ce qui concerne la modélisation du patient, l'imagerie tomodensitométrique (TDM) ou Computed Tomography (CT) offre la possibilité de modéliser le patient. Elle discrétise le volume du patient en un ensemble de petits éléments appelés « voxels ». A chaque voxel est associé une valeur appelée nombre de Hounsfield qui représente la densité électronique moyenne du matériau de l'élément de volume. L'avantage de cette méthode d'imagerie est de permettre, grâce à la densité électronique, l'accès au pouvoir d'atténuation du matériau vis-à-vis du rayonnement.

Pour modéliser les processus physiques de transfert d'énergie, des modèles de calcul de dose ont été développés pour permettre une représentation précise de la répartition de dose délivrée par les faisceaux de traitement. Les algorithmes de calcul de dose vont calculer la dose déposée par les faisceaux de traitement dans les voxels qui modélisent le patient. Ces modèles de calcul ne sont que des modèles ce qui signifie que des approximations sont faites au niveau du calcul du dépôt d'énergie ainsi qu'au niveau de la représentation du patient. Par conséquent, ils donnent une représentation approximative de la répartition de dose dans le patient.

Le niveau d'approximation sera différent selon le type d'algorithme. Ainsi, les algorithmes qui utilisent la méthode de Monte-Carlo sont aujourd'hui ceux qui modélisent le dépôt d'énergie dans la matière de manière la plus réaliste. Ceux sont donc des outils performants pour modéliser le patient et calculer la répartition de dose. Cependant, la méthode de Monte-Carlo nécessite des temps de calculs

importants qui restent encore aujourd'hui incompatibles avec une activité clinique. Il est donc nécessaire et indispensable de faire des compromis entre la précision et la vitesse de calcul.

Pour cela, des algorithmes « hybrides » ont été développés. Ils associent une précision de calcul de répartition de dose accrue et une vitesse de calcul compatible avec une activité clinique conventionnelle. Par exemple, l'algorithme de superposition convolution utilise un Kernel qui a été établi avec la méthode de Monte Carlo et l'applique au modèle du patient pour obtenir la répartition de dose dans le patient. Cette méthode sera évoquée et utilisée dans la suite de la thèse.

### **Problématique**

Aujourd'hui, devant les progrès scientifiques continus, le choix d'un algorithme est une question difficile, en particulier pour ce qui concerne la gestion optimale et sûre d'un changement d'algorithme.

L'évaluation clinique des résultats de traitement des patients s'acquiert au fil du temps. Elle combine d'une part les données recueillies sur les patients en consultation et d'autre part la répartition de dose associée au traitement qui a été calculée par le système de dosimétrie. Ainsi, chaque clinicien construit progressivement son expérience clinique associée à ses habitudes de prescription et au système de calcul de dose particulier qu'il utilise.

L'objectif clinique de la radiothérapie est d'obtenir l'effet thérapeutique escompté, tout en minimisant les effets secondaires. Ainsi, plus la représentation de la répartition de dose dans le patient sera conforme à la réalité physique, plus l'évaluation clinique du résultat thérapeutique sera pertinente par rapport aux données dosimétriques et permettra d'envisager une critique et une amélioration des traitements.

Cependant, il existe des cas où il est plus difficile de maîtriser l'exactitude de la représentation de la répartition de dose dans le patient. En effet, d'une part les systèmes de calcul ont leurs propres limites et d'autre part il est possible de paramétrer les fonctionnalités de ces systèmes. Dans le cas qui nous intéresse, celui de la prise en compte des hétérogénéités dans le calcul de dose, pour les mêmes données géométriques, le calcul de la répartition de la dose sera différent entre un calcul avec prise en compte des hétérogénéités et un calcul sans prise en compte des hétérogénéités. Cette différence sera d'autant plus importante que les écarts de densité seront importants. C'est le cas des traitements thoraciques pour lesquelles l'écart entre la densité de référence de l'eau ( $1\text{g/cm}^3$ ) et la densité du tissu pulmonaire ( $0,3\text{g/cm}^3$ ) est élevé. Ainsi, dans le cas des traitements thoraciques, lorsque les hétérogénéités tissulaires ne sont pas prises en compte, le calcul de dose sera systématiquement entaché d'une erreur. La dose calculée ne représentera pas la dose réellement délivrée. Cependant, l'expérience clinique pourra s'être construite sur cette base et s'être adaptée à ce calcul. Le clinicien associera donc à une dose calculée, fautive, un niveau d'effet thérapeutique bien réel.

Dans ce contexte, une modification de la méthode de calcul devra entraîner pour le médecin une modification de sa perception de la correspondance dose (calculée) – effet clinique (escompté) et donc une modification des habitudes de prescription. Si la méthode d'implémentation de ce nouvel algorithme n'était pas concertée et convenablement évaluée, ce nouveau type de calcul conduira à des sous-dosages

ou des surdosages qui auront une incidence d'une part sur le taux de contrôle local et d'autre part sur le taux de complication. Par conséquent, la modification d'un système dosimétrique nécessite de maîtriser l'impact de cette modification sur les variations de représentation de la répartition de dose, notamment dans les volumes cibles et les organes à risque.

A l'heure actuelle, un service de radiothérapie peut passer d'un modèle de calcul de dose à l'autre sans pour autant faire attention aux risques liés à cette modification. C'est-à-dire que le radiothérapeute peut se trouver à utiliser un nouvel algorithme sans changer ses habitudes de prescription de dose. Il se base alors effectué à un nouvel algorithme sur son expérience médicale accumulée au cours des années en utilisant un modèle de calcul donné. Ce modèle de calcul lui a permis progressivement d'obtenir des résultats satisfaisants en termes de balance bénéfique / risque pour ses patients. A titre d'exemple, le service de radiothérapie du CHU de Grenoble, est passé en 2008 d'un algorithme de calcul basé sur la méthode de séparation « Clarkson » à la méthode « PBC » basée sur la méthode de superposition-convolution. Chaque algorithme est validé en comparant les données mesurées dans le fantôme aux données calculées dans le modèle du fantôme. Le passage d'un algorithme à l'autre a été fait en évaluant l'écart du nombre d'unité moniteur par les 2 algorithmes dans des conditions de référence. Cet écart devient être inférieur à 2 %. Aussi, ce service a-t-il utilisé ce nouveau modèle durant 2 ans sans activer les méthodes de correction d'hétérogénéité implanté dans ce TPS à cause du risque de décalage par rapport à l'expérience médicale. Ce qui donne lieu à cette thèse.

Cette situation pose donc le problème méthodologique de l'implémentation en toute sécurité d'une nouvelle technique de calcul et des relations entre une amélioration physique et ses conséquences cliniques. En effet, la problématique d'une démarche de progrès clinique en matière de dosimétrie pose le problème de l'utilité clinique de toute optimisation technique. Il est très difficile pour un médecin de se prononcer sur l'utilité clinique générale d'une démarche quelle qu'elle soit si les différences apportées par l'amélioration technique étudiée sont minimes. Or dans la plupart des cas les progrès sont ténus et difficile, voire impossible, à apprécier par le clinicien.

Aussi, d'une manière générale la démarche scientifique doit permettre, avant de juger de l'utilité clinique de donner deux informations :

- La première est de caractériser et choisir l'objectif à atteindre, c'est-à-dire les directions à suivre. Ce peut être une meilleure survie, une moindre toxicité, un moindre coût, une plus grande exactitude de mesure, etc. Dans le cas présent l'objectif est de se rapprocher le plus possible de la valeur physique réelle de la dose déposée grâce à un modèle de calcul physico-mathématique. La référence de la réalité étant la mesure physique ou le calcul Monté Carlo de la dose déposée.

- La seconde est de savoir si la démarche suivie apporte une différence réelle par rapport à la situation de départ. Autrement dit de savoir si nous avançons réellement et si c'est dans la direction de l'objectif. La réponse à cette seconde question est donnée par la statistique. Cette statistique peut porter sur un critère quantitatif simple, facilement mesurable, mais qui n'est pas forcément en relation immédiate avec les grandeurs opérationnelles manipulées par le médecin dans sa prescription, ni en rapport direct avec les résultats cliniques escomptés. Si la

démarche testée se révèle produire un résultat se différenciant de manière « statistiquement significative » par rapport à la situation de départ, nous avons alors, au seuil près de significativité choisi, la démonstration scientifique qu'une différence a été obtenue et qu'il est nécessaire de la prendre en considération et d'agir par rapport à la situation de départ. En effet dans ce cas il est possible qu'un progrès réel puisse être réalisable à condition de savoir : i) si les répercussions sur des indices quantitatifs de qualité des traitements se révèlent aussi différentes de la situation initiale et ce dans le sens d'une amélioration; ii) comment le traduire dans le domaine pratique de la prescription médicale dans un objectif de progrès clinique.

Une fois ces étapes franchies, la question de savoir si ce progrès a une utilité clinique peut être posée. Si la démarche nouvelle, démontrée comme significativement meilleure permet une mise en œuvre compatible avec les ressources, le savoir-faire et les exigences de sécurité des bonnes pratiques cliniques, indépendamment des résultats individuels à l'échelle de chaque cas, nous pouvons considérer qu'elle est utile cliniquement car représentant un progrès mesurable statistiquement, maîtrisable et allant dans le sens de l'objectif proposée.

Cependant, la démonstration de ce progrès « clinique » relèverait théoriquement d'une étude comparative randomisée entre les deux situations par rapport au critère clinique choisie : (survie, tolérance, etc.). Cette démarche, nous le savons, nécessite des cohortes très importantes de patients, un recul de plusieurs années, l'utilisation simultanées de deux méthodologies doublant ainsi les ressources techniques nécessaires. Cette démarche, extraordinairement coûteuse, a de plus une cinétique temporelle tellement plus lente que l'évolution même des progrès à tester, qu'elle est tout simplement impossible à mener. Il faut donc apprendre à évaluer de manière prospective le progrès technique, en particulier dans le domaine de la physique médicale. C'est l'objet de ce travail que de proposer une telle démarche de la modélisation de la dose déposée en présence d'hétérogénéités en radiothérapie externe.

Nous avons ainsi pris conscience de manière très claire des difficultés d'une évolution d'un système de modélisation vers un autre sans avoir accès à la mesure réelle de la dose. Il est cependant nécessaire d'avoir un accès à la dose mesurée pour indiquer à l'utilisateur le sens vers le quelle va le progrès technique. En effet, tous ces modèles recourent à des approximations et sont imparfaits, nous ne pouvons donc pas savoir a priori quel est l'algorithme le plus proche de la réalité. Par ailleurs, si la modification d'un modèle de calcul améliore certaines choses et se rapproche de la dose réelle, il peut aussi dégrader la référence et la solidité d'une expérience locale. L'expérience médicale en radiothérapie dans le monde a mis en évidence que le changement non maîtrisé de système de planification peut être une cause d'accident [1, 2]. Il est donc indispensable d'utiliser une méthode aussi générale que possible pour gérer le changement de modèle dosimétrique en radiothérapie dans un service qui a le soucis de garder une stabilité de ses résultats cliniques.

---

1 ICRP 2009, Preventing Accidental Exposures from New External Beam Radiation Therapy Technologies. Publication 112, Annals of the International Commission on Radiological Protection, Vol 39, N°4.

2. Jean Claude Rosenwald, Laurent Bonvalet, Jocelyne Mazurier, Christine Métayer. Recommandations pour la mise en service et l'utilisation d'un système de planification de traitement en radiothérapie (TPS). Rapport SFPM N°27.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations consensuelles pour permettre l'évolution technique de la radiothérapie, dans le respect des objectifs et des références cliniques des praticiens en radiothérapie. Dans ce cadre, il est nécessaire d'avoir des critères d'évaluation cliniquement pertinents pour analyser le résultat dosimétrique en termes de distributions de dose aux volumes cibles et aux organes à risque (OAR).

Le travail original présenté ici va explorer cette problématique et proposer une méthodologie appropriée pour gérer ce type de transition technique. Le but est de maîtriser le passage d'une méthode dosimétrique à l'autre et de déterminer les conditions de prescription de dose dans un nouvel algorithme, en respectant les mêmes objectifs de contrôle tumorale et de tolérance pour les OAR. Nous proposons une méthodologie qui décrit les procédures allant de l'implantation d'un nouvel algorithme jusqu'à sa validation clinique dans un service de radio physique médicale.

Le principe de cette méthodologie est basé principalement sur l'analyse de critères dosimétriques et la comparaison statistiques de deux hypothèses : hypothèse nulle (il n'y a pas de changement réel) et hypothèse alternative (il existe un changement réel). La validation du résultat est basée sur le rejet d'une hypothèse et la validation de l'autre.

Nous avons appliqué cette méthodologie à d'autres problèmes tels que l'évaluation de l'impact dosimétrique d'une modification des courbes de calibration de densité tissulaire du scanner et la validation de la technique Mono-isocentrique. Le mémoire est composé de **5** chapitres :

**Le premier chapitre**, introduit la radiothérapie conformationnelle, l'IMRT, les erreurs en radiothérapie et les risques du changement d'algorithme. Puis, est présenté l'état de l'art sur les algorithmes de calcul de dose en radiothérapie externe et les méthodes de correction de dose pour les faisceaux de photons. Nous définissons les grandeurs utilisés en radio physique médicale, les principales interactions photons-tissus et leur place dans le cas des tissus humains. Ensuite, sont définies les tolérances acceptables pour la mise en service d'un TPS. Ce chapitre se termine par la présentation de la problématique et du projet de recherche.

**Le deuxième chapitre**, détaille la méthodologie proposée pour la validation clinique d'un nouvel algorithme ou une technique d'irradiation. Nous détaillons les principes et les deux critères d'analyse dosimétrique et statistique ainsi que la procédure de validation clinique proposée.

**Le troisième chapitre**, nous avons appliqué la méthodologie proposée au changement d'un algorithme :

1. Le passage de PBC sans correction d'hétérogénéité à l'utilisation de PBC avec différentes méthodes de correction d'hétérogénéité. La dose a été calculée par PBC et trois méthodes de correction implantée dans le TPS Eclipse<sup>®</sup> (BM, BPL et ETAR). Cette technique est basée sur 12 localisations différentes de cancer : 6 thorax, 1 sein, 3 ORL, 1 encéphale et 1 prostate. Nous avons posé les hypothèses suivantes :

**Hypothèse nulle (H0)** : les valeurs dosimétriques « D » calculées par PBC sont égales aux valeurs calculées par BM, BPL et ETAR. Nous avons donc :

$$H0 : D_{PBC} = D_i$$

Avec  $i = \text{BM, BPL et ETAR}$

**Hypothèse alternative (H1)**: les valeurs dosimétriques calculées par PBC sont différentes des valeurs calculées par BM, BPL et ETAR. Nous avons donc :

$$H1 : D_{PBC} \neq D_i$$

Avec  $i = \text{BM, BPL, ETAR}$

2. Le passage de Clarkson à PBC. La dose a été calculée par Clarkson et PBC implantée dans les TPS Dosigray<sup>®</sup> et Eclipse<sup>®</sup>. Cette technique est basée sur 4 localisations différentes de cancer : 1ORL, 1 poumon, 1 prostate, 1 encéphale. Nous avons posé les hypothèses suivant :

**Hypothèses nulle (H0)** : les valeurs dosimétriques « D » calculées par Clarkson sont égales aux valeurs calculées par « PBC ». Nous avons donc :

$$H0 : D_{PBC} = D_{\text{Clarkson}}$$

**Hypothèses alternative (H1)**: les valeurs dosimétriques « D » calculées par Clarkson sont différentes des valeurs calculées par « PBC ». Nous avons donc :

$$H1 : D_{PBC} \neq D_{\text{Clarkson}}$$

**Le chapitre quatre** est divisé en deux parties :

– La première partie propose une méthodologie permettant de calculer et quantifier l'écart des valeurs de densités électroniques mesurées pour trois voltages et trois protocoles d'acquisition différents au scanner. Nous avons réalisé cette étude à l'aide du fantôme CIRS 062 scanné avec 3 valeurs de kV. Nous avons posé les hypothèses suivant :

**Hypothèse nulle (H0)** : les valeurs de densité réelles «  $\rho$  » sont égales aux valeurs mesurées par le TPS. Nous avons donc :

$$H0 : \rho_{\text{Réelle}} = \rho_{\text{IJ calculé}}$$

Avec  $I = 80, 120 \text{ et } 140 \text{ kV}$  et  $J = 3$  protocoles d'acquisition scanner

**Hypothèse alternative (H1)**: les valeurs de densité réelles «  $\rho$  » sont différentes des valeurs mesurées par le TPS. Nous avons donc :

$$H1 : \rho_{\text{Réelle}} \neq \rho_{\text{IJ calculé}}$$

Avec  $I = 80, 120 \text{ et } 140 \text{ kV}$  et  $J = 3$  protocoles d'acquisition scanner

- La seconde partie propose une méthodologie complémentaire présentant l'impact des trois courbes de l'étalonnage correspondant aux trois kV sur la dose. Nous avons appliqué cette méthodologie à 4 patients atteints de cancers pulmonaires. Ces patients ont été scannés avec un protocole thoracique et des valeurs kV différentes. Nous avons comparé les outils dosimétriques calculés avec les trois courbes d'étalonnage par rapport à la courbe de l'étalonnage de référence. La dose a été calculée par PBC et les trois méthodes de correction. Nous avons posé les hypothèses suivantes :

**Hypothèses nulle (H0) :** les valeurs dosimétriques «  $D_{I \text{ Référence}}$  » calculées avec la courbe de référence sont égales aux valeurs calculées «  $D_{IJ}$  » avec les autres courbes. Nous avons donc :

$$H0 : D_{I \text{ Référence}} = D_{IJ}$$

Avec I = PBC, BM, BPL et ETAR et J : courbe de 80, 120 et 140KV

**Hypothèses alternative (H1):** les valeurs dosimétriques «  $D_{I \text{ Référence}}$  » calculées avec la courbe de référence sont différentes des valeurs calculées «  $D_{IJ}$  ». Nous avons donc :

$$H1 : D_{I \text{ Référence}} \neq D_{IJ}$$

Avec « I » : PBC, BM, BPL et ETAR et J: courbe de 80, 120 et 140KV

**Le chapitre cinq,** nous avons évalué les gains dosimétriques et temporels de la technique mono-isocentrique par rapport à celle actuellement utilisée au CHU de Grenoble (technique DSP). Le but est de valider la modification du principe balistique de traitement des seins avec la technique isocentre unique. Nous avons proposé les hypothèses suivantes :

**Hypothèse nulle (H0) :** les valeurs dosimétriques «  $D$  » calculées par la technique DSP sont égales aux valeurs calculées par la technique Mono-isocentrique, nous avons donc :

$$H0 : D_{\text{DSP}} = D_{\text{Mono-isocentrique}}$$

**Hypothèse alternative (H1):** les valeurs dosimétriques calculées par la technique DSP sont différentes des valeurs calculées par la technique Mono-isocentrique, nous avons donc :

$$H1 : D_{\text{DSP}} \neq D_{\text{Mono-isocentrique}}$$

# Chapitre I Introduction et Etat de l'Art

## Table des matières

<b>I.1. Contexte et objectifs .....</b>	<b>23</b>
<b>I.2. La radiothérapie externe.....</b>	<b>23</b>
I.2.1 La Radiothérapie conformationnelle 3D.....	23
I.2. 2. La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité RCMI.....	24
I.2. 3. Les procédures de planification des radiothérapies.....	23
I.2. 4. Recommandations de l'ICRU pour la radiothérapie externe.....	25
I.2. 5. Les erreurs en radiothérapie.....	26
I.2. 6. Les principales incertitudes associées à un TPS.....	26
I.2. 7. Classification et indices de risque associé à la dose calculée par le TPS.....	28
<b>I.3. Les méthodes de calcul de dose: Etat de l'art.....</b>	<b>31</b>
I.3. 1. Bases conceptuelles et grandeurs physiques en radio physique médicale...30	
I.3. 2. Précision et tolérance des écarts acceptables pour la dose calculée par un algorithme.....	32
I.3. 3. Equilibre électronique dans un milieu hétérogène.....	34
I.3. 4. Classification des méthodes de calcul de dose.....	35
I.3. 4.1. Algorithmes basées sur la correction des données de base.....	35
I.3. 4.2. Méthodes globales basées sur la séparation des rayonnements primaires et diffusés.....	35
I.3. 4.3. Méthodes basées sur les phénomènes physiques fondamentaux.....	36
I.3. 4.3.1. Méthodes basées sur la superposition / convolution de kernels .....	37
I.3. 4.3.2. Méthode de Monte Carlo.....	39
I.3. 5. Méthodes de correction de dose pour les faisceaux de photons.....	39
I.3. 5. 1. Classification des méthodes de correction.....	40
I.3. 5. 2. Le principe des méthodes de correction.....	40
I.3. 5.3. Les limitations fondamentales des méthodes de correction.....	43
I.3.6. Influence de l'hétérogénéité tissulaire sur le facteur de correction et la dose 44	
I.3.6.1. Influence de la densité, la taille des champs et l'énergie sur le facteur de correction .....	44
I.3.6.2. Influence de la densité sur la dose.....	44
I.3.7. Implémentation clinique des algorithmes de calcul de dose dans un service de radio physique médicale .....	47
I.3.8. Impact clinique lié à l'implémentation d'un nouveau algorithme de calcul de dose.....	48
<b>I.4. Description du projet de recherche.....</b>	<b>49</b>
<b>I.5. Conclusion du chapitre.....</b>	<b>50</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>51</b>

## I.1. Contexte et objectifs

---

Dans la première partie de ce chapitre nous allons définir la radiothérapie et détailler les différentes étapes de la planification des traitements. Nous allons décrire les principales incertitudes associées à un TPS et les risques d'erreur associées à la dose calculée par le TPS. Puis, nous aborderons les méthodes de calcul de dose. Nous décrirons les principes de correction de dose pour la radiothérapie par faisceau de photons. Nous nous concentrerons sur les trois méthodes qui sont disponibles sur nos consoles de planimétrie, TPS Eclipse, avec lesquelles nous avons réalisé nos études. Nous rappelons également les observations faites récemment dans la littérature sur ces méthodes de correction. Ensuite, nous avons étudié l'influence de la densité et du numéro atomique sur la dose. Enfin pour terminer, nous présentons les travaux qui ont été réalisés.

## I.2. La radiothérapie externe

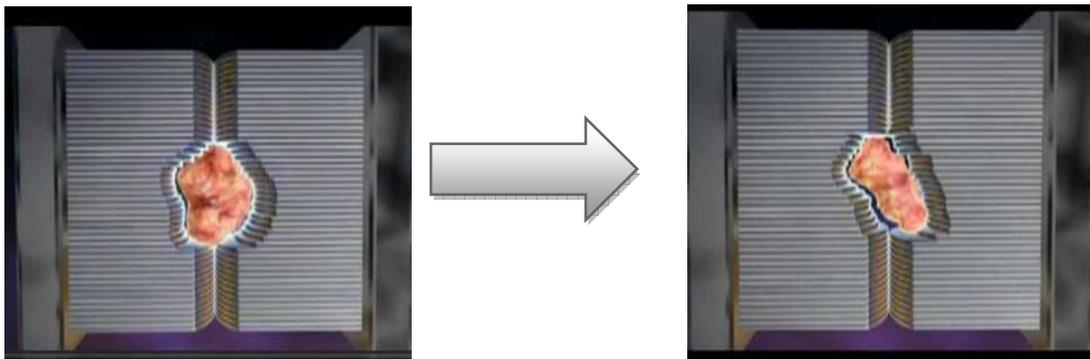
---

### I.2.1 La Radiothérapie Conformationnelle 3D

Le but de la radiothérapie externe est de traiter les cancers en délivrant le maximum de dose de rayons X produits par des accélérateurs linéaires, Linac, à la tumeur en épargnant au maximum les tissus sains environnants. La radiothérapie recourt à des processus complexes depuis l'acquisition des données anatomiques jusqu'au traitement du patient avec les Linacs. La planification du traitement, est une étape principale en radiothérapie, étape dans laquelle la balistique d'irradiation, le nombre d'unités moniteurs ou le temps de traitement, le type de particules photons et/ou électrons et l'énergie des faisceaux sont définis. Le plan de traitement est réalisé à l'aide d'un système informatisé (Traitement Planning System, TPS) qui comporte généralement un ou plusieurs algorithmes de calcul de dose. Ces algorithmes, théoriquement devraient être capables de prendre en compte tous les phénomènes physiques influençant le calcul de la dose à délivrer au patient. Aujourd'hui, ils permettent de calculer la dose selon deux modes: un mode « homogène » sans correction de densité tissulaire et un mode « hétérogène » avec la prise en compte de l'effet des hétérogénéités des tissus. Le dosimétriste ou le radio physicien utilise le système de planification de traitement d'une manière interactive pour calculer les distributions de dose, optimiser les orientations et les formes des champs d'irradiation. Après avoir fait valider le plan de traitement par le radiothérapeute, le physicien calcule le temps de traitement en accord avec la prescription médicale validée. Ensuite, les paramètres d'irradiation et les images de référence (Digitally Reconstructed Radiogram DRR) seront envoyés depuis le TPS vers l'accélérateur via un logiciel de gestion et de traçabilité des paramètres et actes d'irradiation : l'OIS (Oncology Information System).

## I.2. 2. La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité RCMI

La Radiothérapie de Conformation avec Modulation d'Intensité (RCMI en français ou IMRT en anglais) est une technique de radiothérapie qui consiste à délivrer la dose au volume cible en variant l'intensité émise à l'intérieur de chaque faisceau, (Figure I.1). Cette technique permet d'augmenter la dose au volume cible, de diminuer la dose au tissus sains avoisinant la tumeur et d'obtenir une meilleure conformation de la dose délivrée et éventuellement délivrer une distribution de dose plus homogène dans le volume cible. Les exemples les plus significatifs sont ceux de la prostate et des tumeurs de la tête et du cou, [1,2].



**Figure I.1: Déplacement modulé des lames du collimateur mutilâmes pour se conformer, pour chaque incidence, au volume cible « PTV » en rouge.**

## I.2. 3. Les procédures de planification des traitements par radiothérapie

Les procédures et étapes de planification d'un traitement sont, [3] :

- Choix du système de contention qui doit être adapté au patient. La position du patient doit être la mieux adaptée possible au traitement : confort, reproductibilité, protection des tissus sains.
- Acquisition des données anatomiques par scanner X (voire IRM) et transfert des images sur le TPS. Le TPS importe les images au format DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine).
- Définition et délimitation des contours correspondant à la définition des volumes tumoraux et aux structures saines comme les organes à risque.
- La dosimétrie et la balistique, qui comprennent la mise en place des faisceaux, le choix de l'énergie, les incidences, la pondération, DSP. La conformation des champs aux structures à irradier avec les collimateurs mutilâmes et l'utilisation des modificateurs de faisceaux : bolus, filtre en coin.
- Calcul de dose et optimisation dosimétrique qui nécessitent le choix de l'algorithme de calcul de dose. Celui-ci va donner le nombre d'Unités Moniteur pour chaque faisceau.
- Evaluation du plan de traitement et optimisation dosimétrique. La validation du plan de traitement se fait par l'analyse visuelle de la distribution spatiale de dose, et surtout l'analyse des distributions volumiques de dose en utilisant l'histogramme dose-volume.

- Validation du plan de traitement avec la vérification du calcul des Unités Moniteur pour chaque champ et le transfert du plan de traitement vers l'appareil de traitement.
- Mise en place du patient sous l'accélérateur.

#### **I.2. 4. Recommandation de l'ICRU pour la radiothérapie externe**

Le médecin utilise les données fibroscopies, opératoire, histopathologies et surtout radiologiques pour définir les volumes cibles et les organes à risques. Ces données sont obtenues par le scanner, l'Imagerie par résonance magnétique (IRM) et la TEP. La définition de volumes cibles et les concepts de marge de sécurité ont été introduits par les rapports 50 et 62 de la Commission Internationale des Unités et des mesures Radiologiques ICRU50 et ICRU62, [4, 5]. Ces rapports sont dédiés à la prescription, l'enregistrement et le compte rendu de la radiothérapie externe par faisceaux de photons.

##### **1). Définition des volumes cibles et des marges de sécurité**

La Figure I.2 représente les volumes tumoraux, le volume à traiter et le volume à irradier:

**Volume tumorale macroscopique (Gross Tumor Volume, GTV) :** représente la tumeur macroscopique visible par l'imagerie.

**Volume cible anatomo-clinique (Clinical Target Volume, CTV) :** représente le volume de tumeur plus une marge tenant compte des extensions microscopiques.

**La marge interne (Internal target volume, ITV) :** prend en compte les mouvements internes liés à la respiration.

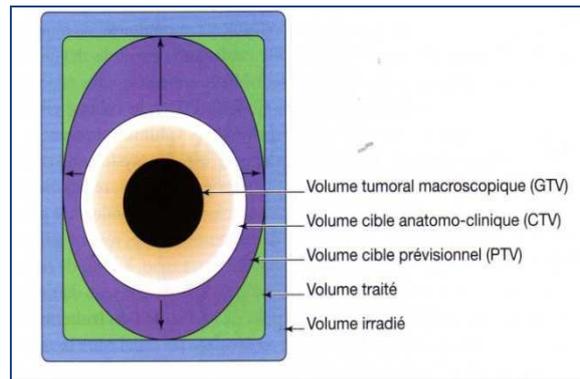
**La marge liée aux incertitudes de réalisation du traitement (Set Up Margin, MS) :** cette marge correspond au décalage entre la zone irradiée (coordonnées de l'installation) et le volume interne (coordonnées du patient).

**Volume cible prévisionnel (Planning Target Volume, PTV):** représente le volume cible planifié interne tenant compte de toutes les incertitudes de positionnement du patient.

**Le volume traité (Treated Volume, TV ):** est le volume total de tissus recevant au moins la dose minimale délivrée au volume cible prévisionnel. La dose nécessaire pour obtenir le résultat attendu du traitement. Dans le cas de radiothérapie conformationnelle, ce volume est très proche de celui du volume cible prévisionnel.

**Le volume irradié (Irradiated Volume, IV):** est le volume qui reçoit une dose considérée comme importante pour la tolérance des tissus sains (hors organes à risques).

**Le traitement par radiothérapie est basé sur le PTV. Dans notre étude, nous avons utilisé les images scanner X. Cette étude dosimétrique est basée sur le volume PTV.**



**Figure I.2 : Les volumes tumoraux, le volume traité et le volume irradié.**

## 2). Notion d'organe à risque

Il s'agit des tissus normaux dont la sensibilité à l'irradiation peut conduire à modifier la prescription et ou le plan de traitement. Il existe trois classes d'organes à risque, [6].

- **La classe 1** : correspond aux organes critiques car susceptibles, en cas de lésions graves, d'entraîner la mort ou une morbidité sévère.
- **La classe 2** : correspond aux organes à risque dont la lésion est susceptible d'entraîner une morbidité modérée à faible.
- **La classe 3** : correspond aux organes à risque dont la lésion conduit à une morbidité transitoire ou pas de morbidité.

### I.2. 5. Les erreurs en radiothérapie

Nous pouvons classer les erreurs en radiothérapie en deux catégories : les erreurs systématiques et les erreurs aléatoires.

Les erreurs systématiques sont principalement dues aux erreurs de préparation du traitement : alignement du patient lors de l'examen TDM, les mouvements des organes, délimitation du volume cible. Ces erreurs se produisent entre l'étape de préparation du traitement et la première ou la deuxième séance de traitement. Les erreurs de calculs de dose sont de cette catégorie.

Les erreurs aléatoires peuvent se produire durant l'exécution du traitement à n'importe quelle séance.

Nous considérons en général que les erreurs systématiques et aléatoires de l'ordre de 1mm sont acceptables, Hurkmans et al, [7].

### I.2. 6. Les principales incertitudes de dose associées au TPS

La dose réelle délivrée au patient n'est pas exactement égale à la dose calculée par le TPS. Il existe différentes incertitudes dans le calcul de dose. Elles sont notamment associées au positionnement de patient et la mobilité des organes, les incertitudes géométriques liées à l'appareil de traitement : rotation du bras, DSP, taille des champs, l'étalonnage de la machine en dose par UM et le mode de calcul de dose lui-même effectué par le TPS. Le Tableau I.1 regroupe les principales incertitudes

associé de l'utilisation d'un TPS. Ces principale incertitudes ont cité par IAEA 2004, table 19 et le rapport n°27 de la SFPM en 2010, [8, 11].

	<b>Type d'incertitude associée</b>
<b>Données de base</b>	Incertitudes de mesure (reproductibilité, ...) Résolution du détecteur, sensibilité Instabilité de l'accélérateur
<b>Périphériques (Entrée-sortie)</b>	Génération de contours (digitaliseur, films, ...), résolution de l'affichage des images
<b>Transfert de données</b>	Imprécision sur la manière dont le logiciel écrit et lit des données (spécialement pour les CT et IRM)
<b>Données individuelles des patients</b>	Reproductibilité du positionnement Mouvement des organes Utilisation d'images présentant des défauts (ex : distorsion en IRM)
<b>Volumes, paramètres des faisceaux</b>	Variabilité inter et intra-opérateur dans la définition des contours entraînant des paramètres faisceaux différents
<b>Limites du calcul de dose</b>	Incertitude liées aux algorithmes de calcul de dose qui apportent toujours une solution approximative à des problèmes physiques complexes Choix des paramètres de modélisation qui influence directement le résultat
<b>Limites de l'évaluation du plan de traitement</b>	La précision des HDV est affectée par la précision des volumes et des doses La précision des HDV est affectée par le nombre de points et leur localisation

**Tableau I.1 : Les principales incertitudes liées à l'utilisation du système de planification TPS.**

Ahnesjö et Aspradakis, en 1999 ont évalué les incertitudes actuelles et dans le futur en pourcentage pour la dose absolue délivrée au patient au cours de la procédure complète de traitement en utilisant des faisceaux de photons, [9]. Cette évaluation a été cité dans le rapporte 27 de la SFPM, Tableau I.2.

Source d'incertitude	Incertainitude actuelle (%)	Incertainitude dans le futur (%)
Dose dans l'eau au point de calibration	2,5	1
Passage à la dose aux autres points	0,6	0,3
Stabilité de la chambre moniteur	1	0,5
Homogénéité du faisceau	1,5	0,5
Données du patient	1,5	1
Repositionnement patient et mouvement des organes	2,5	2
Total (sauf calcul de dose)	4,3	2,5
Algorithme calcul de dose (différentes hypothèses)	1 / 2 / 3 / 5	1 / 2 / 3
<b>Total</b>	<b>4,4 / 4,7 / 5,2 / 6,6</b>	<b>2,7 / 3,2 / 3,9</b>

**Tableau I.2 : Evaluation des incertitudes de la dose absolue délivrée au patient au cours de la procédure complète de traitement utilisant des faisceaux de photons.**

### **I.2. 7. Classification et les indices du risque associé à la dose calculé par le TPS**

L'expérience en radiothérapie dans le monde a mis en évidence certains types de défaillances en radiothérapie externe qui peuvent causer des accidents. Citons par exemple les problèmes d'équipements (logiciels), de maintenance, d'étalonnage du faisceau, du Systèmes de planification des traitements (TPS), du paramétrage et de la délivrance du traitement. La Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR), dans sa publication 86, traite de la prévention des expositions accidentelles chez les patients recevant une radiothérapie. Elle a considéré qu'un écart substantiel par rapport à la prescription caractérise un accident d'exposition. Cet écart englobant l'identification du patient, la définition du volume cible, la dose à délivrer aux sites anatomiques, le fractionnement de la dose et la distribution de la dose.

Le rapport n°86 de la commission internationale de radioprotection (ICRP 2000) et le rapport AAPM TG35 (AAPM 1993) ont classé les accidents de radiothérapie en deux types de risque, [3, 10, 11, 12].

- **Les accidents de type A** : correspondent à un surdosage supérieur ou égal à 25% de la dose totale. Ces accidents peuvent être directement responsables de complications susceptibles de mettre en jeu la vie du patient.
- **Les accidents de type B** : correspondent à des surdosages de la dose totale compris entre 5% et 25%. Ces accidents augmentent significativement la probabilité d'un résultat thérapeutique inacceptable par rapport au résultat attendu.

La société française de physique médicale (SFPM) a proposé un indice de risque à partir des rapports publiés sur l'assurance qualité des TPS (AAPM 1998, IAEA 2004, ESTRO 2004, NCS 2006), [11]. Cet indice combine une estimation de la probabilité de survenue et de la gravité d'une erreur pour les différentes étapes du plan de traitement sur TPS. Cet indice a une pondération de 1 à 3, représentant trois niveaux de risque. Le poids traduit le risque associé à l'étape considérée, plus il est élevé plus l'étape est critique.

- **Niveau 1:** représente un risque d'erreur entachant la précision (géométrique ou dosimétrique) des résultats sans que soient attendues des conséquences cliniques significatives.
- **Niveau 2:** représente un risque d'erreur de faible probabilité, mais susceptible d'avoir de graves conséquences cliniques.
- **Niveau 3:** représente un risque d'erreur de forte probabilité, susceptible de graves conséquences cliniques.

Le Tableau I.3 regroupe les étapes de planification de traitement avec le risque associé. Il a été extrait du rapport SFPM N°27, 20 10.

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

**Tableau I.3 : Les étapes de planification de traitement avec le risque associé.  
Extrait du rapport SFPM N° 27, 2010.**

### I.3. Les méthodes de calcul de dose: Etat de l'art

#### I.3.1. Bases conceptuelles et grandeurs physiques en radio physique médicale

Les photons générés par le Linac subissent une cascade d'interaction au niveau de la tête d'irradiation et dans le patient. Les photons primaires sont les photons qui déposent leur énergie dans le patient sans subir d'interaction préalable. Par contre, les photons diffusés dévient leurs trajectoires initiales suite à une ou plusieurs interactions. Les interactions prépondérantes des photons de haute énergie avec les tissus relèvent de l'effet Compton. Lors d'un traitement en photon, ce qui contribue à la dose en profondeur est représenté par :

- Les photons primaires issus de la cible située dans la tête d'irradiation
- Les photons diffusés provenant de la tête de l'accélérateur
- Les photons diffusés dans le patient
- Les électrons de contamination provenant de la tête de l'accélérateur

Ces différentes composantes déposent leur énergie qui contribue à la dose délivrée, voire Figure I.3.

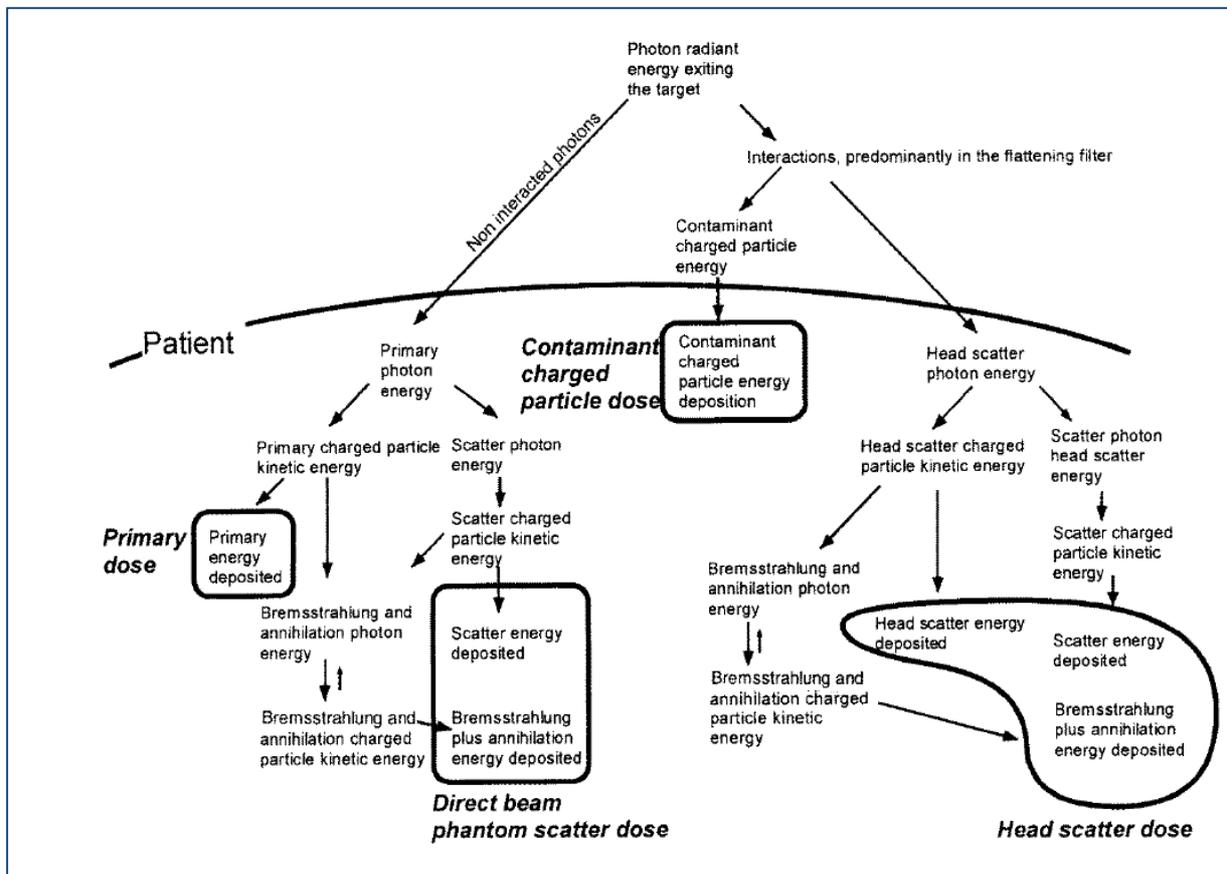


Figure I.3 : La contribution des différentes particules à la dose reçue par les patients (Après A Ahnesjö et M M Aspradakis).

## Grandeurs physiques en radio physique médicale

**TERMA (Total Energy Released per unit Mass)** : représente l'énergie totale libérée par unité de masse, en J/kg ou gray (Gy). Cette grandeur caractérisée par le coefficient linéaire d'atténuation mesurée en  $\text{cm}^{-1}$ . Ce coefficient représente la probabilité d'interaction par unité de parcours. Il varie avec l'énergie (E), la densité ( $\rho$ ) et le nombre atomique (Z effective). Le TERMA est donné par la fonction suivant :

$$\text{TERMA} = \Psi \left( \frac{\mu}{\rho} \right) \quad \text{I.1}$$

$\Psi$  est la fluence énergétique de faisceau.

**KERMA (Kinetic Energy Released per unit Mass)**: est l'énergie cinétique libérée et transférée aux particules chargées par unité de masse, mesurée en Gy. Cette unité est caractérisée par le coefficient linéaire de transfert en énergie mesurée en  $\text{cm}^{-1}$ .

$$K_{\text{air}} = \Psi \left( \frac{\mu_{\text{tr}}}{\rho} \right)_{\text{air}} \quad \text{I.2}$$

**Dose** : est l'énergie absorbée (dE) par unité de masse (dm) , mesurée en Gy :

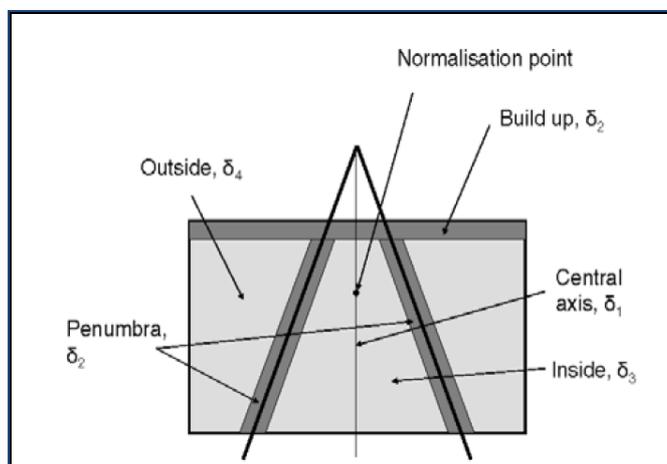
$$D = dE/dm \quad \text{I.3}$$

**Unité moniteur UM**: en radiothérapie externe, l'accélérateur Linac délivre la dose au patient sous forme d'Unité Moniteur. L'accélérateur est réglé pour délivrer une certaine dose dans des conditions de référence. 1UM = 1cGy pour un champ d'irradiation  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  à une distance source - détecteur de 100cm et à la profondeur du maximum de dose.

### I.3.2. Précision et tolérance des écarts acceptables pour la dose calculée par un algorithme

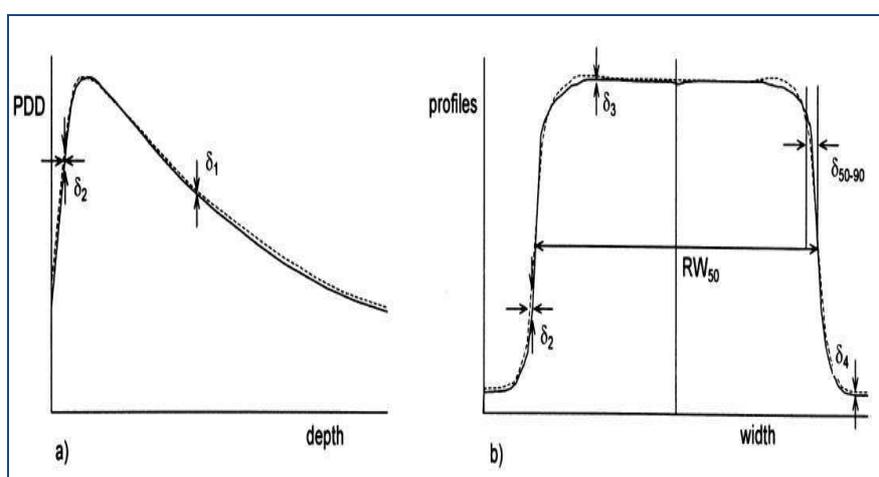
L'algorithme de calcul de dose doit calculer la dose délivrée avec bonne précision. Il doit aussi prendre en compte les processus physiques et le transport des particules primaires et secondaires, notamment pour la prise en compte des hétérogénéités tissulaires du patient et à l'interface tumeur-tissu. La précision du calcul de dose dépend directement de la précision des algorithmes de calcul de dose. Ces algorithmes sont implantés dans le système de planification de traitement (TPS). Ils doivent calculer la répartition spatiale de la dose dans le patient en rapport avec la dose prescrite par le radiothérapeute et la balistique définie par le radio physicien médical. Cette étape doit être précise et rapide pour l'application en routine clinique. Le TPS dispose des données de base de l'accélérateur que sont les données géométriques, les rendements en profondeur et les profils.

Venselaar et al en 2001 ont proposé des valeurs de tolérances en fonction de la région considérée, [13]. La Figure I.4 représente la définition des différentes régions dans un faisceau, fonction du gradient de dose, pour lesquels les critères de tolérance de dose acceptable sont donnés dans le Tableau I.4.



**Figure I.4 : Définition des différentes régions dans un faisceau en fonction du gradient de dose pour lesquels les critères de tolérance sont donnés (tableau 5).**

La Figure I.5 représente le rendement en profondeur et le profil de dose pour quatre régions. Dans la Figure I.5,  $\delta_1$  représente la région de forte dose et de faible gradient,  $\delta_2$  représente la région de fort gradient et forte dose,  $\delta_3$  représente la région de forte dose et de faible gradient,  $\delta_4$  représente la région de faible dose et de faible gradient. Le Tableau I.4 regroupe les tolérances et les critères d'acceptabilité pour les validations expérimentales. Ils sont proposés en fonction de la région et du cas géométrique.  $\delta_{50-90}$  est la distance entre le point de 50% et 90% de la dose relative au maximum du profil dans la pénombre « beam fringe ».  $RW_{50}$  est la largeur radiologique du profil mesuré à la moitié de sa hauteur par rapport à la valeur de l'axe de faisceau.



**Figure I.5 : Illustration des différentes régions utilisées pour la comparaison de dose calculée et mesurée : a). Rendement en profondeur, b). Profil de dose.**

	Région	Cas homogène, géométrie simple	Cas géométrie complexe	Cas géométrie plus complexe ****
<b>δ 1</b>	Axe central du faisceau- Forte dose et faible gradient	2%	3%	4%
<b>δ 2 *</b>	Région d'équilibre électronique sur l'axe du faisceau, pénombre sur les profils de dose – forte dose et fort gradient	2mm ou 10%	3 mm ou 15	3 mm ou 15%
<b>δ 3</b>	En dehors de l'axe central – forte dose et faible gradient	3%	3%	4 %
<b>δ 4 **</b>	En dehors des bords du faisceau faible dose et faible gradient	3%	4%	5 %
<b>RW<sub>50</sub> ***</b>	Largeur isodose 50% - forte dose et fort gradient	2mm ou 1% de la taille du champ	2mm ou 1% de la taille du champ	2mm ou 1% de la taille du champ
<b>δ 50-90</b>	Marge du faisceau (distance 50-90%) forte dose et fort gradient	2mm	3 mm	3 mm

**Tableau I.4 : Tolérances et critères d'acceptabilité pour les mesures expérimentales proposées en fonction de la région considéré, adapté d'après Venselaar et al. en 2001. Cas complexes (filtres en coin, hétérogénéités, asymétries, caches/MLC)**

\* Une des 2 valeurs de tolérance doit être utilisée.

\*\* Ces valeurs sont normalisées par rapport à la dose en un point à la même profondeur sur l'axe central ou par rapport à la partie non cachée dans le cas des caches/MLC.

\*\*\* La valeur en pourcentage doit être utilisée pour des champs de taille supérieure à 20 cm.

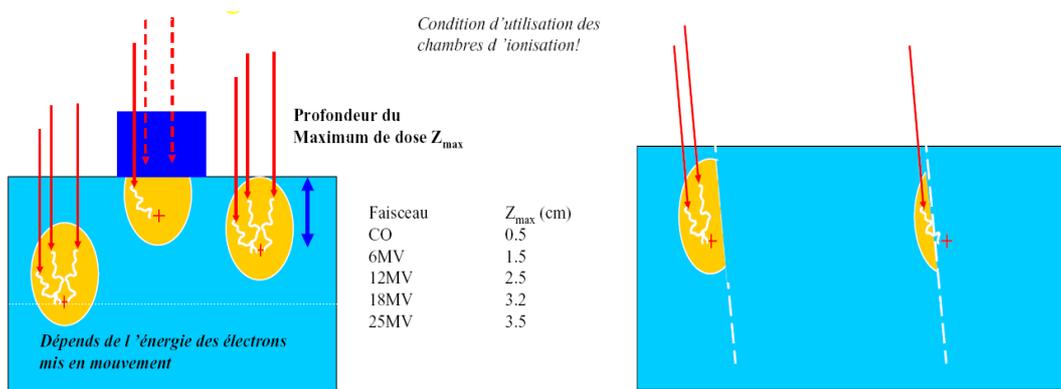
\*\*\*\* Les cas « plus complexes » sont ceux comprenant au moins 2 « géométries complexes ».

### I.3.3. Equilibre électronique dans un milieu de faible densité

Le processus de dépôt d'énergie dans les tissus peut se décomposer en deux phases. La première partie appelée le « build-up ». Elle représente la mise en équilibre électronique longitudinale de la dose qui est lié au déplacement des électrons secondaires (*cf Figure I.6*). Plus l'énergie sera élevée et donc plus l'énergie transmise aux électrons sera importante, plus le build-up s'étendra sur une plus grande distance. La deuxième partie correspond à une série de décroissances exponentielles, liées aux différents coefficients d'atténuation des milieux traversés. L'état d'équilibre électronique d'un type de particule chargée se produit entre les particules chargées entrant et sortant dans une petite région d'intérêt. Ce

phénomène se produit à l'interface air-peau et aux interfaces entre différents milieux de densités différentes constituant un volume anatomique hétérogène.

La faible densité provoque une augmentation du flux des photons diffusés et des électrons secondaires. Cela conduit à une perte d'équilibre électronique et une diminution de la dose dans les tissus adjacents. La diminution de dose et la perte d'équilibre électronique dépendent de l'énergie, de la taille et de la géométrie du faisceau. Dans ce cas, le profil du faisceau se dégrade en raison de la portée accrue des électrons secondaires dans les poumons, ce qui cause une perte de dose en bordure de faisceau et augmente la pénombre. Les méthodes de correction ne modélisent pas la dose dans la région de déséquilibre électronique, [9, 14].



**Figure I.6: a).équilibres électroniques longitudinal et b).équilibre électronique latéral.**

### I.3.4. Classification des méthodes de calcul de dose

#### I.3.4.1. Algorithmes basés sur la correction des données de base

Ces algorithmes utilisent les données mesurées avec un fantôme d'eau. Ils utilisent les mesures expérimentales de distributions de dose telle que le rendement en profondeur et les profils de dose pour différentes tailles de champ. Les algorithmes basés sur cette méthode ont pratiquement disparu et de nouveaux algorithmes basés sur la méthode de séparation primaire-diffusé ou la méthode de superposition convolution sont apparus et sont commercialisés.

#### I.3.4.2. Méthodes globales basées sur la séparation des rayonnements primaires et diffusés

Cette méthode a été longtemps utilisée dans les TPS, en particulier au cours des années 90. Cette méthode a été d'abord développée par Clarkson (1941), [15]. Puis par Cunningham (1972), [16, 17]. Cunningham a introduit le rapport diffusé-air (scatter air ratio, SAR) pour décrire la variation de la dose diffusée dans l'axe du faisceau à la profondeur  $Z$  avec un champ carré de côté «  $s$  ». Cette méthode consiste à calculer séparément la dose primaire et la dose diffusée. La technique est basée sur le découpage des champs en secteurs circulaires. La dose en un point est

la somme de la contribution de la composante primaire (P) et de la composante diffusé (S).

**Le calcul de la composante de dose primaire « Primary, P » :** la dose primaire présente la première interaction des photons dans le fantôme. La dose primaire est donnée par l'équation suivante :

$$P = D_A \times \text{TAR} (z, 0) \times F \quad \mathbf{I.4}$$

Avec :  $D_A$  la dose mesurée dans l'air ;  $\text{TAR} (z, 0)$  le rapport tissu-air (Tissu Air Ratio, TAR) défini sur l'axe du faisceau d'irradiation à la profondeur  $z$ , extrapolée pour une taille de champs nulle «  $s'=0$  ».  $F$  est un facteur qui traduit la variation de la dose dans le champ. Il prend en compte la pénombre, conséquence du fait que, d'une part, la source n'est pas ponctuelle, d'autre part, le collimateur n'arrête pas la totalité des photons en provenance de la source.

**Le calcul de la composante de dose diffusée « Scatter ,S » :** la dose diffusée est la dose déposée par des photons ayant interagi plus d'une fois dans le milieu. Le champ d'irradiation est décomposé en secteurs circulaires de centre défini avec un angle  $\Delta\theta_i$  et de rayons  $r_i$ . La contribution du diffusé pour un point est la somme de diffusé pour tous les secteurs  $n$ . Le rapport diffusé-air est donné par :

$$\text{SAR}(z,s') = \Delta\theta/2\pi \sum_i^n \text{SAR}(z,r_i) \quad \mathbf{I.5}$$

Avec :  $\text{SAR} (z, s')$  le rapport diffusé - air à la profondeur  $z$  pour une taille de champs «  $s'$  » ;  $\text{SAR} (z, r_i)$  le rapport diffusé - air à la profondeur  $z$  pour un champ circulaire de rayon  $r_i$  ;  $n$  le nombre total de secteurs. Alors, la dose diffusée est :

$$S = D_A \times \text{SAR} (z, s') \quad \mathbf{I.6}$$

**Le calcul de la dose totale :** la dose totale est définie comme la somme de la dose primaire et de la dose diffusée. Elle est donnée par l'équation suivante :

$$D(x,y,z) = P(x,y,z) + S (x,y,z) = D_A \times [\text{TAR} (z, 0) \times F + \text{SAR} (z, s')] \quad \mathbf{I.7}$$

### **I.3.4.3. Méthodes basées sur les phénomènes physiques fondamentaux**

Ces algorithmes calculent le dépôt de dose à partir des phénomènes physiques fondamentaux correspondant aux interactions des particules. Ils prennent en compte les données anatomiques du patient tel que la géométrie et les densités électroniques. Ils peuvent être divisés en 2 catégories :

- Les méthodes basées sur la superposition de Kernel
- Les méthodes de Monte Carlo.

### I.3.4.3.1. Méthodes basées sur la superposition - convolution de kernels

#### Principe et définition

Les méthodes de convolution basées sur le Pencil Beam ont été proposées au début des années 1980. Ces algorithmes basés sur la méthode de Monte Carlo (Boyer et al en 1986, Mohan et al 1986, Ahnesjo, 1989, Mackie et al. 1985, Ulmmer et al 1996), [18, 19, 20, 21, 22]. La dose calculée par ce modèle est obtenue en deux phases successives : d'abord est calculé le TERMA et ensuite les kernels. Le lien entre ces deux phases est effectué au moyen d'une convolution. Cette méthode prend en compte la dose déposée par toutes les interactions de photon. Le TERMA présente l'énergie transférée par tous les photons primaires dans une unité de masse. Le Kernel (point spread functions) est la fraction d'énergie par unité de volume déposée par les particules secondaires « photons et électrons ». Le Kernel peut être appelé aussi le noyau de dépôt d'énergie. Le Kernel décrit la distribution de l'énergie déposée dans un milieu infini autour d'un site d'interaction primaire appelé le « point Kernel ». Il existe deux types de Kernel :

- Point Kernel
- Pencil Beam Kernel.

Nous allons détailler dans la partie suivante le principe de chaque modèle.

#### 1). Modèle du point Kernel

Dans ce modèle le TERMA est réalisé en traçant le parcours radiologique des particules le long d'une ligne traversant une série de voxels « ray tracing ». Puis, est superposé au TERMA la réponse pour chaque Kernel. La dose  $D(p)$  en un point  $P$  caractérisé par  $(x,y,z)$  est obtenue par la superposition de tous les kernels aux points  $q(x',y',z')$  de volume  $dVq$  et du TERMA correspondant au point  $q$ .

$$\text{Dose}(p) = \iiint T(q) \times K(x - x', y - y', z - z') dVq \quad \text{I.8}$$

Où  $T(q)$  est le TERMA donné par l'équation suivante :

$$\text{TERMA} = \mu/\rho(x', y', z') \times \Psi(x', y', z') \quad \text{I.9}$$

$dVq = dx dy dz$  est le voxel de volume élémentaire et  $K$  est le Kernel.

$\Psi(x', y', z')$  est la fluence énergétique au point (en  $J.m^{-2}$ ).

$\mu/\rho(x', y', z')$  est le coefficient d'atténuation massique du milieu en  $m^2.kg^{-1}$ .

Le modèle de dose peut être calculé par la méthode de Monte Carlo et généralisé en tenant compte des variations spectrales du faisceau de photons. Différentes méthodes ont été envisagées pour accélérer le calcul de dose tel que la Transformée de Fourier rapide (FAST Transforme Technique, FFT) et une technique spécifique, Collapsed Cone.

- **Transformée de Fourier rapide FFT**

L'algorithme FFT a été introduit par (Boyer and Mok 1985) pour des kernels invariants. Cet algorithme a des limites pour calculer la dose dans un milieu hétérogène de faible densité. Cette limitation existe aussi avec Pencil Beam Kernel, [23].

- **Collapsed Cone Convolution**

La méthode « collapsed cone convolution » a été introduite par (Ahnesjo en 1989). Le principe est d'utiliser des noyaux (kernels) exprimés en coordonnées sphériques. Ce qui permet d'avoir une direction de transport d'énergie comme un cône partant du point central.

- **Calcul de la dose en milieu hétérogène**

L'application de ce modèle dans des milieux hétérogènes est basée sur le calcul du TERMA et mise à l'échelle « scaling » de tous les noyaux poly énergétiques de Kernel par la densité électronique moyenne entre le volume récepteur (r) et le volume source (s). La mise à l'échelle de densité est basé sur le théorème (O'Conner 1957, Ahnesjo et al 1987). La dose en milieu hétérogène est donnée par l'équation suivant (M M Aspradakis et al. 1997) :

$$D(r) = \sum_{\text{volume } \bar{s}} \bar{T}(\bar{s}) \cdot \frac{\rho(\bar{s})}{\rho_{\text{eau}}} \cdot c^2(\bar{r}, \bar{s}) \cdot h \rho_{\text{eau}} (c(\bar{r}, \bar{s})(\bar{r} - \bar{s})) \cdot V_{\bar{s}} \quad \text{I.10}$$

Avec : T(s) la contribution de TERMA ;  $h \rho_{\text{eau}} (c(\bar{r}, \bar{s})(\bar{r} - \bar{s}))$  la mise à l'échelle de densité pour un Kernel poly-énergétique ;  $C^2(\bar{r}, \bar{s})$  le facteur qui permet de calculer la densité moyenne le long de la ligne du site d'interaction sur le site de dépôt de dose,

$$c(\bar{r}, \bar{s}) = \frac{1}{\rho_{\text{eau}}} \int_0^1 \rho(\bar{r} + a(\bar{s} - \bar{r})) da \quad \text{I.11}$$

Où a est compris entre 0 et 1.

## 2). Pencil Beam Kernel

Le Pencil Beam ou « Single Pencil Beam » a été introduit par Ahnesjo et al. en 1992. Le principe est de décomposer le faisceau initial en faisceaux élémentaires de section semi infini pour réduire le temps de calcul. Le principe est basé sur le point Kernel pré calculé le long du trajet des particules primaires. La dose est donnée par l'équation suivant :

$$\text{Dose}(p) = \int \int \int_{\text{ES}} \Psi_E(x', y') K_{\text{PK}}(E, x - x', y - y', z) dx' dy' dE \quad \text{I.12}$$

Avec :  $\Psi_E(x', y')$  la fluence énergétique des photons primaire au point de coordonnées  $(x', y')$  à l'entrée du fantôme;  $K_{\text{PK}}$  le Pencil Kernel mono-énergétique pré calculé pour un milieu donné.

## **Calcul de la dose en milieu hétérogène**

Le principe est de calculer la dose en 3D suivi par l'application d'un facteur de correction. La méthode Pencil Beam est très utilisée pour le calcul tridimensionnel de dose. Mais, cette méthode comporte des limites et est imprécise dans des conditions d'hétérogénéités : le modèle Pencil Beam ne prend en compte que les variations de densité le long de l'axe du faisceau, ne modélise pas les photons diffusés dans la direction latérale, néglige les effets de l'élargissement de la pénombre et le manque de rayonnement diffusé dans des régions telles que le médiastin situé entre les deux poumons. Dans cette région des écarts de 5% sont observés pour un traitement en photons d'énergies moyennes Cobalt 60 et 4MV. Des écarts plus importants sont observés de l'ordre de 14% à haute énergie 18MV dans la région de déséquilibre électronique. Ces écarts sont dus aux électrons secondaires, [24, 25].

### **I.3.4.3.2. Méthode de Monte Carlo**

La méthode de Monte Carlo (MC) a été bien détaillée et commentée dans la littérature. Elle est basée sur la simulation du transport des particules depuis leur production jusqu'au dépôt de l'énergie dans le patient. La méthode MC a d'abord été utilisée pour simuler le transport des particules en physique nucléaire et à haute énergie. L'utilisation en radiothérapie est plus récente, et généralement mise en œuvre pour tester la réponse de système de planification de traitement et notamment dans les situations complexes telles que la prise en compte des hétérogénéités tissulaires. Elle est très utile pour faire des études théoriques et pour valider un modèle de calcul dose tel que le modèle de calcul des kernels. En revanche, pour obtenir des résultats plus précis avec une incertitude acceptable, il est indispensable de simuler le transport d'un grand nombre de particules de l'ordre de  $10^7$ . Ce qui implique des temps de calcul relativement longs. Par exemple, une précision acceptable de l'ordre de 2 à 3% nécessite la simulation des trajectoires de plusieurs dizaines de millions de photons incidents avec un temps de calcul impressionnant qui peut atteindre plusieurs jours [26, 27]. Actuellement, des méthodes ont été développées pour accélérer le calcul de dose et permettre à terme l'utilisation dans la routine clinique. Le principe de ces méthodes est basé sur la réduction de la variance ou sur des approximations concernant les processus physiques [28]. A l'heure actuelle, les simulations de Monte Carlo sont encore peu adaptées à la dosimétrie en routine clinique bien qu'elles permettent de modéliser un patient avec une architecture tissulaire hétérogène. Pour ces raisons qui nous semblent acceptables, nous n'avons pas eu recours la méthode de Monte Carlo et nous nous sommes intéressés aux méthodes implantées dans certains TPS tel que la méthode de Clarkson qui est basée sur la séparation des rayonnements primaires et diffusés, et la méthode de superposition convolution.

### **I.3.5. Méthodes de correction de dose pour les faisceaux de photons**

Dans ce paragraphe nous allons décrire en détails la classification et les principes des méthodes de correction de calcul de dose par des faisceaux de photons. Nous allons nous concentrer sur les méthodes de correction d'hétérogénéité utilisées dans cette étude telle que Batho et ETAR, pour plus de détails sur ces méthodes, voir le

Rapport AAPM n° 85. Nous allons évaluer les avantages et les inconvénients de chacune de ces méthodes. L'objectif est de connaître leurs principes et d'identifier leurs limites pour pouvoir interpréter correctement le domaine de validité de ces méthodes.

### I.3.5.1. Classification des méthodes de correction

Le problème de la correction de densité des tissus est bien discuté dans la littérature. Plusieurs algorithmes de correction ont été proposés. Des études ont comparé leurs facteurs de correction en utilisant des fantômes de thorax. Plus récemment la Société Américaine de Physique Médicale (AAPM, 2004) a publié un rapport pour la prise en compte des hétérogénéités tissulaires pour le traitement par les photons. Ce rapport détaille les différentes méthodes de correction sans proposer de recommandations précises pour utiliser une méthode de correction plutôt qu'une autre. Les algorithmes de calcul de dose sont regroupés en différentes catégories en fonction de leur manière de prendre en compte les variations de densité (hétérogénéités). Cette classification est basée sur la dimension de correction des hétérogénéités 1D, 3D et sur la prise en compte du transport des électrons. Nous pouvons identifier quatre catégories regroupées dans le Tableau I.5, [29].

	TERMA	DOSE
1D	<p><i>Local energy deposition (No electron transport)</i></p> <p><b>Category 1</b></p> <p>1.1 Linear attenuation 1.2 Ratio of TAR (RIAR) (Equivalent path length, effective SSD, isodose shift) 1.3 Power law (Batho)</p>	<p><i>Non-local energy deposition (Electron transport)</i></p> <p><b>Category 3</b></p> <p>3.1 Convolution (pencil beam) 3.2 FFT techniques</p>
3D	<p><b>Category 2</b></p> <p>2.1 Equivalent TAR (ETAR) 2.2 Differential SAR (DSAR) 2.3 Delta volume (DVOL) 2.5 3D Beam Subtraction Method</p>	<p><b>Category 4</b></p> <p>4.1 Superposition/Convolution 4.2 Monte Carlo 2.4 Differential TAR (dTAR)</p>

**Tableau I.5: Classification des méthodes de correction d'hétérogénéité en fonction de la dimension de correction (1D, 3D) et du transport des électrons.**

### I.3.5.2. Le principe des méthodes de correction

Les méthodes de correction utilisent un facteur de correction pour corriger la dose dans un milieu hétérogène. Pour cela le calcul de la dose au point de référence s'effectue en deux étapes. La première consiste à calculer la dose en supposant que le patient est homogène avec une densité équivalant à celle de l'eau avec  $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$ . La deuxième consiste à multiplier la dose par un facteur de correction, FC, pour avoir la dose en milieu hétérogène. Ce facteur multiplicatif tient compte des variations de densité des tissus. Il est déterminé de manière différente selon les méthodes de correction. Ce facteur est donné par la fonction suivante :

$$FC = D_{\text{hétérogène}} / D_{\text{homogène}}$$

**I.13**

## 1). Correction unidimensionnelle basée sur la loi de Batho

Batho et al en 1946 ont proposé un facteur de correction empirique en utilisant le TAR élevé à la puissance de la densité. Il s'agit de prendre en compte les photons primaires et diffusés produits entre une couche d'eau et une couche de faible densité 0.35 qui simulent les pommons. Ce principe a été généralisé plus tard par Sontag et Cunningham pour calculer la dose dans une zone hétérogène qui a une densité quelconque différente de l'eau, [29, 30, 31]. Le facteur de correction avec la méthode de Batho Power Law pour un point localisé au-delà d'un milieu hétérogène (cf *Figure 1.7*) est donné par l'équation suivant:

$$FC = \frac{TAR(z_3, AxA)^{\rho_3 - \rho_2}}{TAR(z, AxA)^{1 - \rho_2}} \quad \text{I.14}$$

Sachant que, TAR est le rapport tissu- air qui est donné par :

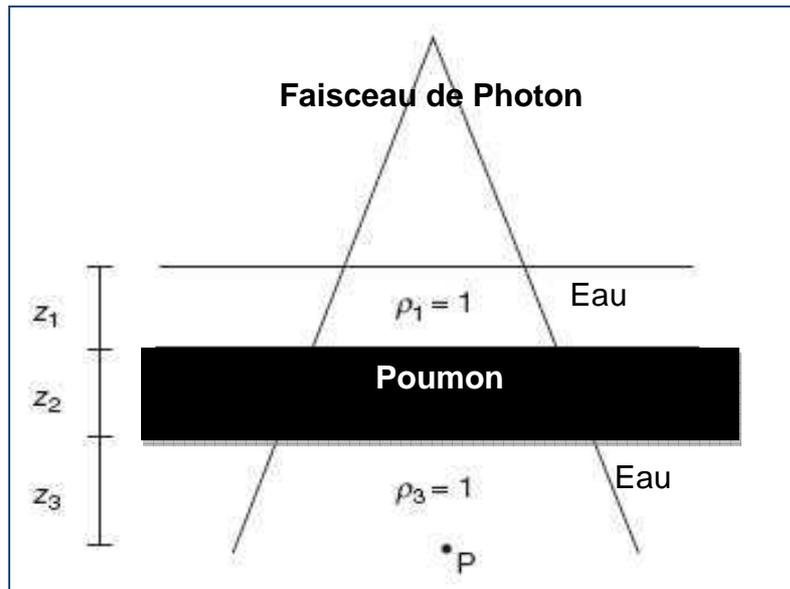
$$TAR = \frac{Dose(c_{dsdet}, Z)}{Dose(c_{dsdet}, Air)} \quad \text{I.15}$$

Avec :  $C_{dsdet}$  la distance source-détecteur

A la taille du champ, Z la profondeur du point du calcul, donné par :

$$Z = Z_2 + Z_3 \quad \text{I.16}$$

La méthode Batho Power Law en utilisant le TAR dans la première couche des hétérogénéités entre la paroi thoracique et le poumon n'est pas exacte. Elle surestime la dose pour un point localisé dans un milieu hétérogène de densité électronique supérieure à l'unité. La Figure 1.7 représente une couche d'hétérogénéité située entre deux couches de tissu équivalent eau et le point de calcul P arbitraire situé sur l'axe central du faisceau au-delà de l'hétérogénéité.



**Figure I.7: Cas d'une couche d'hétérogénéité située entre deux couches de tissu équivalent eau. Le point de calcul P arbitraire situé sur l'axe du faisceau et au-delà de l'hétérogénéité.**

Webb et al, ont modifié la méthode de Batho pour l'adapter aux différentes zones hétérogènes et à la mesure des densités tissulaires scanner X. El-Khatib et al ont proposé d'utiliser le rapport tissu maximum (TMR en anglais, RTM en français) au lieu du TAR pour calculer le facteur de correction dans la région du build up. Le facteur de correction pour la méthode de Batho modifié est donné par l'équation suivante :

$$FC(z) = (\mu_{en}/\rho)_N / (\mu_{en}/\rho)_W \prod_{m=1}^N (TMR(z - z_m + z_{bu}))^{(\mu_m - \mu_{m-1})/\mu_W} \quad \text{I.17}$$

Avec : N le nombre total de couches de différentes densités au-dessus du point de calcul, m les valeurs intermédiaires de N ;  $\mu_m$  et  $\mu_W$  les coefficients d'atténuation linéaire de la couche de numéro m et de l'eau respectivement ;  $(\mu_{en}/\rho)_N$  le coefficient d'absorption massique de la matière dans la couche N et  $(\mu_{en}/\rho)_W$  le coefficient d'absorption massique de l'eau ;  $Z_{bu}$  la profondeur du build up et  $Z_m$  la distance entre la surface et la couche m.

Les études ont montré que, [29, 30] :

- La méthode Batho modifiée calcule bien la dose dans un milieu hétérogène de faible densité (une densité < à l'eau). Mais cette méthode surestime la dose pour un milieu de haute densité et pour une grande taille de champs. L'écart peut atteindre 10%.
- Elle est adaptée au calcul de la dose dans la région du build up en utilisant le TMR. En revanche, elle est limitée dans la région d'équilibre électronique latéral. Elle produit de grandes erreurs dans le poumon pour les petites tailles de faisceaux de photons de haute énergie, parce qu'elle ne prend pas en compte les électrons secondaires.
- Elle est bien adaptée pour des faisceaux de photon de haute énergie de 18M.

- Elle sous-estime le facteur de la correction (12%) dans le milieu pulmonaire pour un champ couvrant la totalité du thorax.

## 2). Correction tridimensionnelle Equivalent Tissue Air Ratio (ETAR)

Cette méthode a été développée par Sontag et Cunningham en 1978. La méthode équivalente TAR (ETAR) a été mise en œuvre dans un TPS commercial des années 1980. Elle a été développée pour calculer le facteur de correction en utilisant les données du scanner X. Cette méthode tient compte des photons primaires, introduit la modification de la taille du champ en fonction de l'hétérogénéité, de la densité en 3D et de l'extension latérale des hétérogénéités. Cependant, elle ne tient pas compte des modifications du diffusé, de la position relative de l'hétérogénéité et elle considère que la distance latérale est infinie. Le facteur de correction pour un point donné est :

$$FC = \frac{TAR(Z', A')}{TAR(Z, A)} \quad \text{I.18}$$

$$\begin{aligned} Z &= Z_1 + Z_2 + Z_3 \\ Z' &= \rho_1 X Z_1 + \rho_2 X Z_2 + \rho_3 X Z_3 \end{aligned} \quad \text{I.19}$$

Où Z est la distances entre la surface et le point d'intérêt, Z' la distances effectif entre la surface et le point d'intérêt. A et A' sont la taille de champ pour Z et Z'. La valeur de « A' » effectif est égal à :

$$A' = A \times \tilde{\rho} \quad \text{I.20}$$

$$\tilde{\rho} = \frac{\sum_i \sum_j \sum_k \rho_{ijk} w_{ijk}}{\sum_i \sum_j \sum_k w_{ijk}} \quad \text{I.21}$$

Sachant que ijk présente les cordonnées X, Y et Z et  $\rho_{ijk}$  la densité électronique pour chaque pixel de l'image scanner X.  $w_{ijk}$  est le facteur de pondération pour chaque élément contribuant au rayonnement diffusé dans le point d'intérêt. Ce facteur dépend des conditions de l'irradiation, du milieu et du point d'intérêt.

Les études ont montré que cette méthode est la mieux adaptée pour l'énergie 6MV. Elle diminue la zone de surdosage de 3.2% à 0.7% pour l'énergie de 6MV pour un point de référence placé à l'isocentre [29, 30, 33].

### I.3.5.3. Les limitations fondamentales des méthodes de correction

La première limite fondamentale est la modélisation du transport des électrons secondaires. Ces méthodes ne prennent pas en compte les électrons secondaires ou les électrons de transport. Les effets des électrons secondaires sont plus importants avec les énergies des photons les plus élevées et surtout dans les tissus de faible densité comme les poumons. La deuxième limite est le calcul imprécis de la

dose dans les régions de build up et à l'interface tissu / tumeur. Cela peut devenir important pour les faisceaux de haute énergie. Dans ce cas la distribution de dose dans les tissus mous peut être fortement modifiée par la présence de faible densité ou lorsque les lésions sont situées près de cavités aériennes telles que le larynx ou le poumon. Dans ces cas les tumeurs situées près de l'interface de tissu de faible densité peuvent être sous dosées en raison d'une perte d'équilibre électronique dans les deux directions latérales et longitudinales [31, 32].

### I.3.6. Influence de l'hétérogénéité tissulaire sur le facteur de correction et la dose

#### I.3.6.1. Influence de la densité, la taille de champs et l'énergie sur le facteur de correction

Chetty et al, 2003 et Rice et al, 1988 ont montré que le facteur de correction dépend de la taille de champ, l'énergie et la densité tissulaire. Orton et al. 1998 ont montré que le facteur de correction d'un champ latéral traversant une densité pulmonaire peut varier de 1,3 à 1,1 en fonction de l'énergie du Cobalt-60 jusqu'à 24 MV. La Figure I.8 montre le facteur de correction en fonction de la taille de champ (*cf Figure I.8.a*) et la densité tissulaire (*cf Figure I.8.b*). Ces facteurs ont été mesurés dans un fantôme équivalent poumon avec trois densités différentes. Ils sont de 0,015 ; 0,18 et 0,31gr/cm<sup>3</sup>. Ils ont été calculés pour une taille de champ de 5 x 5 cm<sup>2</sup> avec un faisceau de 15MV qui traverse 10 cm de poumon. Thomas et al en 1999 ont montré qu'une variation de 10% de densité électronique du poumon conduit à une variation du facteur de correction de 0,7 % avec la méthode de Power Law et 0,6 % avec ETAR pour l'énergie de 6 MV, [29, 33].

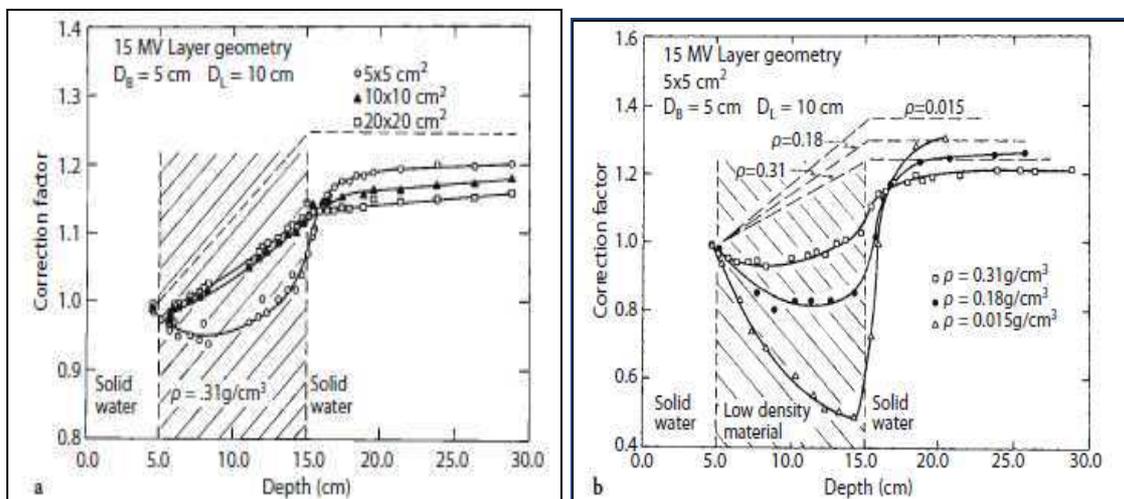


Figure I.8 : Facteur de correction en fonction de la taille de champ (a) et la densité tissulaire (b) pour une géométrie simulant une interface poumon-tissu, emprunté à Rice et al. 1988.

#### I.3.6.2. Influence de la densité sur la dose

Le corps humain est composé d'une variété de tissus et de cavités avec différentes propriétés physiques et radiologiques. Les plus importants parmi ceux-ci, sont les

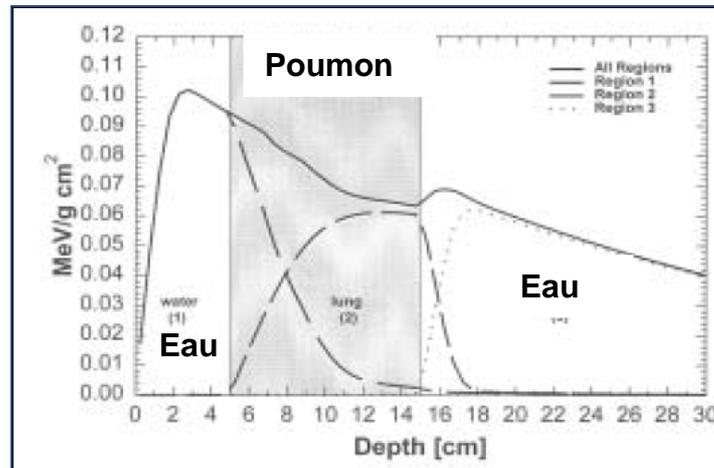
tissus et les cavités qui sont radiologiquement différents de l'eau tels que les poumons et les cavités ORL. Les distributions de dose sont modifiées par la présence de tissu pulmonaire lorsque celui-ci est irradié par des faisceaux de photons. Ces modifications sont imparfaitement rendues par certains TPS, en condition d'hétérogénéité, ce qui conduit à une mauvaise modélisation des distributions de dose aux interfaces de densités différentes. La modélisation du patient consiste à représenter ses données anatomiques telles que la densité, la composition atomique des tissus, etc. Pour obtenir ces données, nous utilisons l'imagerie tomodensitométrie X (TDM). Les images TDM associent à la densité des tissus, traduite en une échelle de contrastes de gris, un nombre d'unités Hounsfield. Nous pouvons prendre en compte les densités dans le TPS à l'aide de la courbe d'étalonnage qui relie les Unités Hounsfield à la densité électronique tissulaire. Les densités volumiques et les compositions chimiques des tissus sont indiquées dans le rapport 44 de l'ICRU (International Commission on Radiation Units and measurements). Nous pouvons distinguer dans le corps humain trois tissus principaux avec des densités distinctes: l'os dur, les tissus mous et les tissus pulmonaires. Les poumons ont la densité la plus faible et constituent le milieu le plus critique, en conséquence, le thorax représente la région anatomique la plus hétérogène avec les poumons, l'air dans les voies respiratoires, le médiastin, la paroi musculo-squelettique.

La densité des tissus influence la dose primaire, la dose diffusée et la production des électrons secondaires. L'importance de la perturbation dépend de la position du point d'intérêt par rapport à/aux hétérogénéités. Pour un faisceau de photons, nous pouvons considérer trois cas en fonction de la localisation du point d'intérêt: avant l'hétérogénéité, dans l'hétérogénéité et au-delà de l'hétérogénéité.

- Si le point d'intérêt est situé avant la zone hétérogène : l'influence de l'hétérogénéité est importante si le point d'intérêt est très proche de sa surface. Alors, elle influence sur la dose rétrodiffusée qui se trouve diminuée.
- Si le point d'intérêt est situé à l'intérieur de l'hétérogénéité : l'hétérogénéité influence à la fois sur l'importance du rayonnement diffusé et sur l'atténuation primaire dans la zone hétérogène et au-delà, ainsi que sur les électrons secondaires surtout près des interfaces. Le résultat de ces variations est différent selon la situation anatomique exacte.
- Si le point d'intérêt est situé au-delà de l'hétérogénéité : l'hétérogénéité influence sur l'atténuation primaire et du diffusé. Là encore le résultat sera variable selon les conditions locales.

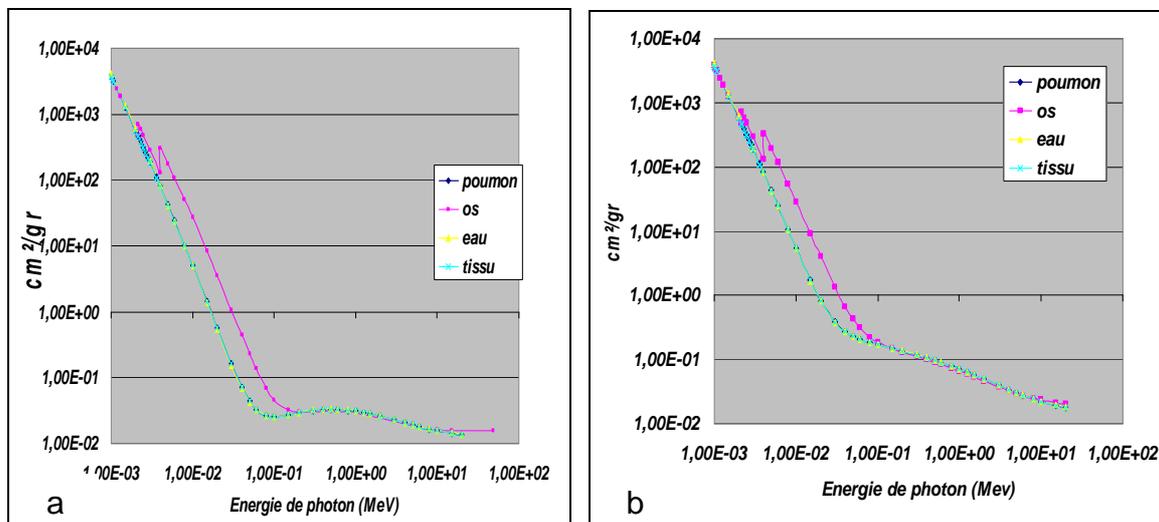
La Figure I.9 illustre la contribution des électrons secondaires dans différentes régions qui ont des densités différentes, [29]. La courbe en trait épais est le rendement en profondeur mesuré sur l'axe d'un faisceau de photons traversant un milieu constitué de deux couches d'eau séparées par du poumon. Nous observons dans la première zone, dans l'eau, un accroissement de la dose (build-up) jusqu'à l'établissement de l'équilibre électronique. Ensuite, la dose est atténuée en profondeur. Les courbes en pointillé montrent les électrons secondaires mis en mouvement dans la couche d'eau et dans le poumon. Les électrons qui ont été mis en mouvement dans le poumon vont être atténués rapidement dans l'eau (région 3). Dans la région 3 de nouveaux électrons sont générés (courbe en pointillé léger). Ceci va établir d'un nouvel équilibre électronique dans la deuxième couche d'eau. Nous pouvons noter que ce

deuxième équilibre électronique est situé à une profondeur moins importante que celle du premier équilibre électronique.



**Figure I.9 : Contribution des électrons secondaires dans différentes régions de densités différentes (eau –poumon- eau) pour un faisceau de photons.**

La Figure I.10 représente une comparaison entre les coefficients d'atténuation massique  $\mu/\rho$  (Figure 10.a) et les coefficients d'absorption massique  $\mu_{en}/\rho$  (Figure 10.b) pour trois tissus : le poumon, l'os et les tissus mous par rapport à l'eau, [34]. Nous constatons que les coefficients d'atténuation et d'absorption massique dépendent de la densité tissulaire et de l'énergie des photons.



**Figure I.10 : Comparaison des coefficients d'atténuation et d'absorption massique pour trois tissus: le poumon, l'os et les tissus mous par rapport à l'eau. <http://www.physics.nist.gov/Divisions/Div846/Gp2/gp2.html>.**

### **I.3.7. Implémentation clinique des algorithmes de calcul de dose dans un service de radio physique médicale**

#### **1). Algorithme de séparation primaire-diffusé « Clarkson »**

L'algorithme de Clarkson est disponible dans le service de physique médicale de Grenoble dans le TPS Dosigray<sup>®</sup> fourni par la société Dosisoft<sup>®</sup>. Les algorithmes basés sur le modèle de séparation primaire-diffusé ont été utilisés pour des traitements qui ont donné des résultats thérapeutiques satisfaisants dans le service. Dans le TPS Dosigray<sup>®</sup> les hétérogénéités tissulaires sont prises en compte par l'application d'un facteur de correction donné par la méthode du RTM ou de Batho. Mais, le service a utilisé cet algorithme sans activer la correction de densité. Le service de radiophysique du CHU de Grenoble a utilisé cette méthode, dans cette configuration (sans correction des hétérogénéités) jusqu'en 2008 et il a construit son expérience médicale sur cette utilisation pour la radiothérapie thoracique.

#### **2). Algorithme de superposition convolution**

Nous pouvons classer les algorithmes basés sur la méthode de superposition convolution de kernels, disponibles actuellement, en fonction de la prise en compte ou non les électrons secondaires.

**Algorithme Pencil Beam Convolution (PBC) :** cet algorithme est basé sur la méthode Pencil Beam Kernel. Il est implanté dans le TPS Eclipse<sup>®</sup> fourni par la société Varian<sup>®</sup>. Il utilise trois méthodes de correction pour corriger la dose dans un milieu hétérogène. D'une part, deux méthodes de correction sont basées sur la méthode de Batho : Batho Power Law (BPL) et Batho modifié (Modified Batho, BM) et d'autre part une méthode basée sur ETAR. Ces méthodes ne prennent pas en compte les électrons secondaires. Depuis 2008 les planifications dosimétriques du CHU de Grenoble sont réalisées à l'aide de TPS Eclipse de la société « Varian ».

**Algorithme Anisotropic Analytical (AAA) :** le TPS Eclipse<sup>®</sup> peut réaliser des calculs dosimétriques à l'aide de l'algorithme AAA (Varian Medical System). Mais, le manque de validation de cet algorithme dans notre service fait qu'il n'est pas encore utilisé et nous n'avons pas fait de comparaisons avec cet algorithme. Il prend en compte les électrons secondaires.

**Algorithme de Colapsed Cone Convolution (CCC) :** cet algorithme est basé sur le point Kernel. Ce modèle est disponible depuis 1996 avec le logiciel Pinnacle<sup>®</sup> de la société ADAC<sup>®</sup>. Il prend en compte les électrons secondaires.

**La dose a été calculée dans le chapitre 3 par Clarkson, PBC et les méthodes de correction, et seulement par PBC et les méthodes de correction dans les chapitres 4 et 5.**

### **I.3.8. Impact clinique lié à l'implémentation d'un nouvel algorithme de calcul de dose**

Plusieurs études ont comparé différents algorithmes de calcul de dose en étudiant l'impact dosimétrique lié à l'implémentation d'un nouvel algorithme, [35, 36, 37, 38]. L'objectif principal de ces études était d'évaluer la prise en compte des hétérogénéités dans des conditions cliniques. Ces études ont été réalisées sur des patients représentant différentes localisations tumorales. Elles ont montré que la distribution de dose dans le volume cible et la protection des tissus sains varient selon l'algorithme de calcul de dose.

Les auteurs recommandent de réaliser des analyses dosimétriques avant d'adopter un nouvel algorithme en clinique. Ils recommandent également d'entreprendre une discussion entre les physiciens et les oncologues pour mettre en évidence les effets et les potentielles conséquences d'un tel changement. Ils prennent en compte la dose délivrée au point de référence et aux OAR. Ces études ont classé les algorithmes de calcul de dose en deux types :

- Type A : les algorithmes qui ne modélisent pas le transport des électrons dans la direction latérale ; ces algorithmes sont les méthodes de Batho, ETAR et Fast Fourier Transform convolution, tous basés sur Pencil Beam.
- Type B : les algorithmes qui modélisent le transport des électrons dans la direction latérale tels que Collapse Cone Convolution et Analytical Anisotropic.

Tommy et al., 2006 ont observé que les différences de dose entre les algorithmes de type (A) et type (B) ne sont pas significatives pour la prostate et le pelvis. Mais, ils ont observé que l'écart varie de 1 à 3% pour l'ORL, 4% pour le poumon en utilisant une énergie 15 ou 18 MV et 2,5% en utilisant 6MV.

Andrew et al., 2008 ont observé qu'en utilisant les mêmes UM, les algorithmes types (B) ont estimé une dose prescrite inférieure à l'isocentre à 3% par rapport aux algorithmes type (A).

Lasse et al., 2009 ont montré que l'algorithme Pencil Beam Convolution surestime les doses minimales et moyennes calculées pour les volumes cibles localisés dans le poumon par rapport aux algorithmes Collapse Cône Convolution, Analytical Anisotropic Algorithme et Monte Carlo. La surestimation augmente lorsque la densité diminue.

Ces études ont conclu que les algorithmes type (B) sont plus exacts au niveau de l'interface et dans l'hétérogénéité. Ces algorithmes ont donné des résultats proches de ceux des simulations Monte Carlo.

## **I.4. Description du projet de recherche**

---

Le traitement par radiothérapie comporte différentes étapes. Une de ces étapes est le calcul de la distribution de dose. La distribution de dose est calculée par un algorithme de calcul de dose qui est implanté dans un système de planification de traitement. La qualité du résultat thérapeutique est en partie liée aux performances de l'algorithme de calcul de dose, notamment en termes de précision et d'exactitude du calcul de dose. Un des principaux défauts de ces algorithmes est leur inexactitude dans les milieux présentant de fortes hétérogénéités comme le thorax ou la région

ORL. Ces algorithmes sont inégaux en termes de capacité de calcul en milieu hétérogène. L'exactitude du calcul de dose dépend de la modélisation des processus physiques et des approximations faites dans chaque algorithme.

Le radiothérapeute prescrit une dose selon son expérience acquise avec un algorithme qui lui a donné des résultats thérapeutiques acceptables et reproductibles sans avoir d'accidents de sur-dosage ou sous-dosage. La prescription de dose doit être suffisante avec un niveau de précision de calcul acceptable pour obtenir un résultat clinique prévisible en termes de stérilisation de la tumeur. En effet, une différence de doses de l'ordre de 7% peut produire un taux de complication inacceptable en cas de surdosage ou un risque de récurrence trop élevé en cas de sous-dosage, [11]. A titre de référence, rappelons que l'exigence de précision de la dose délivrée au PTV selon ICRU est de - 5 à +7%.

Compte tenu des risques liés à un surdosage des tissus sains et à un sous dosage de la tumeur lors du passage d'un modèle de calcul à un autre, il est nécessaire de mettre en œuvre des procédures strictes lors d'un tel changement. En cette matière, force est de constater l'absence de recommandations particulières à suivre. C'est pour répondre le plus rigoureusement possible à ce besoin rencontré par le Service de radiothérapie du CHU de Grenoble que cette étude a été conduite à partir de 2008.

**Il s'agit de concevoir une méthodologie rigoureuse et aussi générale que possible adaptée à la radio physique médicale. Elle doit permettre de valider tout nouvel algorithme de calcul de dose dans un service de radio physique-radiothérapie. Nous avons été amenés face au manque de recommandations, à proposer une méthode originale. Il nous a aussi paru intéressant de montrer que cette méthode peut résoudre d'autres difficultés que celles de la dosimétrie. Ainsi cette méthodologie peut permettre très généralement d'évaluer les nouvelles techniques en radiothérapie telles que les algorithmes de calcul de dose, les technique de traitement, l'optimisation, etc.**

Nous présentons dans ce travail la conception et les principes de cette méthode ainsi que les démarches pour sa mise en œuvre. Ensuite, nous avons illustré l'application de cette méthodologie pour certaines situations cliniques.

Très brièvement, cette méthodologie est basée sur deux analyses successives:

- L'analyse qualitative et quantitative des paramètres dosimétriques calculés. Nous avons choisi des grandeurs et critères accessibles en pratique clinique : les outils dosimétriques habituels tels que les HDV cumulatifs et différentiels, les isodoses, les index de qualité et le gamma index. L'étude a été réalisée pour des situations tumorales elles-mêmes représentatives de la réalité clinique.
- L'analyse statistique qui doit permettre une interprétation de la significativité des différences de résultats obtenues sur quoi seront appuyées les décisions cliniques.

A partir de notre expérience, nous avons conçu et formuler des recommandations permettant dans la pratique clinique de maîtriser les problématiques étudiés dans ce travail. Le but est à la fois de limiter l'incertitude de dose et l'impact clinique de cette incertitude. Ces recommandations ont été proposées dans chaque chapitre.

## I.5. Conclusion du chapitre

---

Le calcul de la dose en radiothérapie externe peut être effectué soit par les modèles de calcul de dose implantés dans les TPS tels que Clarkson et Pencil Beam convolution, soit par la méthode de Monte Carlo. L'inconvénient principal de la méthode Monte Carlo est le temps de calcul très long. Cela pose un grand problème en routine clinique. Les progrès techniques réalisés dans le domaine des simulations Monte Carlo ne sont pas encore suffisants pour une application en routine clinique pour le traitement par photons, elle représente cependant une méthode de référence pour la recherche. En revanche, la méthode par superposition convolution donne une précision acceptable pour la radiothérapie avec un temps de calcul très raisonnable. Cette méthode est basée sur la modélisation du point Kernel. Actuellement les TPS basés sur cette méthode offrent des solutions pour la correction des hétérogénéités qui peuvent être adaptées au traitement. La tomodynamométrie (TMD) est nécessaire pour déterminer avec précision les densités tissulaires du patient. Ces densités sont nécessaires pour faire ces corrections.

Notre étude bibliographique a montré que les méthodes de correction de densité utilisent différents principes pour calculer les facteurs de correction de la dose en milieu hétérogène. Ces méthodes sont plus ou moins précises et ont des limites pour calculer la dose en milieu de faible densité, par exemple les méthodes de correction Batho et ETAR ne prennent en compte que les photons primaires. Ces méthodes négligent le transport des électrons secondaires. Ces électrons peuvent diffuser beaucoup plus profondément dans un milieu de faible densité par rapport à l'eau. Cela peut conduire à un écart entre les valeurs de dose calculées et les doses mesurées. En revanche, l'algorithme collapse cône et la méthode Monte Carlo prennent en compte les photons primaires, les photons diffusés et les électrons secondaires.

Nous avons constaté qu'il n'y a pas de recommandation précise disponible pour gérer l'introduction d'un nouvel algorithme ou d'une méthode de correction pour la prise en compte des hétérogénéités tissulaires. La réalisation de cette étude est basée sur les algorithmes de calcul de dose implantés dans les TPS Dosigray<sup>®</sup> et Eclipse<sup>®</sup>. Le travail de cette thèse tente de répondre à cette situation méthodologique et d'appliquer la proposition faite à deux domaines : d'une part celui du choix et de l'évolution des algorithmes de calcul avec méthodes de correction de dose, et d'autre part celui de l'évolution des techniques d'irradiation en radiothérapie.

## Références bibliographiques

---

1. L Cozzi, A Fogliata, A Bolsi, G Nicolini, J Bernier. Three-dimensional conformal vs intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancer patients: comparative analysis of dosimetric and technical parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004; 58(2): 617-624.
2. B S Teh, S y woo, E b butler. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): A New Promising Technology in Radiation Oncology. *The Oncologist* 1999; 4: 433 - 442.
3. B Fraass, K Doppke, M Hunt, G Kutcher, G Starkschall, R Stren, J V Dyk. Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Med. Phys*, 1998; 25 (10): 1773-1829.
4. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, 1994; rapport n°50.
5. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, 1999; rapport n°62.
6. J Chavaudra. Dernières recommandations de l'ICRU pour la prescription, l'enregistrement et le compte rendu de la radiothérapie externe. *Cancer/ Radiothérapie*, 1998 ; 2 : 607-614.
7. S Zefkili, M Tomsej, P Aletti, F Bidault, A Bridier, V Marchesi, S Marcié. Recommandations pour un protocole d'assurance de qualité de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers de la tête et du cou. *Cancer/ Radiothérapie*, 2004; 8: 364–379.
8. International Atomic Energy Agency. Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of Cancer-Technical, 2004; rapport n°430.
9. A Ahnesjö, M M Aspradakis. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys. Med. Biol*, 1999; 44 : 99–155.
10. International Commission on Radiological Protection. Preventing Accidental Exposures from New External Beam Radiation Therapy Technologies. *Annals of the International Commission on Radiological Protection*, 2009; 39 (4), rapport n°112.
11. J C Rosenwald, L Bonvalet, J Mazurier, C M J Mazurier, C Métayer. Recommandations pour la mise en service et l'utilisation d'un système de planification de traitement en radiothérapie (TPS), édité par SFPM, 2010; 27.
12. J A Purdy, P J Biggs, C Bowers, E Dally, W Downs, B A Fraass, C J Karzmark, F Khan, P Morgan, R Morton. Medical accelerator safety considerations: report of the AAPM radiation therapy committee Task Group N°35. *Med Phys*, 1993; 20 (4) :1261-1275.
13. V Jack, W Hans, B Mijnheer. Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems. *Radiotherapy and Oncology*, 2001; 60 (2): 191-20.
14. M A Hunt, G E Desobry, B Fowble, L R Coia. Effect of low-density lateral interfaces on soft-tissue doses. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1997; 37 (2): 475-482.
15. J R Clarkson. A note on depth doses in fields of irregular shape. *Brit. J. Radiol*, 1941; 14: 265- 268.
16. J R Cunningham. Scatter-air ratios. *Phys. med. biol*, 1972; 17 (1): 42-61.

17. B E Bjarngard, H Rashid, C H Obcemea. Separation of primary and scatter components of measured photon beam data. *Phys. Med. Biol*, 1989; 34 (12): 1939-1945.
18. A Boyer, E Mok. A photon dose distribution model employing convolution calculations. *Med. Phys*, 1985; 12(2):169–77.
19. R Mohan, C Chui, L Lidofsky. Differential pencil beam dose computation model for photons. *Med. Phys*, 1986; 13: 64–73.
20. A Ahnesjö. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med. Phys*, 1989 ; 16: 577-593.
21. T R Mackie, J W Scrimger, J J Battista. A convolution method of calculating dose for 15-mv x rays. *Med. Phys*, 1985; 12(2):188–196.
22. W Ulmer, J Pyry, W Kaissl. A 3D photon superposition/convolution algorithm and its foundation on results of Monte Carlo calculations. *Phys. Med. Biol*, 2005; 50(8) : 1767–1790.
23. M M Aspradakis, A T Redpath. A technique for the fast calculation of three-dimensional photon dose distributions using the superposition model. *Phys. Med. Biol*, 1997; 42(8): 1475 –1489.
24. A Ahnesjo, M Saxner, A Trepp. A pencil beam model for photon dose calculation. *Med. Phys*, 1992; 19: 263–273.
25. T Knoost, A Ahnesjo, P Nilssont, L Webed. Limitations of a pencil beam approach to photon dose calculations in lung tissue. *Med. Biol*, 1995 ; 40 : 1411-1420.
26. B Blanpain. Vers un calcul en temps réel de la dose dans un fantôme segmenté en mailles homogènes. Thèse : radio physique et imagerie médical, Toulouse, soutenu le 7 octobre 2009.
27. Y Menguy. Optimisation quadratique et géométrique de problèmes de dosimétrie inverse. Thèse : mathématique appliquées, Grenoble 1, soutenu le 25 Janvier 1996.
28. B Habib, B Poumarede, F Tola, J Barthe. Evaluation of penfast- a fast Monte carlo code for dose calculations in photon and electron radiotherapy treatment planning. *Physica Medica*, 2010 ; 26 (1), 17- 25.
29. N Papanikolaou, J J Battista, A Boyer, C Kappas, E Klein, T R Mackie, M Sharpe, J V Dyk. Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. The Radiation Therapy Committee of the American Association of Physicists in Medicine, 2004; rapport n°85.
30. F M Khan. The physics of radiation therapy, éditeur : Lippincott Williams & Wilkins, 3<sup>ème</sup> édition, ISBN: 078173065, 2003, p. 251.
31. A Mesbahi. The effect of electronic disequilibrium on the received dose by lung in small fields with photon beams: Measurements and Monte Carlo study. *J. Radiat. Res*, 2008; 6 (2): 70-76.
32. M M Aspradakis, R H Morrison, N D Richmond, A Steele. Experimental verification of convolution/ superposition photon dose calculations for radiotherapy treatment planning. *Phys. Med. Biol*, 2003; 48 : 2873–2893.
33. L W Brady, H P Molls. Technical Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Applications, éditeur : Springer, 4<sup>ème</sup> édition. ISBN: 3-540-21338-4, 2006, p.84.
34. National Institute of Standards and technology. Disponible sur: <http://www.physics.nist.gov/Divisions/Div846/Gp2/gp2.html>.
35. A M Morgan, T Knöös, S G McNee, C J Evans, D I Thwaites. Clinical implications of the implementation of advanced treatment planning algorithms for thoracic treatments. *Radiotherapy and Oncology* , 2008; 86 : 48–54.

36. T Kööns, E Wieslander, L Cozzi, C Brink, A Fogliata, D Albers, H Nystrom, S Lassen. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Phys. Med. Biol.*, 2006; 51 : 5785–5807.
37. L R Aarup, A E Nahum, C Zacharatou, T Juhler-Nøttrup, T Knöös, H Nyström, L Specht, E Wieslander, S S Korreman. The effect of different lung densities on the accuracy of various radiotherapy dose calculation methods: Implications for tumour coverage. *Radiotherapy and Oncology* 91, 2009 ; 405–414.
38. D Ruysscher, C Faivre-Finn, U Nestle, C W Hurkmans, C Le Péchoux, A Price, S Senan. European Organization for Research and Treatment of Cancer Recommendations for Planning and Delivery of High-Dose, High- Precision radiotherapy for Lung cancer. Disponible sur:  
<http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2010.30.3271>.

# Chapitre II. Méthodologie d'évaluation des impacts cliniques et dosimétriques d'un changement de procédure de calcul dosimétrique (algorithme) en radiothérapie – radio physique

## Tables des matières

<b>II.1. Introduction et objectif .....</b>	<b>55</b>
<b>II.2. Matériel et méthode .....</b>	<b>57</b>
II.2.1. Critères dosimétriques.....	58
II.2.1.1. Outils liés à la dose délivrée par l'accélérateur de traitement.....	58
1). Unité moniteur.....	58
2). Dose à l'isocentre.....	59
II.2.1. 2. Outils liés à la répartition spatiale de la dose.....	59
1). Points chauds.....	59
2). Dose maximum tridimensionnelles .....	59
3). Gamma index. ....	59
4). Rendement en profondeur.....	61
5). Comparaison de facteur de correction.....	61
II.2.1. 3. Outils liés à la distribution volumique de la dose.....	62
1). Histogrammes dose volume .....	62
1.1). Analyse du volume tumoral.....	62
1.2). Analyse de tolérance de dose pour les OAR.....	64
2). Indices biologiques TCP et NTCP.....	65
II.2.1.4. Index dosimétriques usuels .....	65
1). Couverture du volume tumoral.....	66
2). Homogénéité de dose dans le volume tumoral.....	66
3). Conformation au volume tumoral.....	66
4). Conformation géométrique.....	67
II.2.2. Critères statistiques.....	68
II.2.2.1. Outils d'étude de la signification statistique.....	70
II.2.2.2. Outils pour la comparaison de médianes.....	76
<b>II.3. Mise en œuvre de la méthodologie.....</b>	<b>78</b>
<b>II.4. Conclusion du chapitre .....</b>	<b>79</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>80</b>

## II.1. Introduction et objectif

---

La dose délivrée est-elle vraiment la dose prescrite par le radiothérapeute ?

Non !

En dosimétrie il y a ce que l'on veut, ce que l'on voit et ce qui est réel mais que l'on ne voit pas !

Le plan de traitement en radiothérapie comprend les paramètres des irradiations qui doivent être administrées au patient. Ces paramètres sont : le nombre de faisceaux, leur position et leur orientation et la distribution de fluence des faisceaux ainsi que les unités moniteurs nécessaires au traitement. Les distributions de dose sont calculées par un algorithme à partir de la dose prescrite par le radiothérapeute et de la modélisation des faisceaux.

La validation clinique du plan de traitement consiste à analyser la distribution et la répartition de dose dans l'image 3D du patient. Le plan validé par le binôme médecin radiothérapeute - physicien médical doit répondre à deux objectifs : la dose calculée doit englober le volume lésionnel avec une bonne couverture et respecter les contraintes de dose pour les OAR.

La dose calculée comporte différents types d'incertitudes associées au TPS et à son algorithme de calcul. Des doses légèrement inadaptées prouvent soit diminuer l'efficacité du traitement, soit augmenter les risques de complication des tissus sains. Ainsi, une variation de dose de 5% conduit à une variation de 20 à 30% du risque de complications dans les tissus normaux, [1]. La maîtrise et la réduction des incertitudes de doses permettent d'espérer des résultats plus reproductibles et prévisibles des prescriptions médicales, à la variabilité près des réactions individuelles des patients. En pratique, le médecin valide la dose calculée par un algorithme si elle se trouve dans le domaine de tolérance théoriquement acceptable. Par conséquent, la méthode de calcul de dose doit être la plus précise et exacte possible pour réduire la part physique de l'incertitude du traitement.

Les progrès techniques et l'optimisation en radiothérapie nécessitent des évolutions fréquentes des algorithmes de calcul de dose. Le but est d'avoir des résultats de calcul toujours plus proches de la réalité physique au service d'une radiothérapie plus efficace. L'amélioration de la précision de calcul, alliée aux progrès balistiques et de définition des volumes à irradier, permet une protection accrue des organes à risques et un traitement plus efficace de la tumeur.

La référence qui permet d'orienter le choix d'un algorithme pour se rapprocher toujours plus de la réalité physique est malheureusement difficile à appréhender. Idéalement, elle devrait reposer sur la mesure physique. Cependant les domaines de progression attendus des nouveaux algorithmes se situent dans les zones de forte hétérogénéité et de fort gradient de dose qui sont particulièrement difficile à explorer en mesure physique. Aussi est-ce actuellement essentiellement la simulation physique type Monte Carlo qui permet le plus facilement d'approcher la référence physique. Ainsi, c'est par rapport aux comparaisons Monte-Carlo que peut se faire le

plus facilement un choix d'algorithme par rapport à un autre. Cette étape de choix primaire est évidemment cruciale mais ne fait pas partie de ce travail de thèse, il a été fait en amont basé sur les travaux publiés dans la littérature scientifique. Une fois ce choix réalisé il faut procéder à l'évaluation de son impact clinique et en permettre l'appropriation par l'équipe de radiothérapie dans des conditions quantitatives et objectives permettant une décision médicale. C'est cette deuxième étape qui fait l'objet de ce travail de thèse.

Un changement d'algorithme de calcul de dose peut changer à la fois la représentation et la réalité de la répartition de dose et par conséquent le plus souvent aussi les unités moniteurs. Ces modifications, notamment de représentation de la dose, rendent nécessaire une adaptation de la prescription de traitement pour obtenir le même résultat thérapeutique clinique.

**Donc, l'introduction dans la pratique clinique d'une modification d'algorithme doit être précédée d'une analyse dosimétrique approfondie afin que l'impact clinique de ce changement soit identifié et quantifié puis pris en compte pour avoir l'impact clinique le plus réduit possible ce qui nécessite qu'il soit perçu et maîtrisé par les prescripteurs.**

**Il faut remarquer que ce phénomène de « glissement » dosimétrique concerne autant la représentation de la dose prescrite à la tumeur que celle de la dose affichée ou reçue aux OAR. Ce travail va essentiellement s'intéresser à la problématique de la dose prescrite à la tumeur.**

Pour permettre cette perception des modifications et leur prise en compte par les prescripteurs, il faut pouvoir en donner une quantification précise en termes cliniquement pertinents. Chaque situation clinique étant différente, seule une approche statistique permet de conclure sur la significativité et l'importance des changements introduits. Il convient donc pour chaque type de situation clinique de considérer un échantillon de cas cliniques représentatifs et de tester pour ces échantillons la significativité des variations constatées entre les différentes modalités de calcul. La constatation d'une significativité des tests statistiques appropriés aux types de variables et à la taille des échantillons permet alors d'extrapoler au cas général la nécessité de prendre en considération ou non les modifications introduites par le nouveau mode de calcul.

Nous présentons dans ce travail doctoral une méthodologie permettant : i) de décider de l'intérêt ou non d'implémenter un nouvel algorithme à partir d'une approche quantitative et statistique des modifications qu'il peut apporter ; ii) de rendre compte aux cliniciens des modifications pratiques de prescriptions à appliquer afin d'assurer le passage d'un algorithme à l'autre avec une sécurité optimale. Le développement de cette méthodologie comprend deux étapes. La première est de proposer les outils de comparaison dosimétrique. La seconde est de concevoir des procédures statistiques pour la validation clinique.

Nous avons fait dans ce chapitre une revue bibliographique concernant les paramètres dosimétriques utilisés et les méthodes statistiques proposées. Nous nous sommes appuyés sur cette revue pour justifier notre choix des paramètres dosimétriques. En revanche, nous n'avons pas trouvé de recommandations sur l'application des méthodes statistiques pour comparer les résultats obtenues dans ce

domaine précis. Aussi avons-nous proposé une application statistique originale basée sur deux hypothèses générales : **l'hypothèse nulle H0** : pas de différence et **l'hypothèse alternative H1** : il existe un écart, et c'est cet écart qui est testé. Cette méthode a été appliquée à deux types de variables : celles découlant de l'analyse dosimétrique et celles constituées par les UM calculées.

Pour réaliser cette étude, nous avons besoin des éléments suivants :

- Population : échantillon de « n » patients, avec « n » le plus grand possible incluant différentes localisations tumorales.
- Critères de comparaison dosimétrique : calculés et comparés pour chaque patient à partir des différents plans de traitement, chacun utilisant un algorithme différent pour calculer la dose.
- Test statistique pour évaluer la signification statistique des écarts observés à un seuil de risque défini.
- Estimation de l'écart et du pourcentage moyen avec un intervalle de confiance.

Nous avons appliqué cette approche générale à plusieurs problèmes qui sont présentés dans les chapitres III, IV et V. Dans ces chapitres nous avons traité le changement d'un algorithme de calcul dosimétrique, l'évaluation de l'impact dosimétrique et clinique du choix d'une courbe d'étalonnage densitométrique du scanner et la validation d'une modification du principe balistique de traitement des cancers du sein (isocentre unique).

## II.2. Matériel et méthodes

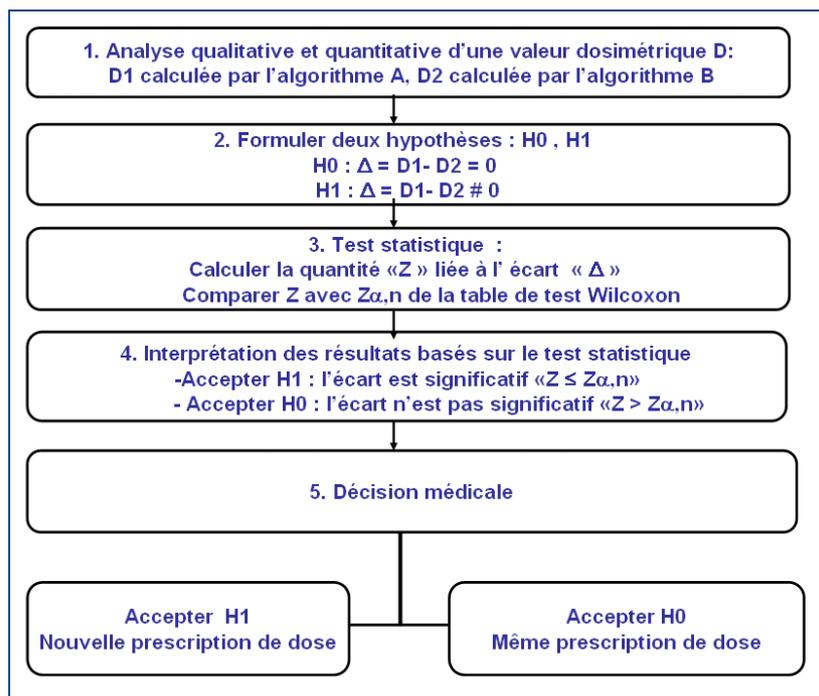
---

La comparaison des algorithmes est réalisée en deux étapes : la première, consiste à construire pour chaque patient des plans de traitement avec chaque algorithme. Ces plans ont des configurations identiques en énergie et balistique. Pour chaque plan de traitement, les valeurs dosimétriques sont calculées. Ces valeurs dosimétriques sont des variables soit quantitatives soit qualitatives cliniques. La deuxième étape consiste à faire deux analyses : une dosimétrique et une statistique. Nous décrivons dans ce chapitre les critères des analyses dosimétriques et statistiques.

**Critères d'analyse dosimétriques** : ces paramètres sont calculés avec les différents algorithmes.

**Critères d'analyse statistiques** : formulation des deux hypothèses H0 et H1. L'interprétation des résultats statistiques est basée sur la quantité « Z » d'un test statistique choisi et sur le rejet d'une hypothèse ou la validation de l'autre.

La validation clinique d'un algorithme représente une décision médicale basée sur l'analyse statistique. Le schéma suivant peut expliquer et résumer la méthodologie proposée.



**Figure II.1: Principe de la méthodologie proposée.**

### II.2.1. Critères dosimétriques

Les analyses qualitatives et quantitatives consistent à calculer des critères dosimétriques, comparer leurs valeurs et expliquer les écarts observés. Il s'agit d'une part, de critères habituels de comparaison des plans de traitements en radiothérapie ; et d'autre part, de l'utilisation plus inhabituelle et originale d'outils de comparaison tels que l'HDV différentiel caractérisé par son écart type, le gamma index, l'histogramme pixel gamma et un test de calcul de facteur de correction. Nous pouvons classer les outils d'analyse dosimétrique en 4 catégories :

1. Outils liés à la dose délivrée par l'accélérateur de traitement : UM et la dose calculée à l'isocentre.
2. Outils liés à la répartition spatiale de la dose : points chauds, dose maximum tridimensionnels, gamma index, rendement en profondeur et le facteur de correction.
3. Outils liés à la distribution volumique de la dose : histogramme dose volume cumulatif et différentielle et les indices biologiques TCP et NTCP.
4. Index de qualité dosimétriques usuels : index de couverture du volume tumoral, index d'homogénéité de dose dans le volume tumoral, index de conformation de la dose au volume tumoral et index de conformation géométrique.

#### II.2.1.1. Outils liés à la dose délivrée par l'accélérateur de traitement

**1). Unité Moniteur :** nous avons comparé les UM calculées par chaque algorithme pour chaque patient de deux manières différentes : technique d'UM totales et en UM par faisceau. Dans les deux techniques, nous avons estimé l'écart moyen d'UM délivrées par rapport à la technique de référence.

- **Technique d'UM totales** : nous avons tracé l'histogramme des UM calculées par les différents algorithmes pour chaque patient. La dose délivrée au patient est liée aux UM délivrées. La décision médicale est basée sur cette technique. Nous avons décidé qu'un écart relatif de 1% de dose calculé en UM totale doit être pris en considération. La décision médicale peut se traduire par la modification de la dose prescrite. Si le nouveau mode de calcul présente un écart significatif clinique et statistique, le radiothérapeute doit envisager d'ajuster la dose prescrite pour compenser l'écart de dose calculée afin de conserver, s'il le souhaite, la dose délivrée.

- **Technique faisceau par faisceau** : nous avons tracé les écarts relatifs d'UM (en pourcentages) en fonction du nombre de faisceaux. L'écart a été calculé en prenant compte comme référence l'algorithme de départ. Cette approche faisceau par faisceau peut être utile pour améliorer la balistique en évitant les incidences les plus incertaines au plan de l'exactitude dosimétrique, et ainsi améliorer la protection des OAR. Les limites des algorithmes en question sont surtout présentes en milieux hétérogènes et de faible densité.

**2). Dose à l'isocentre:** pour comparer la dose à l'isocentre, nous avons construit un plan de traitement. Dans ce plan nous avons utilisé les valeurs d'UM calculées par l'ancien algorithme pour recalculer la dose à l'isocentre avec les nouveaux algorithmes.

### **II.2.1.2. Outils liés à la répartition spatiale de la dose**

La décision en pratique clinique relève, entre autre, d'un compromis entre un sous dosage d'une région du volume cible et l'acceptation de points chauds. Les courbes isodoses représentent les points recevant les mêmes valeurs de dose. Ces courbes représentent la répartition de dose. Le système de courbes isodoses peut être normalisé à 100% à un point donné. Ce point est par convention (ICRU) situé au point de concours des axes des faisceaux ou à l'isocentre dans un système balistique isocentrique (centre du PTV). Selon la recommandation ICRU l'isodose 95% doit entourer le volume cible planifié (PTV). Le plan de traitement doit être modifié jusqu'à obtention de ce résultat.

#### **1). Points chauds**

Les points chauds sont des régions d'étendue supérieure à  $2\text{cm}^2$  hors du PTV recevant au moins 107% de la dose prescrite, [2].

#### **2). Dose maximum tridimensionnels**

Nous avons relevé les valeurs de dose maximum en 3D calculées dans le PTV.

#### **3). Gamma index.**

##### **Origine**

L'index Gamma a été introduit par Low et al. (1998) et Depuydt et al. (2002) pour comparer et évaluer la distribution de dose en 2D et 3D, [3, 4]. Les histogrammes gamma-volume cumulatifs 2D et 3D ont été introduits par Spezi et Lewiset (2006), pour évaluer les plans de traitement en IMRT, [5]. Comme pour les HDV, l'histogramme Gamma volume est représenté en fonction du volume cumulatif du PTV. Nous avons utilisé cet outil pour comparer toutes les répartitions de dose de

manière quantitative, c'est-à-dire comparer les répartitions de dose calculées par les algorithmes et quantifier les écarts de dose calculés.

### Principe

Le principe de l'index gamma est basé sur la comparaison de deux distributions de dose. Une distribution de dose est considérée comme la distribution de référence ( $D_r$ ) et l'autre est la distribution à comparer ( $D_c$ ).

Pour un point de référence de position  $p_r$  recevant une dose  $D_r$ , et le point à comparer  $p_c$  recevant une dose  $D_c$ , la distance entre deux points  $p_r$  et  $p_c$  est  $d(p_r, p_c)$  et leur écart de dose  $\Delta D(p_r, p_c)$ . Les critères de tolérances sont définis par un écart de distance maximal  $d_{\max}$  et une différence de dose maximal  $\Delta D_{\max}$  représenté par l'enveloppe d'un ellipsoïde centré en ce point et définie par la relation suivante :

$$1 = \sqrt{\left(\frac{d(p_r, p_c)}{d_{\max}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta D(p_r, p_c)}{\Delta D_{\max}}\right)^2} \quad \text{II.1}$$

Les deux axes de cet ellipsoïde correspondent aux deux critères d'acceptabilité propres à l'index gamma ( $\gamma$ ).

**$\Delta D_{\max}$  en %** : qui représente la différence de dose maximale acceptée en pourcentage (appliquée aux régions à faible gradient de dose).

**$d_{\max}$  en mm** (DTA : Distance-To-Agreement) : qui représente l'écart de distance maximal accepté (appliqué aux régions qui ont un gradient de dose élevé).

Cette méthode consiste à chercher autour de chaque point ( $p_r, D_r$ ) l'ellipse  $\Gamma(p_r, p_c)$  qui contiendrait au moins un point de la distribution de dose comparée et qui reçoit la même dose. Pour que la distribution de dose à comparer  $D_c$  concorde avec la distribution de référence  $D_r$  au point  $p_r$ , il est nécessaire qu'au moins un point de la distribution  $D_c(p_c)$  soit dans l'ellipse d'acceptabilité, c'est-à-dire qu'au moins un point ( $p_c, D_c$ ) réponde à la condition suivante:

$$\Gamma(p_r, p_c) = \sqrt{\left(\frac{d(p_r, p_c)}{d_{\max}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta D(p_r, p_c)}{\Delta D_{\max}}\right)^2} \leq 1 \quad \text{II.2}$$

Pour chaque position  $p_c$ , la valeur minimale de  $\Gamma(p_r, p_c)$  correspond au point de la distribution à comparer  $D_c$  qui a le plus petit écart avec le point de référence ( $p_r, D_r$ ).

Cette valeur minimale, nommée index gamma «  $\gamma$  » est égale à :

$$\gamma(p_r) = \min[\Gamma(p_r, p_c)] \quad \forall p_r$$

Si  $\gamma(p_r) \leq 1$ , la différence entre le point à comparer et celui de référence est dans le critère de tolérance.

Si  $\gamma(p_r) > 1$ , la différence entre le point à comparer et le point de référence est en dehors du critère de tolérance.

## Application

D'une manière générale l'acceptabilité est définie par les valeurs de 3% de variation de dose et de 3mm de distance.

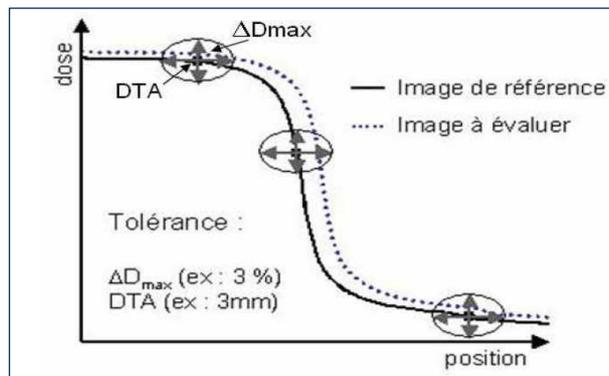


Figure II.2 : Principe de la fonction Gamma (Bohsung, 2003).

### 4). Rendement en profondeur

La pénétration d'un faisceau de photons dans les tissus est caractérisée par la courbe du rendement en profondeur. La courbe représente la variation de dose sur l'axe du faisceau en fonction de la profondeur. Notre objectif est de comparer le rendement en profondeur calculé par les différents algorithmes. Nous pouvons comparer la variation de dose en trois parties distinctes : dose à la surface, position de la dose max et la région de « build up » (zone de mise en équilibre électronique à l'entrée).

**Dose à la surface :** pour des faisceaux de photons de hautes énergies (méga voltage), la dose à la surface est généralement beaucoup plus faible que la dose à la profondeur max «  $Z_{max}$  ». La dose à la surface dépend entre autre de l'énergie et de la taille du champ.

**Région du build up :** la région de dose entre la surface et la profondeur  $Z = Z_{max}$  est appelée la région de mise en équilibre électronique (build up). Dans cette région, l'accroissement rapide de la dose est dû à la mise en mouvement d'électrons secondaires dans le milieu par les photons primaires. C'est le résultat, dans le patient, de l'interaction des photons (effet photoélectrique et surtout effet Compton) avec les électrons qui ensuite vont déposer leur énergie cinétique sous forme d'ionisations.

**La région du maximum :** correspondant à l'atteinte de l'équilibre électronique. Elle est d'autant plus « plate » et profonde que l'énergie est plus élevée. Elle est caractérisée par la profondeur du maximum de dose.

**La région de décroissance** de dose en profondeur : exponentielle décroissante, correspondant à l'atténuation du faisceau de rayon X dans le milieu, [6]. Puisque la dose en un point dépend de la dose primaire et de la dose diffusée par le patient, cela implique que le rendement en profondeur varie en fonction : des tissus, de la distance source-peau, du spectre en énergie initiale, de la taille du champ et de la profondeur.

### 5). Comparaison de facteur de correction

L'étude bibliographique a montré que ce facteur de correction varie en fonction de la taille des champs, l'énergie et surtout la méthode de calcul (algorithme), (cf chapitre 1). Pour cela nous avons décidé de calculer et comparer ces facteurs de correction.

Le but est de mettre en évidence les situations où ces méthodes montrent le plus de différences et ainsi d'en vérifier les limites et de les comparer avec ce qui est mentionné dans la littérature.

### II.2.1.3. Outils liés à la distribution volumique de la dose

#### 1). Histogramme Dose Volume (HDV)

Les histogrammes dose volume sont des outils d'évaluation quantitative reliant les doses et les volumes. Nous les utilisons pour décrire la distribution hétérogène de dose reçue par les volumes irradiés : tumeurs et organes à risque. Il existe deux types d'histogrammes dose-volume : cumulatif et différentiel.

#### 1.1). Analyse de volume tumoral

##### Histogramme Dose Volume cumulative « HDVc »

L'HDV cumulatif représente le volume relatif ou absolu d'une structure qui reçoit une dose égale ou supérieure à une dose définie. La Figure II.3 ci-dessous illustre le graphique HDV cumulatif utilisé en routine pour la planification en radiothérapie ; l'axe Y représente la proportion du volume total des structures recevant une dose particulière. La proportion du volume est indiquée en pourcentage ou en cm<sup>3</sup>. L'axe X représente la dose indiquée en pourcentage ou en dose absolue. Sur un HDV cumulatif, le plan de traitement idéal est caractérisé par le fait que 100% du volume à traiter reçoit 100% de la dose prescrite (courbe en vert). En réalité, il y a toujours une partie du volume qui reçoit plus ou moins que 100 % de dose. Nous pouvons distinguer deux sous volumes : le volume partiel du volume cible « PTV » recevant des doses inférieures à 95 % qui est considéré comme le volume sous-dosé, et le volume partiel du volume cible recevant des doses supérieures à 107 % qui est considéré comme le volume surdosé. L'analyse de l'histogramme dose volume permet de comparer : la dose moyenne (Dmoy), la dose minimale (Dmin), la dose maximale (Dmax), les volumes (exprimés en % ou cm<sup>3</sup>) recevant au moins une certaine dose (Vdose) [écriture adaptée aux OAR] ; et les doses (exprimées en % ou en gray) reçu par un volume donné exprimé en pourcentage du volume cible à traiter (Dvol en pourcentage).

**Point de Dose maximale (Dmax):** est la dose maximale reçue par le volume considéré.

**Point de Dose minimale (Dmin):** est la dose minimale reçue par le volume considéré.

**Dose moyenne (Dmoy) :** est la moyenne de dose reçue par l'ensemble des voxels de l'organe considéré. Elle est exprimée par l'équation suivant :

$$D_{\text{moyen}} = \frac{1}{N} \sum D_{ijk}$$

II.3

Où N est le nombre de voxel.

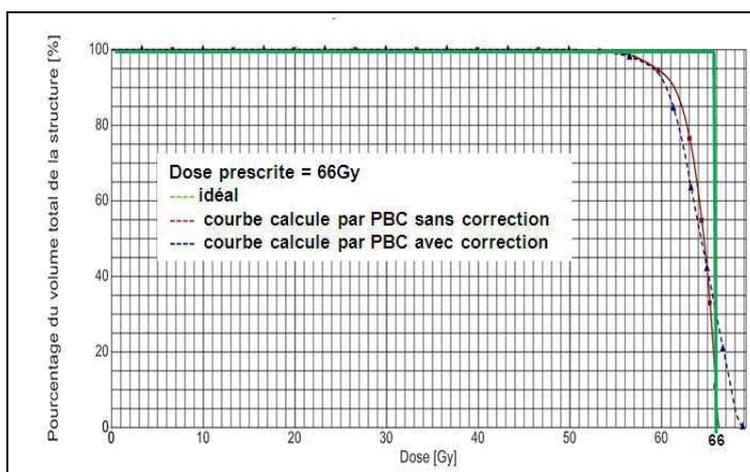
i, j et k représentent les coordonnées du voxel dans la matrice tridimensionnelle.

D est la dose reçue à chaque point de cette matrice considérant le volume V.

## Paramètres dose-volume (Vdose et Dvol) :

Pour les PTV nous pouvons utiliser par exemple : V95% pour décrire le sous dosage, V105 et V107 % pour décrire le sur dosage et D95% pour évaluer la validité du plan de traitement.

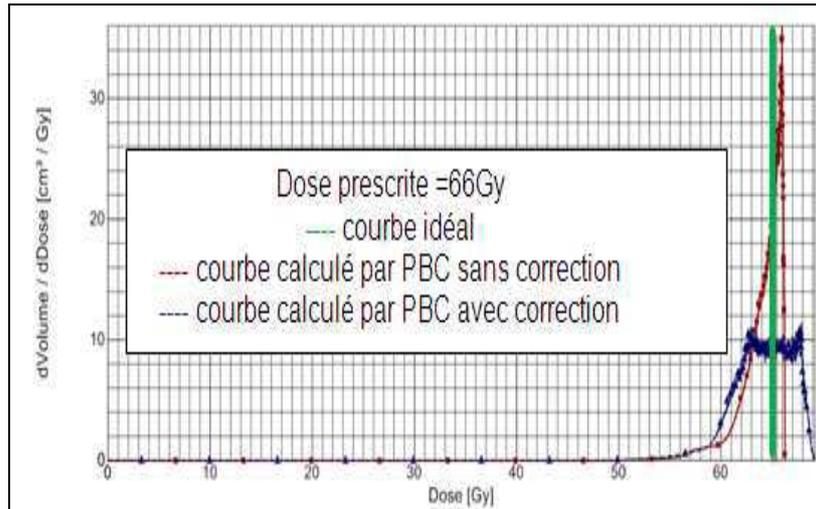
Pour les OAR nous utilisons surtout les valeurs de V20Gy et V30Gy pour les poumons dans les irradiations thoraciques. Les doses spécifiées seront fonction des tissus étudiés et de leur sensibilité aux rayonnements.



**Figure II.3 : HDV cumulatif, la courbe verte représente le cas idéal, le rouge calculé par PBC sans correction et bleu avec correction.**

## Histogramme dose volume différentiel « HDVd »

Le TPS Eclipse® calcule l'HDV<sub>d</sub> qui représente dV/dD en fonction de Dose. Nous pouvons considérer de manière imagée qu'il affiche les portions du volume total de la structure irradiée recevant des doses définies comme des intervalles de largeurs similaires. C'est-à-dire que pour un intervalle de dose compris entre (d-s et d+s) l'HDV<sub>d</sub> calcule le volume qui reçoit une dose comprise dans cet intervalle. Où d est la valeur de dose. Un pic caractérise le HDV différentiel. Il représente le plus grand volume recevant la même dose. Idéalement, tout le volume cible devrait recevoir la dose de prescription et serait représenté par un segment vertical sans aucun volume recevant une dose inférieure ou supérieure, comme la courbe verte sur la Figure II. 4. En réalité, l'HDVd obtenus en clinique ressemble à la courbe rouge ou bleu de la Figure II.4 qui illustre un graphique HDV différentiel habituellement obtenu en planification en radiothérapie. Dans le graphique de l'HDV différentiel, l'axe Y représente le volume différentiel des structures recevant la dose dV/dD, qui est indiqué en cm<sup>3</sup>/Gy. L'axe X représente les doses.



**Figure II.4 : HDV différentielle caractérise le pic de dose et l'écart type, le vert représente le cas idéal, le rouge celui calculé par PBC sans correction et le bleu avec correction.**

L'analyse de l'histogramme dose volume différentiel ( $HDV_d$ ) permet de relever directement la position du pic de dose et la largeur de l'intervalle autour de ce pic. Le pic représente la dose reçue par le plus grand pourcentage de volume. La largeur de l'intervalle présente l'homogénéité de la distribution de dose dans le volume. Il est caractérisé par l'écart type ou « standard deviation ». L'écart type est donné par l'équation suivant :

$$\sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{VL} (D(j) - D_{moy})^2}{VL}}$$

**II.4**

$D(j)$  est la dose relative dans le voxel lésionnel  $j$ .  $D_{moy}$  est la dose moyenne relative dans la lésion.  $VL$  est le volume lésionnel en voxels élémentaires

L'écart-type dépend de la forme de l'histogramme dose volume différentiel : plus celui-ci est étroit, plus l'écart-type est petit, et plus la dose est homogène. Ainsi l'écart type permet d'évaluer l'uniformité de la dose dans le volume étudié. Plus la distribution de dose est concentrée sur un petit intervalle de dose, plus elle est uniforme. L' $HDV_d$  représente la qualité globale du plan de traitement. Nous avons relevé et comparé le positionnement du pic et son écart type pour chaque PTV.

### **1.2). Analyse de tolérance de dose pour les OAR**

Pour les organes à risque, l'étude bibliographique ne nous a pas permis de trouver des indices faciles à utiliser. Nous avons donc décidé de comparer les plans de traitement, du point de vue des OAR en fonction de leur respect des doses de tolérances pour les principaux OAR, à savoir pour le thorax : la moelle spinale et les poumons.

## 2). Indices biologiques TCP et NTCP

La Probabilité de Contrôle Tumoral « TCP » et la Probabilité de Complication d'un Tissu Normal « NTCP » sont des modèles mathématiques de régression des histogrammes dose volume. Ces modèles biologiques peuvent être utilisés pour comparer deux plans de traitement. Ces modèles sont liés à l'histogramme dose volume. Nous avons utilisé ces modèles pour interpréter les HDV calculés et comparer les plans de traitement calculés par chaque algorithme. Cette démarche pourrait contribuer à comparer les algorithmes pour des objectifs plus directement cliniques. Notre travail n'a pas approfondi cette voie qui a déjà été abordée par certains auteurs [7, 8].

### La Probabilité de Contrôle Tumoral (TCP)

Les modèles permettant de décrire les probabilités de contrôle tumoral sont basés sur deux hypothèses : chaque tumeur est composée d'un nombre de cellules clonogènes donné et une tumeur est contrôlée localement si toutes ses cellules clonogènes sont tuées (Webb and Nahum), [9, 10]. La représentation de TCP en fonction de la dose est sigmoïde.

### La probabilité de complications d'un tissu normal (NTCP)

Ce concept a été initialement développé par Lyman et Wolbarst en 1989, pour déterminer la probabilité de complication d'un tissu sain recevant une distribution de dose non-uniforme. C'est-à-dire une irradiation inhomogène sur l'ensemble de son volume. La représentation de NTCP repose sur le modèle de Lyman dont la réponse à la dose est aussi de type sigmoïde, [11, 7].

$$NTCP = (2\pi)^{-\frac{1}{2}} \int_{-\infty}^t \exp\left(-\frac{t'^2}{2}\right) dt' \quad \text{II.5}$$

Sachant que :

$$t = (D - TD_{50}(V)) / (m \cdot TD_{50}(V)) \quad \text{II.6}$$

$$TD_{50}(V) = TD_{50}(1) \cdot V^{-n} \quad \text{II.7}$$

D est la dose uniforme d'irradiation du volume V ; m caractérise la pente de la courbe de probabilité de complication en fonction de la dose ;  $TD_{50}(V)$  est la dose uniforme d'irradiation d'un volume « V » à l'origine de 50% de complications ; n est une constante définie pour chaque tissu, sa valeur se situe entre 0 et 1. Les valeurs n, m et  $TD_{50}(1)$  sont ajustées aux données cliniques de toxicité.

#### II.2.1.4. Index dosimétriques usuels

Le choix de ces index a été réalisé pour faire deux types d'analyses : dans une première analyse, des valeurs ont été sélectionnées et lues sur les HDV. Dans une deuxième analyse, des valeurs sont lues sur l'image de scanner. L'objectif est de comparer la conformation de dose, l'homogénéité de la dose dans le volume cible tout en tenant compte de la protection des organes sains avoisinants. Ceux sont des critères importants dans la planification du traitement en radiothérapie. La bonne conformation de la distribution de dose au volume « PTV » signifie que ce volume est bien entouré par l'isodoses de référence, en général la 95% de la dose prescrite.

Ces indices représentent la qualité globale de chaque plan de traitement calculé par l'algorithme utilisé.

### **Index utilisés dans la littérature internationale**

Les rapports 50 et 62 de l'ICRU ont proposé l'Indice de Conformation. Il permet de comparer plusieurs plans de traitement pour le même patient. En 1993, le groupe radiothérapie de la Société Américaine de Physique Médicale (AAPM) et le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ont proposé des index pour évaluer les plans de traitement, [12, 13, 14, 15, 16]. Ils sont fondés sur les valeurs des isodoses de référence, le volume de l'isodoses de référence ( $V_{IR}$ ) et le volume tumoral (VT). Parmi ces indices, nous en avons choisi 4 permettant l'évaluation dosimétrique, comparant la conformité de la distribution de dose au volume cible. Ces indices ont été calculés pour chaque plan de traitement pour chaque patient.

#### **1). Couverture de volume tumoral « IC »**

L'indice de couverture permet d'évaluer la couverture de dose calculée pour le volume tumoral dans chaque plan de traitement. L'index de couverture RTOG est donné par l'équation suivante :

$$IC = I_{min}/IR \quad \text{II.8}$$

Avec,  $I_{min}$  : isodose minimale entourant la tumeur et IR isodose de référence. Nous acceptons un plan de traitement si l'isodose de 95% englobe le volume tumoral. L'isodose de référence représente 95% de la dose prescrite (ICRU). Une valeur égale à 1 représente une couverture idéale de dose calculée au volume tumoral. Cela signifie qu'il n'existe pas de « sous dosage » dans le volume tumoral. Une valeur comprise entre « 0,9 et 1 » représente une déviation mineure de la couverture. Une valeur inférieure 0,8 représente une déviation majeure de la couverture.

#### **2). Homogénéité de dose dans le volume tumoral « IH »**

L'index d'homogénéité permet d'évaluer l'uniformité de la dose au sein du volume tumoral dans chaque plan de traitement. IH de RTOG est donné par l'équation suivante :

$$IH = I_{max}/IR \quad \text{II.9}$$

Avec,  $I_{max}$  : isodose maximale dans la tumeur et IR isodose de référence 95%. Le cas idéal est une valeur de 1. Par contre, s'il est inférieur ou égale à 2, le protocole est respecté. Si l'indice est entre 2 et 2,5, la déviation du protocole est mineure et s'il dépasse 2,5 la déviation est majeure.

#### **3). Conformation de volume tumoral « IC<sub>PVT</sub> »**

Le concept de l'index de conformité ( $IC_{PVT}$ ) a été développé par (Lomax et al, 2003) afin d'évaluer le degré de conformation de dose au volume tumoral. Cet index représente la proportion de volume tumoral couvert par la dose prescrite « l'isodose de référence », [17]. Nous pouvons écrire l'index:

$$IC_{PVT} = VT_{IR} / VT \quad \text{II.10}$$

Où : «  $VT_{IR}$  » est le volume tumoral couvert par l'isodose de référence et « VT » est le volume tumoral.

L'isodose de référence (IR) est définie par le RTOG comme l'isodose de prescription. Le rapport 50 de l'ICRU recommande que l'isodose de référence soit la 95% de la dose prescrite (V95) et donc :

$$IC_{PTV} = VT_{95\%} / VT \quad \text{II.11}$$

La valeur de cet index varie entre 0 et 1. Une valeur de ce rapport égale à 1, représente la conformation idéale. Dans ce cas-là, tout le volume tumoral sera irradié par la dose prescrite. Une valeur de ce rapport égale à 0 signifie que toute la cible tumorale est en dehors de l'isodose de prescription. Cet index nous permet de comparer la conformité globale d'un plan de traitement. Mais, il ne prend pas en compte le volume de tissus sains de voisinage. Un plan de traitement de bonne qualité doit présenter une valeur de « IC » proche de l'unité.

#### 4). Conformation géométrique « g »

Ce concept a été développé par le Group SALT (Sainte-Anne, Lariboisière, Tenon) afin de quantifier la distribution de dose planifiée. Cet index est la somme de facteur volumique de sous dosage lésionnel « tumoral » et de surdosage de tissus sains. La valeur de cet index varie entre 0 et 1. Une valeur égale à 0 représente la conformation idéale « pas de surdosage des tissu sains ».

#### Facteur volumique de sous-dosage lésionnel (FsL)

$$FsL = VL_{IR} / VL \quad \text{II.12}$$

Avec : VL le volume tumoral.

$VL_{IR}$  est le volume tumoral compris dans une isodose < isodose de référence.

#### Facteur volumique de surdosage des tissus sains (FsTS)

$$FsTS = VTS_{IR} / VL \quad \text{II.13}$$

Avec :  $VTS_{IR}$  le volume de tissu sains compris dans des isodoses  $\geq$  isodose de référence. VL est le volume tumoral.

Alors :  $g = FsL + FsTS \quad \text{II.14}$

Index	Variation	Valeur idéale	Intervalle de tolérance	Appréciation
IC	0 - 1	1	$0,9 \leq IC \leq 1$	+
			$0,8 \leq IC < 0,9$	-
			$< 0,8$	--
IH	0 - 2	1	$\leq 2$	+
			$2 \leq IH < 2,5$	-
			$IH > 2,5$	--
$IC_{PTV}$	0 - 1	1	$0,9 \leq IC_{PVT} \leq 1$	+
			$< 0,8$	-
g	0 - 1	0	$0 \leq g \leq 1$	+

**Table II.1 : Résumé les critères d'acceptabilité adaptés à l'évaluation d'un algorithme de calcul de plan de traitement. Le signe « + » signifie bonne qualité du plan de traitement selon cet indice, le signe « - » présente une déviation mineur, les deux signes « - - » une déviation majeur.**

## II.2.2. Critères statistiques

### Principes statistiques, [18, 19, 20].

Les tests statistiques ont pour objectif de vérifier si les différences observées sont significatives. Il y a deux types de test : les tests paramétriques et non paramétriques. Les tests paramétriques reposent sur la comparaison de paramètres qui résument les distributions, tels que moyenne, pourcentage, variance et écart type. Les tests non paramétriques reposent sur la distribution des effectifs et des rangs. La Figure II.5 résume le choix d'un test statistique en fonction d'un test de normalité.

Les tests non paramétriques sont peu sensibles à la taille de l'échantillon et aux données aberrantes. En effet, nous pouvons distinguer deux situations d'application des tests statistiques: tests de comparaisons entre des séries de mesures indépendantes ou des séries de mesures appariées.

- **Séries indépendantes** : lorsqu'on compare deux séries distinctes par rapport à une même variable.
- **Séries appariées** : lorsque nous comparons deux séries d'une même variable observée chez les mêmes individus.

Les critères de choix d'un test statistique dépendent de plusieurs facteurs :

- La nature de la variable étudiée : qualitative ou quantitative ;
- Les paramètres étudiés : moyenne, pourcentage, variance ;
- Le type de séries : indépendant ou apparié ;
- La nature du problème : comparaison d'un échantillon à une référence, comparaison de deux ou plusieurs échantillons ;
- La taille de l'échantillon : petite ou grande ;
- Les conditions d'application du test : la normalité, la taille minimum d'échantillon et les formules de calculs,
- Le seuil de confiance «  $\alpha$  », le degré de la signification et la table qui est liée au test statistique sélectionné.

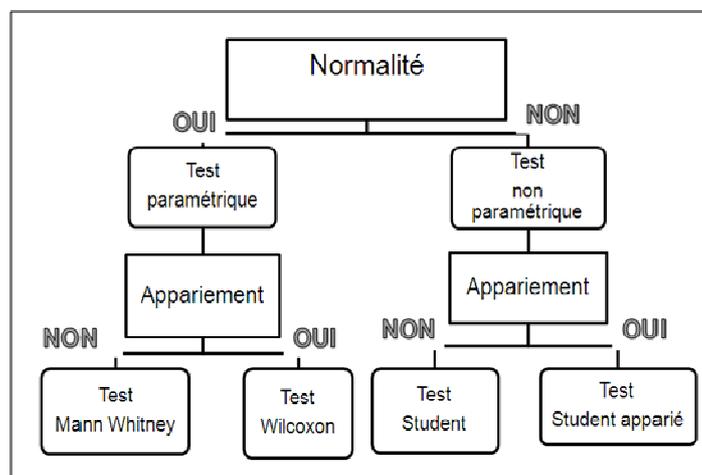


Figure II.5 : Principe du choix d'un test statistique

## Position de notre problème clinique au regard des statistiques

La décision médicale de modifier un mode de prescription basé sur l'expérience clinique comparative entre deux méthodes dosimétriques nécessiterait à la fois un grand nombre de patients et un délai d'observation important, sans certitude d'avoir fait un choix éclairé au départ. Cette situation n'est pas réaliste pour les praticiens ni acceptable pour les patients. Compte tenu de ces difficultés, nous proposons d'appliquer une analyse statistique afin de comparer les résultats obtenus par différentes méthodes de dosimétrie et de reconnaître si les différences observées sont significatives. L'analyse statistique doit nous permettre :

- ✓ de vérifier que les conditions d'un résultat significatif puissent être obtenues ;
- ✓ d'interpréter les résultats obtenus de façon quantitative pour chaque série de données.
- ✓ de déterminer le niveau de risque alpha d'erreur dosimétrique liée à la modification d'un algorithme ou d'une technique d'irradiation;
- ✓ d'avoir une réflexion scientifique. C'est-à-dire déterminer si les différences observées sont dues au hasard « fluctuation d'échantillonnage » ou si ces différences sont réelles ;
- ✓ d'avoir une réflexion clinique concernant la modification de la prescription de la dose.

L'objectif de l'analyse statistique dans notre étude est de comparer les valeurs dosimétriques calculées par des algorithmes de calcul de dose ; puis de déterminer si les écarts sont significatifs. Nous avons considéré que ces valeurs représentent des séries statistiques de données. Ces séries ont toutes la même taille d'échantillon qui est le nombre « n » de patients. Chaque valeur calculée dans une série est liée à une observation homologue dans l'autre série. Cela conduit à avoir pour chaque type de donnée une paire de valeurs appariées. Pour chaque comparaison, nous avons défini comme série de données de référence, les données calculées par « l'ancien » algorithme. Pour réaliser cette analyse, nous avons eu recours à deux approches successives:

- La démonstration de la signification statistique des résultats: à partir d'un test statistique nous pouvons définir si les différences entre les résultats sont statistiquement significatives et avec quel degré de signification.
- La mise en évidence de l'ampleur et des caractéristiques de ces différences grâce à un outil basé sur la comparaison de médianes : la méthode proposée est la « boîte à moustache » ou « Plot box ». Elle représente par une figure les valeurs et les écarts dosimétriques observés de façon quantitative.

A l'issue de ces deux étapes la discussion de l'intérêt et de l'utilité clinique de la démarche peut commencer. Nous détaillons dans la partie suivante les procédures de comparaison statistique, le principe du test statistique sélectionné. Nous détaillons aussi la méthode des boîtes à moustache pour illustrer les écarts observés.

### II.2.2.1. Outils d'étude de la signification statistique

Nous détaillons les procédures de comparaison statistique pour la validation clinique d'un algorithme:

#### 1. Proposer deux hypothèses

**Hypothèse nulle (H0)** : elle consiste à supposer que les valeurs dosimétriques « D » calculées par l'algorithme de référence sont égales aux valeurs calculées par les nouveaux algorithmes. Nous avons donc comme hypothèse à comparer :  $H_0 : D_{\text{réf}} = D_i$

Où  $D_i$  représente les valeurs dosimétriques calculées par les algorithmes BM, BPL et ETAR.  $D_{\text{réf}}$  représente la valeur dosimétrique obtenu avec l'algorithme de référence. Dans ce cas-là, les différences entre les deux paires de mesures ( $d = D_{\text{réf}} - D_i$ ) ont une moyenne égale à zéro, ou cette différence n'est pas significatif.

**Hypothèse alternative (H1)**: elle consiste à supposer que les valeurs dosimétriques calculées par l'algorithme de référence sont différentes des valeurs calculées par les nouveaux algorithmes. Nous avons donc comme hypothèse:  $H_1 : D_{\text{réf}} \neq D_i$

Où  $i$  représente les valeurs dosimétriques calculées par les algorithmes : BM, BPL et ETAR. Dans ce cas-là, les différences entre les deux paires de mesures ont une moyenne différente de zéro «  $D_{\text{réf}} - D_i \neq 0$  ».

Il y a alors deux situations à considérer : unilatérale ou bilatérale. Dans la situation **unilatérale**, nous nous intéressons au sens de la différence pour un paramètre, à savoir si le paramètre  $D_{\text{réf}}$  est supérieur ou inférieur au paramètre de  $D_i$ . Dans la situation **bilatérale**, nous ne cherchons pas à connaître le sens de la différence. La seule chose prise en compte est que les deux valeurs sont différentes. C'est-à-dire  $D_{\text{réf}} \neq D_i$ .

#### 2. Calcul d'une quantité Z pour le test de comparaison statistique

Le but est de tester l'hypothèse  $H_0$  contre  $H_1$ , à partir d'une quantité Z qui sera l'objet du test statistique. Nous considérons un paramètre D calculé pour chacun des « n » cas donnant la série des n valeurs de référence  $D_r$ . Pour tester  $H_0$  contre  $H_1$ , nous allons recalculer ce paramètre D pour les « n » cas avec chacun des différents algorithmes (1 à i), ce qui produit autant de séries de « n » mesures:  $D_{1,n}, \dots, D_{i,n}$ . Nous obtenons ainsi « i » séries de « n » paires de données ( $D_{r,n}, D_{i,n}$ ).

Nous considérons alors la différence  $d_i = D_{r,n} - D_{i,n}$ . Pour chaque série «  $d_i$  », nous avons calculé les quantités «  $Z_{d_1}, Z_{d_2}, \dots, Z_{d_i}$  ». Nous avons comparé ces quantités à la valeur de la quantité  $Z_\alpha$  théorique donnée dans la table du test statistique choisi.

Le Tableau II.2 présente le principe d'application du test statistique pour un paramètre dosimétrique « D ».

N° des patients	Série de référence	1 <sup>ère</sup> série	2 <sup>ème</sup> série	i <sup>ème</sup> série
1	Dr,1	D1,1	D2,1	Di,1
2	Dr,2	D1,2	D2,2	Di,2
.	.	.	.	.
.	.	.	.	.
.	.	.	.	.
n	Dr,n	D1,n	D2,n	Di,n
différences « d »	-	d1= Dr,n– D1,n	d2 = Dr,n– D2,n	di = Dr,n– Di,n
quantités « Z <sub>d</sub> »	-	Z <sub>d1</sub>	Z <sub>d2</sub>	Z <sub>di</sub>

**Tableau II.2 : Principe de calcul du test statistique**

### Choix argumenté du test de Wilcoxon appliqué aux séries appariées

Puisque nous avons un petit échantillon de patient « n =12 » et que nous voulons comparer des valeurs appariées, nous avons sélectionné le test non paramétrique « Wilcoxon ». En outre, ce test n'exige pas que la distribution de la variable étudiée soit normale, [18]. Il est basé sur des rangs relatifs (signed rank test), qui sont obtenus par classification croissante des valeurs absolues des écarts calculés (d). Pour mémoire nous rappelons que les tests paramétriques tels que le test de Student requière une grande taille d'échantillon et une distribution normale des écarts.

### Principe du calcul de la quantité Z pour le test de Wilcoxon appliqué aux séries appariées

Nous rappelons que pour chaque paire d'observations, « di » représente la différence d'un paramètre dosimétrique calculé par les algorithmes à comparer:  $d_i = D_r - D_i$ . Avec i = représentant l'algorithme à valider. Les valeurs « di » nulles sont rejetées (elles sont au nombre de  $m_0$ ), puis, nous rangeons les valeurs « di » non nulles « di ≠ 0 » selon leurs valeurs absolues croissantes. Leur ordre ou « Rang » est numéroté: 1, 2, 3,...m (nous notons que  $m + m_0 = n$ ). Dans le cas de deux valeurs identiques, nous calculons leur rang moyen qui est leur rang ex aequo. Ensuite, nous calculons la somme des valeurs des rangs de paires qui ont une différence « d » de signe positif «  $Rs_p$  » et la somme des valeurs des rangs de paires qui ont une différence de signe négatif «  $Rs_n$  ». La somme totale doit être :

$$Rs_n + Rs_p = m(m+1)/2 \quad \text{II.15}$$

Où « m » représente le nombre de paires qui ont une différence non nulle.

### Pour une petite taille d'échantillon

Lorsque la taille de l'échantillon étudié est petite, il existe dans la table de Wilcoxon des valeurs critique  $Z_{\alpha,m}$  pour chaque taille d'échantillon « n » au seuil de risque  $\alpha$  (Nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que la valeur n des tables publiées dans la littérature représente le nombre de paires de différence non nulle. Nous avons appelé ce nombre m pour le distinguer de l'effectif initial n de l'étude). Nous prenons alors  $Z_d$  qui est la plus petite des 2 valeurs  $Rs_n$  ou  $Rs_p$ . Nous comparons la valeur de  $Z_d$  avec la valeur de  $Z_{\alpha,m}$ . Sachant que m et  $\alpha$  correspondent

respectivement au nombre de paires non nulles et  $\alpha$  le niveau de signification statistique.

**L'hypothèse nulle H0 est acceptée** lorsque la valeur observée :  $Z_d > Z_{\alpha,m}$ . Cela affirme que les écarts de la valeur dosimétrique n'ont pas de signification statistique au seuil  $\alpha$ .

**L'hypothèse alternative H1 est acceptée** lorsque la valeur observée  $Z_d \leq Z_{\alpha,m}$ . Cela affirme que les écarts de la valeur dosimétrique ont une signification statistique au seuil  $\alpha$ .

### Pour une grande taille de l'échantillon

Lorsque la taille de l'échantillon étudié est supérieure à  $n = 25$ . Nous pouvons considérer que la distribution des sommes positives et négatives est approximativement normale avec une moyenne «  $Rs_n$  » et d'écart type :  $\sigma = \sqrt{s_{wp}^2}$ .

La quantité «  $Z$  » du test Wilcoxon pour séries appariées est donnée par l'équation :

$$Z = \frac{|R_{sn} - R_{sp}|}{\sigma} \quad \text{II.16}$$

Avec «  $Rs_n$  » représentant la somme attendue (la moyenne),  $\sigma$  représente l'écart type et  $S^2$  la variance. Ils peuvent être calculés par les équations suivantes :

$$R_{sn} = n(n+1)/4 \quad \text{II.17}$$

$$S_{wp}^2 = n(n+1)(2n+1)/24 \quad \text{II.18}$$

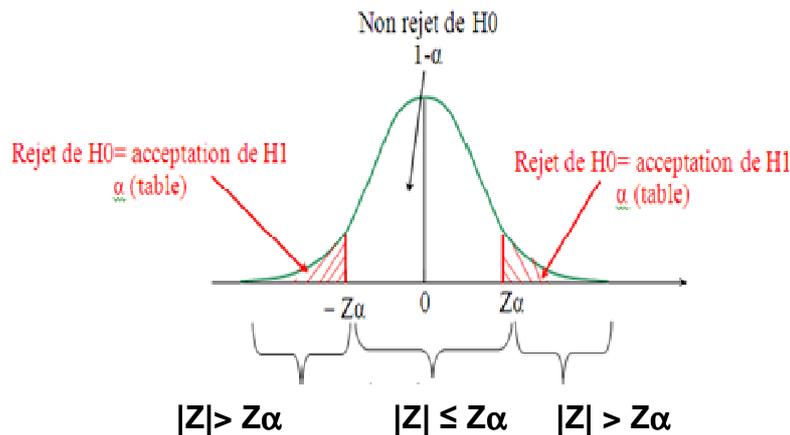
**L'hypothèse nulle est acceptée** lorsque la valeur observée :  $Z_d < Z(1-\alpha/2)$ . Cela affirme que les écarts de la valeur dosimétrique n'ont pas de signification statistique au seuil  $\alpha$ .

**L'hypothèse alternative est acceptée** lorsque la valeur observée  $Z_d \geq Z(1-\alpha/2)$ . Cela affirme que les écarts de la valeur dosimétrique ont une signification statistique au seuil  $\alpha$ .

Dans le cas d'un risque alpha égal à 5%, la valeur de  $Z(1-\alpha/2)$  avec des approximations pour être adaptée à une distribution normale est 1,96. C'est-à-dire, pour un risque  $\alpha$  égale à 5% la valeur de  $Z_{0,975}$  est égale à 1,96.

### 3. Choix des valeurs des risques d'erreurs alpha et beta

La décision médicale est fondée sur l'observation du test statistique. Cette décision doit prendre en considération deux types de risques d'erreurs : risques alpha et beta. Le risque alpha «  $\alpha$  » représente la probabilité de rejeter  $H_0$ , alors que  $H_0$  est vrai (*voire Figure II.6*). Le risque beta «  $\beta$  » représente la probabilité d'accepter  $H_0$ , alors que  $H_1$  est vrai.



**Figure II.6 : Représentation de la densité de probabilité de loi normale centrée réduite  $N(0,1)$ .  $Z$  représente les valeurs observées (calculées par un test statistique) pour l'échantillon étudié,  $Z\alpha$  représente la valeur de  $Z$  statistique pour un risque  $\alpha$  défini.**

Les probabilités «  $\alpha$  et  $\beta$  » sont appelées aussi, respectivement, les risques de première et deuxième espèce. La probabilité «  $1-\beta$  » représente la puissance du test et «  $1-\alpha$  » représente le seuil de confiance. Le Tableau II.3 résume les décisions de rejet ou non d'une hypothèse. La valeur du risque  $\beta$  n'intervient pas dans l'interprétation médicale des résultats dans cette étude. Nous ne pouvons pas calculer exactement le risque d'erreur  $\beta$  parce que nous ne connaissons pas la valeur précise de la probabilité si  $H_0$  est vrai.

Mais, il faut tenir compte de ce risque lorsque nous acceptons  $H_0$ . C'est la raison pour laquelle nous ne pouvons pas affirmer qu'une hypothèse nulle est vraie, cependant nous pouvons conclure sur l'utilité ou non de la prendre en considération. Par contre, si la taille de l'échantillon est plus grande nous pouvons calculer le risque  $\beta$  et en tenir compte pour la décision.

Type d'erreur		Réalité inconnue	
		$H_0$ vraie	$H_0$ fausse ( $H_1$ vrai)
	$H_0$ acceptée	Décision correcte seuil de confiance = $1-\alpha$	Erreur de type ( $\beta$ )
	$H_0$ rejetée ( $H_1$ acceptée)	Erreur de type ( $\alpha$ )	Décision correcte puissance de test = $1-\beta$

**Tableau II.3 : Résumé des résultats de test statistique**

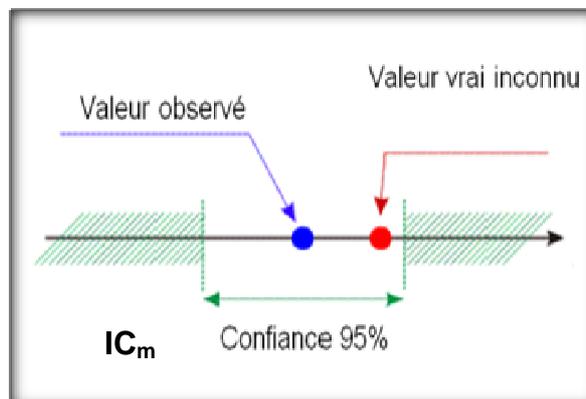
Nous avons sélectionné un risque  $\alpha$  de 5% ce qui correspond à un seuil de confiance de 95%. Pour  $\alpha = 5\%$ , la valeur de  $Z\alpha$  est 1,96 dans un test de loi normale. Le Tableau II.4 montre des valeurs de  $Z\alpha$  pour quelques valeurs du risque  $\alpha$ .

$\alpha$	$Z_\alpha$
1	0
0,05	1,96
0,2	1,282
0,1	1,645

**Tableau II.4 : Exemple de test bilatéral donnant la probabilité de risque alpha pour  $Z_\alpha$  dans un test de loi normale centrée réduite.**

#### 4. Estimation de l'Intervalle de Confiance (IC)

Notre but est d'estimer la valeur moyenne que présente la variation en valeur absolue, ou en pourcentage, d'un ou plusieurs paramètres dosimétriques pour une population de grande taille à partir de l'observation d'un échantillon de « n » patients. Pour cela, nous devons estimer l'intervalle dans lequel la moyenne inconnue se trouve avec une grande probabilité. L'intervalle présente deux bornes de valeurs qui peuvent être observées: les valeurs minimales et maximales (*voire Figure II.7*). L'avantage est d'avoir un intervalle de valeurs possibles à la place d'une seule valeur, avec une chance de 95% pour que la moyenne soit située à l'intérieur de cet intervalle. C'est-à-dire que nous ne connaissons pas exactement sa vraie valeur, mais, nous pouvons dire qu'elle est comprise dans cet intervalle avec 95% de chances que ce soit vrai.



**Figure II.7 : Représentation d'un intervalle de confiance**

Les bornes de l'intervalle de confiance à 95% de la moyenne ( $m$ ) d'une loi normale centrée réduite sont données par l'expression ci-dessous pour une population de  $n$  individus<sup>3</sup>:

$$IC_m = m \pm 1,96 * S_m \quad \text{II.19}$$

$$\text{Avec } s_m = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad \text{II.20}$$

S est l'écart type.

<sup>3</sup> Si on veut extrapoler cet intervalle de confiance à une population K plus grande, pour laquelle la population n représente un échantillon, nous pouvons appliquer la relation suivante :

$$IC_p = m \pm 1.96 * s_p \text{ avec } s_p = \sqrt{\frac{p_o(1-p_o)}{n}} \text{ et } p_o = n/K$$

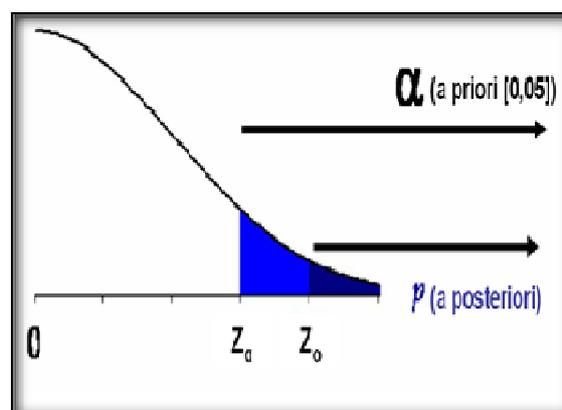
## 5. Interprétation pratique des résultats d'un test statistique

**a. L'hypothèse H0 est acceptée:** nous ne pouvons cependant pas affirmer que les paramètres comparés sont identiques, parce que, la puissance est liée à la taille de l'échantillon. Plus sa taille augmente, plus la puissance augmente et plus le risque beta est diminué.

**b. L'hypothèse H1 est acceptée :** nous pouvons affirmer que les paramètres comparés ont une différence statistiquement significative.

**c. Le degré de signification « p-value »:** dans une table d'un test statistique, nous avons toujours une valeur de «  $Z\alpha$  » correspondant à un seuil de risque «  $\alpha$  » qui représente le risque de rejeter H0, si H0 est vrai. Le degré de signification (p-value) est la probabilité d'observer d'une valeur  $Z_0$  inférieure à  $Z\alpha$  à partir de l'échantillon étudiés, si H0 est vrai. La valeur de «  $\alpha$  » pour «  $Z_0 < Z\alpha$  » est équivalent à «  $p < \alpha$  ». C'est-à-dire que le degré de signification correspond à la valeur minimum du risque que l'on peut accepter pour rejeter l'hypothèse H0 (voir Figure II.8). Nous pouvons conclure que si le degré de signification est plus petit, le risque  $\alpha$  de rejeter H0 est plus petit. Pour mesurer le degré de signification «  $p$  » nous utilisons la table du test statistique choisi. Nous cherchons dans la table la valeur de  $p$  immédiatement inférieur à  $Z\alpha$ . Dans le test bilatéral, la valeur de «  $\alpha$  » lue donne le degré de signification «  $p$  » avec «  $p < \alpha$  ». Dans le test unilatéral nous divisons la valeur de «  $\alpha$  » par 2. C'est-à-dire dire que «  $p < \alpha/2$  ». Ou encore, si p-value est la valeur associée au test unilatéral, pour le test bilatéral, il suffit de multiplier la valeur p-value par deux :  $p_{\text{bilatéral}} = p_{\text{unilatéral}} \times 2$ . **Dans cette étude nous avons calculé p-value en utilisant le logiciel R<sup>®</sup> version 2.12.2 (2011-02-25) qui peut être trouvé sur : <http://CRAN.R-project.org>.**

**d. La précision d'une estimation dépend de deux facteurs:** le choix du seuil de risque d'erreur  $\alpha$  pour calculer ( $Z\alpha, m$ ) et la taille de l'échantillon ( $n$ ). Une décision plus précise demande une plus grande taille d'échantillon de patients ce qui réduit l'écart type et donc la taille de l'intervalle de confiance.



**Figure II.8 : Détermination du degré de signification (p-value) qui représente la probabilité d'observer une valeur de Z au moins aussi grande que  $Z_0$  pour l'hypothèse nulle H0**

## 6. Conclusion : la différence est-elle significative ?

Une différence significative permet, avec un haut degré de certitude, d'affirmer qu'il existe une différence entre les paramètres comparés. Ceci peut avoir dans notre cas deux conséquences essentielles :

a. Le meilleur plan de traitement apporte une « amélioration » significative qui est représentée par des valeurs des indices dosimétriques plus proches de l'unité et qui minimise les doses délivrées aux OAR.

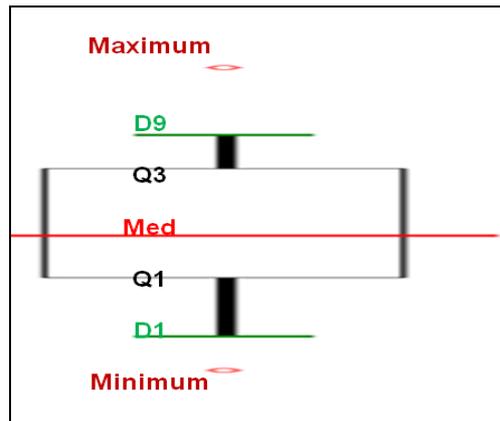
b. La décision médicale concernant la modification de dose prescrite présente un risque maximum  $\alpha = 5\%$  d'être erronée si le degré de signification est  $p < 5\%$  ; et inversement, elle a 95% de chances d'être basée sur une réalité quantitative.

Une différence non significative peut être plus difficile à interpréter. Si nous appliquons la même approche rigoureuse que ci-dessus, nous devons conclure que : soit il n'existe pas de différence entre les paramètres comparés, soit il existe peut-être une différence, mais, que cette différence n'a de probabilité d'être réelle que dans moins de 95% des cas pour un risque  $\alpha = 5\%$ .

Cependant, au-delà de cette rigueur statistique nous devons prendre en considération le jugement médical qui ne procède pas forcément de la même manière. En effet, le médecin sera aussi sensible aux écarts de moyennes indépendamment de la dispersion des valeurs. Si l'écart des moyennes est important mais que la dispersion des valeurs rend cette différence « non significative » le médecin intégrera quand même dans son jugement le fait « qu'il peut y avoir une différence importante » et il sera certainement tenté, d'une manière ou d'une autre, d'en tenir compte. Mais, le physicien sera en droit de lui signaler que la dispersion des résultats fera qu'il aura peu de chances de percevoir nettement des différences cliniques dans les résultats car il sera toujours confronté à une grande variabilité qui ne donnera pas une perception expérimentale du résultat bien différente de la situation de départ. Cette remarque peut conduire dans ce type de situation à discuter d'un choix différent du seuil de risque  $\alpha$ , cependant dans ce travail nous avons choisi le niveau de risque  $\alpha = 5\%$ .

### II.2.2.2. Outils pour la comparaison de médianes

Nous avons utilisé la méthode, dite de la « boîte à moustache », pour comparer les médianes des résultats. La boîte à moustaches est une traduction de Box & Whiskers Plot. Cet outil a été introduit par Tukey (1977). Il permet de représenter schématiquement et d'interpréter une série de statistiques quantitatives par un diagramme en deux dimensions. Nous pouvons ainsi représenter ensembles 7 valeurs qui résument les données. Nous déterminons la valeur minimum « m » et maximum « M » des résultats, 2 déciles « D1 et D9 » et 3 quartiles « Q1, Q2 ou la médiane, Q3 » (voire Figure II.9). Elle ne repose pas sur des hypothèses de normalité mais uniquement sur les valeurs obtenues. Le diagramme présente une description de l'étendue, de la dissymétrie des données et une identification des valeurs minimales et maximales.



**Figure II.9 : Représentation des outils de la boîte à moustache. Le diagramme représente les quartiles, déciles, valeurs minimales et maximales.**

### **Lecture et interprétation de valeurs dosimétriques avec le graphique box plot**

**1) La médiane « Q2 ou Med »** est un indicateur de tendance centrale. Elle indique un centre possible de la série statistique étudiée. Elle partage la série en deux groupes d'effectif égaux, la moitié de la population étant inférieure à cette valeur et la moitié de la population supérieure. Pour savoir comment se disperse la série autour de cette valeur, on indique des valeurs de dispersion : étendue, quartiles et déciles.

**2) Quartile :** le 1<sup>er</sup> quartile « Q1 » partage la distribution entre un quart des valeurs les plus faibles et 75% des valeurs les plus élevées. Le 3<sup>ème</sup> quartile « Q3 » partage la distribution entre un quart des valeurs les plus élevées et 75% des valeurs la plus faibles. L'intervalle entre « Q1 et Q3 » représente le corps de la boîte. Les deux segments entre Min et Q1 d'une part, et entre Q3 et Max d'autre part, représentent les « moustaches ».

**3) Déciles :** les déciles sont les 9 valeurs qui partagent la distribution en 10 groupes d'effectifs égaux. Chaque groupe comprend 10 % des effectifs. Le 1<sup>ère</sup> décile D1 est la valeur qui partage la distribution entre 10% des valeurs les plus faibles et 90% des valeurs les plus élevées. Le 9<sup>ème</sup> décile D9 est la valeur qui partage la distribution entre 90% des valeurs les plus faibles et 10% des valeurs les plus élevées.

**4) Les données :** nous avons considéré que les plans de traitement calculés par chaque algorithme, présentent autant de séries statistiques de mesures. Ces plans ont été calculés pour un échantillon de patients égal à «n». Dans chaque série les valeurs dosimétriques d'un outil dosimétrique ont été calculées et collectées. Pour représenter les écarts de façon schématique, nous avons considéré que le plan de traitement calculé par l'ancien algorithme est le plan de référence. L'écart relatif en pourcentage était calculé par rapport au plan de référence. Puis, nous avons classé les données par ordre croissant, pour déterminer la médiane et les quartiles. La représentation statistique des graphiques box plot montre les écarts et variations d'un outil dosimétrique donné. L'analyse statistique des données de chaque graphique permet de déterminer la médiane des écarts, l'écart maximum, minimum, Q1 et Q3. Cela donne une idée de la position et de la dispersion des écarts pour les séries de mesures.

**5) Interprétation des résultats :** la médiane représente la valeur de l'écart observé pour 50% de l'échantillon « patient ». La comparaison de médianes permet de quantifier la dispersion des écarts et la symétrie de la distribution des écarts.

- La représentation graphique d'une série par une boîte très aplatie correspond à des dispersions plus petites des écarts d'une valeur dosimétrique. L'analyse des valeurs des médianes permet de savoir quel algorithme produit les écarts les plus importants. Ainsi, plus la boîte est aplatie sur la médiane plus les moustaches sont courtes.

- La symétrie de la distribution des écarts : plus la moyenne s'écarte de la médiane plus la distribution est asymétrique et inversement plus la médiane et la moyenne sont proches plus la distribution est symétrique. Lorsque la médiane est inférieure à la moyenne, les valeurs inférieures sont plus fortement concentrées, les valeurs supérieures plus fortement étalées.

### II.3. Mise en œuvre de la méthodologie

---

Nous avons envisagé d'appliquer cette méthodologie pour étudier différents problèmes cliniques en radiothérapie et radio physique. Nous présentons l'application de cette méthodologie dans une succession de chapitres indépendants : hypothèse, problématique, matériels et méthodes, résultats et interprétation, discussion et conclusion. Les situations étudiées sont les suivantes :

- Changement d'un algorithme : évaluer les impacts dosimétriques et cliniques lors du passage d'un algorithme à un autre en radiothérapie : PBC sans correction vers PBC avec les méthodes de correction d'hétérogénéités, puis Clarkson vers PBC sans correction.

- Evaluer l'impact du changement de la courbe d'étalonnage densitométrique du scanner (unité Hounsfield) sur les résultats dosimétriques (algorithme) et cliniques.

- Evaluation d'une technique de traitement : choix d'une nouvelle balistique pour les traitements des cancers du sein en mono-isocentrique.

La décision médicale est basée sur le résultat statistique associé aux paramètres dosimétriques. Si les résultats statistiques ne sont pas significatifs, cela signifie que les différences observées ne devraient pas avoir d'impacts cliniques et dosimétriques. Le radiothérapeute peut délivrer la dose prescrite habituellement. Ainsi le radio physicien peut faire des optimisations sur le choix de l'énergie et les orientations des faisceaux.

Si les résultats statistiques sont significatifs, ceci signifie que les différences observées ont des impacts cliniques et dosimétriques à prendre en considération. Le radiothérapeute peut envisager de modifier la dose prescrite en fonction du degré de significativité. Cette modification doit s'assurer que la dose prescrite correspond bien à la dose délivrée nécessaire aux patients. Après la validation de la nouvelle prescription, le traitement de patient peut commencer avec la nouvelle prescription. Nous pensons qu'un suivi des résultats thérapeutiques doit être effectué afin de s'assurer que les résultats thérapeutiques sont maintenus avec la nouvelle dose prescrite.

## II.4. Conclusion du chapitre

---

L'objectif de ce travail doctoral est de proposer aux cliniciens et aux radiophysiciens une méthode rigoureuse et objective pour valider la modification d'un outil quantitatif utilisé pour la planification des traitements, et en particulier celle d'un algorithme de calcul de dose en radiothérapie. La validation clinique doit faire suite à deux analyses successives de la modalité nouvelle : d'abord la production de données quantitatives avec les deux modalités, l'ancienne et la nouvelle, à propos d'une même situation clinique ; ensuite l'analyse statistique des différences entre ces deux corpus de données. La principale modalité qui nous intéresse dans ce travail concerne les algorithmes de calcul dosimétrique.

Pour la production des données dosimétriques, nous avons présenté les outils d'analyse dosimétrique nécessaires. Nous avons introduit les index les plus simples et les plus utilisés en routine clinique. Ces index de conformation permettent d'évaluer le degré de qualité du plan de traitement.

Pour l'analyse statistique, nous avons décrit les procédures de comparaison statistique. Nous avons proposé le test de Wilcoxon qui est un test non paramétrique pour des séries de mesures appariées. Il répond bien aux besoins de notre étude, puisque nous travaillons avec un petite taille d'échantillon « n ». Le principe d'analyse statistique est basé sur deux hypothèses : hypothèse nulle  $H_0$  et hypothèse alternative  $H_1$ . L'interprétation du résultat statistique est basée sur l'acceptation d'une hypothèse et le rejet de l'autre. L'hypothèse  $H_0$  considère soit qu'il n'y a pas d'écart, soit que les écarts ne sont pas statistiquement significatifs. L'hypothèse  $H_1$  considère que les écarts sont statistiquement significatifs. Pour réaliser cette analyse, nous avons considéré que les valeurs des paramètres dosimétriques calculés par l'ancien algorithme sont les valeurs de référence. Puis, nous avons recalculé ces paramètres avec chaque algorithme. Nous avons fixé le risque  $\alpha$  égal à 5%. Il est possible aussi d'envisager de changer le niveau de risque d'erreur ou de choisir entre le test bilatéral et le test unilatéral. Il faut rappeler que le test unilatéral est plus puissant qu'un test bilatéral.

Le choix d'une population et l'effectif de l'échantillon « patient » jouent un rôle très important sur les valeurs dosimétrique étudiées et la décision médicale. Nous avons réalisé ce choix pour présenter la totalité des écarts qui peuvent être observés. Aussi avons-nous étudié un échantillon de 4 à 12 patients qui représentent les différentes localisations tumorales. L'intervalle de confiance favorise la pertinence du jugement clinique, il indique les bornes des écarts dosimétriques statistiquement possibles. Il permet aussi de prendre une décision plus objective basée sur le résultat du test statistique d'un paramètre dosimétrique.

## Références bibliographiques

---

1. N Papanikolaou, J J Battista, A L Boyer, C Kappas, E Klein, T R Mackie, M Sharpe, J Van Dyk. Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams, 2004; rapport AAPM n°85.
2. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons, 1978; rapport ICRU n°29.
3. D A Low, W B Harms, S Mutic, J A Purdy. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys*, 1998; 25(5):656–661.
4. T Depuydt, A V Esch, D P Huyskens. A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 2002; 62:309–319.
5. E Spezi, D G Lewis. Gamma histograms for radiotherapy plan evaluation. *Radiotherapy and Oncology*, 2006; 79(2): 224–230.
6. E B Podgorsak. *A Handbook for Teachers and Students, Radiation Oncology Physics*. International atomic energy agency ed, ISBN : 92–0–107304–6, 2005, p.163-166.
7. Y Seppenwoolde, J V Lebesque, K Jaeger, J S Belderbos, L J Boersma, C Schilstra, G T Henning, J A Hayman, M K Martel, R K Haken. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 55(3): 724 -735.
8. K Jaeger, M S Hoogeman, M Engelsman, Y Seppenwoolde, E M Damen, B J Mijnheer, L J Boersma, J V Lebesque. Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: re-evaluation of dose in normal lung tissue. *Radiotherapy and Oncology*, 2003; 69 (1) :1-10.
9. S Webb, A E Nahum. A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys. Med. Biol*, 1993 ; 38: 653 - 666.
10. C Kulik, J Mazurier, E Lartigau. Probabilités de contrôle tumoral et de complications (TCP/NTCP) après radiothérapie: aspects méthodologiques, physiques et biologiques. *Cancer/radiothérapie* 2002; 6(1): 155-165.
11. J T Lyman, A B Wolbarst. Optimization of radiation therapy, IV: A dose-volume histogram reduction algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 17 (2): 433-436.
12. L Feuvret, G Noël, C Nauraye, P Garcia, J J Mazeron. Index de conformation et radiothérapie, *Cancer/Radiothérapie*, 2004 ; 8 : 108–119.
13. A V Riet, A C Mak, M A Moerland, L H Elders, W V Zee. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 37(3):731–6.
14. I Chauvet, G Gaboriaud, D Pontvert, S Zefkili, P Giraud, J C Rosenwald, J M Cosset. Choix des contraintes et amélioration dosimétrique d'une radiothérapie conformationnelle du cancer de la prostate modulée en intensité pendant une partie du traitement, *Cancer/Radiothérapie*, 2004 ; 8 : 337–351.
15. V W Wu, D L Kwong, J S Sham. Target dose conformity in 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 2004 ; 71(2): 201–206.

16. C Dejean, D Lefkopoulos, J N Foulquier, M Schlienger, E Touboul. Définition automatique de l'isodose de prescription pour les irradiations stéréotaxiques de malformations artérioveineuses. *Cancer/Radiothérapie*, 2001; 5(2): 138-49.
17. N J Lomax, S G Scheib. Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 55 (5):1409–1419.
18. A Thierry. *Statistique épidémiologie*, éditeur : Maloine, ISBN : 978-2-224-03042-1, 2011, 3eme édition, p.146-149.
19. B Legras. *Eléments de statistique à l'usage des étudiants en médecin*, éditeur : Presses universitaires de Nancy, ISBN : 2864805685,1991; p. 212.
20. M Mercier. *Biostatistique et probabilités*, éditeur : Ellipses Marketing, ISBN : 2729856455, 1998; p. 191.

# Chapitre III : Application clinique de la méthodologie d'évaluation de l'impact dosimétrique et clinique de la modification des algorithmes de calcul de dose

## Table des matières

<b>III.1. Introduction et objectif.....</b>	<b>84</b>
<b>III.2. Matériels .....</b>	<b>86</b>
III.2.1. Système de planification de traitement TPS .....	86
III.2.2. Caractéristiques des patients .....	86
1). Description anatomique des patients.....	86
2). Prescription de dose aux volumes cibles et balistique.....	88
<b>III.3. Méthodes.....</b>	<b>96</b>
III.3.1. Evaluation dosimétrique des modifications introduites par les méthodes de correction de l'algorithme PBC.....	96
III.3.1.1. Comparaison de l'algorithme PBC sans et avec méthodes de correction.....	96
1). Planification de traitement.....	96
2). Critères d'acceptance des plans de référence.....	97
3). Evaluation dosimétrique de plans de traitement.....	97
3.1). Comparaison de la dose délivrée par le Linac.....	99
3.2). Comparaison de la répartition spatiale de la dose.. ..	99
3.2.1). Gamma index en 2D.....	99
3.2.2). Gamma index en 3D.....	100
3.2.3). Comparaison du rendement en profondeur.....	103
3.3). Comparaison de la distribution volumique de la dose.....	103
3.4). Index de qualité dosimétriques .....	104
III.3.1.2. La mise en œuvre de la méthode de correction de densité PBC- BM....	104
1). Principe de méthode de normalisation de dose.....	104
2). Evaluation dosimétrique de plans de traitement.....	104
III.3. 2. Evaluation dosimétrique du passage de l'algorithme Clarkson au PBC sans correction de densité.....	106
1). Patients .....	106
2). Planification des traitements.....	106
3). Evaluation dosimétrique de plans de traitement.....	106
III.3. 3. Mise en œuvre de l'analyse statistique .....	107
III.3.3.1. Test statistique unilatéral ou bilatérale ? .....	107
III.3.3.2. Définition de la taille de l'échantillon.....	108
III.3.4. La décision clinique.....	109
<b>III.4. Résultats .....</b>	<b>111</b>
III.4.1. Evaluation dosimétrique des modifications introduites par les méthodes de correction de l'algorithme PBC.....	111
III.4.1.1. Comparaison de l'algorithme PBC sans et avec méthodes de correction.....	111
1). Comparaison de la dose délivrée par le Linac.....	111
2). Comparaison de la répartition spatiale de la dose.....	116
2.1). Comparaison les courbes isodoses.....	116

2.2).	Dose calculée en 3D .....	117
2.3).	Comparaison des gamma index .....	118
2.4).	Comparaison du rendement en profondeur.....	124
3).	Comparaison de la distribution volumique de la dose.....	126
3.1).	Comparaison des HDV cumulatifs du volume cible « PTV » .....	126
3.2).	Comparaison des HDV différentiels du volume cible « PTV » .....	130
3.3).	Comparaison des HDV cumulatifs pour les OAR.....	132
4).	Index de qualité dosimétriques .....	136
5).	Décision clinique .....	139
III.4.1.2.	La mise en œuvre de la méthode de correction de densité PBC- BM.	140
1).	Comparaison de la dose à l'isocentre.....	140
2).	Comparaison du facteur de correction.....	140
3).	Comparaison de la répartition spatiale de la dose.....	141
4).	Comparaison de la distribution volumique de la dose .....	143
4.1).	Comparaison des HDV cumulatif du volume cible « PTV » .....	143
4.2).	Comparaison des HDVd du volume cible « PTV » .....	146
4.3).	Comparaison des HDV cumulatif pour les OAR.....	147
5).	Index de qualité dosimétriques .....	148
III.4.2.	Evaluation dosimétrique du passage de l'algorithme Clarkson au PBC sans correction de densité.....	150
1).	Comparaison des contourages des volumes cibles et les OAR.....	150
2).	Comparaison des UM.....	150
3).	Comparaison de la répartition spatiale de la dose.....	151
4).	Comparaison de la distribution volumique de la dose.....	152
4.1).	Comparaison des HDV pour les PTV.....	152
4.2).	Comparaison des HDV pour les OAR.....	153
5).	Index de qualité dosimétrique.....	154
6).	Conclusion clinique : la différence n'est pas significative.....	155
<b>III.5.</b>	<b>Discussion et recommandation .....</b>	<b>155</b>
III.5.1.	Balistique de l'irradiation .....	155
III.5.2.	Influence de la densité tissulaire sur la dose (hétérogénéité) .....	155
III.5.3.	Algorithmes de calcul de dose.....	156
III.5.4.	Evaluation dosimétrique.....	158
III.5.5.	Discussion des contraintes de dose pour les organes à risque et les complications.....	160
III.5.6.	Evaluation statistique.....	162
III.5.7.	Décision clinique: la modification de la dose prescrite est-elle nécessaire.	163
III.5.8.	Recommandations.....	164
<b>III.6.</b>	<b>Conclusion du chapitre .....</b>	<b>166</b>
	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>167</b>

### III. 1. Introduction et objectif

---

Ce chapitre présente la mise en œuvre de la méthodologie proposée dans le chapitre 2 pour évaluer l'impact dosimétrique et clinique de la modification des algorithmes de calcul de dose en radiothérapie. Le but est d'évaluer le besoin d'une modification de l'attitude médicale dans le cadre de l'utilisation d'un nouvel algorithme. Nous allons comparer les paramètres dosimétriques et analyser les risques essentiels dus à la mise en œuvre des algorithmes de correction de densité tissulaire. Nous allons décrire les matériels et méthodes qui sont utilisés dans le Service de radiothérapie du CHU de Grenoble pour réaliser cette étude. Le travail dans ce chapitre s'intéresse à deux types de modifications des algorithmes de calcul de dose:

- La première partie, traite de la modification de l'algorithme PBC par l'introduction des méthodes de correction de densité tel que PBC-PBL, PBC-BM et PBC-ETAR. Ces méthodes ont été implantées dans le TPS Eclipse®.
- La deuxième partie, traite du passage de l'algorithme Clarkson sans correction de densité implantée dans le TPS Dosigray® à l'algorithme PBC sans correction de densité aussi implantée dans le TPS Eclipse®.

Nous avons eu recours à des plans de traitements réels qui ont été utilisés pour traiter des patients. Nous avons considéré que le radiothérapeute a validé les traitements calculés avec le nouvel algorithme de calcul de dose en utilisant sa prescription de dose habituelle, et que radio physiciens et dosimétristes les ont contrôlés et validés selon leurs procédures habituelles. Nous avons fait une analyse dosimétrique et statistique de ces plans de traitement. Nous avons considéré les plans réellement utilisés pour traiter les patients comme les plans de référence. Dans ces plans la dose a été calculée avec l'ancien algorithme. Cette étude a été conduite sur 12 cas différents de patients qui ont été traités dans le Service de radiothérapie du CHU de Grenoble. Ces patients représentent soit des irradiations simples, soit des irradiations complexes concernant le thorax et le cerveau. L'évaluation dosimétrique des modifications introduites par les nouveaux algorithmes a été faite en deux étapes: la première étape à consister à recalculer les paramètres dosimétriques selon les différentes méthodes ; la deuxième étape a consisté en l'analyse statistique. Pour réaliser l'analyse statistique dans ce chapitre nous avons posé les hypothèses suivantes :

- **Hypothèse nulle (H0)** : elle consiste à considérer que les valeurs dosimétriques « D » calculées par l'algorithme de référence sont égales aux valeurs calculées par les nouveaux algorithmes ou tout au moins non statistiquement différentes. Nous avons donc :  
 $H_0 : D_{\text{référence}} \approx D_i$ . Avec  $i$  représentant les valeurs dosimétriques calculées par les méthodes de correction : BM, BPL, ETAR et l'algorithme de Clarkson. Dans ce cas-là, les différences entre les deux paires de mesures ( $d_i = D_{\text{référence}} - D_i$ ) ont une moyenne égale ou proche de zéro, ou bien les deux mesures ont des moyennes identiques ou très voisines «  $D_{\text{référence}} = D_i$  ».

- **Hypothèse alternative (H1):** elle consiste à considérer que les valeurs dosimétriques calculées par l'algorithme de référence sont différentes des valeurs calculées par les nouveaux algorithmes. Nous avons donc :  
 $H1 : D_{référence} \neq D_i$ . Avec  $i$  représentant les valeurs dosimétriques calculées par les méthodes de correction : BM, BPL, ETAR et l'algorithme de Clarkson. Dans ce cas-là, les différences entre les deux paires de mesures ont une moyenne différente de zéro «  $D_{référence} - D_i \neq 0$  ».

À partir de cette étude, nous allons discuter la décision de modifier ou non la dose prescrite. Cette étude est basée sur un échantillon de petite taille  $n = 12$  patients. Cette décision va s'appliquer aux nouveaux patients en utilisant les UM calculées par le nouvel algorithme. Nous avons considéré que si les écarts dosimétriques atteignent le seuil de signification statistique  $p < 0,05$  les nouveaux algorithmes introduisent un impact clinique et dosimétrique à prendre en considération. La bonne qualité d'un plan de traitement est garantie par des valeurs des index de qualité les plus proches des valeurs idéales. Cela correspond à une bonne couverture du volume cible, une distribution homogène de dose et moins de dose délivrée aux OAR. Le schéma suivant représente l'application de la méthodologie dans ce chapitre:

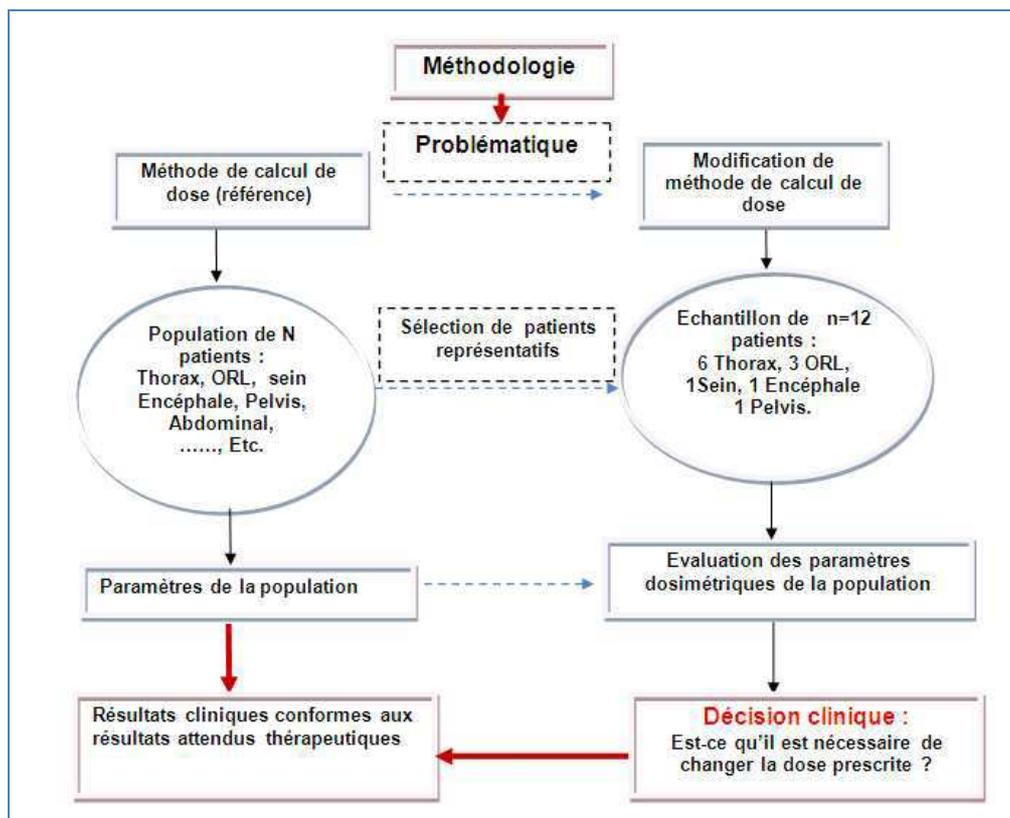


Figure III.1 : Schéma des objectifs du chapitre III

### III.2.1. Système de planification de traitement (TPS)

- **Système de planification de traitement Eclipse®**: il existe dans ce TPS l'algorithme Pencil Beam Convolution (PBC), qui permet de calculer la dose sans et avec correction de densité. Nous pouvons calculer la dose avec la correction de densité tissulaire en utilisant trois méthodes de correction liées à l'algorithme PBC, qui sont la méthode de Batho exponentielle (Batho power law, PBC-BPL), la méthode de Batho modifiée (modified Batho, PBC-BM) et la méthode équivalent TAR (PBC-ETAR). Nous avons construit des plans de traitement dans Eclipse® pour comparer la dose calculée par l'algorithme PBC sans et avec correction de densité et pour comparer les deux algorithmes Clarkson et PBC.

L'algorithme PBC sans correction de densité détecte le contour externe du corps et assigne une densité de  $1\text{g/cm}^3$  à tout ce qui est à l'intérieur. Ainsi, la présence de tissus de densité très faible ou très élevée par rapport à la densité de l'eau est complètement négligée. C'est-à-dire que l'algorithme PBC sans correction calcul la dose en considérant le patient comme un milieu homogène avec une densité équivalente à l'eau (mode homogène). Les trois méthodes de correction de densité associées au PBC calculent la dose dans le patient en considérant qu'il est composé de différentes densités (mode hétérogène), cela rapproche de la réalité physique du corps humain. Pour cela elles calculent un facteur de correction (FC). Ce facteur multiplicatif tient compte des variations de densité tissulaire. Ce facteur est donné par la fonction suivante :  $FC = D_{\text{hétérogène}} / D_{\text{homogène}}$ . Il prend en compte la densité en 1D par les deux méthodes de Batho: PBC-BPL, PBC-BM et en 3D par la méthode PBC-ETAR.

- **Système de planification de traitement « Dosigray »** : il existe dans ce TPS l'algorithme de Clarkson. Il est basé sur la méthode de séparation des doses primaires et diffusées. Nous avons construit des plans de traitement dans ce TPS pour comparer la dose calculée par l'algorithme PBC avec l'algorithme de Clarkson sans correction de densité tissulaire.

### III.2.2. Caractéristiques des patients

#### 1). Description anatomique des patients

Nous avons réalisé notre étude sur une série hétérogène de 12 patients. Ces patients ont été traités en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D) en utilisant des faisceaux de photons. Ils présentent des tumeurs localisées dans un environnement tissulaire différent. Ils s'agissaient de 6 patients ayant des cancers thoraciques, 3 patients avec des cancers ORL, 1 patient avec une tumeur de l'encéphale, une patiente avec un cancer du sein et 1 patient avec un cancer de prostate.

**Anatomie du thorax:** les tumeurs localisées dans le thorax représentent les situations les plus complexes. D'une part, le thorax comprend des organes importants du corps tel que les poumons, le cœur, l'œsophage et les seins et d'autre part, il contient la moelle épinière qui représente l'OAR le plus critique, elle est présente sur la totalité des coupes transverses du thorax. Pour traiter un cancer thoracique, il est nécessaire d'utiliser des faisceaux de photons de haute énergie de l'ordre de 6 à 18 MV, de multiplier le nombre de portes d'entrée afin d'optimiser l'irradiation et protéger les organes à risques.

**Anatomie du poumon:** les deux poumons représentent des tissus de faible densité comprise entre 0,2 à 0,4 gr/cm<sup>3</sup>. Cette densité peut varier en fonction de la respiration, de l'âge, de l'état pathologique (emphysème). La quantité d'air dans les voies respiratoires peut modifier de façon importante la densité moyenne du poumon. Dans le TPS, avec l'algorithme PBC sans correction les poumons se voient affectés d'une densité équivalente à l'eau. Nous distinguons quatre principaux organes à risque majeurs dans le traitement du cancer du poumon : le parenchyme pulmonaire sain, la moelle épinière, l'œsophage et le cœur.

**Anatomie de l'œsophage :** c'est un organe du médiastin, peu mobile et déformable, ce qui induit des incertitudes supplémentaires dans l'évaluation de sa toxicité. Il a une densité moyenne proche de l'unité, mais, les faisceaux de l'irradiation traversent les poumons de faible densité avant de l'atteindre. Les organes à risque pour le traitement de l'œsophage regroupent les poumons, la moelle épinière, le cœur et le foie pour l'œsophage inférieur.

**Anatomie du sein :** il a une densité moyenne proche de celle de l'eau. Mais, il se trouve proche de deux hétérogénéités importantes: les côtes et le sternum avec une densité de 1,85 gr/cm<sup>3</sup> et les poumons avec une faible densité. Les organes à risque regroupent: les poumons, la moelle épinière, l'œsophage, le cœur, le foie, le plexus brachial, le larynx et la thyroïde.

**Anatomie oto-rhino-laryngée (ORL) :** il s'agit d'un milieu de forte hétérogénéité du fait de la présence de tissus mous, d'os et de cavités aériennes, cependant ces structures sont petites et très intriquées et la densité moyenne proche de celle de l'eau. Les OAR sont : la moelle épinière, le larynx, le tronc cérébral, les parotides, les articulations temporo-mandibulaires et la thyroïde.

**Anatomie de l'encéphale :** il est situé dans la boîte crânienne. Il est constitué du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral. L'encéphale est formé de tissu nerveux mou avec une densité proche de l'unité, varie de 1,01 à 1,04 g/cm<sup>3</sup>. Les OAR sont : l'encéphale sain, le tronc cérébral, les nerfs optiques, le chiasma, la moelle épinière, les yeux (cristallin et rétine), le conduit auditif, l'oreille moyenne et interne, les lobes temporaux, l'hypophyse et la thyroïde.

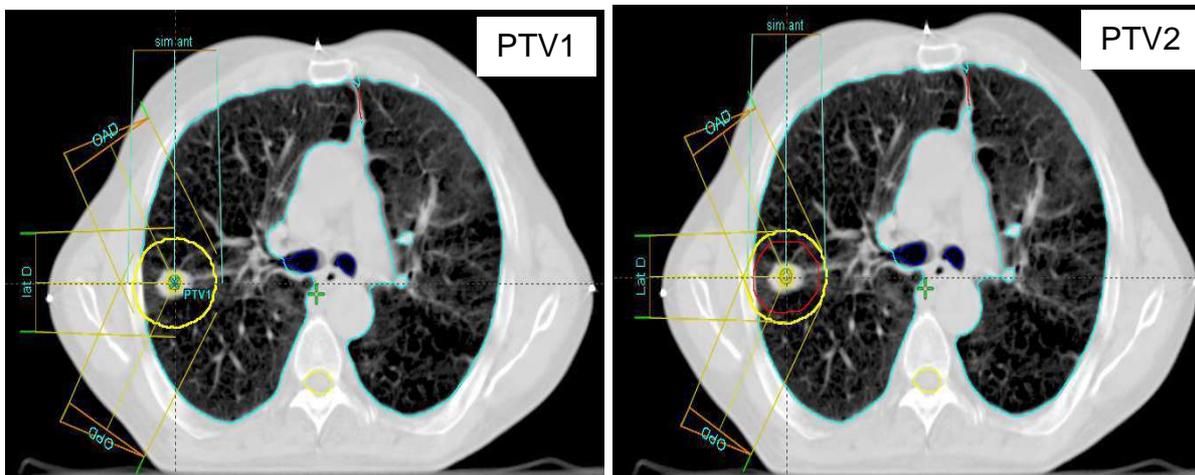
**Anatomie de la prostate :** elle est située entre la paroi antérieure du rectum et la symphyse pubienne. Elle est accolée à la base de la vessie et des vésicules séminales. La prostate est composée de muscle lisse et de tissu glandulaire avec une densité proche de l'unité, 1.04 g/cm<sup>3</sup>. Sa taille est d'environ de 3 à 4 cm de longueur et de 3 à 5 cm de largeur. Les organes à risque regroupent les têtes et cols fémoraux, la paroi rectale et la paroi vésicale.

## 2). Prescription de dose aux volumes cibles et balistique

Pour toutes les balistiques **O** représente un faisceau oblique, **lat** représente un faisceau latéral, **Ant** représente un faisceau antérieur, **Post** représente un faisceau postérieur, **D** représente un faisceau droit et **G** représente un faisceau gauche.

**Patient 1**, présente un cancer thoracique localisé dans le parenchyme périphérique pulmonaire droit. Il a été prescrit 66Gy en 33 fractions avec 2Gy par fraction. La prescription de dose se décomposait en 2 PTV avec une balistique comprenant 6 faisceaux de photons de 18MV avec des géométries différentes. La Figure III. 2 montre le plan de traitement et les volumes tumoraux dans le parenchyme : PTV1 en jaune et PTV2 en rouge.

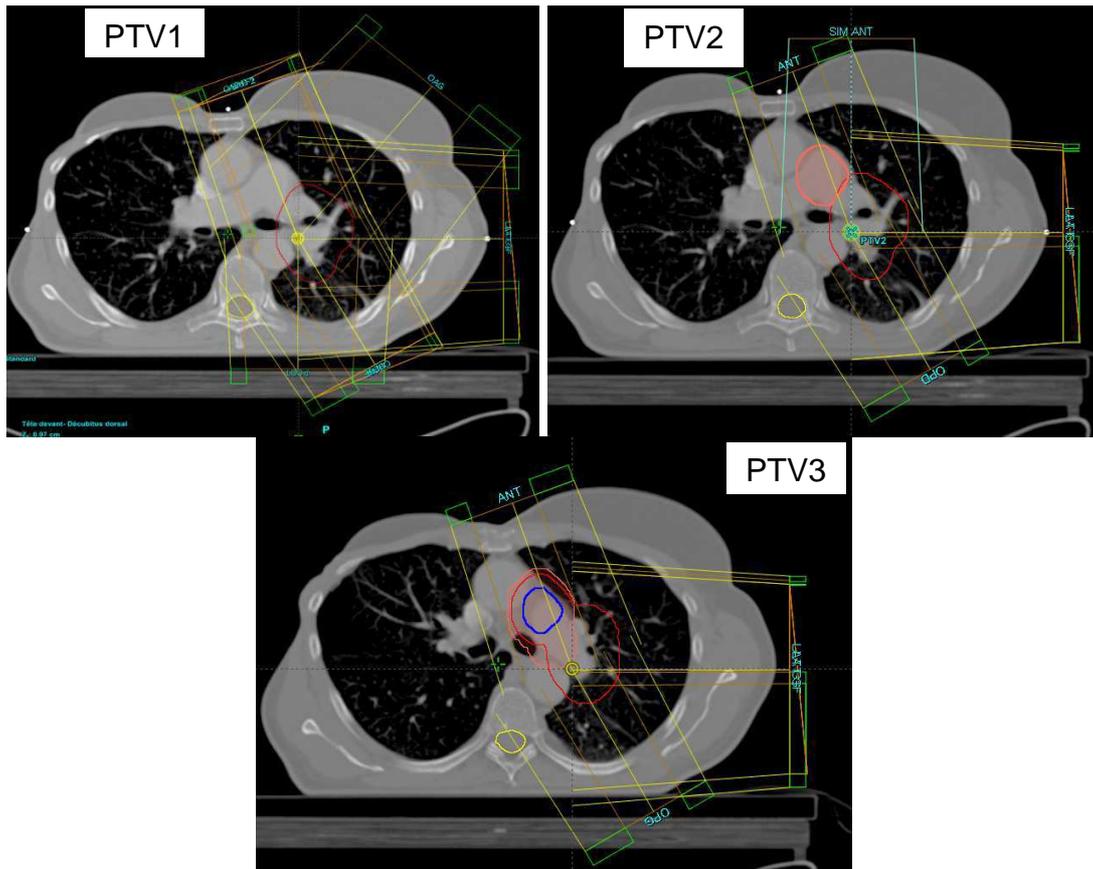
- PTV1 : prescription de 50Gy pour traiter un volume de 75,5 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 3 faisceaux : 1 oblique antérieur droit (OAD), 1 oblique postérieur droit (OPD) et 1 latéral droit.
- PTV2 : prescription de 16Gy pour traiter un volume de 38 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 3 faisceaux : 1 OAD, 1 OPD et 1 latéral droit.



**Figure III. 2 : Patient 1, Plan de traitement et volumes tumoraux dans le parenchyme pulmonaire, PTV1 en jaune et PTV2 en rouge.**

**Patient 2**, représente un cancer thoracique localisé dans la région rétro cardiaque gauche. Il a été prescrit 66Gy par 33 fractions avec 2 Gy par fraction. La prescription de dose se décomposait en 3 PTV avec une balistique comprenant 17 faisceaux de photons de 18MV avec des géométries différentes. La Figure III.3 montre le plan de traitement et les volumes tumoraux retro cardiaques gauches.

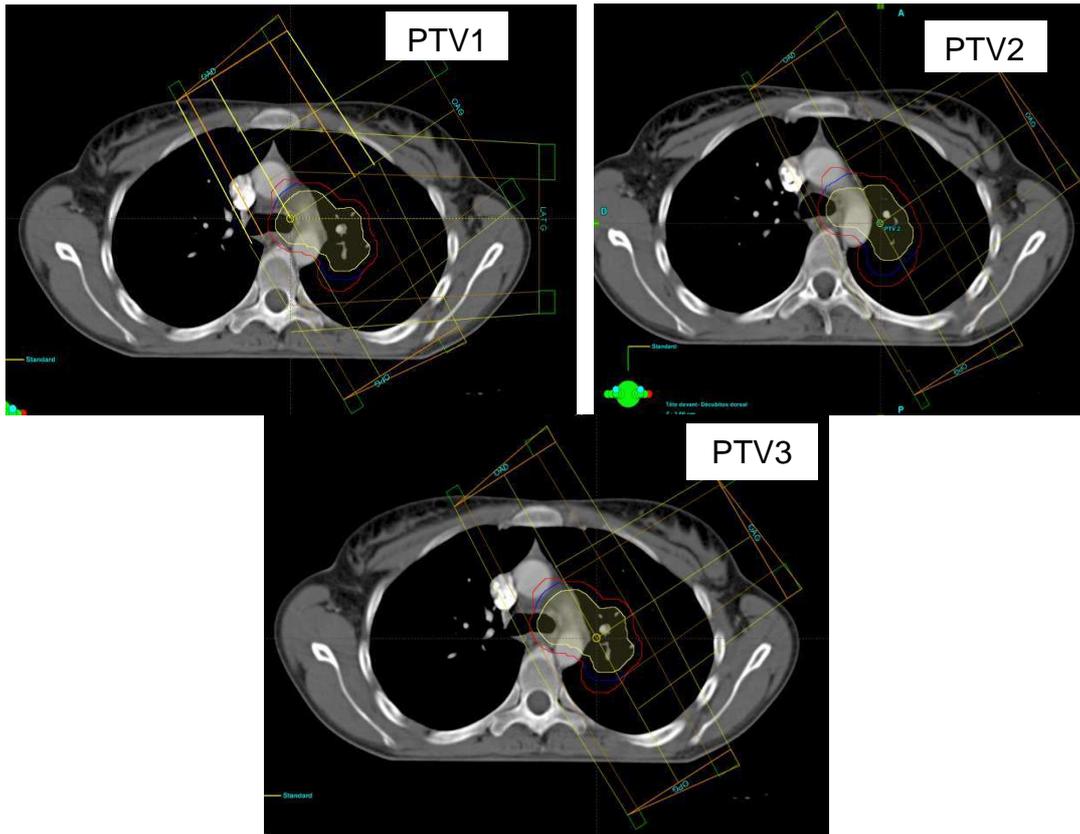
- PTV1 : prescription de 50Gy pour traiter un volume de 618 cm<sup>3</sup>. Le traitement comprend 9 faisceaux : 3 OAD : 2 avec filtre et 1 sans filtre, 2 obliques postérieurs gauches (OPG) : sans et avec filtre, 2 latéraux gauches : sans et avec filtre, 1 postérieur et 1 oblique antérieur gauche (OAG).
- PTV2 : prescription de 10Gy pour traiter un volume de 329 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 4 faisceaux : 1 antérieur, 1 OPD et 2 latéraux gauches: sans et avec filtre.
- PTV3 : prescription de 6Gy pour traiter un volume de 150 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 4 faisceaux : 1 antérieur, 1 OPD et 2 latéraux gauches: sans et avec filtre.



**Figure III. 3 : Patient 2, Plan de traitement et volumes tumoraux rétro cardiaques gauches : PTV1 en rouge, PTV2 en orange et PTV3 en bleu.**

**Patient 3**, représente un cancer thoracique localisé dans le sommet pulmonaire gauche. Il a été prescrit 70Gy en 35 fractions avec 2 Gy par fraction. La prescription de dose se décomposait en 3 PTV avec une balistique comprenant 10 faisceaux de photons de 18MV avec des géométries différentes. La Figure III.4 montre le plan de traitement et les volumes tumoraux dans le sommet pulmonaire gauche.

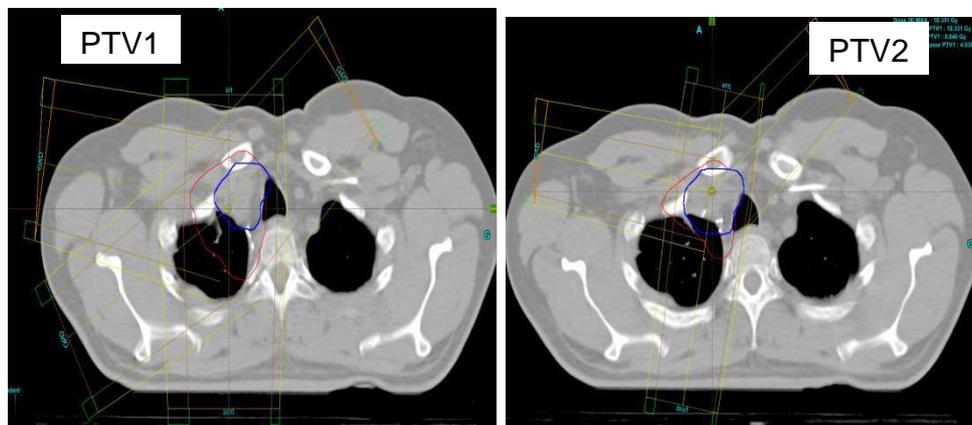
- PTV1 : prescription de 50Gy pour traiter un volume de 343 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 4 faisceaux : 1 latéral gauche, 1 OPG, 1 OAG, 1 OAD.
- PTV2 : prescription de 14Gy pour traiter un volume de 207,5 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 3 faisceaux : 1 OPG, 1 OAG et 1 OAD.
- PTV3 : prescription de 6Gy pour traiter un volume de 102 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 3 faisceaux : 1 OPG, 1 OAG et 1 OAD.
-



**Figure III. 4 : Patient 3, Plan de traitement et volumes tumoraux dans le sommet pulmonaire gauche: PTV1 en rouge, PTV2 en bleu et PTV3 en jaune.**

**Patient 4**, représente un cancer thoracique localisé dans le médiastin : irradiation post opératoire du médiastin. Il a été prescrit 60Gy en 30 fractions avec 2 Gy par fraction. La prescription de dose se décomposait en 2 PTV avec une balistique comprenant 9 faisceaux de photons de 18MV avec des géométries différentes. La Figure III.5 montre le plan de traitement et les volumes tumoraux dans le médiastin.

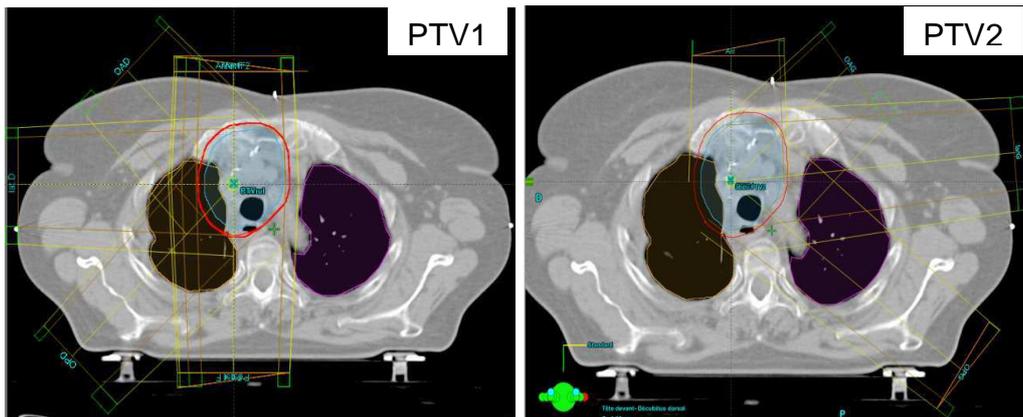
- PTV1 : prescription de 50Gy pour traiter un volume de 332cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 5 faisceaux : 1 antérieur, 1 OAD, 1 postérieur, 1 OAG et 1 OPD.
- PTV2 : prescription de 10Gy pour traiter un volume de 114.6 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 4 faisceaux : 1 antérieur, 1 OAD, 1 OAG et 1 postérieur.



**Figure III. 5 : Patient 4, Plan de traitement et volumes tumoraux dans le médiastin, PTV1 en rouge et PTV2 en bleu.**

**Patient 5**, représente un cancer thoracique localisé dans le médiastin. Il a été prescrit 60Gy en 30 fractions avec 2 Gy par fraction. La prescription de dose se décomposait en 2 PTV avec une balistique comprenant 12 faisceaux de photons de 18MV avec des géométries différentes. La Figure III.6 montre le plan de traitement et les volumes tumoraux dans le médiastin.

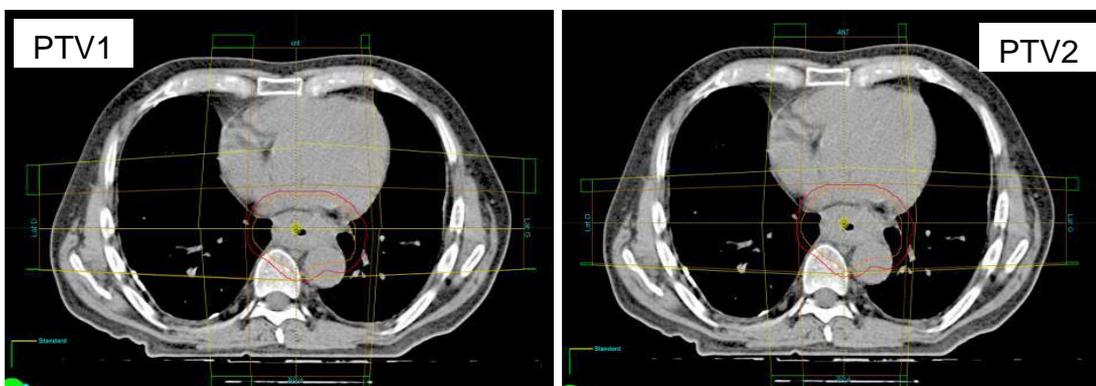
- PTV1 : prescription de 50Gy pour traiter un volume de 615,7 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 8 faisceaux : 3 antérieurs, 1 postérieur, 1 OAD, 1 latéral droit, 1 OPD et 1 postérieur.
- PTV2 : prescription de 10 Gy pour traiter un volume de 295 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 4 faisceaux : 1 antérieur, 1 OAG, 1 latéral gauche et 1 OPG.



**Figure III. 6 : Patient 5, Plan de traitement et volumes tumoraux dans le médiastin, PTV1 en rouge et PTV2 en bleu.**

**Patient 6**, représente un cancer thoracique localisé à l'œsophage. Il a été prescrit 54Gy en 24 fractions avec 2,25 Gy par fraction. La prescription de dose se décomposait en 2PTV avec une balistique comprenant 8 faisceaux de photons de 18MV avec des géométries différentes. La Figure III.7 représente les 2 volumes PTV qui sont localisé dans le médiastin et l'œsophage.

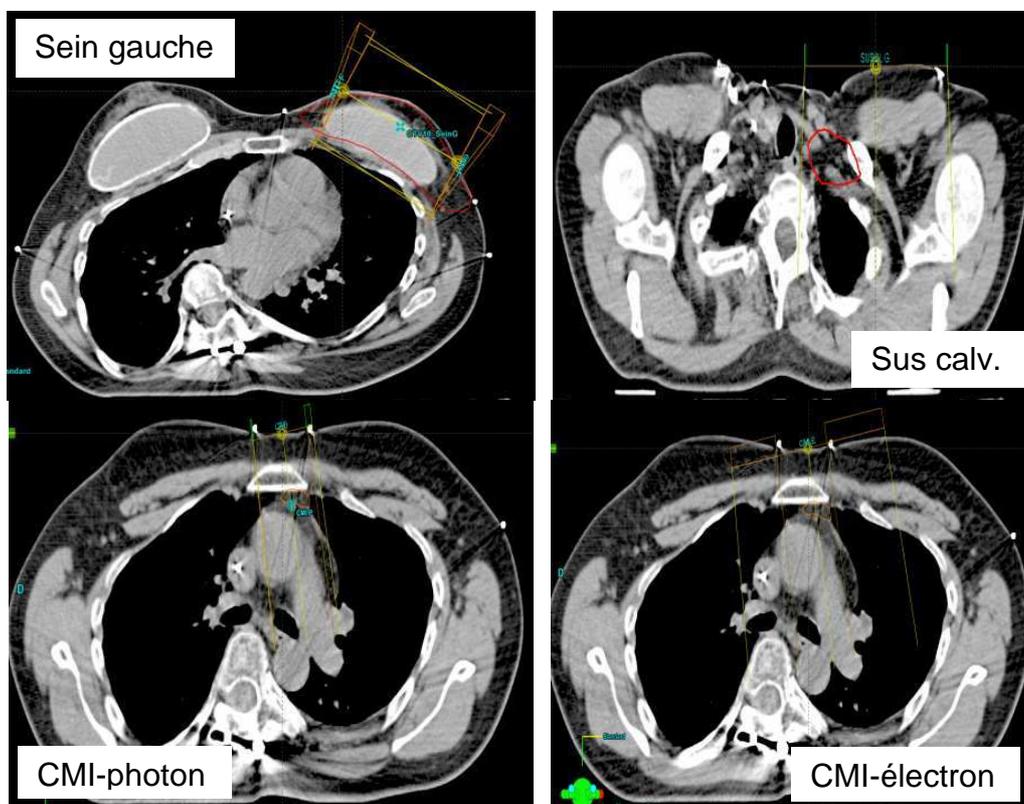
- PTV1 : prescription de 45Gy pour traiter un volume de 1136 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 4 faisceaux : 2 latéraux, gauche et droit et 1 antérieur et 1 postérieur.
- PTV2 : prescription de 9Gy pour traiter un volume de 554,6cm<sup>3</sup> localisé dans l'œsophage. Le traitement utilise 4 faisceaux : 1 latéral gauche, 1 latéral droit, 1 antérieur et 1 postérieur.



**Figure III.7: Patient 6, Plan de traitement et volumes tumoraux dans l'œsophage, PTV1 en rouge et PTV2 en orange.**

**Patient 7**, représente un cancer thoracique localisé dans le sein gauche. Il a été prescrit 45Gy en 20 fractions avec 2.25 Gy par fraction dans trois volumes différents. La prescription de dose se décomposait donc en 3 PTV avec une balistique comprenant 6 faisceaux de photons de 6MV avec des géométries différentes et 1 faisceau d'électrons. La Figure III.8 montre le plan de traitement et les volumes tumoraux dans le sein.

- PTV1 : prescription de 45Gy pour traiter un volume de 585 cm<sup>3</sup>, qui est localisé dans le sein gauche. Le traitement utilise 4 faisceaux : 2 tangentiels « internes » ; 1 sans filtre et 1 avec filtre et 2 tangentiels « externes » 1 sans filtre et 1 avec.
- PTV2 : prescription de 45Gy pour traiter un volume de 62 cm<sup>3</sup>, qui est localisé dans la région sus claviculaire gauche. Le traitement utilise 1 faisceau direct de photons de 6MV.
- PTV3 prescription de 45Gy pour traiter un volume de 11 cm<sup>3</sup>, localisé dans la chaîne mammaire interne (CMI). Le traitement utilise 2 faisceaux : un faisceau de photons de 6MV pour délivrer 22,5Gy et un faisceau d'électrons de 12MeV pour délivrer 22,5Gy.

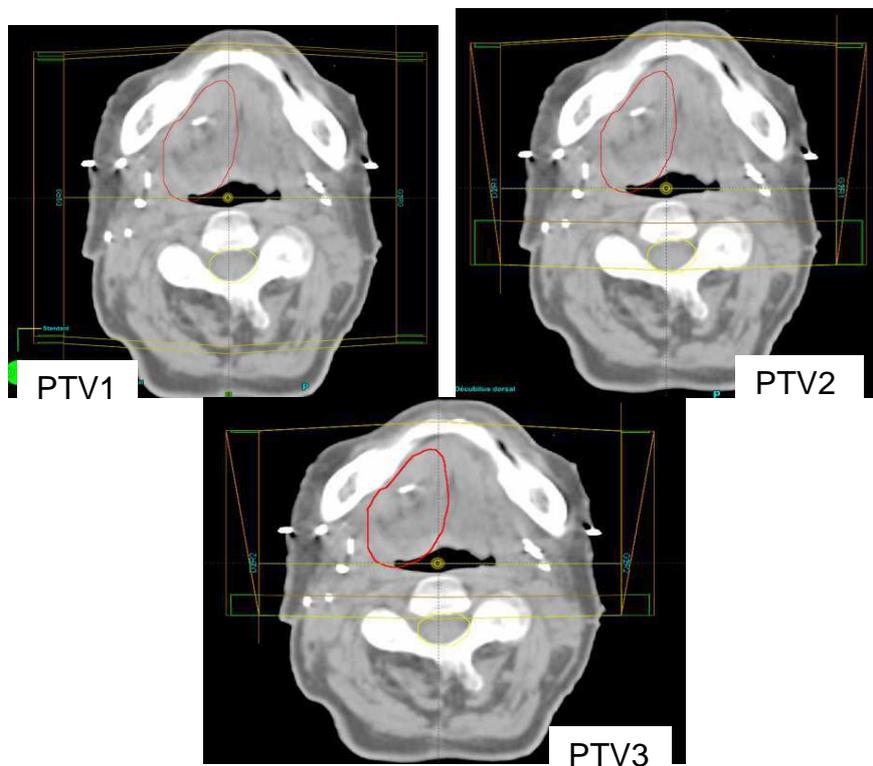


**Figure III. 8 : Patient 7, Plan de traitement et volumes tumoraux dans le sein.**

**Patient 8**, représente un cancer de localisation ORL. Il a été prescrit 60,75 Gy en 27 fractions avec 2,25Gy par fraction. La prescription de dose se décomposait en 3 PTV localisés dans l'oropharynx (tête et cou) avec une balistique comprenant 12 faisceaux de photons de 6MV avec des géométries différentes. La Figure III.9 montre le plan de traitement et les volumes tumoraux ORL.

- PTV1 : prescription de 40,5Gy pour traiter un volume de 152 cm<sup>3</sup>, qui est localisé dans la tête et le cou. Le traitement utilise 4 faisceaux latéraux: 2 droits et 2 gauches.

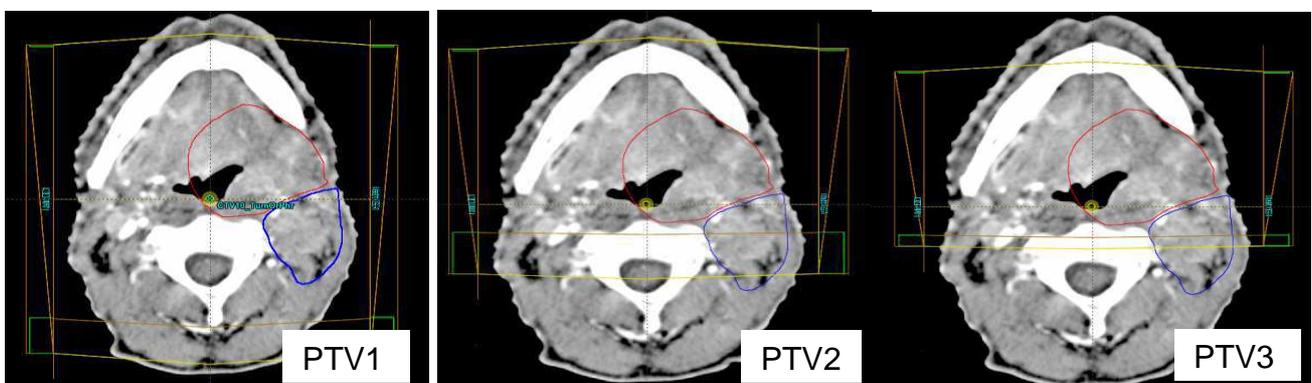
- PTV2 et 3: prescription de 31,5Gy pour traiter un volume de 108,5 cm<sup>3</sup>, qui est localisé dans l'oropharynx. Le traitement utilise 8 faisceaux latéraux: 4 droits et 4 gauches.



**Figure III.9 : Patient 8, Plan de traitement et volumes tumoraux ORL.**

**Patient 9**, représente un cancer de localisation ORL. Il a été prescrit 72Gy en 32 fractions avec 2,25Gy par fraction. La prescription de dose se décomposait en 3 PTV avec une balistique comprenant 12 faisceaux de photons de 6MV avec des géométries différentes. La Figure III.10 montre le plan de traitement et les volumes tumoraux ORL.

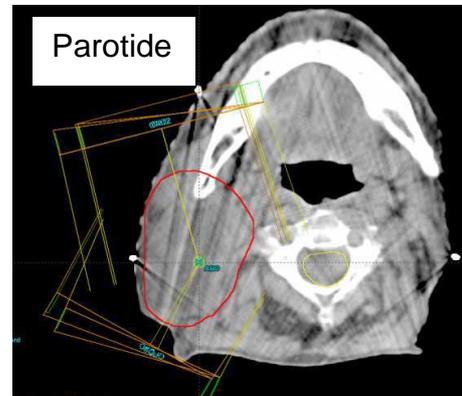
- PTV1 : prescription de 40,5Gy pour traiter un volume de 152 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 4 faisceaux latéraux: 2 droits et 2 gauches.
- PTV2 et 3 : prescription de 31,5Gy pour traiter un volume de 108,5 cm<sup>3</sup>. Le traitement utilise 8 faisceaux latéraux: 4 droits et 4 gauches.



**Figure III.10: Patient 9, Plan de traitement et volumes tumoraux ORL, PTV1 en rouge et le PTV2 et PTV3 en bleu.**

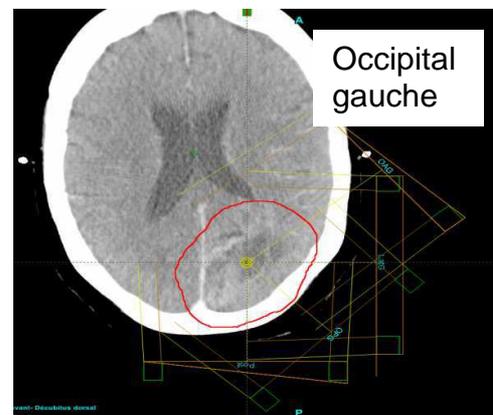
**Patient 10**, représente un cancer de localisation ORL, parotide droite. Il a été prescrit 36Gy en 10 fractions pour traiter un PTV de volume  $154,5\text{cm}^3$  localisé dans la parotide avec une balistique comprenant 5 faisceaux obliques droits de 6MV : 3 obliques antérieures et 2 obliques postérieures. La Figure III.11 montre le plan de traitement et les volumes tumoraux parotidiens.

**Figure III.11 : Patient 10, Plan de traitement et volumes tumoraux dans la parotide en rouge.**



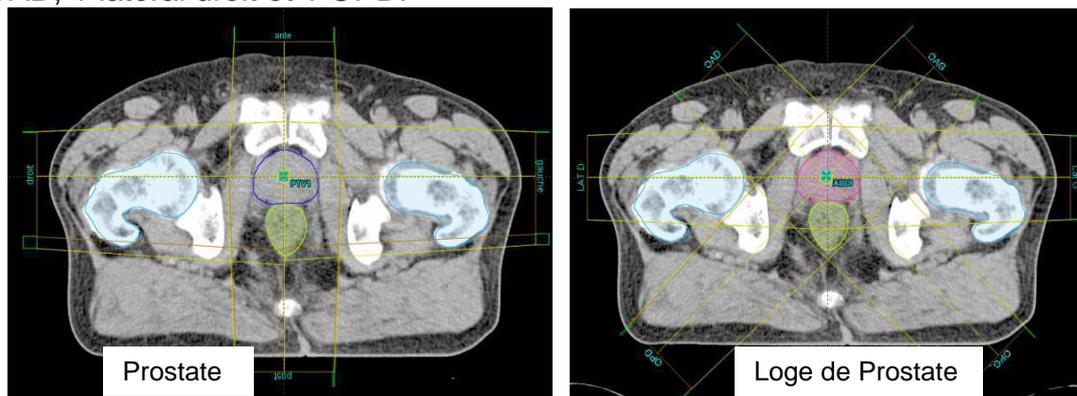
**Patient 11**, représente un cancer localisé dans l'encéphale. Il a été prescrit 40,5 Gy en 15 fractions avec 2,7Gy par fraction pour traiter un PTV de volume  $135\text{ cm}^3$  localisé dans le lobe occipital gauche. La balistique utilise 4 faisceaux de photons : 1 oblique antérieur gauche de 18MV, 1 oblique postérieur gauche de 6MV, 1 latéral gauche de 6MV et 1 postérieur de 6MV. La Figure III.12 montre le plan de traitement et les volumes tumoraux dans l'encéphale.

**Figure III.12 : Patient 11, Plan de traitement et volumes tumoraux dans l'encéphale en rouge**



**Patient 12**, représente un cancer localisé à la prostate. Il a été prescrit 70Gy en 35 fractions. La prescription de dose se décomposait en 2 PTV avec une balistique comprenant 10 faisceaux de photons de 18MV avec des géométries différentes. La Figure III.13 montre le plan de traitement et les volumes tumoraux prostatiques.

- **PTV1**: prescription de 46Gy pour traiter un volume de  $65.3\text{cm}^3$ , qui est localisé dans la loge de la prostate. Le traitement utilise 4 faisceaux : 1 antérieur, 1 postérieur, 1 latéral droite et 1 latéral gauche.
- **PTV2**: prescription de 24Gy pour traiter un volume de  $52,5\text{cm}^3$ , qui correspond à la prostate. Le traitement utilise 6 faisceaux: 1 OAG, 1 latéral gauche, 1 OPG, 1 OAD, 1 latéral droit et 1 OPD.



**Figure III.13 : Patient 12, Plan de traitement et volumes tumoraux dans la prostate, PTV1 en rouge et PTV2 en bleu.**

### III.3. Méthodes

---

Nous avons construit des plans de traitement en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D). La planification des traitements a été réalisée selon les procédures habituelles du Service. Cela concerne les nombres de faisceaux, leurs orientations, les pondérations et les accessoires (filtres en coins). Pour la mise en place de la méthodologie pour comparer les algorithmes de calcul de dose, nous avons divisé le chapitre en 2 parties :

- I. Evaluation dosimétrique des modifications introduites par les méthodes de correction de l'algorithme PBC
- II. Evaluation dosimétrique du passage de l'algorithme Clarkson au PBC sans correction de densité

#### III.3.1. Evaluation dosimétrique des modifications introduites par les méthodes de correction de l'algorithme PBC

##### III.3.1.1. Comparaison de l'algorithme PBC sans et avec méthodes de correction

###### 1). Planification des traitements

**Contourage des volumes cibles et des organes à risque :** les images tomodensitométriques « CT scanner » du patient ont été transférées sur le système de planification de traitement Eclipse<sup>®</sup>. Le radiothérapeute et le radio physicien ont contouré les tumeurs avec des marges de sécurité et les organes à risque. Ces contourages ont été définis en suivant les recommandations du rapport 62 de l'ICRU, (International Commission on Radiation Units and Measurements), [1,2]. Les volumes cibles PTV1, PTV2 et PTV3 ont été respectivement créés à partir des volumes CTV1, CTV2 et CTV3 auxquels une marge tridimensionnelle a été ajoutée.

**Construction des plans de traitement :** pour chaque patient nous avons construit 4 plans de traitement en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle 3D.

- Plan1 : représente le plan de référence. Nous avons utilisé les unités moniteurs calculées dans ce plan pour irradier les patients. Dans ce plan, la dose a été calculée sans correction d'hétérogénéité tissulaire avec l'algorithme PBC. C'est le modèle de calcul qui a été utilisé dans le Service de 2008 à 2011.
- Plans 2, 3 et 4 : représentent les plans de comparaison. Dans ces plans, la dose a été calculée successivement en utilisant les trois méthodes de correction: Batho modifiée, Batho Power Law et ETAR.

**La différence en pourcentage :** pour tous les paramètres dosimétriques, la différence en pourcentage a été calculée en utilisant :

$$\Delta D = (D_{PBC \text{ sans correction}} - D_i) * 100 / D_{PBC \text{ sans correction}}$$

Où « i » représente PBC-BM, PBC-BPL et PBC-ETAR. Dans les tables reprenant les résultats dosimétriques et statistiques, les valeurs négatives signifient que les valeurs dosimétriques calculées par PBC avec méthodes de correction sont supérieures aux valeurs calculées par PBC sans correction de densité. Inversement, les valeurs positives signifient que les valeurs dosimétriques calculées par PBC sans correction de densité sont supérieures aux valeurs calculées par PBC avec les méthodes de correction.

## **2). Critères d'acceptance des plans de référence**

La réalisation des histogrammes dose volume et les distributions des isodoses en vues 3D permettent de vérifier le respect des contraintes de dose appliquées aux volumes cibles et aux organes à risques.

- La dose délivrée au volume cible: nous avons respecté les recommandations des rapports ICRU 50 et 62. La dose calculée pour 100% de volume cible « PTV » doit être comprise entre le pourcentage 95% de la dose prescrite et un maximum égal à 107% de la dose prescrite. C'est-à-dire que:  $95\% < \text{Dose au PTV} \leq 107\%$ . L'isodose 95% doit englober le volume cible « PTV ».
- La dose délivrée aux organes à risque : nous avons respecté les contraintes de dose appliquées aux organes à risque en utilisant l'histogramme dose volume pour chaque organe. Le Tableau III. 1 regroupe les organes à risque rencontrés dans cette étude, les complications, les tolérances acceptables, les références [8, 13]. Nous rappelons que ces contraintes de dose ont été respectées pour valider les plans de référence calculés par l'algorithme PBC sans correction de densité tissulaire.

OAR	Complications	Contraintes de dose pour les traitements classiques par des photons	Références
Poumon	Pneumonie radique	V20 ≤ 30% V30 ≤ 20%	* **
Moelle épinière	Myélite radique	Dmax ≤ 45Gy Dmax ≤ 50Gy	* **
Cœur	Péricardite radique	95% du volume < 35Gy Dmax = 10 Gy (enfant)	* **
Foie	Hépatite radique	35% du foie < 30 Gy Dmoyen < 30 Gy	* **
Œsophage	Sténose	5% de volume < 50Gy Dmax < 58Gy	* **
Larynx	Œdème laryngée	Dmax < 55Gy Dmax < 66Gy	* **
Tronc cérébral	Nécrose	Dmax ≤ 50Gy Dmax < 64Gy	* **
Parotide	Xérostomie	50% < 25Gy Dmoyen < 26Gy	* **
Thyroïde	Hypothyroïdie	8% de volume ≤ 45Gy Dmax < 15Gy (enfant)	* **
Encéphale	Encéphalite	70% de volume ≤ 26 Gy	*
Cristallin	Cataracte	de 2 à 10Gy Dmax < 8 Gy / 10Gy (enfant)	* **
Nerf optique	Neuropathie	Dmax ≤ 54Gy Dmax ≤ 59Gy	* **
Chiasma	Nécrose Cécité	Dmax ≤ 54Gy Dmax < 58Gy	* **
Testicule	Stérilité	Dmoyen < 1Gy	**
Rectum	Rectite radique	V70 ≤ 25% Dmax ≤ 70 ou 76Gy (selon la dose prescrite)	* ** **
Vessie	Cystite radique	V60 ≤ 50% ou V70 ≤ 25% Dmax < 74Gy	* **
Têtes fémorales	Nécrose et fracture	V50 ≤ 10% V50 < 10%	* **

**Tableau III. 1 : Complications et doses de tolérances acceptables pour les organes à risque et références utilisées. Vx < Y%, ce qui signifie qu'une dose excédant X Gy ne doit pas être délivrée dans plus d'Y% de volume de l'OAR. \* représente la référence SFPM en 2007 et \*\* représente les données du Pr Georges NOEL (communication personnelle).**

### **3). Evaluation dosimétrique de plans de traitement**

#### **3.1). Comparaison de la dose délivrée par le Linac**

Nous avons comparé les unités moniteurs totales calculées dans les différents plans par rapport au plan de référence.

Nous avons calculé les pourcentages des écarts relatifs des MU pour chaque champ de traitement. Nous avons tracé les histogrammes qui représentent la distribution des écarts de dose ( $\Delta UM$ ) en fonction du nombre de faisceaux. Dans cet histogramme nous pouvons trouver le nombre de faisceaux avec son écart.

**3.2). Comparaison de la répartition spatiale de la dose :** nous avons comparé les points chauds, les isodoses 95% et 100%, les isodose < 95% (points froids), la dose calculée en 3D et Gamma index en 2D et 3D.

#### **3.2.1). Gamma index en 2D**

Nous avons utilisé le système de planification Eclipse<sup>®</sup> pour calculer la dose en utilisant l'algorithme PBC sans et avec correction. La dose a été calculée dans les images CT du scanner. Ensuite, nous avons exporté les images contenant les structures et la dose planaire vers RIT 113<sup>®</sup>. Dans les images exportées, nous avons appliqué une dimension de 20 x 20 cm<sup>2</sup> correspondant à une définition de 512 x 512 pixels et une résolution de 0,39 mm. Nous avons considéré les images CT contenant la dose calculée par l'algorithme PBC sans correction de densité comme les images de référence (Reference image). Par contre, les images CT contenant la dose calculées par les méthodes de correction ont été considérées comme images à comparer (Target image). Nous avons sélectionné des régions d'intérêts rectangulaires identiques comprenant entièrement le volume cible dans les images de référence et les images à comparer. Tous les pixels des images ont été exportés sans distinction de structure en accord avec les contraintes du logiciel RIT 113<sup>®</sup>. Cela permet d'avoir une information globale de dose dans le volume cible et les organes à risque.

Nous avons fixé une tolérance de dose de 3 % et une « distance to agreement » (DTA) de 3 mm. C'est-à-dire que le pourcentage de point ayant un indice gamma inférieur à 1 doit être compris entre 0 à 3% de dose et entre 0 à 3 mm en distance. La différence 3% de dose correspond à une valeur maximale de 103% pour la dose prescrite. Cela correspond dans notre étude à un écart approximatif de 2Gy par rapport à la dose prescrite. La précision de l'irradiation reste acceptable parce que l'ICRU recommande de limiter la dose maximale pour le PTV à une valeur  $\leq 107\%$  de la dose prescrite.

#### **Cas clinique**

Pour chaque patient, nous avons comparé les valeurs de gamma minimales, moyennes et maximales ainsi que l'écart type en utilisant l'outil gamma-histogramme disponible dans RIT113<sup>®</sup>. Les valeurs de gamma ont été calculées pour les ensembles des pixels qui existent dans les images CT des patients pour une dimension de 20x20 cm<sup>2</sup>.

Dans ce rapport, nous avons utilisé le cas d'un cancer situé dans le parenchyme pulmonaire (Cas n°1). Nous avons tracé les histogrammes des pourcentages de pixel en fonction de leur valeur de gamma afin de comparer les histogrammes gamma-volume cumulatifs 2D. Nous avons généré ces histogrammes dans un coupe de scanner. Ensuite, nous avons utilisé l'outil Pass-Fail pour avoir une cartographie qui représente les pixels >1 et leurs positions. Puis, nous avons tracé les écarts de dose en fonction des pixels.

### **3.2.2). Gamma en 3D**

#### **Logiciel et méthode gLSC3D**

Le logiciel gLSC3D a été développé par David Da SILVA avec la contribution de Maud MARGUET (doctorat) pour analyser les conséquences dosimétriques dues aux variations anatomiques au cours de traitements ORL. Marguet et al ont proposé une méthode pour suivre l'évolution de la distribution de dose en utilisant le logiciel gLSC3D, [3]. Le logiciel gLSC3D génère des Histogrammes-gamma-Volume (HgV) cumulatifs en 3D à partir des images 2D des patients. Dans ces images il peut générer automatiquement des volumes d'intérêt rectangulaire (VOI) dans lesquelles l'analyse quantitative de gamma peut être restreinte. Les HgV donnent le pourcentage du volume couvert avec une valeur spécifique de gamma. Il permet d'ajouter sur chaque coupe une marge de dimension choisie. La génération des HgV nécessite:

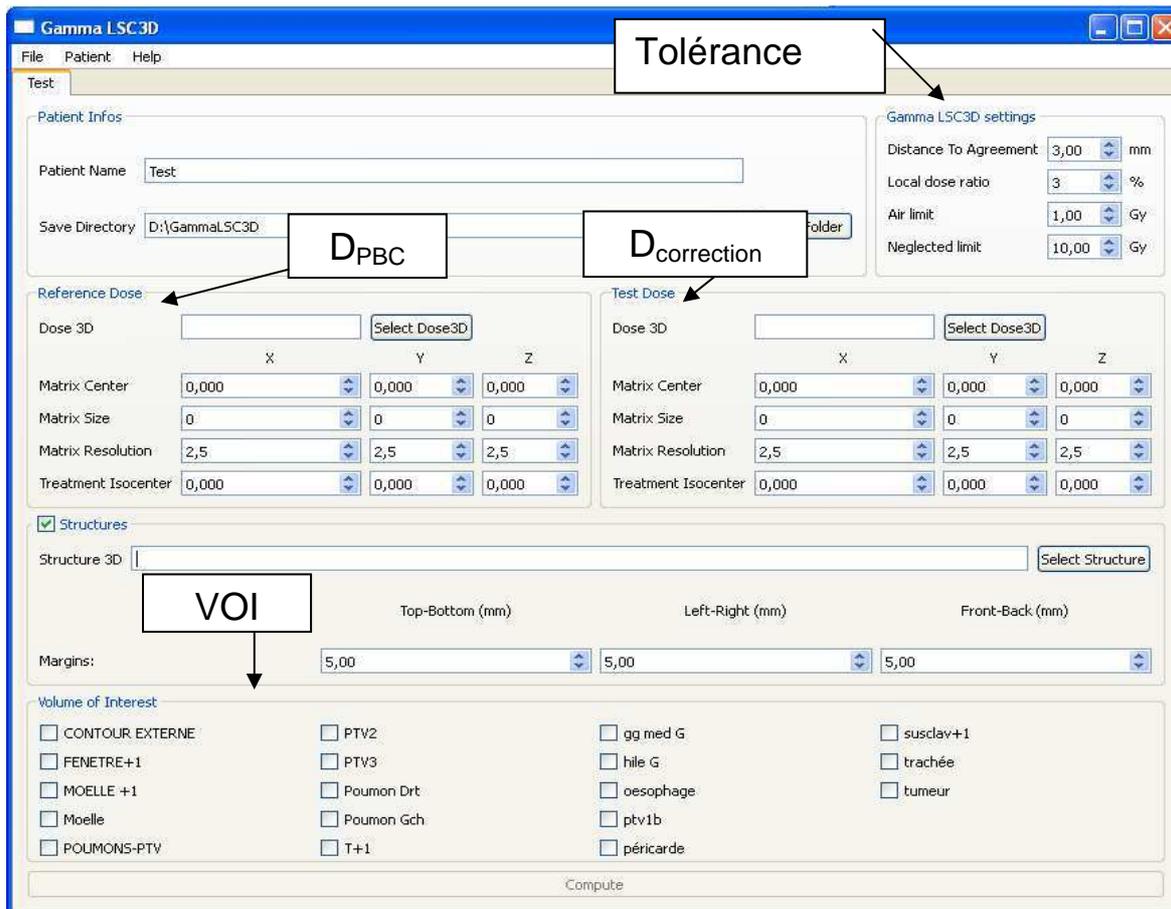
- Deux images: une image de référence et une image de comparaison.
- La définition des tolérances de différence de dose en % et de distance (DTA ) en mm.
- 3 paramètres associant à la matrice de calcul de dose en X, Y et Z: la position, la taille de la matrice et la résolution.
- Un repère pour superposer les images en X, Y et Z
- Les structures d'intérêt.

Dans cette étude, nous allons utiliser le logiciel gLSC3D pour comparer la distribution de dose calculée par l'algorithme PBC et les méthodes de correction. Nous allons présenter dans la suite les étapes et les paramètres proposés dans cette étude pour comparer la distribution de dose en 3D avec le logiciel gLSC3D. Le but est de quantifier les résultats dosimétriques obtenus par l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction.

#### **Méthode pour quantification de la distribution de dose en 3D**

Nous avons appliqué le seuil de tolérance utilisé en routine pour le contrôle de qualité : 3% en dose relatif et 3mm de DTA.

Nous avons utilisé l'outil « propriétés/matrice de dose » disponible avec le TPS Eclipse® pour définir le centre, la taille et la résolution de la matrice de dose dans les trois directions de l'espace. Nous avons considéré l'isocentre de traitement comme point de repère pour superposer le set d'images. Ensuite, les piles de « gammaps » sont calculées à partir de la superposition des matrices de dose. La Figure III.14 représente l'interface graphique développée par Marguet et al, 2009 pour l'analyse gLSC3D.



**Figure III.14: Interface graphique développée par Marguet et al, 2009 pour l'analyse gLSC3D.**

### Génération de gammaps en 3D

Les gammaps sont quantifiée par le ratio du nombre de pixels ayant une valeur de gamma  $\leq 1$  sur le nombre de pixels de la matrice totale. Un ratio élevé signifie que les matrices de dose de référence et celle à comparer sont proches. Dans cette étude la dose a été calculée dans le TPS Eclipse<sup>®</sup>. Notre objectif est de quantifier la différence entre la distribution de dose calculée par PBC ( $D_{PBC}$ ) et la distribution de dose calculée par les méthodes de correction ( $D_{correction}$ ). Nous avons superposé les matrices de dose  $D_{correction}$  sur les matrices de dose représentant  $D_{PBC}$ . Nous avons fait correspondre les isocentres de traitement. Nous avons constaté que la dose calculée a été réalisée sur des matrices 2D avec une taille de pixel de 2,5mm x 2,5mm. Le logiciel applique automatiquement à chacune des matrices de dose une dimension 20cm x 20cm sur l'image pour une définition de 512 pixels x 512 pixels. Ensuite, nous avons calculé l'index gamma pour l'ensemble des matrices de dose 2D englobant le volume tumoral et les OARs.

A partir des empilements de matrices 2D de dose  $D_{PBC}$  et  $D_{correction}$  nous obtenons un empilement de cartographies de gammaps ( $D_{gamma}$ ) permettant de quantifier la différence entre la distribution de dose calculée  $D_{PBC}$  et  $D_{correction}$ . Dans cette cartographie nous voyons les pixels qui contiennent la valeur des gamma  $\leq 1$  ou

gamma >1. Ces distributions sont dénommées dans ce rapport : « gammaps 3D ». Dans cette étude les valeurs de gamma  $\leq 1$  sont représentées en couleur verte et celles de gamma >1 en rouge orangé.

**Séparation des valeurs de gamma :** par cartographie de gammaps représentant toutes les valeurs de gamma soit supérieures ou soit inférieures à 1. Notre objectif d'une part est de comparer la dose calculée par l'algorithme PBC à une dose calculée par une méthode de correction de densité. D'autre part nous voulons savoir pour quelle méthode la dose calculée est supérieure à celle de référence (PBC). C'est-à-dire que nous voulons distinguer entre la dose calculée par l'algorithme PBC et la méthode de correction. Le logiciel offre la possibilité d'attribuer un signe positif ou négatif au gamma. Pour cela, nous avons attribué le signe + à la valeur absolue de gamma calculée, lorsque la dose calculée par les méthodes de correction est  $\geq$  à la dose calculée par PBC. Nous avons attribué le signe - à la valeur absolue de gamma calculée lorsque la dose calculée par les méthodes de correction est  $<$  à la dose calculée par PBC. Les valeurs positives sont représentées en rouge et les valeurs négatives en bleu sur les gammaps 3D.

**Exclusion des pixels situés en dehors de l'image du patient :** la matrice est constituée de pixels contenant aussi bien une information située à l'intérieur du patient qu'une information relative à l'air situé en dehors du patient. Pour les pixels situés hors du patient (air) la valeur correspondante de dose est de 0Gy. Nous avons exclu les pixels ayant une valeur de dose proche de 0Gy pour exclure les pixels situés en dehors de l'image du patient. Le but est d'obtenir un pourcentage de pixels de l'image du patient respectant les critères d'acceptabilité. Dans notre patient l'air est aussi présent dans les voies respiratoires. Les méthodes de correction calculent la dose avec certaines limites. Par conséquent, cette méthode n'éliminant que les pixels ayant une dose proche de 0Gy, elle n'élimine que ceux en dehors de l'image du patient. Les pixels en dehors du contour externe du patient sont représentés en couleur noire sur les gammaps 3D.

**Exclusion des pixels de faible dose :** Marguet et al ont proposé de considérer un seuil de dose absolue égale à 10 Gy. Le gamma index n'est pas calculé pour des pixels ayant une dose inférieure ou égale à 10Gy. Dans notre étude nous avons observé que la différence entre les lignes isodoses existe à partir de 40Gy pour certains cas. La différence la plus importante dans le PTV a été observée pour la ligne 100%. Nous avons appliqué ce même seuil de dose de 10Gy. Le but est d'exclure les pixels ayant une dose  $\leq 10$  Gy dans l'analyse quantitative des pixels respectant les critères d'acceptabilité. Ils sont représentés en couleur vert kaki sur les gammaps 3D.

Le calcul de gamma demandant un temps de calcul très important, de l'ordre de 2 à 3 jours. Nous présentons dans cette étude 3 échantillons des gammaps 3D positives et 3 négatives. Ces échantillons illustrent la distribution des valeurs de gamma.

### **Génération des Histogrammes gamma Voxel en 3D**

Nous avons généré des Histogrammes-gamma-Volume (HgV) cumulatifs qui fournissent le pourcentage de volume (voxels) couvert par une valeur gamma spécifique. Nous avons défini que la différence entre  $D_{\text{correction}}$  et  $D_{\text{PBC}}$  au niveau du PTV peut être considérée comme acceptable si le pourcentage de pixels pour

lequel  $\gamma > 1$  est inférieur à 5%. C'est-à-dire que 95% des pixels ont une valeur de  $\gamma \leq 1$ . Nous rappelons que les pixels en dehors du contour externe du patient (pixels de couleur noire) ne sont pas pris en compte dans cette évaluation quantitative. L'analyse de l'HgV met en évidence les volumes (voxels) couverts par une valeur de  $\gamma$  négative, positive et totale :

- Les valeurs HgV « totales » représentent le pourcentage de volume couvert par une valeur de  $\gamma$  spécifique.
- Les valeurs HgV positives représentent le pourcentage de volume couvert par des valeurs de  $\gamma$  spécifiques positives avec  $D_{\text{Correction}} > D_{\text{PBC}}$ .
- Les valeurs HgV négatives représentent le pourcentage de volume couvert par des valeurs de  $\gamma$  spécifiques négatives avec  $D_{\text{Correction}} < D_{\text{PBC}}$ .

## Cas clinique

Nous allons seulement présenter les résultats pour 5 cas cliniques. Nous avons appliqué la méthode de  $\gamma$  en 3D pour 3 patients représentant 3 localisations de cancers thoraciques différents (patients N° 1, 2 et 3), 1 patient ORL (patient N° 8) et 1 patient avec une tumeur de l'encéphale (patient N° 11). La localisation des tumeurs, le diagnostic et le traitement ont été détaillés précédemment.

Pour chaque patient, nous avons exporté la dose associée à la balistique pour le PTV1. Ensuite, les piles de gammagrams ont été calculées à partir des empilements des matrices de dose (de chaque coupe scanner) de PBC-BM, PBC-BPL et PBC-ETAR superposées deux à deux. Le nombre de gammagrams calculés permettant d'englober toutes les structures d'intérêt.

### 3.2.3). Comparaison du rendement en profondeur

Nous avons comparé les courbes des rendements en profondeurs calculés par les trois méthodes de correction et l'algorithme PBC. Elles ont été calculées pour des faisceaux de photon de 18 MV qui traversent les parenchymes pulmonaires et qui sont utilisés pour traiter le patient N°1 de cette étude.

### 3.3). Comparaison de la distribution volumique de la dose

**Comparaison des HDV cumulatifs du volume cible « PTV » :** nous avons comparé la dose maximale, minimale et moyenne calculées avec les trois méthodes de correction par rapport à l'algorithme PBC. Ensuite, nous avons comparé les volumes sous dosés ou sur dosés et D95%.

**Comparaison des HDV différentiels du volume cible « PTV » :** nous avons comparé les deux paramètres proposés dans le chapitre II : la position du pic de dose exprimée en Gy et la largeur de l'intervalle qui traduit l'homogénéité de la distribution de dose dans le volume cible ( $\sigma$ ).

**Comparaison des HDV cumulatifs pour les OAR :** nous avons comparé les HDV cumulatifs calculés par l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction pour les OAR qui existent dans le thorax tels que la moelle et les poumons. Pour les poumons sains nous avons comparé  $D_{\text{min}}$ ,  $D_{\text{max}}$ ,  $D_{\text{moyen}}$  et les contraintes de

dose V10, V13, V20 et V30. Pour la moelle nous avons comparé Dmin, Dmax et Dmoyen.

#### 3.4). Index de qualité dosimétriques :

- **Index de couverture du volume tumoral « IC »** : nous avons cherché dans chaque coupe scanner la valeur de l'isodose minimale englobant la totalité du PTV.
- **Index de l'homogénéité de dose dans le volume tumoral « IH »** : nous avons relevé les valeurs de l'isodose maximale qui existe dans le PTV.
- **Index de conformation du volume tumoral « IC<sub>PTV</sub> »** : nous avons relevé les valeurs des volumes tumoraux qui sont englobés par l'isodose de prescription 95%.
- **Index de conformation géométrique « g »** : il représente la conformité géométrique de dose au volume tumoral PTV.

#### III.3.1.2. La mise en œuvre de la méthode de correction de densité PBC- BM

Le but de cette partie est d'assurer le passage de l'algorithme de calcul de dose PBC sans correction au PBC avec la méthode de correction de densité par Batho Modifié (PBC – BM).

##### 1). Principe de méthode de normalisation de dose

Nous avons proposé une méthode de **normalisation de dose**, que nous avons nommée la méthode d'UM fixe. Le principe de cette méthode est d'appliquer les unités moniteurs calculées par l'algorithme PBC sans correction pour recalculer la dose en utilisant la méthode de correction PBC-BM. Cette méthode représente les différences réelles entre PBC et la méthode de correction PBC-BM. Nous pouvons effectuer une comparaison réelle entre PBC sans correction et PBC-BM, parce que les géométries des faisceaux ne sont pas modifiées. Pour 8 patients, nous avons construit un plan N<sup>5</sup> selon cette méthode. Il représente la distribution de la dose « réellement » délivrée avec la planification PBC non corrigée. Ce plan permet de comparer la dose prescrite à l'isocentre à la dose « réelle » en cas de mise en œuvre de la méthode de correction BM dans le même contexte balistique.

Nous avons séparé l'échantillon de patient en deux groupes en fonction de la localisation des tumeurs. Le premier groupe comprend le thorax et le sein et le deuxième groupe l'ORL, l'encéphale et la prostate. Le but est de présenter le résultat le plus proche de la réalité pour chaque domaine de localisations au lieu de présenter les résultats globaux moins informatifs.

## 2). Evaluation dosimétrique de plans de traitement

Nous allons comparer les paramètres dosimétriques calculés dans le plan 2 (ref) et 5 (modifié). La différence en pourcentage pour tous les paramètres dosimétriques a été calculée par:

$$\Delta D = (D_{\text{Plan2}} - D_{\text{Plan5}}) * 100 / D_{\text{Plan2}}$$

**Comparaison de la dose à l'isocentre :** à partir du plan de traitement initial, nous avons d'abord calculé les UM par l'algorithme PBC sans prise en compte de la densité tissulaire. Ensuite, nous avons utilisé les nombres d'MU calculés par l'algorithme PBC pour recalculer la dose au centre du PTV (dose à l'isocentre) par la méthode de correction Batho modifiée (plan 5).

**Comparaison du facteur de correction calculé :** il a été calculé pour des faisceaux pénétrant le parenchyme pulmonaire. Nous avons défini ce facteur comme le rapport de la dose calculée par PBC-BM sur la dose calculée par PBC sans correction.

**Comparaison de la répartition spatiale de la dose :** nous avons comparé les points chauds, les isodoses 95% et 100%, les isodoses <95% (points froids), la dose calculée en 3D.

**Comparaison de la distribution volumique de la dose :** à partir des HDV cumulatifs du volume cible « PTV », nous avons comparé Dmax, Dmin et Dmoy sous dosage, surdosage et D95%. À partir des HDV différentiels du volume cible « PTV », nous avons comparé la position du pic et sigma. À partir des HDV cumulatifs pour les OAR nous avons comparé Dmin, Dmax, Dmoyen et les contraintes de dose V10, V13, V20 et V30 pour les poumons sains et nous avons comparé Dmin, Dmax et Dmoyen pour la moelle.

**Index de qualité dosimétriques :** nous avons comparé les quatre index.

### III.3. 2. Evaluation dosimétrique du passage de l'algorithme Clarkson au PBC sans correction de densité

Le but de cette partie est d'assurer le passage de l'algorithme Clarkson à l'algorithme PBC sans correction.

#### 1). Patients

Nous avons sélectionné quatre localisations de cancer: 1 poumon (patient N°5), 1 ORL (patient N°8), 1 crâne (patient N°10) et 1 prostate (patient N°12). Nous allons présenter les résultats dosimétriques et statistiques. Ils comprennent les contourages des volumes (cibles et OAR), les unités moniteurs, la distribution spatiale de dose, la distribution volumique de dose et les quatre index de qualité.

#### 2). Planification des traitements

**Contourage des volumes cibles et des organes à risque :** tous les contourages des volumes cibles des tumeurs et des organes à risque ont été faits avec le logiciel Imago<sup>®</sup>. Ils ont ensuite été transférés aux logiciels de calcul de traitement Eclipse<sup>®</sup> et Dosigray<sup>®</sup>.

**Construction des plans :** pour chaque patient nous avons construit deux plans de traitement en radiothérapie conformationnelle 3D. La normalisation à 100% de la dose prescrite a été effectuée à l'isocentre pour tous les plans utilisés dans cette étude.

- Plan1: représente le plan de référence. Nous avons utilisé les unités moniteurs calculées dans ce plan pour irradier le patient. Dans ce plan, la dose a été calculée sans correction d'hétérogénéité avec Clarkson (modèle de calcul utilisé avant de passer à PBC en 2008). Dans ce plan, nous avons appliqué les critères d'acceptance décrits précédemment.
- Plan2: représente le plan à comparer. Dans ce plan, la dose a été calculée sans correction d'hétérogénéité avec PBC.

**Les différences en pourcentage :** elles ont été calculées en utilisant :

$$\Delta D = (D_{\text{Clarkson}} - D_{\text{PBC sans correction}}) * 100 / D_{\text{Clarkson}} .$$

Dans les tables reprenant les résultats dosimétriques et statistiques, les valeurs négatives signifient que les valeurs dosimétriques calculées par PBC sont supérieures aux valeurs calculées par Clarkson. Inversement, pour les valeurs positives, les valeurs dosimétriques calculées par Clarkson sont supérieures aux valeurs calculées par PBC sans correction.

#### 3). Evaluation dosimétrique de plans de traitement

**Comparaison des contourages des volumes cibles et les OAR:** nous avons comparé les volumes calculés dans les deux TPS en cm<sup>3</sup> pour les tumeurs et les OAR.

**Comparaison de la répartition spatiale de la dose :** nous avons comparé les points chauds, les lignes des isodoses 95% et 100%, les points froids et la dose maximale calculée en 3D.

**Comparaison de la distribution volumique de la dose :** à partir des HDV cumulatifs du volume cible « PTV » et des OAR : nous avons comparé D10, D20, D50, D90, D95, D100, Dmax, sous dosage, surdosage, V95 %, V105 % et V107%.

**Index de qualité dosimétriques :** nous avons comparé les quatre index.

### III.3. 3. Mise en œuvre de l'analyse statistique

#### III.3.3.1. Test statistique unilatéral ou bilatérale ?

Pour tester l'hypothèse  $H_0$  contre  $H_1$ , nous allons calculer les valeurs de la quantité  $Z$  pour chaque paramètre dosimétrique. Ensuite, nous allons comparer ces valeurs aux valeurs de  $Z_{\alpha,n}$  de la table de test Wilcoxon. Nous rappelons que la quantité  $Z$  représente la somme des rangs du signe observé le moins fréquent. Nous avons fixé le risque  $\alpha$  à 5%. Nous allons présenter pour l'ensemble des 12 patients les écarts moyens avec les écarts types, les médianes et les intervalles de confiance à 95% ( $IC_{95}$ ). Nous allons calculer cet intervalle pour les écarts des UM, la dose à l'isocentre et les index de qualité. L'intervalle de confiance permet d'estimer les valeurs minimales et maximales pour chaque paramètre observé dans notre échantillon de 12 patients. Le choix des patients représente un échantillon hétérogène en termes de localisation de tumeur (dissymétrique). Les médianes représentent les valeurs des écarts en pourcentage observé pour 50% de l'échantillon.

Les écarts des valeurs dosimétriques calculées avec les nouveaux algorithmes par rapport aux valeurs de référence peuvent être soit négatifs, soit positifs. Si les écarts sont négatifs, ceci signifie que les valeurs calculées par les nouveaux algorithmes sont supérieures par rapport aux valeurs de référence ; et inversement. Le but du test statistique est de valider soit l'hypothèse  $H_0$  ou soit l'hypothèse  $H_1$ . Le test statistique peut être soit bilatéral, soit unilatéral. Le test bilatéral informe qu'il existe un écart statistiquement significatif, mais il ne permet pas de prendre en compte les sens des écarts. Par contre le test unilatéral permet de prendre en compte les sens des écarts observés. C'est-à-dire qu'il donne la possibilité de conclure que les écarts observés sont statistiquement significatif avec un sens qui peut être soit négatif, soit positif par rapport aux valeurs de référence.

Le test unilatéral semble mieux correspondre à nos objectifs. Nous l'avons donc retenu avant de connaître le résultat dosimétrique, pour deux raisons principal :

- **La première raison:** nous cherchons à permettre au radiothérapeute de prendre une décision et donc de lui montrer que la dose délivrée par les nouveaux algorithmes est soit supérieure, soit inférieure par rapport à la dose prescrite habituellement (prise comme référence).

- **La seconde raison:** le test unilatéral permet de réduire le risque d'erreur alpha sur la conclusion statistique et donc la décision clinique. Le risque alpha de 5% est réduit à 2,5% avec le test unilatéral.

### III.3.3.2. Définition de la taille de l'échantillon

- **PTV :** le Tableau III.2 représente les effectifs de l'échantillon (n) utilisé pour réaliser le test statistique et pour présenter le graphique « box plot » pour les deux types de modifications des algorithmes.

Critères d'analyse dosimétrique		Type de modification des algorithmes		
		PBC versus les méthodes de corrections		Clarkson versus PBC sans correction de densité
		Comparaison PBC avec les méthodes de correction	Mise en œuvre de PBC- BM (PTV)	
Dose délivrée	UM - totale	12 (patients)	-	4 (patients)
	UM - faisceaux	111 (faisceaux)	-	39 (faisceaux)
	D <sub>isocentre</sub>	-	10	-
Distribution spatiale	Gamma en 2D	24 (PTV)	-	-
	Gamma en 3D	5 (patients)	-	-
	Dose en 3D	12 (patients)	9	6 (PTV)
Distribution volumique	HDVc et HDVd	24 (PTV)	20	6 (PTV)
Index de qualité	IC	12 (PTV)	9	6 (PTV)
	IH	12 (PTV)	9	6 (PTV)
	IC <sub>PTV</sub>	24 (PTV)	20	6 (PTV)
	g	24 (PTV)	20	6 (PTV)

**Tableau III. 2 : Nombre « n » des échantillons étudiés pour réaliser le test statistique de Wilcoxon.**

- **OAR :** pour le passage de PBC sans correction de densité à PBC avec correction de densité, nous avons réalisé le test statistique pour la moelle et les poumons dans le cas des 6 patients avec cancers thoraciques.

Pour le passage de Clarkson à PBC sans correction de densité nous avons réalisé le test statistique pour l'ensemble des OAR rencontrés dans les 4 patients étudiés.

### III.3. 4. La décision clinique

Nous cherchons à tirer une conclusion médicale basée sur les résultats dosimétriques et le test statistique d'un échantillon de 12 patients. Les différences statistiquement significatives sont supposées représenter un impact dosimétrique et clinique réel de la modification des algorithmes. **Considérant le test unilatéral (cf § III.3.3.1. précédent), nous avons décidé que cette différence doit être discutée et prise en compte si la valeur de  $p$ -value est inférieure à 0.025 en tenant compte d'un risque alpha de 2,5%. Alors, nous acceptons H1. Nous avons considéré que les écarts ont une signification statistique si  $p$ -value < 2,5%, et que l'écart est très significatif si  $p$ -value  $\leq$  1%. Par contre, si  $p$ -value  $\geq$  2,5%, nous acceptons H0.** Le but est de proposer aux radiothérapeutes un argument de décision clinique puissant concernant la modification de la dose prescrite nécessaire au traitement. La décision est basée sur le sens des écarts pour les UM totales nécessaires au traitement. Nous rappelons que les UM doivent être calculée par un algorithme de calcul de dose à partir de la dose prescrite par un radiothérapeute. Nous pouvons classer la décision clinique en 3 catégories:

- **Augmenter la dose prescrite** : si les nouveaux algorithmes calculent une dose en UM inférieure par rapport à la dose habituelle avec un écart statistiquement significatif. Dans ce cas-là, nous pouvons mettre en évidence que le traitement par le nouvel algorithme peut conduire à une différence clinique par sous dosage, et une augmentation de dose prescrite sera alors recommandée si le clinicien veut obtenir le même résultat, notamment en termes de contrôle local.
- **Diminuer la dose prescrite** : si les nouveaux algorithmes calculent une dose en UM supérieur par rapport à la dose habituelle avec un écart statistiquement significatif. Dans ce cas-là, nous pouvons mettre en évidence que le traitement par le nouvel algorithme peut conduire à une différence clinique par sur dosage, alors une réduction de dose prescrite sera recommandée si le clinicien veut continuer à obtenir les mêmes résultats notamment en termes de toxicité.
- **Garder la dose prescrite habituelle**, si les nouveaux algorithmes calculent une dose en UM avec un écart qui n'a pas de signification statistique. Mais, il est possible que le radiothérapeute prenne une décision basée sur un écart répété de  $\pm 1\%$  d'UM totale qui serait toujours dans le même sens, notamment en considérant la relation dose-effet dans de cadre clinique qui l'intéresse.

Le Tableau III.3 regroupe les résultats dosimétriques attendus, la conclusion médicale en termes de  $p$ -value pour le test bilatéral et unilatéral, le risque associé et la décision clinique proposée.

Résultat dosimétrique	Conclusion médical		Risque associé	Décision clinique
	$p$ -test bilatéral	$p$ -test unilatéral		
$UM_{référence} > UM_{nouveau}$	<0,05	< 0,025	surdosage	$D_{référence} < D_{nouveau}$
	0,1 – 0,05	0,05 - 0,025	surdosage	$D_{référence} < D_{nouveau}$
	>0,1	>0,05	non	$D_{référence} = D_{nouveau}$
$UM_{référence} < UM_{nouveau}$	< 0,05	< 0,025	sous dosage	$D_{référence} > D_{nouveau}$
	0,1 – 0,05	0,05 - 0,025	sous dosage	$D_{référence} > D_{nouveau}$
	>0,1	>0,05	non	$D_{référence} = D_{nouveau}$

**Tableau III.3 : Résultats dosimétriques attendus, la conclusion médicale en termes de  $p$ -value pour le test bilatéral et unilatéral, le risque associé et la décision clinique proposée.**

## III.4. Résultats

### III.4.1. Evaluation dosimétrique des modifications introduites par les méthodes de correction de l'algorithme PBC

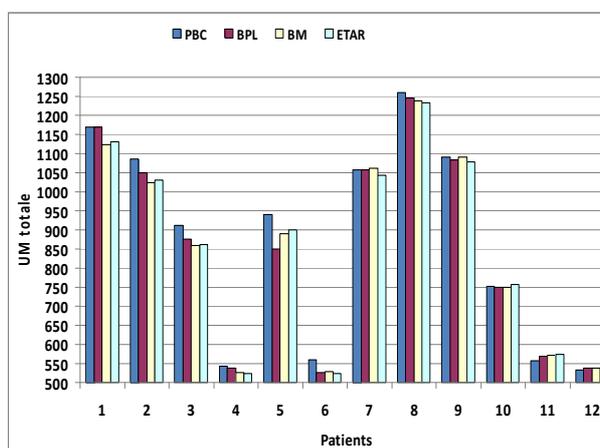
#### III.4.1.1. Comparaison de l'algorithme PBC sans et avec méthodes de correction

Dans la partie suivante, nous allons comparer les plans de traitement 1, 2, 3 et 4.

##### 1). Comparaison de la dose délivrée par le Linac

#### Comparaison des UM totales nécessaires au traitement

La Figure III.15 représente les valeurs totales des UM calculées par les 4 plans de traitement pour chaque patient.



**Figure III.15: Nombres d'UM totales en fonction des patients. Les UM ont été calculées par l'algorithme PBC sans correction et les trois méthodes de correction : PBL, BM et ETAR.**

Nous avons observé que l'écart d'UM varie en fonction de la localisation de la tumeur et de la méthode de correction. Nous avons trouvé que les méthodes de correction ont réduit les unités moniteurs totales nécessaires au traitement dans le cas des cancers thoraciques et ORL et qu'elles ont augmenté les UM totales pour le sein, l'encéphale et la prostate. Dans les cas du thorax, les faisceaux de traitement traversent des tissus présentant de fortes hétérogénéités avec une faible densité (parenchyme pulmonaire, air, os). Ceci peut expliquer le grand écart d'UM par rapport au PBC. Mais, dans les cavités ORL, le sein, l'encéphale et la prostate les tissus hétérogènes ont une densité supérieure ou proche de l'unité. Ceci peut expliquer le petit écart d'UM par rapport au PBC. Le Tableau III.4 regroupe les écarts d'UM en pourcentage pour chaque localisation : thorax, sein, ORL, encéphale et prostate.

Localisations n =12	PBC - BPL		PBC - BM		PBC - ETAR	
	$\Delta$ UM	écart type	$\Delta$ UM	écart type	$\Delta$ UM	écart type
Thorax (n=6)	3,9	3,5	4,8	1,1	4,6	1,2
Sein (n=1)	0	-	-0,2	-	1,4	-
ORL (n=3)	0,7	0,3	0,7	0,8	1,5	1,2
Encéphale (n=1)	-1,8	-	-2,5	-	-2,9	-
Prostate (n=1)	-0,9	-	-1,1	-	-1,1	-

**Tableau III. 4 : Ecart moyen des  $\Delta$ UM en pourcentage et écarts types pour chaque localisation : thorax, sein, ORL, encéphales et prostate. Les écarts des  $\Delta$ UM ont été calculés par rapport au PBC sans corrections (l'algorithme de référence).**

La réduction des UM totales dans les cas thoraciques est due à la faible densité du parenchyme du poumon. Ceci permet une augmentation de passage des photons et des électrons secondaires qui traversent le parenchyme de faible densité. La réduction du nombre des UM totales entraîne une diminution de la dose délivrée au patient. En effet, l'irradiation des patients par les nombres d'UM totales qui sont calculés par les méthodes de correction doit répondre aux objectifs thérapeutiques : bonne couverture du volume cible tumoral avec une distribution de dose homogène à l'intérieur du volume cible et minimiser la dose délivrée aux OAR.

Ces méthodes prennent en compte la variation de densité des tissus des patients en ajoutant un facteur de correction. Ce facteur varie avec les dimensions de champ, la méthode de correction et la balistique. Nous avons observé les écarts maximaux avec la méthode ETAR. La méthode ETAR prend en compte la densité en 3D. Ceci rapproche de la réalité physique du patient et peut expliquer le grand écart par rapport aux méthodes de Batho. La mauvaise estimation de ce facteur va provoquer un sous dosage ou un surdosage. La diminution des UM totales va provoquer d'une part, un sous-dosage dans le volume cible et d'autre part une modification des isodoses au niveau du volume cible et les OAR. La possibilité de sous dosage peut influencer le contrôle tumoral, aussi, la réduction des UM doit-elle être compensée par une nouvelle prescription de dose ajustée.

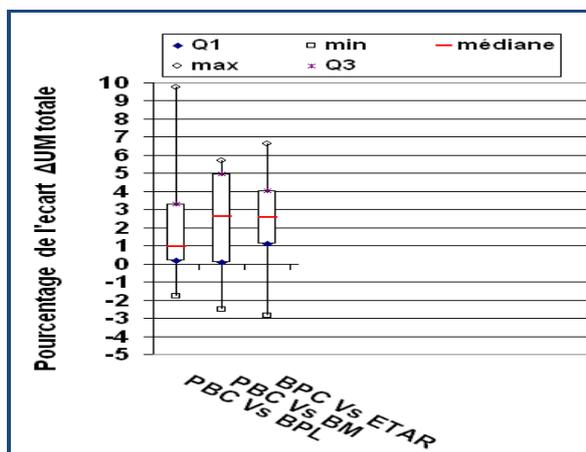
Nous observons que les méthodes de correction de densité ont réduit les UM totales par rapport à PBC sans correction pour l'ensemble des 12 patients. L'écart moyen en pourcentage le plus grand a été observé avec PBC–BM et PBC–ETAR. Le Tableau III.5 présente les résultats dosimétriques et statistiques concernant les écarts des valeurs totales d'UM. Les écarts en pourcentage ont été calculés par rapport à l'algorithme de référence (PBC sans correction). Ce Tableau regroupe les valeurs des écarts moyens avec des intervalles de confiance à 95%, les écarts types, les médianes, les *p*-value du test Wilcoxon pour un test unilatéral et l'impact clinique. La borne supérieure de l'intervalle IC<sub>95</sub> représente le cas des tumeurs thoraciques et la borne inférieure représente le cas des tumeurs ORL, l'encéphale, le sein et la prostate.

$\Delta$ UM total %	PBC - BPL	PBC - BM	PBC - ETAR
Moyenne	1,9	2,3	2,3
Ecart type	3,3	2,9	2,8
IC <sub>95</sub>	[0 ; 3,7]	[0,6 ; 3,9]	[0,7 ; 3,8]
Médiane	1	2,6	2,6
p-value	0,017	0,016	0,006
Impact clinique	sous dosage significatif	sous dosage significatif	sous dosage très significatif

**Tableau III. 5 : Résultats dosimétriques et statistiques pour l'ensemble de 12 patients. Ces résultats ont été calculés par rapport à l'algorithme de référence (PBC sans correction). Dans ce Tableau, la p-value pour chaque algorithme est inférieur à 5 %.**

Nous avons observé un écart-type plus petit avec les méthodes ETAR et BM. En revanche, l'écart-type le plus grand a été observé avec BPL. Cela signifie que la dispersion des écarts en valeurs d'UM est petite dans les méthodes BM et ETAR. Par ailleurs, les médianes des écarts calculés pour BM et ETAR sont très proches des écarts moyens. Ceci signifie que les deux méthodes de correction ont montré des écarts en UM très similaires pour tous les patients ; c'est-à-dire qu'elles ne sont pas très sensibles à la localisation de la tumeur. Par contre, avec la méthode BPL nous avons observé que la médiane s'éloigne de l'écart moyen. Dans ce cas l'écart des UM observés avec la méthode BPL dépend de la localisation de tumeur.

La Figure III.16 montre le pourcentage des écarts de dose en UM totales. L'analyse des médianes permet, d'une part de s'assurer que le 50% de l'échantillon a le même écart et d'autre part, d'ignorer les valeurs extrêmes.



**Figure III.16 : Trois diagrammes en boîtes à moustache représentant les trois séries des écarts. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC sans correction. Chaque diagramme représente le résultat de 12 patients. Ces diagrammes montrent les écarts maximaux, minimaux, les médianes (couleur rouge), Q1 et Q3.**

## Comparaison des UM pour chaque faisceau

La Figure III.17 représente la distribution des écarts de dose ( $\Delta UM$ ) en fonction du nombre de faisceaux. Le nombre total de faisceaux pour l'ensemble des 12 patients est  $n = 111$  faisceaux. Dans cet histogramme nous pouvons trouver le nombre de faisceaux avec son écart. Par exemple, nous observons que le nombre de faisceaux qui ont un écart  $\Delta UM = 0$  est de 55 par la méthode PBC-PBL, 45 par PBC-BM et 28 par PBC-ETAR. Ces écarts dépendent de la localisation de la tumeur, l'orientation des faisceaux et la méthode de correction. La valeur maximale des écarts à été observée avec la méthode ETAR, elle est de 20 %.

Nous avons séparé les 111 faisceaux en deux groupes.

**Le premier groupe** représente les faisceaux qui sont utilisés pour l'irradiation des localisations thoraciques ( $n= 62$ ).

**Le deuxième groupe** représente les faisceaux qui sont utilisés pour les irradiations ORL, sein, encéphale et prostate ( $n= 49$ ).

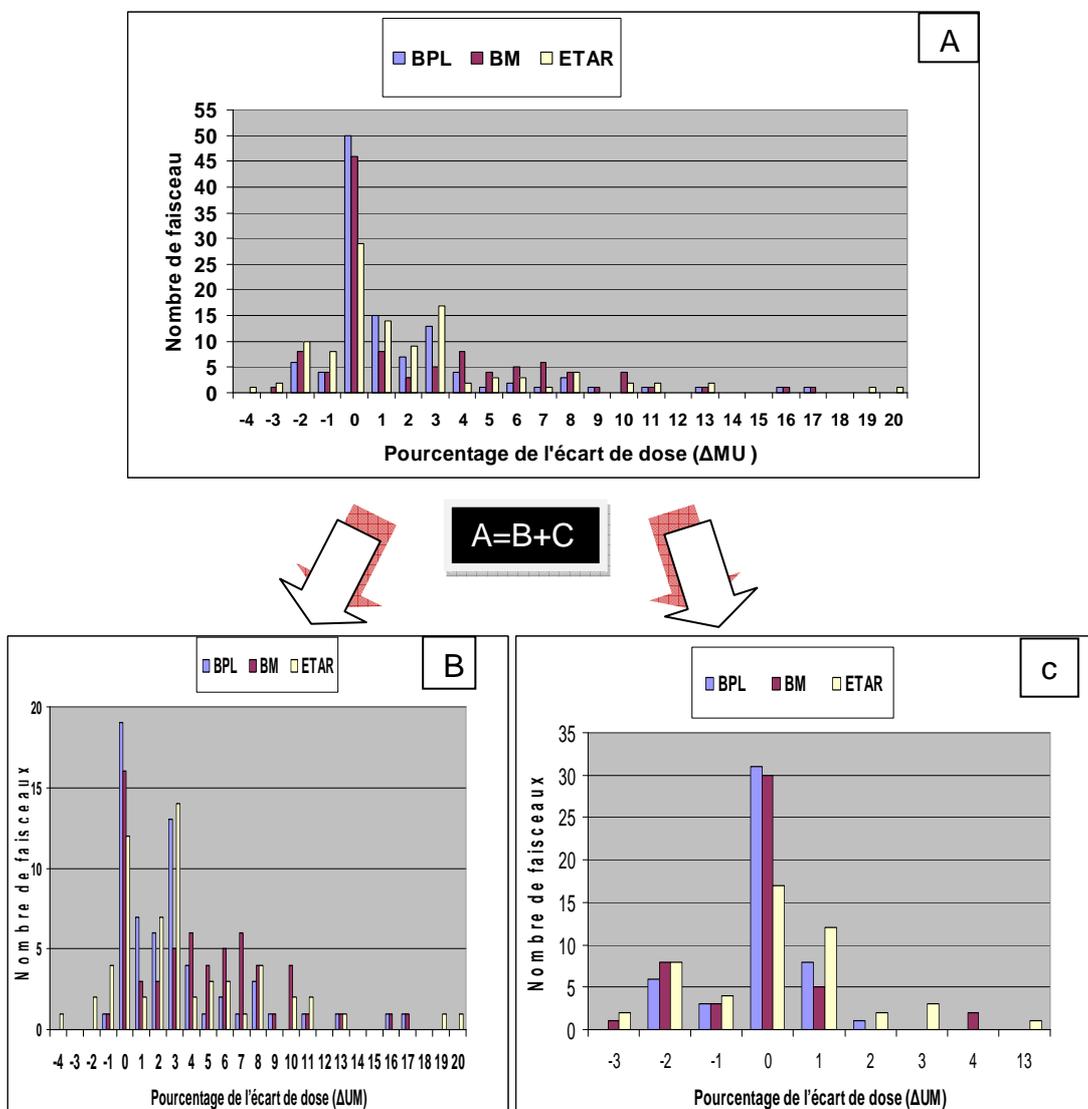


Figure III.17 : Pourcentages des écarts de dose ( $\Delta UM$ ) en fonction du nombre total de faisceaux pour les 12 patients. A) représente l'ensemble des 12

patients (111 faisceaux). B représente l'ensemble des 6 patients avec cancers thoraciques (62 faisceaux). C) représente les autres patients (49 faisceau).

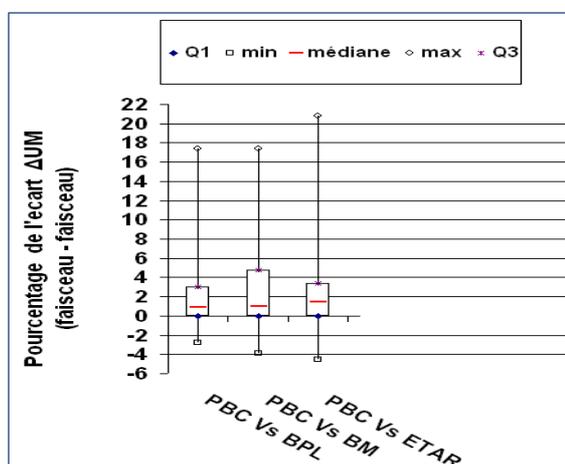
La séparation de la population de faisceaux en deux groupes permet d'observer dans quelles localisations l'écart maximal à été trouvé et de distinguer les faisceaux qui ont une forte différence. Nous avons observé que l'écart maximal,  $\Delta UM$ , se trouve dans le cas des cancers thoraciques à cause du parenchyme pulmonaire de faible densité ( $0,2 \text{ gr/cm}^3$ ). Ceci signifie qu'une attention particulière doit être portée sur de telles situations. Dans le thorax, les tissus sains des poumons représentent l'organe à risque le plus sensible à l'irradiation. Il en résulte bien que la mauvaise représentation volumique et spatiale de la dose peut conduire à une mauvaise estimation de la dose délivrée aux tissus sains. Ces méthodes sont imprécises dans le cas des petits faisceaux traversant les poumons car elles donnent une mauvaise simulation de la distribution de dose ainsi que de la couverture de la tumeur si elle est localisée dans le tissu pulmonaire [5].

Le Tableau III.6 représente les résultats dosimétriques et statistiques concernant les 111 faisceaux pour chaque méthode. Il regroupe les valeurs des moyennes des écarts avec les intervalles de confiance à 95%, les écarts types, les médianes, les  $p$ -value du test Wilcoxon pour un test unilatéral et les impacts cliniques à discuter. La borne supérieure de l'intervalle  $IC_{95}$  représente les cas thoraciques et la borne inférieure représente les cas des tumeurs ORL, l'encéphale, le sein et la prostate. La Figure III.18 montre le pourcentage des écarts de dose (UM) pour les ensembles de 111 faisceaux.

$\Delta UM$ (faisceaux) %	PBC - BPL	PBC - BM	PBC - ETAR
Moyenne	1,9	2,6	2,3
Ecart type	3,4	4	4,3
$IC_{95}$	[1,3 ; 2,5]	[1,8 ; 3,3]	[1,5 ; 3]
Médiane	0,92	0,97	1,5
$p$ -value	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Impact clinique	très significatif	très significatif	très significatif

Tableau III. 6 : Résultats dosimétriques et statistiques pour l'ensemble des 111 faisceaux. Ces résultats ont été calculés par rapport à l'algorithme de référence (PBC sans correction).

Figure III.18 : Diagrammes en boîtes à moustache représentant les trois séries d'écarts. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC sans correction. Chaque série représente le résultat de 12 patients. Ces diagrammes montrent les écarts des UM maximales, minimales, les médianes (ligne rouge), Q1 et Q3.



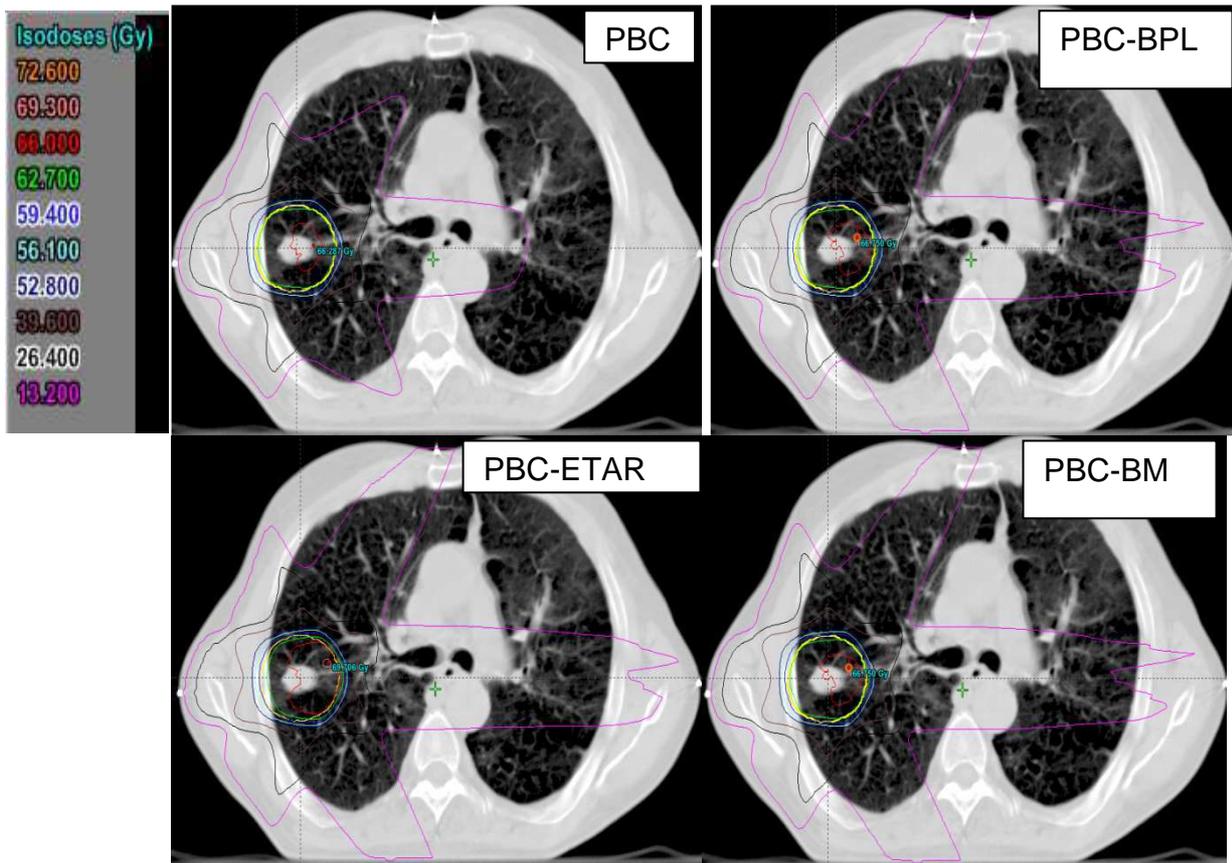
## 2). Comparaison de la répartition spatiale de la dose

### 2.1). Comparaison les courbes isodoses

- **Couverture des PTV et des tissus sains par les lignes isodoses >107% de la dose prescrite (points chauds) :** nous n'avons pas observé de points chauds localisés dans les tissus sains ou le PTV.
- **Couverture des PTV par les lignes isodoses 100% :** dans le plan transversal, nous avons observé que les isodoses 100% calculées par les méthodes de correction englobent mieux le PTV.
- **Couverture des PTV par les lignes isodoses 95% :** dans les 4 plans nous avons observé que les isodoses 95% englobent bien les PTV en totalité.
- **Couverture des PTV par les lignes isodoses <95% (points froids) :** nous avons observé une distribution spatiale différente pour certaines isodoses. Par exemple, dans certains cas de thorax, nous avons observé que les isodoses 20% et 40% calculées par les méthodes de correction dans les plans 2,3 et 4 sont plus largement étendues dans les directions longitudinales et latérales que dans le plan 1 de référence. Cela peut expliquer l'augmentation des valeurs dosimétriques des HDV et montre au radio physicien une dose plus élevée pour les OAR.

### 2.2). Dose calculée en 3D

Nous avons observé que la dose maximale en 3D calculée par les méthodes de correction a été augmentée. Elle peut atteindre une valeur supérieure à 107% par rapport à la dose prescrite. La Figure III.19 représente la distribution spatiale de dose pour un patient atteint d'un cancer thoracique localisé dans le parenchyme pulmonaire droit (patient N°1).



**Figure III.19 : Distribution spatiale de la dose pour un patient atteint d'un cancer thoracique localisé dans le parenchyme pulmonaire droit (patient N°1). Le jaune représente l'ensemble des PTV1 et PTV2, le vert représente l'isodose 95%, le rouge la 100% et l'orange la 105%.**

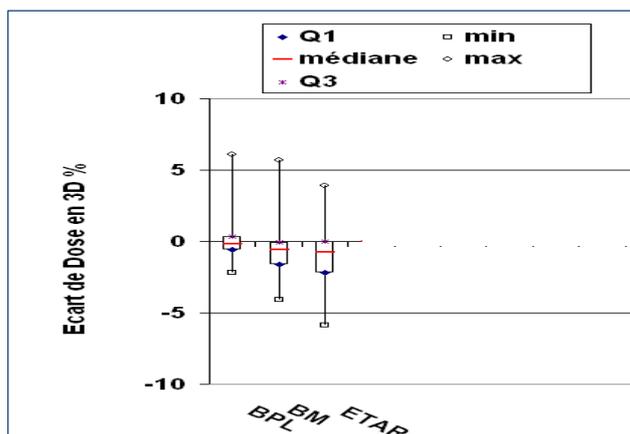
Le Tableau III.7 présente les résultats dosimétriques et statistiques pour l'ensemble des patients. Ces écarts ont été calculés par rapport à l'algorithme de référence (PBC sans correction).

Dose en 3D %	PBC - BPL	PBC - BM	PBC - ETAR
Moyenne	0,1	- 0,5	- 1,1
Ecart type	1,9	2,2	2,6
Médiane	- 0,2	- 0,57	- 0,7
<i>p</i> - value	0,21	0,045	0,05
Impact clinique	non	non	non

**Tableau III. 7 : Résultats dosimétriques et statistiques pour la dose en 3D pour l'ensemble des patients. Ces écarts ont été calculés par rapport à l'algorithme de référence (PBC sans correction).**

La Figure III.20 représente les écarts de dose maximum en 3D. Ils sont calculés par rapport à PBC sans correction. Ils montrent les écarts de dose maximaux, minimaux, les médianes (lignes en rouge), Q1 et Q3.

Figure III.20 : Diagramme en boîtes à moustache représentant les écarts de dose maximum en 3D. Ils sont calculés par rapport à PBC sans correction. Ils montrent les écarts de dose maximaux, minimaux, les médianes (en rouge), Q1 et Q3.



### 2.3). Comparaison des Gamma index

#### Comparaison de Gamma index en 2D

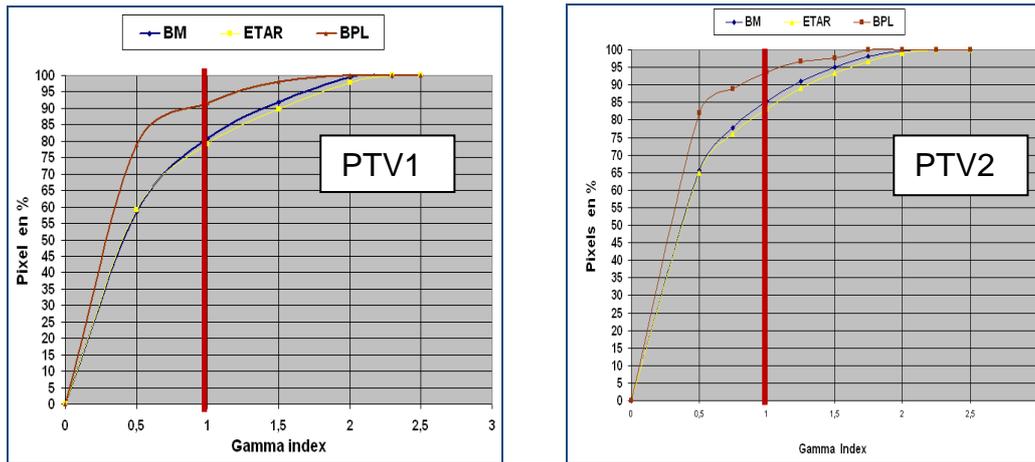
Le Tableau III.8 présente les valeurs de gamma. Ces valeurs ont été calculées pour les méthodes de correction BM, BPL et ETAR par rapport à PBC sans correction.

Gamma	PBC - BPL	PBC - BM	PBC - ETAR
Moyenne	0,5	0,3	0,5
Écart type	1,9	2,2	2,3
Maximum	0,4	0,5	0,5
Médiane	0,5	0,3	0,5

**Tableau III. 8 : Résultats du gamma index calculé pour les méthodes de correction par rapport à PBC sans correction de densité.**

En général, dans le thorax nous avons observé dans la région High Gradient High Dose (HGHD) que 40% des pixels excèdent la tolérance de  $\pm 3$ mm. Cet écart peut atteindre 20mm dans le cas d'un cancer de l'œsophage. Mais, nous avons observé dans la région Low Gradient High dose (LGHD) que seulement 15,7% des pixels excèdent la tolérance de  $\pm 3$ %. Cet écart peut attendre en moyenne  $\pm 9$ %. Les écarts maximaux ont été observés pour les cas de tumeurs intra parenchymateuses pulmonaires et pour le cas de tumeur de l'œsophage. La méthode de correction ETAR a donné un écart supérieur à celui de la méthode de Batho.

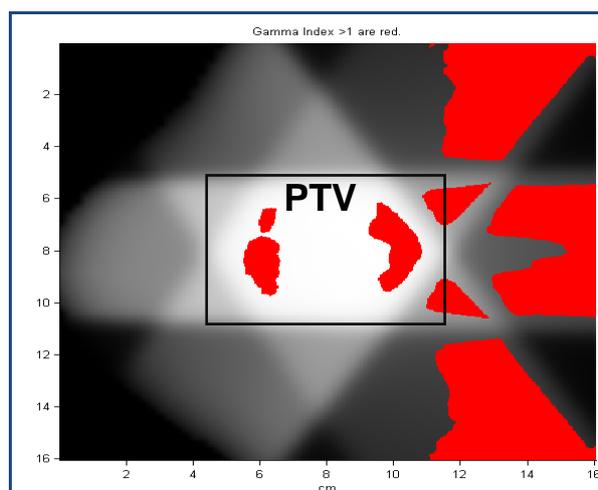
La Figure III.21 représente les histogrammes gamma pixel calculés en comparant la dose calculée par les méthodes de correction par rapport à PBC sans correction. Ils ont été calculés pour un cancer localisé dans le parenchyme pulmonaire. Dans ces histogrammes on peut lire tous les pixels en fonction de leur valeur de gamma. Généralement, une analyse gamma est considérée satisfaisante lorsque 95% des pixels ont une valeur de gamma  $\leq 1$ . Nous voyons par exemple que 90% des pixels ont une valeur de gamma  $\leq 1$  par BPL et 80% de pixel ont valeurs de gamma  $\leq 1$  par BM et ETAR.



**Figure III.21: Les histogrammes gamma pixels cumulatifs présentant les pourcentages des pixels en fonction de gamma pour PTV1 et PTV2 localisés dans le parenchyme pulmonaire (patient N°1). Ces histogrammes ont été calculés dans une coupe de scanner 2D pour les trois méthodes de correction : BPL, BM et ETAR par rapport à la méthode de référence PBC sans correction.**

La Figure III.22 montre la cartographie pour les 3 faisceaux qui sont utilisés pour la tumeur du parenchyme pulmonaire (PTV1). Dans cette Figure les pixels qui sont supérieurs à 1 sont représentés en rouge. Nous constatons que les différentes méthodes de correction ont des % différents de pixels qui ne répondent pas aux critères de tolérance. Nous avons observé 16% pour la méthode PBL, les deux méthodes BM et EATR ont des valeurs plus élevées : 38% pour BM et 41,8% pour ETAR.

Dans le cas de la tumeur du parenchyme nous avons trouvé que la différence de dose entre PBC et les méthodes de correction est supérieure à 8%. L'histogramme III.23 fournit des informations statistiques sur le % de pixels dépassant les tolérances de dose exprimées en pourcentages.



**a). PBC -BM**

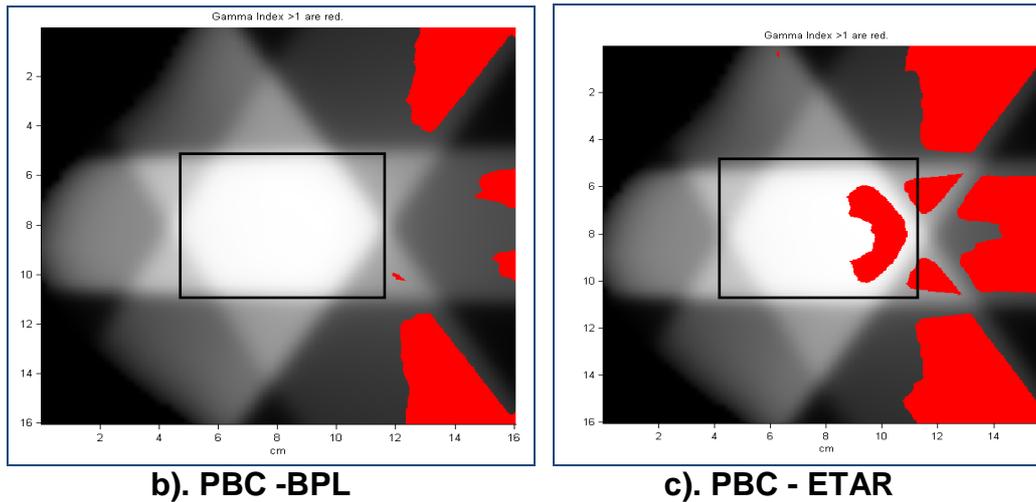


Figure III.22 : Résultats d'un test Pass-Fail pour PTV1. a, b et c montrent les résultats de ce test respectivement pour BM, BPL et ETAR par rapport à PBC.

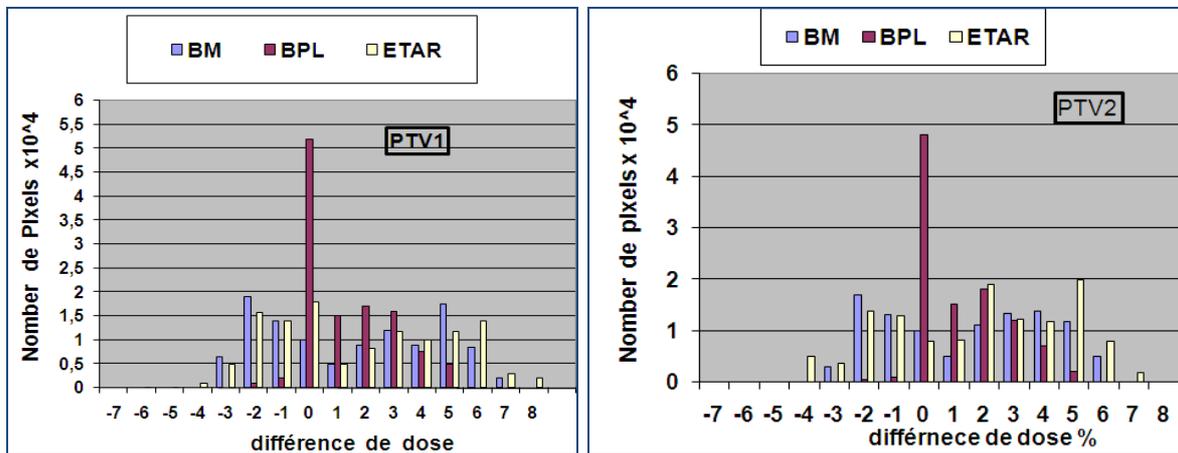


Figure III.23 : Distribution des nombres de pixels en fonction de l'écart de dose calculée pour chaque PTV. Ces distributions montrent les écarts de dose maximaux et minimaux qui sont observés par les méthodes de correction par rapport à PBC sans correction.

## Comparaison de Gamma index en 3D

### Analyse des gammaps 3D

De manière générale nous avons observé, dans le cas des tumeurs du thorax, que les valeurs de gamma pouvaient être supérieures à  $|2|$  ( $\text{gamma} > 2$  ou  $\text{gamma} < -2$ ). La Figure III.24 représente la distribution des valeurs de gamma à différents niveaux de coupes dans le cas de la tumeur du parenchyme pulmonaire. Elle représente un échantillon des gammaps résultant de la comparaison de PBC avec PBC-BM, PBC-BPL et PBC-ETAR. Nous pouvons voir que  $D_{\text{Correction}}$  diffère de  $D_{\text{PBC}}$  par de larges régions où  $\text{gamma} > |2|$ . Nous avons mis en place des VOI pour la quantification des gammaps au niveau du PTV. Au niveau du PTV, nous pouvons noter que  $D_{\text{Correction}}$  diffère de  $D_{\text{PBC}}$  par de petites régions où  $\text{gamma} > 1$  ou  $< -1$ .

Dans le cas de tumeur ORL nous avons observé que les valeurs de gamma sont  $\leq 1$  pour PBC-BM et PBC-BPL. Mais les valeurs de gamma peuvent être supérieures à  $|1|$  avec PBC-ETAR.

Dans le cas de la tumeur de l'encéphale nous avons observé que les valeurs de gamma sont  $\leq 1$  avec les trois méthodes de corrections.

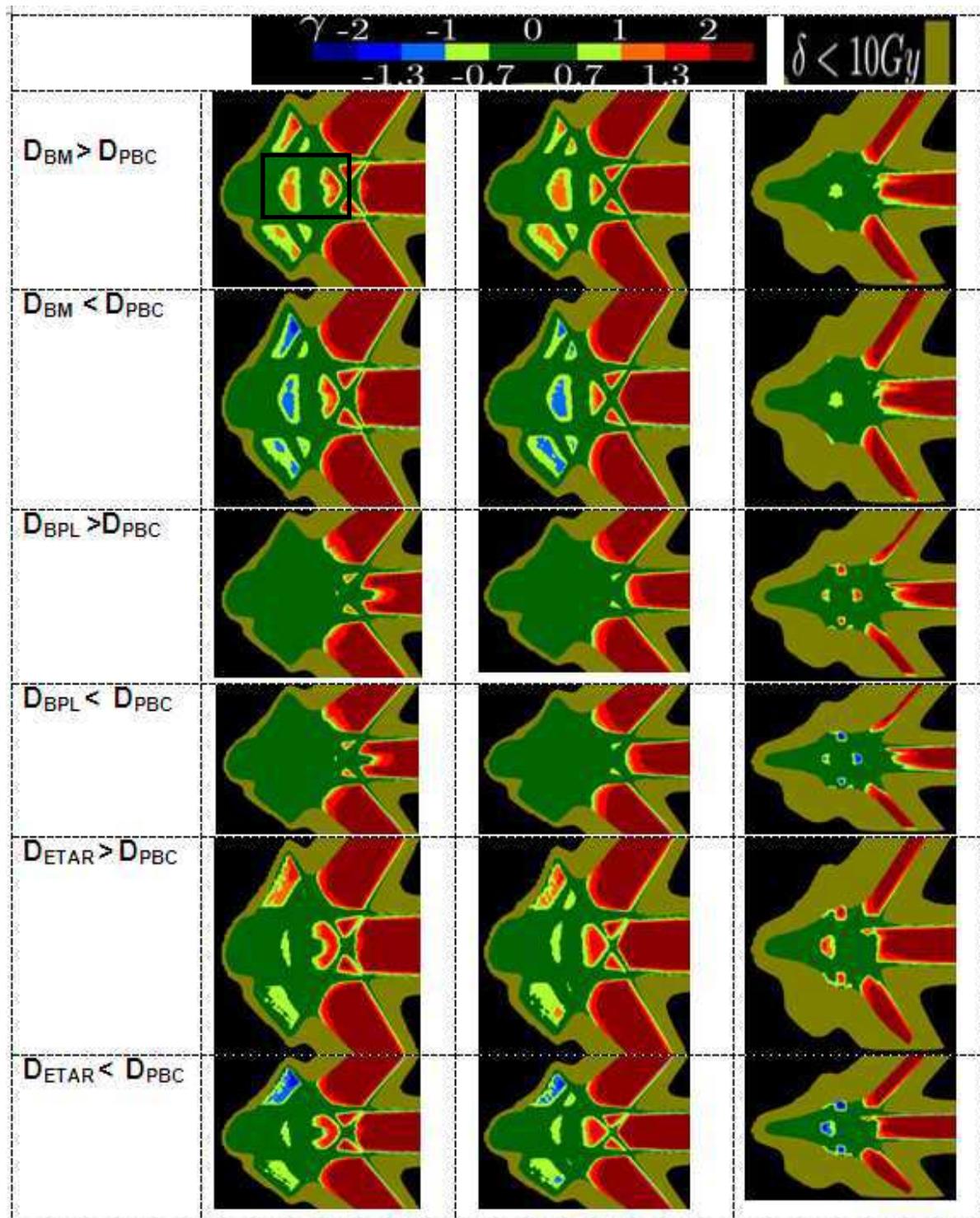


Figure III.24 : Les gammmaps en 3D situées dans le parenchyme pulmonaire.

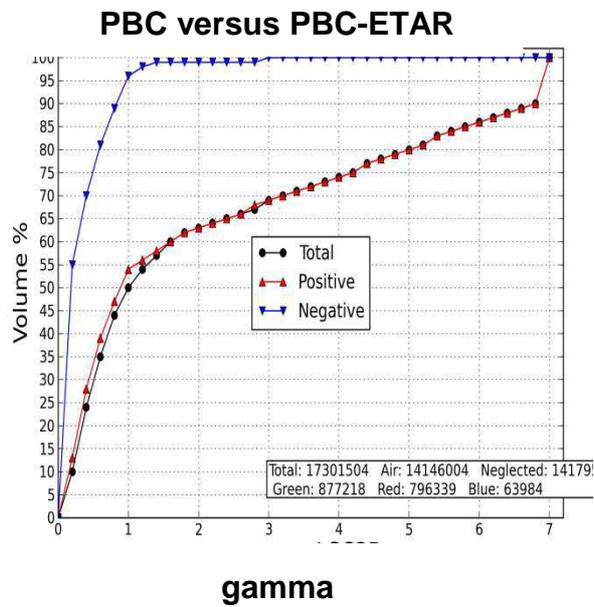
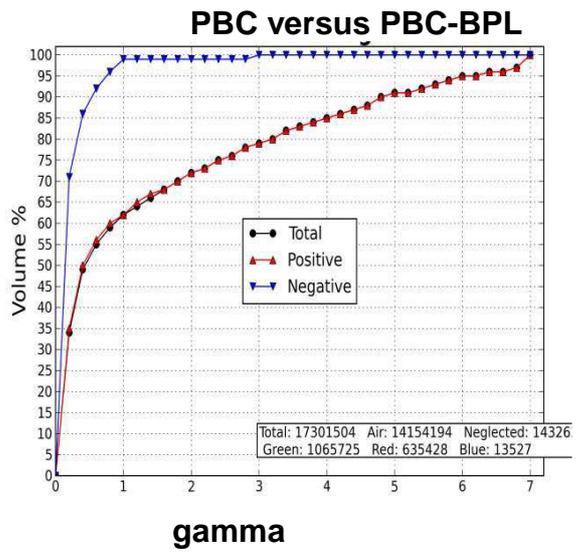
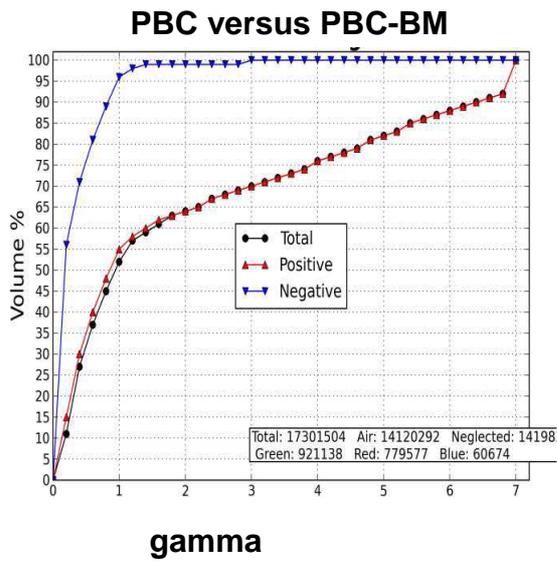
## Analyse des HgV 3D

**Dans le cas du thorax**, nous avons observé que la dose calculée par les trois méthodes de correction ne respecte pas la contrainte de 95% du volume ayant  $\gamma \leq 1$ . Le pourcentage des pixels hors tolérance a été augmenté considérablement avec les méthodes BM et ETAR.

- **Cas de la tumeur du parenchyme pulmonaire:** La Figure III.25 illustre les HgV pour la comparaison de PBC avec les méthodes de correction : PBC-BM, PBC-BPL et PBC-ETAR. Nous constatons sur le graphique BPC-BM que 48% du volume sont couverts par une valeur de  $\gamma > |1|$  dont 44% avec  $\gamma > 1$  et 4% avec  $\gamma < -1$ . Nous constatons sur le graphique BPC-BPL que 38 % du volume sont couverts par une valeur de  $\gamma > |1|$  dont 37% avec  $\gamma > 1$  et 1% avec  $\gamma < -1$ . Nous constatons sur le graphique BPC-ETAR que 55 % du volume sont couverts par une valeur de  $\gamma > |1|$  dont 50 % avec  $\gamma > 1$  et 5 % avec  $\gamma < -1$ .
- **Cas de la tumeur du retro cardiaque:** nous avons constaté pour le graphique BPC-BM que 19% du volume sont couverts par une valeur de  $\gamma > |1|$  dont 5% avec  $\gamma > 1$  et 14% avec  $\gamma < -1$ . Nous avons constaté sur le graphique BPC-BPL que 14% du volume sont couverts par une valeur de  $\gamma > |1|$  dont 7% avec  $\gamma > 1$  et 7% avec  $\gamma < -1$ . Nous avons constaté sur le graphique BPC-ETAR que 21% du volume sont couverts par une valeur de  $\gamma > |1|$  dont 7% avec  $\gamma > 1$  et 14% avec  $\gamma < -1$ .
- **Cas de la tumeur de l'œsophage :** nous avons constaté sur le graphique BPC-BM que 18% du volume sont couverts par une valeur de  $\gamma > |1|$  dont 5% avec  $\gamma > 1$  et 13% avec  $\gamma < -1$ . Nous avons constaté sur le graphique BPC-BPL que 20% du volume sont couverts par une valeur de  $\gamma > |1|$  dont 5% avec  $\gamma > 1$  et 15% avec  $\gamma < -1$ . Nous avons constaté sur le graphique BPC-ETAR que 26% du volume sont couverts par une valeur de  $\gamma > |1|$  dont 13 % avec  $\gamma > 1$  et 13% avec  $\gamma < -1$ .

**Dans le cas de tumeur de l'ORL**, nous avons constaté que la dose calculée par les méthodes de correction de Batho respecte la tolérance, 95% du volume ayant un  $\gamma \leq 1$ . Mais, nous avons constaté que 90% du volume avaient un  $\gamma \leq 1$  avec PBC-ETAR.

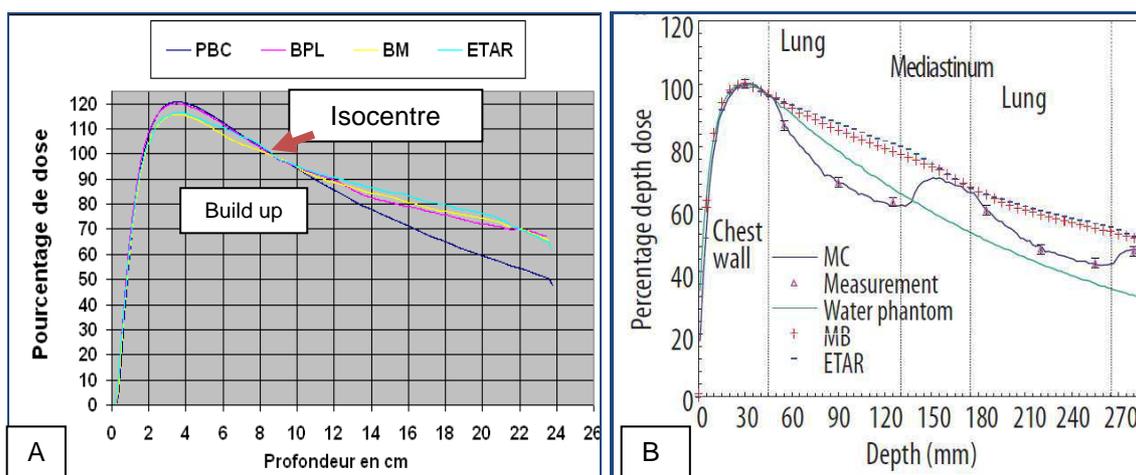
**Dans le cas de l'encéphale**, nous avons constaté que la dose calculée par les trois méthodes de correction respecte la tolérance, 95% du volume ayant un  $\gamma \leq 1$ .



**Figure III.25 : Les HgV pour la comparaison de PBC avec les méthodes de correction : PBC-BM, PBC-BPL et PBC-ETAR.**

## 2.4). Comparaison du rendement en profondeur

Nous présentons dans la Figure III.26, A, les courbes de rendement en profondeur obtenues par l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction pour un champ 5x5 cm<sup>2</sup> avec une énergie de 18MV. La normalisation au 100% de la dose prescrite à été faite à l'isocentre qui est localisé à une profondeur de 8,5 cm de la surface de la peau de patient. Dans notre étude, nous avons observé que la courbe calculée par PBC sans correction est semblable à la courbe calculée par Asghar Mesbahi et al. dans un fantôme d'eau, (*cf Figure III.26, B*).



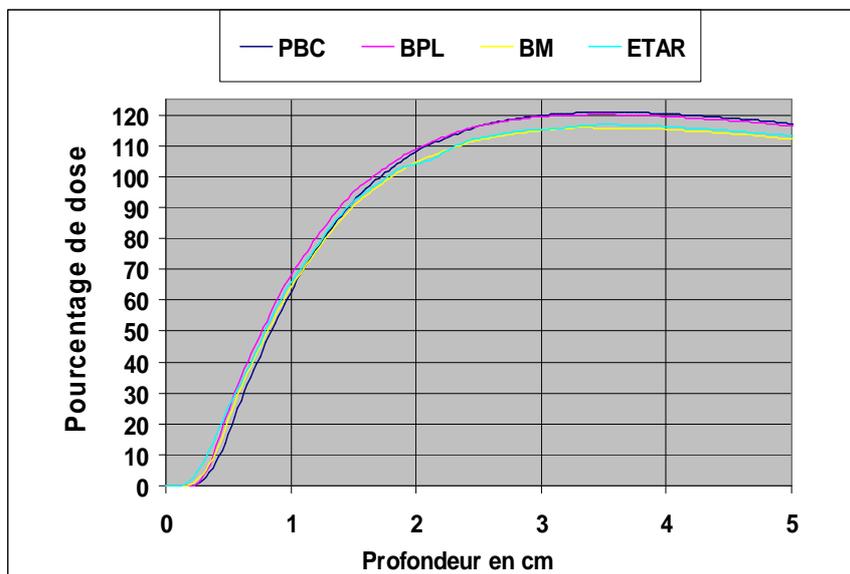
**Figure III. 26 : Courbes de rendement en profondeur correspondant à la variation de la dose le long de l'axe du faisceau de photon de 18MV. A) présente les courbes calculée par PBC et les méthodes de correction. B) présente les courbes calculée par Asghar Mesbahi et al.**

Asghar Mesbahi et al, 2006, ont montré que le première «build-up» est suivie par un « build-down » quand le faisceau traverse les poumons puis le médiastin (*cf Figure III.26, B*). Ce phénomène a été observé pour une petite taille de champ. Ils ont montré le même résultat que celui que nous avons obtenu. Dans notre étude, nous avons observé que les méthodes de correction ne sont pas capables de prédire la région de build-down dans les poumons pour de petites tailles de champs. Dans leur étude, ils ont montré aussi que les méthodes de correction ont calculé une courbe proche de celle calculée par MC pour un champ de 10 x 10 cm<sup>2</sup>. Par contre ces méthodes ont montré un écart de 33% par BM et 28% par ETAR pour de petites tailles de champs 4 x 4cm<sup>2</sup>. Ils ont recommandé d'utiliser MC pour calculer la dose dans les poumons lorsqu'on utilise des faisceaux de petite taille [4].

Ceci signifie que l'algorithme PBC implanté dans le TPS Eclipse® et les méthodes de correction ne modélisent pas correctement la dose pour des tumeurs localisées dans des régions hétérogènes ou à l'interface des poumons.

La dose dans la région de build-up représente la dose entre la surface et le point de dose maximum. La région du build-up représente ici la distance entre la paroi

thoracique et les poumons. Nous pouvons noter dans la Figure III.27 une légère différence entre les formes des courbes dans la région de build-up. Nous avons observé que la courbe calculée par PBC avec correction fait apparaître une diminution de la dose dans la région du build-up jusqu'au point localisé à l'isocentre (à 8,5 cm de profondeur). C'est-à-dire que pour une tumeur périphérique localisée dans la région du build-up, PBC avec correction de densité est inexact pour le calcul de la dose. Les algorithmes BM et ETAR ont tendance à sous-estimer la dose de -2% dans la région du build-up par rapport à l'algorithme PBC sans correction. De même, dans cette région la méthode BPL a calculé une courbe identique à celle calculée par PBC. En conséquence une sous-estimation de la dose est bien observée dans le parenchyme pulmonaire, quand le faisceau passe de la paroi thoracique, qui a une densité proche de l'unité, aux poumons de faible densité. De plus, en s'éloignant de l'isocentre l'écart devient plus important. Cet écart augmente avec les 3 méthodes de correction par rapport à PBC sans correction, (cf *Figure III.26, A*).



**Figure III. 27 : La dose dans la région de build-up**

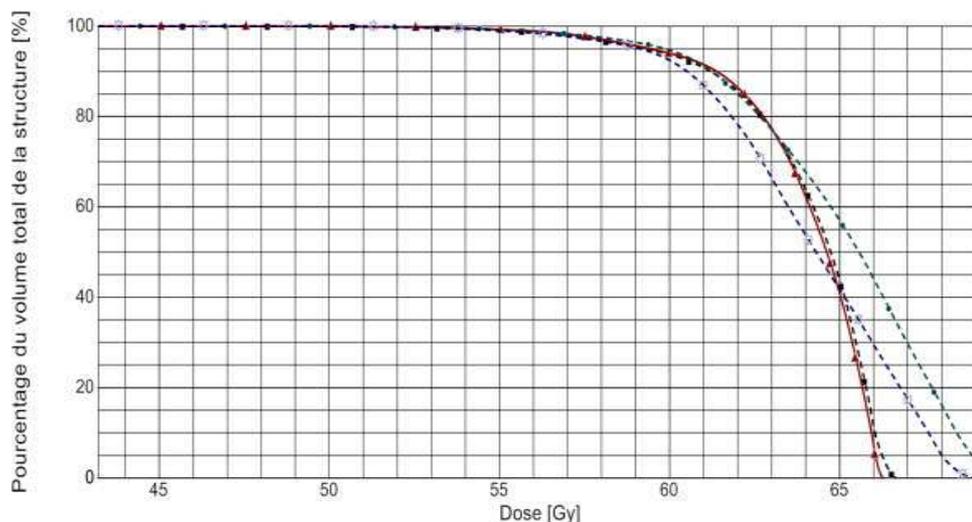
Il y a moins de rétro diffusion quand un faisceau de photons passe de la paroi thoracique vers le poumon. Les électrons secondaires produits continuent leur route dans les poumons. La dose déposée aux environs de l'interface sera faible. Ceci explique la diminution de la dose dans la région de build-up et l'augmentation de dose à partir d'une certaine profondeur. En sens inverse, lors du passage du poumon à la paroi thoracique ou aux seins, la rétro diffusion et la dose déposée à l'interface augmentent.

### 3). Comparaison de la distribution volumique de la dose

#### 3.1). Comparaison des HDV cumulatifs du volume cible « PTV »

Conformément aux recommandations de l'ICRU 62, la dose maximale au PTV était inférieure à 107% de la dose prescrite en utilisant l'algorithme PBC sans correction. Par contre, avec le passage de PBC sans correction aux méthodes de correction (avec la même dose prescrite), le critère de l'ICRU ( $D_{max} < 107\%$ ) pour la dose prescrite n'est pas toujours respecté dans le cancer thoracique et le sein. La valeur de  $D_{max}$  peut atteindre 109 % pour le thorax et 111% pour le sein.

La Figure III.28 représente les 4 HDV calculés par l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction dans le cancer pulmonaire. Nous constatons l'existence de volumes sous dosés et sur dosés. Nous avons observé que la méthode PBC-ETAR, plus que les autres méthodes, a calculé un sur dosage au PTV. Dans le cas particulier du cancer pulmonaire localisé dans le parenchyme, nous voyons que l'HDV calculé est limité à 99% de la dose prescrite. C'est-à-dire qu'aucun volume tumoral ne reçoit 100% de la dose prescrite. Cela signifie qu'une attention particulière doit être portée au cas du cancer pulmonaire intra-parenchymateux. Par ailleurs, le parenchyme lui-même est considéré comme un OAR.



**Figure III. 28 : Histogrammes dose volume cumulatifs calculés pour les PTV localisés dans le parenchyme pulmonaire. Le rouge représente PBC sans correction, le noir PBC-BPL, le bleu PBC-BM et le vert PBC-ETAR.**

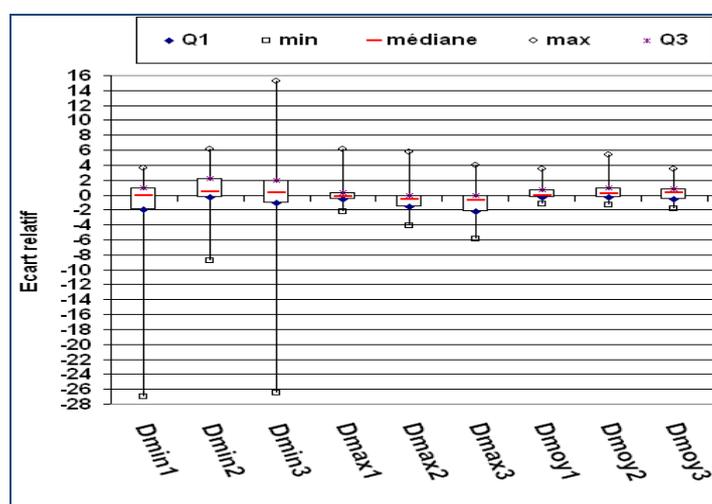
#### Comparaison de $D_{max}$ , $D_{min}$ et $D_{moy}$

Nous avons observé que les valeurs de  $D_{max}$  calculées par PBC avec correction de densité sont supérieures aux valeurs calculées par PBC sans correction. Cet écart dépend de la localisation de la tumeur et de la méthode de correction. Les valeurs de  $D_{max}$  les plus élevées ont été observées dans le cas du thorax. Le Tableau III.9 présente les résultats dosimétriques et statistiques concernant les écarts de  $D_{max}$ ,  $D_{min}$  et  $D_{moy}$ . Les écarts ont été calculés par rapport à PBC sans correction.

$\Delta$ HDV %	PBC – BPL			PBC - BM			PBC - ETAR		
	Dmax	Dmin	Dmoy	Dmax	Dmin	Dmoy	Dmax	Dmin	Dmoy
Moyenne	0,1	- 1,6	0,3	- 0,5	0,5	0,4	- 1,1	- 0,6	0,3
Ecart type	1,9	5,9	1	2,2	2,7	1,4	2,6	6,9	1,4
Médiane	- 0,2	- 0,1	0	- 0,6	0,5	0,1	- 0,7	0,3	0,3
<i>p</i> -value	0,21	0,3	0,25	0,04	0,04	0,09	0,05	0,3	0,3
Impact clinique	non	non	non	non	non	non	non	non	non

**Tableau III. 9 : Résultats dosimétriques et statistiques pour l'ensemble des 12 patients. Ces résultats ont été calculés par rapport à l'algorithme de référence (PBC sans correction).**

La Figure III.29 représente en boîtes les écarts de dose minimaux, maximaux et les médianes. Les écarts ont été calculés par rapport à l'algorithme PBC sans correction de densité.



**Figure III.29 : Diagrammes en boîtes à moustache représentant les 3 séries des écarts. 1) représente PBC-BPL, 2) représente PBC- BM et 3) représente PBC-ETAR. Les écarts ont été calculés par rapport PBC sans correction. Chaque série représente le résultat des 12 patients.**

### Comparaison des volumes sous-dosés ou sur-dosés

Nous avons observé que PBC et les méthodes de correction calculent des histogrammes dose volume présentant des régions de sous dosage et de surdosage.

- **V95%** : nous avons observé que les méthodes de correction ont diminué les volumes sous dosés (V95%) par rapport à PBC sans correction. La réduction de ce sous dosage par la méthode de PBC-BM est statistiquement significative  $p = 0,01$ , (*voir Tableau III.10*).
- **V105%** : nous avons observé des volumes de surdosage dans le thorax et le sein. Les méthodes de correction ont augmenté les volumes de surdosage

(V105) par rapport à PBC sans correction. L'augmentation du surdosage est statistiquement significative  $p = 0,01$  avec les deux méthodes de correction PBC-BPL et PBC-BM, (voir [Tableau III.10](#)).

- **V107%** : nous avons observé que les méthodes de correction ont augmenté les volumes de surdosage pour le patient N°2 (poumon) et le patient N°7 (sein). Mais ce volume de surdosage reste petit < 3%, (voir [Tableau III.10](#)).

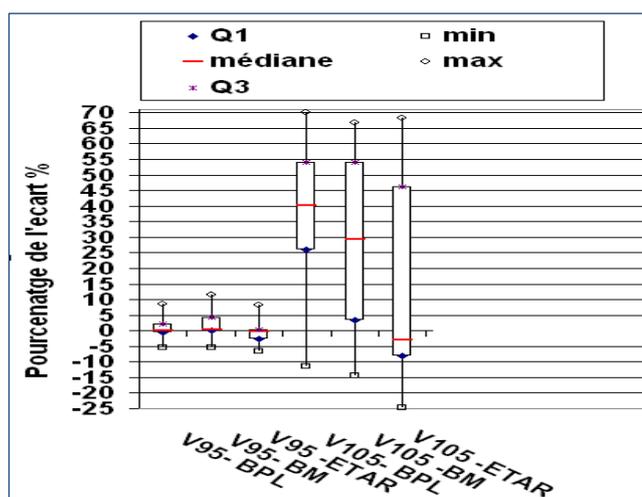
Le Tableau III.10 représente les résultats dosimétriques et statistiques obtenus pour les volumes de sous dosage V95% pour les 12 patients, les surdosages V105 % pour les 6 patients « thorax » et la patiente « sein » et les V107% pour les patients N°2 et N°7. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC sans correction.

$\Delta$ HDV	PBC – BPL			PBC - BM			PBC - ETAR		
	V95	V105	V107	V95	V105	V107	V95	V105	V107
Moyenne	0,7	37,7	2,6	1,8	28,1	2,1	0	14,3	3,7
Ecart type	3,4	26,5	1,5	4,1	29,2	0,7	3,4	35	1,3
Médiane	0,1	40	2,1	0,4	29,3	2,4	- 0,3	- 3,1	4
<i>p</i> -value	0,05	0,01	0,2	0,02	0,01	0,06	0,09	0,5	0,4
Impact clinique	non	OUI	non	OUI	OUI	non	non	non	non

**Tableau III.10 : Résultats dosimétriques et statistiques pour les trois séries de calculs : PBC-BPL, PBC-BM et PBC-ETAR. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC sans correction.**

La Figure III.30 montre les six diagrammes en boîtes représentant les écarts de volumes, sous dosage V95% et sur dosés V105%. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC sans correction.

**Figure III.30 : Diagrammes en boîtes à moustache représentant les écarts de volumes sous dosés V95% et sur dosés V105%. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC sans correction.**



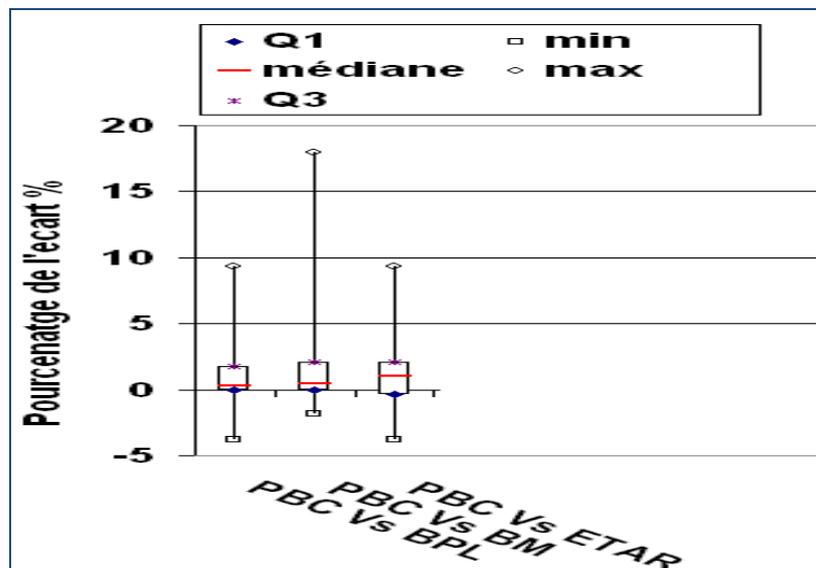
## Evaluation de la validité des plans de traitement (D95%)

Nous avons observé que l'algorithme PBC sans correction a calculé des valeurs de D95% supérieures, par rapport aux méthodes de corrections, pour le thorax, les seins et l'ORL. Le test statistique a montré une significativité statistique  $p < 0,05$  pour ces patients. Le Tableau III.11 présente les résultats dosimétriques et statistiques concernant les écarts de D95% pour le thorax, les seins et l'ORL.

$\Delta D95$ en %	PBC - BPL	PBC - BM	PBC - ETAR
Moyenne	0,9	1,7	1,4
Ecart type	2,4	3,9	2,9
Médiane	0,8	2,6	2,6
$p$ -value	0,03	0,005	0,01
Impact clinique	OUI	OUI	OUI

**Tableau III. 11 : Résultats statistiques des trois séries de calcul PBC-BPL, PBC-BM et PBC-ETAR pour les D95%. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC sans correction.**

La Figure III.31 représente les diagrammes en boîtes des écarts de D95% pour les trois séries. Chaque série comprend 8 patients.



**Figure III.31: Diagrammes en boîtes à moustache représentant les trois séries des écarts pour D95%. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC sans correction.**

### 3. 2). Comparaison des HDV différentiels des volumes cibles « PTV »

#### Analyse de la localisation du pic de l'intervalle (cf § II.2.1.3)

Les valeurs moyennes des volumes en  $\text{cm}^3$  (hauteur du pic) calculées par PBC avec correction de densité ont été inférieures à celles retrouvées par la dosimétrie PBC sans correction. Ceci signifie que les méthodes de correction calculent un volume recevant une dose homogène plus petit ce qui revient à dire qu'elles présentent des volumes sous-dosés et sur-dosés plus importants dans le PTV. La Figure III.32 représente l'HDVd calculé par l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction dans le cas du parenchyme pulmonaire. Nous constatons donc l'existence de volume sous-dosés ou sur-dosés plus importants par PBC avec correction de densité.

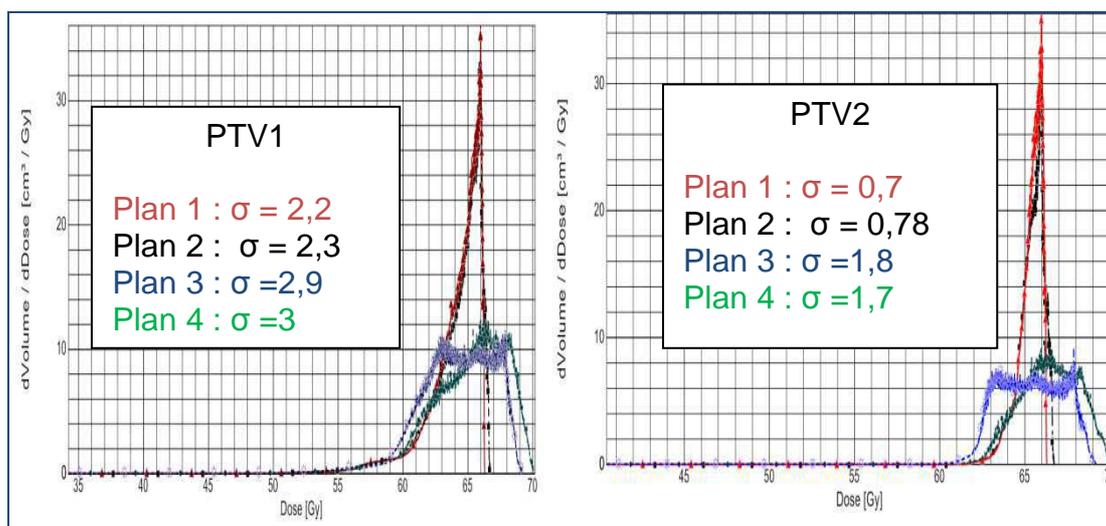


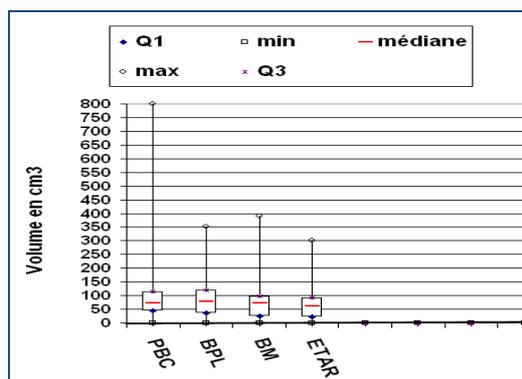
Figure III. 32: Histogrammes dose volume différentiel pour les deux PTV localisés dans le parenchyme du poumon.

Le résultat du test de Wilcoxon a montré une différence significative entre les trois méthodes PBL, BM et ETAR par rapport à PBC sans correction. Le Tableau III.12 présente les résultats dosimétriques et statistiques concernant les valeurs des volumes en  $\text{cm}^3$  recevant la dose prescrite.

$\Delta\text{HDVd}$ %	PBC sans correction	PBC - BPL	PBC – BM	PBC - ETAR
Moyenne	138	98,7	88,8	83
Ecart type	206,1	97,7	100	84,5
Médiane	71,5	78	71,5	62,5
<i>p</i> -value	-	0,04	0,001	< 0,001
Impact clinique	-	OUI	OUI	OUI

Tableau III.12 : Résultats statistiques concernant les valeurs de volume.

La Figure III.33 représente les valeurs maximales, minimales et médianes des volumes recevant la dose prescrite.



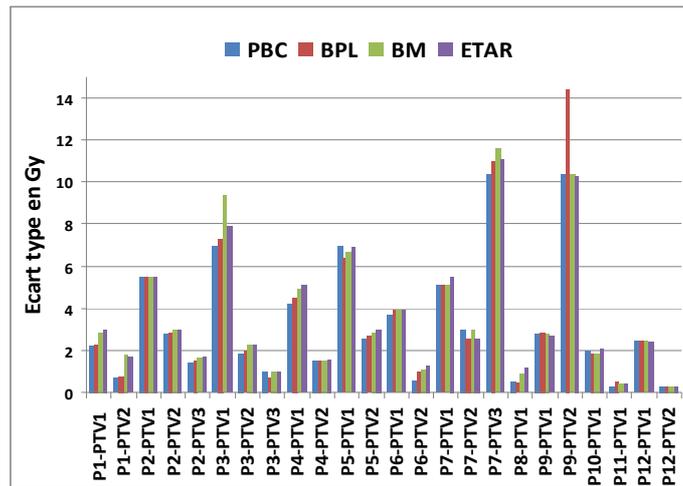
**Figure III.33 : Diagrammes en boîtes à moustache représentant les volumes recevant une dose prescrite calculée avec PBC, BPL, BM et ETAR.**

### Analyse de la largeur de l'intervalle ( $\sigma$ )

Les valeurs moyennes de ( $\sigma$ ) en Gy calculées par les méthodes de correction ont augmenté par rapport à la méthode de PBC sans correction. Ainsi, la distribution de dose dans le PTV, calculée par les méthodes de correction, est plus hétérogène qu'avec PBC sans correction de densité. Cela dépend notamment des propriétés anatomo-cliniques de la localisation tumorale, la taille du PTV et la balistique des faisceaux. L'augmentation des valeurs moyennes de  $\sigma$  autour de la position du pic sur l'histogramme dose volume différentiel traduit l'augmentation des volumes sur-dosés et sous-dosés calculés par les 3 méthodes de correction de densité. Le Tableau III.13 regroupe les résultats dosimétriques et statistiques concernant les valeurs de sigma. La Figure III.34 montre la variation des valeurs de sigma en fonction du PTV.

$\Delta$ HVDd %	PBC sans correction	PBC - BPL	PBC - BM	PBC - ETAR
Moyenne	3,3	3,5	3,6	3,6
Ecart type	2,9	3,4	3,1	2,9
Médiane	2,5	2,5	2,8	2,6
<i>p</i> -value	-	0,08	0,004	0,003
Impact clinique	-	non	OUI	OUI

**Tableau III.13 : Valeurs statistiques pour sigma.**



**Figure III. 34: Variation des valeurs de sigma en fonction des PTV.**

Les valeurs de sigma proches de la valeur idéale (zéro) ont été observées dans les petits volumes localisés dans le thorax, la prostate, et l'encéphale. Les valeurs les plus élevées ont été observées dans le PTV1 du thorax, la CMI (P7-PTV3) et pour l'ORL (P9-PTV2). Pour le thorax et le sein se trouvent concernés les poumons qui ont une faible densité et qui participent à constituer un milieu hétérogène. La distribution hétérogène de dose calculée par les méthodes de correction dans le PTV thoracique se traduit par l'existence de zones de surdosage ou parfois de sous-dosage dans le PTV. Ceci explique les surdosages et sous-dosages dans les HDVc calculés par les méthodes de correction. En revanche, pour les PTV localisés dans l'encéphale et les petits PTV de poumon, des HDVd plus étroits ont tendance à apparaître. Nous pensons que cette différence, apparaissant avec la différence de volume de PTV thoracique (PTV2 et PTV3), est due au fait que le faisceau de traitement est plus petit et pénètre dans une plus petite portion de parenchyme de faible densité.

### 3.3). Comparaison des HDV cumulatif pour les OAR

#### HDVc pour les poumons sains

Nous avons observé une différence entre les formes des HDVc. La séparation entre les courbes des HDVc conduit à une différence de probabilité de complication du tissu normal (normal tissue complication probability NTCP). Cette dernière varie rapidement en fonction de la dose et, selon le type d'OAR, elle peut être très sensible à la valeur de la dose moyenne ou de la dose maximale reçue. Par conséquent, la méthode qui conduit à diminuer ou augmenter la dose moyenne ou maximale à l'OAR aura des conséquences sur la réduction ou l'augmentation des NTCP. La Figure III.35 représente les HDV cumulatifs des poumons pour le traitement d'un patient ayant un cancer dans le parenchyme pulmonaire. Malgré la diminution des UM calculées par les méthodes de correction, dont on pourrait attendre une diminution de dose aux OAR et PTV, nous avons observé une augmentation modérée de la dose calculée aux OAR pour les valeurs moyennes de dose (ici entre 10 et 18 Gy). Nous constatons que les méthodes de correction ont provoqué une augmentation des valeurs de Dmax, Dmoy et Dmin. Le Tableau III.14

représente les résultats dosimétriques et statistiques pour Dmax, Dmin et Dmoy. La Figure III.36 représente en boîtes les écarts de dose pour Dmin, Dmax et Dmoyen.

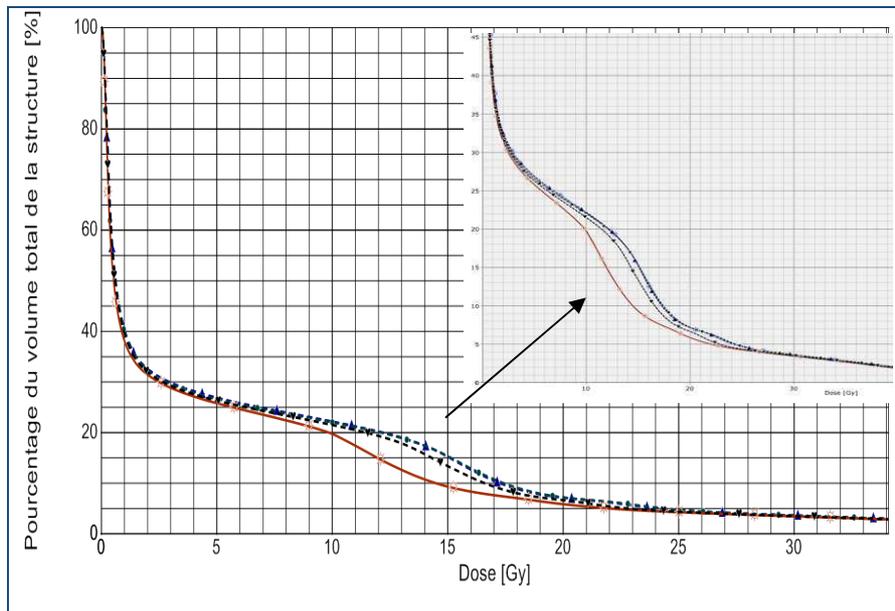


Figure III. 35: Histogrammes dose volume cumulatif des poumons. La ligne continue : PBC sans correction, et les lignes pointillées avec les méthodes de correction.

$\Delta$ HDV % n=6	PBC - BPL			PBC - BM			PBC - ETAR		
	Dmax	Dmin	Dmoy	Dmax	Dmin	Dmoy	Dmax	Dmin	Dmoy
Moyenne	-1	-1,4	-8,3	-1,5	-1	-8,8	-4	-0,7	-9,1
Ecart type	2	5,3	13,8	2	5,6	14	2,7	6,2	10
Médiane	-0,6	0	-1,3	-1,1	0	-1,7	-3,3	0	-4,1
p-value	0,1	0,1	0,05	0,03	0,1	0,1	0,003	0,1	0,003
Impact clinique	non	non	non	non	non	non	OUI	non	OUI

Tableau III. 14 : Résultats dosimétriques et statistiques pour Dmin, Dmax et Dmoy.

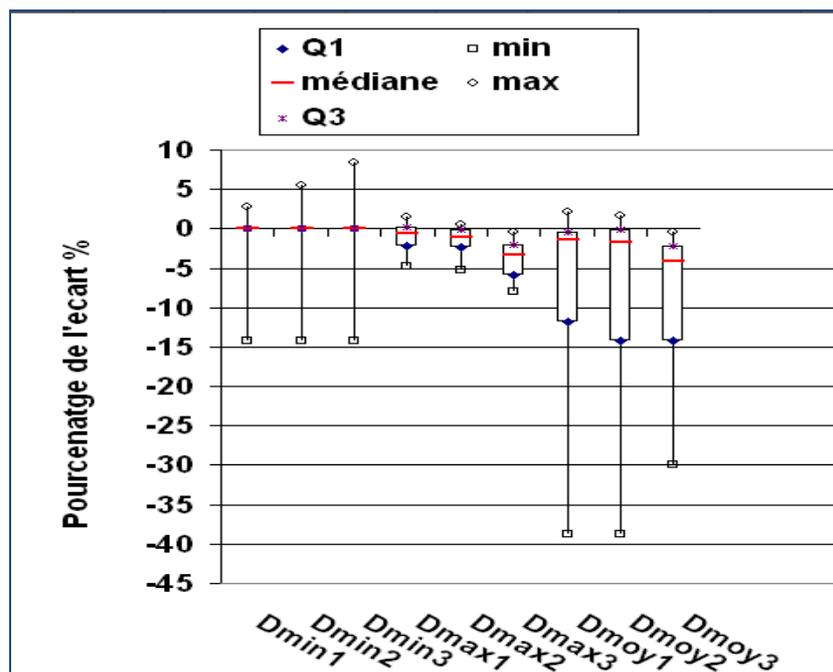


Figure III.36 : Diagrammes en boîtes à moustache représentant les écarts pour Dmin, Dmax et Dmoy. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC sans correction. 1) représente PBC-BPL, 2) représente PBC- BM et 3) représente PBC-ETAR. Chaque série représente les résultats de 6 patients.

### Contrainte de dose V10, V13, V20 et V30

Nous rappelons que  $V_{dose}$  représente le volume total des deux poumons qui reçoit au moins une certaine dose (dose) en Gy. Nous avons observé que les valeurs V10 et V13 calculées avec les méthodes de correction BM, BPL et ETAR ont été supérieures à celles calculées avec l'algorithme PBC sans correction. Nous avons observé que les valeurs de V20 et V30 calculées par PBC sans et avec correction ont respecté la tolérance de dose généralement appliquée dans la pratique clinique sans correction. Cela explique que, pour les 6 patients étudiés, les contraintes dosimétriques soient respectées même en tenant compte les hétérogénéités tissulaires. Le Tableau III.15 regroupe les résultats dosimétriques et statistiques pour les valeurs de dose : V10, V13, V20 et V30. La Figure III.37 représente en boîtes les écarts dosimétriques pour : V10, V13, V20 et V30.

$\Delta$ HDV %	PBC – BPL				PBC - BM				PBC - ETAR			
	V10	V13	V20	V30	V10	V13	V20	V30	V10	V13	V20	V30
Moyenne	-3,2	-6,4	1,4	0,5	-4,1	-7,6	0,5	0,4	-5,7	-7,4	-3,9	-1,7
Ecart-type	5,2	14,7	11,2	5,3	6,2	17,8	12,8	5,2	6	10,9	12,7	6
Médiane	-0,9	-0,8	0,6	-0,5	-1	-1,6	0	-0,1	-2,3	-3	-1,8	-2,7
p-value	0,02	0,5	0,1	0,4	0,02	0,1	0,3	0,4	0,003	0,007	0,2	0,4
Impact clinique	OUI	non	non	non	OUI	non	non	non	OUI	OUI	non	non

Tableau III. 15 : Résultats dosimétriques et statistiques pour les valeurs de dose V10, V13, V20 et V30.

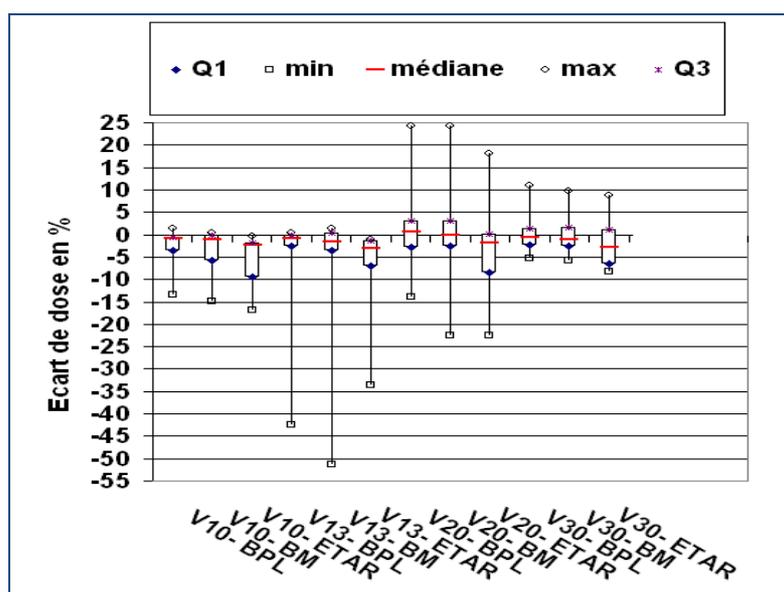


Figure III. 37: Diagrammes en boîtes à moustache représentant les trois séries des écarts pour V10, V13, V20 et V30. Ces séries représentent les écarts dosimétriques observés entre PBC-BPL, PBC-BM et PBC-ETAR par rapport à PBC sans correction.

### HDVc pour la moelle

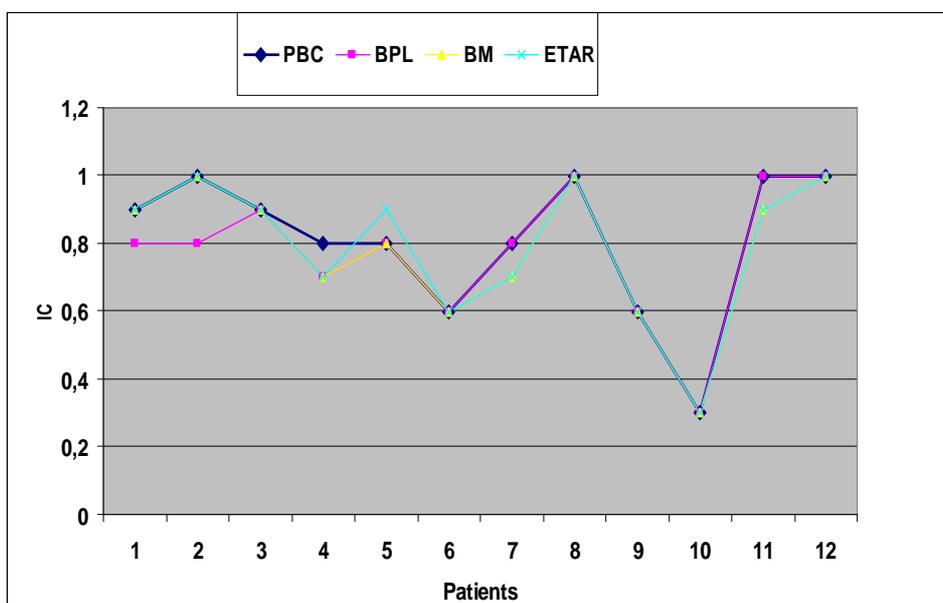
Les méthodes de correction ont augmenté les valeurs calculées de Dmax par rapport à PBC sans correction de densité. La dose maximale calculée à la moelle épinière sans et avec correction reste toujours inférieure à 46 Gy. La contrainte de dose maximale calculée à la moelle dans nos conditions de traitement est respectée ( $D_{max} < 46$  Gy). Le test statistique de Wilcoxon n'a pas montré de différence statistique significative pour Dmax calculée à la moelle pour l'ensemble des 6 patients thoraciques,  $p > 0,05$ , (cf [Tableau III.16](#)). Par contre, nous n'avons pas trouvé de différence pour les valeurs des doses minimales et moyennes.

$\Delta D_{max}$ % (n=6)	PBC - BPL	PBC - BM	PBC - ETAR
Moyenne	- 4,3	- 5	- 4,4
Écart type	9,7	12,3	11,2
Médiane	- 0,4	- 0,4	-0,2
p -value	0,1	0,4	0,4
Impact clinique	non	non	non

Tableau III. 16 : Résultats dosimétriques et statistiques pour les trois séries des écarts Dmax. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC sans correction.

#### 4). Index de qualité dosimétriques

**Index de couverture du volume tumoral IC :** nous avons trouvé que la valeur moyenne de l'Indice de couverture calculée par PBC sans correction est plus élevée que les valeurs calculées par les méthodes de correction : BPL, BM et ETAR (*cf Tableau III.17*). Nous constatons dans la Figure III.38 que les valeurs proches de l'idéale ont été observées avec l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction dans les cas suivants : cancer de l'encéphale et prostate. Par contre, des valeurs représentant une déviation majeure de la couverture ont été observées pour les volumes tumoraux situés dans un tissu hétérogène comme le thorax, le sein et l'ORL avec  $IC \leq 0,8$  par l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction.



**Figure III. 38 : Valeurs de l'index de couverture (IC) en fonction des patients pour les quatre algorithmes.**

**Index d'homogénéité de dose dans le volume tumoral IH :** nous avons trouvé que la valeur moyenne de l'Indice est 1 avec PBC et de 1,1 pour les méthodes de correction : BPL, BM et ETAR, (*cf Tableau III.17*). Ceci signifie que la distribution de la dose calculée dans le PTV par PBC sans correction de densité est plus homogène, ce qui est logique. Nous constatons dans la Figure III. 39 que les PTV localisés dans l'encéphale et la prostate ont des valeurs proches de l'idéale. Par contre, les valeurs les plus élevées ont été observées dans le thorax, le sein et l'ORL mais les recommandations du RTOG ont toujours été respectées ( $IH < 2$ ) avec l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction.

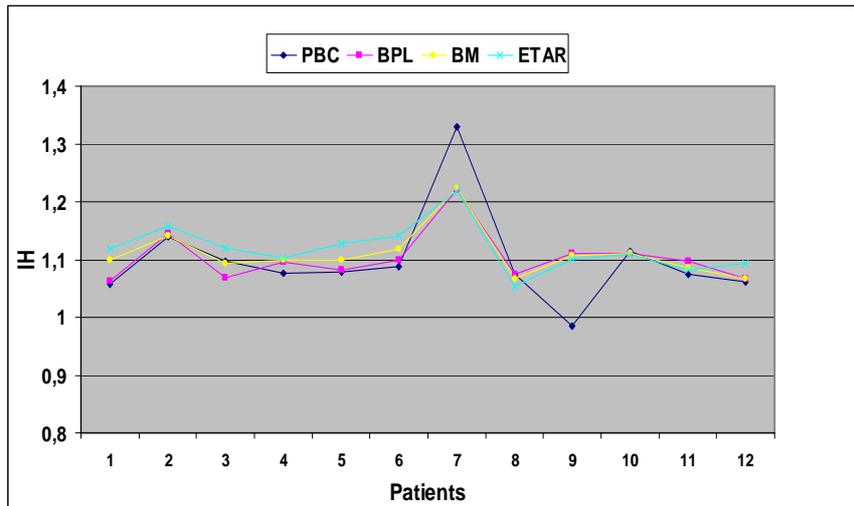


Figure III.39 : Valeurs de l'index d'homogénéité (IH) en fonction des patients.

**Index de conformation du volume tumoral  $IC_{PTV}$**  : nous avons trouvé que les valeurs moyennes de l'index avec leurs écarts types sont égales pour PBC sans et avec correction de densité, (cf *Tableau III.17*). Nous constatons sur la Figure III. 40 que les PTV localisés à l'encéphale et la prostate ont des valeurs proches de l'optimum pour l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction. Par contre, les valeurs les plus faibles ont été observées dans les volumes tumoraux situés dans un tissu hétérogène comme le thorax, le sein et l'ORL avec  $IC_{PTV} < 0,8$  sans ou avec correction.

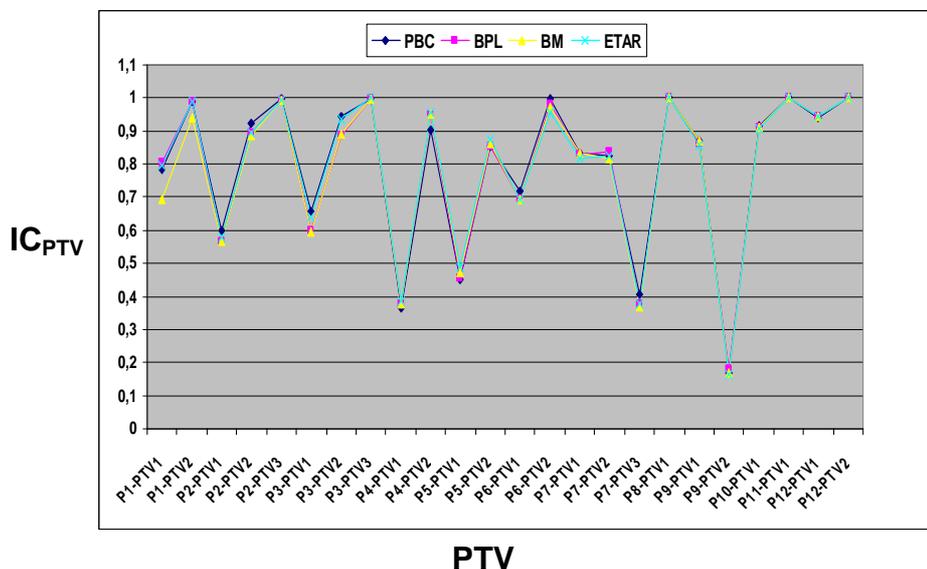


Figure III.40 : Valeurs de l'index de conformation  $IC_{PTV}$  en fonction des PTV.

**Index de conformation géométrique  $g$**  : nous avons trouvé que le facteur volumique de surdosage des tissus sains est égal à zéro, sans et avec correction de densité. C'est-à-dire qu'il n'y a pas de surdosage dans les tissus sains lors du passage de PBC sans correction à PBC avec correction. La valeur de  $g$  dans le *Tableau III.17* représente le sous-dosage du volume tumoral PTV. Nous avons trouvé que les valeurs moyennes et les écarts types de l'index calculé par l'algorithme PBC sans et avec correction de densité sont identiques. Nous

constatons sur la Figure III. 41 que les PTV localisés dans l'encéphale et la prostate ont des valeurs proches de l'optimum pour l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction. En revanche, les valeurs les plus élevées ont été observées pour les volumes tumoraux situés dans une région hétérogène comme le thorax, le sein et l'ORL avec  $g > 0$  par l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction.

La Figure III. 42 présente en boîtes les valeurs des index de qualité. Chaque boîte représente les résultats de 12 patients.

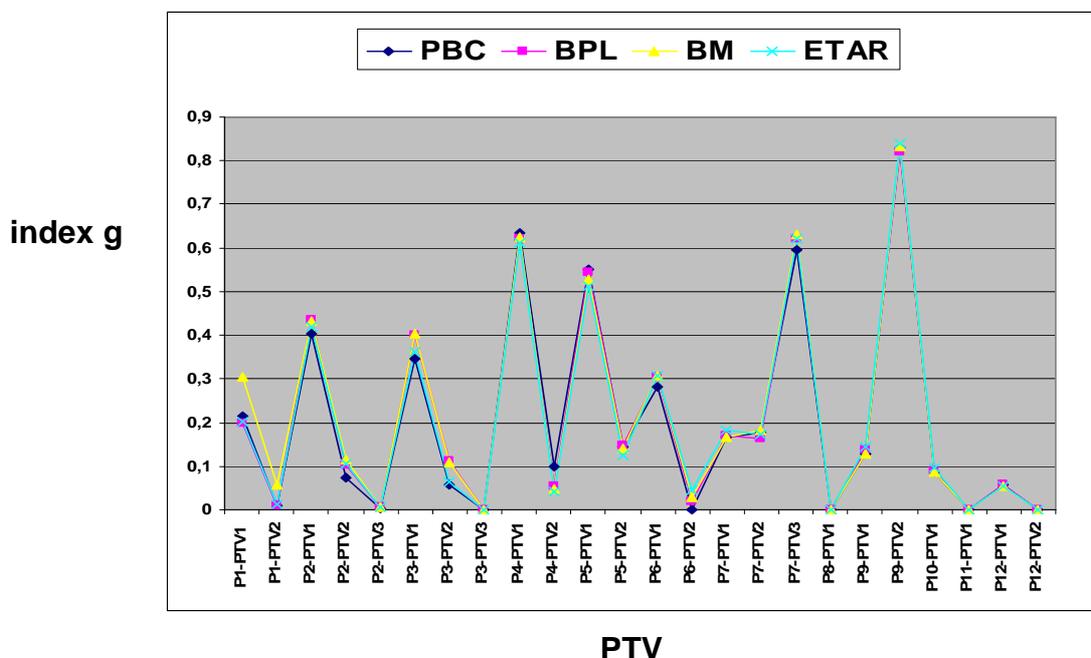


Figure III.41 : Valeurs de l'index de conformation géométrique (g) en fonction des PTV.

Index		PBC	PBC – BPL	PBC - BM	PBC - ETAR
IC Idéal = 1	Moyenne	0,8	0,77	0,78	0,79
	Ecart type	0,2	0,2	0,21	0,21
	IC <sub>95</sub>	[0,7 ; 0,9]	[0,7 ; 0,9]	[0,7 ; 0,9]	[0,7 ; 0,9]
	Médiane	0,85	0,8	0,85	0,9
	<b>p-value</b>	-	<b>0,09</b>	<b>0,08</b>	<b>0,1</b>
IH Idéal = 1	Moyenne	1	1,1	1,1	1,1
	Ecart type	0,07	0,04	0,04	0,04
	IC <sub>95</sub>	[1 ; 1,1]	[1 ; 1,1]	[1 ; 1,1]	[1 ; 1,1]
	Médiane	1,1	1,1	1,1	1,1
	<b>p-value</b>	-	<b>0,1</b>	<b>0,08</b>	<b>0,08</b>
IC <sub>PTV</sub> Idéal = 1	Moyenne	0,8	0,8	0,8	0,8
	Ecart type	0,2	0,2	0,2	0,2
	IC <sub>95</sub>	[0,7 ; 0,8]	[0,7 ; 0,8]	[0,7 ; 0,8]	[0,7 ; 0,8]
	Médiane	0,8	0,9	0,9	0,9
	<b>p-value</b>	-	<b>0,1</b>	<b>0,15</b>	<b>0,15</b>
g Idéal = 0	Moyenne	0,2	0,2	0,2	0,2
	Ecart type	0,2	0,2	0,2	0,2
	IC <sub>95</sub>	[0,1 ; 0,3]	[0,1 ; 0,3]	[0,1 ; 0,3]	[0,1 ; 0,3]
	Médiane	0,1	0,1	0,1	0,1
	<b>p-value</b>	-	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,01</b>

Tableau III.17 : Résultats dosimétriques et statistiques pour les index.

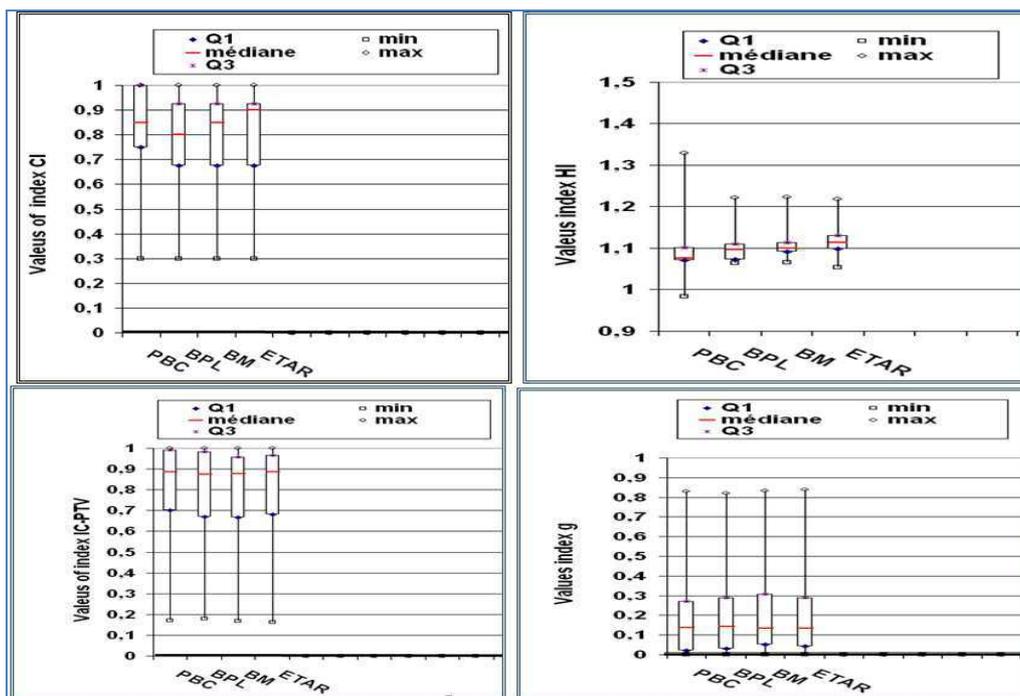


Figure III. 42 : Diagrammes en boîtes à moustache représentant les valeurs des index de qualité. Ces index ont été calculés par PBC sans et avec correction. Chaque boîte représente les résultats de 12 patients.

### 5). Discussion clinique

Le test unilatéral a montré que les UM totales calculées par PBC avec les méthodes de correction ont été réduites par rapport aux valeurs calculées sans correction avec PBC. Cette réduction est statistiquement significative  $p < 0,05$ . Par conséquent, la décision clinique, pour obtenir le même résultat en termes de dose délivrée au PTV, devrait se traduire par une **augmentation de la dose prescrite** dans le cadre des méthodes de simulation dosimétrique avec correction. C'est-à-dire qu'il faut prescrire une dose plus élevée que la dose prescrite habituellement lors du passage de PBC sans correction aux méthodes de correction pour retrouver le même nombre d'UM et la même dose absorbée au niveau du volume cible.

### III.4.1.2. La mise en œuvre de la méthode de correction de densité PBC- BM

#### 1). Comparaison de la dose à l'isocentre

Nous avons observé, par rapport à la référence, que la méthode BM a surestimé la dose à l'isocentre. Cette variation dépend de la localisation du cancer. La surestimation maximale de 5,2%, a été observée dans le cas des cancers thoraciques avec un écart type de 1,3%. La surestimation minimale, 0,5%, a été observée dans le cas des cancers ORL et du sein. Par contre, une sous-estimation de 1% a été observée dans le cas de la prostate et de l'encéphale. La Figure III.43 représente les valeurs des doses à l'isocentre calculées par PBC et BM. Les points en rouge représentent les valeurs de facteur de correction à l'isocentre  $FC = D_{BM} / D_{PBC}$ .

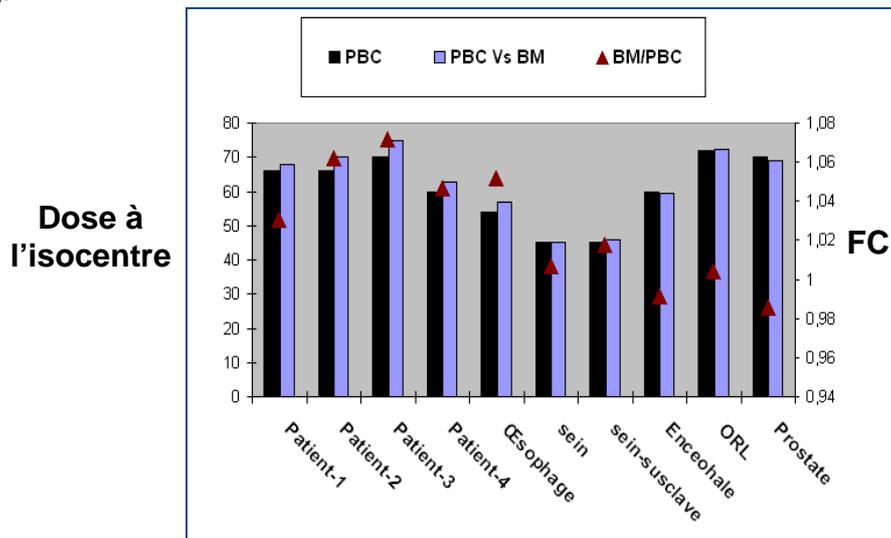
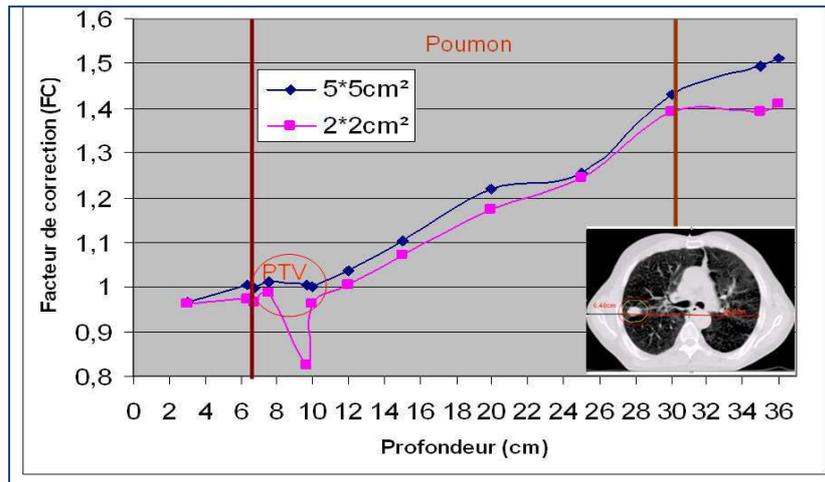


Figure III. 43: Valeurs des doses à l'isocentre calculées par PBC et BM. Les triangles rouges représentent les valeurs de facteur de correction calculées à l'isocentre  $FC = D_{BM} / D_{PBC}$ .

#### 2). Comparaison du facteur de correction calculé par la méthode de correction Batho modifiée

Nous avons calculé le facteur de correction pour 2 faisceaux latéraux centrés sur l'isocentre avec deux tailles de champs 2x2 et 5x5 cm<sup>2</sup>, (cf Figure III.44). Ils traversent 6,4 cm de paroi thoracique côté gauche et autant côté droit (densité égal à 1gr/cm<sup>3</sup>). Il traverse 24,6 cm de parenchyme pulmonaire de faible densité. L'isocentre est localisé à une profondeur de 8,5 cm de la surface coté droit du patient, au centre du PTV.



**Figure III. 44 : Variation du facteur de correction en fonction de la profondeur pour deux faisceaux de photon 18 MV.**

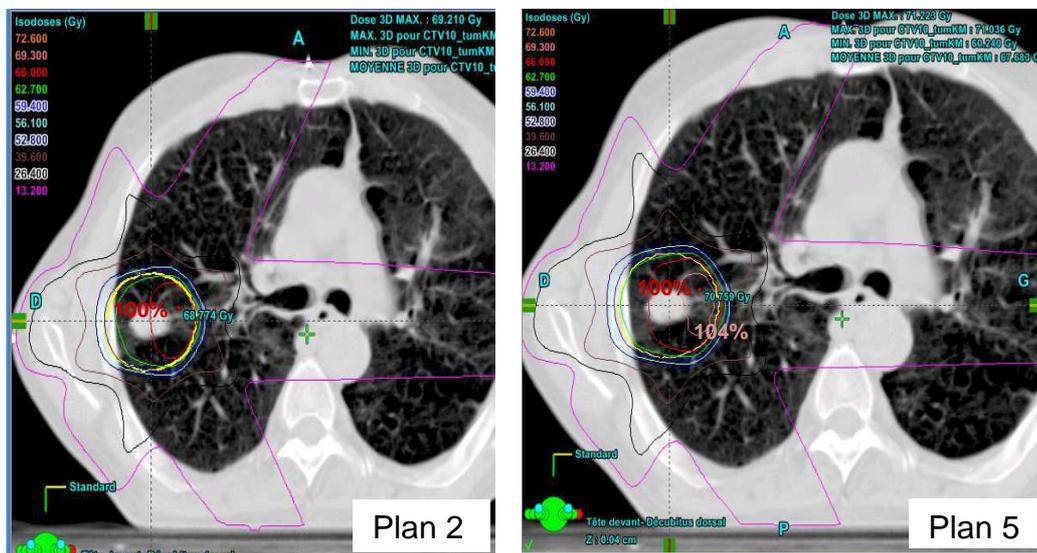
Nous avons constaté que le facteur de correction varie en fonction de la taille des faisceaux et de la profondeur. Nous avons trouvé que la méthode de correction BM ne calcule pas ce facteur de manière correcte quand les champs d'irradiation sont petits, ce qui explique la sous-estimation de la dose dans la région du build-up. Dans cette étude nous avons observé que ce facteur à l'isocentre est égal à 1,01 pour le champ de 5x5 cm<sup>2</sup> et 0,8 pour 2x2 cm<sup>2</sup>. Le groupe RTOG a calculé le facteur de correction pour Batho pour 322 patients qui avaient un cancer du poumon. Il a trouvé que la valeur de ce facteur à l'isocentre est égale à 1,05 ± 0,05 avec des extrêmes de 0,95 à 1,28, [26].

### 3). Comparaison de la répartition spatiale de la dose

- **Couverture des PTV et des tissus sains par les lignes isodoses >107% de la dose prescrite (points chauds) :** nous n'avons pas observé de points chauds localisés dans les tissus sains avec les deux plans ; mais, nous avons trouvé que les isodoses peuvent atteindre 111% dans le plan 5.
- **Couverture des PTV par les lignes isodoses 100% :** dans le plan transversal, nous avons observé que les isodoses 100% calculées par BM dans le plan 5 englobent mieux les PTV localisés dans le thorax par rapport au plan 2 (*cf Figure III.45*). Par contre, les isodoses 100% calculées par BM dans le plan 2 englobent mieux les PTV localisés dans l'ORL, l'encéphale et la prostate par rapport au plan 5.
- **Couverture des PTV par les lignes isodoses 95% :** les isodoses 95% calculées par PBC-BM dans le plan 5 englobent mieux le PTV dans le thorax. Par contre, l'isodose 95% dans les deux plans englobe de façon identique les PTV localisés dans l'ORL, l'encéphale et la prostate.
- **Couverture des PTV par les lignes isodoses <95% (points froids) :** nous avons observé que la distribution spatiale pour certaines lignes isodoses est différente. Par exemple, dans certains cas de thorax, les isodoses 20% et 40% calculées par BM pour le plan 5 sont plus largement étendues dans les directions longitudinales et latérales que dans le plan 2. Ceci peut expliquer l'augmentation

des valeurs dosimétriques des HDV et montre au radio physicien une dose plus élevée pour les OAR.

- **Dose calculée en 3D** : nous avons observé que la dose calculée dans le plan 5 a été augmentée avec un écart moyen égal à (-2,7%) pour le thorax et diminuée avec un écart moyen égal à 0,9% (cf *Tableau III.18*). La dose 3D maximale peut atteindre une valeur supérieure à 107% par rapport à la dose prescrite initialement dans le plan 2. La Figure III. 45 représente la distribution spatiale de dose pour un patient atteint de cancer thoracique localisé dans le parenchyme pulmonaire droite (patient N°1). Nous rappelons que la dose prescrite pour ce patient a été de 66 Gy dans le plan 2 et 68 Gy dans le plan 5. Ce qui représente un écart de 3% de la dose prescrite. Dans ce patient, nous pouvons observer que la dose 3D maximale est 69,6 Gy dans le plan 2 et 71,23 Gy dans le plan 5. Ceci représente 105% de la dose prescrite dans le plan 2 et 107,5% de la dose prescrite initialement dans le plan 2 (66Gy). Le *Tableau III.18* présente les résultats dosimétriques et statistiques pour les écarts maxima des valeurs dosimétriques de dose en 3D. Les écarts ont été calculés par rapport au plan 2.



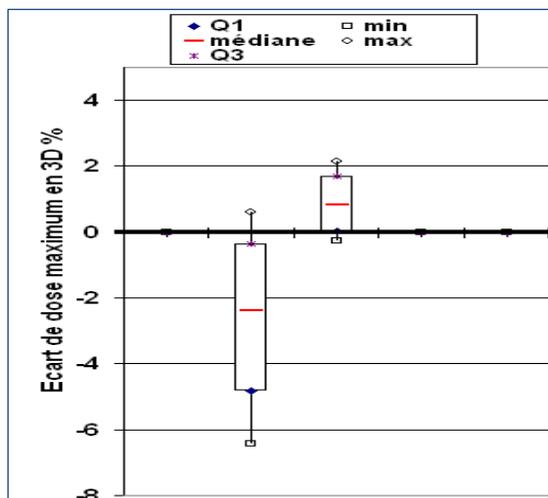
**Figure III.45** : Distribution spatiale de la dose pour un patient atteint d'un cancer thoracique localisé dans le parenchyme pulmonaire. Le jaune représente le volume tumoral PTV. Le vert représente 95%, le rouge représente 100% (66Gy) et la couleur saumon représente 104%.

$\Delta D_{max}$ en 3D%	PBC- BM	
	Thorax et sein	ORL, encéphale et prostate
Moyenne	-2,7	0,9
Ecart type	2,7	1,1
Médiane	-2,4	0,8
<i>p</i> -value	0,02	0,2
impact clinique	OUI	non

**Tableau III. 18** : Résultats dosimétriques et statistiques pour les écarts des valeurs de dose maxima en 3D.

La Figure III.46 représente en boîtes les écarts des valeurs dosimétriques des doses maximales en 3D. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC-BM dans le plan 2. La boîte de gauche représente le cas du thorax et la boîte de droite représente l'ORL, l'encéphale et la prostate.

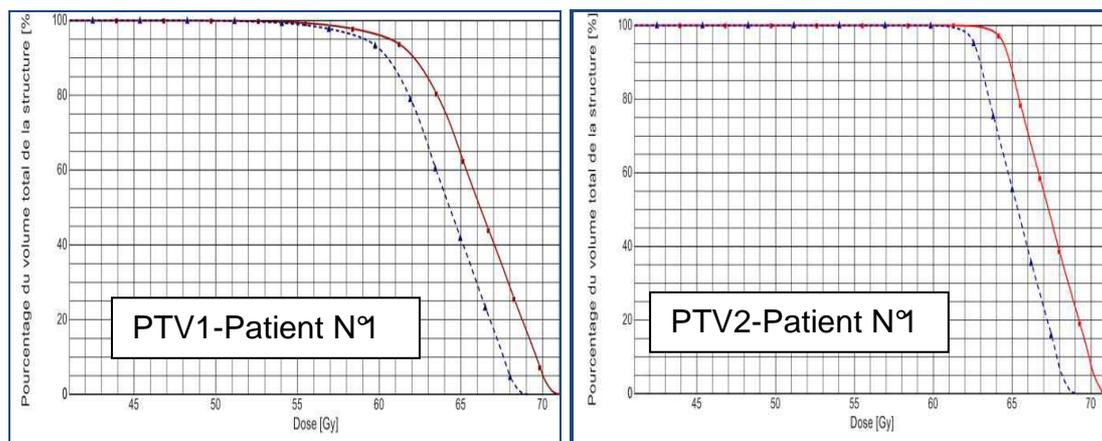
**Figure III.46 : Diagrammes en boîtes à moustache représentant les écarts des valeurs dosimétriques des doses maximales en 3D. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC-BM dans le plan 2. A gauche cas thoraciques et à droite ORL, encéphale et prostate.**



#### 4). Comparaison de la distribution volumique de la dose

##### 4.1). Comparaison des HDV cumulatifs des volumes cibles « PTV »

La dose maximale calculée au PTV dans le plan 5 peut atteindre 111% par rapport à la dose prescrite initialement dans le thorax, ce qui n'est pas conforme aux recommandations de l'ICRU 62 ( $D_{max}$  au PTV  $\leq 107\%$ ). La Figure III. 47 montre les histogrammes dose volume cumulatifs calculés pour les PTV localisés dans le parenchyme pulmonaire. Le rouge (traits pleins) représente le plan 5, le bleu (pointillés) représente le plan 2. Nous constatons l'existence de volumes sur-dosés plus importants dans le plan 5.



**Figure III.47 : Histogrammes dose volume cumulatifs calculés pour les PTV localisés dans le parenchyme pulmonaire. Le rouge représente le plan 5, le bleu (pointillés) représente le plan 2.**

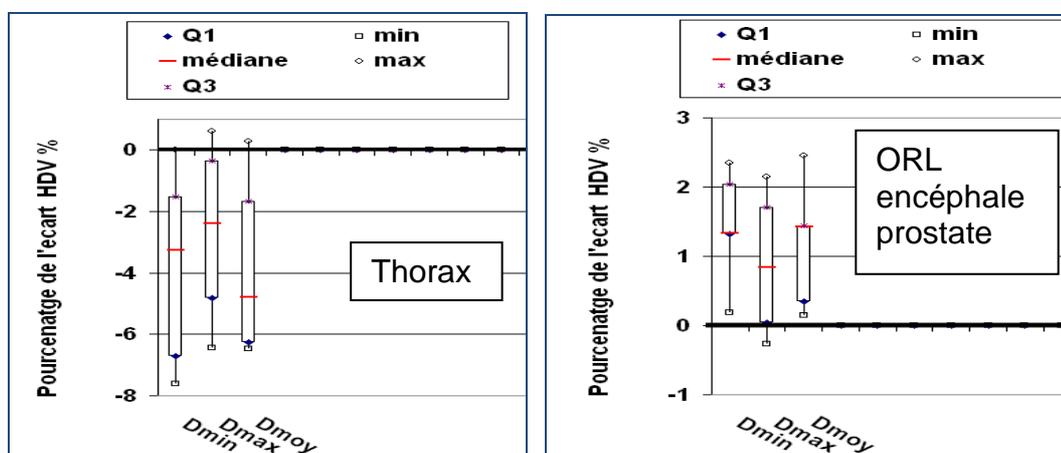
## Comparaison de Dmax, Dmin et Dmoy

Nous avons observé que les valeurs de Dmax, Dmin et Dmoy calculées dans le plan 5 sont supérieures pour le thorax, le sein et inférieures pour l'ORL, l'encéphale et la prostate par rapport au plan 2. Le Tableau III.19 représente les résultats dosimétriques et statistiques pour les valeurs de Dmax, Dmin et Dmoy calculées par PBC-BM dans les deux plans. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC-BM dans le plan 2.

$\Delta$ HDV %	PBC-BM					
	Thorax et sein			ORL, encéphale et prostate		
	Dmax	Dmin	Dmoy	Dmax	Dmin	Dmoy
Moyenne	- 2,7	- 3,9	- 3,8	0,8	1,4	1,1
Ecart type	2,7	2,4	2,5	1,1	0,8	0,9
Médiane	- 2,4	- 3,2	- 4,7	0,8	1,3	1,4
<i>p</i> -value	0,02	0,001	0,005	0,2	0,03	0,03
impact clinique	OUI	OUI	OUI	non	OUI	OUI

**Tableau III.19: Résultats dosimétriques et statistiques pour l'ensemble des 12 patients.**

La Figure III.48 représente les écarts de doses minimales, maximales et moyennes en boîtes. Les écarts ont été calculés par rapport au plan 2.



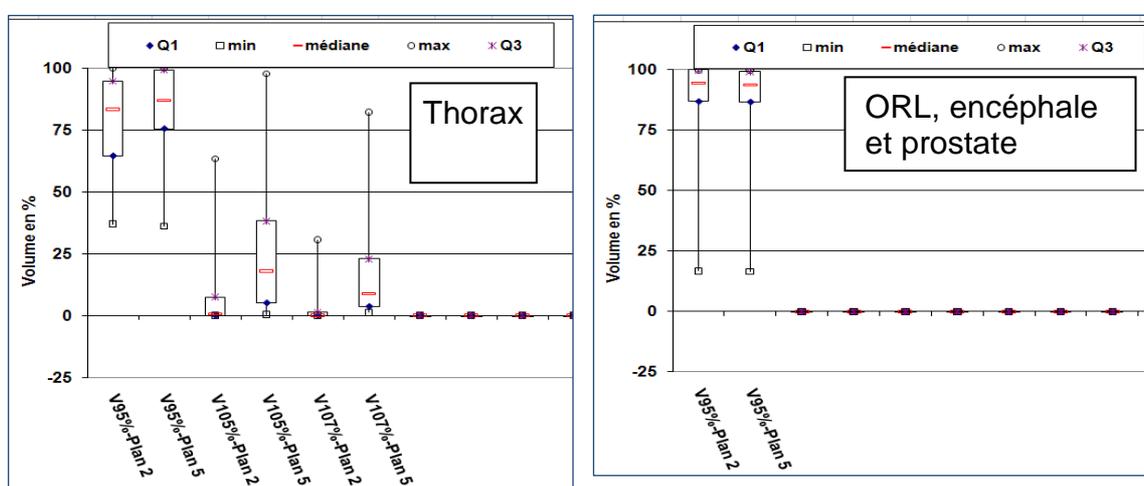
**Figure III.48: Diagrammes en boîtes à moustache représentant les écarts des valeurs dosimétriques des HDV. Les écarts ont été calculés par rapport à PBC-BM dans le plan 2.**

- **Volume de sous dosage** : nous avons observé que la méthode de correction BM dans le plan 5 a diminué la zone de sous dosage V95% pour le thorax et le sein.
- **Volume de surdosage** : la méthode de correction BM dans le plan 5 a augmenté la zone de surdosage V105% et V107% pour le thorax et l'ORL.

Le Tableau III.20 représente les résultats dosimétriques et statistiques obtenus pour les volumes de sous dosage et de surdosage. La Figure III.49 représente les valeurs dosimétriques : V95%, V105% et V107% en boîtes.

Localisation	$\Delta$ HDV %	PBC-BM (Plan 2)			PBC-BM (Plan 5)		
		V95	V105	V107	V95	V105	V107
Thorax et sein	Moyenne	77,2	8,8	3,4	82,6	25,6	18,4
	Ecart type	21,3	17,3	8,7	21,1	27,8	23,8
	Médiane	83,3	0,6	0	86,8	17,9	8,8
	<i>p</i> -value	-	-	-	< 0,001	<0,001	0,001
	Impact clinique	-	-	-	OUI	OUI	OUI

**Tableau III. 20: Résultats dosimétriques et statistiques pour les écarts des valeurs dosimétriques : V95%, V105% et V107%.**



**Figure III.49: Représente les écarts en boîtes à moustache pour les valeurs V95%, V105% et V107%.**

### Evaluation de la validité des plans de traitement (D95%)

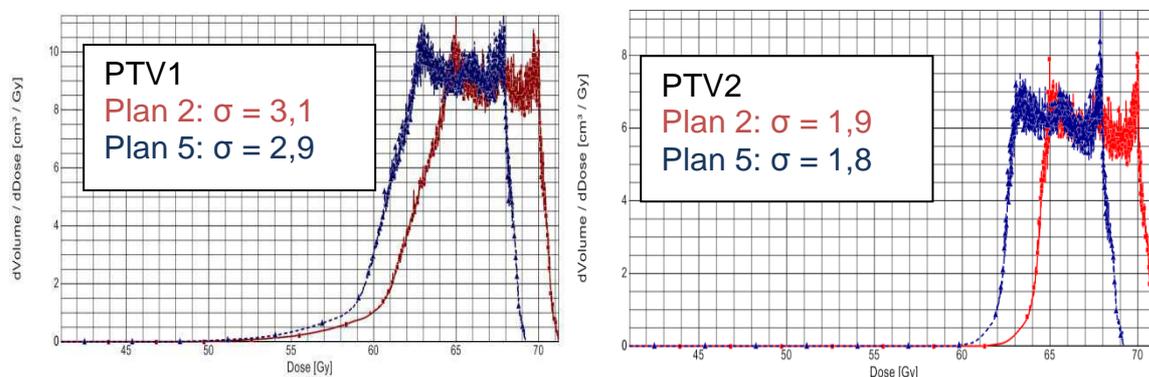
Nous avons observé que la méthode de correction BM dans le plan 5 augmente la dose D95% pour le thorax et le sein, et la diminue pour l'ORL, l'encéphale et la prostate. Le Tableau III.21 représente les résultats dosimétriques et statistiques pour la dose D95%.

$\Delta$ D95%	PBC- BM	
	Thorax et sein	ORL, encéphale et prostate
Moyenne	-4,6	1,2
Ecart type	1,9	0,9
Médiane	-3,8	1,4
<i>p</i> -value	0,001	0,02
Impact clinique	OUI	OUI

**Tableau III. 21 : Résultats dosimétriques et statistiques pour la dose D95%.**

#### 4.2). Comparaison des HDV différentiels des volumes cibles « PTV »

La Figure III.50 représente les HDV différentiels calculés par BM dans les deux plans pour les deux PTV qui sont localisés dans le parenchyme pulmonaire.



**Figure III.50 : Histogrammes dose volume différentiels pour les PTV localisés dans le parenchyme pulmonaire.**

L'analyse des histogrammes dose volume différentiels a montré que le plan 5 a diminué le volume recevant la dose prescrite et il a calculé une dose moins homogène pour les PTV localisées dans le thorax. Par contre, les plans construits pour l'ORL, l'encéphale et la prostate sont identiques en termes de distribution de dose ( $p > 0,05$ ). Le Tableau III.22 présente les résultats dosimétriques et statistiques pour le thorax et le sein. Le Figure III.51 montre les quatre diagrammes en boîtes représentant les volumes recevant la dose prescrite et les valeurs de sigma dans le cas des cancers thoraciques.

Localisation	$\Delta$ HDV %	Plan 2		Plan 5	
		sigma	volume	sigma	volume
Thorax et sein	Moyenne	3,9	28,5	3,9	26,8
	Ecart type	3	15,7	2,9	14,4
	Médiane	3	42	3	23,5
	$p$ -value	-	-	0,01	0,004
	Impact clinique	-	-	OUI	OUI

**Tableau III. 22 : Résultats dosimétriques et statistiques concernant les valeurs des volumes et sigma pour les HDV différentiels.**

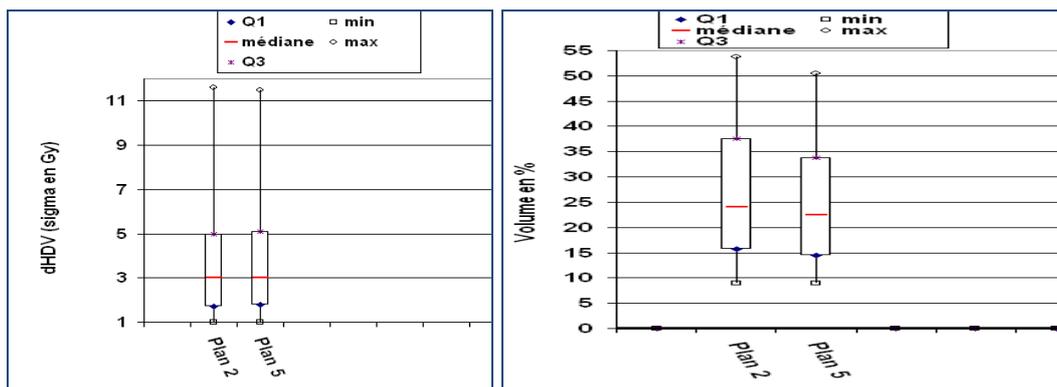


Figure III.51 : Diagrammes en boîtes à moustache représentant les volumes recevant la dose prescrite et les valeurs de sigma dans les cas de cancers thoraciques.

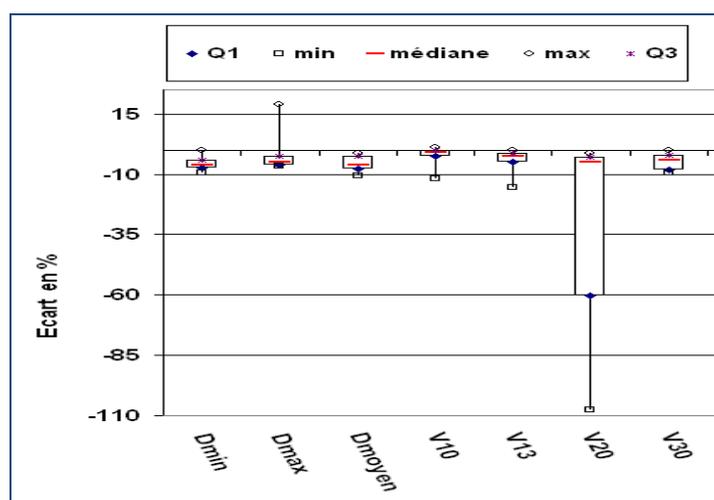
#### 4.3). Comparaison des HDV cumulatifs pour les OAR

##### Les poumons sains

Nous avons observé que les valeurs dosimétriques calculées par PBC-BM dans le plan 5 ont été supérieures par rapport à celles du plan 2. Le Tableau III.23 regroupe les écarts dosimétriques et les résultats du test Wilcoxon pour les valeurs Dmin, Dmax, Dmoy, V10<sub>Gy</sub>, V13<sub>Gy</sub>, V20<sub>Gy</sub> et V30<sub>Gy</sub>. Le Figure III.52 montre les sept diagrammes en boîtes représentant les écarts dosimétriques observés entre les deux plans 2 et 5.

$\Delta$ HDV %	Dmin	Dmax	Dmoy	V10	V13	V20	V30
Moyenne	- 5,5	- 0,8	- 5,7	- 2,5	- 4,4	- 33	- 4,6
Ecart type	3,3	9,8	3,6	4,7	5,7	47,1	3,8
Médiane	- 6,3	- 4,9	- 6,1	- 0,9	- 2,3	- 4,8	- 4
<i>p</i> -value	0,03	0,2	0,001	0,1	0,03	0,001	0,03
Impact clinique	non	non	OUI	non	non	OUI	non

Tableau III. 23 : Résultats dosimétriques et statistiques pour Dmin, Dmax, Dmoyen, V10<sub>Gy</sub>, V13<sub>Gy</sub>, V20<sub>Gy</sub> et V30<sub>Gy</sub>.



**Figure III.52 : Diagrammes en boîtes à moustache représentant les écarts dosimétriques observés entre les deux plans 2 et 5.**

### La moelle

Nous avons observé que les valeurs dosimétriques de Dmax calculées par PBC-BM dans le plan 5 ont été supérieures de 1,9% en moyenne avec un écart type de 3,2 et une médiane de 1,3 et  $p$ -value = 0,2 par rapport à celles du plan 2. La contrainte de dose maximale calculée à la moelle dans nos conditions de traitement est respectée (Dmax < 46 Gy). Les valeurs dosimétriques de Dmoy calculées par PBC-BM dans le plan 5 ont été supérieures de 3,7% en moyenne avec un écart type de 3,9, une médiane de 2,9% et  $p$ -value = 0,9 par rapport à celles du plan 2. Par contre les valeurs de Dmin sont identiques avec  $p$ -value = 1

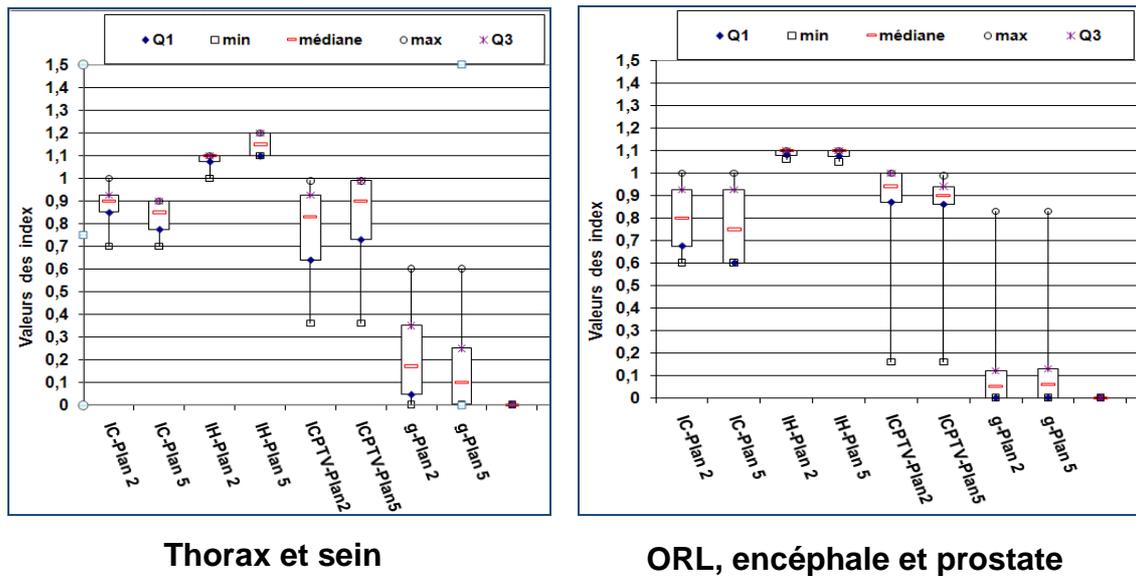
### 5). Index de qualité dosimétriques

Nous avons observé une amélioration significative pour l'index  $IC_{PTV}$  et l'index g pour le thorax dans le plan 5. Cela s'explique par l'augmentation de la dose calculée au point de référence avec BM ce qui représente une amélioration de la qualité du plan de traitement par rapport à celui obtenu avec BM dans le plan 2. Le Tableau III.24 regroupe les résultats dosimétriques et statistiques pour les quatre index de qualité.

Localisation	Plans	Plan 2				Plan 5			
	Index	IC	IH	IC <sub>P<sub>TV</sub></sub>	g	IC	IH	IC <sub>P<sub>TV</sub></sub>	g
Thorax et sein	Moyenne	0,87	1	0,7	0,2	0,82	1,1	0,8	0,16
	IC <sub>95</sub>	[0,7;0,9]	[1;1,1]	[0,6;0,9]	[0,1;0,3]	[0,7;0,9]	[1;1,2]	[0,7;0,9]	[0;0,2]
	Ecart type	0,1	0,05	0,2	0,2	0,09	0,05	0,2	0,2
	Médiane	0,9	1,1	0,8	0,2	0,8	1,1	0,9	0,1
	p-value	-	-	-	-	0,14	0,14	0,003	0,002
ORL, encéphale et prostate	Moyenne	0,8	1	0,8	0,2	0,8	1	0,8	0,2
	IC <sub>95</sub>	[0,7;0,9]	[1;1,1]	[0,6;0,9]	[0,1;0,3]	[0,7;0,9]	[1;1,2]	[0,7;0,9]	[0;0,2]
	Ecart type	0,2	0,02	0,3	0,3	0,2	0,02	0,3	0,3
	Médiane	0,8	1,1	0,9	0,05	0,7	1,1	0,9	0,06
	p-value	-	-	-	-	1	1	0,9	0,2

**Tableau III.24 : Résultats dosimétriques et statistiques pour les index de qualité.**

La Figure III.53 représente en boîtes les valeurs des index. Les lignes en rouge représentent les médianes.



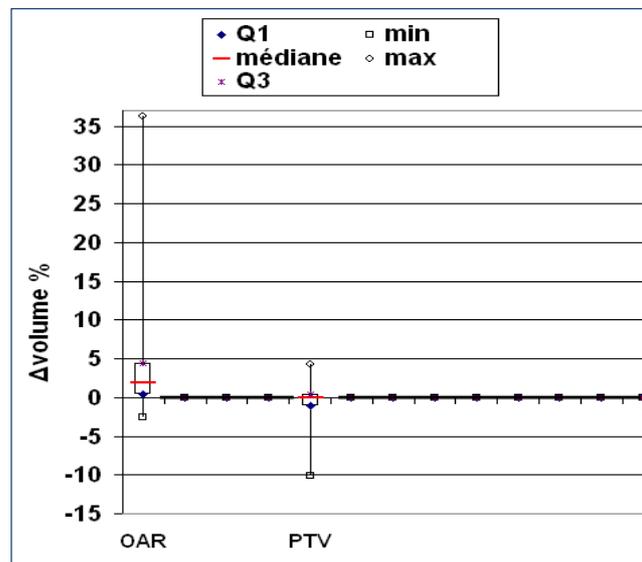
**Figure III.53 : Diagramme en boîte à moustache des valeurs des index. Les lignes rouges représentent les médianes.**

### III.4.2. Evaluation dosimétrique du passage de l’algorithme Clarkson au PBC sans correction de densité

#### 1). Comparaison des contourages des volumes cibles et les OAR

Nous avons observé que le TPS Eclipse® a compilé des volumes cibles plus élevés que le TPS Dosigray® avec un écart moyen de 1%, un écart type de 4,2 et une médiane de 0%. Le test statistique n’a pas montré de signification statique  $p = 0,05$ . De même, le TPS Dosigray® a compilé des volumes OAR plus élevés avec un écart moyen de 6,2%, un écart type de 10,7 et une médiane de 1,8 %. Le test statistique a montré une signification statistique  $p = 0,01$ . La Figure III.54 représente en boîtes les écarts des volumes. Ces diagrammes montrent les écarts maximaux, minimaux, médians en rouge, Q1 et Q3.

**Figure III.54 : Diagrammes en boîtes à moustache pour les écarts de compilation des volumes des PTV et OAR.**



#### 2). Comparaison des UM

**UM totales:** nous avons trouvé des écarts moyens et médians identiques et égaux à 0% avec un écart type de 0,6. Le résultat du test de Wilcoxon a montré une différence non significative pour l’ensemble des patients  $p > 0,5$ .

**UM pour chaque faisceau :** le nombre total de faisceaux nécessaires pour traiter l’ensemble des patients est  $n = 39$  faisceaux. La Figure III.55 représente la distribution des écarts de dose ( $\Delta UM$ ) en fonction des faisceaux. Nous pouvons observer 22 faisceaux ayant un écart  $\Delta UM$  égal à zéro. Nous avons trouvé que l’écart moyen est de 0,3% avec un écart type de 1,5 et une médiane de 0%. Le résultat du test de Wilcoxon pour des séries appariées a montré que la différence n’était pas statistiquement significative pour l’ensemble des faisceaux  $p = 0,4$ . La Figure III.56 représente les deux diagrammes en boîtes pour les écarts des UM totales par patient ( $n = 4$ ) et pour chaque faisceau ( $n = 39$ ). Ces diagrammes montrent les écarts maxima, minima, médians en rouge, Q1 et Q3.

Figure III.55 : Histogramme du nombre de faisceaux en fonction du pourcentage des écarts d'UM.

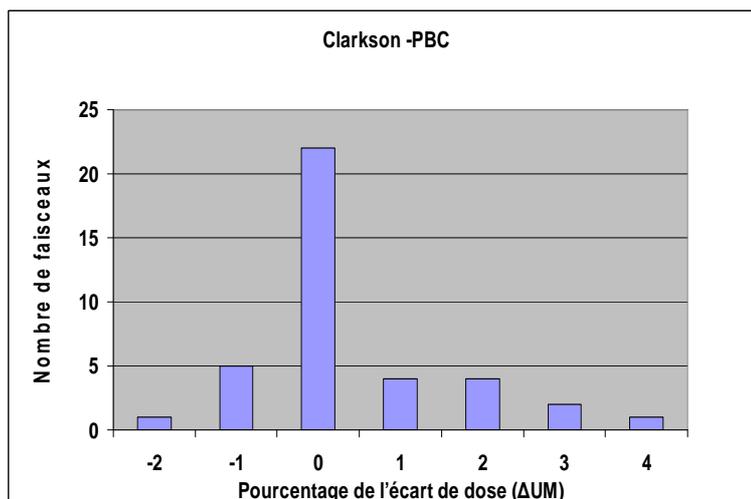
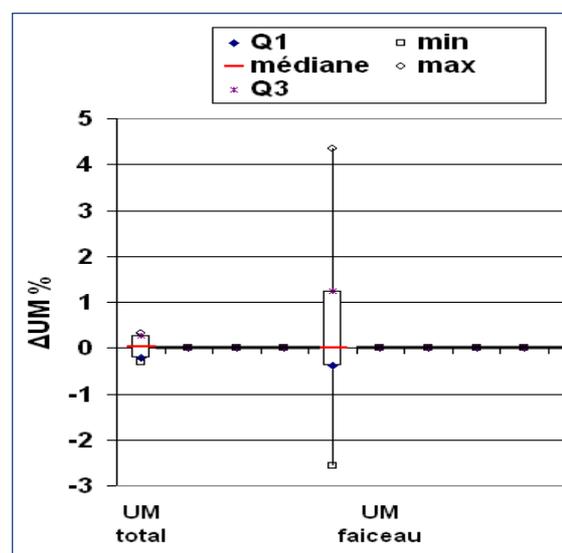


Figure III.56 : Diagrammes en boîtes à moustache pour les écarts des UM totales (n = 12) et pour chaque faisceau (n = 39). Ces diagrammes montrent les écarts maxima, minima, médians en rouge, Q1 et Q3.



### 3). Comparaison de la répartition spatiale de la dose

- **Points chauds dans les tissus sains et PTV:** nous n'avons pas observé de points chauds localisés dans les tissus sains ou les PTV pour les deux algorithmes.
- **Isodose 100%:** dans le plan transversal, nous avons observé que les isodoses 100% calculées par PBC englobent mieux les CTV localisés dans le poumon et pour l'ORL par rapport à Clarkson. Par contre, les isodoses 100% calculées par Clarkson englobent mieux le CTV lorsqu'il est localisé dans la prostate et l'encéphale.
- **Isodose 95%:** nous avons observé que les isodoses 95% calculées par Clarkson et PBC englobent correctement le PTV quelle que soit sa localisation.

- **Points froids** : nous avons observé que les isodoses 20% et 40% calculées par Clarkson sont plus étendues en directions longitudinales et latérales que pour PBC pour le poumon (cf Figure III.57) et l'ORL. Ceci représente, pour les radiophysiciens, une dose plus élevée pour les OAR. Cela peut expliquer l'augmentation des valeurs dosimétriques des HDV pour les OAR.
- **Doses calculées en 3D** : nous avons observé que l'algorithme de Clarkson a augmenté la dose calculée en 3D pour le poumon de 1%, pour la prostate de 0,7% et il a diminué la dose pour l'encéphale de 0,3% et 0,7% pour l'ORL. Le test Wilcoxon montre que ces écarts ne sont pas statistiquement significatifs  $p = 0,5$ .

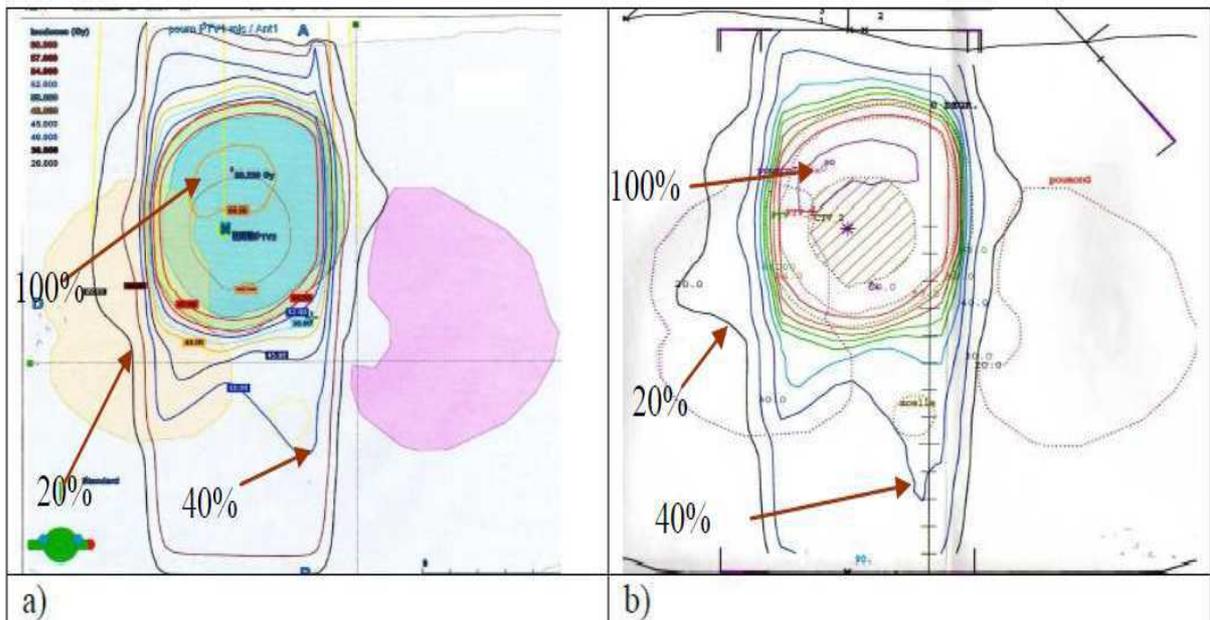


Figure III.57 : Distribution de dose dans le plan transversal pour le poumon calculée avec : a) PBC ; b) Clarkson.

#### 4). Comparaison de la distribution volumique de la dose

##### 4.1). Comparaison des HDV pour les PTV

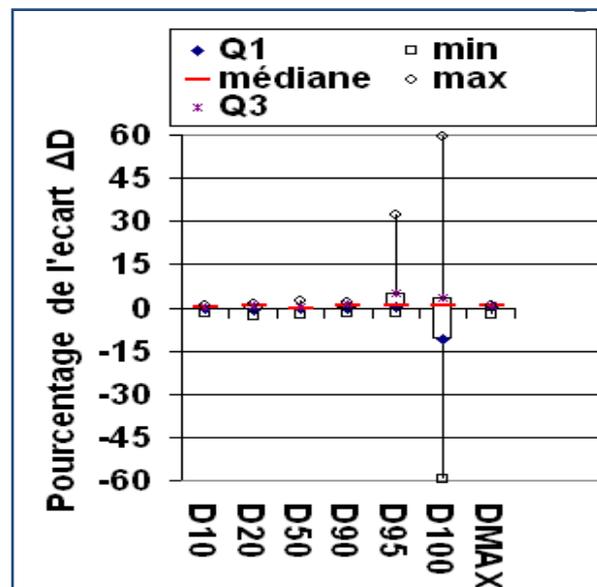
Conformément aux recommandations de l'ICRU 62, la dose maximale calculée par les deux algorithmes a été inférieure à 107% de la dose prescrite. Nous avons observé que l'algorithme Clarkson a augmenté le volume qui reçoit 95% de la dose prescrite pour l'ensemble des patients par rapport à l'algorithme PBC. Le Tableau III.25 représente les résultats dosimétriques et statistiques des paramètres dosimétriques : D10%, D20%, D50%, D90%, D95%, D100% et Dmax pour l'ensemble des patients. Nous avons observé que les écarts dosimétriques ne sont pas statistiquement significatifs  $p > 0,05$ . Ceci signifie que les deux algorithmes, Clarkson et PBC sans correction, ont calculé des valeurs d'HDVc similaires pour les PTV quel que soit la localisation tumorale.

$\Delta HDV_c\%$	D10	D20	D50	D90	D95	D100	Dmax
Moyenne	0	0	0	0,5	6,8	-2	0,3
Ecart type	0,8	1,7	1,4	1,4	12,3	35	1,3
Médiane	0,2	0,6	0	0,6	2,8	1	0,9
$p$ -value	0,4	0,3	0,4	0,15	0,5	0,5	0,5
Impact clinique	non	non	non	non	non	non	non

**Tableau III.25: Résultats dosimétriques et statistiques pour l'ensemble de 4 patients. Ces résultats ont été calculés par rapport à l'algorithme de référence (Clarkson sans correction).**

La Figure III.58 montre les écarts des valeurs dosimétriques entre Clarkson et PBC sans correction, par diagrammes en boîtes. Les lignes en rouge représentent les médianes.

**Figure III.58: Diagrammes en boîtes à moustache représentant les écarts de doses calculées par PBC sans correction par rapport à Clarkson sans correction. Les segments rouges représentent les médianes.**



#### Comparaison de V95%, V105% et V107%

- V95% : nous avons observé que l'algorithme Clarkson a augmenté le volume sous-dosé dans le cas de l'encéphale et de la prostate par rapport à l'algorithme PBC. Les écarts moyens et médians sont de 5,9% avec un écart type de 5,7.
- V105%: nous avons observé que l'algorithme Clarkson a calculé le volume surdosé dans le cas de l'ORL par rapport à l'algorithme PBC avec un écart moyen de 1,4%.
- V107%: nous n'avons pas observé de volumes qui reçoivent plus de 107% de la dose prescrite avec les deux algorithmes.

#### 4.2).Comparaison des HDV pour les OAR

Nous avons trouvé que l'algorithme Clarkson calcule des valeurs dosimétriques supérieures par rapport à PBC pour l'ensemble des OAR rencontrés chez les patients étudiés. Nous pensons que cet écart est dû à l'écart significatif des volumes calculés par les deux TPS. Le Tableau III.26 représente les résultats dosimétriques et statistiques pour : D10%, D20%, D50%, D90%, D95%, D100% et Dmax. Ces

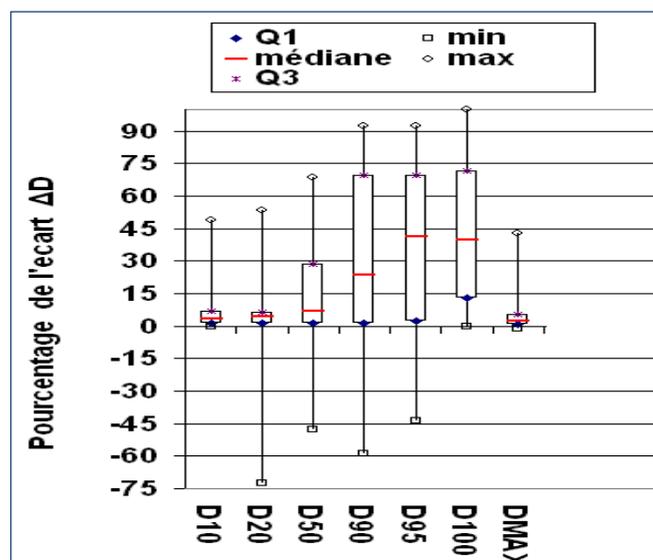
résultats ont été calculés par rapport à l'algorithme de référence (Clarkson sans correction).

$\Delta$ HDV %	D10	D20	D50	D90	D95	D100	Dmax
Moyenne	9,3	7,4	16,3	26,6	32,5	38,7	7,4
Ecart type	15,4	28,5	29,3	39,8	39,6	49,5	13,4
Médiane	3,5	4,4	6,7	23,5	41,2	40	2,3
<i>p</i> -value	<0,001	<0,001	0,04	0,006	0,02	0,002	<0,001
Impact clinique	OUI	OUI	non	OUI	OUI	OUI	OUI

**Tableau III.26 : Pourcentages des écarts des valeurs de doses calculées par Clarkson et PBC sans correction pour les OAR.**

La Figure III.59 représente les écarts de doses calculées par Clarkson et PBC sans correction, en diagrammes en boîte. Dans ces diagrammes les segments rouges représentent les médianes. Les écarts ont été calculés par rapport à Clarkson sans correction.

**Figure III.59 : Diagrammes en boîtes à moustache représentant les écarts de doses calculées par PBC sans correction par rapport à Clarkson sans correction. Les segments rouges représentent les médianes.**



## 5). Index de qualité dosimétrique

Le Tableau III.27 regroupe les résultats dosimétriques et statistiques pour les quatre index de qualité en radiothérapie. Nous avons observé des valeurs quasiment identiques pour les deux algorithmes. Ceci signifie que les deux plans de traitement ont la même qualité dosimétrique.

Algorithme Index	Clarkson sans correction				PBC sans correction			
	IC	IH	IC <sub>PTV</sub>	g	IC	IH	IC <sub>PTV</sub>	g
Moyenne	0,8	1	0,9	0,1	0,8	1,1	0,8	0,1
Ecart type	0,3	0	0,2	0,2	0,3	0	0,2	0,2
IC <sub>95</sub>	[0,5 ; 1,1]	[1 ; 1,1]	[0,7 ; 1]	[0 ; 0,3]	[0,5 ; 1,1]	[1 ; 1,1]	[0,7 ; 1]	[0 ; 0,3]
Médiane	0,9	1	1	0	0,9	1	0,9	0
p-value	-	-	-	-	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5
Impact clinique	-	-	-	-	non	non	non	non

**Tableau III.27 : Résultats dosimétriques et statistiques des 4 index de qualité.**

## 6). Conclusion médicale : la différence n'est pas significative !

Nous avons validé l'hypothèse H0 pour les résultats concernant les UM totales et les UM des faisceaux pour l'ensemble des faisceaux. La validation de H0 correspond au fait qu'il n'existe pas d'impact dosimétrique et clinique lors du passage de Clarkson à PBC sans correction de densité. Aussi, la décision médicale peut-elle être de **garder la dose prescrite habituellement** pour les nouveaux traitements calculés en utilisant l'algorithme PBC sans correction de densité.

## III.5. Discussion et recommandations

Nous avons comparé les différents plans de traitement, identifié les écarts observés et déterminé l'étendue des variations de dose pour les 12 patients. Nous avons observé que les méthodes de correction de densité ont produit des résultats dosimétriques différents par rapport à PBC sans correction. Le sens et l'importance des écarts sont associés à la géométrie des traitements (balistique), l'anatomie du site tumoral et les algorithmes de calcul de dose.

### III.5.1. Balistique de l'irradiation

Nous avons observé que les écarts dosimétriques dépendent de la position, les dimensions et l'orientation des faisceaux. Les balistiques des radiothérapies conformationnelles dans le thorax sont plus complexes que pour des irradiations pelviennes. Il est cependant nécessaire de réaliser une optimisation du plan de traitement en radiothérapie thoracique. Néanmoins, il faut s'efforcer de réduire ou d'explicitier les écarts de dose entre le traitement habituel et le nouveau traitement.

### III.5.2. Influence de l'anatomie sur la dose (hétérogénéité de densité tissulaire)

Nous avons trouvé que la prise en compte des hétérogénéités de la densité tissulaire par les méthodes de correction modifie la représentation spatiale et volumique de la dose. Cette modification dépend de la localisation de la tumeur.

**Thorax:** dans le thorax, les poumons présentent un milieu hétérogène de faible densité. Le thorax regroupe des cavités aériennes, des structures osseuses, et le parenchyme pulmonaire. La faible densité des poumons provoque une augmentation du parcours des photons et les électrons secondaires. Ceci entraîne une réduction considérable des UM avec les méthodes de correction par rapport à PBC sans correction. C'est dû à la réduction de l'atténuation des photons et à l'augmentation de la transmission des électrons secondaires surtout près des interfaces. La dose sera aussi plus élevée à la sortie des faisceaux.

Une étude a été faite par Rosu, et al. en 2007, pour comparer l'impact des hétérogénéités et des mouvements respiratoires sur les tumeurs du thorax, [6]. Elle a montré que l'impact dosimétrique dû à la prise en compte des hétérogénéités est plus important que l'impact de la prise en compte des mouvements respiratoires. Les études récentes ont aussi montré que les « faibles » énergies sont préférables pour irradier une tumeur localisée dans le poumon, [26].

**Sein :** dans le traitement du cancer du sein les faisceaux pénètrent dans les poumons de faible densité. Cela conduit à une réduction des UM totales d'environ 1,4% avec la méthode ETAR. L'écart le plus important a été naturellement observé pour les 2 faisceaux tangentiels pénétrant dans le sein lui-même, parce que les parties périphériques du sein et le poumon sous jacent reçoivent une dose plus élevée à cause de la faible densité des poumons. Les études ont conduit à recommander l'utilisation des méthodes de correction pour traiter le sein avec des champs tangentiels, [26].

**ORL :** les méthodes de correction ont réduit les unités moniteurs totales de l'ordre de 0,7 à 1,5%. La méthode de correction ETAR a produit un écart maximum de 1,5% par rapport à PBC. Nous avons observé que les méthodes de correction sont imprécises pour calculer la dose en ORL pour des volumes qui comprennent des cavités aériennes, des tissus mous et de l'os avec un numéro atomique moyen « Z » élevé.

**Encéphale :** les méthodes de correction ont augmenté les UM totales en moyenne de 2,5%. Cette augmentation a été observée pour les quatre faisceaux qui sont utilisés pour traiter le patient. La méthode de correction ETAR a produit l'écart maximum de 2,9% par rapport à PBC. L'augmentation de dose en UM est due à l'existence de l'os crânien qui présente une densité élevée par rapport à l'unité.

**Prostate :** les méthodes de correction ont augmenté les UM totales en moyenne de 1%. Cette augmentation a été observée pour les quatre faisceaux qui sont utilisés pour traiter le patient. L'augmentation de dose en UM est due à l'existence de l'os de la tête fémorale qui présente une densité élevée par rapport à l'unité et un numéro atomique moyen « Z » élevé.

### III.5.3. Algorithmes de calcul de dose

Le choix d'un modèle de calcul de dose est une question très importante, surtout pour des volumes cibles thoraciques. Ce choix doit répondre aux critères de traitement en radiothérapie. Nous avons comparé deux modèles de calcul. Le premier est basé sur la méthode de superposition convolution. Dans ce modèle il y a

deux modes de calcul : le mode « homogène » sans prise en compte de la densité tissulaire et le mode « hétérogène » tenant compte de la densité tissulaire par les méthodes de correction. Le deuxième est basé sur la méthode de séparation de dose primaire et diffusée (Clarkson).

Les algorithmes basés sur la méthode de superposition convolutions calculent mieux la dose dans les milieux hétérogènes que les algorithmes basés sur la méthode de profondeur équivalente ou sur la méthode de Clarkson. Katrien De Jaeger et al. ont montré que les complications à type de pneumopathies radiques sont réduites de 12% à 14% en calculant la dose par l'algorithme superposition convolution par rapport aux algorithmes de correction basés sur la méthode de profondeur équivalente (Equivalent Path Length, EPL), [7].

Dans le poumon, l'augmentation de la largeur de pénombre conduit à une réduction du volume pulmonaire recevant une dose élevée et à une augmentation du volume de poumon recevant une dose faible. Ceci est correctement modélisé par des simulations en méthode de Monte-Carlo, mais n'est pas bien modélisé par les algorithmes de correction, [8].

Les algorithmes de correction des hétérogénéités ne prennent pas en compte le manque de volume diffusant au niveau pulmonaire. C'est le cas de Pencil Beam en 1D et Clarkson. L'équilibre électronique est généralement perturbé à l'interface de l'hétérogénéité où se trouve la différence d'atténuation entre la tumeur et le poumon. Ceci conduit à un mauvais calcul des noyaux de dépôt d'énergie (Kernel) dans la direction axiale par les modèles Pencil Beam qui appliquent une correction d'hétérogénéité en 1D. En revanche, les modèles basés sur la superposition des kernels qui prennent en compte les hétérogénéités en trois dimensions donnent des résultats plus proches des simulations par méthode de Monte-Carlo. Mais, cette méthode demande encore trop de temps de calcul et n'est pas encore accessible en routine clinique, [9, 10, 11].

La limitation fondamentale des algorithmes de correction BM, BPL, ETAR, vient de ce qu'ils ne prennent en compte que l'atténuation primaire des photons et ne modélisent pas les transports des électrons secondaires dans les tissus pulmonaires. Des travaux ont étudié les limites des méthodes de correction dans les poumons. [12, 13, 14]. Ils ont montré que l'écart de dose calculé entre Pencil Beam en 1D et Monte Carlo peut atteindre 3 % pour 6 MV et environ 14 % pour l'énergie de 18 MV. Les études réalisées par L. Simon et al., en 2007 ont montré que les méthodes de correction sous-estiment la dose de 5 à 9 % pour un petit champ de 5 × 5 cm<sup>2</sup> pour des faisceaux de photons de 6MV et de 15 % pour des faisceaux de photons de 20 MV. Par contre, la sous-estimation de dose reste inférieure à 5 % pour un grand champ de 10 × 10 cm<sup>2</sup> quelle que soit l'énergie, [15]. Ils ont recommandé d'irradier les volumes cibles pulmonaires par des faisceaux de photon de 6MV, avec lesquels nous observons une meilleure contribution du volume diffusant et une pénombre plus faible.

Dans notre étude, nous avons observé en effet que les méthodes de correction ont donné des résultats différents. Elles ont des limites qui sont observées tant pour le rendement en profondeur que pour les facteurs de correction calculés pour le parenchyme pulmonaire. Nous avons observé dans les volumes cibles du thorax soit

un sous dosage, soit un surdosage, notamment pour les petits volumes tumoraux. Dans ce cas il n'y a aucune partie du volume tumoral qui reçoive 100% de la dose prescrite.

Nous avons observé que la méthode de Batho (BM) produit un compromis entre le sur dosage et le sous dosage et une bonne couverture des PTV. La méthode de correction ETAR prend en compte les hétérogénéités de façon tridimensionnelle. Elle diminue la zone de sous dosage, mais elle calcule des valeurs dosimétriques plus élevées telles que la dose maximale, les surdosages dans le PTV et les contraintes de dose pour les OAR dans l'espace thoracique.

Il n'y a pas de recommandation précise en faveur d'un algorithme particulier à utiliser pour corriger les hétérogénéités sauf en faveur de la simulation MC. Mais il est difficile de l'utiliser en routine clinique. Les résultats analysés montrent que certaines méthodes de correction se rapprochent de la « réalité » du calcul MC. A cette fin, nous avons proposé la méthode de PBC-BM pour calculer la dose dans notre Service. Cette méthode calcule la dose avec un temps de calcul adéquat pour la pratique quotidienne de la radiothérapie.

#### **III.5.4. Evaluation dosimétrique**

Nous avons mis en évidence un écart statistiquement significatif pour les UM totales, les UM de chaque faisceau et la dose relative à l'isocentre. Ces écarts sont observés lors de la transition de l'algorithme PBC sans correction à PBC avec correction d'hétérogénéité. Nous avons observé que les méthodes de correction ont réduit les UM totales de l'ordre 3,5 à 4,8 % dans le thorax par rapport à PBC. Le résultat du test de Wilcoxon pour séries appariées a montré une différence significative pour PBC-BPL, PBC-BM et PBC-ETAR pour l'ensemble des 12 patients  $p < 0,05$ . Ceci montre bien que les hétérogénéités tissulaires ont un effet significatif en radiothérapie conformationnelle. Comme notre échantillon est hétérogène, nous avons observé des bornes très écartées pour les intervalles de confiance. La borne supérieure de l'intervalle  $IC_{95}$  représente le cas thoracique et la borne inférieure représente le cas de la tumeur localisée dans un environnement de densité proche de l'eau.

L'analyse du gamma index a permis de visualiser la localisation des pixels hors tolérance. La méthode des histogrammes gamma pixel 2D et 3D nous a permis de comparer les différents algorithmes. Nous avons constaté que dans le parenchyme pulmonaire les distributions de dose calculées avec les méthodes de correction sont très différentes de celles calculées avec PBC sans correction. Dans les 3 cas cliniques thoraciques la comparaison de la distribution de dose entre l'algorithme PBC et les méthodes de correction a mis en évidence des différences. Cela conduit à considérer qu'une modification de la balistique et/ou la correction de la dose prescrite sont nécessaires pour obtenir les mêmes résultats thérapeutiques après changement d'algorithme par rapport à ceux obtenus avec l'algorithme initial pris ici comme référence.

L'analyse de l'histogramme dose volumes cumulatif a montré qu'une attention particulière doit être portée sur l'irradiation du parenchyme pulmonaire.

L'histogramme dose volume différentiel a permis de relever les pourcentages des volumes recevant la dose prescrite et évaluer la distribution de dose dans les PTV. La comparaison des écarts types associés aux histogrammes dose volume différentiels, a montré que la distribution de dose représentée par les méthodes de correction spécifiques est plus hétérogène dans le volume cible que la représentation qui est faite avec PBC sans correction. De même, les études ont montré que la simulation MC calcule une valeur de sigma plus grande que l'algorithme PBC sans correction, [16]. La Figure III.60 représente l'histogramme dose volume différentiel calculé par les algorithmes PBC sans correction, AAA, MC et CCC pour un cancer du poumon. Nous constatons sur cette figure que les HDVd calculés par les méthodes de correction ressemblent à l'HDVd calculé par MC. Ceci nous permet de penser que les méthodes de correction associées à l'algorithme PBC s'approchent plus de la « réalité » que PBC sans correction.

L'histogramme dose volume différentiel ainsi calculé est aussi plus proche de la « réalité » pour l'index de l'homogénéité (IH). IH donne une vision globale de la distribution de dose, mais, l'écart type (sigma) associé à l'HDVd représente une vision plus précise. Prenons l'exemple du patient N°2, nous avons obtenu la même valeur 1,1 de l'IH en utilisant les quatre algorithmes. Par contre, nous avons observé des valeurs différentes de sigma : la valeur a été 0,7Gy par PBC, 0,78Gy par PBC-BPL, 1,8Gy par PBC-BM et 1,7Gy par PBC-ETAR.

Ainsi, nous avons observé une réduction de la fraction du volume cible recevant la dose prescrite avec les méthodes de correction par rapport à l'algorithme de référence.

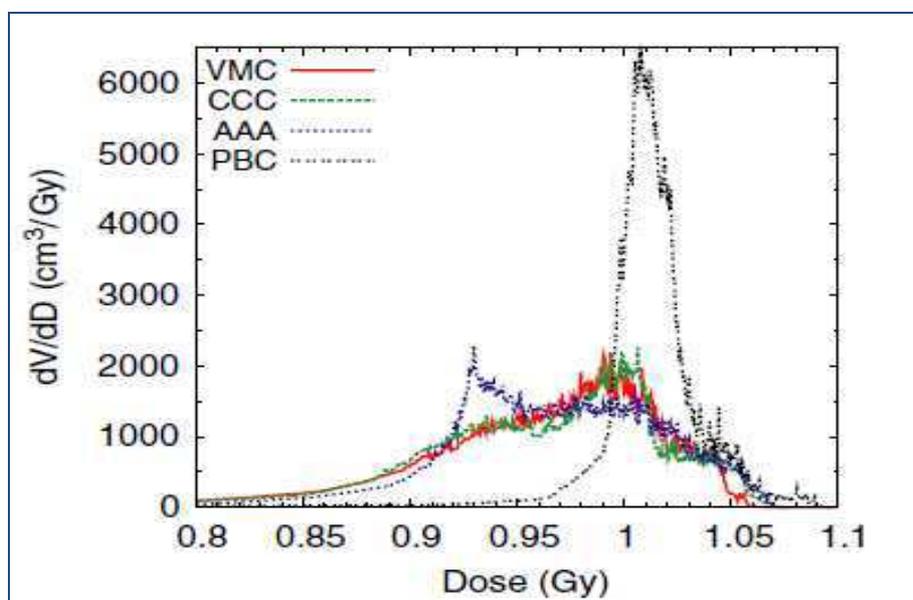


Figure III.60 : HDVd pulmonaire calculé par MC, CCC, AAA et PBC. La Figure a été extraite du travail de Hasenbalg et al., 2007.

Les index de conformation et géométrique nous ont permis de comparer la qualité des plans de traitement en termes de bonne couverture des PTV par les isodoses de référence et de bonne conformation géométrique et dosimétrique des PTV.

La méthode d'UM fixes a conduit à calculer une dose plus élevée que la dose prescrite. Nous avons considéré cette nouvelle dose calculée comme devant être la nouvelle valeur de prescription de dose. Nous avons observé que cette nouvelle prescription de dose résulte d'une augmentation d'un pourcentage compris dans l'intervalle de confiance [0,7 ; 4,5]. La valeur de la borne maximale représente le cas de la dose prescrite pour le thorax. La valeur de la borne minimale représente le cas de la dose prescrite pour l'ORL, l'encéphale ou la prostate.

Puisque la dose à l'isocentre a été modifiée de façon différente selon la localisation des tumeurs, la nouvelle prescription de dose conduit à obtenir, pour une dose « réelle » inchangée dans les PTV, une diminution de 5% du sous dosage, une augmentation de 5% des volumes qui reçoivent plus de 105% et 107% de la dose et une amélioration de la validité du plan de traitement pour la D95%. La distribution de dose dans les PTV pour le plan 5 a été identique à celle retrouvée avec BM en utilisant la dose initialement prescrite dans le plan 2. Mais, nous avons aussi pris conscience que la dose calculée pour les poumons sains se trouve augmentée. Cela permet d'envisager une optimisation physique du plan de traitement, balistique et géométrique pour diminuer cette dose, augmenter la sécurité et la tolérance du traitement pour le même résultat clinique.

### **III.5.5. Discussion des contraintes de dose pour les organes à risque et les complications**

#### **Les indices biologiques TCP et NTCP**

Les probabilités de contrôle tumoral (TCP) et de complication des tissus sains (NTCP) caractérisent un traitement sur le plan biologique. Elles sont directement liées à la dose reçue aux organes à risque et aux volumes cibles (PTV). Les histogrammes dose volume (HDV) pour les organes à risque et les volumes cibles permettent de faire une comparaison visuelle de la distribution de la dose. Nous avons observé que les méthodes de correction ont augmenté la dose calculée dans les poumons sains et les PTV. Les HDV permettent de calculer les TCP et NTCP dans un but de comparaison des algorithmes de calcul de dose. Cela nécessite de déterminer des paramètres théoriques tel que de  $TD_{50}$ ,  $m$  et  $n$  (*cf Chapitre II*).

Des travaux ont été effectués pour évaluer les TCP en cas de prise en compte des densités tissulaires par les algorithmes. Sans correction de densité, Emami et al. ont proposé pour le tissu pulmonaire des valeurs  $TD_{50} = 24,5$  Gy,  $m = 0,18$  et  $n = 0,87$ . Seppenwoolde et al., 2003 ont proposé de corriger les valeurs de  $TD_{50}$ ,  $m$  et  $n$  en utilisant les algorithmes qui permettent de prendre en compte les hétérogénéités tissulaires. Le Tableau III.28 présente les différents travaux qui ont évalué les valeurs de  $TD_{50}$ ,  $m$  et  $n$  sans ou avec la prise en compte des hétérogénéités tissulaires, il est extrait de la publication de Katrien et al. [7, 17].

Auteur	Paramètres			Correction d'hétérogénéité
	TD <sub>50</sub> (Gy)	m	n	
Lyman	22	0,1	0,65	non
Burman	24,5	0,18	0,87	non
Martel	28	0,18	0,87	correction TAR equivalent path length
Marks	29,5	0,18	0,87	correction TAR equivalent path length
Kwa	30,5	0,3	1	correction TAR equivalent path length
Seppenwoolde et al				
N* = 382	30,8	0,3	1	correction TAR equivalent path length
N* = 189	26,8	0,45	1	superposition convolution
N* = 62	34,1	0,45	1	correction TAR equivalent path length
	29,2	0,45	1	superposition convolution

**Tableau III. 28: Réévaluation pour le parenchyme pulmonaire des valeurs de TD<sub>50</sub>, m et n avec des algorithmes de correction d'hétérogénéité tissulaire. Extrait de Katrien et al. N\* représente le nombre de patients (à ne pas confondre ici avec « n »).**

### Les contraintes de dose pour les poumons sains

Les études ont montré que le V20Gy (volume recevant une dose égale ou supérieure à 20Gy) et la dose moyenne délivrée au parenchyme pulmonaire permettent d'évaluer le risque de pneumopathie radique [18, 19, 20]. En pratique, elle est observée chez 10 à 15% des patients traités par radiothérapie [21].

Oetzel et al. ont montré que l'analyse des histogrammes dose volume calculés pour l'ensemble de deux poumons y compris le volume tumoral peut sous-estimer le risque de pneumopathie post radique et les probabilités de complications des tissus sains. Ils ont donc recommandé de contourer exactement le volume des poumons sains en excluant le PTV, [22, 23].

Dans le cas du thorax, nous avons trouvé que la dose moyenne et les VDose sont très sensibles à la modification des algorithmes de calcul de dose. Le risque lié à l'augmentation de dose délivrée au parenchyme pulmonaire est représenté par la pneumopathie radique [24]. Les études ont montré qu'il existe une relation quasi linéaire entre la dose moyenne reçue par le poumon et le risque de pneumopathie radique ; par ailleurs l'impact de V20 et V30 ne dépend plus de l'âge du patient au-delà de 60 ans [20, 21, 25]. Le Tableau III.29 regroupe les contraintes de dose pour V20, la dose moyenne et le risque de pneumopathie radique associé à la modification des algorithmes.

Risque de pneumopathie radique Contrainte de dose	Selon les références [20, 21, 25]	PBC sans correction	PBC avec correction	Clarkson sans correction
V20 < 22%	pas de risque	<i>situation exclue</i>	<i>situation exclue</i>	<i>situation exclue</i>
22 ≤ V20 ≤ 31%	8% grade 2	<b>situation des cas étudiés</b>	<b>situation des cas étudiés</b>	<b>non calculé</b>
V20 ≥ 40%	23% grade 3 - 5	<i>situation exclue</i>	<i>situation exclue</i>	<i>situation exclue</i>
Dmoy < 10 Gy	faible	<b>situation des cas étudiés</b>	<b>situation des cas étudiés</b>	<b>situation des cas étudiés</b>
Dmoy > 30 Gy	élevée (44%)	<i>situation exclue</i>	<i>situation exclue</i>	<i>situation exclue</i>

**Tableau III.29: Situation des contraintes de dose pour le V20Gy et la dose moyenne dans les cas de dosimétrie du thorax de notre étude (nombre de patients = 6) et le risque de pneumopathie radique.**

### III.5.6. Evaluation statistique

#### Rappel des objectifs et de l'interprétation du test statistique

Nous rappelons que le but du test statistique est de distinguer si les écarts observés sont plutôt dus aux fluctuations liées au hasard ou à des effets réels. Pour cela, nous avons défini deux hypothèses : nulle H0 et alternative H1. Les deux hypothèses portent sur les valeurs des paramètres dosimétriques observées dans l'échantillon qui doit servir à valider une hypothèse. Le test statistique de Wilcoxon nous permet de rejeter une hypothèse et d'accepter l'autre.

La validation de l'hypothèse nulle signifie que les écarts ne sont pas significatifs, donc vraisemblablement pas réels. Ce que l'on traduit en considérant que le nouvel algorithme n'a pas d'impact dosimétrique et clinique à prendre en considération. Dans cette étude, nous avons choisi de limiter le risque alpha à 5% et c'est donc la *p*-value au seuil de 0,05 qui discrimine H0 et H1 ; H0 étant vérifiée si  $p \geq 0,05$  nous pouvons conclure que les plans de traitement ont la même qualité dosimétrique avec un risque  $\alpha$  égal à 5% ; H1 étant vérifiée si  $p < 0,05$ . La validation de l'hypothèse alternative H1 signifie que les écarts sont très probablement réels et donc que le nouvel algorithme a un impact dosimétrique et possiblement clinique à prendre en considération.

La méthode « box plot » (boîtes à moustache) a permis de comparer les médianes des écarts et les variations des valeurs extrêmes maxima ou minima. L'utilisation conjointe des moyennes et des médianes donne un résumé des informations plus précis que la connaissance d'une seule des deux valeurs.

L'intervalle de confiance a été calculé pour le seuil de 95%.

## Discussion des conclusions statistiques

Il y a deux sources d'imprécision qui peuvent influencer la conclusion statistique.

- La première est la localisation anatomique de la tumeur. Nous avons observé que l'hétérogénéité est fonction de la localisation de la tumeur et qu'il existe des écarts de résultats très variables en fonction de la localisation tumorale. Cette variabilité affecte les valeurs réelles des écarts entre moyennes, médianes et écarts types.
- La deuxième concerne la taille de l'échantillon qui est ici très réduite. La taille de l'échantillon peut modifier les écarts moyens et les médianes.

Par ailleurs, la valeur de la conclusion médicale sera dégradée si l'échantillon mélange en proportions importantes des patients ayant des écarts extrêmes, soit très faibles, soit très forts. En effet, nous avons observé un écart moyen de 4,8% et un écart type de 1,1 pour les UM totales pour les six patients à cancers thoraciques avec BM (*cf Tableau III.4*) alors que cet écart moyen n'est que de 2,3% avec un écart type de 2,9 pour l'ensemble des 12 patients, toujours avec BM (*cf Tableau III.5*). Il est donc évident que la conclusion aura d'autant plus de valeur et d'exactitude que la valeur de l'écart de dose pour un patient donné est proche de l'écart moyen du sous-groupe anatomique auquel il appartient, autrement dit si l'on analyse par domaine anatomique homogène.

### III.5.7. Décision clinique: la modification de la dose prescrite est-elle nécessaire ?

#### 1). Passage de l'algorithme Clarkson à PBC sans prise en compte de la densité tissulaire

Nous avons observé que les algorithmes Clarkson et PBC ont calculé des valeurs d'UM totales avec un écart moyen et médian égal à zéro. Nous avons trouvé, sans surprise, que les écarts n'ont pas de signification statistique. L'hypothèse  $H_0$  est donc validée avec  $p > 0,05$ . Nous avons proposé de garder la dose prescrite habituelle.

#### 2). Modification de l'algorithme PBC sans correction par PBC avec les méthodes de correction de densité tissulaire

Nous avons observé que les méthodes de corrections de densité ont réduit la dose délivrée au patient en UM et elles ont augmenté la dose calculée pour les structures sensibles (OAR). La réduction de dose a été statistiquement significative. La prescription « habituelle » apparaît ainsi « sous-dosée » dans la représentation améliorée par la prise en compte des hétérogénéités. Ceci implique une réflexion entre prescripteurs, radiothérapeute, dosimétristes et les médecins médicaux quant à l'attitude à avoir vis-à-vis du mode de prescription initial.

Nous avons observé que les situations thoraciques sont les plus sensibles à cette modification. Nous proposons d'optimiser les traitements qui utilisent les méthodes de correction en modifiant la prescription de dose délivrée aux patients ayant des cancers thoraciques. L'objectif est de compenser la réduction des UM observée. La nouvelle dose prescrite doit donner les mêmes résultats thérapeutiques

qu'antérieurement, c'est-à-dire produire le même compromis TCP/NTCP qu'avant l'introduction du calcul dosimétrique avec correction d'hétérogénéités.

Cette étude, montre bien l'intérêt et l'impact de la prise en compte de la correction d'hétérogénéités. Ceci implique cependant de modifier la dose « prescrite » pour donner une dose « réelle » comparable à celles « obtenue » avant la correction de densité. Nous pouvons imaginer deux approches qui prennent en compte la densité tissulaire:

**Une approche théorique :** qui consisterait à appliquer le nouvel algorithme en connaissant les UM de la situation initiale. Cette approche n'est pas applicable en pratique car elle nécessiterait de réaliser systématiquement deux dosimétries, avec chacun des algorithmes, pour chaque patient.

**Une approche pratique :** la dose prescrite en radiothérapie est jusqu'à maintenant basée sur l'expérience clinique acquise sans correction des hétérogénéités. Ainsi, la plupart des protocoles qui font référence, comme ceux du RTOG ou de l'EORTC, ont été conçus et réalisés sans correction des hétérogénéités. Notre étude dosimétrique et statistique a permis d'estimer la modification de la valeur des nouvelles prescriptions de dose avec un seuil de confiance de 95%. Nous avons observé que l'écart moyen des UM est de 1,9 à 2,6% pour toute la population de l'étude. On pourrait proposer d'appliquer ce pourcentage pour corriger la dose prescrite pour tous les patients, quelle que soit la localisation de la tumeur.

Cependant la variation de ces écarts selon les localisations anatomiques nous amène à proposer une démarche plus différenciée.

L'intervalle de confiance offre deux bornes de valeurs [0,7; 4,5]. Nous avons observé que la borne supérieure représente le pourcentage nécessaire pour le thorax et la borne inférieure représente le pourcentage nécessaire aux autres localisations. ***Dans le cas du thorax, nous proposons d'augmenter la dose prescrite de l'ordre de 5%. Par contre, dans les cas ORL, la prostate et l'encéphale, nous proposons de garder la prescription habituelle (ancienne) de la dose.***

### III.5.8. Recommandations

A partir de nos résultats nous formulons les recommandations suivantes :

1. De prendre en compte les hétérogénéités tissulaires en utilisant les méthodes de correction liées à l'algorithme PBC. Ces méthodes représentent actuellement de bonnes solutions pratiques pour s'approcher de la réalité physique des traitements. En effet la dose calculée sans prendre en compte les hétérogénéités tissulaires conduit à des erreurs de dose calculée assez considérables en radiothérapie thoracique.

2. D'optimiser les plans de traitement (balistique) pour s'assurer de la protection des organes à risque tel que la moelle épinière et les poumons dans le nouveau mode de calcul de la dose (NTCP). En effet l'absence de correction produit une sous-estimation de la dose à ces OAR.

3. De corriger la dose prescrite au centre du PTV pour compenser la réduction des unités moniteurs due aux méthodes de correction de densités, surtout dans le thoracique. Le but est de permettre d'obtenir une continuité de résultat (TCP) malgré la modification de la représentation de la valeur de la dose au volume cible.

4. De manière plus générale de réévaluer les contraintes de dose pour les OAR, TCP et NTCP. Les contraintes de dose utilisées actuellement en radiothérapie sont proposées sans prise en compte les hétérogénéités tissulaires. Dans notre étude nous avons évalué les risques liés à la modification des algorithmes. Nous avons constaté une augmentation de la dose calculée aux OAR lors du passage de PBC sans correction à PBC avec correction.

**Contraintes de dose et NTCP** : il n'y a pas de recommandation pour les tolérances de dose au poumon en cas de prise en compte des hétérogénéités. Nous utilisons les valeurs de tolérances de dose établies sans correction de densité. Ces valeurs sont conservatives puisque sous-estimées, mais il est cependant souhaitable de définir de nouvelles contraintes de dose qui reflètent la réalité des calculs en cas de prise en compte de la densité tissulaire.

5. Il est important de choisir une bonne méthode de correction d'hétérogénéité. Le but est de calculer la dose délivrée en UM avec l'erreur la plus restreinte possible et avec un temps de calcul suffisamment bref pour rendre l'algorithme utilisable en clinique. Dans ce domaine, les résultats obtenus nous ont permis de proposer la méthode de correction du calcul de la dose « Batho modifiée » (BM). Cette méthode permet de corriger la dose dans des volumes tumoraux situés dans un milieu hétérogène tel que le thorax. Cette méthode s'applique rapidement avec un temps de calcul acceptable et donne des résultats satisfaisants par rapport à la simulation Monte Carlo (MC) avec des faisceaux de photon de haute énergie 18MV. Cependant, cette méthode n'est pas parfaite, son avantage est qu'elle tient compte de la position relative du point de calcul par rapport à l'hétérogénéité, son principal inconvénient est qu'elle ne prend en compte que la dose primaire et le diffusé mais néglige les effets des électrons secondaires.

6. D'utiliser l'histogramme dose volume différentiel pour comparer les plans de traitement afin de s'assurer de l'homogénéité de la dose dans les volumes cibles. Il permet aussi de quantifier la distribution de dose et de comparer facilement l'homogénéité de la dose dans le PTV.

7. D'utiliser l'index gamma et l'histogramme gamma pixel en 2D et 3D pour comparer les différents algorithmes et valider la nouvelle méthode.

8. Enfin, d'utiliser un test statistique, lors de mise en œuvre d'un ou plusieurs algorithmes pour évaluer les résultats obtenus. Le but est d'assurer la validité statistique des résultats. Le test statistique doit être basé sur un test de séries appariées tel que Wilcoxon ou Student.

### III.6. Conclusion du chapitre

---

Nous avons mis en œuvre à l'intention des radiothérapeutes et radiophysiciens une application de la méthodologie proposée dans ce travail. Le but a été de proposer une conclusion et des recommandations générales basées sur l'analyse approfondie d'un échantillon de patients pour permettre l'application à l'ensemble de la population des patients de radiothérapie. L'analyse statistique des résultats a nécessité l'obtention de nombreuses valeurs dosimétriques. Nous avons pris la précaution d'étudier un échantillon comprenant des localisations tumorales aussi diverses et représentatives que possible. L'étude a concerné 12 patients qui ont été traités dans le service de Cancérologie – Radiothérapie / Radio physique du CHU de Grenoble avec des prescriptions de doses habituelles. La construction des plans de traitement a été basée sur l'expérience du CHU de Grenoble. Les dosimétries ont été calculées à partir des images scanner CT par l'algorithme Clarkson, PBC et 3 méthodes de correction: BPL, BM et ETAR. Nous avons réalisé dans ce chapitre une analyse détaillée des valeurs dosimétriques. L'analyse dosimétrique et statistique a été faite pour les PTV associés aux patients et les OAR.

Nous avons validé H1 pour la dose délivrée lors de modification de l'algorithme de calcul de dose PBC sans correction par PBC avec les méthodes de correction. La validation de l'hypothèse H1 signifie qu'il y a un écart dosimétrique significatif. Cela signifie que, statistiquement, les doses obtenues par les nouveaux algorithmes de calcul sont différentes de celles de l'algorithme de référence. Les méthodes de correction, d'une part réduisent (de manière importante) la dose délivrée en UM pour des tumeurs localisées dans un environnement de faible densité (inférieur à l'unité) et d'autre part, augmentent (de manière marginale) la dose délivrée en UM pour des tumeurs localisées dans un environnement de haute densité (supérieur à l'unité).

Nous avons validé H0 pour la dose délivrée lors du passage de l'algorithme de calcul de dose Clarkson à l'algorithme PBC sans correction. La validation de l'hypothèse H0 signifie qu'il n'y a pas d'écart dosimétrique significatif : statistiquement les doses obtenues par les nouveaux algorithmes de calcul de dose peuvent être considérées comme étant les mêmes que celles de l'algorithme de référence. Cette différence n'a pas de signification statistique, la  $p$ -value du test de Wilcoxon est toujours  $> 0,05$  avec un niveau de confiance à 95%.

Pour les deux types de modification d'algorithme, l'analyse statistique des index de qualité n'a pas montré de bénéfice particulier en termes de qualité de plan de traitement  $p > 0,05$ . Nous pouvons conclure que les plans de traitement ont la même qualité dosimétrique.

L'expérience acquise dans ce chapitre nous a permis de valider la méthodologie proposée pour maîtriser le risque associé à la modification d'un algorithme de calcul de dose. Elle nous a permis d'interpréter les résultats observés en estimant les risques d'erreur et donc le degré de confiance pour la conclusion médicale.

## Références bibliographiques

---

1. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, 1994; rapport 50.
2. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, 1999 ; rapport 62.
3. M Marguet. Radiothérapie guidée par l'image : maîtrise des éléments matériel-application à l'analyse des conséquences dosimétriques dues aux variations anatomiques au cours de traitement ORL. Thèse : radio physique et imagerie médicale, Toulouse 3 ; 2009.
4. A Mesbahi, D I Thwaites, A J Reilly. Experimental and Monte Carlo evaluation of Eclipse treatment planning system for lung dose calculations. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2006; 11(3): 123-133.
5. A Fogliata, E Vanetti, D Albers, C Brink, A Clivio, T Knoos, G Nicolini, L Cozzi. On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometric heterogeneities: comparison with Monte Carlo calculations. *Phys. Med. Biol*, 2007; 52 (5): 1363–1385.
6. M Rosu, D S Tatro, R K Haken. The impact of breathing motion versus heterogeneity effects in lung cancer treatment planning. *Med. Phys*, 2007; 34(4): 1462-1474.
7. K Jaeger, M S Hoogeman, M Engelsman, Y Seppenwoolde, E M Damen, B J Mijnheer, L J Boersma, J V Lebesque. Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: re-evaluation of dose in normal lung tissue. *Radiotherapy and Oncology*, 2003 ; 69(1): 1–10.
8. A Costa, J P Gerard. Guide des procédures de radiothérapie externe ; 2007. Disponible sur : <http://www.sfro.org/francais/Guide%20RT%202007.pdf>.
9. U Haedinger, T Krieger, M Flentje, J Wulf. Influence of the calculation model on dose distribution in stereotactic radiosurgery of pulmonary targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 61(1): 239–49.
10. A Ahnesjö. Collapsed cone convolution of radiant energy of photon dose calculation in heterogeneous media. *Med Phys*, 1989; 16(4), 577-592.
11. T Krieger, O A Sauer. Monte Carlo- versus pencil-beam/ collapsed-cone dose calculation in a heterogeneous multi-layer phantom. *Phys. Med. Biol*, 2005; 50 (5): 859-868.
12. T Knoos, A Ahnesjo, P Nilsson, L Webed. Limitations of a pencil beam approach to photon dose calculations in lung tissue. *Phys. Med. Biol*, 1995 ; 40: 1411-1420.
13. G Noel. Dose limites pour le traitement normo fraction. Réunion médico-technique: 07.07.2010. " Communication personnelle".
14. S H Levitt, J A Purdy, C A Perez, S Vijayakumar. *Technical Basis of Radiation Therapy : Practical Clinical Applications*, éditeur: springer, 4<sup>eme</sup> édition. ISBN: 3540213384, 2006; p. 84.
15. L Simon, P Giraud, J L Dumas, D Marre, S Dupont, N Varmenot, C Ginestet, J Caron, V Marchesi, I Ferreira, F Lorchel, R Garcia, J C Rosenwald. Bonnes pratiques pour la radiothérapie asservie à la respiration. *Cancer/Radiothérapie*, 2007. 11: 214–224.
16. F Hasenbalg, H Neuenschwander, R Mini, E J Born. Collapsed cone convolution and analytical anisotropic algorithm dose calculations compared to VMC++ Monte Carlo simulations in clinical cases. *Phys. Med. Biol*, 2007; 52: 3679–3691.

17. Y Seppenwoolde, J V Lebesque, K Jaeger, J S Belderbos, L J Boersma, C Schilstra, G T Henning, J A Hayman, M K Martel, R K Haken. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. *J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 55 (3): 724-735.
18. M V Graham, J A Purdy, B Emami, W Harms, W Bosch, M A Lockett, C A Perez. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1999; 45(2): 323-329.
19. S L Kwa, J V Lebesque, J C Theuws, L B Marks, M T Munley, G Bentel, D Oetzel, U Spahn, M V Graham, R E Drzymala, J A Purdy, A S Lichter, M K Martel, R K Haken. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 42(1): 1–9.
20. M L Hernando, L B Marks, G C Bentel, S M Zhou, D Hollis, S K Das, M Fan, M T Munley, T D Shafman, M S Anscher, P A Lind. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51(3): 650 - 659.
21. G Rodrigues, M Lock, D D'Souza, E Yua, J V Dyk. Prediction of radiation pneumonitis by dose–volume histogram parameters in lung cancer - a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*, 2004; 71(2): 127–138.
22. D Oetzel, P Schraube, F Hensley, G S Perez, M Menke, M Flentje. Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Ocol Biol Phys*, 1995 ; 33(2) : 455-460.
23. D Lefkopoulos, J N Foulquier, Y Petegnief, E Touboul. Aspects physiques et méthodologiques de l'imagerie multimodalités et principes de planification dosimétrique pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. *Cancer Radiother*, 2001; 5: 496-514.
24. A J Hope, P E Lindsay, I E Naqa, J R Alaly, M Vicic, J D Bradley, J O deasy. Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phy*, 2006; 65 (1) :112-124.
25. L Claude, D Perol, C Ginestet, L Falchero, D Arpin, M Vincent, I Martel, S Hominal, J F Cordier, C Carrie. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 71(2): 175-181.
26. N Papanikolaou, J J Battista, A Boyer, C Kappas, E Klein, T R Mackie, M Sharpe, J V Dyk. Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. The Radiation Therapy Committee of the American Association of Physicists in Medicine, 2004; rapport n°85.

# Chapitre IV. Evaluation de l'impact des modifications de la courbe d'étalonnage densitométrique du scanner sur les résultats dosimétriques.

## Table des matières

<b>IV.1. Introduction et objectif du chapitre.....</b>	<b>171</b>
<b>IV.2. Apport de l'imagerie tomодensitométrique.....</b>	<b>172</b>
IV.2.1. Principe de l'imagerie tomодensitométrique (TDM) par rayons X.....	172
IV.2.2. Prise en compte des densités électroniques des hétérogénéités.....	173
IV.2.3. Définition de l'unité Hounsfield.....	173
<b>IV.3. Matériel.....</b>	<b>174</b>
IV.3.1. Fantôme de densité de référence CIRS062® .....	174
IV.3.2. Réalisation des examens CT et protocoles d'acquisitions .....	175
IV.3.3. Caractéristiques des patients.....	177
IV.3.4. TPS Eclipse.....	177
<b>IV.4. Impact de la tension appliquée au tube sur les valeurs des unités Hounsfield et des densités électroniques .....</b>	<b>179</b>
IV.4.1. Méthode .....	179
1). Impact de la position périphérique ou centrale des inserts sur les valeurs d'UH.....	179
2). Evaluation des valeurs moyennes des UH pour chaque type de tissu....	180
3). Etablissement de la courbe de calibration.....	181
4). Passage des UH aux densités électroniques.....	181
IV.4.2. Résultats .....	181
1). Ecarts en nombre d'UH entre les valeurs lues en périphérie et celles au centre du fantôme .....	181
2). Comparaison entre les valeurs moyennes des UH pour les différentes acquisitions et les valeurs de références.....	183
3). Comparaison entre les courbes d'étalonnage pour les différentes acquisitions et la courbe de référence.....	185
4). Ecarts des densités électroniques entre les valeurs mesurées avec le TPS Eclipse pour les différents protocoles d'acquisition et les valeurs de référence.....	186
<b>IV.5. Evaluation de l'impact de la courbe d'étalonnage sur le calcul de la répartition de dose.....</b>	<b>189</b>
IV.5.1. Méthode.....	189
1) Impact sur le nombre d'UM délivré par l'accélérateur de traitement.....	189
2). Evaluation de l'impact sur la répartition spatiale de la dose.....	190
3). Evaluation à partir du Gamma index 2D.....	190
4). Impact sur la distribution volumique de la dose.....	190
5). Utilisation des index de qualité dosimétriques.....	190
IV.5.2. Résultats.....	190
1). Impact sur la dose délivrée par l'accélérateur de traitement.....	190
1.a). Evaluation à partir des UM totales nécessaires au traitement.....	190

1.b). Evaluation à partir des UM pour chaque faisceau.....	191
1.c). Evaluation à partir de la dose à l'isocentre.....	193
2). Impact sur la répartition spatiale de la dose .....	193
2.a). Modification des isodoses.....	193
2.b). Modification de la dose calculée en 3D.....	194
3). Impact sur le gamma index en 2D.....	194
4). Impact sur la distribution volumique de la dose.....	195
4.a). Evaluation à partir des HDV cumulatif du volume cible « PTV » .....	195
4.b). Evaluation à partir des HDV différentiel du volume cible « PTV » .....	198
4.c). Evaluation à partir des HDV cumulatif pour les OAR.....	199
5). Index de qualité dosimétriques .....	199
<b>IV.6. Discussion et recommandations .....</b>	<b>200</b>
IV.6. 1. Impact sur les valeurs moyennes des UH .....	200
IV.6. 2. Impact sur la densité mesurée.....	201
IV.6. 3. Principales causes des écarts obtenus sur les valeurs des UH et des densités.....	201
IV.6. 4. Impact sur les valeurs dosimétriques.....	202
IV.6. 5. Recommandations.....	203
<b>IV. 7. Conclusion du chapitre.....</b>	<b>205</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>206</b>

## IV.1. Introduction et objectif du chapitre

---

La prise en compte des hétérogénéités tissulaires dans le système de planification de traitement en radiothérapie nécessite d'implémenter dans le TPS, une courbe de conversion des unités Hounsfield en densités électroniques, de manière à ce que le TPS prenne en compte la densité des tissus dans le calcul de la répartition de la dose. La courbe reliant la densité aux unités Hounsfield représente la courbe d'étalonnage ou la courbe de calibration du scanner. Nous pouvons obtenir cette courbe d'étalonnage à partir de la mesure des unités Hounsfield (UH) sur les images TDM d'un fantôme constitué d'éléments de densités électroniques  $\rho_e$  connues. La densité électronique en fonction des unités Hounsfield est généralement bilinéaire, une partie linéaire pour les tissus de basse densité (tissus mou) et une autre pour les tissus de densité élevée (structures osseuses).

Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord présenter l'apport de l'imagerie TDM pour la modélisation des structures anatomiques des patients. Puis, nous allons présenter les étapes et les éléments nécessaires pour calculer les valeurs de densité électronique à partir des UH. L'objectif est d'évaluer l'impact de la tension appliquée au tube du scanner sur les UH, l'estimation de la densité électronique et sur le calcul de la répartition de dose dans un plan de traitement en radiothérapie. Nous avons quantifié les écarts de calcul de dose en radiothérapie qui peuvent être associés aux erreurs de calibration des unités Hounsfield et proposé des recommandations pour la tolérance sur les UH, la densité électronique et la dose. La réalisation de cette étude est divisée en deux parties:

Dans la première partie nous avons quantifié, en fonction de la tension appliquée au tube du scanner, les écarts sur les valeurs des UH et sur les densités électroniques. Le scanner du service de radiothérapie du CHU de Grenoble dispose de trois tensions d'alimentation du tube. Nous avons utilisé les images TDM du fantôme CIRS 062<sup>®</sup>. L'acquisition des images a été faite selon 3 protocoles d'acquisition différents et pour les 3 tensions d'alimentation du tube disponibles. Pour l'analyse des résultats, nous proposons les hypothèses suivantes :

- **Hypothèse nulle H0** : les valeurs de densité électronique réelles «  $\rho$  » sont égales aux valeurs utilisées par le TPS. Nous avons donc H0 :  $\rho_{\text{Réelle}} = \rho_{\text{IJ Utilisée}}$
- **Hypothèse alternative H1** : les valeurs de densité électronique réelles «  $\rho$  » sont différentes des valeurs du TPS. Nous avons donc H1:  $\rho_{\text{Réelle}} \neq \rho_{\text{IJ Utilisée}}$

Avec I = 80, 120 et 140 kV. J= 3 protocoles d'acquisition

Nous avons évalué pour ce scanner, la courbe reliant les densités électroniques aux UH.

La seconde partie présente la mise en œuvre de la méthodologie proposée dans le chapitre 2, appliquée à l'évaluation de l'impact des trois courbes d'étalonnage correspondant aux trois tensions d'alimentation du tube, sur le calcul de la répartition de dose. Nous avons appliqué cette méthodologie à 4 patients atteints de cancers pulmonaires. Nous avons comparé les paramètres dosimétriques calculés avec les

trois courbes d'étalonnage par rapport à la courbe de référence. La dose a été calculée avec l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction. Nous avons posé les hypothèses suivantes :

- **Hypothèse nulle H0** : les valeurs dosimétriques «  $D_{I \text{ Référence}}$  » calculées avec la courbe de référence sont égales aux valeurs «  $D_{IJ}$  » calculées avec les 3 courbes d'étalonnage aux 3 tensions d'alimentation du tube.  
Nous avons donc H0 :  $D_{I \text{ Référence}} = D_{IJ}$ .
- **Hypothèse alternative H1**: les valeurs dosimétriques «  $D_{I \text{ Référence}}$  » calculées avec la courbe de référence sont différentes des valeurs calculées «  $D_{IJ}$  » avec les 3 courbes. Nous avons donc H1 :  $D_{I \text{ Référence}} \neq D_{IJ}$ .

Avec I = PBC, BM, BPL et ETAR. J= 3 courbes d'étalonnages associés aux trois tensions d'alimentation du tube : 80, 120 et 140 kV.

## IV.2. L'apport de l'imagerie tomодensitométrique

---

### IV.2.1 Principe de l'imagerie tomодensitométrique (TDM) par rayons X

La tomодensitométrie est basée sur deux systèmes complémentaires : un système d'acquisition et un système de traitement du signal.

Le système d'acquisition est composé d'une source de rayons X et d'un détecteur. Il fournit les données nécessaires pour la reconstruction de l'image. Une partie des paramètres de reconstruction sont définis par la géométrie du système d'acquisition. Le système de traitement du signal reconstruit une image 2D (coupe) ou 3D, à partir des données acquises, en utilisant des méthodes de reconstruction adaptées à la géométrie d'acquisition.

Les coupes TDM donnent des informations tridimensionnelles détaillées sur la répartition des densités tissulaires. Ces coupes sont transférées au TPS afin i) que le radiothérapeute puisse définir les volumes cibles et les organes à risques pour planifier les traitements de radiothérapie et ii) que ces images servent de support à la prise en compte des variations de densité dans le calcul de la répartition de dose des traitements des patients. En pratique, le patient est vu comme un volume échantillonné en petits éléments ou voxels. A chaque voxel est associé un nombre Hounsfield (UH). La valeur en UH du voxel permet, grâce à la courbe d'étalonnage de remonter à la densité électronique des tissus dans le voxel et ainsi de caractériser les interactions des rayons X dans ce volume.

### IV.2.2. Prise en compte des densités électroniques des hétérogénéités

L'atténuation des photons X par les tissus peut être décrite à l'aide du coefficient d'atténuation. Le flux de photons sortant du patient en fonction du flux de photons incident est donné par l'équation suivante:

$$I_E(E) = I_{E,0}(E) \exp\left(-\int_0^s \mu(E, t) dt\right) \quad \text{IV.1}$$

Où «  $\mu$  » est le coefficient d'atténuation linéique totale à la position «  $t$  », position le long de la ligne de projection de longueurs «  $s$  ». Nous pouvons définir les coefficients d'atténuation linéique avec l'équation suivante, [1] :

$$\mu(E) = \rho N_A \sum_{i=1}^n \left( \frac{w_i}{A_i} \sigma_i(E) \right) \quad \text{IV.2}$$

Avec  $\rho$  la masse volumique ( $\text{g/cm}^3$ ),  $i$  l'index de l'élément.  $w_i$  est le poids élémentaire.  $\sigma_i$  est la section efficace totale (Barn/Atome).  $E$  est l'énergie.  $A_i$  est la masse atomique ( $\text{g/mol}$ ).  $N_A$  est le nombre d'Avogadro. [Il correspond au nombre d'atomes de carbone dans 12 grammes de l'isotope 12 du Carbone,  $N_A = 6.022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ ]

### IV.2.3 Définition de l'unité Hounsfield

Les coefficients d'atténuation ( $\mu$ ) pour les rayons X issus du scanner sont exprimés et convertis en unité Hounsfield (UH) ou nombre CT. UH est défini par :

$$HU = \left( \frac{\mu}{\mu_{\text{eau}}} - 1 \right) * 1000 \quad \text{IV.3}$$

Les valeurs des UH dépendent de la densité électronique des tissus, du numéro atomique et de la qualité du faisceau de rayons X, donc de la tension appliquée au tube. Il est donc nécessaire d'adapter l'étalonnage en fonction du protocole d'acquisition de l'examen : thorax, crâne, abdomen. Les valeurs des UH publiées dans la littérature s'échelonnent de +1000 pour l'os à -1000 pour l'air en passant par 0 pour l'eau [2]. Les tissus sont caractérisés par des plages de valeurs. La Figure IV.1 représente les plages de valeurs en UH en fonction du type d'organe.

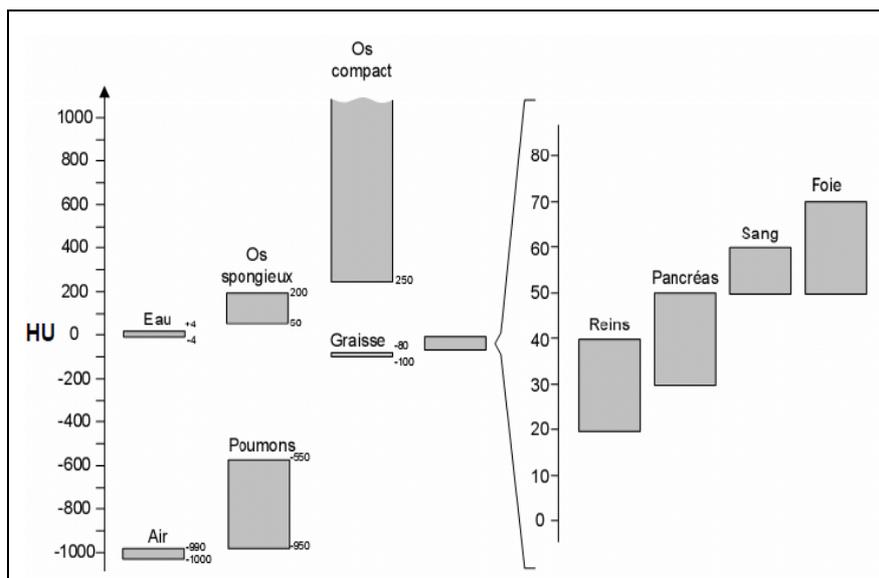
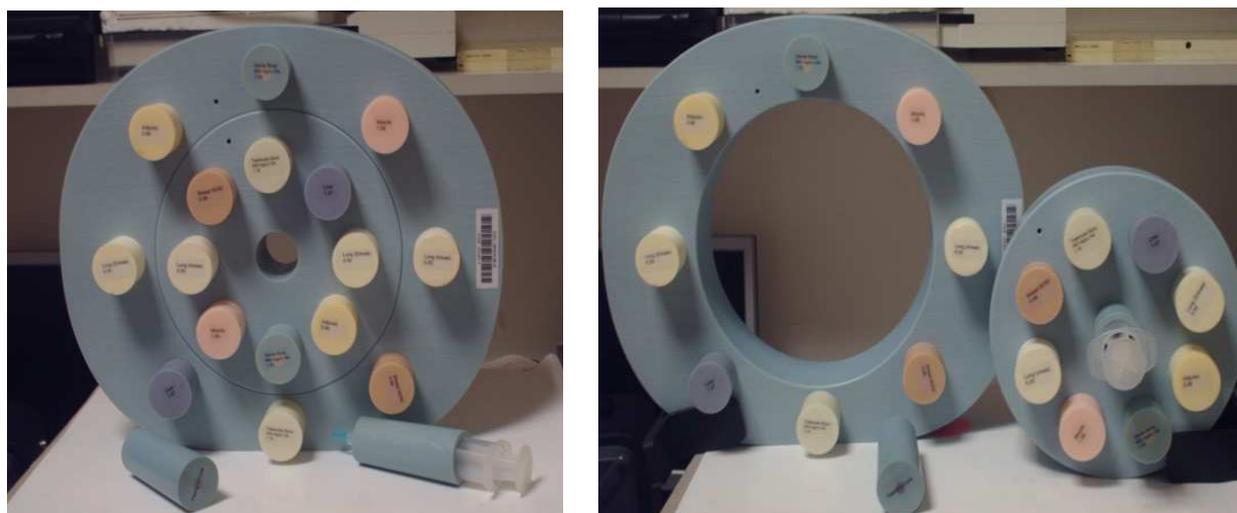


Figure IV.1 : Plages des valeurs Hounsfield en fonction du type d'organe

### IV.3. Matériels

#### IV.3.1. Fantôme de densité de référence CIRS 062<sup>®</sup>

Nous avons utilisé le fantôme CIRS 062<sup>®</sup> pour établir la courbe de calibration du scanner. Il a été conçu pour réaliser le contrôle de qualité en TDM. Il est composé d'une structure en matériau équivalent eau, elle-même constituée de deux parties pouvant se séparer afin de simuler, selon les besoins, soit un corps, soit un crâne. Il y a au total 17 emplacements pour des inserts cylindriques. Chaque insert a une densité connue et simule un tissu du corps humain conformément aux recommandations de l'ICRU 44, [3, 4, 5]. L'un des inserts est en titane pour rendre compte de la densité des prothèses. Un autre insert est constitué d'une seringue que l'on peut remplir d'eau. La gamme des densités des inserts s'étend de 0,19 à 4,507 g/cm<sup>3</sup> ce qui correspond à une gamme de densité électronique relative de 0,19 à 3,73. Les différents inserts représentent les tissus suivants : poumon en inspiration, poumon en expiration, graisse, sein, muscles, os trabéculaire, os cortical et foie. Les inserts sont disposés sur deux couronnes. Il est possible de loger 8 inserts dans chaque couronne. Chaque insert mesure 3,5 cm de diamètre et 8,2 cm de longueur. Il est possible de séparer la couronne externe de la couronne interne. Cela permet de créer un fantôme « crâne » de 18cm de diamètre et un fantôme « corps » de 33cm de hauteur et 27 cm de largeur. La Figure IV.2 montre le fantôme « corps » avec les 17 inserts et le fantôme de « crâne » avec 9 inserts.



**Figure IV.2 : Fantôme CIRS 062<sup>®</sup>, soit sous sa forme « corps », à gauche, avec 17 inserts soit sous sa forme crâne, à droite, avec 9 inserts. L'insert au centre du fantôme « crâne » est constitué d'une seringue remplie d'eau.**

#### **IV.3.2. Réalisation des examens CT et protocoles d'acquisitions**

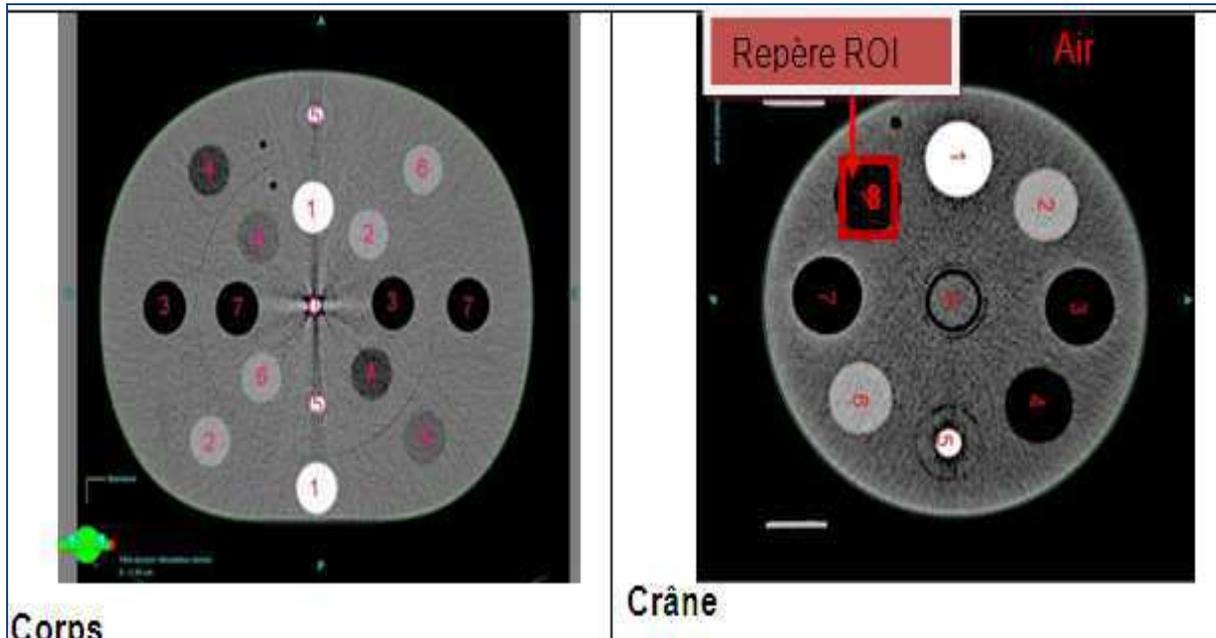
Nous avons placé le fantôme sur la table du scanner de radiothérapie (Siemens<sup>®</sup>). Puis, nous l'avons aligné sur les centreurs laser de manière à ce que les traits lasers passent au niveau du centre du fantôme. Nous avons réalisé les acquisitions TDM selon 3 protocoles d'acquisition clinique: thorax, abdomen et crâne. L'acquisition des images a donc été réalisée dans les mêmes conditions que celles d'une acquisition en vue d'une planification de traitement: épaisseur de coupe, tension et courant. Pour chaque protocole et chaque tension nous avons fait deux acquisitions TDM sur le fantôme CIRS<sup>®</sup>. Lors de la première acquisition, nous avons placé un insert d'eau au centre du fantôme (point N° cf *Figure IV.3*) et lors de la deuxième acquisition, nous avons remplacé la seringue d'eau par un insert en titane. Le Tableau IV.1 présente les paramètres d'acquisition de chaque protocole utilisé pour réaliser cette étude. Le Tableau IV.2 montre la densité physique, la densité électronique relative et le numéro de la localisation de chaque insert sur l'image TDM. La Figure IV.3 montre deux images TDM du fantôme sur lesquelles nous pouvons voir la disposition des inserts dans le fantôme « corps » et dans le fantôme « crâne ».

Protocole	Fantôme	Tension d'alimentation du tube (kV)	Courant d'alimentation du tube	Epaisseur de coupe (mm)	Taille de l'image (pixel)
Crâne	Crâne Titane et Eau	80 et 120	217 et 216	3-2,5	512x512
Thorax	Corps Titane et Eau	80,120 et 140	216	3-2,5	512x512
Abdomen	Corps Titane et Eau	80,120 et 140	272, 280 et 277	3-2,5	512x512

**Tableau IV.1 : Protocoles cliniques et paramètres d'acquisition.**

Inserts	Densité physique g.cm <sup>-3</sup>	Densité électronique relative à H <sub>2</sub> O	Localisation
Titane	4,5	3,7	0
Seringue d'eau	1	1	0
Os trabéculaire	1,2	1,1	1
Foie	1,1	1	2
Poumon en expiration	0,5	0,5	3
Tissu adipeux	0,9	0,9	4
Os cortical	1,6	1,5	5
Muscle	1,1	1	6
Poumon en inspiration	0,2	0,2	7
Sein	0,9	0,9	8
Air	-1000	-1000	-

**Tableau IV.2 : Nature, densité massique, densité électronique normalisée par rapport à l'eau et numéro de la position de chaque insert dans l'image CT.**



**Figure IV.3 : Images TDM du fantôme CIRS 062® avec la disposition des inserts. En position zéro : insert « eau » à droite et « titane » à gauche.**

### IV.3.3. Caractéristiques des patients

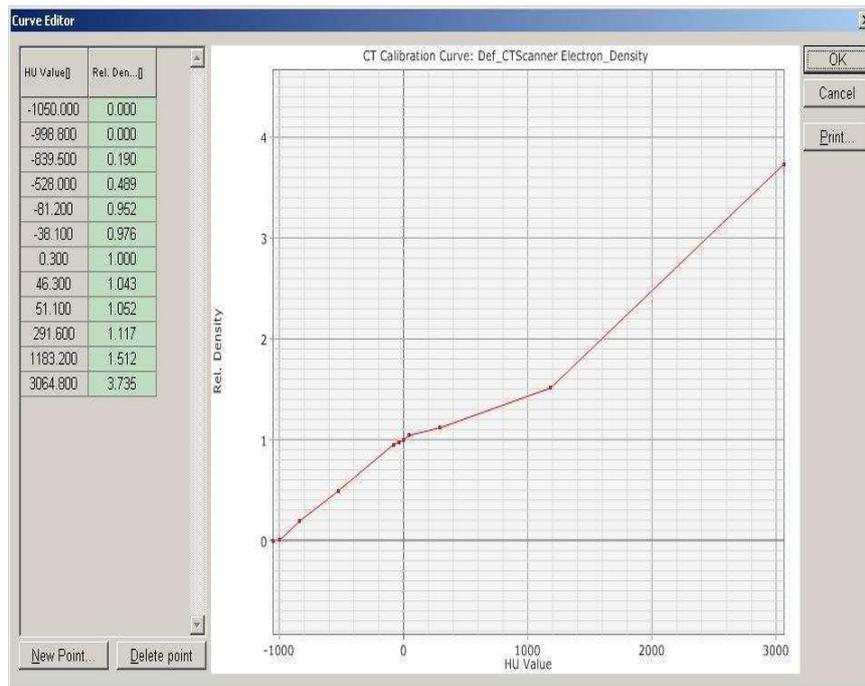
Nous avons réalisé l'étude dosimétrique sur quatre patients présentant tous une atteinte cancéreuse localisée au niveau du thorax. Nous avons sélectionné les patients N°1, 2, 3 et 4 du chapitre III. Parmi ces patients, il y a 3 hommes et 1 femme. Ils sont d'âge différent. Ils ont bénéficiés d'un examen TDM acquis selon un protocole thoracique. Les patients étaient installés en décubitus dorsal. Les acquisitions ont été faites en mode hélicoïdal avec différentes tensions d'alimentation du tube et temps d'exposition. Les caractéristiques des patients et des tumeurs sont présentées dans le Tableau IV.3.

N° Patient	Âge du patient (Année)	Localisation tumorale	Tension d'alimentation du tube (kV)	Epaisseur de coupe (cm)	Courant d'alimentation du tube (mA)	Taille de l'image (pixel)
1	71	parenchyme	100	0,5	50	512x512
2	50	médiastin	120	0,5	216	512x512
3	32	sommet pulmonaire	120	0,5	216	512x512
4	70	retro-cardiaque	80	0,3	50	512x512

**Tableau IV.3 : Les caractéristiques des patients.**

### IV.3.4. TPS Eclipse®

Nous avons utilisé le TPS Eclipse® pour recueillir les valeurs des UH, implanter les courbes d'étalonnage et calculer la dose avec l'algorithme PBC et les trois méthodes de correction : BM, BPL et ETAR. En effet, les images TDM représentent la distribution des coefficients d'atténuation linéiques des photons. Ces images visualisent les nombres Hounsfield. La courbe qui relie les unités Hounsfield aux densités électroniques s'appelle courbe d'étalonnage. Cette courbe est utilisée par le TPS pour convertir les UH en densités électroniques de manière à prendre en compte cette densité tissulaire dans le calcul de la répartition de dose. La Figure IV.4 montre un exemple de courbe d'étalonnage densité électronique = f (UH) utilisée par le TPS Eclipse®.



**Figure IV.4 : Courbe d'étalonnage implémentée dans le TPS Eclipse®**

## IV.4. Impact de la tension appliquée au tube sur les valeurs des unités Hounsfield et des densités électroniques

---

### IV.4.1. Méthode

Nous avons transféré les images acquises au scanner, vers le système de planification de traitement Eclipse® (Varian Medical System). Nous avons créé un dossier dans Eclipse®, auquel nous avons affecté ces images. Nous avons ensuite mesuré, sur les images, les valeurs moyennes des unités Hounsfield de chaque insert.

Pour cela, nous avons défini, dans chaque image, des régions d'intérêts (ROI) rectangulaire à l'intérieur de chaque insert. La surface d'une ROI occupe les deux tiers de l'image de l'insert et est centrée sur l'image de l'insert afin de ne pas prendre en compte les bords de l'image de l'insert. Les dimensions des ROI utilisées sont les suivantes:

- 3 x 3 pixels pour l'insert de titane et l'insert d'os dense.
- 15 x 15 pixels pour le fantôme d'eau ;
- 25 x 25 pixels pour les autres inserts.

#### 1). Impact de la position périphérique ou centrale des inserts sur les valeurs des UH

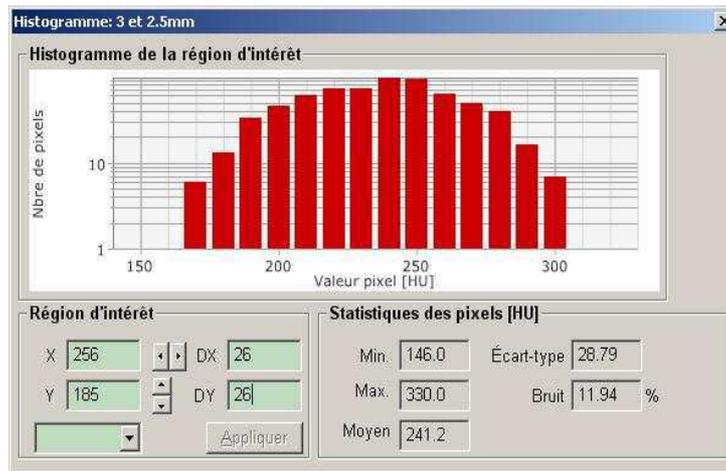
Chaque type de tissu est simulé par deux inserts. Nous avons placé un insert de chaque type au centre du fantôme et l'autre en périphérie. Nous avons donc fait deux ROI pour chaque type de tissu : un pour l'insert localisé sur la couronne interne et l'autre pour l'insert localisé en périphérie. Nous avons utilisé le TPS Eclipse® pour recueillir les valeurs des UH associées aux pixels dans les ROI. Pour chaque ROI, nous avons recueilli les valeurs minimales, maximales et moyennes ainsi que l'écart type associé aux valeurs des UH de chaque ROI ( cf *Figure IV.5*).

Nous avons calculé les pourcentages d'écarts entre les valeurs périphériques et centrales de chaque type de tissu par la fonction suivante:

$$\Delta UH = (UH_{ij \text{ périphérique}} - UH_{ij \text{ centrale}}) \cdot 100 / UH_{ij \text{ périphérique}} \quad \text{IV.4}$$

i est l'indice des tensions d'alimentation du tube du scanner : 80, 120 et 140 kV.

j est l'indice des deux protocoles d'acquisition: thorax et abdomen.



**Figure IV.5 : Histogramme des valeurs des UH pour une région d'intérêt, mesuré dans Eclipse®.**

## **2). Evaluation des valeurs moyennes des UH pour chaque type de tissu**

Nous avons calculé la valeur moyenne en UH pour chaque type de tissu par la fonction suivant :

$$UH_{\text{moyenne}} = [UH_1 + UH_2]/2 \quad \text{IV.5}$$

Avec :

$UH_1 = [UH_{\text{ROI}} \text{ périphérique} + UH_{\text{ROI}} \text{ centrale}]/2$  pour l'acquisition avec l'insert de titane.  
 $UH_2 = [UH_{\text{ROI}} \text{ périphérique} + UH_{\text{ROI}} \text{ centrale}]/2$  pour l'acquisition avec la seringue d'eau.

Nous avons calculé les écarts en UH entre les valeurs mesurées et les valeurs de référence dans Eclipse® :

$$\Delta UH = UH_{ij} - UH_{\text{référence}} \quad \text{IV.6}$$

i est l'indice des tensions d'alimentation du tube du scanner : 80, 120 et 140 kV.

j est l'indice des protocoles d'acquisition: crâne, thorax et abdomen.

Pour le protocole « crâne », il n'y a que la couronne interne d'inserts. La valeur des UH pour un tissu donné est donc la moyenne obtenue entre l'acquisition avec l'insert en titane et l'acquisition avec la seringue d'eau.

Nous avons comme valeurs de référence, les valeurs moyennes des UH associées à chaque tissu dans le TPS Eclipse®. Pour chaque tissu, la valeur de référence en UH est représentée par la valeur moyenne calculée à partir des valeurs Hounsfield obtenues pour 3 protocoles d'acquisition qui correspondent à trois tensions d'alimentation du tube. Cette valeur de référence a été calculée par la fonction IV.5 pour chaque protocole et chaque tension d'alimentation du tube. Nous rappelons que les valeurs moyennes des UH ont été lues sur les images TDM du fantôme CIRS 062®. Le fabricant du fantôme fournit les densités électroniques relatives pour chaque insert. Le TPS dispose d'un outil qui nous permet d'obtenir sur une ROI donnée, les valeurs minimale, maximale et moyenne des UH (cf Figure IV.5).

### 3). Etablissement de la courbe de calibration

Pour chaque protocole d'acquisition, nous avons établi trois courbes d'étalonnage pour les 3 tensions d'alimentation du tube. Ensuite, nous avons comparé chaque courbe de calibration à la courbe de référence. Nous avons utilisé les valeurs de densité fournies par le fabricant du fantôme pour tracer les courbes de calibration. La courbe de référence a été tracée en utilisant les valeurs de références établies selon la procédure du paragraphe précédent.

### 4). Passage des UH aux densités électroniques

Nous avons calculé la densité électronique, à partir des valeurs des UH, en utilisant les équations décrites dans le rapport ICRU 42, [6]:

$$\rho^{w,e} = 1 + 0.001 \times N_{CT} \quad -1000 \leq N_{CT} \leq 100 \quad \text{IV.7}$$

$$\rho^{w,e} = 1.052 + 0.00048 \times N_{CT} \quad N_{CT} > 100 \quad \text{IV.8}$$

Pour un matériau donné:  $\rho^{w,e}$  est la densité électronique relative à la densité électronique de l'eau.  $N_{CT}$  est la valeur mesurée en UH associée au matériau.

Nous avons considéré les valeurs de densité fournies par le fabricant du fantôme comme les valeurs de références. Puis, nous avons calculé les écarts entre les densités calculées à partir des UH mesurées avec le TPS Eclipse® et les densités données par le fabricant du fantôme, en utilisant la formule suivante:

$$\Delta\rho = (\rho_{ij} - \rho_{réf}) * 100 / \rho_{réf} \quad \text{IV.9}$$

#### IV.4.2. Résultats

##### 1). Ecart en nombre d'UH entre les valeurs lues en périphérie et celles au centre du fantôme

Nous avons constaté qu'une tolérance de  $\pm 4UH$  a été respectée pour les inserts représentant la densité des seins, des muscles de l'air et de l'eau.

L'analyse des valeurs Hounsfield lues pour l'acquisition faite avec l'insert en titane nous a montré que les valeurs moyennes mesurées dans les deux ROI centrale et périphérique sont identiques.

L'analyse des valeurs Hounsfield pour l'os a montré que la tolérance  $\pm 4UH$  n'a pas été respectée pour les protocoles d'acquisition thorax et abdomen avec les 3 tensions d'alimentation du tube, en utilisant soit un insert d'eau, soit un insert en titane. Un écart maximal de 98UH a été observé pour le protocole thorax à 80 kV avec l'insert en titane.

Dans l'analyse des valeurs Hounsfield pour les poumons et avec l'acquisition thorax, nous avons observé que pour le tissu « poumon en inspiration » la tolérance de 4UH n'est pas respectée pour les deux tensions 120 et 140 kV en présence de l'insert de titane. A 140 kV, avec l'insert de titane ou l'insert d'eau, nous avons observé pour les tissus « poumon en inspiration » et « poumon en expiration » que la tolérance de 4UH n'est pas respectée.

Dans le protocole d'acquisition abdominale, nous avons observé que pour le tissu « poumon en inspiration » la tolérance n'est pas respectée pour les deux tensions 80 et 120 kV, en utilisant l'insert d'eau et celui de titane. Mais, avec la tension de 140 kV, nous avons observé que pour le tissu « poumons en inspiration » la tolérance n'est pas respectée uniquement dans le cas de l'utilisation de l'insert en titane.

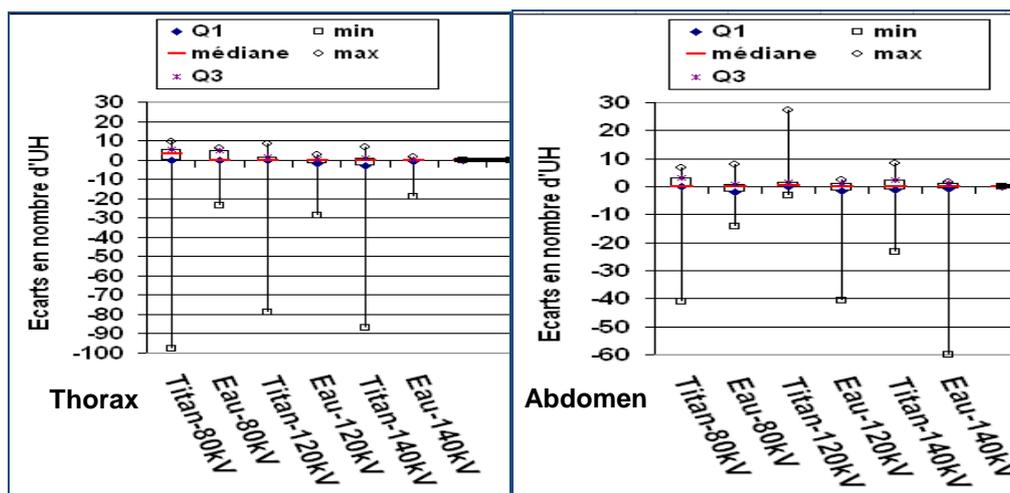
Les Tableaux IV.4 et IV.5 représentent les écarts en nombre UH entre les valeurs des UH lues dans les ROI sur la couronne interne et les ROI sur la couronne périphérique. Les diagrammes en boîtes dans la Figure IV.6 montrent les écarts maxima, minima et médians en ligne rouge, Q1 et Q3. Dans ces boîtes, les valeurs des écarts extrêmes négatifs sont obtenues pour le tissu « os » et les valeurs des écarts extrêmes positifs sont obtenues pour le tissu « poumon ».

Ecart UH	Insert en titane			Insert en eau		
	80kV	120kV	140kV	80kV	120kV	140kV
Moyenne	-6	-6	-8	-1	-3	-1,5
Médiane	3,4	0	0	0	0	0
Ecart type	31	24	26	9	9	6
<i>p</i> -value	0,2	0,4	0,5	0,6	0,3	1

**Tableau IV.4 : Ecart en nombre d'UH entre les valeurs lues en périphérie et celles au centre du fantôme, pour l'acquisition avec un protocole thorax.**

Ecart UH	Insert en titane			Insert en eau		
	80kV	120kV	140kV	80kV	120kV	140kV
Moyenne	-2	3	-1	-1	-4	-5
Médiane	0	0,2	0	0	0	0
Ecart type	13	8	8	6	12	18
<i>p</i> -value	0,4	0,3	0,7	0,7	0,7	0,7

**Tableau IV.5 : Ecart en nombre d'UH entre les valeurs lues en périphérie et celles au centre du fantôme, pour l'acquisition avec un protocole abdominale.**



**Figure IV.6 : Diagrammes en boîtes à moustache représentant les écarts en nombre d'UH entre les valeurs lues en périphérie et celles au centre du fantôme, pour deux acquisitions : thorax et abdomen. Ces diagrammes montrent les écarts maxima, minima et médians en lignes rouge ainsi que Q1 et Q3.**

## **2). Comparaison entre les valeurs moyennes des UH pour les différentes acquisitions et les valeurs de références**

Les Tableaux IV.6, IV.7 et IV.8 présentent les valeurs moyennes des UH pour les 3 protocoles cliniques conjointement avec les valeurs des UH implémentées dans le TPS Eclipse® et les résultats statistiques. Nous avons constaté à partir de l'analyse des tableaux que la présence de l'insert de titane dans le fantôme CIRS 062® ne modifie pas significativement les mesures des valeurs moyennes des UH. Pour un appareil correctement calibré, la densité de l'eau est de 0, celle de l'air est de -1000 UH. Ces 2 valeurs représentent des points fixes sur l'échelle de Hounsfield. Dans notre étude, nous avons observé que ces valeurs sont différentes par rapport aux valeurs idéales. L'écart maximal a été observé avec les protocoles thorax et abdomen. Nous avons observé que cet écart peut atteindre 10 UH.

Notre étude a montré, d'une part que les valeurs moyennes des UH augmentent lorsque la tension d'alimentation du tube augmente, et d'autre part que les écarts entre les UH pour les différents protocoles et pour la courbe de référence augmentent lorsque la tension d'alimentation du tube augmente.

UH pour le protocole thorax					
Tissus	Courbe de référence	Courbe de 80 kV	Courbe de 120 kV	Courbe de 140 kV	Tolérance
Air	-999	-992	-995	-996	±20
Poumon en inspiration	-839	-815	-808	-803	
Poumon en expiration	-528	-500	-500	-499	
Tissu adipeux	-81	-86	-70	-66	
Sein	-38	-43	-34	-32	
Eau	0	2	-6	-5	
Muscle	46	48	43	42	
Foie	51	55	49	48	
Os trabéculaire	292	337,8	242,8	218,8	±50
Os cortical	1183	1370	944	842	
Titane	3065	3071	3071	3071	
<b>Ecart moyen (UH)</b>		<b>-30</b>	<b>-19</b>	<b>27</b>	-
<b>Médiane (UH)</b>		<b>-5</b>	<b>-6</b>	<b>2</b>	
<b>Ecart type</b>		<b>107</b>	<b>76</b>	<b>55</b>	
<b>p-value</b>		<b>0,03</b>	<b>0,8</b>	<b>0,8</b>	

Tableau IV.6 : Valeurs moyennes en UH pour les différents tissus, ainsi que l'écart moyen, la médiane, l'écart type et la  $p$ -value pour les trois acquisitions thoraciques. Les valeurs en rouge représentent les valeurs hors tolérance.

Tissus	UH pour le protocole abdomen				Tolérance
	Courbe de référence	Courbe de 80 kV	Courbe de 120 kV	Courbe de 140 kV	
Air	-999	-988	-982	-995	±20
Poumon en inspiration	-839	-812	-809	-802	
Poumon en expiration	-528	-502	-502	-499	
Tissu adipeux	-81	-87	-69	-66	
Sein	-38	-44	-34	-32	
Eau	0	-1	-4	-8	
Muscle	46,3	47,8	44	41	
Foie	51,1	53	49	48	
Os trabéculaire	292	340	242	218	±50
Os cortical	1183	1338	948	858	
Titane	3064	3071	3071	3071	
<b>Ecart moyenne (UH)</b>		<b>-29</b>	<b>-18</b>	<b>24</b>	-
<b>Médiane (UH)</b>		<b>-8</b>	<b>-4</b>	<b>-1</b>	
<b>Ecart type</b>		<b>102</b>	<b>75</b>	<b>46</b>	
<b>p-value</b>		<b>0,05</b>	<b>0,7</b>	<b>0,9</b>	

Tableau IV.7 : Valeurs moyennes en UH pour les différents tissus, ainsi que l'écart moyen, la médiane, l'écart type et la  $p$ -value pour les trois acquisitions abdominales. Les valeurs en rouge représentent les valeurs hors tolérance.

Tissus	UH pour le protocole crâne			Tolérance
	Courbe de référence	Courbe de 80 kV	Courbe de 120 kV	
Air	-999	-999	-999	±20
Poumon en inspiration	-839	-856	-851	
Poumon en expiration	-528	-530	-528	
Tissu adipeux	-81	-99	-81	
Sein	-38	-55	-38	
Eau	0	1	2	
Muscle	46	51	48	
Foie	51	55	53	
Os trabéculaire	292	406	292	±50
Os cortical	1183	1654	1194	
Titan	3065	3068	3064	
<b>Ecart moyen (UH)</b>		<b>0</b>	<b>49</b>	-
<b>Médiane (UH)</b>		<b>2</b>	<b>1</b>	
<b>Ecart type</b>		<b>5</b>	<b>144</b>	
<b>p-value</b>		<b>0,7</b>	<b>0,4</b>	

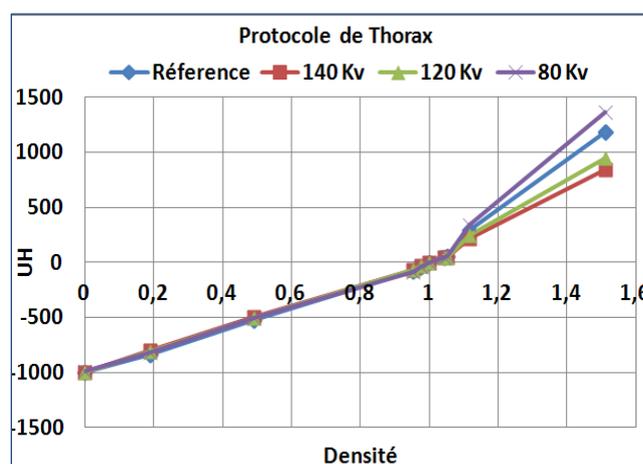
Tableau IV.8 : Valeurs moyennes en UH pour les différents tissus, ainsi que l'écart moyen, la médiane, l'écart type et la  $p$ -value pour les deux acquisitions Crâne. Les valeurs en rouge représentent les valeurs hors tolérance.

### 3). Comparaison entre les courbes d'étalonnage pour les différentes acquisitions et la courbe de référence.

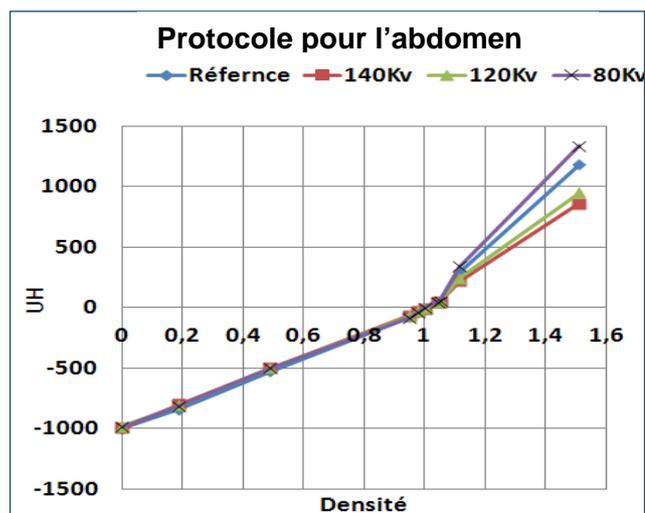
Les Figures IV.7, IV.8 et IV.9 présentent, pour chaque protocole, les trois courbes d'étalonnage et la courbe de référence. Pour chaque tissu, les valeurs Hounsfield utilisées pour tracer les courbes sont les valeurs moyennes obtenues dans les Tableaux IV.6, IV.7 et IV.8.

Nous remarquons la forme bilinéaire du tracé de chaque courbe, avec une partie linéaire pour les tissus mous et une autre pour les structures denses. À partir de l'analyse des courbes, nous constatons une légère différence entre les valeurs des UH pour les poumons et une différence importante pour l'os par rapport à la courbe de référence.

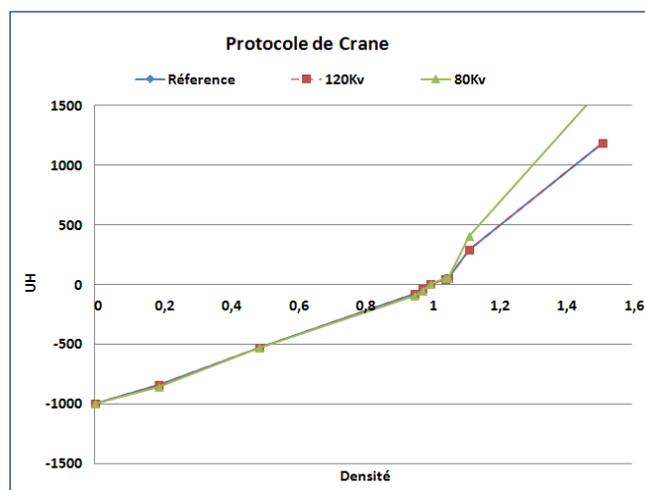
Figure IV.7: Courbes d'étalonnage obtenues avec le scanner du service de radiothérapie au CHU de Grenoble pour un protocole d'acquisition Thorax à différentes tensions d'alimentation du tube par rapport à la courbe de référence implémentée dans Eclipse®.



**Figure IV.8 : Courbes d'étalonnage obtenues avec le scanner du service de radiothérapie au CHU de Grenoble pour un protocole d'acquisition Abdomen à différentes tensions d'alimentation du tube par rapport à la courbe de référence implémentée dans Eclipse®.**



**Figure IV.9 : Courbes d'étalonnage obtenues sur le scanner du service de radiothérapie au CHU de Grenoble pour un protocole d'acquisition Crâne à différentes tensions d'alimentation du tube par rapport à la courbe de référence implémentée dans Eclipse®.**



#### **4). Ecart des densités électroniques entre les valeurs mesurées avec le TPS Eclipse® pour les différents protocoles d'acquisition et les valeurs de référence**

Les Tableaux IV.9, IV.10 et IV.11 montrent les écarts entre les densités électroniques relatives données par le fabricant du fantôme et les densités électroniques relatives mesurées avec le TPS Eclipse®. Les écarts en pourcentage ont été calculés par rapport aux densités électroniques relatives données par le fabricant.

Tissus	$\rho$ réelle	$\rho$ courbe initiale	$\rho$ courbe de 140 kV	$\rho$ courbe de 120 kV	$\rho$ courbe de 80 kV
Air	0	0	0	0	0
Poumon en inspiration	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Poumon en expiration	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tissu adipeux	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Sein	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Eau	1	1	0,9	0,9	1
Muscle	1	1	1	1	1
Foie	1	1	1	1	1
Os trabéculaire	1,2	1,2	1,15	1,2	1,2
Os cortical	1,5	1,6	1,5	1,5	1,7
Titane	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
<b>Ecart moyen %</b>		<b>-0,1</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>1,6</b>
<b>Médiane %</b>		<b>6,3</b>	<b>2,3</b>	<b>1,9</b>	<b>5,3</b>
<b>Ecart type</b>		<b>6,3</b>	<b>2,3</b>	<b>1,9</b>	<b>5,3</b>
<b>p-value</b>		<b>1</b>	<b>0,8</b>	<b>0,8</b>	<b>0,4</b>

Tableau IV.9 : Ecart en densité électronique relative entre les valeurs réelles et celles mesurées par le TPS Eclipse<sup>®</sup>, pour l'acquisition avec un protocole Thorax.

Tissus	$\rho$ réelle	$\rho$ courbe initiale	$\rho$ courbe de 140 kV	$\rho$ courbe de 120 kV	$\rho$ courbe de 80 kV
Air	0	0	0	0	0
Poumon en inspiration	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Poumon en expiration	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tissu adipeux	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Sein	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Eau	1	1	0,9	0,9	0,9
Muscle	1	1	1	1	1
Foie	1	1	1	1	1
Os trabéculaire	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Os cortical	1,5	1,6	1,5	1,5	1,7
Titane	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
<b>Ecart moyen %</b>		<b>-0,9</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>1,6</b>
<b>Médiane %</b>		<b>-0,04</b>	<b>-0,3</b>	<b>-0,1</b>	<b>0,05</b>
<b>Ecart type</b>		<b>6,3</b>	<b>2,4</b>	<b>1,8</b>	<b>4,9</b>
<b>p-value</b>		<b>1</b>	<b>0,8</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>

Tableau IV.10 : Ecart en densité électronique relative entre les valeurs réelles et celles mesurées par le TPS Eclipse, pour l'acquisition avec un protocole Abdomen.

Tissus	$\rho$ réelle	$\rho$ courbe de référence	$\rho$ courbe de 120 kV	$\rho$ courbe de 80 kV
Air	0	0	0	0
Poumon en inspiration	0,2	0,2	0,1	0,1
Poumon en expiration	0,5	0,5	0,5	0,5
Tissu adipeux	0,9	0,9	0,9	0,9
Sein	0,9	0,9	0,9	0,9
Eau	1	1	1	1
Muscle	1	1	1	1
Foie	1	1	1	1
Os trabéculaire	1,2	1,2	1,2	1,2
Os cortical	1,5	1,6	1,6	1,8
Titane	3,7	3,7	3,7	3,7
<b>Ecart moyen %</b>		<b>- 0,9</b>	<b>-1,5</b>	<b>- 0,2</b>
<b>Médiane %</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,1</b>
<b>Ecart type</b>		<b>6,3</b>	<b>8</b>	<b>11,9</b>
<b>p -value</b>		<b>1</b>	<b>0,9</b>	<b>0,9</b>

**Tableau IV.11 : Ecart en densité électronique relative entre les valeurs réelles et celles mesurées par le TPS Eclipse, pour l'acquisition avec un protocole Crâne.**

## IV.5. Evaluation de l'impact de la courbe d'étalonnage sur le calcul de la répartition de dose

---

### IV.5. 1. Méthode

Pour étudier l'impact d'un changement de la courbe d'étalonnage sur la répartition de dose, nous avons dans un premier temps modifié la courbe d'étalonnage pour l'adapter à chaque tension d'alimentation du tube du protocole Thorax, puis dans un deuxième temps nous avons réalisé les calculs dosimétriques en utilisant chacune des courbes d'étalonnage. Enfin, nous avons comparé les résultats des calculs dosimétriques.

Nous avons utilisé les 5 plans de traitement construits dans le chapitre III. Les distributions de dose ont été recalculées pour chaque courbe d'étalonnage, avec l'algorithme PBC et les 3 méthodes de correction BPL, BM et ETAR. Nous avons réalisé l'analyse dosimétrique, pour chaque plan de traitement, conformément à la méthodologie proposée dans le chapitre II. Les écarts dosimétriques en pourcentage ont été calculés par la fonction :

$$\Delta D = (D_{ij} - D_{i,Réf}) * 100 / D_{i,Réf} \quad \text{IV.10}$$

Avec :

i indice de la méthode de calcul utilisée : PBC, BM, BPL et ETAR.

j indice de la tension d'alimentation du tube: 80 ,120 et 140kV.

Les valeurs dosimétriques de références ( $D_{i,Réf}$ ) sont celles obtenues avec la courbe initialement définie dans le logiciel Eclipse<sup>®</sup>. La dose de référence a été calculée dans le chapitre III pour les quatre patients étudiés dans cette partie.

### 1) Impact sur le nombre d'UM délivrées par l'accélérateur de traitement

#### 1.a). Evaluation à partir du nombre total d'UM par plan

Nous avons calculé les écarts entre le nombre total d'UM calculé pour un plan avec une courbe d'étalonnage spécifique et le nombre d'UM calculé avec la courbe de référence. Ces écarts sont rapportés au nombre d'UM de référence et sont donc exprimés en pourcentage. Ensuite, nous avons réalisé le test de Wilcoxon avec n= 4.

#### 1.b). Evaluation à partir du nombre d'UM par faisceau

Le nombre total de faisceau pour l'ensemble des 4 patients est n= 42 faisceaux. Ainsi, nous avons réalisé le test de Wilcoxon pour n=42. Nous avons calculé les pourcentages des écarts des UM pour chaque champ de traitement. Puis, nous avons tracé les histogrammes représentant la distribution des écarts des UM en fonction du nombre de faisceaux. Dans cet histogramme, nous pouvons trouver le nombre de faisceaux associé à un écart donné.

#### 1.c). Evaluation à partir de la dose à l'isocentre

En utilisant le plan de traitement N° 5, nous avons comparé la dose calculée par la méthode BM, avec les trois courbes d'étalonnage, à la dose calculée par la méthode BM avec la courbe de référence. Ensuite, nous avons réalisé le test de Wilcoxon avec  $n= 4$ .

## **2). Evaluation de l'impact sur la répartition spatiale de la dose**

Nous avons évalué l'impact sur la répartition spatiale de la dose tel que la modification des isodoses et la modification de la dose calculée en 3D.

## **3) Evaluation à partir du Gamma index 2D**

Nous avons calculé les valeurs de gamma index pour l'ensemble des pixels existant dans les images CT. Pour cela, nous avons exporté les répartitions de dose planaires sur ces images du TPS Eclipse® dans RIT-113®. La dimension des plans de dose exportés est de 20\*20 cm<sup>2</sup>. Nous avons généré des histogrammes pixel gamma pour comparer la dose calculée dans les trois courbes par rapport à la dose calculée dans la courbe de référence. Pour chaque patient, nous avons comparé les valeurs de gamma minimales, moyennes et maximales ainsi que l'écart type.

## **4). Impact sur la distribution volumique de la dose**

Nous avons évalué l'impact de la modification de la courbe d'étalonnage, sur la distribution volumique de la dose, à partir de l'analyse des HDV cumulatifs et différentiels du volume cible « PTV ». Ensuite, nous avons réalisé le test de Wilcoxon avec  $n= 10$  « nombre de PTV » associés aux quatre patients. Pour les OAR, nous avons comparé la dose maximale, minimale et moyenne pour les poumons sains et la dose maximale pour la moelle. Le volume des poumons sains est la somme des volumes des poumons droit et gauche à laquelle nous avons soustrait le volume du PTV.

## **5). Utilisation des index de qualité dosimétriques**

Nous avons calculé les quatre index proposés dans le chapitre 2. Ensuite, pour chaque index, nous avons calculé l'écart en pourcentage entre la valeur obtenue avec une courbe d'étalonnage spécifique et la valeur obtenue avec la courbe de référence.

### **IV.4.2.2. Résultats**

#### **1). Impact sur la dose délivrée par l'accélérateur de traitement**

##### **1.a). Evaluation à partir des UM totales nécessaires au traitement**

Nous avons observé que l'algorithme PBC sans correction de densité a calculé un nombre d'UM identique quelle que soit la courbe d'étalonnage du scanner. Le Tableau IV.12 montre les écarts entre le nombre d'UM calculé avec une courbe d'étalonnage spécifique et le nombre d'UM calculé avec la courbe de référence, pour

les trois méthodes de correction d'hétérogénéité. Le test statistique a montré que les écarts ne sont pas significatifs pour les trois courbes. Nous avons observé que l'écart sur le nombre d'UM total varie en fonction de la localisation de la tumeur et de la méthode de correction.

$\Delta$ UM %	Courbe 80 kV			Courbe 120 kV			Courbe 140 kV		
	BM	BPL	ETAR	BM	BPL	ETAR	BM	BPL	ETAR
Moyenne	- 0,2	0,2	-0,3	0	0,2	- 0,1	0	0,2	- 0,1
Ecart type	0,3	0,6	0,2	0,3	0,6	0,2	0,2	0,6	0,3
Médiane	- 0,2	0	-0,3	0	0	- 0,1	0,1	0	- 0,1
<i>p</i> -value	0,4	1	0,1	1	1	0,4	0,7	1	0,4

**Tableau IV.12 : Ecarts en %, entre le nombre d'UM calculé avec une courbe d'étalonnage spécifique et la courbe de référence, pour les différentes méthodes de prise en compte des hétérogénéités.**

### 1.b). Evaluation à partir des UM pour chaque faisceau

Le Tableau IV.13 regroupe les valeurs des écarts moyens en pourcentage entre le nombre d'UM calculé pour un faisceau avec une courbe spécifique et le nombre d'UM calculé pour ce même faisceau avec la courbe de référence. La Figure IV.10 présente les pourcentages des écarts pour les UM en fonction du nombre de faisceaux. La Figure IV.11 présente ces résultats sous forme de boîte. Chaque boîte comprend les écarts observés pour l'ensemble des 42 faisceaux. Nous observons que ces boîtes sont alignées sur la médiane qui est à 0. Nous montrons que 75 % des faisceaux calculés avec une courbe spécifique ont un nombre d'UM identique à celui obtenu avec la courbe de l'étalonnage de référence. Nous observons aussi que l'écart dépend de la localisation de la tumeur, de l'orientation du faisceau et de la méthode de correction. L'écart maximal observé est de  $\pm 1$  UM.

$\Delta$ UM %	Courbe 80 kV			Courbe 120 kV			Courbe 140 kV		
	BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR
Moyenne	0,1	-0,3	-0,2	0,2	-0,1	-0,1	0,2	0	-0,1
Ecart type	1,3	1,7	1,7	1,4	0,7	1,7	1,4	0,5	1,8
Médiane	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>p</i> -value	0,93	0,82	0,003	0,9	1	0,04	0,9	0,5	0,06

**Tableau IV.13 : Moyenne des écarts obtenus par faisceau entre le nombre d'UM calculé avec une courbe spécifique et le nombre d'UM obtenu avec la courbe de référence, pour les trois algorithmes de prise en compte des hétérogénéités.**

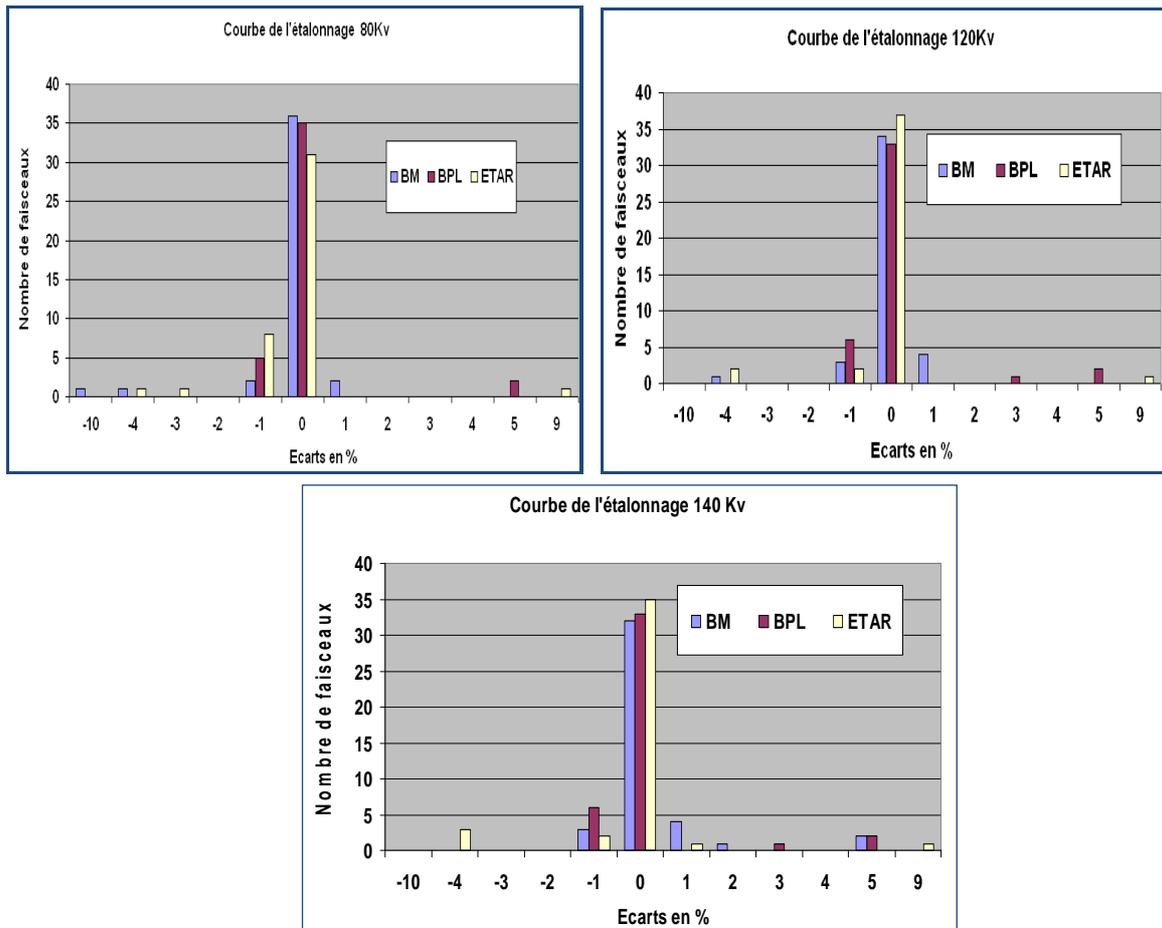


Figure IV.10 : Pourcentages des écarts pour les UM en fonction du nombre de faisceaux.

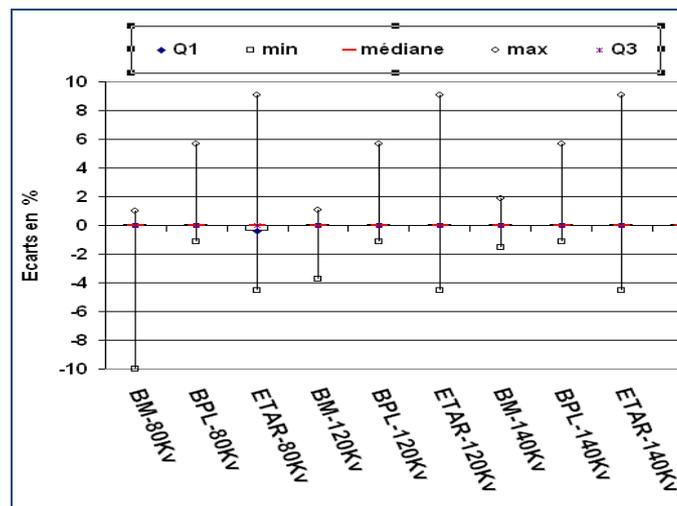


Figure IV.11 : Diagrammes en boîtes représentant, la répartition des écarts en pourcentage, par faisceau, entre le nombre d'UM calculé avec une courbe d'étalonnage spécifique et le nombre d'UM calculé avec la courbe d'étalonnage de référence. Nous trouvons sur ces diagrammes les écarts maxima, minima et médians (ligne en rouge) ainsi que Q1 et Q3.

### 1.c). Evaluation à partir de la dose à l'isocentre

Nous avons observé que la dose calculée à l'isocentre, pour les courbes d'étalonnage spécifique à 80 ,120 et 140 kV est modifiée de 0,1 à 0,3%. Le test statistique a montré que les écarts ne sont pas significatifs quelle que soit la courbe d'étalonnage. Le Tableau IV.14 regroupe les résultats dosimétriques et statistiques pour la dose calculée à l'isocentre.

$\Delta D_{\text{isocentre}} \%$	Courbe 80 kV	Courbe 120 kV	Courbe 140 kV
Moyenne	0,1	0,2	0,3
Ecart type	0,1	0,6	0,3
Médiane	0,1	0,2	0,1
<i>p</i> -value	0,2	0,6	0,2

**Tableau IV.14 : Ecarts de dose en pourcentage, entre la dose calculée à l'isocentre avec BM en utilisant les trois courbes de calibration 80 ,120 et 140 kV et la dose calculée à l'isocentre avec BM et la courbe d'étalonnage de référence.**

## 2). Impact sur la répartition spatiale de la dose

### 2.a). Modification des isodoses

Nous n'avons pas observé d'apparition de points chauds localisés dans les tissus sains ou le PTV. Quelle que soit la courbe d'étalonnage, nous avons observé que l'isodose 95% englobe le PTV. Les courbes isodoses 100% et celles inférieures à 95% englobent des portions identiques du PTV.

### 2.b). Modification de la dose calculée en 3D

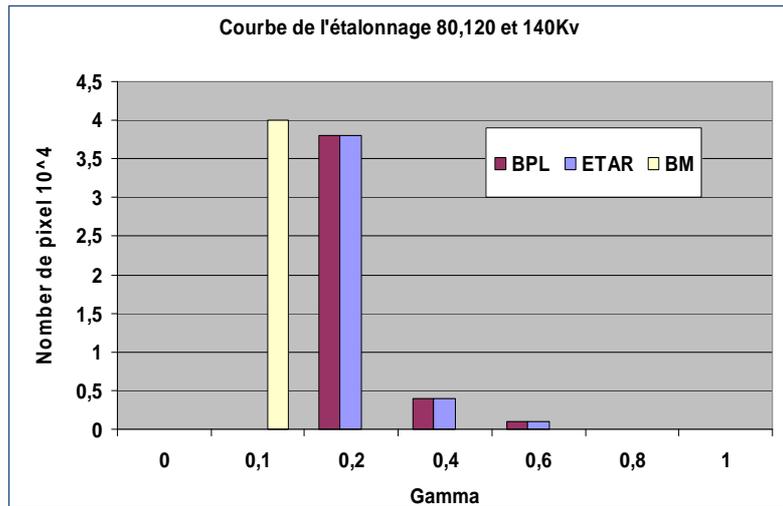
Nous avons observé que les doses maximum en 3D calculées avec les méthodes de correction sont quasiment identiques. Elles sont inférieures à 107% de la dose prescrite. Le Tableau IV.15 présente les moyennes des écarts observés entre les doses 3D maximales observées dans chaque plan calculé avec une courbe d'étalonnage spécifique et la dose 3D maximale calculée avec la courbe d'étalonnage de référence, ainsi que les variations statistiques sur les moyennes.

$\Delta D_{\text{max}}$ en 3D %	Courbe 80 kV			Courbe 120 kV			Courbe 140 kV		
	BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR
Moyenne	0,02	0,02	0	0,02	0,08	0,02	0,1	0,1	0,3
Ecart type	0,1	0,1	0,3	0,1	0,1	0,3	0,1	0,1	0,3
Médiane	0,04	0	-0,02	0,05	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
<i>p</i> -value	1	0,8	1	0,9	0,4	1	0,1	0,1	0,1

**Tableau IV.15 : Résultats dosimétriques et statistiques pour la dose maximale calculée en 3D.**

### 3). Impact sur le gamma index en 2D

Nous avons observé que les histogrammes générés avec les trois courbes d'étalonnage sont identiques pour les quatre patients. Ceci signifie que les méthodes de correction ont calculé des valeurs de dose identiques quelle que soient les courbes d'étalonnage du scanner. Dans ces histogrammes, nous avons observé que 100% des pixels ont une valeur de gamma <1. La Figure IV.12 représente les histogrammes gamma pixels pour le patient N°1.



**Figure IV.12 : Histogrammes gamma pixel calculés pour les 3 courbes de calibration par rapport à la courbe de référence. La dose a été calculée avec les méthodes de correction: BM, BPL et ETAR.**

Nous avons observé dans la région Low Gradient High Dose LGHD que 8% des pixels excèdent une tolérance de 3% de dose pour les patients 1 ; 3 et 4 et 2.5% pour le patient 2. Mais, nous n'avons pas observé de pixel excédant la tolérance 3%, 3 mm dans les régions High Gradient Low Dose (HGLD), Low Gradient Low Dose (LGLD) et High Gradient High Dose (HGHD). Le Tableau 16 présente les valeurs moyennes de gamma mesurées avec RIT113<sup>®</sup> pour chaque patient. Ces valeurs ont été calculées pour les 3 courbes d'étalonnage par rapport à la courbe de référence. Nous observons que la méthode de correction BM donne les plus petites valeurs de gamma index quels que soient la courbe d'étalonnage et le patient.

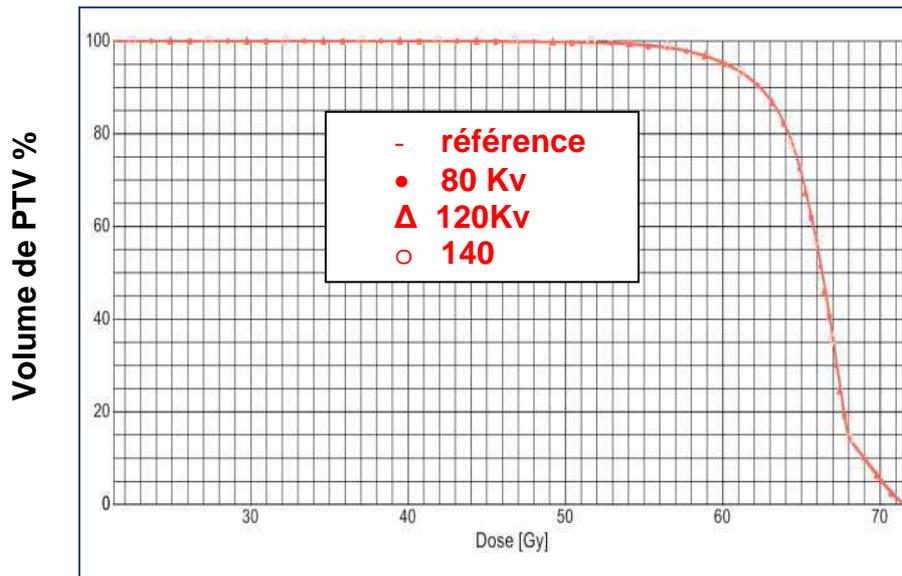
Patients	Courbe 80 kV			Courbe 120 kV			Courbe 140 kV		
	BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR
1	0,06	0,02	0,06	0,06	0,02	0,06	0,06	0,02	0,06
2	0,1	0,1	0,1	0,06	0,02	0,06	0,06	0,02	0,06
3	0,1	0,01	0,02	0,1	0,01	0,02	0,1	0,02	0,04
4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
<b>Moyenne</b>	<b>0,1</b>	<b>0,07</b>	<b>0,08</b>	<b>0,1</b>	<b>0,04</b>	<b>0,07</b>	<b>0,1</b>	<b>0,05</b>	<b>0,07</b>
<b>Ecart type</b>	<b>0,04</b>	<b>0,07</b>	<b>0,05</b>	<b>0,05</b>	<b>0,06</b>	<b>0,05</b>	<b>0,04</b>	<b>0,06</b>	<b>0,04</b>

**Tableau 16 : Valeurs moyennes de gamma index mesuré avec RIT113<sup>®</sup> pour les quatre patients.**

#### 4). Impact sur la distribution volumique de la dose

##### 4.a). Evaluation à partir des HDV cumulatifs du volume cible « PTV »

La Figure IV.13 représente les quatre HDV cumulatifs calculés par la méthode BM. Ils ont été calculés en utilisant les quatre courbes de calibration : référence, 80, 120 et 140 kV. Nous notons que les HDV sont identiques. Ceci explique le faible écart obtenu sur les paramètres dosimétriques calculés à partir des HDV cumulatif.



**Figure IV.13 : Histogrammes dose-volume cumulatifs calculés pour les 4 courbes de calibration. La dose, pour les 4 courbes, a été calculée avec la méthode de correction BM.**

##### Comparaison de Dmax, Dmin et Dmoy

Le Tableau IV.17 présente d'une part les écarts obtenus entre les valeurs de Dmax, Dmin, et Dmoy calculées avec une courbe d'étalonnage spécifique et les valeurs obtenues avec la courbe de référence et d'autre part les valeurs statistiques sur ces écarts. Nous constatons que les valeurs de Dmax et Dmin calculées avec les méthodes de correction ont été augmentées avec les trois courbes d'étalonnages spécifiques par rapport à la courbe d'étalonnage de référence. Les valeurs de Dmoy ont été augmentées avec BPL et BM pour les trois courbes d'étalonnages spécifiques par rapport à la courbe de référence. Mais, avec la méthode ETAR, nous ne retrouvons cette augmentation qu'à 80 et 120 kV. La Figure IV.14 présente ces résultats sous forme de diagramme en boîte. Ces diagrammes montrent les écarts maxima, minima et médians (lignes rouge), ainsi que Q1 et Q3.

$\Delta$ HDV %		Courbe 80 kV			Courbe 120 kV			Courbe 140 kV		
		BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR
Dmax	Moyenne	0	0,01	0,1	0,02	0	0,05	0,1	-0,03	0,3
	Ecart type	0,1	0,1	0,3	0,1	0,1	0,6	0,2	0,2	0,2
	Médiane	0	0,02	0,1	0,04	0	0,2	0,1	0	0,3
	p-value	1	1	0,7	1	1	0,8	0,6	1	0,1
Dmin	Moyenne	0,2	0,5	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3
	Ecart type	0,3	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9
	Médiane	0,2	0,05	0,2	0,2	0,02	0,2	0,2	0	0,2
	p-value	1	0,03	0,04	0,1	0,1	0,02	0,1	0,1	0,1
Dmoy	Moyenne	0,03	0,1	0,04	0,02	0,1	0,1	0,05	-0,1	-0,1
	Ecart type	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,06	0,1	0,6	0,6
	Médiane	0,1	0	0,03	0,07	0,01	0,1	0,04	0	0,1
	p-value	0,5	0,1	0,9	0,3	0,2	0,01	0,4	0,1	0,9

Tableau IV.17 : Résultats dosimétriques et statistiques pour la dose calculée en 3D.

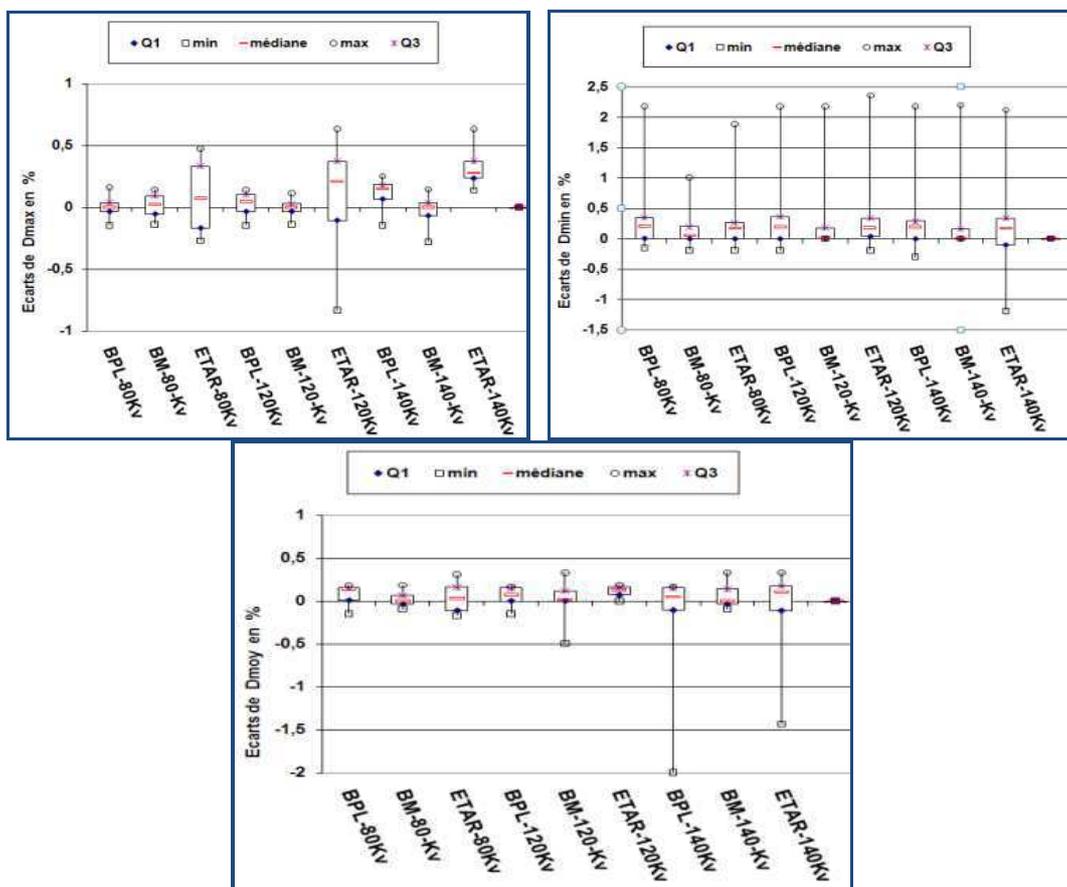


Figure IV.14 : Représentation des résultats du tableau 17 sous forme de boîtes à moustaches. Visualisation des écarts maxima, minima et médians (ligne rouge) ainsi que Q1 et Q3.

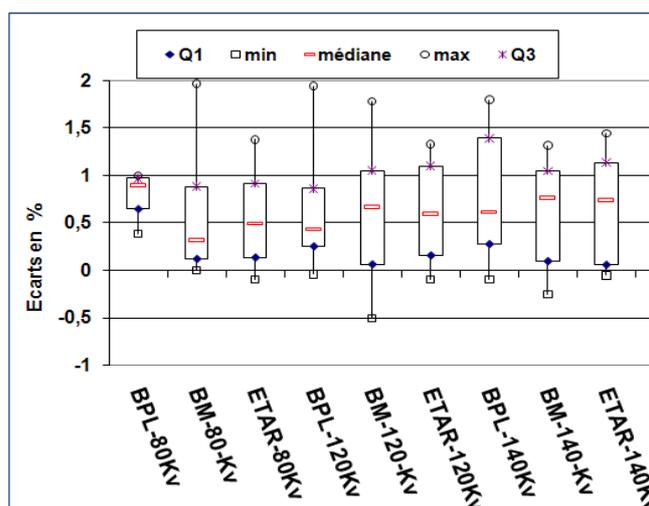
## Comparaison des volumes de sous dosage et de sur dosage

Le Tableau IV.18 présente les résultats dosimétriques et statistiques obtenus pour le V95%. Nous avons observé une augmentation significative avec BM pour les trois courbes d'étalonnage. La Figure IV.15 montre ces résultats sous forme de boîte à moustache.

$\Delta V95$ %	Courbe 80 kV			Courbe 120 kV			Courbe 140 kV		
	BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR
Moyenne	0,4	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6	0,8	0,6	0,6
Ecart type	1,1	0,7	0,5	0,6	0,6	0,5	0,7	0,5	0,6
Médiane	0,2	0,3	0,5	0,4	0,7	0,6	0,7	0,8	0,7
$p$ -value	0,5	0,009	0,009	0,01	0,02	0,005	0,02	0,01	0,02

**Tableau IV.18 : Evolution du V95% en fonction des courbes d'étalonnage et analyse statistique des résultats.**

**Figure IV.15 : Représentation des résultats du tableau 18 sous forme de boîtes à moustaches. Ces diagrammes montrent les écarts maximum, minimum et médians (ligne rouge), ainsi que Q1 et Q3.**



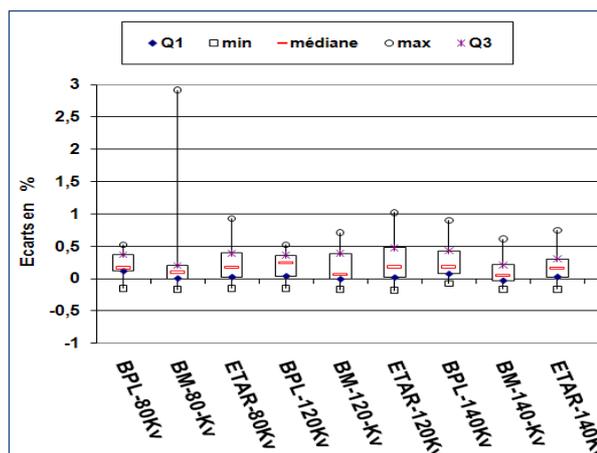
## Evaluation de la D95%

Le Tableau IV.19 présente les résultats dosimétriques et statistiques obtenus pour la D95%. La Figure IV.16 visualise ces résultats sous forme de boîte à moustache. Ces diagrammes montrent les écarts maxima, minima et médians (lignes rouge) ainsi que Q1 et Q3.

$\Delta D95$ %	Courbe 80 kV			Courbe 120 kV			Courbe 140 kV		
	BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR
Moyenne	0,2	0,4	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	0,2
Ecart type	0,2	0,9	0,3	0,2	0,3	0,4	0,3	0,2	0,3
Médian	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,04	0,1
$p$ -value	0,02	0,1	0,03	0,03	0,3	0,05	0,01	0,3	0,07

**Tableau IV.19 : Résultats dosimétriques et statistiques obtenus pour la D95%.**

**Figure IV.16 : Représentation des résultats du tableau 19 sous forme de boîtes à moustaches. Ces diagrammes montrent les écarts maxima, minima et médians (ligne rouge), ainsi que Q1 et Q3.**



#### 4.b). Evaluation à partir de l'HDV différentiel du PTV

Le Tableau IV.20 présente les résultats dosimétriques et statistiques concernant les valeurs des volumes recevant la dose prescrite en  $\text{cm}^3$ , la largeur du pic à mi-hauteur sur l'histogramme dose/volume différentiel ainsi que les écarts types associés à ces valeurs. L'analyse des HDV différentiels montre que la distribution de dose dans le PTV calculée avec les courbes d'étalonnage spécifiques donne une représentation de la répartition de dose plus homogène que celle obtenue avec les méthodes de correction BPL, BM, car le pic est plus serré. La représentation de la distribution de dose dans le PTV calculée avec ETAR est plus hétérogène que celle obtenue avec la courbe d'étalonnage de référence. Néanmoins, cela dépend des caractéristiques du patient, de la localisation de la tumeur, de la taille du PTV et de la balistique des faisceaux.

Les valeurs moyennes des volumes (en  $\text{cm}^3$ ) recevant la dose prescrite calculées avec les méthodes de correction en utilisant les courbes spécifiques d'étalonnage sont inférieures à celles trouvées lors du calcul avec la courbe d'étalonnage de référence.

La Figure IV.17 visualise les résultats du Tableau IV. 20. A gauche, les valeurs des largeurs de pic à mi-hauteur et à droite les volumes recevant la dose prescrite.

$\Delta\text{HDVd}$ %		Courbe 80 kV			Courbe 120 kV			Courbe 140 kV		
		BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR	BPL	BM	ETAR
sigma Gy	Moyenne	-1,9	-2,4	2,9	-1,9	-1,4	3,9	-1,6	-0,8	4,2
	Ecart type	1,9	6,1	8,9	5	7	10	1,8	8,3	10,2
	Médiane	-1,3	-0,6	0,3	-2,1	-0,4	0	-1,2	-0,2	0,6
	$p$ -value	0,03	0,02	0,4	0,2	0,3	0,2	0,1	0,3	0,2
volume $\text{cm}^3$	Moyenne	0,9	-0,1	-3,9	1,2	-2,3	-2,4	-2,7	-4,2	-6,2
	Ecart type	5,8	2,2	13	4,9	4,6	5,5	7,6	5,9	4,7
	Médiane	1,1	0	0	1,4	0	-1,3	-3,6	-2,8	-6,6
	$p$ -value	0,17	0,28	0,67	0,1	0,9	0,8	1	0,1	0,3

**Tableau IV.20: Résultats concernant la largeur à mi-hauteur du pic de l'histogramme dose volume différentiel (sigma) et la valeur du volume recevant la dose prescrite avec leurs caractéristiques statistiques associées.**

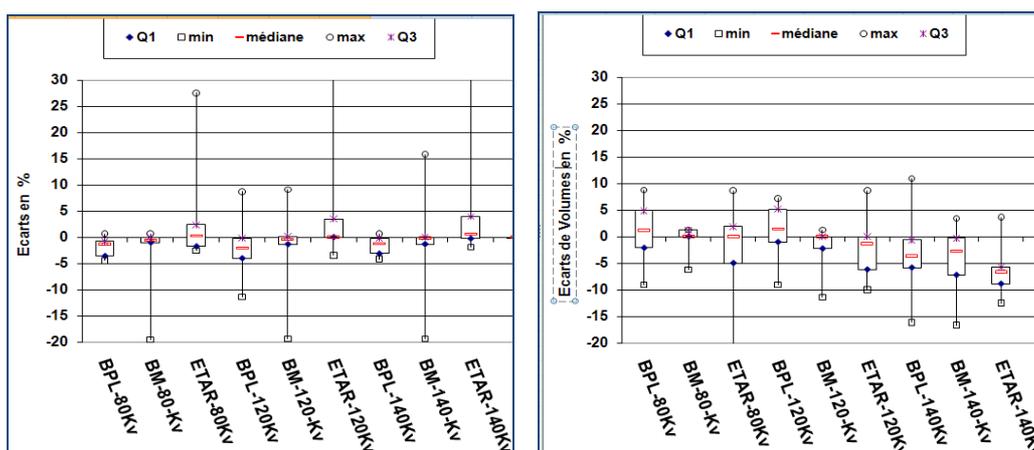


Figure IV.17 : Représentation des résultats du tableau 20 sous forme de boîtes à moustaches. Ces diagrammes montrent les écarts maxima, minima et médians (ligne rouge), ainsi que Q1 et Q3.

#### 4.c). Evaluation à partir des HDV cumulatifs pour les OAR

**Poumons sains** : nous avons observé que les doses minimales calculées avec les quatre courbes d'étalonnage sont identiques. Le Tableau IV.21 regroupe les écarts observés entre les doses maximales et moyennes calculées avec les courbes spécifiques d'étalonnage et la courbe de référence.

**Moelle** : nous avons observé que les valeurs de dose maximale sont identiques pour les calculs avec les quatre courbes d'étalonnage du scanner.

$\Delta$ HDV %		80, 120 et 140 kV		
		BPL	BM	ETAR
Dose maximum	Moyenne	0,2	0,3	0,1
	Ecart type	0,2	0,3	0,3
	Médiane	0	0,2	0
	<i>p</i> -value	0,1	0,2	0,8
Dose moyenne	Moyenne	1,9	2,1	1,8
	Ecart type	0,5	1,1	0,8
	Médiane	1,9	2	2,3
	<i>p</i> -value	0,1	0,2	0,1

Tableau IV.21 : Ecarts observés entre les doses maximales et moyennes calculées avec les courbes spécifiques d'étalonnage et la courbe de référence.

#### 5). Index de qualité dosimétriques

Le Tableau IV.22 regroupe les résultats sur les variations des valeurs des indices dosimétriques avec les valeurs statistiques associées. Nous observons que les écarts moyens, les écarts types et les médianes sont quasiment identiques pour les

trois courbes d'étalonnage spécifiques par rapport à la courbe d'étalonnage de référence. Le test de Wilcoxon a montré que les écarts ne sont pas significatifs pour l'index de couverture, l'homogénéité et la conformation géométrique.

Les plans de traitement construits dans les 3 courbes d'étalonnage spécifiques donnent tous la même représentation dosimétrique que celle obtenue avec la courbe d'étalonnage de référence.

En revanche, pour l'index de couverture tumoral, nous observons une modification significative de cet indice dans le cas d'un calcul avec la courbe d'étalonnage à 80kV pour les algorithmes BM et ETAR. Nous retrouvons cette modification significative pour ce même indice à 120 et 140 kV pour les trois algorithmes de calcul.

Index de qualité		Courbe 80 kV			Courbe 120 kV			Courbe 140 kV		
		BM	BPL	ETAR	BM	BPL	ETAR	BM	BPL	ETAR
IH	Moyenne	1,1	1	1,1	1	1,1	1,1	1	1,1	1,1
	Ecart type	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Médiane	1,1	1	1,1	1	1,1	1,1	1	1,1	1,1
	p-value	0,1	0,4	0,1	0,4	0,1	0,1	0,4	0,1	0,1
IC	Moyenne	0,9	0,8	0,9	0,8	0,9	0,9	0,8	0,9	0,9
	Ecart type	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0	0	0,1	0,1
	Médiane	0,8	0,8	1	1	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9
	p-value	1	1	0,4	1	1	0,4	1	1	0,4
IC <sub>PTV</sub>	Moyenne	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
	Ecart type	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	Médiane	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
	p-value	0,009	1	0,005	0,01	0,004	0,005	0,009	0,02	0,01
g	Moyenne	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	Ecart type	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	Médiane	0,1	0,1	0,08	0,1	0,1	0,08	0,1	0,1	0,1
	p-value	0,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,6	0,8

**Tableau IV.22 : Résultats concernant les modifications des index dosimétriques.**

## IV.6. Discussion et recommandations

### IV.6. 1. Impact sur les valeurs moyennes des UH

La tomodensitométrie nous offre la possibilité d'obtenir une représentation en densité de l'anatomie du patient. Elle nous fournit les valeurs des UH et donc la densité électronique relative pour chaque pixel de l'image. Nous avons observé que les valeurs calculées des UH dans un pixel dépendent de la tension d'alimentation du tube. L'utilisation des valeurs de densité des pixels dans un calcul de répartition de dose passe par la transformation des valeurs d'UH en densités électroniques. Ceci est réalisé par une courbe d'étalonnage du scanner. En toute rigueur, il serait donc nécessaire de définir une courbe d'étalonnage pour chaque tension d'alimentation du tube [7]. En pratique, une seule courbe d'étalonnage est implémentée dans le TPS. Nous avons vérifié que les valeurs des UH pour un tissu donné dépendent des paramètres d'acquisition du scanner tels que la tension d'alimentation du tube, la filtration, mais aussi de l'algorithme de reconstruction [7]. L'utilisation du fantôme

CIRS 062<sup>®</sup> a permis d'établir les courbes d'étalonnage pour différentes tensions d'alimentation du tube. Les Figures IV.7, IV.8 et IV.9 nous permettent d'apprécier la différence entre les 3 courbes d'étalonnage pour chaque protocole d'acquisition par rapport à la courbe de référence. Pour chaque comparaison, nous avons réalisé le test statistique de Wilcoxon pour l'ensemble des inserts avec  $n = 11$ . Les écarts sur les valeurs moyennes des UH observés pour chaque insert, entre les valeurs pour un protocole spécifique et la courbe de référence ne sont pas statistiquement significatifs (*voire Tableaux IV.6, 7 et 8*).

Nous avons constaté une stabilité des valeurs moyennes des UH pour le titane, les inserts représentant la densité du sein, du muscle, de l'air et de l'eau avec les trois protocoles d'acquisition. La tolérance de  $\pm 20$  UH a été respectée pour le sein, le muscle, l'air et l'eau entre les courbes d'étalonnages spécifiques et la courbe de référence.

En revanche, nous avons observé une grande variation pour les valeurs moyennes des UH pour l'os dense avec un écart en  $UH > 100$ . Cet écart peut atteindre 500 UH entre la valeur à 80 kV et la valeur de la courbe d'étalonnage de référence. Toujours pour l'os dense, nous avons observé que la tolérance de  $\pm 50$  UH n'était pas respectée entre les protocoles Thorax et Abdomen pour les trois tensions d'alimentation du tube et la courbe d'étalonnage de référence. De même, cette tolérance n'est pas respectée lorsque l'on compare le protocole Crâne à 80 kV et la courbe de référence.

Dans le cas du tissu pulmonaire, nous avons observé que la tolérance de  $\pm 20$  UH n'était pas respectée entre d'une part les protocoles Thorax et Abdomen aux trois tensions d'alimentation du tube et d'autre part, la courbe de référence.

## **IV.6. 2. Impact sur la densité mesurée**

L'équation de l'ICRU permet de calculer la densité électronique qui sera utilisée par le TPS, à partir des valeurs des UH fournies sur les images CT pour chaque pixel. Nous avons observé que les variations sur les valeurs des UH conduisent à des variations différentes sur les densités électroniques. Nous avons observé que l'écart sur la densité peut atteindre 1,7% pour l'os et 0,5% pour les poumons. Le résultat du test de Wilcoxon avec  $n=11$ , a montré que les écarts entre la densité calculée et la densité fournie par le fabricant du fantôme ne sont pas statistiquement significatifs (*cf Tableaux IV. 9, 10 et 11*). Cela permet d'une part, d'assurer que l'utilisation de la courbe de référence implémentée dans le TPS Eclipse<sup>®</sup> est tout à fait justifiée et d'autre part, d'affirmer qu'il est possible d'utiliser indifféremment les trois tensions d'alimentation du tube du scanner avec le protocole Thorax.

## **IV.6. 3. Principales causes des écarts obtenus sur les valeurs des UH et des densités**

La première cause principale d'écart sur les valeurs des UH et des densités est le phénomène de durcissement du faisceau. La valeur en UH d'un pixel dépend du

spectre énergétique des photons au point considéré. Le spectre dépend des caractéristiques du faisceau de photon du scanner, qui elles même dépendent de la tension d'alimentation du tube, de la présence de filtre et des tissus traversés. Le durcissement du faisceau est dû à la plus forte probabilité d'absorption des photons de basse énergie à l'entrée du faisceau dans le milieu.

Nous pouvons éviter le durcissement du faisceau de rayons X en utilisant un faisceau de rayons X monochromatique. Le rayonnement synchrotron à l'E.S.R.F de Grenoble (European Synchrotron Radiation Facility) permet d'avoir un faisceau de rayons X monochromatiques [8] qui peut être utilisé comme référence.

La deuxième cause principale de variation des valeurs des UH est liée à l'utilisation de produit de contraste. Yuta et al. ont montré que le produit de contraste entraîne une augmentation des valeurs des nombres Hounsfield. Cela entraîne des variations sur le calcul de la dose. Ils ont montré que le produit de contraste augmente le nombre d'UM de moins de 1% en moyenne pour les localisations crâne, ORL et pelvis et de plus de 2% pour l'abdomen et le poumon [9,10]. Par contre, le produit de contraste diminue les valeurs de dose moyennes et maximums de 1% en radiothérapie conformationnelle avec  $p < 0,05$ , [11]. L'acquisition des images TDM sans produit de contraste est donc préférable lorsque ces images sont utilisées pour la planification des traitements en radiothérapie. Si l'utilisation de produits de contraste est nécessaire pour la bonne délimitation des structures d'intérêt, il faudra réaliser deux acquisitions, une sans agent de contraste pour le calcul de la répartition de dose et une avec agent de contraste pour la délimitation des structures.

#### IV.6. 4. Impact sur les valeurs dosimétriques

Nous avons observé que la méthode ETAR donne un résultat différent par rapport aux méthodes de correction de Batho. Nous rappelons que la méthode ETAR prend en compte la variation de densité en 3D. Cet algorithme est donc plus proche de la réalité physique. Alors que les deux méthodes de Batho ne prennent en compte la densité qu'en 1D, (*pour plus de détaille voir chapitre I*).

Le résultat du test de Wilcoxon a montré que l'écart entre la dose qui serait délivrée par l'accélérateur, et qui est obtenue avec les trois courbes spécifiques d'étalonnage et celle obtenue avec la courbe de référence, n'est pas significatif  $p > 0.05$ . Ainsi, la tension appliquée au tube n'a pas d'impact significatif sur la dose calculée pour le traitement.

L'écart de  $\pm 1UM$  sur la dose délivrée est un bon indicateur pour assurer le contrôle qualité.

Nous avons observé que quels que soit la méthode de correction de densité, et quels que soit la courbe d'étalonnage, les histogrammes dose volumes cumulatifs du PTV sont quasiment identiques. Nous avons observé que la V95% et la D95 % sont les paramètres les plus sensibles à la modification de la courbe d'étalonnage. Les valeurs V95% calculées avec les trois courbes d'étalonnage spécifiques sont supérieures aux valeurs obtenues avec la courbe de référence (*cf Tableau IV.18*).

Cela est corrélé aux écarts significatifs observés pour les index de couverture  $IC_{PTV}$ , (cf [Tableau IV.22](#)).

La comparaison des écarts type associé aux largeurs de pic à mi-hauteur des histogrammes dose volume différentiels, a montré que la distribution de dose représentée avec le calcul fait en utilisant les courbes d'étalonnage spécifiques est plus homogène dans le volume cible que la représentation qui est faite avec un calcul utilisant la courbe de référence. Ceci signifie que l'histogramme dose volume différentiel représente la réalité par rapport à l'index de l'homogénéité (IH). IH donne une vision globale de la distribution de dose, mais, l'écart type associé à l'HDVd représente une vision plus précise. Nous avons observé une réduction de volume cible recevant la dose prescrite avec les courbes de comparaison par rapport à la courbe de référence.

Nous n'avons pas observé d'impact significatif sur l'HDVc avec  $p > 0,05$  pour les organes à risque tels que la moelle et les poumons sain.

#### **IV.6.5. Recommandations**

La prise en compte de la densité tissulaire dans le calcul de la répartition de dose en radiothérapie nécessite, d'une part l'obtention d'une courbe d'étalonnage et d'autre part l'utilisation d'un algorithme qui prend en compte la variation de densité à l'intérieur des images du patient. Le but est de fournir une représentation de la répartition de dose qui soit la plus proche possible de la répartition de dose réelle dans le patient. Compte tenu de nos résultats et des travaux internationaux [12, 13, 14, 15 16], nous recommandons:

- 1.** D'implémenter dans le TPS les valeurs moyennes des UH. Ces valeurs doivent être issues de mesures obtenues avec tous les protocoles utilisés en routine clinique. Le but est d'obtenir une courbe d'étalonnage qui minimise les écarts des UH en fonction du protocole utilisé, permettant ainsi d'obtenir des valeurs de densité cohérentes quelle que soit la tension d'alimentation du tube et donc de minimiser les erreurs possibles sur le calcul de dose.
- 2.** D'acquérir tous les examens TDM pour les patients avec si possible la même valeur de tension d'alimentation du tube.
- 3.** De réaliser les contrôles de qualité périodiques du scanner, notamment en ce qui concerne la reproductibilité des nombres CT.
- 4.** De contrôler la constance de la courbe d'étalonnage, pour tous les scanographes, avec un des protocoles cliniques utilisés en routine, sur un fantôme équivalent eau contenant différentes hétérogénéités de densités électroniques connues représentatives des densités électroniques rencontrées en conditions cliniques.
- 5.** De respecter les tolérances national et international pour les écarts sur les valeurs d'UH, de la densité et de la dose, à savoir :

- **UH** : pour un matériau dont le nombre Hounsfield est inférieur ou égal à 100 UH, la tolérance est de  $\pm 20$  UH. Pour un matériau dont le nombre Hounsfield est supérieur à 100 UH, la tolérance est de  $\pm 50$  UH. La valeur moyenne en UH de l'eau ne doit pas s'écarter de plus de  $\pm 4$  UH de sa valeur 0 UH. L'écart entre les valeurs moyennes d'une même structure mesurée en périphérie et au centre du fantôme ne doit pas s'écarter de plus de  $\pm 4$  UH.
- **Densité électronique relative** : Thomas et al 1999, ont recommandé  $\pm 1\% \pm 0,01$  pour l'eau,  $\pm 2\% \pm 0,03$  à  $0,04$  pour les poumons avec une densité  $0,2$  à  $0,4 \text{ gr/cm}^3$  et de  $\pm 2\%$  pour l'os avec une densité  $1,3$  à  $1,8 \text{ gr/cm}^3$ . La Société Suisse de Radiobiologie et de Physique Médicale (SGSMP-1977) a recommandé une tolérance de  $0,1$  pour des tissus qui ont une densité relative  $> 1,5$  et  $0,05$  pour des tissus qui ont une densité relative  $\leq 1,5$ .
- **Dose** : Warren Kilby et al. ont montré que la tolérance de dose acceptable pour valider un plan de traitement doit être inférieure  $\pm 2\%$  pour des photons de haute énergie.

## IV.7.Conclusion du chapitre

---

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons utilisé les images CT du fantôme CIRS 062<sup>®</sup>. Elles ont été acquises avec trois protocoles cliniques et pour chaque protocole, avec trois tensions d'alimentation du tube du scanner : 80, 120 et 140 kV. Nous avons transféré les images vers le système de planification de traitement Eclipse<sup>®</sup>, sur lequel nous avons accès aux UH et à la courbe d'étalonnage du scanner. Nous avons évalué la relation entre les kV et les UH. Puis, nous avons évalué les écarts entre les UH et les densités obtenues pour les 3 protocoles cliniques par rapport aux valeurs implémentées dans le TPS. Ensuite, nous avons comparé et évalué l'incertitude sur la densité mesurée par le TPS par rapport à la densité réelle. Nous avons observé que la variation des écarts en nombre d'UH peut atteindre 500 UH pour l'os dense. Cette variation a conduit à un écart de densité relative de 1,5%. Nous avons noté que les valeurs de tolérance sur les UH ne sont pas respectées pour l'os et le poumon. Les écarts ne sont pas statistiquement significatifs avec  $n=11$ . Cela permet de confirmer l'utilisation d'une courbe d'étalonnage de référence construite à partir des valeurs moyennes des UH obtenues sur un échantillon représentatif de protocoles cliniques utilisés en routine. Cette courbe d'étalonnage permet de laisser le choix de la tension d'alimentation pour réaliser une acquisition scanner en protocole Thorax.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons implémenté trois courbes d'étalonnage pour un protocole Thorax. Nous avons acquis les images TDM du fantôme CIRS 062<sup>®</sup> avec les trois tensions : 80, 120 et 140 kV. A chaque tension nous avons associé une courbe d'étalonnage. Nous avons évalué l'impact de chaque courbe par rapport à la courbe d'étalonnage de référence, sur la planification de quatre patients présentant chacun une atteinte thoracique. Ces patients ont bénéficié d'un examen TDM avec un protocole thoracique. Nous avons évalué les écarts dosimétriques pour le PTV, les poumons sains et la moelle. Nous avons calculé et quantifié les écarts de dose liés à la prise en compte des hétérogénéités avec les différentes courbes d'étalonnage. Les variations de densité conduisent à un écart de  $\pm 0,3\%$  sur la dose délivrée. Cela démontre que la prise en compte des densités tissulaires dans le système de planification de traitement nécessite une bonne courbe d'étalonnage. Une mesure incorrecte de nombre de Hounsfield peut augmenter l'écart de dose. Nous avons observé que la dose minimale, D95%, V95% et le sigma associé à l'HDVd sont les paramètres les plus sensibles à la modification de la courbe d'étalonnage.

La mise en œuvre de la méthodologie a permis de valider l'implémentation de la courbe de calibration de référence, de vérifier la tolérance sur les UH et la dose en UM. La mise en œuvre de cette méthodologie a été intégrée en routine dans le service de radiothérapie de Grenoble pour assurer le contrôle qualité.

## Références bibliographiques

---

1. W Schneider, T Bortfeld, W Schlegel. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Phys. Med. Biol.*, 2000; 45: 459–478.
2. J Nalis, F Courbon, S Brillouet, D Marre, D Serre, V Colin, G Flouzat, O Caselles. Evaluation des paramètres et méthode de contrôle de qualité de la correction d'atténuation en tomographie par émission de positons. *Médecine Nucléaire*, 2007; 31: 235–241.
3. International Commission on Radiation Units. Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement. International Commission on Radiation Units, 1989; rapport n°44.
4. H Guan, F F Yin, J H Kim. Accuracy of inhomogeneity correction in photon radiotherapy from CT scans with different settings. *Phys. Med. Biol.*, 2002; 47 : 223–231.
5. International Commission on Radiation Units. Use of Computers in External Beam Radiotherapy Procedures with High Energy Photons and Electrons, 1987; rapport n°42.
6. C B Saw, A Loper, K Komanduri, T Combine, S H, C Scicutella. Determination of CT-to-density conversion relationship for image-based treatment planning systems, *Medical Dosimetry*, 2005; 30(3): 145-148.
7. S J Thomas. Relative electron density calibration of CT scanners for radiotherapy treatment planning. *The British Journal of Radiology*, 1999; 72 (860): 781-786.
8. A Seret, M Hoebeke. *Imagerie médicale*, éditeur: Les Éditions de l'Université de Liège, 2<sup>ème</sup> édition. ISBN: 2-87456-071-5, 2008, p.55.
9. Y Shibamoto, A Naruse, H Fukuma, S Ayakawa, C Sugie, N Tomita. Influence of contrast materials on dose calculation in radiotherapy planning using computed tomography for tumors at various anatomical regions: A prospective study. *Radiotherapy and Oncology*, 2007; 84(1): 52–55.
10. J Lees, L Holloway, M Fuller, D Forstner. Effect of intravenous contrast on treatment planning system dose calculations in the lung. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2005; 28(3).
11. J Xiao, H Zhang, Y Gong, Y Fu, B Tang, S Wang, Q Jiang, P Li. Feasibility of using intravenous contrast-enhanced computed tomography (CT) scans in lung cancer treatment planning. *Radiotherapy and Oncology*, 2010; 96(1): 73–77.
12. B Fraass, K Doppke, M Hunt, G Kutcher, G Starkschall, R Stem, J V Dyke. Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Med Phys*, 1998; 25:1773-829.
13. J Marimbert. Décision du 27 juillet 2007 fixant les modalités du contrôle de qualité interne des installations de radiothérapie externe. NOR : SJSM0721862S. JORF n°209 du 9 septembre 2007, texte n° 12, p. 148 46. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=SJSM0721862S>.
14. W Kilby, J Sage, V Rabett. Tolerance levels for quality assurance of electron density values generated from CT in radiotherapy treatment planning. *Phys. Med. Biol.*, 2002; 47 : 1485–1492 .
15. J Marimbert. Décision du 22 novembre 2007 fixant les modalités du contrôle de qualité des scanographes, NOR : SJSM0722003S. JORF n°0284 du 7 décembre 2007, texte n°56, p. 19839, Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000017575768>.

16. E Born, A F Cozzi, F Ionescu, R Kantonsspital, V Ionescu, P A Tercier. Quality control of treatment planning system for teletherapie. Société Suisse de Radiobiologie et de Physique Médicale (SGSMP), 1999 ; recommandation n°7. p7. Disponible sur : <http://www.sgsmp.ch/r07tps-e.htm>.

# Chapitre V : Passage de la technique DSP à la technique Mono- isocentrique dans le traitement du cancer de sein

## Table des matières

<b>V.1. Introduction et objectif du chapitre .....</b>	<b>209</b>
<b>V.2. Matériel et méthodes.....</b>	<b>210</b>
V.2.1. Planification de traitement.....	210
V.2.1. 1. Contourage des volumes cibles et des organes à risque.....	210
V.2.1. 2. Planification de traitement.....	210
V.2.1. 3. Mise en place de la balistique dans la technique Mono-isocentrique.....	210
V.2.1. 4. Caractéristique anatomique des patients.....	213
V.2.1. 5. Critères dosimétrique et évaluation statistique.....	215
1). Critères dosimétriques.....	215
2). Evaluation statistique.....	217
<b>V.3. Résultats.....</b>	<b>217</b>
V.3.1. Comparaison des UM totales.....	217
V.3.2. Comparaison de la répartition spatiale de la dose.....	218
1). Couverture de PTV et protection des tissus sains.....	218
2). Comparaison de dose maximum en 3D.....	219
3). Comparaison des gammas index en 3D.....	219
V.3.3. Comparaison de distribution volumique de la dose.....	221
1). Comparaison des HDV cumulatifs pour les PTV.....	221
2). Comparaison des HDV différentiels pour les PTV.....	223
3). Comparaison des HDV cumulatifs pour les OAR.....	224
V.3.4. Indices de qualité .....	225
<b>V.4. Discussion et recommandations.....</b>	<b>226</b>
V.4.1. Analyse dosimétrique et statistique.....	226
V.4.2. Limite de la technique Mono-isocentrique.....	227
V.4.3. Recommandations.....	227
<b>V.5. Conclusion.....</b>	<b>228</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>229</b>

## V.1. Introduction et objectif du chapitre

---

L'irradiation du sein et des ganglions périphériques implique la mise en œuvre d'un traitement complexe. La technique dite en DSP, actuellement utilisée dans le service de radiothérapie au CHU de Grenoble est d'une part susceptible d'entraîner des risques de sur ou sous dosages indésirables et d'autre part nécessite un temps de mise en œuvre relativement longue. En effet, elle nécessite de positionner chaque champ de traitement indépendamment. Pour cela, le manipulateur entre dans la salle après chaque champ traité. Il effectue alors le déplacement du patient pour passer d'une position d'un champ de traitement à une autre position d'un autre champ de traitement. A ce stade, il devra s'assurer que la nouvelle position du champ est conforme à la prescription. Cette technique introduit donc une incertitude de positionnement qui peut avoir un impact sur la reproductibilité du traitement.

Avec la méthode dite Mono-isocentrique, l'ensemble des champs de traitement est planifié de manière à produire une répartition de traitement adéquate avec un seul isocentre. Ainsi, une fois que le manipulateur a effectué le positionnement de l'isocentre planifié au niveau de l'isocentre de l'accélérateur, il n'a plus à intervenir sur le positionnement de la patiente. Il n'introduit donc pas de variabilité de positionnement des champs les uns par rapport aux autres. Les paramètres techniques de chaque champ sont mis en place par l'accélérateur, ce qui assure une bonne reproductibilité du traitement. De plus, le manipulateur n'a pas à entrer dans la salle entre chaque champ, ce qui réduit la durée de la séance.

Ainsi, la mise en place d'une nouvelle technique, susceptible d'une part de réduire les incertitudes de positionnement et d'autre part de réduire la durée d'une séance est un enjeu majeur pour un service de radiothérapie. La méthode dite Mono-isocentrique peut permettre d'atteindre ces objectifs.

Dans cette étude, nous allons étudier l'impact dosimétrique du passage d'une technique dite en DSP à une technique dite Mono-isocentrique pour le traitement du cancer du sein. Pour cela, nous allons évaluer s'il existe des écarts dosimétriques significatifs entre les techniques DSP et Mono-isocentrique. La validation clinique sera donc basée sur une analyse statistique des données dosimétriques.

Nous avons proposé les hypothèses suivantes :

- **Hypothèse nulle H0** : les valeurs dosimétriques « D » calculées par la technique DSP (référence) sont égales aux valeurs calculées par la technique Mono-isocentrique. Nous avons donc :  $H0 : D_{DSP} = D_{Mono}$
- **Hypothèse alternative H1**: les valeurs dosimétriques calculées par la technique DSP sont différentes des valeurs calculées par la technique Mono-isocentrique. Nous avons donc :  $H1 : D_{DSP} \neq D_{Mono}$

Le gain temporel en termes de durée de séance peut se traduire d'une part par la réduction du temps d'installation de la patiente et d'autre part par la réduction de la durée d'irradiation. Nous nous sommes intéressés à la durée de l'irradiation. Nous avons comparé pour chaque patiente le nombre total d'UM. La validation de H1 avec  $UM_{DSP} > UM_{Mono}$  présente un gain en terme de temps de l'irradiation.

### V.2.1. Planification de traitement

Nous avons choisi six cas cliniques de patientes présentant un cancer du sein. Parmi ces six cas, nous retrouvons des indications de traitement qui couvrent les différents types d'irradiation possibles: sein seul, sein + CMI et sein + CMI + aires sus claviculaires. Ceci va nous permettre d'étudier l'application de la technique Mono-isocentrique dans toutes les situations de traitement de cancer du sein.

#### V.2.1. 1. Contourage des volumes cibles et des organes à risque

Les images tomodensitométriques de chaque patiente ont été transférées sur le système de planification de traitement Eclipse<sup>®</sup>. Le radiothérapeute et le radio physicien ont délimité le volume tumoral avec des marges de sécurité et les organes à risque. Afin de prendre en compte le mouvement respiratoire de la patiente et les erreurs de repositionnement, une marge de 7mm a été mise en place autour de chacun de ces CTV.

#### V.2.1. 2. Planification de traitement

Pour chaque patient, nous avons construit deux plans de traitement, l'un avec la technique DSP et l'autre avec la technique Mono-isocentrique. Dans les deux cas, nous avons utilisé le TPS Eclipse<sup>®</sup> v.8.9. La dose a été calculée en utilisant l'algorithme PBC avec la méthode de correction Batho modifiée.

- Plan1: représente le plan de traitement DSP (plan de référence). Nous avons utilisé les unités moniteurs calculées dans ce plan pour traiter les patients.
- Plan2: représente le plan de la technique Mono-isocentrique. Dans ce plan, nous avons utilisé les mêmes données TDM que pour le plan1. La balistique du plan2 a été définie à partir des mêmes volumes que pour le plan1.

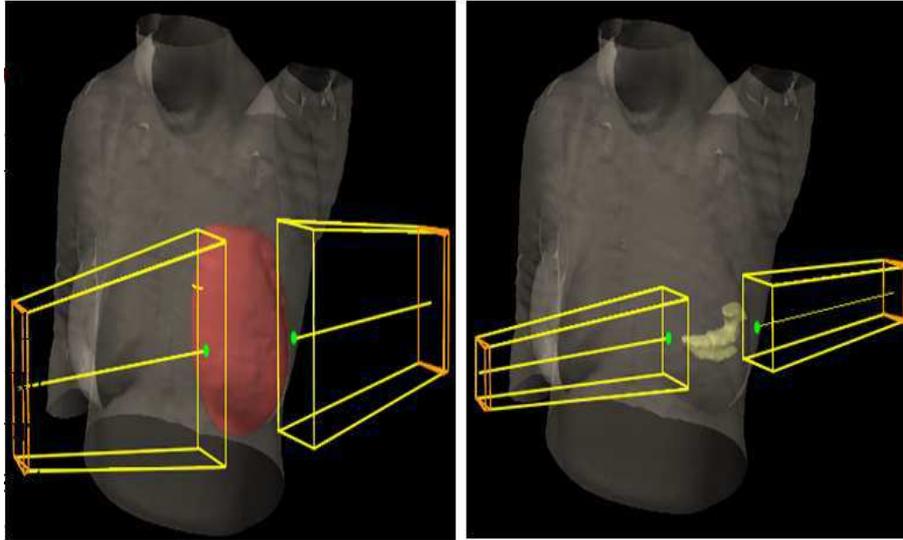
#### V.2.1. 3. Mise en place de la balistique dans la technique Mono-isocentrique

La technique DSP de traitement de la localisation mammaire, dans le service de radiothérapie au CHU de Grenoble, utilise un isocentre par faisceau de traitement. Le traitement du sein consiste à délivrer une dose homogène dans un volume dont la géométrie est très irrégulière et autour duquel nous retrouvons les organes à risques suivants : poumons, cœur et moelle épinière. Pour atteindre l'objectif clinique, un plan de traitement comporte de 2 à 7 champs d'irradiation (*Figure V.1 et V.2*). Les points d'entrée et les limites de ces champs sont marqués de manière non indélébile sur la peau de la patiente.

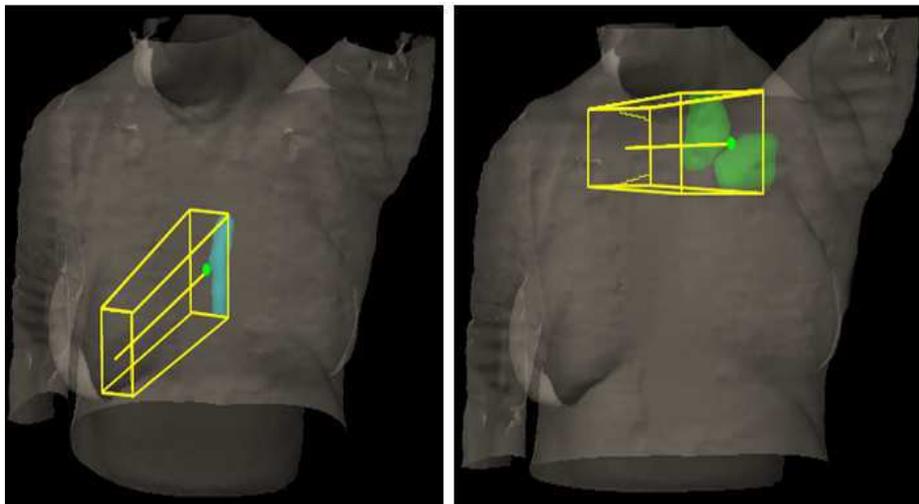
Dans la technique en DSP, comme chaque champ est en DSP, le manipulateur doit positionner chaque champ de manière indépendante. Ce qui introduit une variabilité dans le positionnement des champs les uns par rapports aux autres, pouvant ainsi créer des zones de sur ou sous dosage [1, 2].

En revanche, en technique Mono-isocentrique, il n'y a qu'un seul isocentre pour l'ensemble des champs d'irradiation. Il n'y a donc qu'un seul positionnement de l'isocentre planifié au niveau de l'isocentre de traitement. Les données techniques

des faisceaux d'irradiation : angle du bras, rotation du collimateur, taille des champs, etc, sont mises en place par l'accélérateur à partir des données du système record&verify. Cette approche, permet donc de réduire la variabilité de positionnement des champs les uns par rapport aux autres et donc d'avoir des jonctions de champ plus reproductibles [3, 4, 5, 6].



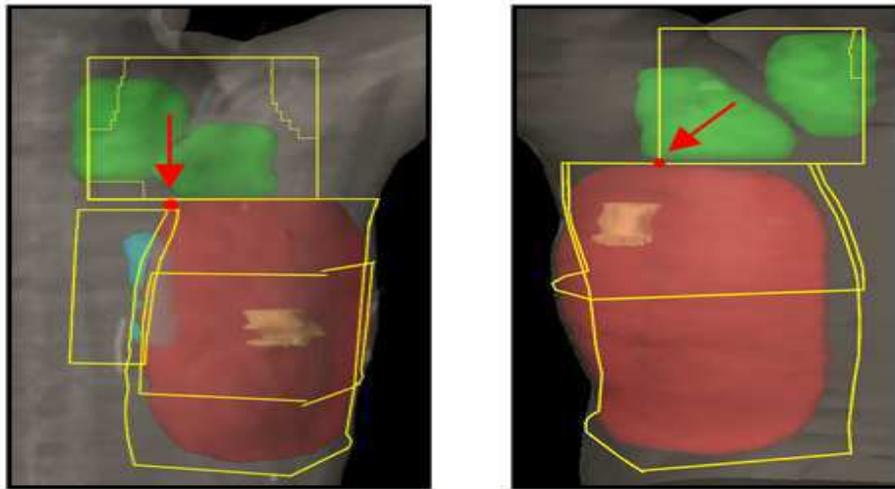
**Figure V.1 : Traitement de la glande mammaire en rouge à l'aide de deux faisceaux tangentiels opposés avec filtres en coin, auxquels peut être ajouté un complément d'irradiation (ou boost) réduit au lit tumoral en jaune. Nous avons représenté le point d'entrée de chaque faisceau par un point de couleur verte.**



**Figure V.2 : Traitement des ganglions de la chaîne mammaire interne (CMI) en bleu, par un faisceau mixte antérieur direct de photons et d'électrons. Traitement des ganglions des aires axillaires et supra-claviculaires (en vert) à l'aide d'un faisceau antérieur direct de photons.**

La technique Mono-isocentrique que nous avons mise en œuvre, est inspirée des pratiques du service de radiothérapie de l'Institut Sainte Catherine en Avignon, [7].

L'isocentre de traitement est positionné en fonction des aires anatomiques à irradier. Dans le cas du traitement de trois aires anatomiques : sein, CMI et supra-claviculaire, nous avons positionné l'isocentre unique sur la peau de la patiente, au niveau de la jonction entre les champs tangentiels, le champ de la CMI et le champ supra-claviculaire, (*Figure V.3, image de gauche*). Dans le cas du traitement de deux aires anatomiques, nous avons positionné l'isocentre unique sur la peau de la patiente, à la jonction des champs traitant ces zones (*Figure V.3, image de droite*). Les volumes cibles contourés sur les coupes TDM ont permis de placer cet isocentre de façon optimale. Il convient ensuite de définir les paramètres techniques de chaque faisceau.



**Figure V.3 : Visualisation de la position de l'isocentre unique (point rouge) sur la projection des champs d'irradiation à la peau.**

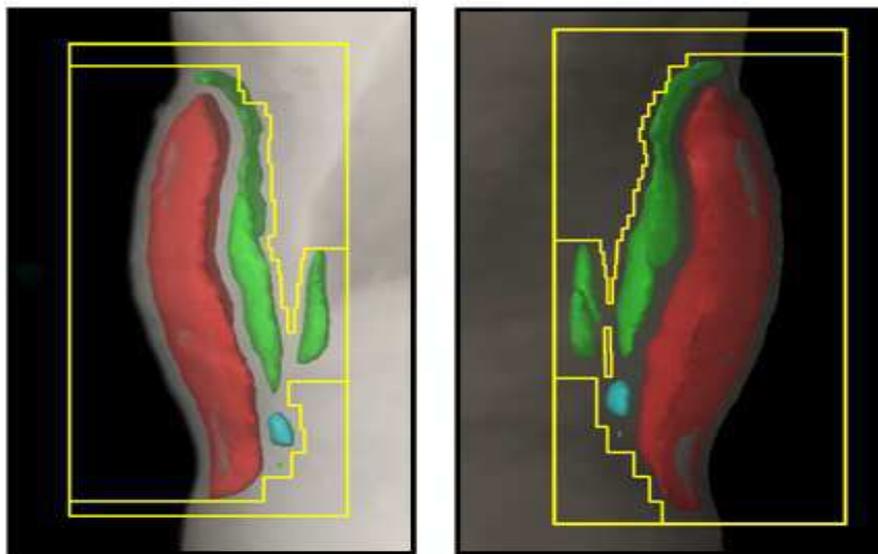
La technique de traitement Mono-isocentrique utilise les mêmes types de champs que la technique de traitement DSP. Néanmoins, avec la technique Mono-isocentrique, nous ne pouvons pas utiliser de filtres en coin. En effet, les champs tangentiels sont réalisés à partir d'un quart de la surface du collimateur (*Figure V.3*). Les filtres ayant une taille limitée, ils ne peuvent pas couvrir la totalité de la surface des champs tangentiels. Ainsi, pour obtenir une répartition homogène de la dose dans le volume cible, il convient de mettre en œuvre une technique dite « champ dans le champ » qui va permettre de compenser les inhomogénéités induites par les irrégularités de surface du sein [8, 9]. La glande mammaire est alors traitée à l'aide de deux faisceaux tangentiels opposés auxquels sont ajoutés deux faisceaux réduits qui utilisent le collimateur multi-lames (MLC) pour protéger les zones dans lesquelles la dose est déjà optimale. La forme du MLC est obtenue grâce aux beam's eye view. Les beam's eye view de la Figure V.4 présentent pour un champ tangentiel externe et un champ tangentiel interne, la projection des volumes surdosés : 111, 108 et 107% en rouge, vert et bleu respectivement. A partir de ces images, il est aisé de planifier la forme du MLC qui va permettre d'homogénéiser la répartition de dose dans le volume cible et d'éviter les points de sur dosage trop importants. Pour ces champs réduits, nous prescrivons une faible pondération.

Pour prendre en compte le mouvement respiratoire de la patiente et les erreurs de repositionnement, nous avons ajouté une marge de couverture supplémentaire de 3mm.

Tous les champs étant associés au même isocentre, ils sont réalisés à partir de demis et quarts de faisceaux non divergents aux jonctions, [8].

Chaque champ a été mis en place de façon à conformer les isodoses au volume cible, avoir une distribution de dose homogène et préserver les tissus sains environnants. Pour cela, nous avons optimisé les pondérations, l'énergie des faisceaux et la position du point de normalisation.

Pour mettre en place le plan de traitement Mono-isocentrique, nous avons utilisé des champs correspondants au mieux aux champs de la technique DSP. Cependant, nous avons veillé à ce que l'angulation du collimateur soit nulle quel que soit le champ afin de ne pas générer de recoupe en profondeur [9].



**Figure V.4 : Beam's eye view du champ tangentiel interne à gauche et du champ tangentiel externe à droite.**

#### V.2.1. 4 .Caractéristiques anatomiques des patientes

**Patiente 1** : la prescription de dose comprend 3 PTV :

- **PTV1**: prescription de 50,6 Gy à raison de 2,2 Gy par fraction pour traiter un volume localisé au sein gauche. Le plan de traitement de ce PTV est constitué de deux faisceaux de photons de 6 MV: 1 tangentiel interne et 1 tangentiel externe.
- **PTV2**: prescription de 50,6 Gy à raison de 2,2 Gy par fraction pour traiter un volume tumoral localisé aux aires ganglionnaires sus-claviculaire. Ce PTV est traité par 1 faisceau antérieur de photons de 6 MV.
- **PTV3**: prescription de 10 Gy supplémentaires, à raison de 2,5 Gy par fraction sur un volume réduit du sein. Ce PTV correspond à un *boost* délivré par 4 faisceaux de photons de 6MV: 1 tangentiel interne sans filtre, 1 tangentiel interne avec filtre, 1 tangentiel externe avec filtre et 1 tangentiel externe sans filtre.

**Patiente 2** : La prescription comprend 4 PTV.

- **PTV1**: prescription de 46,2 Gy à raison de 2,2 Gy par fraction pour traiter un volume localisé au sein. Le plan de traitement comporte 4 faisceaux de photons : 1 tangentiel interne sans filtre, 1 tangentiel interne avec filtre, 1 tangentiel externe

avec filtre et 1 tangentiel externe sans filtre. Les faisceaux avec filtre utilisent une énergie de 18 MV et ceux sans filtre utilisent du 6 MV.

- **PTV2:** prescription de 4,4 Gy à raison de 2,2 Gy par fraction pour traiter un volume réduit du sein. La même configuration de faisceaux que pour le PTV1 est utilisée pour le traitement du PTV2.
- **PTV3:** prescription de 48,3 Gy à raison de 2,1 Gy par fraction pour traiter le volume des aires ganglionnaires sus claviculaires. Le plan de traitement est réalisé avec deux faisceaux de géométrie identique mais d'énergie 6 MV et 18 MV respectivement.
- **PTV4:** prescription de 11,5 Gy à raison de 0,5 Gy par fraction pour traiter un volume réduit du sein. Ce PTV correspond à un *boost*. Le traitement est réalisé par 4 faisceaux : 1 tangentiel interne sans filtre, 1 tangentiel interne avec filtre, 1 tangentiel externe avec filtre et 1 tangentiel externe sans filtre. Les faisceaux avec filtre utilisent du 6 MV et ceux sans filtre du 18 MV.

**Patiente 3 :** la prescription de dose comprend 3 PTV :

- **PTV1:** prescription de 50,6 Gy à raison de 2,2 Gy par fraction pour traiter un volume localisé au sein droit. Le plan de traitement comporte 4 faisceaux de photon de 6 MV: 1 tangentiel interne sans filtre, 1 tangentiel interne avec filtre, 1 tangentiel externe avec filtre et 1 tangentiel externe sans filtre.
- **PTV2:** prescription de 48,3 Gy à raison de 2,1 Gy par fraction pour traiter un volume tumoral localisé aux aires ganglionnaires sus claviculaires par 1 faisceau antérieur de photons de 6 MV.
- **PTV3:** prescription de 46 Gy à raison de 2 Gy par fraction pour traiter un volume localisé à la chaîne mammaire interne. Le plan de traitement de ce volume est réalisé par deux faisceaux antérieurs : un de photons de 6 MV et un d'électrons de 6 MeV.

**Patiente 4 :** la prescription de dose comprend 2 PTV :

- **PTV1:** prescription de 50,6 Gy à raison de 2,2 Gy par fraction pour traiter un volume localisé au sein. Le plan de traitement comporte 4 faisceaux : 1 tangentiel interne sans filtre, 1 tangentiel interne avec filtre, 1 tangentiel externe avec filtre et 1 tangentiel externe sans filtre. Les faisceaux avec filtre utilisent du 6 MV et ceux sans filtre du 18 MV.
- **PTV2:** prescription de 50,6 Gy à raison de 2,2 Gy par fraction pour traiter un volume tumoral localisé aux aires ganglionnaires sus claviculaires. Le plan de traitement est réalisé avec deux faisceaux de géométrie identique mais d'énergie 6 MV et 18 MV respectivement.

**Patiente 5 :** la prescription de dose comprend 4 PTV :

- **PTV1:** prescription de 50 Gy à raison de 2 Gy par fraction pour traiter un volume localisé au sein. Le traitement consiste en 6 faisceaux de photons : 2 tangentiels internes sans filtre à 6 et 18 MV, 1 tangentiel interne avec filtre à 18 MV, 2 tangentiels externes sans filtre à 6 et 18 MV et 1 tangentiel externe sans filtre à 18 MV.
- **PTV2:** prescription de 50 Gy à raison de 2 Gy par fraction pour traiter un volume tumoral localisé aux aires ganglionnaires sus claviculaires par 1 faisceau antérieur de photons de 6 MV.
- **PTV3:** prescription de 10 Gy à raison de 2 Gy par fraction pour traiter un volume réduit du sein. Ce volume appelé *boost* est traité par 4 faisceaux : 1 tangentiel

interne sans filtre, 1 tangentiel interne avec filtre, 1 tangentiel externe avec filtre et 1 tangentiel externe sans filtre. Les faisceaux avec filtre utilisent du 18 MV et ceux sans filtre du 6 MV.

- **PTV4:** prescription de 45 Gy à raison de 1,8 Gy par fraction pour traiter un volume localisé à la chaîne mammaire interne. Il est traité par deux faisceaux antérieurs, un de photons de 6 MV et un d'électrons de 12 MeV.

**Patiente 6 :** la prescription de dose comprend 4 PTV :

- **PTV1:** prescription de 50,6 Gy à raison de 2,2 Gy par fraction pour traiter un volume localisé au sein. Le plan de traitement est constitué de 4 faisceaux de photon de 6 MV: 1 tangentiel interne sans filtre, 1 tangentiel interne avec filtre, 1 tangentiel externe avec filtre et 1 tangentiel externe sans filtre.
- **PTV2:** prescription de 46,2 Gy à raison de 2,1 Gy par fraction, pour traiter un volume tumorale localisé aux aires ganglionnaires sus claviculaire avec un seul faisceau de photons de 6MV.
- **PTV3:** prescription de 11,5 Gy à raison de 0,5 Gy par fraction, pour traiter un volume réduit du sein, le boost. La balistique d'irradiation est la même que pour le PTV1, seule la géométrie des faisceaux change.
- **PTV4:** prescription de 46,2 Gy à raison de 1,8 Gy par fraction, pour traiter un volume localisé à la chaîne mammaire interne. Il est traité par deux faisceaux antérieurs, un de photons de 6MV et un d'électron de 12MeV.

## V.2.1. 5. Critères dosimétriques et évaluation statistique

### 1). Critères dosimétriques

- **Pour les PTV**

Nous avons comparé le nombre total d'unités moniteurs calculé par chaque technique. Ensuite, nous avons comparé les répartitions spatiales de la dose. Pour cela nous avons regardé la couverture des PTV, les points froids qui sont les zones du PTV qui reçoivent une dose inférieure à 95% de la dose prescrite, les points chauds qui sont les zones du PTV qui reçoivent une dose supérieure à 107% de la dose prescrite et enfin le gamma index en 3D dont la définition est donnée au paragraphe suivant. Puis, nous avons comparé les HDV cumulatifs, les HDV différentiels, l'indice de couverture et l'indice de conformation tumoral.

- **Analyse globale**

#### **Gamma index en 3D**

Nous avons fait l'analyse gamma 3D seulement pour une patiente. Nous avons exporté la dose associée à la balistique de la patiente N°1 pour les champs sus claviculaire, boost et sein gauche. Le gamma index en 3D nous permet de comparer les distributions de dose obtenues avec les deux techniques de traitement. C'est l'algorithme PBC avec la méthode Batho Modifiée qui a été utilisé pour calculer les distributions de dose dans les deux configurations de traitement.

Nous avons appliqué la méthode proposée dans le chapitre III. Nous avons utilisé l'outil « propriétés/matrice de dose » disponible avec le TPS Eclipse® pour définir le centre, la taille et la résolution de la matrice de dose dans les trois directions de l'espace. Nous avons considéré l'isocentre de traitement utilisé pour la technique

Mono isocentrique comme point de repère pour superposer le set d'images de la technique de référence et le set d'image de la technique Mono-isocentrique. Ensuite, les piles de gammmaps sont calculées à partir de la superposition des matrices de dose.

### **Tolérance de dose et DTA**

Nous avons appliqué le seuil de tolérance utilisé en routine pour le contrôle de qualité des plans IMRT : 3% sur l'écart de dose et 3mm pour la DTA.

### **Génération de gammmaps en 3D**

Nous avons calculé les valeurs des indices gammas pour l'ensemble des matrices de dose 2D englobant le volume tumoral et les OAR. A partir des empilements de matrices 2D de dose  $D_{DSP}$  et  $D_{Mono}$ , nous avons obtenu un empilement de cartographies d'indice gamma ou gammmaps qui permet de quantifier la différence entre les distributions de dose en 3D. Nous avons attribué le signe « + » à la valeur absolue de l'indice gamma calculée, lorsque la dose calculée par  $D_{Mono}$  est  $\geq$  à la dose calculée par  $D_{DSP}$ . Nous avons attribué le signe « - » dans le cas contraire. Sur les figures présentant les résultats des gammmaps, les valeurs positives sont représentées en rouge et les valeurs négatives en bleu. Pour enlever de l'analyse les pixels de l'image situés en dehors du patient, nous avons éliminé les pixels ayant une valeur de dose proche de 0 Gy. Notre but est de connaître le pourcentage de pixels du volume du patient qui reçoivent la même irradiation, au sens du critère gamma de (3%, 3mm), avec les deux techniques. Nous avons exclu les pixels recevant une dose inférieure ou égale à 10 Gy dans l'analyse quantitative des pixels respectant le critère d'acceptabilité. Ils sont représentés en couleur vert kaki sur les gammmaps 3D.

### **Génération des Histogrammes gamma Volume (HgV) en 3D**

Nous avons généré des Histogrammes-gamma-Volume (HgV) cumulatifs qui fournissent le pourcentage de volume (voxels) couvert par une valeur gamma spécifique.

- HgV positif représente le pourcentage de volume couvert par une valeur d'indice gamma positive soit  $D_{Mono} > D_{DSP}$ .
- HgV négatif représente le pourcentage de volume couvert par une valeur d'indice gamma négative soit  $D_{Mono} < D_{DSP}$ .
- HgV total représente le pourcentage total de voxels (volume) couvert par une valeur de gamma spécifique.

- **Pour les OAR**

Nous avons comparé les doses maximales et moyennes pour la moelle, le cœur, le poumon homolatéral et le poumon controlatéral.

- **Calcul des écarts de dose en pourcentage**

Les écarts de dose entre la technique en DSP et la technique Mono isocentrique ont été calculés de la manière suivante:  $\Delta D = (D_{DSP} - D_{Mono}) * 100 / D_{DSP}$ . Dans les tables reprenant les résultats dosimétriques et statistiques, le signe positif signifie que les valeurs dosimétriques calculées par la technique actuelle ( $D_{DSP}$ ) sont supérieures aux valeurs calculées par la technique Mono isocentrique ( $D_{Mono}$ ). Inversement, le

signe négatif signifie que les valeurs dosimétriques calculées par la technique DSP sont inférieures à celles calculées par la technique Mono isocentrique ( $D_{\text{Mono}}$ ).

## 2). Evaluation statistique

Nous avons choisi un risque d'erreur alpha de 5% correspondant à un intervalle de confiance de 95%. Nous avons fait un test statistique bilatéral. La différence entre les valeurs dosimétriques est considérée comme significative si la  $p$ -value est inférieure au risque d'erreur ( $p < 0,05$ ). Les  $p$ -value inférieures à 0,05 apparaissent en vert. Nous avons réalisé le test statistique de Wilcoxon pour l'ensemble des 6 patients, soit  $n = 24$  PTV.

## V.3.Résultats

### V.3.1. Comparaison des UM totales

La Figure V.5 représente le nombre total des UM calculés par les 2 plans de traitement pour chaque patiente. Le Tableau V.1 regroupe les résultats sur l'évaluation de l'écart entre les nombres totaux d'UM calculés avec les deux techniques ainsi que l'analyse statistique sur ces valeurs, en fonction de la zone anatomique à irradier. Les écarts en pourcentage ont été calculés par rapport à la technique en DSP. La Figure V.6 représente deux diagrammes en boîtes pour les valeurs des UM. Chaque diagramme représente les résultats des 6 patients, l'un pour la technique DSP, l'autre pour la technique Mono-isocentrique. Ces diagrammes montrent les valeurs maximales, minimales, la médiane en couleur rouge, ainsi que Q1 et Q3.

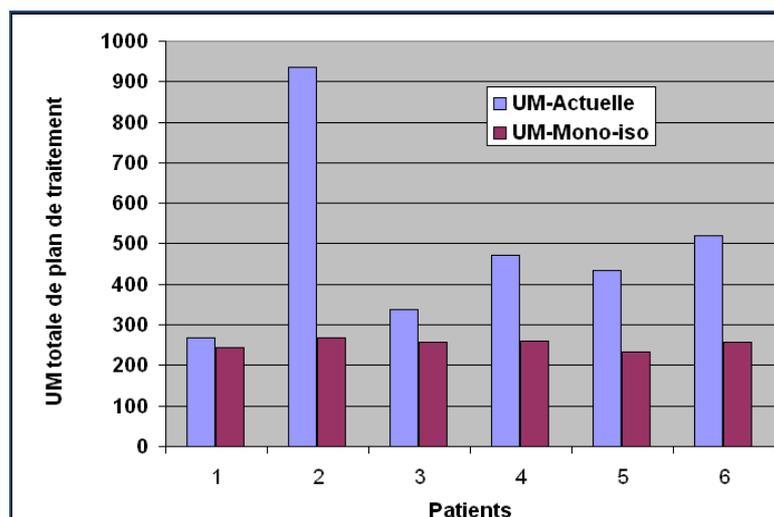
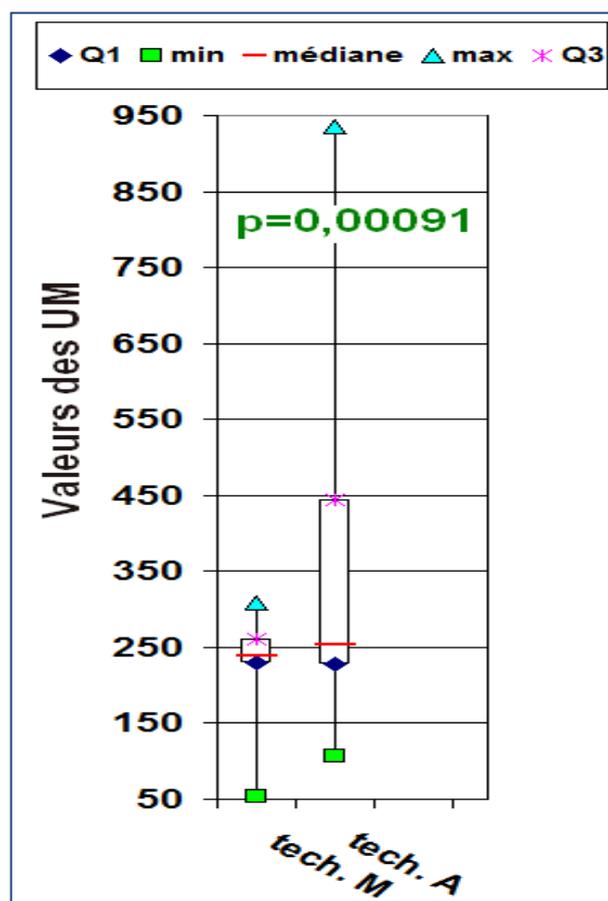


Figure V.5 : Nombres total d'UM pour chaque patiente en fonction de la technique de traitement utilisée.

$\Delta$ UM %	Glande mammaire	Boost	Sus-claviculaire	CMI photon	CMI électron
Moyenne	-40,9	-53,6	1,9	-14,5	-1
Ecart type	21,9	4,1	3	16,8	7,2
Médiane	-45,3	-53,5	1,5	-7,6	1,3
<i>p</i> -value	0,03	0,1	0,2	0,05	1

**Tableau V.1 : Ecarts entre les nombres d'UM calculés par la méthode DSP et la méthode Mono isocentrique, en fonction de la localisation du site à traiter.**

**Figure V.6 : Dispersion du nombre d'UM totale en fonction de la technique utilisée, représentée sous forme de diagramme en boîte à moustache. Sur ces diagrammes nous retrouvons : les valeurs maximales, minimales, les médianes en lignes rouge, ainsi que Q1 et Q3.**



Nous notons que quelle que soit la patiente, le nombre total d'UM est toujours inférieur en technique Mono-isocentrique. La réduction du nombre d'UM peut être très importante dans certains cas.

### V.3.2. Comparaison des répartitions spatiales de la dose

#### 1). Couverture du PTV et protection des tissus sains

Dans le plan transversal, nous avons observé que les lignes de l'isodose 100% et 95% englobent le PTV avec les deux techniques. Nous avons observé que le volume moyenne de tissu sain recevant une dose >107% avec la méthode de Mono-

isocentrique est 0,9% avec une médiane égale à zéro et un écart type de 4,5. Par contre, le volume moyen de tissu sain recevant une dose > 107% avec la méthode DSP est 1,5% avec une médiane égale à zéro et un écart type de 4,6.

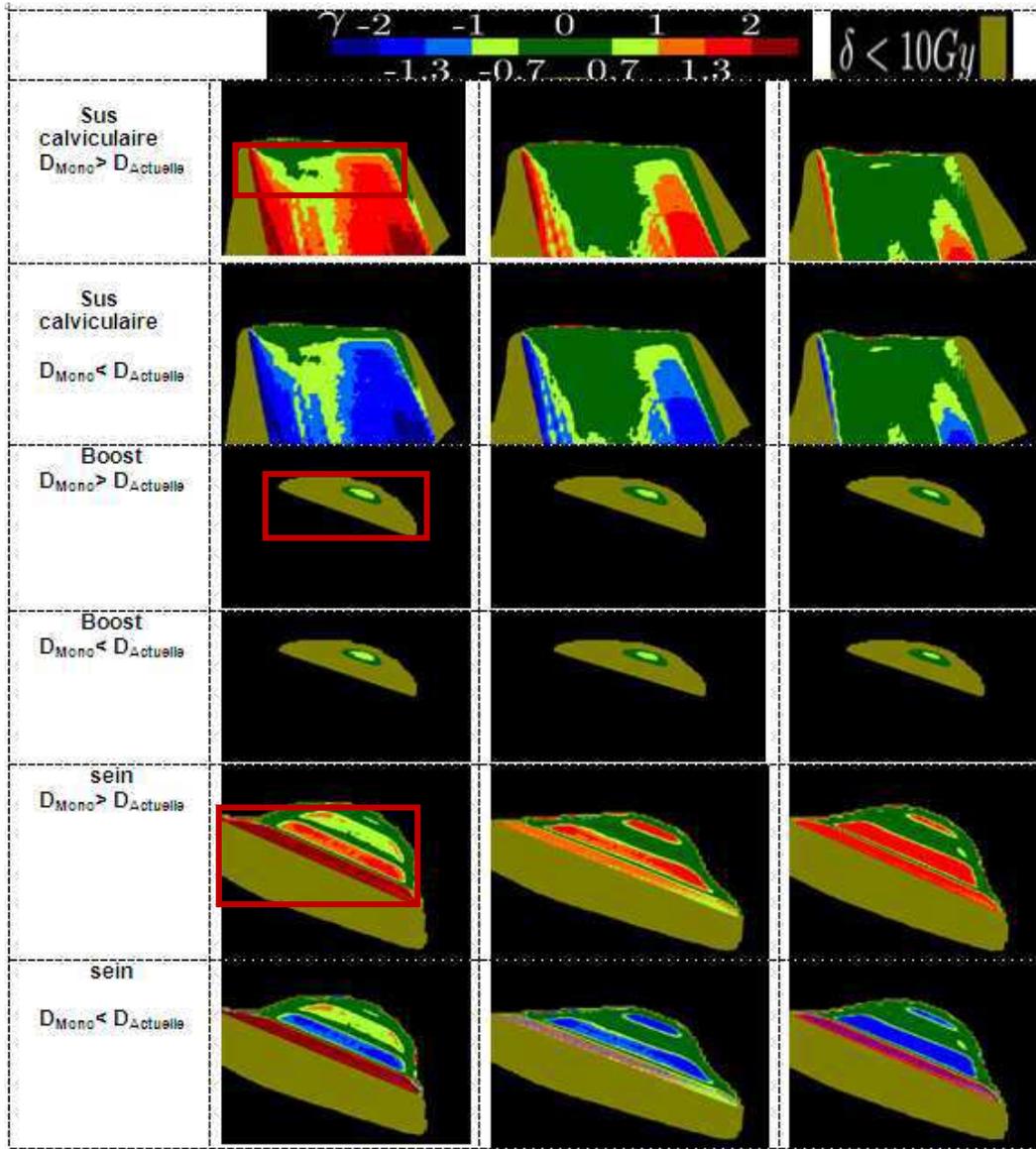
## **2). Comparaison des doses maximales en 3D**

Nous avons observé que la technique Mono-isocentrique a diminué les valeurs de la dose maximale de 2,7% en moyenne avec une médiane de (-0,6%) et un écart type de 4,8. La réduction de dose maximale en 3D n'a pas de signification statistique  $p = 0,15$ .

## **3). Comparaison des gammas index en 3D**

### **Analyse des Gammmaps 3D**

La Figure V.7 représente un échantillon des gammmaps résultant de la comparaison des deux techniques pour trois régions traitées différentes. Nous pouvons voir que  $D_{\text{Mono}}$  diffère de  $D_{\text{DSP}}$  pour de larges régions où  $\text{gamma} > 1$  pour les traitements sus claviculaire et sein en dehors des PTV respectifs. Nous avons mis en place des VOI pour la quantification des gammmaps au niveau des PTV eux-mêmes. Ainsi, au niveau des PTV eux-mêmes, nous pouvons noter que  $D_{\text{Mono}}$  diffère de  $D_{\text{DSP}}$  seulement pour de petites régions où  $\text{gamma} > 1$ .



**Figure V.7 : Un échantillon des gammmaps 3D résultants de la comparaison des deux techniques pour chaque région et leur PTV respectif.**

### Analyse des Histogrammes gamma Voxel en 3D

La Figure V.8 illustre les HgV en 3D pour la comparaison des doses calculées avec les deux techniques pour les trois régions traitées.

- Pour le traitement localisé en sus clavculaire, nous constatons que 35% du volume est couvert par une valeur de gamma  $> |1|$  dont 5% avec gamma  $> 1$  et 30 % avec gamma  $< -1$ . Ainsi, dans cette région sus clavculaire, la tolérance 95% de pixel ayant un gamma  $> 1$  est respectée avec la technique Mono-isocentrique
- Pour le traitement localisé du « boost », nous constatons que la tolérance 95% de pixel ayant un gamma  $> 1$  est respectée avec la technique Mono-isocentrique et la technique en DSP.

- Pour le traitement du sein, nous constatons que 50% du volume sont couverts par une valeur de gamma  $> |1|$  dont 35% avec gamma  $> 1$  et 15 % avec gamma  $< -1$ . Ainsi, dans le sein, la tolérance 95% de pixel ayant un gamma  $>1$  n'est respectée par aucune des deux techniques.

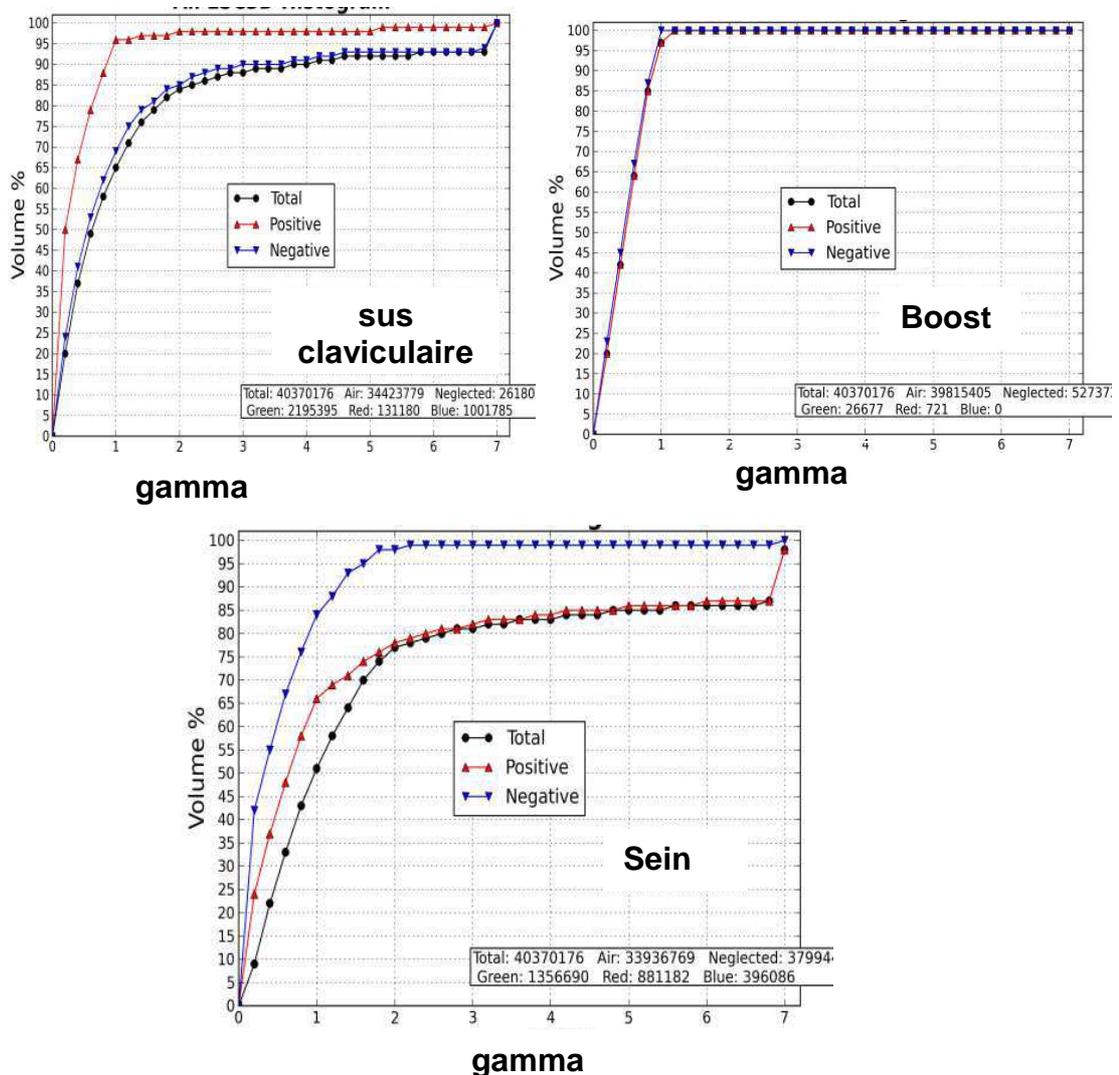
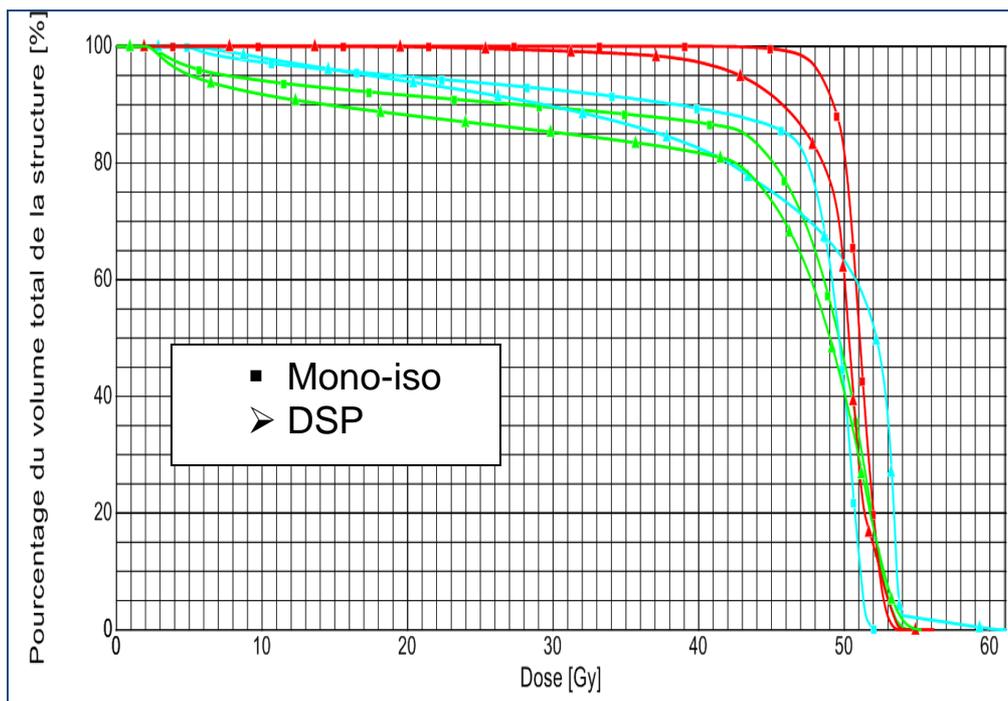


Figure V.8 : HgV pour la comparaison de dose calculée avec les deux techniques pour les trois volumes traités dans un cancer du sein.

### V.3.3. Comparaison de distribution volumique de la dose

#### 1). Comparaison des HDV cumulatifs pour les PTV

La Figure V.9 représente les histogrammes dose volume cumulatifs calculés avec les deux techniques pour trois PTV différents: sein en rouge, CMI en bleu et sus claviculaire en vert. Ces PTV correspondent à la patiente N<sup>4</sup>. Sur ces histogrammes nous constatons que les valeurs de paramètre dose/volume V95% et D95% ont été augmentés avec la technique Mono-isocentrique, ce qui représente une amélioration.



**Figure V.9 : HDV cumulatives calculées par les deux techniques DSP et Mono-isocentrique, pour les trois PTV d'une patiente : sein en rouge, CMI en bleu et sus claviculaire en vert.**

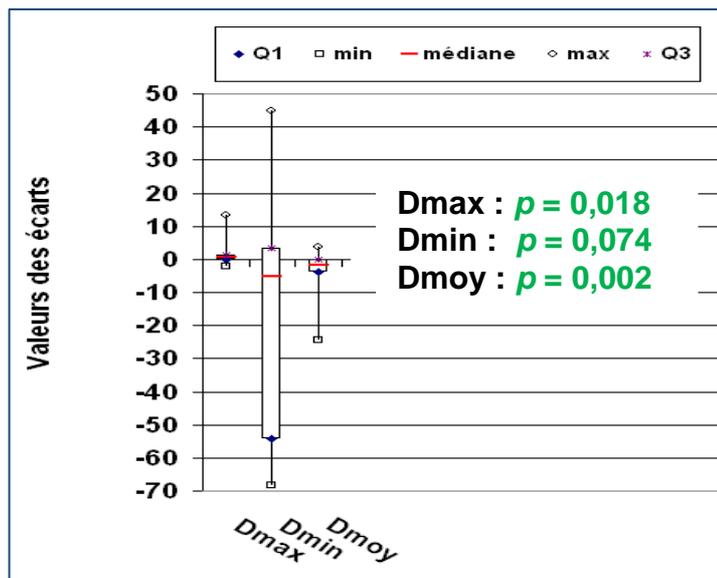
### Comparaison des doses maximales, minimales et moyennes

Le Tableau V.2 regroupe les résultats dosimétriques et statistiques obtenus pour l'ensemble de 6 patients. Il présente les écarts en pourcentage pour Dmax, Dmin et Dmoy. Nous avons observé une amélioration avec la technique Mono-isocentrique pour les doses minimales et moyennes. La Figure V.10 en boîtes représente les pourcentages des écarts pour les valeurs dosimétriques Dmax, Dmin et Dmoy. Chaque boîte représente le résultat de l'ensemble des 6 patientes. Ces diagrammes montrent les écarts maxima, minima, et médians (en rouge), Q1 et Q3.

$\Delta$ HDV %	Dose maximale	Dose minimale	Dose moyenne
Moyenne	1,5	- 78,3	- 2,8
Ecart type	3,5	184,7	5,3
Médiane	0,5	-5,2	- 1,8
<i>p</i> -value	0,02	0,07	0,002

**Tableau V.2 : Résultats dosimétriques et statistiques obtenus pour un ensemble de 6 patiente pour Dmin, Dmax et Dmoy.**

**Figure V.10 : Représentation en boîte à moustache des pourcentages des écarts pour les valeurs dosimétriques Dmax, Dmin et Dmoy. Ces diagrammes montrent les écarts maxima, minima, les médianes (lignes en rouge) ainsi que Q1 et Q3.**

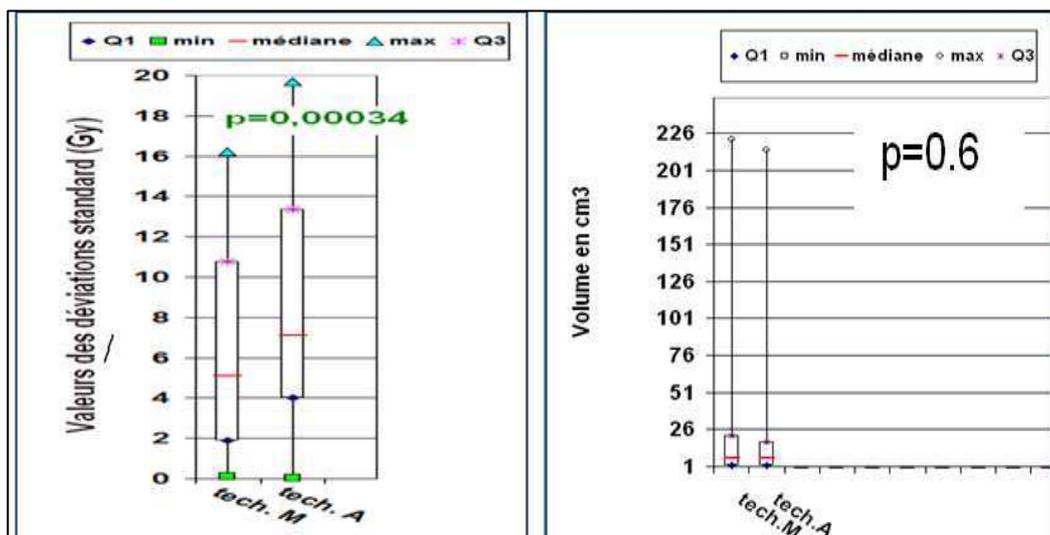


### Comparaison du volume sous dosé, de V95% et de V107%

La technique Mono-isocentrique a diminué le volume sous-dosé (la portion de PTV recevant moins de 95% de la dose prescrite) avec une moyenne de 6,6%, une médiane de 2,5% et un écart type égal à 22,3 et  $p = 0,01$ . Nous avons aussi constaté une amélioration avec la méthode Mono-isocentrique pour V95% avec  $p = 0,01$  sans qu'il existe un volume de sur-dosage. Pour V95%, nous avons observé un écart moyen de 1,3%, médiane de 2% avec un écart type de 14,4. Pour V107% nous avons observé une portion de 0,03% du volume recevant une dose  $\geq 107\%$  avec la méthode Mono-isocentrique avec une médiane égale à zéro et un écart type de 0,1. Par contre, nous avons observé une portion de volume de 0,2% en moyenne recevant une dose  $\geq 107\%$  par la technique DSP avec une médiane égale à zéro et un écart type de 0,04.

### 2). Comparaison des HDV différentiels pour les PTV

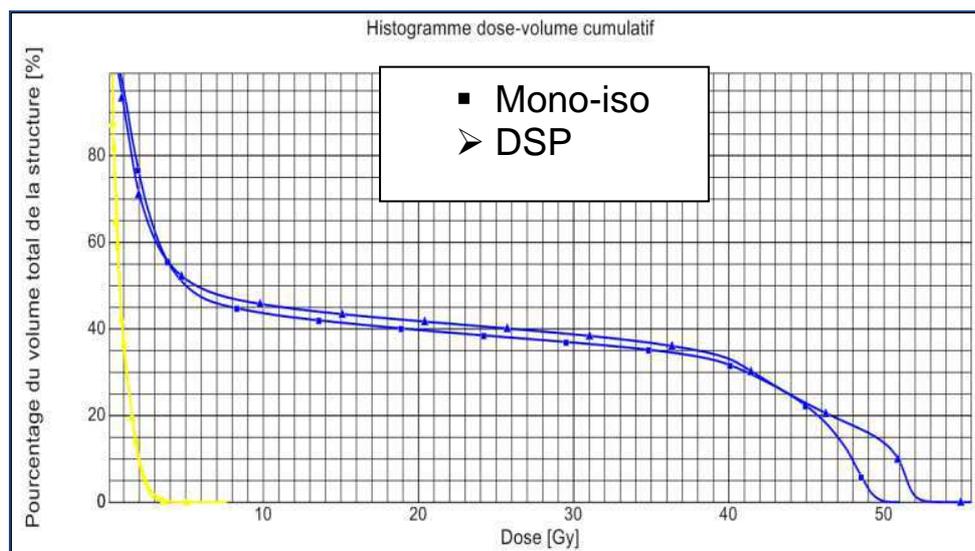
L'analyse des histogrammes dose volume différentiels a montré que la distribution de dose dans le PTV calculée avec la technique Mono-isocentrique est plus homogène qu'avec la technique DSP. Nous avons observé un écart moyen de 7,2%, une médiane de 11,4% et un écart type de 54,3. Le test Wilcoxon a montré un gain significatif avec  $p = 0,00034$ . Les valeurs moyennes des volumes PTV en  $\text{cm}^3$  recevant la dose prescrite sont supérieures avec la technique Mono-isocentrique par rapport à la technique DSP. Nous avons observé un écart moyen de 15,5%, une médiane de 1,7% et un écart type de 68,8. Le test Wilcoxon a montré que le gain dosimétrique n'est pas significatif avec  $p = 0,6$ . La Figure V.11 montre les diagrammes en boîte représentant les valeurs des déviations standards associées aux HDVd à gauche et aux valeurs de volume de PTV en  $\text{cm}^3$  recevant la dose prescrite. Ces diagrammes montrent les valeurs maximales, minimales, les médianes en lignes rouge ainsi que Q1 et Q3.



**Figure V.11 : Diagrammes en boîte à moustache relatifs à la déviation standard associée aux HDVd à gauche et aux volumes de PTV en cm<sup>3</sup> recevant la dose prescrite. Ces diagrammes montrent les écarts maxima, minima, les médianes (lignes en rouge) ainsi que Q1 et Q3.**

### 3). Comparaison des HDV cumulatifs pour les OAR

Nous avons observé que les contraintes de tolérance des organes à risque sont respectées pour la moelle et le cœur. Mais, nous avons observé que pour 5 patientes sur 6, le pourcentage de volume pulmonaire recevant 30% de la dose prescrite excède la tolérance de 20%, pour le poumon situé du côté du sein à traiter pour les deux techniques. La Figure V.12 représente les quatre histogrammes dose-volume calculés avec les deux techniques, pour le poumon homolatéral en bleu et la moelle en jaune. Le Tableau V.3 présente les écarts de dose maxima et moyens pour les OAR.



**Figure V.12 : Histogrammes dose-volume cumulatifs calculés pour le poumon homolatéral en bleu et la moelle en jaune.**

$\Delta$ HDV %		poumon homolatéral	poumon controlatéral	cœur	moelle épinière
Dose maximum	Moyenne	2,1	21,2	- 87,8	13,3
	Ecart type	4,3	50,6	206,6	34,9
	Médiane	- 2,9	-10	- 1,3	-13
	$p$ -value	0,4	0,2	0,7	0,3
Dose moyenne	Moyenne	8,2	3,0	-17,6	2,4
	Ecart type	7,1	12,8	23,1	9,9
	Médiane	-6,9	3,9	- 25,9	0,5
	$p$ -value	0,1	0,3	0,2	1

**Tableau V.3 : Ecarts de doses maxima et moyennes pour les OAR.**

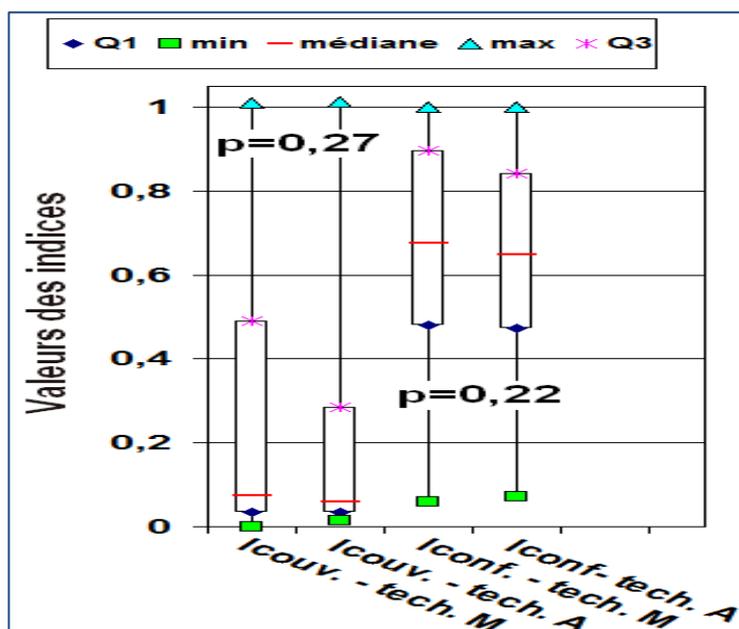
### V.3.4. Indices de qualité

Le Tableau V.4 regroupe les résultats dosimétriques et statistiques pour l'indice de couverture et l'indice de conformation. Le test de Wilcoxon a montré que les deux plans de traitement ont la même qualité dosimétrique vis-à-vis de ces indices. La Figure V.13 représente les valeurs de ces indices sous forme de boîtes. Chaque diagramme représente le résultat pour les 6 patientes. Ces diagrammes montrent les valeurs maximales, minimales, médianes (lignes rouge) ainsi que Q1 et Q3.

Indices	Indice de couverture		Indice de conformation	
	Mono-iso	DSP	Mono-iso	DSP
Moyenne	0,3	0,2	0,6	0,6
Ecart type	0,4	0,3	0,3	0,2
Médiane	0,1	0,1	0,7	0,6
$p$ -value	-	0,27	-	0,22

**Tableau V.4 : Résultats statistiques pour les index de couverture et de conformation tumorale.**

**Figure V.13 : Valeurs des indices représentés sous forme de boîtes. Chaque diagramme représente le résultat pour les 6 patientes. Ces diagrammes montrent les valeurs maximales, minimales, médianes (lignes rouge) ainsi que Q1 et Q3.**



### V.4.1. Analyse dosimétrique et statistique

La technique Mono-isocentrique présente deux avantages majeurs par rapport à la technique DSP.

D'une part, les champs de traitement étant réalisés par des demis ou des quarts de faisceaux non divergents aux jonctions, il ne peut y avoir de recoupe ou espacement sans que ceux-ci aient été planifiés.

D'autre part, le positionnement de l'isocentre planifié au niveau de l'isocentre de l'accélérateur est réalisé une seule fois en début de séance, réduisant ainsi la durée de celle-ci.

Nous avons observé que la durée d'irradiation de chaque patiente est réduite avec la technique Mono-isocentrique, (*cf Figure V.5*). En effet, la durée d'irradiation est significativement plus courte avec la méthode Mono-isocentrique  $p = 0,0009$ , que celle avec la technique de traitement en DSP. En distinguant la localisation des PTV, nous avons constaté que la diminution du temps d'irradiation est principalement obtenue au niveau des faisceaux tangentiels qui traitent la glande mammaire. **Le nombre d'UM à délivrer pour obtenir une même dose à la glande mammaire a été réduit, parce que la technique Mono-isocentrique n'utilise pas de filtres en coin.** Ceci est d'autant plus vrai que le nombre d'UM délivré par les faisceaux « champ dans le champ » est très faible (environ 10 UM), [9].

L'analyse des histogrammes dose-volume cumulatifs pour l'ensemble des 6 patientes a montré une amélioration significative ( $p < 0,05$ ) avec la technique Mono-isocentrique pour les doses maximales et moyennes. En distinguant les PTV, nous avons constaté une amélioration significative des doses maximales et moyennes du PTV situé dans la région supra-claviculaire et de la dose moyenne de la glande mammaire.

L'analyse des histogrammes dose-volume différentiels pour l'ensemble des 6 patientes a montré une amélioration significative de l'homogénéité de la dose délivrée au volume cible avec la technique Mono-isocentrique. Nous avons constaté aussi que la médiane ainsi que Q1 et Q3 de la technique Mono-isocentrique sont inférieurs aux valeurs de la médiane, de Q1 et de Q3 de la technique DSP (*cf Figure V.11*). En distinguant les PTV, nous avons constaté que les  $p$ -value relatives aux PTV glande mammaire et supra-claviculaire sont inférieures à 0,05. Ceci peut permettre de dire que l'utilisation de la technique « champ dans le champ » a permis d'homogénéiser la distribution de dose dans ces PTV.

La conformation des champs aux volumes cibles a été faite en respectant les tolérances de dose aux OAR rencontrés tels que la thyroïde, la trachée, la moelle épinière et le plexus brachial.

Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative ( $p > 0,05$ ) pour les indices de qualité et de préservation des organes à risque. Nous avons ainsi validé l'hypothèse  $H_0$  qui dit qu'il n'y a pas de gain dosimétrique sur ces paramètres. Ceci étant, s'il n'y a pas de gain dosimétrique, il n'y a pas non plus dégradation de la

qualité de traitements. Enfin, les surdosages de plus de 107% des tissus sains et à l'intérieur des volumes cibles sont très faibles voire inexistantes pour les deux techniques. La valeur moyenne de volume surdosé dans les tissus sains reste inférieure à 1% avec la méthode Mono isocentrique et 1,6% avec la méthode DSP.

#### **V.4.2. Limite de la technique Mono-isocentrique**

Nous avons été confrontés à une limite de la technique Mono-isocentrique lors de la mise en place de la balistique. La taille des champs est limitée à la demi-ouverture maximale des mâchoires du collimateur, soit 20cm de part et d'autre de l'isocentre. Ceci peut être gênant pour traiter la limite inférieure de la glande mammaire.

#### **V.4.3. Recommandations**

Pour vérifier la mise en place de la technique Mono-isocentrique nous recommandons :

- 1.** De placer le point de normalisation à au moins 1 cm des lames du collimateur pour chaque champ. Le but est d'éviter de se trouver dans les zones de pénombre.
- 2.** D'utiliser un champ carré équivalent supérieur à 4cmx4cm à la DSA. En deçà, la machine n'a pas été modélisée. Donc, nous ne pouvons pas garantir la justesse du calcul.
- 3.** D'utiliser la technique « champ dans le champ » pour avoir une distribution homogène de dose dans le PTV.
- 4.** D'effectuer un double calcul d'unités moniteur avec le logiciel Radcalc<sup>®</sup>. Le calcul avec Eclipse<sup>®</sup> est validé si l'écart entre le nombre d'UM calculé par Radcalc<sup>®</sup> et par Eclipse<sup>®</sup> est inférieur à 5%.
- 5.** De vérifier le respect des contraintes de dose aux volumes cibles et aux organes à risques. Pour les volumes cibles, la dose calculée doit être comprise entre 95% et 107% de la dose prescrite. C'est-à-dire que:  $95\% < \text{Dose au PTV} \leq 107\%$ . Ce qui revient à dire que l'isodose 95% doit englober le volume tumoral et que la dose maximale doit être inférieure à 107%. Pour les organes à risque, vérifier les contraintes de dose en utilisant les histogrammes dose-volume de chaque organe.

## V.5. Conclusion

---

Dans ce chapitre, nous avons évalué les gains dosimétriques et temporels de la technique Mono-isocentrique par rapport à la technique DSP. Nous avons observé que la technique Mono-isocentrique offre une meilleure homogénéité de répartition de la dose délivrée aux volumes cibles. Nous avons constaté la même qualité de plan de traitement avec les deux techniques, une préservation identique pour les tissus sains et les OAR,  $p > 0,05$ . Enfin, la durée de la séance de traitement est réduite avec la technique Mono-isocentrique car la durée du positionnement ainsi que la durée de l'irradiation sont réduites. La mise en place de la technique Mono-isocentrique est donc envisageable dans le service de radiothérapie.

## Références bibliographiques

---

1. E E Klein, M Taylor, M M Lorentz, D Zoeller, W Umfleet. A Mono isocentric technique for breast and regional nodal therapy using dual asymmetric jaws. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*,1994; 28: 753-760.
2. M H M Idzes, O Holmberg, B J Mijnheer, H Huizenga. Effect of set-up uncertainties on the dose distribution in the match region of supraclavicular and tangential breast fields. *Radiother. Oncol*, 1998; 46(1): 91-98.
3. M G Marshall. Three-field isocentric breast irradiation using asymmetric jaws and a tilt board. *Radiother. Oncol*,1993; 28 : 228-232.
4. U F Rosenow, E S Valentine, L W Davis. A technique for treating local breast cancer using a single set-up point and asymmetric collimation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, 1990; 19(1): 183-188.
5. G Conte, O Nascimben, G Tureato, R Police, M B Idi, L M Belleri, F Bergoglio, F Simanato, I Stea, F Bugin, N Bortot. Three-field technique for breast evaluation using individualized shielding blocks. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*,1988. 14 : 1299-1305.
6. X Q Lu, S Sullivan, T Eggleston, E Holupka, M Bellerive, A Abner, C C Lamb, A Lee. A three-field breast treatment technique with precise geometric matching using multileaf collimator-equipped linear accelerators. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, 2003; 55 (5): 1420-1431.
7. R Ozeer, L Aimard, M Alfonsi, C Altschuler, J B Paoli, J L Entat. Techniques mono-isocentriques dans les cancers des VADS et les cancers du sein : mise en œuvre. *Oncologie*, 2007; 9: 428-434.
- 8 K K Murthy, S S Sivakumar, C A Davis, R Ravichandran, K Ghamrawy. Optimization of dose distribution with multi-leaf collimator using field-in-field technique for parallel opposing tangential beams of breast cancers. *Med. Phys*, 2008 ; 33 (2) : 60-63.
9. S Fayolle, J Y Giraud, I G Flandin. Etude dosimétrique du traitement du cancer du sein par la technique de l'isocentre unique. Rapport de stage, discipline : Master 2 de physique médicale, Université Joseph Fourier, Grenoble 1, soutenue le 09.09.2011.

## Conclusion générale et perspectives

---

Nous avons conduit une démarche applicable au sein d'un service de radio physique ou de radiothérapie pour assurer de manière sécurisée le passage d'une technique à une autre. Nous avons mis en œuvre une méthodologie originale. L'objectif de cette méthode est d'une part de mettre en évidence des paramètres dosimétriques permettant d'analyser un traitement et d'autre part d'identifier les écarts qui pourraient exister entre des techniques. Ceci nous a permis de quantifier les écarts de dose et de mettre en évidence les paramètres qui ont un impact sur le calcul de dose et qui conduisent à des différences entre une méthode de référence et une modification par rapport à cette méthode de référence. Nous nous sommes intéressés à différents types de situations : changement d'algorithme de calcul de dose, validation des paramètres d'acquisition au scanner et changement d'une technique d'irradiation.

Nous avons pris en compte un maximum de paramètres dosimétriques dans la réalisation de cette étude, tels que la distribution spatiale de la dose, les HDV cumulatifs et différentiels, les indices dosimétriques. La validation d'une nouvelle technique est réalisée à partir de l'analyse des informations dosimétriques pour les PTV et les OAR. Nous avons développé une méthode pour comparer l'indice Gamma en 3D à l'aide du logiciel gLSC3D développé par Marguet et Da Silva. Elle permet de donner des informations chiffrées tels que le nombre de voxel hors ou dans une tolérance donnée et de quantifier la différence entre les distributions spatiales de dose (gammmaps). Bien entendu, plus l'étude dosimétrique est complète, plus cela permettra de maîtriser les incertitudes liées à la modification de la technique de référence. L'application de cette méthode nous a permis de montrer les modifications de la distribution de dose avec une nouvelle technique par rapport à la technique de référence.

Les algorithmes disponibles sur nos systèmes de planification de traitement ont été évalués pour différentes localisations tumorales. Nous avons réévalué les paramètres dosimétriques en cas de prise en compte des hétérogénéités tissulaires avec les trois méthodes de correction et sans correction avec l'algorithme PBC et l'algorithme Clarkson. Les méthodes de corrections étudiées dans ce travail ont produit des calculs de doses en UM de valeurs différentes par rapport à l'algorithme de référence PBC sans correction. Ces méthodes ont calculé une dose qui peut être 5% inférieure pour le thorax, et  $\pm 1\%$  pour le cas de tumeurs localisées dans un environnement de densité supérieure ou égal à l'eau tels que la prostate, le sein, l'ORL et l'encéphale. La méthode gamma 3D a permis de comparer la couverture du PTV entre les différentes méthodes. Nous avons observé que les trois méthodes de correction associées à l'algorithme PBC ont calculé des distributions de dose qui peuvent différer de plus de 3mm et 3%.

La réduction de dose de 5% dans le cas du thorax signifie que la dose délivrée sera inférieure de 5% à la dose antérieurement délivrée. Les conséquences possibles sont soit un sous-dosage d'une partie du volume cible soit un surdosage d'une partie de poumon qui est un organe critique. Nous avons constaté que l'écart de dose varie en fonction des régions qui peuvent être soit à faible gradient soit à fort gradient.

L'écart de 5 % sera à ajouter aux incertitudes de dose liées à la réalisation de la radiothérapie qui commence avec l'étalonnage du faisceau et qui finit avec la réalisation du traitement. Cela impliquerait un niveau de précision supérieure pour compenser ces différences.

Par conséquent, le radiothérapeute doit s'assurer que sa prescription de dose est réalisée de manière exacte et que la délivrance de la radiothérapie est faite avec un niveau de précision acceptable. La dose délivrée réellement au volume tumoral ou aux organes critiques doit être contrôlée avec une précision de quelques pourcents. ***Ainsi nous avons recommandé d'augmenter la dose prescrite de 5% pour traiter les localisations thoracique lors de passage de PBC sans correction, aux méthodes avec corrections : BM, BPL et ETAR, et de garder la dose prescrite habituelle lors du passage de l'algorithme Clarkson, à l'algorithme PBC sans correction.***

L'algorithme de calcul de dose est l'outil qui permet au radiothérapeute de prendre conscience de la répartition de dose qui sera délivrée dans le patient. A partir de cette information, le radiothérapeute bâtit son expérience clinique en comparant résultats cliniques et dosimétries planifiées. L'intégration d'un nouvel algorithme de calcul de dose peut modifier cette relation et nécessite donc une démarche conjointe entre les physiciens médicaux et les radiothérapeutes pour en maîtriser les nouveaux paramètres. L'utilisation d'algorithmes de calcul de dose capables de calculer la dose de manière plus réaliste et avec une plus haute précision, doit se faire en maîtrisant les limites du calcul et en adaptant la prescription médicale à la nouvelle modalité pour conserver l'efficacité attendue des traitements, sans engendrer de conséquences néfastes pour les patients. Ce n'est que sur la base de l'expérience clinique acquise avec les nouvelles informations dosimétriques que l'évolution de la prescription pourra se poursuivre, ceci afin d'éviter de modifier les résultats thérapeutiques et d'augmenter la toxicité.

L'amélioration des techniques en radiothérapie permet d'augmenter la probabilité de contrôle local des tumeurs sans augmenter la probabilité de complication des tissus sains. L'application de la méthodologie que nous proposons permet d'analyser à priori les écarts pouvant découler d'une modification technique d'un traitement. C'est indiscutablement un élément de sécurité et de qualité des traitements.

## Perspectives de travaux

### **Etude expérimentale**

Les résultats dosimétriques de cette étude sont basés sur la dose calculée par deux TPS. Une validation de ce résultat pourrait être faite grâce à des mesures directes de la dose sur des dispositifs expérimentaux afin de comparer les doses calculées et mesurées, par exemple dans un fantôme équivalent thorax. Ces mesures pourraient être faites à l'aide d'une chambre d'ionisation ou de TLD. Nous pourrions irradier le fantôme avec une balistique « standard » de traitement conformationnelle du thorax et comparer les doses mesurées à celles calculées. Le même type de validation pourrait être fait en ce qui concerne la technique Mono-isocentrique de traitement du sein.

### **Optimisation de traitement en radiothérapie**

Cette méthodologie nous permettra de compléter notre démarche d'optimisation de traitement. Une prochaine étape pourrait être de comparer l'impact des deux énergies 6 et 18 MV pour optimiser le traitement en radiothérapie pulmonaire.

### **Implémentation de la méthode de Monte Carlo**

Le calcul par simulation de Monte Carlo sera certainement intégré dans quelques années dans la routine clinique. Cette méthode de calcul utilise un algorithme qui est proche de la réalité physique des interactions. Elle donne des résultats dosimétriques différents par rapport aux algorithmes conventionnels. Nous pourrions utiliser notre méthodologie pour évaluer l'impact de la méthode de Monte Carlo lorsque celle-ci sera disponible dans le Service.

## Productions scientifiques

---

1. Abdulhamid Chaikh, Jean-Yves Giraud, Jacques Balosso 2010. Prise en compte des hétérogénéités tissulaires, impacts dosimétriques pour la planification et la réalisation des traitements. 21eme Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ; 2010. doi:10.1016/j.canrad.2010.07.468
2. Abdulhamid Chaikh, Jean-Yves Giraud, Jacques Balosso. The effects of tissue inhomogeneities on dose distributions and consequences for treatment planning in radiotherapy. The 26th Symposium of the Belgian Hospital Physicists Association BHPA in Charleroi; 2011.  
[http://www.bhpa2011.be/images/bhpa2011\\_programme.pdf](http://www.bhpa2011.be/images/bhpa2011_programme.pdf).
3. Abdulhamid Chaikh, Jean-Yves Giraud, Jacques Balosso. Méthodologie d'évaluation de l'impact dosimétrique et clinique du changement d'algorithme de calcul de dose en radiothérapie. 50<sup>eme</sup> journées scientifique de la Société Française de Physique médical ; 2011. [www.sfpm.fr/js/2011](http://www.sfpm.fr/js/2011)
4. Abdulhamid Chaikh, Jean-Yves Giraud, Jacques Balosso. A Methodology for Evaluating the Clinical and Dosimetric Impacts Resulting From the Change of a Calculation Algorithm in Radiotherapy; 2011. Medical physics, vol.38, No.6, June 2011.SU-E-T-755.
5. Abdulhamid Chaikh, Jean-Yves Giraud, Jacques Balosso. Méthodologie d'évaluation de l'impact dosimétrique et clinique du changement d'algorithme de calcul de dose en radiothérapie. 22eme Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Vol 15-N°6-7-octo bre 2011. P. 431-640.  
Doi : 10.1016/j.canrad.2011.07.151.
6. Abdulhamid Chaikh, Jean-Yves Giraud, Jacques Balosso 2011. Methodology to assess the clinical and dosimetric impacts resulting from the change of a calculation algorithm in radiotherapy, (**en cours**)
7. Abdulhamid Chaikh, Jean-Yves Giraud , Jacques Balosso. A method to evaluate the effect of the tension tube on Hounsfield Unit, relative electronic density and radiotherapy treatment plan, (**en cours**).
8. AChaikh, S Fayolle, I-G. Flandin, M Marguet, D Da Silva, N. Docquiere, J Balosso, J-Y Giraud. Evaluation dosimétrique et statistique pour deux techniques d'irradiation de cancer du sein : mono- isocentrique et technique distance source -peau constante, (**en cours**).

